

PI3K/Akt/mTOR: вклад в формирование фенотипа опухоли, чувствительного к тамоксифену

Т.А. Дронова^{1,2}, Н.Н. Бабышкина¹⁻³, Н.В. Матвиенко³, Е.М. Слонимская⁴, Н.В. Чердынцева^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; Россия, 634050 Томск, пр-кт Ленина, 36;

³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 22;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 13Б

Контакты: Татьяна Анатольевна Дронова tanyadronova@mail.ru

PI3K/Akt/mTOR-каскад является ключевой системой передачи сигнала, который связывает онкогены и разнообразные классы рецепторов со многими клеточными функциями, способствует устойчивости к эстрогенам. Это наиболее часто активируемый сигнальный путь при злокачественных новообразованиях, в том числе при раке молочной железы (РМЖ). Известно, что около 70 % случаев РМЖ представляют собой гормонозависимые опухоли, основным компонентом лечения которых является эндокринная терапия. Тамоксифен остается одним из базовых препаратов для проведения адъювантной эндокринотерапии у больных эстроген-позитивным РМЖ. Однако, несмотря на благоприятный прогноз такого лечения, у 25–30 % пациентов отмечается рецидив либо прогрессирование заболевания вследствие приобретенной устойчивости к данному препарату. Развитие резистентности к тамоксифену – одна из ключевых клинических проблем лечения эстроген-позитивного РМЖ. Предполагается, что одним из механизмов неэффективности проводимой терапии служат перекрестные взаимодействия эстрогеновых рецепторов и PI3K/Akt/mTOR-пути, обеспечивающие устойчивость злокачественных клеток к противоопухолевой терапии. В настоящем обзоре обобщены современные данные литературы о роли этого каскада в механизмах формирования гормональной резистентности, включая полную характеристику его звеньев и особенности взаимодействия PI3K/Akt/mTOR с рецепторами эстрогенов. Представлены результаты исследований основных компонентов каскада в качестве молекулярных маркеров ответа на терапию тамоксифеном у больных эстроген-позитивным РМЖ. Дальнейшее изучение взаимодействия PI3K/Akt/mTOR с различными сигнальными каскадами будет способствовать как пониманию фундаментальных процессов канцерогенеза, так и разработке новых молекулярно-направленных противоопухолевых препаратов для терапии тамоксифен-резистентных опухолей молочной железы.

Ключевые слова: PI3K/Akt/mTOR, эстроген-позитивный рак молочной железы, тамоксифен, механизмы резистентности

Для цитирования: Дронова Т.А., Бабышкина Н.Н., Матвиенко Н.В. и др. PI3K/Akt/mTOR: вклад в формирование фенотипа опухоли, чувствительного к тамоксифену. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(1):16–23.

PI3K/Akt/mTOR: contribution to the tumor phenotype sensitive to tamoxifen

Tatyana A. Dronova^{1,2}, Natalia N. Babysheva¹⁻³, Natalya V. Matvienko³, Elena M. Slonimskaya⁴, Nadezhda V. Cherdynseva^{1,2}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativny St., Tomsk 634009, Russia

²National Research Tomsk State University; 36 Lenina Avenue, Tomsk 634050, Russia

³Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovsky tract, Tomsk 634050, Russia

⁴St Petersburg University; 13B Universitetskaya Emb., St Petersburg 199034, Russia

Contacts: Tatyana Anatolievna Dronova tanyadronova@mail.ru

The PI3K/Akt/mTOR is a key signaling system that binds oncogenes and various receptors to many cell functions, promotes estrogen resistance, and is the most frequently activated signaling pathway in malignant neoplasm, including breast cancer (BC). About 70 % of BC is hormone-receptor positive and the endocrine therapy is the main component of treatment for hormone-receptor positive BC patients. Tamoxifen remains one of the basic drugs for adjuvant endocrine therapy in estrogen-positive BC patients. However, due to acquired resistance to this drug, 25–30 % of patients develop a relapse or disease progression. Resistance to tamoxifen is one of the key clinical problems in the treatment of estrogen-positive BC. The potential mechanisms of tamoxifen resistance may be associated with crosstalk between estrogen receptors and PI3K/Akt/mTOR signaling. This review summarizes the current literature data on the role of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in the mechanisms of hormonal resistance, including a complete characterization of its main components and the features of PI3K/Akt/mTOR interaction with estrogen receptors. The results of studies of the main components of the cascade as molecular markers of response to tamoxifen therapy in estrogen-positive BC patients are presented. Further study of the PI3K/Akt/mTOR crosstalk with various signaling pathways will contribute to both the understanding of carcinogenesis and the development of new molecular-targeted anticancer drugs for the treatment of tamoxifen-resistant breast tumors.

Key words: PI3K/Akt/mTOR, estrogen-receptor positive breast cancer, tamoxifen, resistance mechanisms

For citation: Dronova T.A., Babyshkina N.N., Matvienko N.V. et al. PI3K/Akt/mTOR: contribution to the tumor phenotype sensitive to tamoxifen. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2021;20(1):16–23. (In Russ.).

Введение

Поиск активированных при канцерогенезе сигнальных путей и подавление их активности является одной из актуальных задач современной онкологии. Сигнальный путь, опосредованный фосфоинозитид-3-киназой (PI3K), играет ключевую роль в патогенезе различных злокачественных новообразований, в том числе эстроген-позитивного рака молочной железы (РМЖ), чувствительного к гормональной терапии. Несмотря на достоверное улучшение отдаленных результатов лечения тамоксифеном, который используется в качестве основного антиэстрогенного препарата для проведения гормонотерапии у больных эстроген-позитивным РМЖ, отсутствие положительного терапевтического ответа от его применения или возникновение резистентности к нему значительно снижают эффективность контроля над заболеванием [1]. В настоящее время доказано, что регуляторная роль PI3K/Akt/mTOR-каскада в процессах пролиферации и метаболизма клеток и его широкая коммуникативность с другими внутриклеточными сигнальными путями во многом может определять развитие опухолевого фенотипа, резистентного к гормональной терапии [2, 3].

Активация каскада осуществляется за счет взаимодействия рецепторов, сопряженных с G-белками, или фосфорилированных тирозиновых остатков рецепторов факторов роста с SH₂-доменом регуляторной субъединицы p85 белка PI3K. В итоге данное взаимодействие приводит к аллостерической активации каталитической субъединицы p110 белка PI3K и генерации фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PI-4,5-P₂) в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PI-3,4,5-P₃). Образующиеся трифосфаты рекрутируют к плазматической мембране

сигнальные белки, такие как Akt1 и серин/треонинкиназа (3'-фосфоинозитид-зависимая киназа 1, PDK1), содержащие плекстрин-гомологичный домен (PH) [4]. Фосфорилирование и активация Akt1 происходит посредством PDK1 в положении Thr-308 и комплекса mTORC2 (mammalian target of rapamycin complex 2), либо DNA-PK (DNA-dependent protein kinase) в положении Ser-473, что способствует ее перемещению в клеточное ядро для дальнейшего фосфорилирования белков-мишеней, отвечающих за многочисленные клеточные процессы [5].

В экспериментальных исследованиях показано, что в результате фосфорилирования эстрогенового рецептора α (ER α) по Ser167 и Ser118 посредством PI3K/Akt/mTOR происходит стабилизация его взаимодействия с ER-зависимыми промоторами, что приводит к повышенной экспрессии эстроген-регулируемых генов и формированию устойчивости клеток к тамоксифену [6, 7]. Клинические данные подтверждают связь между активностью PI3K/Akt/mTOR-каскада и резистентностью к гормонотерапии тамоксифеном [8].

Характеристика компонентов PI3K/Akt/mTOR-каскада

PI3K. PI3K, гетеродимерная молекула, принадлежащая к классу липид-киназ, является ключевым элементом PI3K/Akt/mTOR-каскада. В соответствии со структурой, механизмами регуляции и специфичности по отношению к субстрату среди PI3-киназ выделяют 3 класса: PI3K I, PI3K II и PI3K III [9]. Класс PI3K I изучен наиболее широко и в зависимости от типа субъединиц разделяется на подклассы IA и IB. PI3K подкласса IA представляет собой гетеродимер, состоящий из каталитической субъединицы,

которая может быть представлена изоформами p110 α , p110 β или p110 δ , и регуляторной субъединицы, имеющей изоформы p85 α , p55 α , p50 α , p85 β и p55 γ . Активация данного подкласса осуществляется посредством рецепторных тирозинкиназ, а также рецепторов, ассоциированных с G-белками [10]. Гетеродимеры, включающие в свой состав регуляторный белок p101 или p84 и связанную с ним каталитическую субъединицу p110 γ , объединены в подкласс PI3K IB, который также активируется рецепторами, ассоциированными с G-белками [11].

Киназы класса II имеют только каталитическую субъединицу, представленную изоформами PI3K α , PI3K β и PI3K γ . Характерным отличием PI3K данного подкласса является отсутствие ответственного за связывание кальция С-концевого домена [12]. Функциональная роль подкласса II мало изучена, однако существуют исследования, свидетельствующие о возможном участии данного подкласса в регуляции процессов клеточного роста, а также ангиогенеза [13].

В отличие от класса II, гетеродимерный комплекс PI3K класса III включает как регуляторную p150, так и каталитическую Vps34 субъединицы, и отвечает за регуляцию внутриклеточного транспорта везикул и белков [14].

Akt. Семейство протеинкиназ B (Akt) представлено 3 гомологичными (на 77–82 %) изоформами Akt1, Akt2, Akt3, имеющими длину около 479–481 пар оснований, и состоящими из 4 доменов – N-концевого плекстрин-гомологичного, линкерной области, киназного и С-концевого регуляторного участка [15]. Активация данных белков происходит за счет гормональных рецепторов посредством PI3K и общих внутриклеточных сигнальных путей факторов роста. Каждая из изоформ контролирует множество каскадов, включающих фосфорилирование mTORC1, GSK3 α и GSK3 β [16]. Экспериментальные исследования, проведенные на клетках РМЖ линии MCF-7, показали, что при гиперэкспрессии конститутивно активной Akt1 происходит стимуляция клеточной пролиферации, рост опухоли, а также снижение процессов клеточной подвижности и инвазии [17]. Тем не менее потеря экспрессии Akt1 в клетках РМЖ обуславливала усиление процессов клеточной миграции за счет гиперэкспрессии Akt2 [18]. Таким образом, каждая из изоформ Akt может характеризоваться как различными, так и перекрывающимися функциональными возможностями.

mTOR. Белок mTOR (mammalian target of rapamycin) является ключевой мишенью PI3K/Akt/mTOR-сигналинга [19]. В клетках данная протеинкиназа серин-треониновой специфичности представлена в виде каталитической субъединицы двух мультибелковых комплексов – mTORC1 и mTORC2. Канонический, чувствительный к рапамицину mTORC1 включает

следующие белки: mTOR, Raptor (regulatory-associated protein of TOR), PRAS40 (proline-rich PKB/AKT substrate 40kDa), mLST8 (mammalian lethal with Sec13 protein 8), Deptor (domain containing mTOR interacting protein), Tti1 (KIAA0406) и Tel2 (telomere maintenance 2).

Белок Raptor регулирует сборку mTORC1 и отвечает за внутриклеточную локализацию комплекса. Белки Deptor и PRAS40 негативно регулируют активность mTORC1 [20]. Стабильность сборки комплекса mTORC1 поддерживается за счет белков Tti1/Tel2, в то время как функциональная роль mLST8 до сих пор не выяснена [21]. Ключевой функцией mTORC1 является регуляция транскрипции, процессов биосинтеза белка, апоптоза, а также деления клеток и метаболизма. При активации PI3K/Akt/mTOR-сигнального пути происходит инактивация димеризации белков TSC1/TSC2 и фосфорилирование Akt [19]. Данные внутриклеточные процессы приводят к активации комплекса mTORC1 и последующему фосфорилированию белков-эффекторов: транскрипционного репрессора 4E-BP1 (eIF-4E binding protein 1) и рибосомального белка S6K1 (p70 ribosomal protein S6 kinase – S6K) [22]. При фосфорилировании 4E-BP1 происходит его инактивация, высвобождение фактора eIF-4E и последующее образование функционально активного комплекса, что приводит к стимуляции синтеза белка [23]. Активация резистентного к рапамицину киназного комплекса mTORC2 происходит посредством только факторов роста. Основная функция mTORC2 – регуляция активности Akt и организация актинового цитоскелета клетки [21].

В отличие от mTORC1, в состав mTORC2 входят не только белки mTOR, Deptor, mLST8, Tti1 и Tel2, но и белки Rictor (rapamycin-insensitive companion of TOR), Protor (protein observed with rictor), G β L (G protein beta subunit-like) и mSin1 (mammalian stress-activated protein kinase (SAPK) – interacting protein 1). Rictor конкурирует с Raptor за связывание с киназой mTOR. Наличие mLST8 необходимо для поддержания киназной активности комплекса, а белок mSin1 стабилизирует 2-й комплекс киназы mTOR. Также выявлено, что комплекс mTORC1 может регулировать активность mTORC2. Данная регуляция происходит за счет фосфорилирования белка Rictor в положении Thr1135 киназой S6K1 комплекса mTORC1 и последующего ингибирования 2-го комплекса [24].

PTEN. В качестве негативного регулятора PI3K/Akt/mTOR-каскада выступает фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-3-фосфатаза (PTEN). Данный белок содержит следующие структурные компоненты: короткий N-концевой домен связывания фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата, домен C2, фосфатазный и С-концевой домены, а также участок, связывающий PDZ-домен. Каждый из них обладает своей функциональной значимостью. Так, фосфатазный домен содержит активный сайт связывания,

осуществляющий ферментативную функцию, которая отвечает за дефосфорилирование фосфоинозитол-3-фосфата в дифосфат ($PIP_3 \rightarrow PIP_2$), при этом происходит ингибирование фосфорилирования Akt и прекращение передачи сигнала [25]. Домен C2 отвечает за связывание фосфолипидов и удержание молекулы на поверхности мембраны, в то время как С-концевой домен PTEN регулирует стабильность белка. N-концевой домен имеет гомологичное сходство по аминокислотной последовательности с актин-связывающимся белком тензином [26].

EGFR. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, HER-1) принадлежит к семейству рецепторных тирозинкиназ ErbB, которое состоит из 4 трансмембранных белков: ErbB1/EGFR, ErbB2/HER2, ErbB3/HER3 и ErbB4/HER4 [27]. Все члены семейства ErbB имеют сходное строение, состоят из внеклеточного домена, одного гидрофобного трансмембранного сегмента и внутриклеточного участка с протеинкиназной активностью, который может быть активирован после гомо- или гетеродимеризации рецептора, что приводит к автофосфорилированию тирозина и инициации нижележащих сигнальных каскадов, включая PI3K/Akt/mTOR и MAPK. В качестве лигандов EGFR с высоким сродством выступают эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста α , β -целлюлин, гепарин-связывающий фактор роста, тогда как амфирегулин, эпирегулин и эпиген являются низкоаффинными лигандами [28]. Показано, что гиперэкспрессия EGFR определяет резистентность к гормональной терапии и неблагоприятный прогноз больных РМЖ [29]. В доклинических исследованиях на тамоксифен-резистентных клеточных линиях РМЖ MCF-7 представлены данные, свидетельствующие о том, что селективный ингибитор тирозинкиназных рецепторов гекфитиниб эффективно блокирует гетеродимеризацию EGFR-HER2, фосфорилирование и PI3K/Akt/mTOR-сигнальную трансдукцию [30].

Особенности регуляции PI3K/Akt/mTOR-каскада при эстроген-позитивном РМЖ

В настоящее время доказано, что между внутриклеточными путями ER α и PI3K/Akt/mTOR существуют перекрестные связи, реализация которых происходит как прямым, так и косвенным взаимодействием на разных уровнях каждого из них. Так, установлено, что PI3K/Akt/mTOR-сигналинг способен активировать эстроген-независимую транскрипционную активность ER [2], тем самым регулируя клеточную пролиферацию в отсутствие эстрогенов. Данная активация происходит посредством прямого фосфорилирования эстрогенового рецептора по сайту Ser167 киназой S6 или Akt [31]. С другой стороны, Ras/PI3K/Akt внутриклеточный сигнальный путь

за счет фосфорилирования c-Jun приводит к активации транскрипционного фактора AP-1, который отвечает за процессы регуляции транскрипции ER α . Однако ER α может активировать транскрипцию генов, кодирующих инициаторы активации PI3K/Akt/mTOR, включая как рецепторные тирозинкиназы, различные адаптерные молекулы, так и лиганды рецепторов факторов роста [2]. Прямое взаимодействие эстроген-связанной формы ER α с субъединицей p85 киназы PI3 приводит к стимуляции PI3K/Akt/mTOR, что свидетельствует об активации данного каскада посредством внеядерных ER α -зависимых механизмов [32].

Проведенные исследования указывают на наличие отрицательной корреляционной связи между уровнем экспрессии ER α в опухолевой ткани эстроген-позитивного РМЖ и степенью активации PI3K как на транскриптомном, так и протеомном уровнях; в то время как высокая активность PI3K и низкий уровень экспрессии ER α определяют неэффективность проводимой гормонотерапии [33]. Кроме того, низкий уровень экспрессии ER α и неблагоприятный исход заболевания связаны с потерей опухолевыми клетками экспрессии PTEN [34]. В одном из проведенных исследований на клеточных линиях РМЖ MCF-7 продемонстрировано, что конститутивная гиперэкспрессия Akt ассоциирована с резистентностью к фулвестранту и тамоксифену [7]. Однако инактивация PI3K/Akt/mTOR с применением клеточных линий РМЖ приводит к увеличению экспрессии мРНК гена *ESR1*, что способствует повышению чувствительности опухолевых клеток к препарату тамоксифен [33]. Вероятно, восстановление гормонозависимости опухолевых клеток и их чувствительности к проводимой терапии может происходить за счет инактивации PI3K/Akt/mTOR посредством регуляторных механизмов экспрессии ER α .

Компоненты PI3K/Akt/mTOR как молекулярные маркеры ответа на терапию тамоксифеном

Наиболее распространенные генетические события при эстроген-позитивном РМЖ представляют собой мутации гена *PIK3CA*, кодирующего каталитическую α -субъединицу PI3K. До 80 % данных генетических нарушений представляют миссенс-мутации, включающие hotspot-мутации E542K, E545K и H1047R и локализующиеся в хеликазном и киназном доменах (экзоны 9 и 20), которые определяют высокую каталитическую активность PI3K, способствующей лиганд-независимой активации PI3K/Akt/mTOR-сигналинга [35]. Значительно реже отмечаются мутации *PIK3R1* (1–2 %), *Akt1* (2–3 %) и *PTEN* (2–4 %) [36]. В настоящее время данные о прогностической роли мутаций *PIK3CA/Akt1* при эстроген-позитивных

опухолях противоречивы. Одни из исследований подтверждают взаимосвязь данных маркеров с неблагоприятным исходом, в других продемонстрирована ассоциация генетических нарушений *PIK3CA/Akt1* с благоприятным прогнозом заболевания. Однако существуют работы, в которых не выявлено достоверных корреляций между мутациями *PIK3CA/Akt1* и прогнозом заболевания среди пациенток с эстроген-позитивным РМЖ [37–42].

На сегодняшний день также нет однозначного мнения относительно взаимосвязи между мутациями *PIK3CA* и уровнем фосфорилированной Akt1 (Ser473, Thr308), которая является наиболее часто используемым маркером активации PI3K/Akt/mTOR-сигналинга; исследования включают как данные, подтверждающие положительную корреляционную зависимость указанных маркеров [43], так и ее отсутствие [44]. Установлено, что высокий уровень экспрессии Akt (pS473) ассоциирован с неэффективным ответом на тамоксифен среди пациенток в период постменопаузы без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов [8]. Кроме того, обнаружена ассоциация высокого уровня экспрессии Akt с низкими показателями общей выживаемости у больных РМЖ, получавших терапию тамоксифеном [45]. Недавно опубликованные результаты собственных исследований также подтверждают прямую зависимость высокого уровня экспрессии Akt (pS473) с развитием резистентности к тамоксифену и сокращением времени до прогрессирования заболевания среди пациенток, получавших тамоксифен в течение 5 лет [46].

При эстроген-позитивном РМЖ частота соматических мутаций гена *PTEN* составляет 5–10 %, а потеря, либо снижение его экспрессии, связаны с неблагоприятным исходом заболевания [47]. Потеря гетерозиготности в гене *PTEN* может обуславливать снижение иммуногистохимической экспрессии белка, что коррелирует с резистентностью к тамоксифену, рецидивами заболевания и низкими показателями выживаемости у больных РМЖ [48]. Кроме того, показано, что активация Akt и снижение экспрессии *PTEN* связаны с неэффективностью гормональной терапии и рецидивом заболевания у пациентов, получавших тамоксифен [49]. Следует отметить, что уровень экспрессии фосфорилированных форм Akt1, p70S6K и mTOR был достоверно выше в опухолях с низкой экспрессией *PTEN* по сравнению с высокоэкспрессирующими *PTEN* опухолями [50]. Низкие показатели экспрессии фосфорилированной формы mTOR в опухоли ассоциированы с наличием эффективного ответа на тамоксифен у больных ER/PR-позитивным РМЖ [8].

Вклад тирозинкиназы EGFR в механизмы неэффективности гормональной терапии несомненен,

на что указывает большое количество проведенных исследований, свидетельствующих о том, что экспрессия мРНК гена *EGFR* и его продукта значительно выше в опухолевой ткани больных, не отвечающих на гормонотерапию тамоксифеном [51–53]. Проведенное нами исследование согласуется с представленными данными и указывает на то, что эстроген-позитивные опухоли, экспрессирующие высокие значения EGFR, потенциально резистентны к тамоксифену [54].

Многочисленные исследования показали, что около 20 % больных метастатическим РМЖ имеют мутации в лиганд-связывающем домене ER α , возникающие на фоне гормонотерапии. В большинстве случаев это hotspot-мутации, затрагивающие сайты фосфорилирования Y537 и D538, а также приводящие к лиганд-независимой активации ER α , которая, в свою очередь, отвечает за рост опухоли, ее метастатический потенциал и резистентность к антиэстрогенам [55–57]. Предполагают, что интенсивное рекрутирование коактиваторов SRC-3 и увеличение транскрипционной активности ER α происходит посредством конститутивной активности ER α , обусловленной мутациями Y537S и D538G, которая связана с внутренней способностью мутантных рецепторов конформационно изменяться в отсутствие эстрогенов [58]. Помимо мутаций, определенный вклад в механизмы резистентности к гормональной терапии могут вносить однонуклеотидные полиморфизмы (точечные мутации или SNP) гена *ESR1*. Показано, что мутантные генотипы *ESR1* PvuII TT полиморфного локуса rs2234693, а также мутантные варианты *ESR1* XbaI AA полиморфного локуса rs9340799 гена *ESR1* являются предикторами ответа на тамоксифен у больных РМЖ [59]. Наш собственный опыт изучения 2 синонимичных SNP *ESR1* +30T>C rs2077647 и *ESR1* 2014G>A rs2228480 свидетельствует о том, что неэффективность терапии тамоксифеном может быть связана с носительством мутантных генотипов полиморфного локуса rs2228480 как у больных люминальным В подтипом опухоли, так и в общей когорте больных эстроген-позитивным РМЖ [60]. Учитывая локализацию данной синонимичной замены в кодоне 594 F домена, который принимает участие в процессе димеризации и транскрипционной активности ER α , можно предположить, что мутации данной области гена обуславливают образование транскрипционно-неактивного или нерастворимого рецептора, что изменяет способность ER α взаимодействовать с препаратом тамоксифен и способствует резистентности.

Многочисленные исследования, посвященные фундаментальной роли PI3K/Akt/mTOR-каскада в механизмах резистентности к гормонотерапии, фактически обосновали подходы к преодолению ее развития с использованием комбинированного лечения антиэстрогенами и ингибиторами PI3K/Akt/mTOR.

На сегодняшний день проводятся клинические испытания большого количества ингибиторов PI3K/Akt/mTOR-каскада. Прежде всего они нацелены на ключевые компоненты сигналинга: все изоформы PI3-киназы (пан-PI3K-ингибиторы — GDC-094, пиктилизиб BKM120 бупарлизиб), α -изоформы PI3-киназы (α -специфичные ингибиторы PI3K — GDC-0032 тазелизиб, BYL719 альпелизиб), все существующие изоформы Akt (пан-Akt-ингибиторы — AZD5363, MK2206), mTOR (RAD001 эверолимус, CCI-779 темсилолимус, AP23573 дефоролимус), а также сочетание 2 мишеней PI3K/mTOR (двойной ингибитор PI3K/mTOR — GDC-0980). Клинические исследования ингибиторов PI3K, Akt и PI3K/mTOR у пациентов с диагнозом эстроген-позитивного РМЖ указывают на их потенциальную эффективность в механизмах инактивации PI3K/Akt/mTOR-каскада.

Заключение

Возможности создания новых подходов к контролю опухолевого процесса и персонификации

лечения РМЖ связаны с изучением многогранных механизмов, ответственных за устойчивость опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям. PI3K/Akt/mTOR-сигнальный путь представляет одну из магистральных внутриклеточных систем, изменение активности которой определяет биологическое поведение опухоли и устойчивость к действию антиэстрогенного препарата — тамоксифена. Значительные достижения в области исследования механизмов регуляции PI3K/Akt/mTOR в эстроген-позитивных опухолях молочной железы позволили определить множество молекулярных точек приложения для поиска маркеров эффективности тамоксифена и прогноза заболевания. Дальнейшее углубленное изучение взаимодействия PI3K/Akt/mTOR с различными сигнальными каскадами будет способствовать как пониманию фундаментальных процессов канцерогенеза, так и разработке новых молекулярно-направленных противоопухолевых препаратов для терапии тамоксифен-резистентных опухолей молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Pan H., Gray R., Braybrooke J. et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med* 2017;377:1836–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1701830. PMID: 29117498.
- Viedma-Rodriguez R., Baiza-Gutman L., Salamanca-Gomez F. et al. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncol Rep* 2014;32(1):3–15. DOI: 10.3892/or.2014.3190. PMID: 24841429.
- Mills J.N., Rutkovsky A.C., Giordano A. Mechanisms of resistance in estrogen receptor positive breast cancer: overcoming resistance to tamoxifen/aromatase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol* 2018;41:59–65. DOI: 10.1016/j.coph.2018.04.009. PMID: 29719270.
- Manning B.D., Cantley L.C. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007;129(7):1261–74. DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.009.
- Franke T.F. PI3K/Akt: getting it right matters. *Oncogene* 2008;27(50):6473–88. DOI: 10.1038/onc.2008.313. PMID: 18955974.
- Campbell R.A., Bhat-Nakshatri P., Patel N.M. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor α : a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem* 2001;276:9817–24. DOI: 10.1074/jbc.M010840200. PMID: 11139588.
- Faridi J., Wang L., Endemann G. et al. Expression of constitutively active Akt-3 in MCF-7 breast cancer cells reverses the estrogen and tamoxifen responsiveness of these cells in vivo. *Clin Cancer Res* 2003;9:2933–39. PMID: 12912939.
- Bostner J., Karlsson E., Pandiyan M.J. et al. Activation of Akt, mTOR, and the estrogen receptor as a signature to predict tamoxifen treatment benefit. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):397–406. DOI: 10.1007/s10549-012-2376-y. PMID: 23242584.
- Mayer I.A., Arteaga C.L. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment. *Annu Rev Med* 2016;67:11–28. DOI: 10.1146/annurev-med-062913-051343. PMID: 26473415.
- Guillemet-Guibert J., Bjorklof K., Salpekar A. et al. The p110 β isoform of phosphoinositide 3-kinase signals downstream of G protein-coupled receptors and is functionally redundant with p110 γ . *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(24):8292–97. DOI: 10.1073/pnas.0707761105. PMID: 18544649.
- Courtney K.D., Corcoran R.B., Engelman J.A. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1075–83. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.3641. PMID: 20085938.
- Falasca M., Maffucci T. Regulation and cellular functions of class II phosphoinositide 3-kinases. *Biochem J* 2012;443(3):587–601. DOI: 10.1042/BJ20120008. PMID: 22507127.
- Yoshioka K., Yoshida K., Cui H. et al. Endothelial PI3K-C2 α , a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. *Nat Med* 2012;18(10):1560–69. DOI: 10.1038/nm.2928. PMID: 22983395.
- Raiborg C., Schink K.O., Stenmark H. Class III phosphatidylinositol 3-kinase and its catalytic product PtdIns3P in regulation of endocytic membrane traffic. *FEBS J* 2013;280:2730–42. DOI: 10.1111/febs.12116. PMID: 23289851.
- Manning B.D., Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell* 2017;169(3):381–405. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.001. PMID: 28431241.
- Hers I., Vincent E.E., Tavaré J.M. Akt signalling in health and disease. *Cell Signal* 2011;23(10):1515–27. DOI: 10.1016/j.cellsig.2011.05.004. PMID: 21620960.
- Liu H., Radisky D.C., Nelson C.M. et al. Mechanism of Akt1 inhibition of breast cancer cell invasion reveals a protumorigenic role for TSC2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(11):4134–9. DOI: 10.1073/pnas.0511342103. PMID: 16537497.
- Irie H.Y., Pearline R.V., Grueneberg D. et al. Distinct roles of Akt1 and Akt2

- in regulating cell migration and epithelial mesenchymal transition. *J Cell Biol* 2005;171(6):1023–34. DOI: 10.1083/jcb.200505087. PMID: 16365168.
19. Peterson T.R., Laplante M., Thoreen C.C. et al. DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival. *Cell* 2009;137(5):873–86. DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.046. PMID: 19446321.
 20. Kaizuka T., Hara T., Oshiro N. et al. Tti1 and Tel2 are critical factors in mammalian target of rapamycin complex assembly. *J Biol Chem* 2010;285(26):20109–16. DOI: 10.1074/jbc.M110.121699. PMID: 20427287.
 21. LoRusso P.M. Mammalian target of rapamycin as a rational therapeutic target for breast cancer treatment. *Oncology* 2013;84(1):43–56. DOI: 10.1159/000343063. PMID: 23128843.
 22. Ma C.X., Crowder R.J., Ellis M.J. Importance of PI3-kinase pathway in response/resistance to aromatase inhibitors. *Steroids* 2011;76(8):750–2. DOI: 10.1016/j.steroids.2011.02.023.
 23. Sheri A., Martin L.A., Johnston S. Targeting endocrine resistance: is there a role for mTOR inhibition? *Clin Breast Cancer* 2010;10(3):S79–85. DOI: 10.3816/CBC.2010.s.016.
 24. Frias M.A., Thoreen C.C., Jaffe J.D. et al. mSin1 is necessary for Akt/PKB phosphorylation, and its isoforms define three distinct mTORC2s. *Curr Biol* 2006;16(18):1865–70. DOI: 10.1016/j.cub.2006.08.001. PMID: 16919458.
 25. Planchon S.M., Waite K.A., Charis E. The nuclear affairs of PTEN. *J Cell Biol* 2008;121(3):249–53. DOI: 10.1242/jcs.022459. PMID: 18216329.
 26. Vazquez F., Ramaswamy S., Nakamura N. et al. Phosphorylation of the PTEN tail regulates protein stability and function. *Mol Cell Biol* 2000;20:5010–8. DOI: 10.1128/MCB.20.14.5010-5018.2000.
 27. Lemmon M.A., Schlessinger J., Ferguson K.M. The EGFR family: not so prototypical receptor tyrosine kinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014;6(4):a020768. DOI: 10.1101/cshperspect.a020768. PMID: 24691965.
 28. Harris R.C., Chung E., Coffey R.J. EGF receptor ligands. *Exp Cell Res* 2003;284(1):2–13. DOI: 10.1016/S0014-4827(02)00105-2. PMID: 12648462.
 29. Fedele P., Calvani N., Marino A. et al. Targeted agents to reverse resistance to endocrine therapy in metastatic breast cancer: where are we now and where are we going? *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84(2):243–51. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.03.004. PMID: 22494933.
 30. Massarweh S., Osborne C.K., Creighton C.J. et al. Tamoxifen resistance in breast tumors is driven by growth factor receptor signaling with repression of classic estrogen receptor genomic function. *Cancer Res* 2008;68(3):826–33. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2707. PMID: 18245484.
 31. Gucalp A., Tolaney S., Isakoff S.J. et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor-positive, estrogen receptor-negative metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(9):5505–12. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3327. PMID: 23965901.
 32. Simoncini T., Hafezi-Moghadam A., Brazil D.P. et al. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* 2000;407(6803):538–41. DOI: 10.1038/35035131. PMID: 11029009.
 33. Creighton C.J., Fu X., Hennessy B.T. et al. Proteomic and transcriptomic profiling reveals a link between the PI3K pathway and lower estrogen-receptor (ER) levels and activity in ER+ breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(3):R40. DOI: 10.1186/bcr2594.
 34. Shi W., Zhang X., Pintilie M. et al. Dysregulated PTEN–PKB and negative receptor status in human breast cancer. *Int J Cancer* 2003;104(2):195–203. DOI: 10.1002/ijc.10909. PMID: 12569575.
 35. Gustin J.P., Karakas B., Weiss M.B. et al. Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(8):2835–40. DOI: 10.1073/pnas.0813351106.
 36. Koboldt D.C., Fulton R.S., McLellan M.D. et al. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61–70. DOI: 10.1038/nature11412. PMID: 23000897.
 37. Maruyama N., Miyoshi Y., Taguchi T. et al. Clinicopathologic analysis of breast cancers with PIK3CA mutations in Japanese women. *Clin Cancer Res* 2007;13(2):408–14. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0267.
 38. Sabine V.S., Crozier C., Brookes C.L. et al. Mutational analysis of PI3K/AKT signaling pathway in tamoxifen exemestane adjuvant multinational pathology study. *J Clin Oncol* 2014;32(27):2951–8. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.8272. PMID: 25071141.
 39. Kalinsky K., Jacks L.M., Heguy A. et al. PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5049–59. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0632.
 40. Perez-Tenorio G., Alkhorri L., Olsson B. et al. PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13(12):577–84. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1609. PMID: 17575221.
 41. Pang B., Cheng S., Sun S.P. et al. Prognostic role of PIK3CA mutations and their association with hormone receptor expression in breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2014;4:6255. DOI: 10.1038/srep06255. PMID: 25176561.
 42. Badve S., Collins N.R., Bhat-Nakshatri P. et al. Subcellular localization of activated AKT in estrogen receptor and progesterone receptor-expressing breast cancers: potential clinical implications. *Am J Pathol* 2010;176(5):2139–49. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090477. PMID: 20228224.
 43. Beelen K., Opdam M., Severson T.M. et al. PIK3CA mutations, phosphatase and tensin homolog, human epidermal growth factor receptor 2, and insulin-like growth factor 1 receptor and adjuvant tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2014;16(1):R13. DOI: 10.1186/bcr3606. PMID: 24467828.
 44. Lazaridis G., Lambaki S., Karayannopoulou G. et al. Prognostic and predictive value of p-Akt, EGFR, and p-mTOR in early breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2014;190(7):636–8. DOI: 10.1007/s00066-014-0620-6. PMID: 24658605.
 45. Kirkegaard T., Witton C.J., McGlynn L.M. et al. Akt activation predicts outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *J Pathol* 2005;207(2):139–46. DOI: 10.1002/path.1829. PMID: 16088978.
 46. Дронова Т.А., Бабышкина Н.Н., Завьялова М.В. и др. Взаимосвязь компонентов EGFR/PI3K/AKT-сигнального пути с эффективностью терапии тамоксифеном у больных эстрогензависимым раком молочной железы. Успехи молекулярной онкологии 2018;5(3):40–50. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-3-40-50. [Dronova T.A., Babyskhina N.N., Zavyalova M.V. et al. Relation of EGFR/PI3K/AKT signaling components with tamoxifen efficacy in patients with estrogen-dependent breast cancer. *Uspehi molekulyarnoi onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(3):40–50 (In Russ.).]

47. Capodanno A., Camerini A., Orlandini C. et al. Dysregulated PI3K/Akt/PTEN pathway is a marker of a short disease-free survival in node-negative breast carcinoma. *Hum Pathol* 2009;40:1408–17. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.02.005.
48. Tanic N., Milovanovic Z., Tanic N. et al. The impact of PTEN tumor suppressor gene on acquiring resistance to tamoxifen treatment in breast cancer patients. *Cancer Biol Ther* 2012;13(12):1165–74. DOI: 10.4161/cbt.21346. PMID: 22892847.
49. Shoman N., Klassen S., McFadden A. et al. Reduced PTEN expression predicts relapse in patients with breast carcinoma treated by tamoxifen. *Mod Pathol* 2005;18(2):250–9. DOI: 10.1038/modpathol.3800296. PMID: 15475931.
50. Stemke-Hale K., Gonzalez-Angulo A.M., Lluch A. et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2008;68(15):6084–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6854. PMID: 18676830.
51. Jeong Y., Bae S.Y., Daeun Y. et al. EGFR is a Therapeutic Target in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2019;53:805–19. DOI: 10.33594/000000174. PMID: 31670920.
52. Detre S.I., Ashley S., Mohammed K. et al. Immunohistochemical phenotype of breast cancer during 25-year follow-up of the royal marsden tamoxifen prevention trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2017;10(3):171–6. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0247-T. PMID: 28100469.
53. Bae S.Y., Nam S.J., Lee S.K. et al. Tamoxifen resistance: EGFR expression in hormone receptor-positive and HER2 negative breast cancer. In: *Proceedings of the 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium*. *Cancer Res* 2017;77(4):P6–09–36. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS16-P6-09-36.
54. Babyshkina N., Vtorushin S., Zavyalova M. et al. The distribution pattern of ER α expression, ESR1 genetic variation and expression of growth factor receptors: association with breast cancer prognosis in Russian patients treated with adjuvant tamoxifen. *Clin Exp Med* 2017;17(3):383–93. DOI: 10.1007/s10238-016-0428-z. PMID: 27225751.
55. Robinson D.R., Wu Y.M., Vats P. et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet* 2013;45(12):1446–51. DOI: 10.1038/ng.2823. PMID: 24185510.
56. Alluri P.G., Speers C., Chinnaiyan A.M. Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2014;16(6):494. DOI: 10.1186/s13058-014-0494-7. PMID: 25928204.
57. Toy W., Shen Y., Won H. et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet* 2013;45(12):439–45. DOI: 10.1038/ng.2822. PMID: 24185512.
58. Fanning S.W., Mayne C.G., Dharmarajan V. et al. Estrogen receptor alpha somatic mutations Y537S and D538G confer breast cancer endocrine resistance by stabilizing the activating function-2 binding conformation. *Elife* 2016;5:e12792. DOI: 10.7554/eLife.12792. PMID: 26836308.
59. Madeira K.P., Daltoe R.D., Sirtoli G.M. et al. Estrogen receptor alpha (ERS1) SNPs c454-397T>C (PvuII) and c454-351A>G (XbaI) are risk biomarkers for breast cancer development. *Mol Biol Rep* 2014;41(8):5459–66. DOI: 10.1007/s11033-014-3419-8. PMID: 24928087.
60. Babyshkina N., Vtorushin S., Dronova T. et al. Impact of estrogen receptor α on the tamoxifen response and prognosis in luminal-A-like and luminal-B-like breast cancer. *Clin Exp Med* 2019;19(4):547–56. DOI: 10.1007/s10238-019-00583-6. PMID: 31562548.

Благодарности. Авторы признательны за поддержку этой работы Программе повышения конкурентоспособности Национального исследовательского Томского государственного университета.

Acknowledgement. The authors acknowledge support of this work by the National Research Tomsk State University Competitiveness Improvement Program.

Вклад авторов

Т.А. Дронова, Н.Н. Бабышкіна: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

Н.В. Матвиенко: обзор публикаций по теме статьи;

Е.М. Слонимская, Н.В. Чердынцева: разработка дизайна исследования.

Authors contribution

T.A. Dronova, N.N. Babyshkina: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.V. Matvienko: reviewing of publications of the article's theme;

E.M. Slonimskaya, N.V. Cherdynitseva: developing the research design.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.А. Дронова / T.A. Dronova: <https://orcid.org/0000-0003-3009-2404>

Н.Н. Бабышкіна / N.N. Babyshkina: <https://orcid.org/0000-0002-0562-3878>

Е.М. Слонимская / E.M. Slonimskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4382-5697>

Н.В. Чердынцева / N.V. Cherdynitseva: <https://orcid.org/0000-0003-1526-9013>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 22.10.2020. **Принята к публикации:** 26.01.2021.

Article submitted: 22.10.2020. **Accepted for publication:** 26.01.2021.