

## 蛋白激酶 B 抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展

顾丽慧<sup>1</sup>, 刘汝贵<sup>1</sup>, 郑劲草<sup>1</sup>, 尤铁宾<sup>1</sup>, 张宇弛<sup>1</sup>, 刘伟<sup>2</sup>

<sup>1</sup>河北医科大学 基础医学院, 河北石家庄 050051; <sup>2</sup>河北医科大学 基础医学院免疫教研室, 河北省重大疾病的免疫机制及干预重点实验室, 河北石家庄 050017

**摘要:** 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)—蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt/PKB)—哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路在乳腺癌发生发展过程中处于异常激活状态, 诱导乳腺癌细胞的增殖与分化。目前, 针对该通路的分子靶向治疗成为肿瘤领域的研究热点, 部分 Akt 抑制剂已处于乳腺癌治疗的临床试验中。Akt 抑制剂包括广谱 Akt 抑制剂、选择性 Akt 抑制剂及 PI3K/Akt 双重抑制剂。本文主要总结 Akt 分子靶向抑制剂在乳腺癌治疗方面的研究进展, 以期为后续研究提供参考。

**关键词:** 乳腺癌; PI3K-Akt-mTOR 信号通路; Akt 抑制剂; 靶向治疗; 肿瘤免疫学

**中图分类号:** R 730.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2021)04-0456-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.04.018

**网络出版时间:** 2021-04-28 16:40

**网络出版地址:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20210428.0925.004.html>

**引用本文:** 顾丽慧, 刘汝贵, 郑劲草, 等. 蛋白激酶 B 抑制剂在乳腺癌治疗中的研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (4): 456-459.

### Research advances in Akt inhibitors in treatment of breast cancer

GU Lihui<sup>1</sup>, LIU Rugui<sup>1</sup>, ZHENG Jingcao<sup>1</sup>, YOU Tiebin<sup>1</sup>, ZHANG Yuchi<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Basic Medical College, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China; <sup>2</sup>Department of Immunology, Basic Medical College, Hebei Medical University/Key Laboratory of Immune Mechanism and Intervention on Serious Disease in Hebei Province, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China

Corresponding author: LIU Wei. Email: liuweihebmu@hebmu.edu.cn

**Abstract:** Abnormally activation of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)-protein kinase B (Akt/PKB)-mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway in breast cancer can induce proliferation and differentiation of breast cancer cells. At present, molecular targeted therapy for this pathway has become a hot spot in the cancer research field, and some Akt inhibitors have entered in clinical trials of breast cancer. Akt inhibitors include broad-spectrum Akt inhibitors, selective Akt inhibitors and PI3K/Akt dual inhibitors. This article summarizes the research progress of Akt molecular targeting inhibitors in the treatment of breast cancer, in order to provide evidences for further research.

**Keywords:** breast cancer; PI3K-Akt-mTOR signal pathway; Akt inhibitor; targeted therapy; tumor immunology

**Cited as:** Gu LH, Liu RG, Zheng JC, et al. Research advances in Akt inhibitors in treatment of breast cancer [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (4): 456-459.

乳腺癌发病率逐年增高且发病年龄趋于年轻化, 已跃居女性恶性肿瘤的首位, 是导致女性死亡的第二大原因, 严重危害女性健康<sup>[1-2]</sup>。乳腺癌发病主要与磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)—蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt/PKB)—哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian

target of rapamycin, mTOR) 通路的过度激活有关, 该通路的过度激活可引发乳腺癌细胞的转移和扩散, 从而发生不可逆的损害<sup>[3]</sup>。因此靶向抑制该通路中的关键效应因子 Akt 可以有效抑制乳腺癌细胞的生长增殖, 发挥抗乳腺癌的作用<sup>[4]</sup>。本文对 Akt 分子靶向抑制剂在乳腺癌治疗方面的研究进展进行综述, 以期为后续研究提供参考。

### 1 PI3K-Akt-mTOR 通路

PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶, 与癌基因的产物密切相关。PI3K 根据结构和功能不同分为 I 型、II 型和 III 型, 其中 I 型与肿瘤的发生发展有关<sup>[5]</sup>。PI3K 通过 G-蛋白偶联受体或酶联型受体被激活, 激活的 PI3K 使其底物 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇磷酸化为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇, 使信号通

收稿日期: 2020-08-03

基金项目: 河北省科技计划项目 (152777201); 河北省博士后科研项目择优资助项目 (B2015003029)

Supported by the Science and Technology Program of Hebei Province (152777201); the Advanced Postdoctoral Scientific Research Program of Hebei Province (B2015003029)

作者简介: 顾丽慧, 女, 学士。研究方向: 肿瘤免疫学。Email: 1640136763@qq.com

通信作者: 刘伟, 男, 博士, 副教授。Email: liuweihebmu@hebmu.edu.cn

路活化<sup>[6-7]</sup>。

Akt 因与致小鼠白血病的病毒癌基因 v-Akt 高度同源,故名 Akt;又因其激酶活性区的氨基酸序列与蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA) 和 PKC 高度类似,故又称 PKB,是 PI3K 主要下游效应分子<sup>[8]</sup>。Akt 家族的成员有 Akt1、Akt2、Akt3 三个亚型,又分别称为 PKB $\alpha$ 、PKB $\beta$ 、PKB $\gamma$ ,三个 Akt 亚型结构相似,都具有三个功能不同的结构区域<sup>[9]</sup>。Akt1 主要分布于心、脑和肺中,发挥抑制细胞凋亡的作用;Akt2 主要分布于卵巢、乳腺和胰腺中,在葡萄糖代谢方面起着关键作用;Akt3 主要分布于大脑、心脏和肾中,主要影响脑的发育<sup>[10]</sup>。磷酸化的 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇可与 Akt 的 PH 结构域结合,使 Akt 从细胞质转移到细胞膜并与 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(3-phosphoinositide-dependent kinase-1, PDK1) 结合,进而 Akt 的苏氨酸和丝氨酸位点分别被 PDK1 和 mTORC2 磷酸化,最终完全激活 Akt<sup>[11]</sup>。作为 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的中心, Akt 可激活并调控众多激酶靶点,包括通过磷酸化多种细胞蛋白,如激酶、肿瘤抑制因子等促进乳腺癌细胞生长、抑制其凋亡<sup>[12]</sup>。

mTOR 是 Akt 下游重要效应分子之一,包括两种结构功能不同的蛋白复合物——mTORC1 和 mTORC2。mTORC1 被 Akt 激活后磷酸化下游两个分子,即真核细胞转录起始因子结合蛋白 1 和核糖体蛋白<sup>[6]</sup>。核细胞转录起始因子结合蛋白 1 磷酸化后与真核细胞转录起始因子分离失活,分离的真核细胞转录起始因子与翻译分子结合,启动蛋白质的翻译;而核糖体蛋白磷酸化后可促进蛋白质的合成<sup>[13]</sup>。

虽然目前乳腺癌发病的确切机制尚不清楚,但研究已证实乳腺癌的发生与 PI3K-Akt-mTOR 信号转导通路的过度激活密切相关<sup>[14]</sup>。因此靶向抑制 Akt 的表达,阻断该信号通路,可达到抗乳腺癌的效果。

## 2 Akt 抑制剂

目前针对 PI3K-Akt-mTOR 通路的早期药物研发已取得了一定成果,美国食品及药物管理局已批准 mTOR 抑制剂 Everolimus、PI3K 抑制剂 Alpelisib 用于治疗乳腺癌<sup>[15-16]</sup>。但 Akt 抑制剂尚处于临床药物开发阶段。Akt 抑制剂包括抑制 Akt 三个亚基的广谱 Akt 抑制剂、针对特定亚基的选择性 Akt 抑制剂及 PI3K/Akt 双重抑制剂。下面分别介绍处于临床试验阶段的 Akt 分子靶向抑制剂在治

表 1 用于乳腺癌治疗的 Akt 靶向抑制剂

抑制剂	抑制剂选择性比较				临床阶段	参考文献
	Akt	Akt1	Akt2	Akt3 PI3K		
Akt 抑制剂						
Ipatasertib (GDC-0068)	√	++++	++	+++	III	[17-21]
Capivasertib (AZD5363)	√	++++	+++	+++	II	[22-25]
CCT128930				+++	I	[27-28]
Akti-1/2		++	+	+	-	[29-31]
BAY1125976		+++	++	+	-	[32-33]
Akt/PI3K 双重抑制剂						
Miltefosine	√				√	IV [35-37]

疗乳腺癌方面的相关研究进展(表 1)。

**2.1 广谱 Akt 抑制剂 Ipatasertib(GDC-0068)** 是癌症中经常被激活的 Akt 选择性抑制剂,可抑制 Akt 的三种同工型,在临床前肿瘤模型中表现出良好的抗肿瘤活性<sup>[17]</sup>。在具有多种遗传背景的人类癌细胞系和异种移植模型中进行评估, Ipatasertib 既可以作为单一药物,也可以与紫杉醇等其他化学治疗药物联合使用<sup>[18]</sup>。研究显示 Ipatasertib 在几种不同的乳腺癌细胞中均能降低 Akt 的磷酸化水平,由此发挥其抗乳腺癌活性<sup>[19]</sup>。一项多中心、随机、对照的 II 期临床研究中,纳入了 124 例三阴性乳腺癌患者,其中 62 例接受 Ipatasertib + 紫杉醇治疗,另外 62 例接受紫杉醇 + 安慰剂疗法;结果显示,联合 Ipatasertib 治疗的三阴性乳腺癌患者中位无进展生存时间为 6.2 个月(95% CI: 3.8 ~ 9.0),安慰剂组为 4.9 个月(95% CI: 3.6 ~ 5.4)。此结果表明,加用 Ipatasertib 治疗的三阴性乳腺癌患者无进展生存期长于仅使用紫杉醇治疗的患者<sup>[20]</sup>。有专门针对三阴性乳腺癌的随机 III 期临床试验报告显示,仅进行化疗,中位无进展生存期为 3 ~ 5 个月<sup>[21]</sup>。因此, Ipatasertib 靶向治疗三阴性乳腺癌值得进一步研究。

Capivasertib(AZD5363) 是一种强效的广谱 Akt 抑制剂,有助于抑制大多数转移性 Akt 突变(变构型)肿瘤患者的肿瘤生长,在临床前模型中具有显著的抗增殖活性<sup>[22]</sup>。Capivasertib 通过靶向抑制 Akt 信号分子可提高带有 PIK3CA 突变、PTEN 缺失或失活突变的癌症模型的敏感度,并可抑制各种乳腺癌细胞系的生长<sup>[23]</sup>。在一项评估 Capivasertib 疗效的多中心随机对照 II 期临床研究中,检测了 Capivasertib 对晚期雌激素受体阳性 HER2 阴性乳腺癌患者的安全性、药物代谢动力学、药物效应动力学和初步疗效。该研究共纳入了 140 例患者,其中 69 例接受氟维司群 +

Capivasertib 治疗, 71 例接受氟维司群+安慰剂治疗, 结果显示加用 Capivasertib 的治疗组中位无进展生存期为 10.3 个月 (95% CI: 5.0 ~ 13.2), 加用安慰剂组为 4.8 个月 (95% CI: 3.1 ~ 7.7)。此结果表明应用氟维司群 + Capivasertib 治疗的乳腺癌患者, 中位无进展生存期明显长于单纯应用氟维司群组<sup>[24]</sup>。有研究显示 Capivasertib 单药治疗经过大量预处理的 Akt1 突变实体癌 (包括雌激素受体阳性乳腺癌) 患者, 可观察到初步临床疗效<sup>[25]</sup>。

**2.2 选择性 Akt 抑制剂** Akt 作为 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的中心, 在乳腺癌的发生发展中起重要作用<sup>[26]</sup>。因此选择性地抑制 Akt 分子的特定亚基可以发挥治疗乳腺癌的作用。

CCT128930 是一种新型的选择性 Akt2 抑制剂, 具有显著的抗增殖活性, 并抑制乳腺癌细胞 Akt 底物的磷酸化从而发挥其抗乳腺癌效应<sup>[27]</sup>。在一项 CCT128930 的临床前药理学研究中, 将 HER2 阳性, PIK3CA 突变的 BT474 人乳腺癌细胞注入雌鼠体内, 建立异种移植模型, 随后加入不同浓度的 CCT128930 进行处理, 结果显示 40 mg/kg CCT128930 处理后的人乳腺癌细胞生长完全停滞, 该结果表明 CCT128930 作为单一药物在人乳腺癌细胞模型中具有良好的抗肿瘤活性<sup>[28]</sup>。

Akti-1/2 是 PH 域依赖性的选择性 Akt1/2 抑制剂, 其选择性抑制 Akt1 和 Akt2 的作用较强, 可以通过抑制 Akt 信号传导致 G1 阻滞, 引起乳腺癌细胞凋亡<sup>[29]</sup>。而与乳腺癌相关的各种蛋白质突变中, Akt1 的突变是最主要的<sup>[30]</sup>。在一项研究 Akt1 磷酸化依赖性的实验中, 用 1 $\mu$ mol/L 的 Akti-1/2 处理乳腺癌细胞, 在几分钟到数小时内 Akt 磷酸化水平显著降低, 乳腺癌细胞大量凋亡<sup>[31]</sup>。该结果表明 Akti-1/2 可能是治疗乳腺癌的有效的选择性抑制剂。

BAY 1125976 是一种新型 Akt1/2 抑制剂, 其可以有效抑制 Akt1 和 Akt2 的活性而对 Akt3 几乎没有作用。BAY 1125976 在多种乳腺癌模型中起到抑制癌细胞增殖的作用<sup>[32]</sup>。在评估 BAY 1125976 的一项 I 期临床研究中, 共纳入 79 例晚期实体瘤患者。第一阶段纳入 51 例患者, 进行最大耐受量测量, 测量结果为 60 mg, 并应用于第 2 阶段。第 2 阶段纳入 28 例激素受体阳性转移性乳腺癌患者, 以测量的 60 mg 剂量按 2 次/d 给药; 结果显示, 28 例乳腺癌患者中 1 例疾病部分缓解, 7 例疾病稳定, 15 例疾病进展。该研究证明 BAY 1125976 在包括乳腺癌在内的晚期实体瘤

患者中起到抗肿瘤效果。其半衰期较短, 耐受性相对较好, 但在大剂量下不良事件发生率较高, 故仍需对该药物的剂量限制毒性等进行进一步探讨<sup>[33]</sup>。

**2.3 PI3K/Akt 双重抑制剂** PI3K-Akt-mTOR 信号通路接收到上游信号如生长因子等的刺激时, PI3K 活化, 激活 Akt, 活化的 Akt 进一步激活下游各种信号分子, 从而调控肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移。有研究证实 PI3K/Akt 信号通路在乳腺癌中经常被过度激活, 因此抑制该通路可抑制乳腺癌的增殖和分化, 从而发挥抗乳腺癌活性<sup>[34]</sup>。

Miltefosine 是临床研究最早的 PI3K/Akt 双重抑制剂, 具有细胞膜靶向性, 可以进入癌细胞膜诱发功能性障碍, 阻止肿瘤生长, 此外 Miltefosine 还具有免疫调节活性, 促进 IL-2 介导的 T 细胞活化, 因此对激素依赖性乳腺癌可产生强大的抑制作用<sup>[35]</sup>。在一项评估 Miltefosine 疗效的多中心、随机、对照 3 期临床研究中, 纳入了 52 例乳腺癌皮肤转移患者, 其中 24 例接受 6% Miltefosine 溶液的治疗, 28 例接受安慰剂治疗, 结果显示 Miltefosine 组中位治疗失败时间为 56 d, 安慰剂组中位治疗失败时间为 21 d, 此研究结果表明 6% 的 Miltefosine 溶液可以作为乳腺癌皮肤转移患者的有效姑息治疗选择<sup>[36]</sup>。但 Miltefosine 局部应用治疗乳腺癌皮肤转移患者时, 由于其具有明显的细胞毒性和较高的溶血潜力且其所致复发较难治疗, 因此目前仅作为一种新的选择<sup>[37]</sup>。

### 3 结语

研究已证实 PI3K-Akt-mTOR 信号通路在乳腺癌中呈活化状态, 靶向该通路的抑制剂对乳腺癌的发展有临床效益, 故其被认为是具有良好发展前景的靶向治疗乳腺癌的新方向。目前大量以该通路中的 Akt 分子为靶向的抑制剂已进行临床试验, 并有大量的新 Akt 抑制剂相继被研发, 但 Akt 抑制剂治疗乳腺癌的临床数据还不够充分, 期待未来有更多有关 Akt 抑制剂的临床研究。

### 参考文献

- 1 张兴洋, 杨俊兰, 宫敏. 安罗替尼联合化疗治疗晚期乳腺癌 10 例临床分析 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (4): 350-354.
- 2 牛瑞兰, 刘刚, 王知力. 非肿块型乳腺癌的影像学诊断进展 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41 (10): 1037-1041.
- 3 Very N, Vercoutter-Edouart AS, Lefebvre T, et al. Cross-dysregulation of O-GlcNAcylation and PI3K/AKT/mTOR axis in human chronic diseases [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 602.
- 4 Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K

- pathway in cancer: are we making headway? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (5): 273-291.
- 5 Sapon-Cousineau V, Sapon-Cousineau S, Assouline S. PI3K inhibitors and their role as novel agents for targeted therapy in lymphoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2020, 21 (6): 51.
- 6 Aoki M, Fujishita T. Oncogenic roles of the PI3K/AKT/mTOR axis [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 407: 153-189.
- 7 Rahmani F, Ferns GA, Talebian S, et al. Role of regulatory miRNAs of the PI3K/AKT signaling pathway in the pathogenesis of breast cancer [J]. *Gene*, 2020, 737: 144459.
- 8 Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 125-132.
- 9 Hinz N, Jücker M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review [J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17 (1): 154.
- 10 Marquard FE, Jücker M. PI3K/AKT/mTOR signaling as a molecular target in head and neck cancer [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 172: 113729.
- 11 Bossler F, Hoppe-Seyler K, Hoppe-Seyler F. PI3K/AKT/mTOR signaling regulates the virus/host cell crosstalk in HPV-positive cervical cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9): E2188.
- 12 Revathidevi S, Munirajan AK. Akt in cancer: Mediator and more [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 80-91.
- 13 Sathe A, Nawroth R. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in bladder cancer [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1655: 335-350.
- 14 Kostaras E, Kaserer T, Lazaro G, et al. A systematic molecular and pharmacologic evaluation of AKT inhibitors reveals new insight into their biological activity [J]. *Br J Cancer*, 2020, 123 (4): 542-555.
- 15 Murugan AK. mTOR: Role in cancer, metastasis and drug resistance [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 92-111.
- 16 Lambertini M, Punie K. ESMO20 YO for YO: highlights on new drugs in advanced breast cancer focusing on sacituzumab govitecan and alpelisib [J]. *ESMO Open*, 2021, 6 (1): 100018.
- 17 Doi T, Fujiwara Y, Matsubara N, et al. Phase I study of ipatasertib as a single agent and in combination with abiraterone plus prednisolone in Japanese patients with advanced solid tumors [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 84 (2): 393-404.
- 18 Sun L, Huang Y, Liu Y, et al. Ipatasertib, a novel Akt inhibitor, induces transcription factor FoxO3a and NF- $\kappa$ B directly regulates PUMA-dependent apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (9): 911.
- 19 van der Noord VE, McLaughlin RP, Smid M, et al. An increased cell cycle gene network determines MEK and Akt inhibitor double resistance in triple-negative breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 13308.
- 20 Kim SB, Dent R, Im SA, et al. Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (10): 1360-1372.
- 21 Sidaway P. Breast cancer: AKT inhibition effective against TNBC [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14 (11): 648.
- 22 Yap TA, Kristeleit R, Michalarea V, et al. Phase I trial of the PARP inhibitor olaparib and AKT inhibitor capivasertib in patients with BRCA1/2- and non-BRCA1/2-mutant cancers [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10 (10): 1528-1543.
- 23 Nasrazadani A, Brufsky AM. Capivasertib inhibits a key pathway in metastatic breast cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (3): 318-319.
- 24 Jones RH, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer ( FAKTION ): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21 (3): 345-357.
- 25 Schmid P, Abraham J, Chan S, et al. Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: the PAKT trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (5): 423-433.
- 26 Jabbarzadeh Kaboli P, Salimian F, Aghapour S, et al. Akt-targeted therapy as a promising strategy to overcome drug resistance in breast cancer-A comprehensive review from chemotherapy to immunotherapy [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104806.
- 27 Gener, Rafael, Seras-Franzoso, et al. Pivotal role of AKT2 during dynamic phenotypic change of breast cancer stem cells [J]. *Cancers*, 2019, 11 (8): 1058.
- 28 Yap TA, Walton MI, Hunter LJ, et al. Preclinical pharmacology, antitumor activity, and development of pharmacodynamic markers for the novel, potent AKT inhibitor CCT128930 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10 (2): 360-371.
- 29 Zhang Q, Yang MY, Qu Z, et al. Autophagy prevention sensitizes AKTi-1/2-induced anti-hepatocellular carcinoma cell activity in vitro and in vivo [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480 (3): 334-340.
- 30 Thirumal Kumar D, Jain N, Evangeline J, et al. A computational approach for investigating the mutational landscape of RAC-alpha serine/threonine-protein kinase ( AKT1 ) and screening inhibitors against the oncogenic E17K mutation causing breast cancer [J]. *Comput Biol Med*, 2019, 115: 103513.
- 31 Balasuriya N, McKenna M, Liu X, et al. Phosphorylation-Dependent Inhibition of Akt1 [J]. *Genes ( Basel )*, 2018, 9 (9): 450.
- 32 Politz O, Siegel F, Bärfacker L, et al. BAY 1125976, a selective allosteric AKT1/2 inhibitor, exhibits high efficacy on AKT signaling-dependent tumor growth in mouse models [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140 (2): 449-459.
- 33 Schneeweiss A, Hess D, Joerger M, et al. Phase 1 dose escalation study of the allosteric AKT inhibitor BAY 1125976 in advanced solid cancer—lack of association between activating AKT mutation and AKT inhibition-derived efficacy [J]. *Cancers*, 2019, 11 (12): 1987.
- 34 Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer ( BELLE-2 ): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (7): 904-916.
- 35 Zhang YM, Lee S, Xu W. Miltefosine suppression of Pten null T-ALL leukemia via  $\beta$ -catenin degradation through inhibition of pT308-Akt and TGF $\beta$ 1/Smad3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524 (4): 1018-1024.
- 36 Leonard R, Hardy J, van Tienhoven G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (21): 4150-4159.
- 37 Valenzuela-Oses JK, García MC, Feitosa VA, et al. Development and characterization of miltefosine-loaded polymeric micelles for cancer treatment [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 81: 327-333.