IX ENCONTRO NACIONAL DE PROPRIEDADE INTELECTUAL
26 a 28 de Abril de 2023
SANTA MARIA - RS

PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA USANDO ESTUDOS CLÍNICOS: UM ENSAIO A PARTIR DE DROGAS ANTICANCER INIBIDORAS DA ENZIMA FOSFATIDILINOSITOL 3

Bárbara Adriana Ferreira dos Santos Trigueiros[1]; Ivan José Santana Santos[2]; Andréa Rodrigues Ávila[1]; Fabricia Pires Pimenta[1]
[1] Instituto Carlos Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Curitiba, Paraná, Brasil
barbara.trigueiros@fiocruz.br
andrea.avila@fiocruz.br
fabricia.pimenta@fiocruz.br
[2] Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil
santos.ivanj@gmail.com

Resumo

Os registros de ensaios clínicos podem ser considerados uma fonte essencial de informação para estudos de prospecção tecnológica, uma vez que as instituições patrocinadoras devem divulgar detalhes estratégicos sobre os estudos em bancos de dados públicos, o que pode fornecer importantes indicações de tendências no desenvolvimento de novas terapias. Visando um exercício prático para demonstrar a relevância dos registros clínicos,, buscamos analisar os inibidores da enzima Fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) que é um alvo essencial no tratamento do câncer, uma vez que alterações na função de PI3K estão diretamente relacionadas ao câncer pois altera sua função na regulação da proliferação, crescimento, motilidade, metabolismo e sobrevivência celular, o que torna os inibidores de PI3K opções adequadas para o desenvolvimento de terapias anticancerígenas. Registros de estudos clínicos fornecem informações de intervenções de monoterapia ou de terapia combinada envolvendo tipos de alvos de inibidores de PI3K (inibidores de do tipo Pan, Dual ou IS), possibilitando a análise da evolução do desenvolvimento dessas drogas, resultando em indicadores capazes de mensurar dimensões temporais e técnicas. Assim sendo, estudos que privilegiem a análise estruturada desses dados são essenciais para demonstrar evidências clínicas no tratamento do câncer e trazer tendências científicas e tecnológicas, viabilizando recomendações para subsidiar novos estudos e assim contribuir com o fluxo do processo de inovação na área.

Palavras-chave: PI3K; câncer; estudos clínicos; tendências tecnológicas.

1. Introdução

O câncer é um grupo de mais de 100 doenças distintas que têm em comum em sua gênese e progressão diversas alterações genéticas relacionadas ao crescimento desordenado e anormal das células. As principais enzimas quinases têm sido frequentemente encontradas superativadas em uma ampla variedade de cânceres, revelando importantes oportunidades para o desenvolvimento de novos medicamentos anticancerígenos. As quinases desempenham um papel crucial na transdução de sinal

e na regulação de processos, que vão desde o crescimento celular até a evasão da apoptose, e suportam a disseminação de células cancerígenas (ZHANG; YANG; GRAY, 2009; WU; NIELSEN; CLAUSEN, 2016). Nas últimas décadas, a pesquisa de inibidores de quinases se intensificou e sucessos clínicos impressionantes foram alcançados, tornando essa classe enzimática um dos alvos principais usado para o desenvolvimento de novos medicamentos contra o câncer (COHEN, 2002).

Fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K) é uma quinase lipídica que traduz estímulos extracelulares em sinais intracelulares através da produção de fosfatidil-inositol 3,4,5 trisfosfato (PIP3), que é um lipídio de sinalização chave. A PI3K regula processos como proliferação celular, crescimento, motilidade, metabolismo e sobrevivência. Também está associada ao ambiente tumoral, pois pode promover angiogênese e inflamação (BEAGLE; FRUMAN, 2011). Portanto, alterações na função da PI3K estão diretamente relacionadas ao câncer, o que torna os inibidores da PI3K opções relevantes para o desenvolvimento de terapias anticancerígenas (FRUMAN; ROMMEL, 2014; THORPE; YUZUGULLU; ZHAO, 2015). Nos mamíferos, a família PI3K é composta por 8 isoformas agrupadas em classes. A classe I compreende PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ e PI3Kδ, que são isoformas heterodiméricas constituídas por uma subunidade reguladora de 85 kDa (p85) e uma subunidade catalítica de 110 kDa (p110α, p110β, p110γ ou p110δ). As alterações da isoforma de classe I são frequentemente encontradas em vários tipos de câncer, tornando-a a classe mais relevante em termos de descoberta de medicamentos (FRUMAN; ROMMEL, 2014). As drogas inibidoras de PI3K podem ser classificadas com base em sua seletividade de alvo em: Pan (o alvo é a PI3K e outras enzimas como AKT e mTOR), Dual (alvo é a mTOR e a subunidade p110 da enzima PI3K) e isoforma-seletiva ou IS (alvo é um ou mais subunidades da enzima PI3K: p110α, p110β, p110γ ou p110δ) (RODON *et al*, 2013). Atualmente, apenas cinco inibidores de PI3K foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA: Idelalisib, Umbralisib, Copanlisib, Duvelisib e Alpelisib.

Avanços científicos e tecnológicos forneceram uma grande quantidade de informações sobre os inibidores de PI3K desde os relatos do esteroide fúngico wortmannin e da molécula sintética derivada da quercetina 2-(4morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopiran-4-ona (LY294002 , um inibidor de do tipo Dual) como os primeiros inibidores de PI3K, no início da década de 1990 (VLAHOS *et al*, 1994). Informações sobre inibidores de PI3K têm sido publicadas continuamente em diferentes formatos, como estudos empíricos (FOUKAS *et al*, 2010), ensaios clínicos (ANDRE *et al*, 2016), relatórios de empresas (Infinity Pharmaceuticals, 2017) e patentes (DENNY, 2013). Recuperar, organizar e analisar esses dados para traduzi-los em informações estratégicas é de grande importância para conduzir pesquisas na fronteira do conhecimento e integrar políticas científicas e estratégias de inovação (DARA; SANGAMWAR, 2014).

Especificamente para estudos de saúde humana, os ensaios clínicos também devem ser considerados como fonte relevante de informação. A etapa de desenvolvimento de ensaio clínico costuma ser a mais custosa no processo de desenvolvimento de medicamentos e, portanto, somente medicamentos promissores chegam a esta etapa (FOUKAS *et al*, 2010). Além disso, os registros de ensaios clínicos podem ser considerados uma importante fonte de informação, uma vez que as instituições patrocinadoras devem divulgar informações estratégicas sobre os estudos em bancos de dados públicos, o que pode fornecer importantes indicações de tendências no desenvolvimento de novas terapias (TRIGUEIROS; ÁVILA; PIMENTA, 2022).

Assim, buscou-se apresentar um ensaio abrangente com base numa análise sistemática e complementar de registros de ensaios clínicos sobre inibidores de PI3K, no contexto do câncer, com o objetivo de identificar tendências tecnológicas neste setor.

2. Metodologia

A busca de registros de ensaios clínicos foi realizada em dezembro de 2022, no banco de dados ClinicalTrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov/), usando a palavra-chave PI3K no campo "*Other Terms*". Em seguida, foram realizadas buscas no mesmo campo para cada nome de droga

identificada na primeira busca. O intervalo temporal da análise foi de 01 de janeiro de 2011 a 31 de dezembro de 2022, verificado no campo "*First Posted*", conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Estratégias de busca

Número da busca	Campo de busca	Estratégia de busca
# 1	Other Terms	PI3K
	First Posted	01/02/2011 - 12/01/2022
#2	Other Terms	Cada nome de droga (50 drogas) identificado na #1 separados por "OR".
	First Posted	01/02/2011 - 12/01/2022

Fonte: Autoria Própria (2022)

Ensaios clínicos que incluíram medicamentos ou tratamentos contra o câncer com pelo menos um inibidor de PI3K como estudo ou intervenção se enquadraram nos critérios de escopo da pesquisa e foram tabelados e analisados posteriormente. Foram excluídos os documentos para os quais não havia clareza se a molécula estava atuando como um inibidor na via da PI3K ou em outro componente da via da enzima PI3K, estudos intervencionistas ou estudos diagnósticos. Após a etapa de exclusão, foram analisados os campos dos registros de estudos clínicos: "*NCT Number*", "*Title*", "*First Posted*", "*Status*", "*Study T*ype", "*Intervention*" e "*Phase*". Para tanto, os dados foram exportados da base de dados originais e tratados para normalizar as informações, ajustando nomes duplicados, abreviaturas, erros ortográficos e variações internacionais. Essa normatização foi realizada por meio de tabelamento dos dados em Excel e com auxílio do software Vantage Point foram tratadas duplicações e ambiguações dos dados. O conjunto de dados foi avaliado quantitativa e qualitativamente por meio de parâmetros bibliométricos.

A categorização técnica dos registros de ensaios clínicos foi elaborada e realizada utilizando o software Vantage Point. Os ensaios clínicos foram categorizados de acordo com: a identificação do "*NCT Number"*; o ano apresentado no campo *"First Posted"*; a condução do estudo a partir do dado presente no campo "*Status*" (ativo, parado ou completo); a fase do estudo no campo "*Phase*" (fase I, II ou III); o tipo de intervenção: se monoterapia (MT) ou terapia combinada (CT); seletividade da droga em Pan, Dual ou IS; e o nome da droga PI3k; as últimas três categorias foram elencadas a partir do campo "*Intervention*".

Tanto para a análise da fase de desenvolvimento clínico (Figura 3 e Tabela 1) quanto para a análise dos dez inibidores com mais estudos clínicos (Top 10 inibidores) (Figura 4), o conjunto de dados avaliado exclui os ensaios clínicos com status interrompido (parado).

3. Resultados e Discussão

A estratégia de busca resultou na recuperação de 895 ensaios clínicos. Após os critérios de exclusão, restaram apenas 59% dos ensaios clínicos, resultando em um conjunto de 527 registros que mostraram evidências empíricas de inibidores de PI3K no contexto do câncer.

Considerando que alguns registros de ensaios clínicos, que apresentam terapias combinadas, apresentam mais de um braço com intervenção medicamentosa de inibidor PI3K, contamos cada braço de teste como uma combinação diferente (CT) em um ensaio clínico, totalizando assim 610 intervenções analisadas.

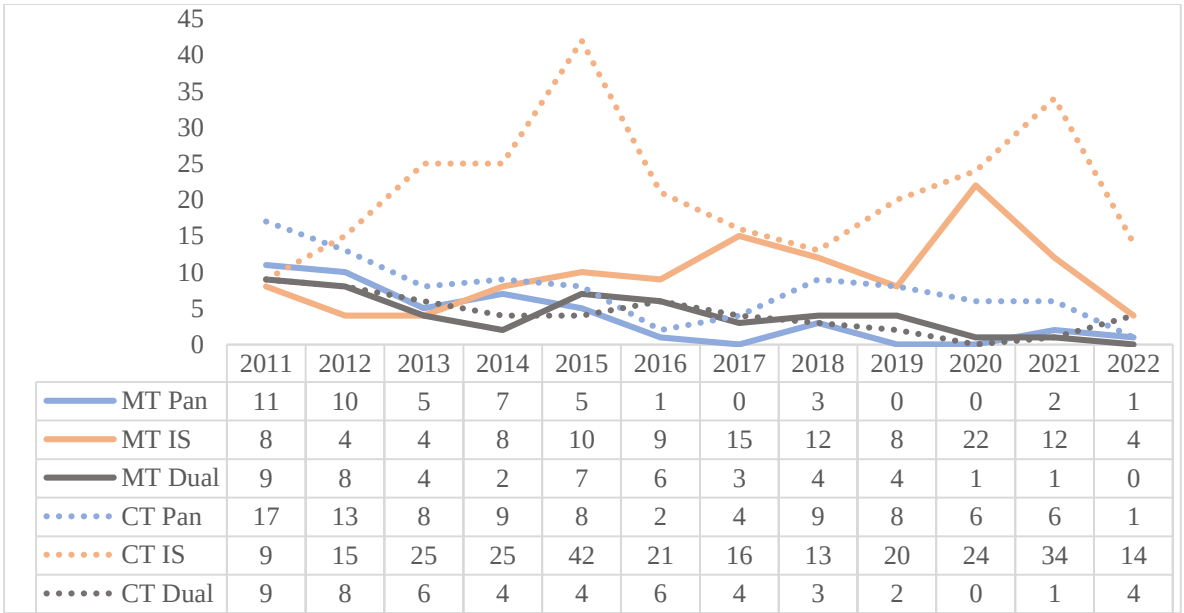
Levando em consideração a seletividade alvo do inibidor de PI3K, o conjunto de dados analisado (n=610) apresenta 136 (22,3%), 374 (61,3%) e 100 (16,4%) intervenções com inibidores do tipo Pan, IS e Dual, respectivamente (Figura 1).

Análise temporal

A Figura 1 mostra uma diminuição dos estudos clínicos (de 63 em 2011 para 24 em 2022). Essa evidência traz uma tendência geral de diminuição do número de estudos para inibidores de PI3K. A análise ao longo dos anos indica que apenas o número de estudos apresentando o tipo IS de inibidor de PI3K permaneceu estável entre 2011 e em 2022 (Figura 1). De fato, os avanços científicos têm permitido diferenciar e caracterizar estruturalmente cada isoforma de PI3K, bem como identificar e confirmar as diferentes funções de cada uma em diferentes tecidos, tipos de câncer e contextos de sinalização. Esse conhecimento levou ao desenvolvimento de inibidores de PI3K seletivos para isoformas com especificidade aprimorada que pode reduzir a toxicidade associada a um perfil de inibição mais amplo (THORPE; YUZUGULLU, 2015), o que gerou o registro de quatro inibidores de PI3K do tipo IS no período de 2014 a 2021 e o grande número de estudos clínicos para esses inibidores identificado neste trabalho reflete esse processo.

Nota-se uma clara tendência de crescimento dos estudos de combinações (55% em 2011 para 79% do total de ensaios clínicos em 2022) (Figura 1). De fato, os ensaios clínicos combinados são quantitativamente mais significativos no período avaliado: os inibidores dos tipos Pan e IS da enzima PI3K, em combinação com outras drogas, apresentaram maior quantidade de estudos (91 e 258 estudos, respectivamente) quando comparados com estudos em monoterapia para estes mesmos tipos (45 e 116, respectivamente). Esta tendência não foi observada, para inibidores do tipo dual (49 estudos em monoterapia versus 51 em terapia combinada) (Figura 1 e Figura 2).

Figura 1- Evolução temporal das intervenções de inibidores de PI3K em estudos clínicos



	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
MT Pan	11	10	5	7	5	1	0	3	0	0	2	1
MT IS	8	4	4	8	10	9	15	12	8	22	12	4
MT Dual	9	8	4	2	7	6	3	4	4	1	1	0
CT Pan	17	13	8	9	8	2	4	9	8	6	6	1
CT IS	9	15	25	25	42	21	16	13	20	24	34	14
CT Dual	9	8	6	4	4	6	4	3	2	0	1	4

Fonte: Autoria Própria (2022)
Nota: MT: monoterapia; CT: terapia combinada.

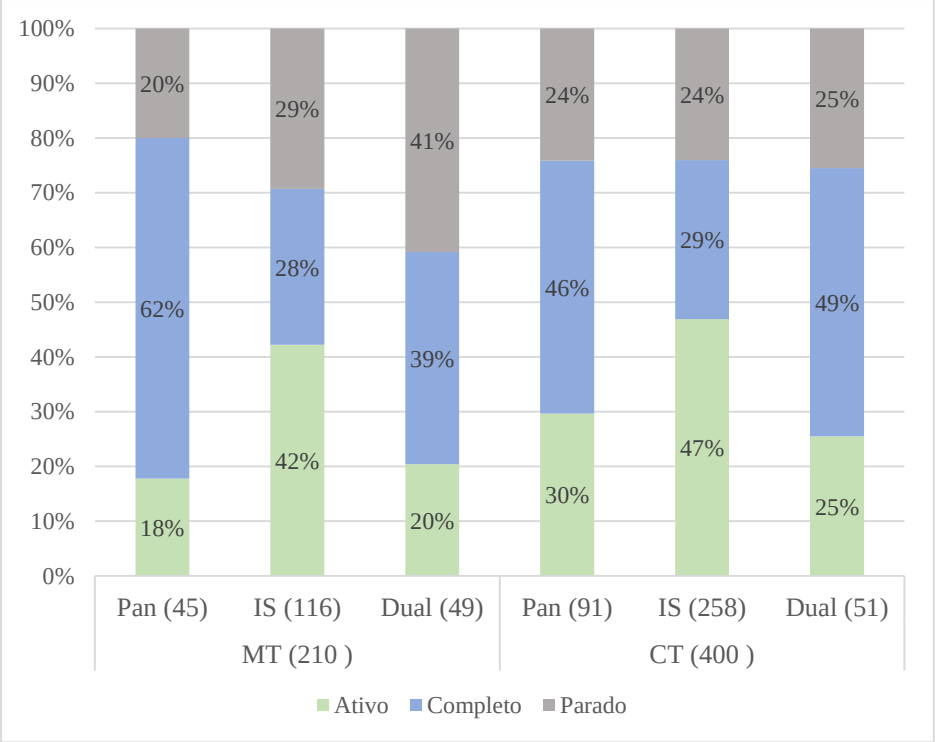
Análise de status

Considerando todo o conjunto de dados de MT (210 intervenções) e CT (400 intervenções), podemos observar a predominância de intervenções de ensaios clínicos ativos para inibidores do tipo IS tanto em monoterapia (116 intervenções) quanto em intervenções combinadas (258 intervenções).

Enquanto 75% do total de intervenções em ensaios clínicos ativos são de inibidores do tipo IS, apenas 15% e 10%, respectivamente, são de inibidores dos tipos Pan e Dual.

Em estudos interrompidos de drogas inibidoras de PI3K do tipo Dual, há um número maior de intervenções de monoterapia (41%) do que de terapia combinada (25%). E apesar dos efeitos adversos observados para os inibidores do tipo Pan (MISHRA *ET AL*, 2021), é impressionante o grande número de intervenções em ensaios clínicos concluídos em nosso conjunto de dados (28 de monoterapia e 42 de terapia combinada) (Figura 2).

Figura 2 - Status das intervenções de inibidores de PI3K em estudos clínicos



Fonte: Autoria Própria (2022)
Nota: MT: monoterapia; CT: terapia combinada.

Uma alta ativação da sinalização PI3K é observada no câncer humano, muitas vezes devido à ativação mutacional ou amplificação de genes que codificam componentes-chave da via PI3K (VANHAESEBROECK, 2021), sendo um fator importante na progressão e resistência a drogas antineoplásicas (YUAN; CANTLEY, 2008). A prevalência de 47% de estudos ativos do total de 258 intervenções combinadas para inibidores do tipo IS (Figura 2), revela o esforço clínico na busca de inibidores específicos, a fim de mitigar a baixa tolerância, a resistência intrínseca e adquirida aos medicamentos (ZHANG; CHEN, 2015; JÜRGENS; CLARKE, 2019).

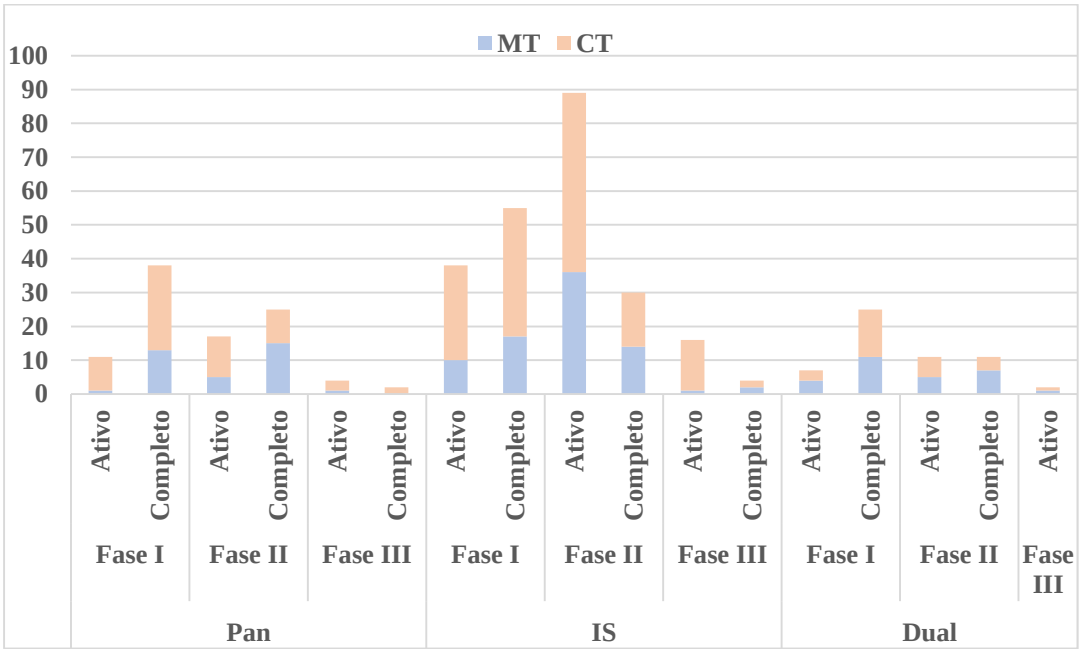
Análise de fase de condução

Para entender melhor o perfil de terapias promissoras baseadas em inibidores de PI3K, avaliamos as fases dos ensaios clínicos de nosso conjunto de dados. No entanto, para esta análise, é necessário esclarecer que houve 11 ensaios clínicos com mais de um tipo de inibição do alvo PI3K (Pan, Dual ou IS) no mesmo ensaio clínico; portanto, para esta análise específica, contamos cada terapia de inibição do alvo PI3K como um ensaio clínico diferente. Adicionalmente, quando alguns registros indicaram mais de uma fase de desenvolvimento, consideramos a fase mais avançada designada no registro.

Como esperado, a fase I e a fase II foram as mais prevalentes com 45 e 48% respectivamente, enquanto apenas 7% dos ensaios clínicos indicaram a fase III de condução do estudo (Figura 3). 72% (n=20) dos ensaios clínicos em fase III foram de inibidores do tipo IS, seguidos por 21% (n=6) de inibidores do tipo Pan e 7% (n=2) de inibidores do tipo Dual.

Os dados mostram claramente perfis diferentes nas fases de teste, entre os tipos de inibidores de PI3K. Para inibidores do tipo Pan, é possível ver 51% na fase I, 43% na fase II e 6% na fase III, diferentemente dos inibidores do tipo IS: 40% estão na fase I, 51% na fase II e 9% na fase III e para inibidores dual: 57% estão na fase I, 39% na fase II e 4% na fase III. Muitos estudos completos não evoluíram para a fase seguinte, principalmente da fase II para a III (Figura 3).

Figura 3- Número de estudos clínicos de inibidores de PI3K em monoterapia ou combinação de drogas em cada fase



Fonte: Autoria Própria (2022)
Nota: MT: monoterapia; CT: terapia combinada; ativo: ensaio clínico já em andamento; completo: ensaio clínico concluído.

Uma visão mais precisa dos estudos clínicos em fase III concluídos mostra apenas 2 estudos de monoterapias (registros NCT02004522 e NCT02049515) e 4 estudos de terapias combinadas. O inibidor IPI-145 (IS) foi a intervenção utilizada nestas 2 monoterapias, enquanto o GS-1101 (IS) e o BKM120 (Pan) foram os inibidores estudados nestas 4 terapias combinadas (Tabela 1). Considerando a fase III ativa, observamos 3 monoterapias e 19 estudos com terapias combinadas: nas monoterapias temos 1 estudo para cada inibidor IS (IBI-376), Dual (GDC-0084) e Pan (BAY80-6946); e nos estudos combinados vemos 3 estudos de inibidores Pan (BAY80-6946 e BKM120), 15 estudos de inibidores do tipo IS (BYL719, GDC 0077, TGR1202 e IBI-376) e 1 estudo da droga do tipo Dual (PF-05212384).

Dos dez medicamentos citados anteriormente, cinco já estão registrados em órgãos reguladores e assim estudos ativos para essas drogas almejam indicações para outros tipos de canceres diferentes da condição já registrada ou o registro de terapia combinada (Tabela 1). Vemos ainda cinco inibidores de PI3K novos ou não registrados em fase III, o que pode indicar a tendência mais eminente para novos medicamentos inibidores da enzima PI3K.

Tabela 2 – Inibidores de PI3K em ensaios clínicos fase III

	Fase III			Nome comercial
	Ativo	Completo	Inibidor de Pi3k	
MT	0	2	IS: IPI-145	Duvelisib*
	1	0	IS: IBI-376	Parsaclisib
	1	0	Dual: GDC-0084	Paxalisib
	1	0	Pan: BAY80-6946	Copanlisib*
CT	2	0	Pan: BAY80-6946;	Copanlisib*
	8	0	IS: BYL719	Alpelisib*
	1	0	IS: GDC 0077	Inavolisib
	2	0	IS: TGR1202	Umbralisib*
	2	2	IS: GS-1101	Idelalisib*
	1	2	Pan: BKM120	Buparlisib
	2	0	IS: IBI-376	Parsaclisib
	1	0	Dual: PF-05212384	Gedatolisib

Fonte: Autoria Própria (2022)

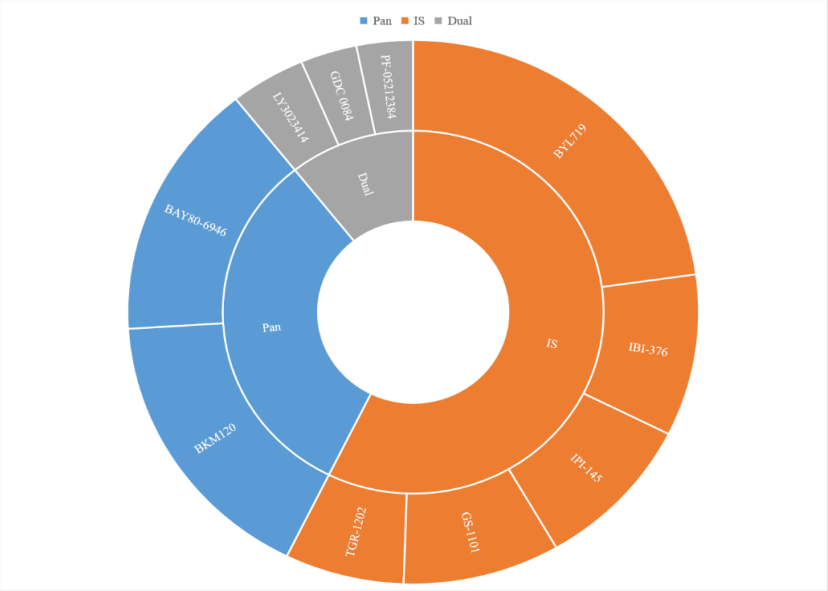
Nota: MT: monoterapia; CT: terapia combinada; ativo: ensaio clínico já em andamento; completo: ensaio clínico concluído; Nome comercial: nome usado em registro ou outro nome encontrado em ensaios clínicos; *: medicamento registrado em órgãos reguladores.

Top 10 inibidores de PI3K

Após identificar os inibidores de PI3K em fase de desenvolvimento mais avançada, avaliamos também as dez drogas com mais estudos clínicos ativos e completos para revelar as drogas com maior conhecimento clínico acumulado, e, portanto, aquelas mais promissoras com grande potencial de chegarem ao mercado em breve.

A figura 4 é um gráfico de explosão solar que demonstra a área equivalente ao número de estudos clínicos por cada uma das dez drogas inibidoras de PI3K identificadas. Podemos observar que 57% da área do gráfico é ocupada por cinco inibidores de PI3K do tipo IS, seguidos por 32% e 11% da área do gráfico ocupada por dois e três inibidores de PI3K do tipo Pan e Dual respectivamente.

Figura 4 – Top 10 inibidores de PI3K Inibidores de PI3K em ensaios clínicos ativos e completos



Fonte: Autoria Própria (2022)

Podemos observar que das dez drogas apresentadas na figura acima, com exceção do inibidor do tipo Dual LY3023414, todas também possuem estudos avançados de fase III. Cinco delas são medicamentos já registrados (IPI-145, BAY80-6946, BYL719, GS-1101 e TGR1202) e assim o número de estudos clínicos completos e ativos em nosso conjunto de dados para essas drogas demonstram o conhecimento clínico acumulado para a condição já registrada e novas condições pretendidas para o tratamento do câncer. Vemos ainda cinco inibidores de PI3K novos ou não registrados em nenhuma agência regulatória (PF-05212384, GDC 0084, BKM120, IBI-376 e LY3023414). Destes, destacamos o inibidor de PI3K do tipo Pan BKM120, que dentre os inibidores não registrados é o único que possui estudos de fase III concluído (n=2), além de possuir o maior número de estudos clínicos dentre as drogas novas. O inibidor não registrado do tipo IS que se apresenta mais promissor é o IBI-376. Destacamos ainda dois inibidores do tipo Dual PF-05212384 e GDC 0084 por terem 1 estudo ativo em fase III cada um.

4. Conclusão

O presente trabalho trouxe um estudo prospectivo de registros de ensaios clínicos que apresentam inibidores de PI3K, como drogas para o tratamento contra o câncer.

A análise de 610 intervenções clínicas de inibidores da enzima PI3K demonstrou uma diversidade de inibidores promissores e a tendência do desenvolvimento de combinações de inibidores de PI3K com outras drogas, como uma maneira de superar as limitações das indicações de monoterapia. Nosso estudo revela uma tendência geral de maior esforço clínico para o desenvolvimento de inibidores do tipo isoforma-seletiva (IS), principalmente em terapia combinada. Destaca também especificamente alguns inibidores ainda não registrados em agências regulatórias, ao demonstrar o aumento da experiência clínica (inibidores top 10), com a progressão de estudos até a fase III, o que aponta para melhoramento no desenvolvimento desses inibidores e a maior tendência de alcance do mercado; esses inibidores em destaque são: BKM120 (Pan), IBI-376 (IS), GDC 0084 (Dual) e PF-05212384 (Dual). Observamos também a presença, entre as drogas top 10, de inibidores já registrados, que alcançam a fase III, principalmente em terapias combinadas, visando o tratamento de novas condições no contexto do cancer.

5. Referências

ANDRE, F.; CAMPONE, M.; CIRUELOS, E. M.; IWATA, H. LOIBL, S.; RUGO, H. S. SOLAR - 1: A phase III study of alpelisib + fulvestrant in men and postmenopausal women with HR+/HER2– advanced breast cancer (BC) progressing on or after prior aromatase inhibitor therapy. **J Clin Oncol** [Internet]. 2016 May 20 [cited 2022 Nov 3];34(15_suppl): TPS618–TPS618. Disponível em: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS618.

BEAGLE, B.; FRUMAN, D. A.; A Lipid Kinase Cousin Cooperates to Promote Cancer. **Cancer Cell** [Internet]. 2011 Jun [cited 2022 Nov 3];19(6):693–5. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610811001905.

CHANDARLAPATY, S.; SAWAI, A.; SCALTRITI, M.; RODRIK-OUTMEZGUINE, V.; GRBOVIC-HUEZO, O. SERRA. V. et al. AKT Inhibition Relieves Feedback Suppression of Receptor Tyrosine Kinase Expression and Activity. **Cancer Cell** [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Nov 14];19(1):58–71. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610810004332.

COHEN, P. Protein kinases — the major drug targets of the twenty-first century? **Nat Rev Drug Discov** [Internet]. 2002 Apr [cited 2022 Nov 3];1(4):309–15. Disponível em: http://www.nature.com/articles/nrd773.

DARA A.; SANGAMWAR, A. T. Anticancer patent landscape and technology assessment of Indian public-funded research institutes and organizations. **Expert Opin Ther Pat** [Internet]. 2014 Aug [cited 2021 Dec 5];24(8):893–912. Disponível em: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543776.2014.926329.

DENNY, W. A. Phosphoinositide 3-kinase α inhibitors: a patent review. **Expert Opin Ther Pat**

[Internet]. 2013 Jul [cited 2022 Nov 3];23(7):789–99. Disponível em: http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/13543776.2013.779673.
FOUKAS, L.C.; BERENJENO, I. M.; GRAY, A.; KHWAJA, A.; VANHAESEBROECK, B. Activity of any class IA PI3K isoform can sustain cell proliferation and survival. **Proc Natl Acad Sci** [Internet]. 2010 Jun 22 [cited 2022 Nov 3];107(25):11381–6. Available from: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.0906461107.
FRUMAN, D. A.; ROMMEL, C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. **Nat Rev Drug Discov** [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Nov 3];13(2):140–56. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrd4204.
Infinity Pharmaceuticals. Developing a Unique Approach to Treating Cancer. **Anual Report** 2018. 2018.
MISHRA, R.; PATEL, H.; ALANAZI, S.; KILROY, M. K.; GARRETT, J. T. PI3K Inhibitors in Cancer: Clinical Implications and Adverse Effects. **Int J Mol Sci** [Internet]. 2021 Mar 27 [cited 2022 Nov 3];22(7):3464. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/7/3464.
RODON. J,; DIENSTMANN R.; SERRA, V.; TABERNERO, J. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. **Nat Rev Clin Oncol** [Internet]. 2013 Mar [cited 2022 Nov 3];10(3):143–53. Disponível em: http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2013.10.
THORPE, L. M.; YUZUGULLU, H.; ZHAO, J. J. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting. **Nat Rev Cancer** [Internet]. 2015 Jan [cited 2022 Nov 3];15(1):7–24. Disponível em: http://www.nature.com/articles/nrc3860.
TRIGUEIROS, B. A. F. DOS S.; ÁVILA, A. R.; PIMENTA, F. P. An examination of the use of clinical trials as a source of information in scientific research. **Transinformação** [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 3];34:e210065. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-37862022000100506&tlng=en.
WU, P.; NIELSEN, T. E.; CLAUSEN, M. H. Small-molecule kinase inhibitors: an analysis of FDA-approved drugs. **Drug Discov Today** [Internet]. 2016 Jan [cited 2022 Nov 3];21(1):5–10. Disponível em: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644615002792.
YUAN, T. L; CANTLEY, L.C. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. **Oncogene** [Internet]. 2008 Sep 15 [cited 2022 Nov 9];27(41):5497–510. Available from: https://www.nature.com/articles/onc2008245.
ZHANG, J.; YANG, P. L; GRAY N. S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. **Nat Rev Cancer** [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Nov 3];9(1):28–39. Disponível em: http://www.nature.com/articles/nrc2559.