

Review Paper

The Role of Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway in Central Nervous System Cancers: A Review



Forough Alemi Serej<sup>1,2</sup>, Hosein Aliyari Serej<sup>3</sup>, \*Abbas Ebrahimi Kalan<sup>4</sup>, Ahmad Mehdipour<sup>5</sup>, Zeynab Aliyari Serej<sup>2,6</sup>, Balal Bravan<sup>7</sup>, Mohammad Reza Shiri shahsavari<sup>8</sup>

1. Department of Biochemistry and Clinical Laboratories, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
2. Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
3. Department of Veterinary, Faculty of Veterinary Medicine, Islamic Azad University of Tabriz, Tabriz, Iran.
4. Department of Neurosciences and Cognition, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
5. Department of Tissue Engineering, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
6. Department of Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
7. Department of Basic Sciences, School of Medicine, Gonabad University of Medical Sciences, Gonabad, Iran.
8. Department of Nutrition, School of Health, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.



**Citation** Alemi Serej F, Aliyari Serej H, Ebrahimi Kalan A, Mehdipour A, Aliyari Serej Z, Bravan B, et al. The Role of Mammalian Target of Rapamycin Signaling Pathway in Central Nervous System Cancers: A Review. *Journal of Inflammatory Diseases*. 2020; 24(5):472-485. <https://doi.org/10.32598/IQUMS.24.5.10>

<https://doi.org/10.32598/IQUMS.24.5.10>



Received: 19 Feb 2020

Accepted: 07 Jun 2020

Available Online: 01 Dec 2020

**Keywords:**

TOR Serine-Threonine Kinases, Central nervous system, Glioblastoma, Medulloblastoma, Tuberous sclerosis complex

**ABSTRACT**

Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) is a conserved serine/threonine kinase in the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. This pathway is regulated by changes in cells such as change in energy level, growth factors, and stressful conditions as well as increased level of cytokines which cause cancer development. The increase in the function of this pathway has been observed in various types of human cancers, especially in cancer stem-like cells. The association of this pathway with the most common Central Nervous System (CNS) cancers such as glioblastoma, medulloblastomas and tuberous sclerosis complex is under investigation. Recent studies have examined the relationship of different cellular signaling pathways and genetic mutations in the CNS cancers with the mTOR pathway. Based on previous studies, different treatments such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy are not effective and have some complications. Therefore, the researchers are trying to find new effective treatment methods for cancers. One approach is to have knowledge of all molecular pathways, proteins and genetic mutations related to cancers. This study aims to investigate the effect of mTOR signaling pathway on the CNS cancers. In this regard, after searching in Google Scholar, PubMed, Science Direct, and Scopus databases, 78 articles were selected for review.

**Extended Abstract**

**1. Introduction**

**T**umors in the Central Nervous System (CNS), especially the brain, include a wide range of different cancers, the most com-

mon of which are Glioblastoma (GBM) and Medulloblastoma (MB). A genetic disorder called Tuberous Sclerosis Complex (TSC) is another disease that predisposes patients to developing tumors [3-5]. It has been suggested that different intracellular signaling pathways are involved in the proliferation, invasion, and metastasis of CNS cancers including mTOR signaling pathway which is associated with

\* **Corresponding Author:**

**Abbas Ebrahimi Kalan, PhD.**

**Address:** Department of Neurosciences and Cognition, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

**Tel:** +98 (41) 33355790

**E-Mail:** [abbasbra@gmail.com](mailto:abbasbra@gmail.com)

growth, metabolism, survival, angiogenesis, autophagy, and chemotherapy resistance in these cancers [10]. Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) is an evolutionarily conserved serine/threonine kinase that responds to changes in cell environment including nutrient availability, energy levels, stress, and concentrations of growth factors and cytokines. The upregulated activity of the mTOR pathway leads to uncontrolled cell proliferation and, eventually, cancer development [11]. In this pathway, PI3K is responsible for the induction of mTOR activity through Akt phosphorylation and, consequently, the initiation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [12]. This signaling pathway is considered as a therapeutic target in various cancers, including brain tumors, and its inhibitors are under development as effective drugs for the treatment of these cancers. The present study aims to review the role of mTOR signaling pathway and its crosstalk with other less-known molecular pathways in the development of above-mentioned cancers.

## 2. Materials and Methods

This is a review study. The search was conducted in Google Scholar, PubMed, Science Direct, and Scopus databases using the following keywords: Serine/threonine kinase, central nervous system neoplasms, glioblastoma, medullablastoma, and tuberous sclerosis. Finally, 78 articles were selected for review.

## 3. Results

PI3K/Akt/mTOR pathway is activated by Receptor Tyrosine Kinases (RTKs) such as members of ErbB receptor family, Fibroblast Growth Factor (FGF), and Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) [10]. Furthermore, some G-protein-coupled receptors (such as RAS) can activate PI3K [46]. Phosphorylated and activated Akt increases cell survival by inhibiting the proapoptotic Bcl-2 protein family such as BAD and BAX [50]. Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF $\alpha$ ), a cytokine whose level increases in the cancer cells, causes phosphorylation and inhibition of *TSC1* protein by one of its downstream kinases called I $\kappa$ B Kinase  $\beta$  (IKK $\beta$ ). Inhibition of *TSC1* prevents the conversion of the Guanosine Triphosphate (GTP)-binding form of the Rheb protein to the inactive Guanosine Diphosphate (GDP)-bound form, and thereby avoids from the inactivation of PI3K/Akt/mTOR cascade which has a substantial role in tumor angiogenesis, growth, and progression [51]. Hypoxia-induced angiogenesis, which increases the FGF and Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) levels and, finally, causes the growth of smooth muscle and vascular endothelial cells, also exerts its effects by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway [52].

Many factors contributing to the CNS malignancies are controlled by the PI3K/Akt/mTOR pathway. The effects of genetic and epigenetic factors involved in hyperactivity of the mediators of this signaling pathway on the most pediatric and adult CNS cancers including MB and GBM have been already reported [56]. Mutations in genes encoding RTKs such as Epidermal Growth Factor (EGF) receptors and the mutations leading to the inactivity of Phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10 (PTEN) gene, and a variety of mutations associated with various PI3K isoforms result in hyperactivity of PI3K/Akt/mTOR pathway [58, 59]. The role of IGF-1 receptor in development of GBM has also been studied. According to the results, glioma cells have more IGF-1 receptors than the normal brain cells which results in increased tumor growth [60].

Rapamycin and its analogues inhibit mTOR protein kinase by binding to it at a site other than the active site of the enzyme. These drugs are highly selective and are currently used as anticancer compounds in clinical practice [66]. Upon entering the cell, rapamycin binds to and inhibits the mTORC1 complex. Therefore, downstream activities of the cascade are inhibited, S6K1 and 4EBP1 proteins are not phosphorylated, and protein synthesis does not increase within the cell [67]. This controls the tumor growth through interfering with the cell cycle, proliferation, and migration. Nowadays, a new generation of mTOR inhibitors is under investigation that acts as Adenosine Triphosphate (ATP) analogues in competition with ATP to bind to the mTOR protein. Interestingly, unlike rapamycin and its analogues, this generation of mTOR inhibitors is able to inhibit both the mTORC1 and mTORC2 complexes [69].

Evidence on the role of the PI3K/Akt/mTOR pathway in GBM cell line showed that concomitant inhibition of mTOR and PI3K significantly reduces the population of cancer stem-like cells and reduces subsequent tumor growth, suggesting the ability of mTOR and PI3K inhibitors to be used as effective therapeutic agents for GBM. The increase in the activity of mTORC2 complex and receptor protein in glioma cells is associated with an increase in the number of S-phase cells and in the cell motility and expression level of  $\beta$ 1 and  $\beta$ 2 integrins which indicate the key role of mTORC2 complex in tumor growth. In this regard and given that the increased activity of the mTORC2 complex has an important role in the development of invasive features of the tumor, this complex can be a good therapeutic target for GBM. TSC disease results from mutations in either *TSC1* or *TSC2* genes, leading to the inactivation of hamartin or tuberin proteins which causes dysfunction in *TSC1/2* complex and hyperactivity of Rheb protein kinase in phosphorylation of S6K1 ribosomal subunit. As a result,

involved cells eventually lose control of their proliferation and progress to tumor formation. It has been shown that allosteric mTOR inhibitors including rapamycin are effective in treating various TSC lesions.

#### 4. Discussion and Conclusion

Both mTORC1 and mTORC2 complexes are two distinct sub-pathways of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway, which have the potential to predispose cells to tumor formation. If the malignancy is through the active mTORC1 complex, the only treatment method is to inhibit this sub-pathway with no need to inhibit the mTORC2 complex, resulting in fewer complications in patients. Therefore, inhibitors such as rapamycin and its analogues can be selectively suitable for the removal of tumors involved in this sub-pathway. However, if the malignancy is through both complexes, the use of rapamycin alone may not be sufficient to eradicate the tumor. By expanding our knowledge of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and its sub-pathways and determining the exact intracellular targets of inhibitory agents in this pathway the treatment of CNS cancers can be more effective and feasible.

#### Ethical Considerations

##### Compliance with ethical guidelines

All ethical principles are considered in this article.

##### Funding

This research did not receive any grant from funding agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

##### Authors' contributions

Conceptualization: Abbas Ebrahimi Kalan and Ahmad Mahdipour; Drafting: Forough Alami Serej; Research: Hossein Aliari Serej and Zeinab Aliari Serej; Edite and finalization: Balal Borazvan and Mohammad Reza Shiri shahsavari.

##### Conflict of interest

Authors declared no conflict of interests.

## نقش مسیر پیام‌رسانی mTOR در تومورهای CNS: مروری بر فرصت‌ها و چالش‌ها

فروغ عالمی سرچ<sup>۱</sup>، حسین علیاری سرچ<sup>۲</sup>، عباس ابراهیمی کلان<sup>۳</sup>، احمد مهدی‌پور<sup>۴</sup>، زینب علیاری سرچ<sup>۵</sup>، بلال برازوان<sup>۶</sup>، محمدرضا شیرازی<sup>۷</sup>

۱. گروه بیوشیمی و آزمایشگاه‌های بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۳. دانشکده دامپزشکی، گروه دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، تبریز، ایران.
۴. گروه علوم اعصاب و شناختی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۵. گروه مهندسی بافت، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۶. گروه علوم سلولی کاربردی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۷. گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گناباد، گناباد، ایران.
۸. گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

### چکیده

تاریخ دریافت: ۳۰ بهمن ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۱۸ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۱ آذر ۱۳۹۹

mTOR (Mechanistic / mammalian target of rapamycin) یا هدف راپامایسین در پستانداران نوعی سرین / ترئونین کیناز حفاظت‌شده در مسیر سلولی PI3K / Akt / mTOR است. این مسیر با تغییرات محیط سلول مانند سطح انرژی، فاکتورهای رشد و شرایط استرس‌زا، همچنین افزایش سطح سایتوکاین‌هایی که باعث پیشرفت سرطان می‌شوند در محیط سلول، تعدیل می‌شود. افزایش فعالیت این پروتئین کیناز در انواع سرطان‌های انسانی، به‌ویژه در سلول‌های سرطانی شبه‌بنیادی مشاهده شده است. علاوه بر آن ارتباط این مسیر با سرطان‌های بدخیم سیستم عصبی مرکزی (CNS) شامل گلیوبلاستوما، مدولوبلاستوما و توبروز اسکلروزیس نیز مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات اخیر ارتباط میان جهش‌های ژنی و مسیرهای سلولی مختلف در سرطان‌های CNS را با مسیر mTOR مورد توجه قرار داده‌اند. بر اساس مطالعات قبلی، درمان‌های شناخته‌شده موجود برای این سرطان‌ها شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی و غیره چندان امیدبخش نبوده و دارای عوارض‌هایی نیز هستند. بنابراین تلاش برای یافتن راه‌های جدید درمان مؤثر ادامه دارد. به همین دلیل در مطالعه اخیر، شناخت بهتر مسیرهای سلولی، پروتئین‌ها و جهش‌های ژنی مرتبط با این سرطان‌ها و همچنین ارتباط میان این مسیرها با هم، مورد توجه ویژه قرار دارد. در مطالعه مروری حاضر ۷۸ مقاله از پایگاه‌های جست‌وجو پایمده، گوگل اسکالر، ساینس دایرکت و اسکوپوس مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه به بررسی برخی مسیرهای مولکولی مختلف ناشناخته روی سلول‌های سرطانی مذکور و ارتباط این مسیرها با پروتئین کیناز mTOR پرداخته است.

### کلیدواژه‌ها:

سرین / ترئونین کینازهای TOR، نوپلاسم‌های سیستم اعصاب مرکزی، گلیوبلاستوما، مدولوبلاستوما، توبروز اسکلروزیس

### مقدمه

سرطان بدخیم گلیوما (گلیوبلاستوما<sup>۱</sup>) و مدولوبلاستوما<sup>۲</sup> است. یک نوع اختلال ژنتیکی به نام توبروز اسکلروزیس<sup>۳</sup> یک بیماری مادرزادی است که مستعد ایجاد تومور نیز هست [۳-۵]. در بیشتر موارد گلیوما به صورت تک‌گیر و در افراد فاقد سابقه خانوادگی گلیوما، رخ می‌دهد، اما تقریباً ۵ درصد از گلیوم‌ها خانوادگی هستند. در سال ۲۰۱۸ میزان شیوع تومورهای اولیه

سرطان بیماری است که در آن سلول‌ها شروع به رشد خارج از کنترل می‌کنند و امروزه یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر در جهان را به خود اختصاص داده است. واژه سرطان به بیش از صد نوع بیماری اطلاق می‌شود که همه آن‌ها یک نقطه مشترک دارند و آن از دست دادن کنترل سلول بر تکثیر و تمایز سلولی است [۱، ۲].

تومورهای سیستم عصبی مرکزی، به‌ویژه مغز، شامل طیف گسترده‌ای از سرطان‌های مختلف هستند که شایع‌ترین آن‌ها

1. Glioblastoma (GBM)
2. Medulloblastoma (MB)
3. Tuberous Sclerosis (TSC)

\* نویسنده مسئول:

دکتر عباس ابراهیمی کلان

نشانی: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده علوم نوین پزشکی، گروه علوم اعصاب و شناختی.

تلفن: +۹۸ (۴۱) ۳۳۳۵۵۷۹۰

رایانامه: abbasebra@gmail.com

ترکیبی از آن‌ها، به دست آمد. از میان این مقالات، پس از خارج کردن مقالاتی که در آن‌ها مسیر سیگنالینگ mTOR نقش اصلی را در مطالعه نداشتند، ۷۸ مقاله انتخاب شد که در مقاله حاضر مورد بررسی قرار گرفتند.

## سرطان‌های مغز

بیماری‌های نورولوژیک آمار بالایی از بیماری‌های کنونی بشری را به خود اختصاص داده است که از این میان می‌توان به بیماری‌های ناتوان‌کننده‌ای مانند مالتیپل اسکلروزیس و سرطان‌های سیستم عصبی اشاره کرد [۱۵-۱۳، ۲]. انواع مختلف سرطان‌ها مانند سرطان پستان در جنس مؤنث، پروستات در جنس مذکر و سرطان‌های سیستم عصبی به عنوان یکی از عوامل مهم تهدیدکننده حیات انسان همیشه مدنظر بوده است [۱۷، ۱۶]. نئوپلاسم داخل جمجمه‌ای زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های مغزی با منشأ سلول‌های عصبی (نورونی) و پشتیبان (گلیال) عملکرد صحیح خود را از دست داده و شروع به رشد و تکثیر خارج از کنترل می‌کنند. تومورهای MB، GBM و TSC، ویژگی تهاجمی و منشأ سلولی متفاوتی دارند. GBM شایع‌ترین بدخیمی داخل جمجمه‌ای در بزرگسالان است [۱۳]. این بدخیمی، نوعی تومور به شدت مهاجم است که از سلول‌های گلیالی مختلف حاصل می‌شود. بر اساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی<sup>۷</sup>، GBM نوعی آستروسیتوما (درجه چهار است که در دو نوع اولیه (به صورت ایجاد از نو) یا ثانویه (توسعه از درجات پایین‌تر آستروسیتوما) بروز می‌کند [۱۴].

با وجود پیشرفت‌هایی که اخیراً در درمان سرطان‌های مختلف صورت گرفته است، هنوز موفقیت چندان برای درمان GBM به دست نیامده و متوسط عمر مبتلایان بین ۹ تا ۱۵ ماه است [۱۶، ۱۵]. در مقابل MB نوعی تومور با منشأ جنینی است که از بافت جنینی در طی تکامل غیرطبیعی ایجاد می‌شود. میزان تهاجم و بدخیمی آن در مقایسه با GBM پایین بوده و نسبت به درمان‌های موجود بهتر پاسخ می‌دهد. با وجود عوارض جانبی طولانی‌مدت، به وسیله روش‌های درمانی موجود از قبیل شیمی‌درمانی، جراحی و پرتودرمانی، ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد قابل درمان است [۱۷].

بیماری TSC یک اختلال ژنتیکی اتوزمال غالب است که در قسمت‌های مختلف بدن از جمله مغز ایجاد تومور می‌کند. هر چند داروی اورولیموس به تازگی برای کنترل تومورهای مغزی ناشی از TSC به کار گرفته شده است، ولی در کل روش درمانی مشخصی برای این نوع از سرطان‌ها وجود ندارد [۱۸].

## نقش mTOR در سلول‌های نرمال سیستم عصبی

مسیر PI3K/Akt / mTOR یک مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی است که تنظیم‌کننده اصلی متابولیسم سلولی، رشد و بقای سلول

سیستم عصبی مرکزی<sup>۴</sup> در سراسر جهان به ازای هر صد هزار نفر، ۳/۵ نفر گزارش شده است که میزان گستردگی آن در مناطق توسعه‌یافته و به‌ویژه در گروه سنی بالای ۶۵ سال بیشتر است. این تومورها مسئول حدود ۲/۵ درصد از کل مرگ‌ومیرهای حاصل از سرطان هستند [۱۶]. جهش‌های ژنتیکی که باعث افزایش فعالیت پروتئوکوزن‌هایی مانند فاکتورهای رشد یا واسطه‌های مسیری‌های سیگنالینگ و یا کاهش فعالیت تومور سوپرسورها از جمله P53 می‌شوند، از دلایل اصلی پیدایش این سرطان‌ها هستند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اختلال در مسیری‌های پیام‌رسانی مولکولی یکی از موارد مهم در پیدایش و عود سرطان‌هاست [۷-۹]. با توجه به عوارض شدید و ناتوان‌کننده ناشی از سرطان‌های سیستم عصبی و عدم جواب به درمان مؤثر در بیشتر موارد، نیاز به بررسی اندیکاسیون‌های درمانی دیگر احساس می‌شود. به نظر می‌رسد با شناخت بیشتر این مسیری‌ها بتوان درمان‌های هدفمندتر و مؤثرتری را جهت درمان این بیماری مهلک تعریف کرد. پیشنهاد شده است که مسیری‌های مختلف پیام‌رسانی داخل سلولی در تکثیر، تهاجم و متاستاز سرطان‌های CNS دخیل هستند. مسیر سیگنالینگ mTOR<sup>۵</sup> که با رشد، متابولیسم، بقا، رگ‌زایی، اتوفاژی و مقاومت شیمی‌درمانی در این سرطان‌ها ارتباط دارد، یکی از این مسیری‌هاست که نقش آن در سرطان‌های مختلف به اثبات رسیده است [۱۰].

mTOR یک سرین / ترئونین کیناز حفاظت‌شده در طی تکامل است که به تغییرات محیط سلول از جمله در دسترس بودن مواد مغذی، سطح انرژی، استرس و غلظت فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌ها پاسخ می‌دهد. افزایش فعالیت مسیر mTOR، سلول‌ها را به سمت تکثیر خارج از کنترل و در نهایت سرطانی شدن می‌برد [۱۱]. در این مسیر PI3K با فسفریلاسیون Akt باعث القای فعالیت mTOR می‌شود؛ بدین ترتیب مسیر PI3K/Akt/mTOR<sup>۶</sup> به راه انداخته می‌شود [۱۲]. این مسیر سیگنالینگ به عنوان یک هدف درمانی در سرطان‌های مختلف از جمله تومورهای مغزی در نظر گرفته شده است و مهارگرهای آن به عنوان داروهای مؤثر در درمان این سرطان‌ها در حال توسعه هستند. هدف از مطالعه، مرور مطالعات انجام‌شده در سال‌های اخیر بر روی نقش این مسیر داخل سلولی در ایجاد و پیشبرد سرطان‌های مغزی و همچنین راهکارهای درمانی مرتبط با آن است.

## مواد و روش‌ها

در مطالعه مروری حاضر، ۳۲۸ مقاله از پایگاه‌های پابمد، ساینس دایرکت، گوگل اسکالر و اسکوپوس با جست‌وجوی کلیدواژه‌های سرین / ترئونین کینازهای TOR، نئوپلاسم‌های سیستم اعصاب مرکزی، گلیوبلاستوما، مدولوبلاستوما، توبروز اسکلروزیس و یا

4. Central Nervous System (CNS)

5. Mechanistic / mammalian target of rapamycin

6. The phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt and the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling

7. World Health Organization (WHO)

در سلول‌های عصبی، فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز<sup>۸</sup> بیشترین تأثیر را در تحریک کمپلکس mTORC1 و افزایش سنتز پروتئین در دندریت نوروها به صورت موضعی، نشان داده است [۲۶].<sup>۲۰</sup> جالب است که تأثیر BDNF در افزایش سنتز پروتئین در نوروها، بیش از انسولین و فاکتور رشد شبه‌انسولین<sup>۹</sup> است. زیرا BDNF هر دو مسیر AMPK و Akt را فعال می‌کند، در حالی که انسولین در نوروها تنها محرک مسیر Akt است [۲۷]. برخی از فعالگرهای mTOR روی گیرنده‌های جفت شده با G-پروتئینی از قبیل گیرنده opioidm- گیرنده متابوتروپیک گلوتامات و گیرنده‌های کانابینوئیدی اثر می‌کنند. نشان داده شده است که این گیرنده‌ها پس از تحریک و فعال کردن عوامل پایین دست مختلف، در نهایت موجب فعال شدن mTORC1 در نوروها می‌شوند. ظاهراً این گیرنده اثر خود را از طریق مهار TSC1 اعمال می‌کند [۲۸-۳۰]. به نظر می‌رسد که سرتونین نیز با مکانیسم مشابهی موجب فعال شدن mTORC1 می‌شود [۳۱].

مسیر شناخته شده دیگر در تحریک mTORC1 در سلول‌های CNS، تنظیم نورونی وابسته به فعالیت است. به عنوان مثال الگوی سیناپسی تقویت بلندمدت<sup>۱۰</sup> و تضعیف طولانی مدت<sup>۱۱</sup> نیز فعال شدن کمپلکس mTORC1 را القا می‌کند. فعالیت mTORC1 با یادگیری فضایی و ترس تهویه<sup>۱۲</sup> نیز ارتباط دارد. مولکول‌های درگیر در این الگو مشابه فاکتورهای رشد و نوروترنسمیترها به طور مستقیم مسیر mTOR / Akt / PI3K را فعال می‌کنند. به علاوه نشان داده شده است که BDNF در LTP و گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات در LTD دخیل هستند [۳۲، ۳۳].

علاوه بر فاکتورهای رشد، برخی از اسیدهای آمینه نیز قادر به فعال سازی مسیر mTOR / Akt / PI3K در سلول‌های عصبی هستند؛ برای مثال لوسین پس از ورود از طریق انتقال دهنده L اسید آمینه به داخل نورو، باعث فعال شدن mTORC1 می‌شود [۳۴]. همچنین برداشت آرژنین از طریق انتقال دهنده اسید آمینه کاتیونی<sup>۱۳</sup> توسط نورو، کمپلکس mTORC1 را تحریک می‌کند [۳۵]. مطالعه انجام شده روی مسیر mTOR / Akt / PI3K و سطح انرژی سلول، نشان داده است که فعال بودن این مسیر با سطح انرژی سلول در ارتباط است. بررسی جزئیات حاکی از آن بود که گرسنگی با کاهش نسبت ATP به AMP درون سلول و در نتیجه افزایش فعالیت کیناز وابسته به AMP (AMPK) در نوروها موجب مهار این مسیر می‌شود؛ AMPK مستقیماً TSC2 را فسفریله کرده و باعث افزایش فعالیت کمپلکس TSC1/2 می‌شود که در نهایت مسیر mTOR / Akt / PI3K را خاموش می‌کند. این داده‌ها نشان داد که نوروها اختصاصاً برای فعال

محسوب می‌شود و سوخت‌وساز درون سلول، پیشبرد چرخه سلولی، آنژیوژنز و تهاجمی بودن را در پاسخ به محرک‌های مختلف داخل سلولی و خارج سلولی، مانند متابولیت‌ها، فاکتورهای رشد و هیپوکسی تنظیم می‌کند [۱۹]. آبخار سیگنالینگ توسط گیرنده‌های تیروزین کینازی از جمله گیرنده فاکتور رشد شبه‌انسولینی ۱ (IGF-1)، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGFR) و پروتئین‌های انکوژن از خانواده RAS آغاز می‌شود که باعث فعال شدن PI3K می‌شوند.

خانواده پروتئین PI3K شامل سه کلاس (I، II و III) و چهار ایزوفرم (α، β، γ و δ) هتروودیمر است که از یک زیرواحد تنظیمی (p85) و یک زیرواحد کاتالیزوری (p110) تشکیل شده است و کلاس IA آن غالباً در سرطان‌های انسانی درگیر است.

PI3K فعال شده فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴ بیس فسفات (PIP2) را به فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴، ۵، ۶ تری فسفات (PIP3) تبدیل می‌کند که یک لنگره غشایی را برای کینازهای وابسته به فسفوانیزوتید (PDKs 1/2) فراهم می‌کند [۲۰]. پس از اتصال به PIP3، PDKs / سیرین / ترئونین کیناز Akt را فسفریله و فعال می‌کند. در نهایت Akt فعالیت mTOR را از طریق فسفوریلاسیون مهری پروتئین‌های پیچیده اسکروز توپروز (TSC-1/2) که به عنوان مهارکننده mTOR عمل می‌کنند، تقویت می‌کند. تنظیم منفی محور توسط PTEN (سرکوبگر تومور فسفاتاز و تانسین همولوگ) صورت می‌گیرد که یک فسفاتاز است که PIP3 را به PIP2 غیرفعال تبدیل می‌کند و در نتیجه باعث جلوگیری از فعال شدن Akt می‌شود. mTOR یک سیرین / ترئونین کیناز ۲۸۹ کیلو دالتونی است که بخشی از دو کمپلکس بزرگ پروتئین mTORC1 (کمپلکس 1 mTOR) و mTORC2 است. mTORC1 پروتئین ۱ اتصال به فاکتور آغاز یوکاریوتی ۴ (eIF4E) به نام P-4E-BP1 را فسفریله می‌کند که موجب تفکیک آن از eIF4E و در نتیجه سنتز پروتئین‌های وابسته به eIF4E می‌شود. یکی دیگر از پروتئین‌های پایین دست mTORC1، S6 کیناز ۱ است (S6K1) همچنین به نام p70S6K نیز شناخته می‌شود، که در ترجمه mRNA شرکت دارد [۲۱]. در مقابل، عملکرد و پروتئین‌های پایین دست mTORC2 کاملاً مشخص نشده است. مسیر سیگنالینگ mTORC2 از طریق PI3K در پاسخ به فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها فعال شده و کنترل کینازهای درون سلولی مختلف از جمله Akt، سرم و پروتئین کیناز ۱ ناشی از گلوکوکورتیکوئیدها (SGK1) را بر عهده دارد [۲۲، ۲۳].

انسولین به عنوان شناخته شده ترین محرک مسیر Akt / PI3K / mTOR و همچنین محرک رشد شبه‌انسولینی ۱ بیان mRNA و سنتز پروتئین‌ها را در نوروها از طریق کمپلکس mTORC1 افزایش می‌دهد [۲۴، ۲۵]. در میان فاکتورهای رشد بررسی شده

8. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
9. Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1)
10. Long-Term Potentiation (LTP)
11. Long-Term Depression (LTD)
12. Ventilation Fear
13. Cationic Amino acid Transporter (CAT)

همولوژی تنسی) قرار دارد که PIP3 را به PIP2 دفسفریله می‌کند. در مرحله بعد PIP3 نوعی سرین / ترئونین کیناز به نام PDK1 (کیناز وابسته به اینوزیتید)، موجب فسفریلاسیون Akt روی 308 The و Ser473 می‌شود [۴۲]. Akt فسفریله پروتئین TSC را نیز فعال می‌کند. پروتئین TSC توسط دو جایگاه ژنی TSC1 و TSC2 کُد می‌شود، ژن TSC1 بر روی کروموزوم 9q34 قرار دارد و پروتئین همارتین را کُد می‌کند، در حالی که ژن TSC2 روی کروموزوم 16p13.3 قرار داشته و پروتئین تبورین را کُد می‌کند. این دو پروتئین با هم یک هتروداایمر تشکیل می‌دهند که به کمپلکس TSC1 / TSC2 معروف است [۴۳]. این کمپلکس به عنوان پروتئین فعال‌کننده GTPase (GAP) برای RHEB (عضو مهم دیگر مسیر PI3K / Akt / mTOR عمل می‌کند.

کمپلکس TSC1/TSC2 در نهایت باعث تبدیل فرم فعال متصل به GTP پروتئین RHEB، به فرم غیرفعال متصل به GDP می‌شود. فعال شدن mTORC1 باعث افزایش سنتز پروتئین توسط فاکتورهای آن یعنی پروتئین ۱ انصالی به فاکتور شروع ترجمه یوکاریوتی ۲۱۴ و P70S6 کیناز (S6K) می‌شود که در نهایت منجر به فسفریلاسیون و فعال شدن فاکتور eIF4E و پروتئین S6 ریبوزوم می‌شود [۴۴]. فسفریلاسیون و مهار پروتئین آداپتور IRS-1<sup>۲۲</sup> مسیر انسولین و فاکتور رشد شبه‌انسولینی ۱ (IGF-1) و مسیر پیام‌رسانی PI3K را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به علاوه، Akt فسفریله با مهار خانواده پروآپتوزی Bcl-2 (از قبیل BAD و BAX) باعث افزایش بقای سلول می‌شود [۴۵].

در ارتباط با نقش مسیرهای مختلف پیام‌رسانی در پیشبرد سلول‌های نرمال به سمت سرطانی شدن، مطالعات متعددی انجام گرفته است. ارتباط اغلب این مسیرها با مسیر پیام‌رسانی mTOR مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است. در مسیرهای مختلف پیام‌رسانی، نقش پروتئین سایتوکائینی TNF $\alpha$ <sup>۲۳</sup> در سرطانی‌های مختلف به اثبات رسیده است. این پروتئین سایتوکائینی که میزان آن در محیط سلول‌های سرطانی افزایش می‌یابد، توسط پروتئین کیناز IKK $\beta$  که از کینازهای پایین دست آن است، باعث فسفریلاسیون و مهار TSC1 در جایگاه سرین ۴۸۷ و سرین ۵۱۱ می‌شود. مهار TSC1 از تبدیل فرم متصل به GTP پروتئین RHEB به فرم غیرفعال متصل به GDP جلوگیری کرده و در نتیجه مانع خاموش شدن آبشار PI3K / Akt / mTOR می‌شود که این امر در رگ‌زایی سرطان و رشد و افزایش حجم توده تومور و پیشرفت مراحل آن نقش بسزایی دارد [۴۶]. افزایش رگ‌زایی حاصل از هیپوکسی (که باعث افزایش فاکتور رشد فیبروبلاستی "FGF" و فاکتور رشد مشتق از پلاکت "PDGF" شده و در نهایت موجب افزایش رشد عضله صاف و سلول‌های اندوتلیال رگی می‌شود) نیز عمل خود را با فعال کردن مسیر آبشاری PI3K / Akt / mTOR

نگه داشتن مسیر mTORC1 توسط BDNF به گلوکز نیاز دارند [۳۶]. از آنجایی که AMPK توسط بازدارنده توموری LKB1<sup>۱۴</sup> و کیناز پروتئین کیناز وابسته به کلسیم کالمودولین<sup>۱۵</sup> که وابسته به کلسیم است، فسفریله و فعال می‌شوند؛ پس نوروترنسمیترهای فعال‌کننده هر دو دسته گیرنده‌های نروتروپیک و یونوتروپیک با فعال بودن مسیر mTOR در نورون‌ها ارتباط دارند [۳۳]. نقش محرک‌های مسیر mTOR در سلول‌های نرمال عصبی در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

### مسیر سلولی PI3K / Akt / mTOR و نقش آن در پیشبرد سرطان

پروتئین‌کوزن‌ها پروتئین‌های مسیرهای داخل سلولی مرتبط با رشد و تمایز سلول‌ها را بیان می‌کنند. پروتئین‌کوزن‌ها شامل انواع فاکتورهای رشد و گیرنده‌های آن‌ها، واسطه‌های پیام‌رسانی داخل سلولی و فاکتورهای بیان ژن هستند که افزایش فعالیت یا بیان آن‌ها باعث از دست رفتن کنترل چرخه سلولی و پیشرفت سلول به سمت سرطانی شدن می‌شوند [۳۷]. یکی از این مسیرهای داخل سلولی، آبشار سیگنالی mTOR است که ارتباط آن با سرطان‌های مختلف به اثبات رسیده است [۱۰]. مسیر mTOR شامل دو کمپلکس mTORC1 و mTORC2 است که در نوع سوپسترا و فعالیت با هم تفاوت دارند. mTORC1 در پاسخ به مواد مغذی و فاکتورهای رشد القا شده و خود، القاکننده رشد سلولی است؛ mTORC2 نیز در تکثیر سلولی و حیات سلول نقش دارد. این کمپلکس برخلاف کمپلکس mTORC1 به راپاماسین حساس نیست. علاوه بر آن کمپلکس mTORC1 واجد یک پروتئین ساختمانی به نام رپتور<sup>۱۶</sup> است که از اعضای اصلی کمپلکس بوده و در ایجاد ویژگی‌های این کمپلکس، نقشی ضروری دارد. در مقابل، mTORC2 به جای رپتور، واجد پروتئین رکتور<sup>۱۷</sup> است [۳۸-۴۰].

مسیر PI3K / Akt / mTOR توسط گیرنده‌های تیروزین کینازی، مانند خانواده گیرنده‌های ErbB، گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGFR)، گیرنده فاکتور رشد شبه‌انسولینی ۱ (IL-1R) و غیره فعال می‌شود [۱۰]. همچنین برخی گیرنده‌های جفت‌شده با G-پروتئین (مانند RAS فعال شده) می‌توانند PI3K را فعال کنند [۴۱]. PI3K فعال شده به غشای سلول رفته و باعث فسفریلاسیون فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ بیس فسفات<sup>۱۸</sup> (PIP2) به فسفاتیدیل اینوزیتول ۳، ۴ و ۵ تری فسفات<sup>۱۹</sup> (PIP3) می‌شود. این مرحله تحت تأثیر تنظیم منفی PTEN<sup>۲۰</sup> (فسفاتاز

14. Liver Kinase B1
15. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase (CaMKK)
16. Raptor (the regulatory associated protein of mTOR)
17. Rictor
18. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
19. Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate
20. Phosphatase and tensin homologue

21. EIF4E-binding protein 1 (4EBP1)
22. Insulin receptor substrate 1
23. Tumor necrosis factor alpha

انجام می‌دهد [۴۷].

واحد کاتالیتیک یکی از ایزوفرم‌های P110 $\alpha$  و P110 $\beta$ ، P110 $\delta$ ، P110 $\gamma$  است. زیرواحد تنظیمی نیز شامل یکی از ایزوفرم‌های P55 $\gamma$ ، P85 $\beta$ ، P50 $\alpha$ ، P55 $\alpha$  و P85 $\alpha$  می‌شود. در GBM اثر جهش‌ها و تغییرات ساختاری PI3KCA (واحد P110 $\alpha$ ) و PI3KCD (واحد P110 $\delta$ ) افزایش فعالیت مسیر غیروابسته به RTK مشاهده شده است. در مطالعه‌ای دیگر، افزایش بیان EPHA2 (نوعی RTK) در GBM گزارش شده است [۵۶]. این گیرنده در غیاب لیگاند نیز با اتصال به PI3K و فعال کردن آن، موجب بروز مهاجرت در سلول‌های GBM شده است [۵۷].

#### مهارگرهای mTOR

راپامایسین و آنالوگ‌های آن با اتصال به پروتئین کیناز mTOR در جایگاهی غیر از جایگاه فعال آنزیم، باعث مهار این کیناز می‌شوند. این داروها بسیار انتخابی عمل کرده و امروزه به عنوان ترکیبات ضدسرطان کاربرد بالینی دارند [۵۸]. راپامایسین یا سیروولیموس<sup>۲۴</sup> یک ترکیب ماکرولیدی است که در ابتدا به عنوان یک ترکیب ضد قارچ مورد استفاده قرار می‌گرفته است. این ترکیب که توسط باکتری استرپتومایسز هیگروسکوپیکوس<sup>۲۵</sup> تولید می‌شود، بعدها به عنوان یک ترکیب سرکوبگر ایمنی و ضدسرطانی مورد توجه قرار گرفت. راپامایسین پس از ورود به سلول با پروتئین FKBP12 ایجاد کمپلکس کرده و به کمپلکس mTORC1 متصل شده و آن را مهار می‌کند؛ در نتیجه فعالیت‌های پایین دست آبخار مهار شده و پروتئین‌های S6K1 و 4EBP1 فسفریله نمی‌شوند، و سنتز پروتئین‌ها در داخل سلول افزایش نمی‌یابد [۵۹]؛ در نتیجه، مسیر مذکور سبب کنترل رشد سلول‌های سرطانی از طریق مداخله در چرخه سلولی، تکثیر، مهاجرت و نهایتاً بقای سلول‌ها می‌شود (شکل شماره ۱).

آنالوگ‌های بعدی راپامایسین از جمله CCI-779 معروف به تمسیروولیموس<sup>۲۶</sup>، RAD001 معروف به ائورولیموس<sup>۲۷</sup> و AP23573 نیز برای استفاده بالینی مورد مطالعه قرار گرفتند. تحقیقات نشان داده که این آنالوگ‌ها دارای اثرات قابل قبولی بر روی تعدادی از سرطان‌ها از جمله بدخیمی سلول‌های کلیه، سرطان سینه و سرطان ریه سلول غیرکوچک، با اثرات جانبی قابل تحمل هستند [۶۰].

امروزه نسل جدید مهارگرهای mTOR در دست بررسی هستند. این مهارگرها به عنوان آنالوگ‌های ATP در رقابت با ATP به جایگاه اتصال آن بر روی پروتئین mTOR متصل شده و آن را مهار می‌کنند. نکته جالب توجه درباره این نسل از مهارگرهای mTOR آن است که برخلاف راپامایسین و آنالوگ‌های آن، آنالوگ‌های ATP قادر به مهار هر دو کمپلکس mTORC1 و

مطالعه دیگری، ارتباط میان مسیر mTOR و فاکتور رونویسی HIF-1 $\alpha$  (فاکتور ۱- القا شده با هیپوکسی آلفا) را مورد بررسی قرار داده است. نتایج اولیه این مطالعات نشان داد که مهار آبخار پیام‌رسانی PI3K / Akt / mTOR باعث کاهش بیان HIF-1 $\alpha$  می‌شود [۴۸]. بیان HIF-1 $\alpha$  در شرایط کمبود اکسیژن افزایش یافته و باعث القای بیان ژن‌های مرتبط با گلیکولیز، انتقال‌دهنده گلوکز و سایر پروتئین‌های دخیل در افزایش مصرف غیرهوازی گلوکز می‌شود. افزایش بیان این فاکتور رونویسی مسئول ویژگی منحصر به فرد سلول‌های سرطانی با قدرت بقا در شرایط بی‌هوازی است. نشان داده شده است که افزایش بیان mRNA فاکتور  $\alpha$ HIF-1 به افزایش فعالیت mTOR در سلول‌های سرطانی وابسته است [۴۹]. مطالعه دیگری در ارتباط با نقش مسیر mTOR در ایجاد سرطان‌های مختلف، نقش از دست رفتن فعالیت ژن پروتئین PTEN را مورد بررسی قرار داده است. بررسی‌ها حاکی از آن است که از دست رفتن فعالیت این ژن باعث افزایش فعالیت Akt و فسفریلاسیون بیش از حد عوامل پایین دست آن از جمله BAD، FOXO و GSK3 می‌شود. فسفریلاسیون و غیرفعال شدن این پروتئین‌ها باعث افزایش بقای سلول‌ها و افزایش توانایی آن‌ها در استفاده از منابع غذایی و گلوکز شده و ویژگی بقا و تکثیر را در آن‌ها تقویت می‌کند [۵۰].

#### نقش mTOR در سرطان‌های سیستم عصبی

تعداد زیادی از فاکتورهای درگیر در بدخیمی سرطان‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) تحت کنترل مسیر PI3K / Akt / mTOR قرار دارند. عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیکی درگیر در افزایش فعالیت بیش از حد و خارج از کنترل حد واسطه‌ای این مسیر پیام‌رسانی، در غالب سرطان‌های کودکان و بزرگسالان مرتبط با سیستم عصبی از جمله MB و GBM به اثبات رسیده است [۵۱]. افزایش فسفریلاسیون Akt در ۸۵ درصد از رده‌های سلولی GBM و نمونه‌های گرفته‌شده از بیماران مشاهده شده است [۵۲]. از جمله جهش در ژن‌های کدکننده RTK‌ها مانند گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و جهش‌های منتهی به از دست رفتن فعالیت ژن PTEN موجود در کرموزوم ۱۰ و انواع جهش‌های مرتبط با ایزوفرم‌های مختلف آنکوژن PI3K که همگی باعث افزایش فعالیت خارج از کنترل مسیر PI3K / Akt / mTOR می‌شوند [۵۳، ۵۴]. همچنین درباره نقش گیرنده IGF-1 در ایجاد GBM مطالعه شده است. نتایج نشان می‌دهند که سلول‌های گلیوما در مقایسه با سلول‌های طبیعی مغزی دارای گیرنده‌های IGF-1 بیشتری هستند و همین امر، در ایجاد و پیشرفت رشد تومور نقش ایفا می‌کند [۵۵]. در سلول‌های GBM سه کلاس مختلف PI3K مشاهده شده است. کلاس‌های مختلف PI3K دارای دو زیرواحد کاتالیتیک و عملکردی هستند. زیر

24. Sirolimus
25. Streptomycetes hygroscopicus
26. Temsirolimus
27. Everolimus



ایجاد CSLC‌های بیشتر را داشته و مسئول ایجاد سلول‌های مختلف تمایز یافته موجود در بدخیمی‌ها هستند. مطالعه انجام گرفته روی نقش مسیر PI3K / Akt / mTOR در حفظ و افزایش جمعیت CSLC‌ها در رده سلولی GBM، نشان می‌دهد که مهار دوگانه کینازهای mTOR و PI3K به صورت هم‌زمان باعث کاهش قابل ملاحظه در جمعیت سلول‌های CSLC و در نتیجه کاهش در رشد تومور می‌شود. این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که جمعیت مهار شده CSLC به سمت تمایز یافتگی و در نتیجه کاهش قدرت تومورزایی پیش رفته‌اند. در نتیجه قابلیت استفاده از مهارگرهای mTOR و PI3K به عنوان درمانی مؤثر برای GBM با کاهش CSLC‌های موجود در ناحیه تومور، مطرح شده است [۶۶].

#### مسیر PI3K / Akt / mTOR و GBM

در سلول‌های گلیوما، افزایش فعالیت کمپلکس mTORC2 و پروتئین رکتر و هم‌زمان با آن، افزایش در تعداد سلول‌های موجود در فاز S، افزایش تحرک سلولی و بیان اینترگرین‌های  $\beta 1$  و  $\beta 2$  نیز مشاهده شده است که همگی دال بر نقش مهم کمپلکس mTORC2 در رشد و پیشبرد تومور هستند [۶۷] (شکل شماره ۲). با توجه به موارد بالا و به‌خصوص با علم بر این مورد که افزایش فعالیت کمپلکس mTORC2 نقش بسزایی در ایجاد ویژگی‌های تهاجمی تومور داشته و ظاهراً نقش محسوسی نیز در سلول‌های طبیعی ندارد، این کمپلکس به عنوان یک هدف درمانی خوب برای GBM در حال بررسی است [۶۸].

در یک مطالعه جدید مکانیسم عملکرد داروی ضدسرطانی به نام بورتزومیب<sup>۲۹</sup> را که یک مهارکننده قوی پروتئازوم بر پایه اسید بوریک است در سلول‌های سرطانی GBM مورد بررسی قرار داده و دریافتند که بورتزومیب می‌تواند به طور قابل توجهی تکثیر سلول‌های گلیوما را مهار کند. نتایج آن‌ها نشان داد که این اثر ممکن است توسط مسیر سیگنالینگ PTEN/PI3K / Akt / mTOR واسطه‌گری شود. آن‌ها همچنین نشان دادند که مسیر آپوپتوز و پاسخ به استرس

mTORC2 هستند. به علاوه به علت تشابه جایگاه اتصال ATP بر روی mTOR و PI3K، این دسته از مهارگرهای mTOR قادر به ایجاد مهار در مراحل فسفریلاسیون توسط PI3K نیز می‌شوند. در عین حال مهارگرهای کلاسیک PI3K از جمله ورتیانین، کافئین و LY294002 نیز قادر به مهار پروتئین mTOR هستند [۶۹].

راپامایسین با هدف قرار دادن مسیر mTOR، در مهار پیشرفت چرخه سلولی، رشد سلولی، تکثیر سلولی و رگ‌زایی ایفای نقش می‌کند. رگ‌زایی در گسترش متاستاز و سلول‌های سرطانی دخیل است. به نظر می‌رسد ارتباطاتی بین mTOR و مسیرهای سیگنال‌دهی کاسپاز وجود دارد. با توجه به نقش راپامایسین به عنوان تقویت‌کننده آپوپتوز در سرطان‌ها، خواص ضدآپوپتوزی آن نیز مشاهده شده است. درحقیقت راپامایسین با تنظیم مرگ سلولی، وابسته به نوع سلول و سطح فعالیت و همچنین تنظیم اهداف مولکول‌های ضدآپوپتوزی مانند p35 و پروتئین‌های Bcl-2 در این مسیر ایفای نقش می‌کند [۶۲]. با این حال، مطالعات اخیر RNAهای غیرکدکننده طولانی (lncRNA) را به عنوان تنظیم‌کننده‌های جدید مسیر mTOR شناسایی کرده‌اند [۶۳] که افق تازه‌ای را در مسیر یافتن مهارگرهای جدید برای درمان سرطان‌ها ایجاد کرده است.

#### مسیر PI3K / Akt / mTOR و سلول‌های شبه‌بنیادی سرطانی<sup>۲۸</sup> (CSLCs)

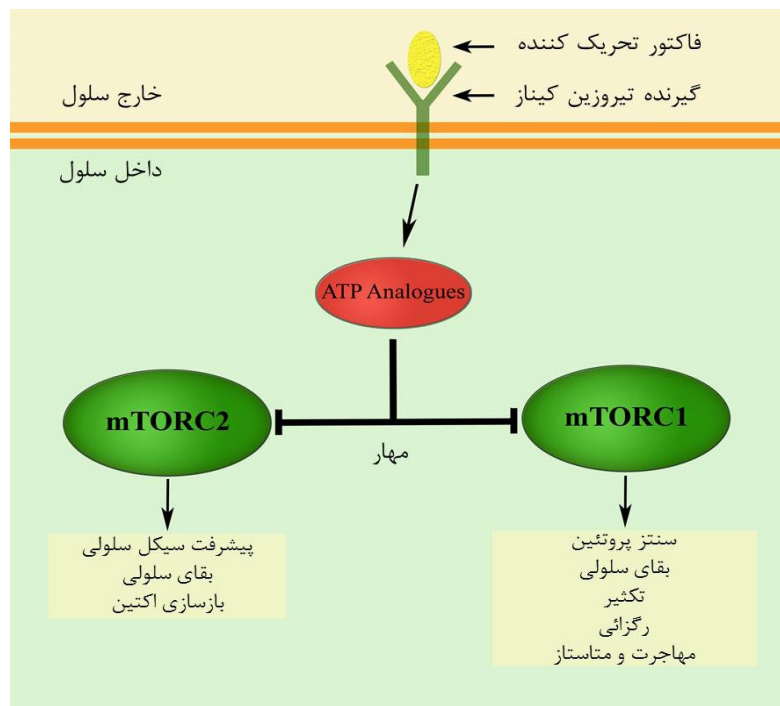
سلول‌های بنیادی سلول‌های تمایز نیافته با قابلیت تقسیم و تمایز به انواع مختلف سلول‌ها هستند که امروزه در درمان برخی بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی، از جمله پارکینسون دارای اهمیت‌اند [۶۴]. مطالعه انجام گرفته روی رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی از جمله سلول‌های GBM، باعث کشف گروهی از سلول‌های بنیادی به نام سلول‌های شبه‌بنیادی سرطانی (CSLCs) شد [۶۵]. CSLC‌ها، سلول‌هایی با قابلیت ایجاد تومور هستند که در منطقه سرطانی شده قابلیت خودنوزایی، تقسیم و

29. Bortezomib

28. Cancer stem-like cells

جدول ۱. عملکرد محرک‌های mTOR در سلول‌های نرمال عصبی

نوع محرک	نوع تحریک	نوع پاسخ سلول	منبع
BDNF	محرک مسیرهای سلولی CaMKII و AKT	افزایش سنتز موضعی پروتئین در دندریتها	تاکی (Takei) و همکاران [۲۶]
انسولین	محرک مسیر سلولی AKT	افزایش بیان mRNA و سنتز پروتئین	کیم (Kim) و همکاران [۲۷]
IGF-1	محرک مسیر سلولی AKT	افزایش سنتز پروتئین در نورون‌ها	کیم و همکاران [۲۷]
سرتونین	فعال شدن mTORC1	افزایش سنتز پروتئین در نورون‌ها	کِرول (Carroll) و همکاران [۳۱]
L-لوسین	فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT/mTOR	افزایش سنتز پروتئین در نورون‌ها	ایشیزوکا (Ishizuka) و همکاران [۳۴]



مجله  
بیماری‌های التهابی

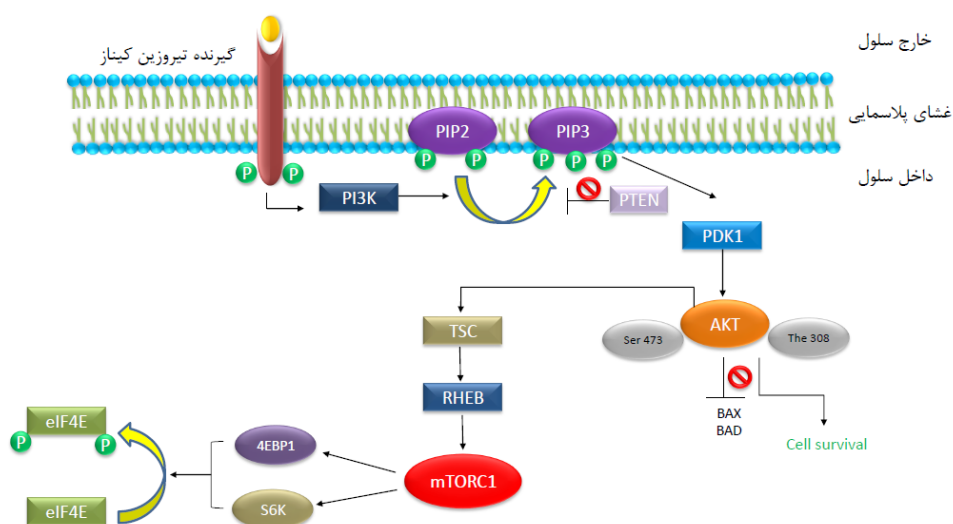
شکل ۱. مسیر پیام‌رسانی مولکولی mTOR: این شکل کنترل رشد سلول‌های سرطانی را از طریق مسیر مذکور و به واسطه مداخله در چرخه سلولی، تکثیر، مهاجرت و نهایتاً بقای سلول‌ها نشان می‌دهد.

mTOR / در ارتباط است، TSC است. این بیماری یک اختلال ژنتیکی اتوزومال غالب است که دارای تظاهرات بالینی متنوع از جمله اختلال در رشد، اُتیسسم و ایجاد تومور در مغز، قلب، کلیه، چشم و پوست است. علت ظهور این بیماری ایجاد جهش در یکی از ژن‌های *TSC1* یا *TSC2* و در نتیجه غیرفعال شدن پروتئین‌های

اکسیداتیو پس از درمان بورتزومیب فعال می‌شوند، در حالی که تخریب ماتریکس خارج سلولی (ECM) کاهش می‌یابد [۶۹].

### مسیر PI3K / Akt / mTOR و TSC

یکی دیگر از اختلالات سیستم عصبی که با مسیر PI3K / Akt



مجله  
بیماری‌های التهابی

شکل ۲. مسیر PI3K / Akt / mTOR به عنوان یک هدف درمانی در سرطان‌های مختلف از جمله تومورهای مغزی در نظر گرفته شده است و مهارگرهای آن به عنوان داروهای مؤثر در درمان این سرطان‌ها در حال توسعه هستند. در این شکل مسیر سیگنالینگ نشان داده شده است.

پیش‌نویس: فروغ عالمی سرچ؛ تحقیق و بررسی: حسین علیاری سرچ و زینب علیاری سرچ؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: بلال برازوان و محمد رضا شیرینی شهسواری.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

همارتین و یا تبورین است که موجب ایجاد کمپلکس  $TSC1/2$  ناکارآمد و در نتیجه فعالیت بیش از حد و خارج از کنترل پروتئین کیناز RHEB در فسفریلاسیون زیر واحد ریپوزومی S6K1 می‌شود. سلول‌های درگیر، در نهایت، کنترل رشد و تکثیر خود را از دست داده و به سمت ایجاد تومور می‌روند [۷۰، ۷۱]. مطالعه دیگری نشان داد که مهارگرهای آلوستریک mTOR از جمله راپامایسین در درمان ضایعات TSC شامل آستروسیتوما می‌سبب آپاندیمال سلول‌های غول‌آسا، آنژیومیولیپوما و لینفانژیولیومیوماتوز مؤثر هستند [۷۲].

### بحث و نتیجه‌گیری

هر کدام از کمپلکس‌های mTORC1 و mTORC2 دو زیرمسیر متفاوت از مسیر PI3K / Akt / mTOR هستند که استعداد ایجاد تومور در ادامه مسیر هر دو کمپلکس فوق وجود دارد، ولی نکته قابل تأملی که در نحوه جلوگیری از رشد بدخیمی‌ها با دانسته‌های ما از این زیرمسیرها می‌تواند خودنمایی کند، در میزان شناخت ما از بدخیمی مورد نظر نهفته خواهد بود. اگر این بدخیمی از طریق زیرمسیر mTORC1 فعال باشد، استراتژی درمانی ما می‌تواند به سمت مهار این زیرمسیر سوق داده شود و احتمالاً دیگر نیازی به مهار زیرمسیر mTORC2 نبوده و عوارض کمتری برای بیمار حاصل خواهد شد و برعکس. در نتیجه مهارگرهایی از قبیل راپامایسین که زیرمسیر mTORC1 را مهار می‌کنند به صورت انتخابی برای حذف تومورهای درگیر در این مسیر مناسب خواهند بود؛ در مقابل، اگر توموری از طریق هر دو زیرمسیر فوق (به صورت هم‌زمان) ایجاد ضایعه در بدن کند، استفاده از راپامایسین به تنهایی شاید فقط مرهمی باشد بر درد بیمار و نه یک درمان قطعی. در نتیجه مشاهده می‌شود که با افزایش دانش در زمینه این مسیر و زیرمسیرهای آن و نیز تعیین محل اثر هر کدام از عوامل مهارگر در این مسیرها، درمان این بیماری‌های مهلک در سیستم عصبی و سایر بافت‌های بدن، مؤثرتر و امکان‌پذیرتر می‌نماید.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کلیدی اصول اخلاقی در این مقاله رعایت شده است.

#### حامی مالی

این تحقیق هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

#### مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی: عباس ابراهیمی کلان و احمد مهدی‌پور؛ نگارش

## References

- [1] Bozzone DM. Leukemia: Biology of cancer. New York: Infobase Publishing; 2009. <https://books.google.com/books?id=wxVbEUQA-hMC&dq>
- [2] Brazvan B, Ebrahimi-Kalan A, Velaei K, Mehdipour A, Aliyari Serej Z, Ebrahimi A, et al. Telomerase activity and telomere on stem progeny senescence. *Biomed Pharmacother*. 2018; 102:9-17. [DOI:10.1016/j.biopha.2018.02.073] [PMID]
- [3] Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. 4<sup>th</sup> ed. London: Edward Arnold; 1977.
- [4] Curatolo P, Verdecchia M, Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: A review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol*. 2002; 6(1):15-23. [DOI:10.1053/ejpn.2001.0538] [PMID]
- [5] Frankel SA, German WJ. Glioblastoma multiforme; review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. *J Neurosurg*. 1958; 15(5):489-503. [DOI:10.3171/jns.1958.15.5.0489] [PMID]
- [6] Lisi L, Chiavari M, Pia Ciotti GM, Lacal PM, Navarra P, Graziani G. DNA inhibitors for the treatment of brain tumors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020; 16(3):195-207. [DOI:10.1080/17425255.2020.1729352] [PMID]
- [7] Dreesen O, Brivanlou AH. Signaling pathways in cancer and embryonic stem cells. *Stem Cell Rev*. 2007; 3(1):7-17. [DOI:10.1007/s12015-007-0004-8] [PMID]
- [8] Jones S, Zhang X, Parsons DW, Lin JCH, Leary RJ, Angenendt P, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008; 321(5897):1801-6. [DOI:10.1126/science.1164368] [PMID] [PMCID]
- [9] Ebrahimi A, Keske E, Mehdipour A, Ebrahimi-Kalan A, Ghorbani M. Somatic cell reprogramming as a tool for neurodegenerative diseases. *Biomed Pharmacother*. 2019; 112:108663. [DOI:10.1016/j.biopha.2019.108663] [PMID]
- [10] Polivka Jr J, Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacol Ther*. 2014; 142(2):164-75. [DOI:10.1016/j.pharmthera.2013.12.004] [PMID]
- [11] Hirao A, Hoshii T. Mechanistic/mammalian target protein of rapamycin signaling in hematopoietic stem cells and leukemia. *Cancer Sci*. 2013; 104(8):977-82. [DOI:10.1111/cas.12189] [PMID] [PMCID]
- [12] Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*. 2007; 12(1):9-22. [DOI:10.1016/j.ccr.2007.05.008] [PMID]
- [13] Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *J Neurooncol*. 2012; 108(1):11-27. [DOI:10.1007/s11060-011-0793-0] [PMID] [PMCID]
- [14] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007; 114(2):97-109. [DOI:10.1007/s00401-007-0243-4] [PMID] [PMCID]
- [15] Tatter SB. Recurrent malignant glioma in adults. *Curr Treat Options Oncol*. 2002; 3(6):509-24. [DOI:10.1007/s11864-002-0070-8] [PMID]
- [16] Galanis E, Buckner JC, Novotny P, Morton RF, McGinnis WL, Dinapoli R, et al. Efficacy of neuroradiological imaging, neurological examination, and symptom status in follow-up assessment of patients with high-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2000; 93(2):201-7. [DOI:10.3171/jns.2000.93.2.0201] [PMID]
- [17] Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(12):714-22. [DOI:10.1038/nrclinonc.2014.181] [PMID]
- [18] Krueger DA, Northrup H, International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013; 49(4):255-65. [DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2013.08.002] [PMID] [PMCID]
- [19] Shahcheraghi SH, Tchokonte-Nana V, Lotfi M, Lotfi M, Ghorbani A, Sadeghnia HR. Wnt/beta-catenin and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in glioblastoma: Two main targets for drug design: A review. *Curr Pharm Des*. 2020; 26(15):1729-41. [DOI:10.2174/1381612826666200131100630] [PMID]
- [20] Luo G, Jiang Sh, Zhang X, Ling Y, Luo H, Zhang Y. Gambogic acid affects ribosomal occurrence in glioma cells by downregulating the phosphoinositide kinase-3/protein kinase b/mammalian target of rapamycin signaling pathway. *J Nanosci Nanotechnol*. 2020; 20(6):3361-72. [DOI:10.1166/jnn.2020.17425] [PMID]
- [21] Okumura Y, Kohashi K, Tanaka Y, Kato M, Maehara Y, Ogawa Y, et al. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin pathway in combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: Significant correlation between p-4E-BP1 expression in cholangiocarcinoma component and prognosis. *Virchows Arch*. 2020; 476(6):881-90. [DOI:10.1007/s00428-019-02741-3] [PMID]
- [22] Corti F, Nichetti F, Raimondi A, Niger M, Prinzi N, Torchio M, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in biliary tract cancers: A review of current evidences and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2019; 72:45-55. [DOI:10.1016/j.ctrv.2018.11.001] [PMID]
- [23] Dobyns WB, Mirzaa GM. Megalencephaly syndromes associated with mutations of core components of the PI3K-AKT-MTOR pathway: PIK3CA, PIK3R2, AKT3, and MTOR. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019; 181(4):582-90. [DOI:10.1002/ajmg.c.31736] [PMID]
- [24] Page G, Khidir FA, Pain S, Barrier L, Fauconneau B, Guillard O, et al. Group I metabotropic glutamate receptors activate the p70S6 kinase via both mammalian target of rapamycin (mTOR) and extracellular signal-regulated kinase (ERK 1/2) signaling pathways in rat striatal and hippocampal synaptoneuroosomes. *Neurochem Int*. 2006; 49(4):413-21. [DOI:10.1016/j.neuint.2006.01.020] [PMID]
- [25] Alemi Serej F, Pourhassan-Moghaddam M, Ebrahimi Kalan M, Mehdipour A, Aliyari Serej Z, Ebrahimi-Kalan A. Targeting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: Applications of nanotechnology. *Crescent J Med Biol Sci*. 2018; 5(1):7-13. <http://www.cjmb.org/text.php?id=190>

- [26] Takei N, Inamura N, Kawamura M, Namba H, Hara K, Yonezawa K, et al. Brain-derived neurotrophic factor induces mammalian target of rapamycin-dependent local activation of translation machinery and protein synthesis in neuronal dendrites. *J Neurosci*. 2004; 24(44):9760-9. [DOI:10.1523/JNEUROSCI.1427-04.2004] [PMID] [PMCID]
- [27] Kim BW, Choi M, Kim YS, Park H, Lee HR, Yun CO, et al. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) signaling regulates hippocampal neurons by elevation of intracellular calcium and activation of calcium/calmodulin protein kinase II and mammalian target of rapamycin. *Cell Signal*. 2008; 20(4):714-25. [DOI:10.1016/j.cellsig.2007.12.009] [PMID]
- [28] Polakiewicz RD, Schieferl SM, Gingras AC, Sonenberg N, Comb MJ. mu-Opioid receptor activates signaling pathways implicated in cell survival and translational control. *J Biol Chem*. 1998; 273(36):23534-41. [DOI:10.1074/jbc.273.36.23534] [PMID]
- [29] Hou L, Klann E. Activation of the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *J Neurosci*. 2004; 24(28):6352-61. [DOI:10.1523/JNEUROSCI.0995-04.2004] [PMID] [PMCID]
- [30] Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-Garcia A, Lutz B, Maldonado R, Ozaita A. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling. *Nat Neurosci*. 2009; 12(9):1152-8. [DOI:10.1038/nn.2369] [PMID]
- [31] Carroll M, Warren O, Fan X, Sossin WS. 5-HT stimulates eEF2 dephosphorylation in a rapamycin-sensitive manner in Aplysia neurites. *J Neurochem*. 2004; 90(6):1464-76. [DOI:10.1111/j.1471-4159.2004.02634.x] [PMID]
- [32] Yamagata K, Sanders LK, Kaufmann WE, Yee W, Barnes CA, Nathans D, et al. rheb, a growth factor-and synaptic activity-regulated gene, encodes a novel Ras-related protein. *J Biol Chem*. 1994; 269(23):16333-9. [DOI:10.1016/S0021-9258(17)34012-7] [PMID]
- [33] Takei N, Nawa H. mTOR signaling and its roles in normal and abnormal brain development. *Front Mol Neurosci*. 2014; 7:28. [DOI:10.3389/fnmol.2014.00028] [PMID] [PMCID]
- [34] Ishizuka Y, Kakiya N, Nawa H, Takei N. Leucine induces phosphorylation and activation of p70S6K in cortical neurons via the system L amino acid transporter. *J Neurochem*. 2008; 106(2):934-42. [DOI:10.1111/j.1471-4159.2008.05438.x] [PMID]
- [35] Huang Y, Kang BN, Tian J, Liu Y, Luo HR, Hester L, et al. The cationic amino acid transporters CAT1 and CAT3 mediate NMDA receptor activation-dependent changes in elaboration of neuronal processes via the mammalian target of rapamycin mTOR pathway. *J Neurosci*. 2007; 27(3):449-58. [DOI:10.1523/JNEUROSCI.4489-06.2007] [PMID] [PMCID]
- [36] Ishizuka Y, Kakiya N, Witters LA, Oshiro N, Shirao T, Nawa H, et al. AMP-activated protein kinase counteracts brain-derived neurotrophic factor-induced mammalian target of rapamycin complex 1 signaling in neurons. *J Neurochem*. 2013; 127(1):66-77. [DOI:10.1111/jnc.12362] [PMID]
- [37] Ransone LJ, Verma IM. Nuclear proto-oncogenes Fos and Jun. *Annu Rev Cell Biol*. 1990; 6:539-57. [DOI:10.1146/annurev.cb.06.110190.002543] [PMID]
- [38] Sparks CA, Guertin DA. Targeting mTOR: Prospects for mTOR complex 2 inhibitors in cancer therapy. *Oncogene*. 2010; 29(26):3733-44. [DOI:10.1038/onc.2010.139] [PMID] [PMCID]
- [39] Badura S, Tesanovic T, Pfeifer H, Wystub S, Nijmeijer BA, Liebermann M, et al. Differential effects of selective inhibitors targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2013; 8(11):e80070. [DOI:10.1371/journal.pone.0080070] [PMID] [PMCID]
- [40] Jacinto E, Loewith R, Schmidt A, Lin Sh, Ruegg MA, Hall A, et al. Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol*. 2004; 6(11):1122-8. [DOI:10.1038/ncb1183] [PMID]
- [41] Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*. 2008; 27(41):5486-96. [DOI:10.1038/onc.2008.244] [PMID] [PMCID]
- [42] Luo J, Manning BD, Cantley LC. Targeting the PI3K-Akt pathway in human cancer: Rationale and promise. *Cancer Cell*. 2003; 4(4):257-62. [DOI:10.1016/S1535-6108(03)00248-4] [PMID]
- [43] Carbonara C, Longa L, Grosso E, Borrone C, Garrè MG, Brisgotti M, et al. 9q34 loss of heterozygosity in a tuberous sclerosis astrocytoma suggests a growth suppressor-like activity also for the *TSC1* gene. *Hum Mol Genet*. 1994; 3(10):1829-32. [DOI:10.1093/hmg/3.10.1829] [PMID]
- [44] Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet*. 2006; 7(8):606-19. [DOI:10.1038/nrg1879] [PMID]
- [45] Cantley LC. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science*. 2002; 296(5573):1655-7. [DOI:10.1126/science.296.5573.1655] [PMID]
- [46] Lee DF, Kuo HP, Chen CT, Hsu JM, Chou CK, Wei Y, et al. IKK beta suppression of *TSC1* links inflammation and tumor angiogenesis via the mTOR pathway. *Cell*. 2007; 130(3):440-55. [DOI:10.1016/j.cell.2007.05.058] [PMID]
- [47] Humar R, Kiefer FN, Berns H, Resink TJ, Bettegay EJ. Hypoxia enhances vascular cell proliferation and angiogenesis in vitro via rapamycin (mTOR)-dependent signaling. *FASEB J*. 2002; 16(8):771-80. [DOI:10.1096/fj.01-0658com] [PMID]
- [48] Zhong H, Chiles K, Feldser D, Laughner E, Hanrahan C, Georgescu MM, et al. Modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: Implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res*. 2000; 60(6):1541-5. [PMID]
- [49] Semenza GL. HIF-1: Upstream and downstream of cancer metabolism. *Curr Opin Genet Dev*. 2010; 20(1):51-6. [DOI:10.1016/j.gde.2009.10.009] [PMID] [PMCID]
- [50] Majumder PK, Febbo PG, Bikoff R, Berger R, Xue Q, McMahon LM, et al. mTOR inhibition reverses Akt-dependent prostate intraepithelial neoplasia through regulation of apoptotic

- and HIF-1-dependent pathways. *Nat Med.* 2004; 10(6):594-601. [DOI:10.1038/nm1052] [PMID]
- [51] Crespo S, Kind M, Arcaro A. The role of the PI3K/AKT/mTOR pathway in brain tumor metastasis. *J Cancer Metastasis Treat.* 2016; 2:80-9. [DOI:10.20517/2394-4722.2015.72]
- [52] Wang H, Wang H, Zhang W, Huang HJ, Liao WSL, Fuller GN. Analysis of the activation status of Akt, NFkappaB, and Stat3 in human diffuse gliomas. *Lab Invest.* 2004; 84(8):941-51. [DOI:10.1038/abinvest.3700123] [PMID]
- [53] Hatanpaa KJ, Burma S, Zhao D, Habib AA. Epidermal growth factor receptor in glioma: Signal transduction, neuropathology, imaging, and radioresistance. *Neoplasia.* 2010; 12(9):675-84. [DOI:10.1593/neo.10688] [PMID] [PMCID]
- [54] Quayle SN, Lee JY, Cheung LWT, Ding L, Wiedemeyer R, Dewan RW, et al. Somatic mutations of PIK3R1 promote gliomagenesis. *PLoS One.* 2012; 7(11):e49466. [DOI:10.1371/journal.pone.0049466] [PMID] [PMCID]
- [55] Merrill MJ, Edwards NA. Insulin-like growth factor-I receptors in human glial tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71(1):199-209. [DOI:10.1210/jcem-71-1-199] [PMID]
- [56] Wykosky J, Gibo DM, Stanton C, Debinski W. EphA2 as a novel molecular marker and target in glioblastoma multiforme. *Mol Cancer Res.* 2005; 3(10):541-51. [DOI:10.1158/1541-7786.MCR-05-0056] [PMID]
- [57] Miao H, Li DQ, Mukherjee A, Guo H, Petty A, Cutter J, et al. EphA2 mediates ligand-dependent inhibition and ligand-independent promotion of cell migration and invasion via a reciprocal regulatory loop with Akt. *Cancer Cell.* 2009; 16(1):9-20. [DOI:10.1016/j.ccr.2009.04.009] [PMID] [PMCID]
- [58] Ballou LM, Lin RZ. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors. *J Chem Biol.* 2008; 1(1-4):27-36. [DOI:10.1007/s12154-008-0003-5] [PMID] [PMCID]
- [59] Sabatini DM. mTOR and cancer: Insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6(9):729-34. [DOI:10.1038/nrc1974] [PMID]
- [60] Guertin DA, Sabatini DM. An expanding role for mTOR in cancer. *Trends Mol Med.* 2005; 11(8):353-61. [DOI:10.1016/j.molmed.2005.06.007] [PMID]
- [61] Benjamin D, Colombi M, Moroni C, Hall MN. Rapamycin passes the torch: A new generation of mTOR inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10(11):868-80. [DOI:10.1038/nrd3531] [PMID]
- [62] Liu Q, Fang Q, Ji Sh, Han Z, Cheng W, Zhang H. Resveratrol-mediated apoptosis in renal cell carcinoma via the p53/AM-Pactivated protein kinase/mammalian target of rapamycin autophagy signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2018; 17(1):502-8. [DOI:10.3892/mmr.2017.7868]
- [63] Aboudehen K. Regulation of mTOR signaling by long non-coding RNA. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2020; 1863(4):194449. [DOI:10.1016/j.bbagr.2019.194449] [PMID]
- [64] Ebrahimikia Y, Darabi Sh, Rajaei F. Roles of stem cells in the treatment of Parkinson's disease. *J Inflamm Dis.* 2018; 22(4):83-99. [In Persian] [DOI:10.29252/qums.22.4.83]
- [65] Ignatova TN, Kukekov VG, Laywell ED, Suslov ON, Vrionis FD, Steindler DA. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers in vitro. *Glia.* 2002; 39(3):193-206. [DOI:10.1002/glia.10094] [PMID]
- [66] Sunayama J, Sato A, Matsuda KI, Tachibana K, Suzuki K, Narita Y, et al. Dual blocking of mTor and PI3K elicits a prodifferentiation effect on glioblastoma stem-like cells. *Neuro Oncol.* 2010; 12(12):1205-19. [DOI:10.1093/neuonc/noq103] [PMID] [PMCID]
- [67] Masri J, Bernath A, Martin J, Jo OD, Vartanian R, Funk A, et al. mTORC2 activity is elevated in gliomas and promotes growth and cell motility via overexpression of rictor. *Cancer Res.* 2007; 67(24):11712-20. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-2223] [PMID]
- [68] Benavides-Serrato A, Lee J, Holmes B, Landon KA, Bashir T, Jung ME, et al. Specific blockade of Rictor-mTOR association inhibits mTORC2 activity and is cytotoxic in glioblastoma. *PLoS One.* 2017; 12(4):e0176599. [DOI:10.1371/journal.pone.0176599] [PMID] [PMCID]
- [69] Wang J, Ren D, Sun Y, Xu C, Wang C, Cheng R, et al. Inhibition of PLK4 might enhance the anti-tumour effect of bortezomib on glioblastoma via PTEN/PI3K/AKT/mTOR signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 2020; 24(7):3931-47. [DOI:10.1111/jcmm.14996] [PMID] [PMCID]
- [70] Kenerson HL, Aicher LD, True LD, Yeung RS. Activated mammalian target of rapamycin pathway in the pathogenesis of tuberous sclerosis complex renal tumors. *Cancer Res.* 2002; 62(20):5645-50. [PMID]
- [71] Tee AR, Manning BD, Roux PP, Cantley LC, Blenis J. Tuberous sclerosis complex gene products, Tuberin and Hamartin, control mTOR signaling by acting as a GTPase-activating protein complex toward Rheb. *Curr Biol.* 2003; 13(15):1259-68. [DOI:10.1016/S0960-9822(03)00506-2] [PMID]
- [72] McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011; 364(17):1595-606. [DOI:10.1056/NEJMoa1100391] [PMID] [PMCID]