

Н.А. Оськина<sup>1</sup>, А.М. Щербаков<sup>2</sup>, Л.К. Овчинникова<sup>2</sup>, М.Л. Филипенко<sup>1,3</sup>, Н.Е. Кушлинский<sup>2</sup>

## Роль фосфатидилинозитол-3-киназы в канцерогенезе

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Новосибирский государственный университет, Новосибирск

В настоящее время общепринятой считается мутационная теория канцерогенеза, согласно которой в основе злокачественной трансформации лежит изменение генома клетки. Сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR является важным регулятором клеточного роста и метаболизма, а его патологическая активация обнаружена при различных онкологических заболеваниях. В данном обзоре рассмотрены изменения в PI3K сигнальном каскаде при различных онкопатологиях и обсуждается возможность их практического применения в диагностике и терапии.

**Ключевые слова:** фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), каталитическая  $\alpha$ -субъединица фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата-3-киназы (PIK3CA), PI3K/Akt/mTOR сигнальный каскад, апоптоз, канцерогенез

PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь является одним из ключевых внутриклеточных каскадов, регулирующих клеточный рост и метаболизм. Первые работы, демонстрирующие роль фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PI3P) в канцерогенезе, относятся к 80-м гг. прошлого столетия и связаны с изучением полиомавирусов [81]. К настоящему времени установлен значимый вклад данного сигнального каскада в неопластическую трансформацию клеток. При широком спектре злокачественных новообразований выявляется хотя бы один молекулярный механизм, приводящий к активации сигнального пути PI3K/Akt [44, 62]. Например, это может быть обусловлено активирующими соматическими мутациями в гене *PIK3CA*. Впервые данные мутации описаны в 2004 г. для различных солидных новообразований, в частности, для рака молочной железы (РМЖ) [68].

### Сигнальный путь PI3K/Akt

Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) — семейство ферментов, фосфорилирующих фосфатидилинозитол в положении 3D инозитольного кольца, играющих центральную роль в PI3K/Akt сигнальном пути [44]. Данное семейство представлено 8-ю каталитическими субъединицами,

которые в зависимости от структуры и субстратной специфичности разделены на три основных класса. Представители I класса в зависимости от типа субъединиц подразделяются на подклассы IA и IB (рис. 1) [28]. Киназы подкласса IA являются гетеродимерами и состоят из одной регуляторной и одной каталитической субъединицы. Каждая субъединица представлена несколькими изоформами, кодируемыми различными генами. Так, каталитические субъединицы p110 $\alpha$ , p110 $\beta$  и p110 $\delta$  кодируются генами *PIK3CA*, *PIK3CB* и *PIK3CD* соответственно [23] (рис. 1). Каталитические субъединицы p110 $\alpha$  и p110 $\beta$  присутствуют в большинстве клеток организма, в то время как p110 $\delta$  экспрессируется преимущественно в лейкоцитах [51].

Для канцерогенеза основной интерес представляет подкласс IA. В данном обзоре мы сфокусируемся на каталитической  $\alpha$ -субъединице фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата-3-киназы (PIK3CA). Ген *PIK3CA* локализован на хромосоме 3q26 [78]. Данная субъединица является важным компонентом киназы PI3K, которая через PI3K/Akt сигнальный путь обеспечивает выживание опухолевых клеток, пролиферацию, адгезию и метастазирование [67].

Сигнальный каскад PI3K/Akt запускается при активации рецепторов факторов роста с тирозинкиназной активностью (RTK, рецепторные тирозинкиназы), включая рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), инсулиновый рецептор и G-белок связанные рецепторы (GPCR) (рис. 2). В результате связывания экстрацеллюлярного домена рецепторов (EGFR, HER2, VEGFR, FGFR2, IGF1R, PDGFR и др.) с соответствующим лигандом происходит активация внутриклеточного тирозинкиназного домена, что служит отправной точкой для запуска сигнальных каскадов через фосфорилирование белков-переносчиков, в частности активируется PI3K IA. Как отмечалось выше, данный комплекс состоит из двух белков — каталитической субъединицы p110 $\alpha$  и регуляторной — p85 $\alpha$  (кодируемыми генами *PIK3CA* и *PIK3RI*, соответственно) (рис. 1). В результате активации RTK, PI3K перемещается к внутренней поверхности цитоплазматической мембраны, где активируется за счет снятия ин-

гибирующего влияния регуляторной субъединицы p85 $\alpha$  на каталитическую субъединицу p110 $\alpha$  [22]. Помимо RTK, RAS белки (являются триггером для MAPK сигнального каскада) могут напрямую связываться с PI3K, приводя к ее активации [22].

Активная PI3K IA класса катализирует образование фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), фосфорилируя фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP2) [60]. В норме внутриклеточная концентрация PIP3 тщательно регулируется фосфатазой PTEN, которая катализирует обратный переход PIP3 в PIP2 [22]. PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью (субстратами могут выступать как белки, так и фосфатидилинозитол-фосфаты). Данная фосфатаза является негативным регулятором сигнального каскада PI3K/Akt, поскольку превращает PIP3 обратно в PIP2, блокируя тем самым передачу сигнала на Akt [10]. PIP3 активирует серинтреониновую киназу Akt (известную также как протеинкиназа B или RAC-PK- $\alpha$ ), участвующую через последующие эффекторные молекулы в регуляции апоптоза (BAD, BIM, FAS и каспаза 9), ангиогенеза (HIF-1 $\alpha$ , VEGF), миграции клеток и их инвазии (MMP), клеточного цикла (p21 и p27) и роста (mTOR) [60]. Это происходит в результате накопления PIP3 в районе внутренней поверхности цитоплазматической мембраны и связывания с плекстрин-подобным доменом киназы Akt, затем киназа перемещается в плазматическую мембрану, где фосфорилируется ферментами PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1) [87]. Семейство Akt включает в себя три внутриклеточных белка — Akt1, Akt2 и Akt3, кодируемых соответствующими генами и имеющих 80%-ю аминокислотную гомологию. Ряд данных указывает на то, что изоформы Akt оказывают различные эффекты, в частности, Akt1 промотирует клеточный рост и выживаемость, а Akt2 контролирует мезенхимальные характеристики и инвазию [38].

Активированная протеинкиназа Akt фосфорилирует различные внутриклеточные белки-мишени, среди которых регуляторы митохондриального пути апоптоза; TSC2 (tuberous sclerosis protein2) — регулятор активности mTORC1; MDM2 (murine double minute2) — регулятор активности p53; транскрипционный фактор FoxO (forkhead box subclass O) — регуляторы пролиферации, апоптоза, аутофагии и метаболизма клеток [65]; помимо этого, фосфорилирует ключевой опухолевый супрессор BRCA1 [2].

Описано 8 ключевых признаков неопластической трансформации: 1) поддержание пролиферативного сигнала, 2) подавление механизмов супрессии клеточного роста, 3) уход от апоптоза, 4) репликативное бессмертие, 5) индукция анги-

огенеза, 6) активация инвазии и метастазирования, 7) перепрограммирование энергетического метаболизма и 8) ускользание от иммунологического контроля организма [32]. Большинство этих процессов опосредуется через PI3K/Akt сигнальный путь.

### PI3K/Akt и регуляция молекулярных путей апоптоза

Взаимодействие Akt с ее многочисленными субстратами (рис. 3) определяет устойчивость клеток к апоптозу и действию повреждающих и цитостатических агентов [44]. Наиболее важные участники этого сигнального каскада — белок Bad и группа транскрипционных факторов FoxO.

Снижение апоптоза, индуцированное Akt, непосредственно связано с инактивацией белка Bad, который относится к семейству Bcl-2 [19]. Повышение активности Akt приводит к фосфорилированию Bad по Ser-136 и его ингибированию (инактивации), что способствует защите клеток от апоптоза, а направленное подавление Akt и, соответственно, восстановление активности Bad, напротив, вызывает их гибель [73]. Фосфорилированный Bad не образует комплексы с другим белком из семейства Bcl-2 — Bcl-X<sub>L</sub>, который в свободном состоянии обладает антиапоптотическими свойствами. На культуре клеток РМЖ MCF-7 продемонстрировано, что блокирование (инактивация) Bad специфическими олигонуклеотидами приводит к уменьшению эффективности проапоптотического воздействия фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ) [26]. R. Fernando и J. Wimalasena обнаружили, что в контрольных клетках уровень апоптоза, индуцированного TNF $\alpha$ , превышал 18%, а введение в клетки MCF-7 олигонуклеотидов, подавляющих экспрессию Bad (BAD Antisense), снижало уровень гибели до 4-5% [26]. Позже эти наблюдения были подтверждены для другого индуктора апоптоза,  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC), в исследовании, выполненном на модели рака кишечника SW480: в опухолевых клетках, обработанных siRNA к BAD, вдвое снижался уровень апоптоза, вызванного THC. Обработка клеток SW480 THC приводила к подавлению уровня фосфорилирования Akt с параллельным снижением фосфо-BAD [31]; этот факт указывает на координированное участие белков Akt и Bad в ответе клеток опухоли на действие апоптотических стимулов. Кроме того, обнаружен второй сайт, важный для инактивации Bad — Ser-112 [25]. Фосфорилирование Bad по Ser-112 выявлено при индукции сигнального пути Ras-MAPK, что свидетельствует о роли Bad в координации взаимодействия Ras-MAPK с PI3K/Akt [25]. Ги-

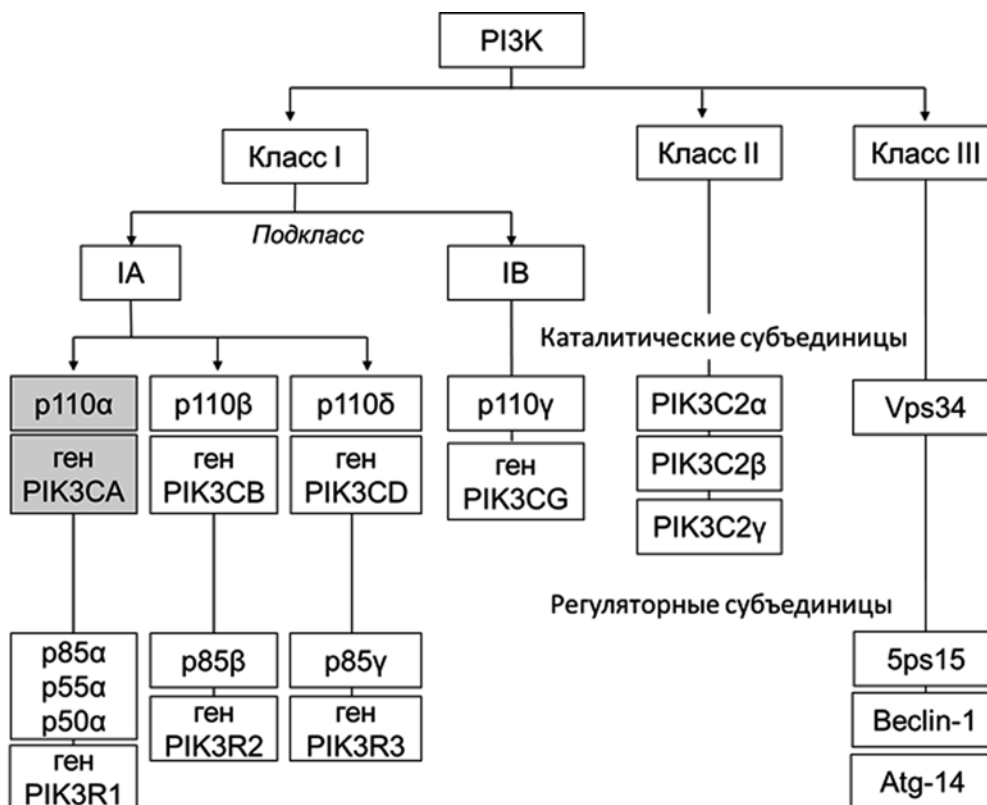


Рис. 1. PI3K/Akt сигнальный путь

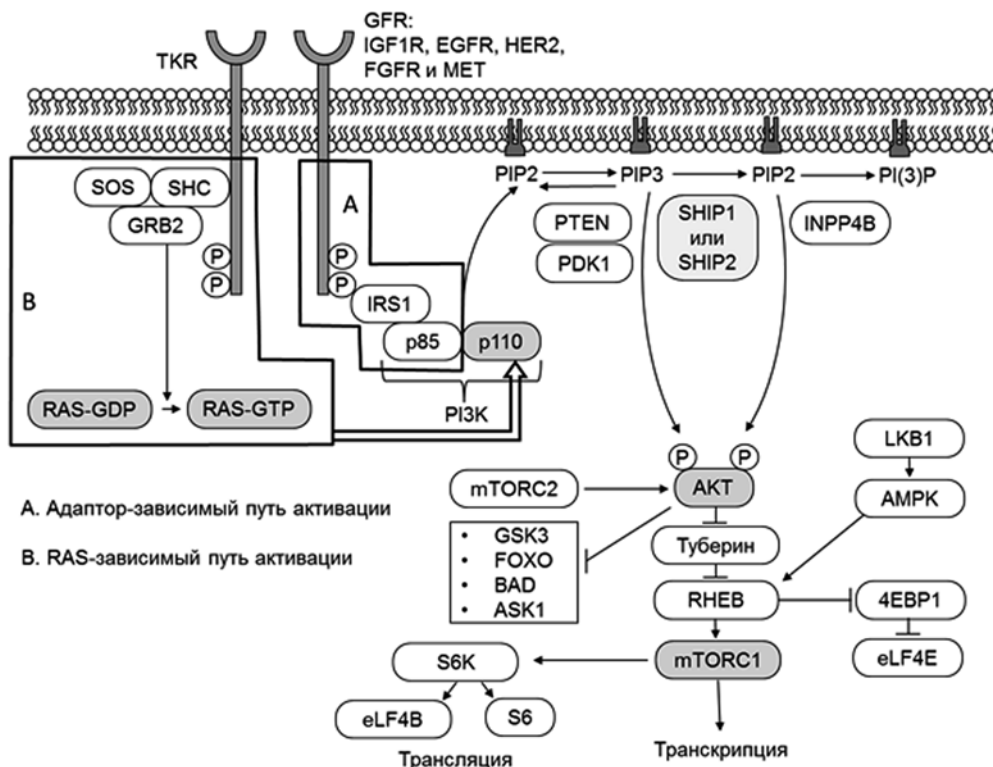


Рис. 2. Схема активации PI3K/Akt пути. Каталитическая субъединица p110 содержит пять структурных доменов – домен связывания с адапторными белками (adaptor binding domain ABD; а.к.1–108), домен связывания с белком (Ras binding domain RBD; 191–291), домен C2 domain (а.к. 330– 480), спиральный домен (а.к. 525–696), и киназный домен (а.к. 697–1068) [82]. Субъединица p85 также содержит пять структурных доменов — SH3 домен, GAP домен, два SH2 домена (nSH2 и cSH2) и iSH2 домен [52]. Активность каталитической субъединицы p110 в норме регулируется субъединицей p85. Ее SH2 домен взаимодействует со спиральным доменом p110, ингибируя каталитическую активность. Ассоциация N-терминального SH2 домена с фосфорилированным тирозином YXXM мотива стимулированно-го лигандом тирозинкиназного рецептора или адапторной молекулы (например, IRS1, Grb2) ведет к изменению конформации и снятию ингибирования. Стимуляция каталитической активности может также происходить в результате прямого взаимодействия активированно-го RAS белка с RBD доменом субъединицы p110

перэкспрессия формы Bad с функциональными мутациями в сайтах фосфорилирования приводит к блокированию внутриклеточного сигнала от Akt и Ras; это значительно увеличивает чувствительность опухолевых клеток легкого к рапамицину — ингибитору киназы mTOR [53]. Таким образом, разобщение белков Akt и Bad может быть рассмотрено как возможный подход при сенсбилизации опухолевых клеток к ингибиторам mTOR, в том числе при развитии резистентных форм заболевания. Протеинкиназа Akt играет весьма значимую роль при формировании устойчивости опухолевых клеток к лекарственным средствам. В экспериментах, выполненных на модели рака молочной железы MCF-7, мы показали, что длительное культивирование клеток с бигуанидом метформинном приводит к развитию резистентности к этому препарату [70]. При этом устойчивые к действию метформина клетки характеризовались конститутивной активацией Akt. Чувствительность клеток MCF-7 к метформину удалось восстановить с помощью специфического ингибитора PI3K/Akt молекулярного пути — глицеролипида эдельфозина [70]. Работы по этому направлению были поддержаны из средств гранта РФФИ 14-15-00362.

Инактивация группы транскрипционных факторов FoxO (Forkhead box) считается одним из основных этапов в передаче протективного сигнала PI3K в клетку. FoxO относятся к семейству Forkhead box факторов, которые характеризуются наличием консервативного ДНК-связывающего домена FOX [17]. Эти факторы регулируют широкий спектр внутриклеточных процессов: апоптоз, пролиферацию, дифференцировку, клеточный цикл, метаболизм и устойчивость к различным стрессам [17]. В контексте опухолевых клеток считается крайне важной роль FoxO в усилении экспрессии таких проапоптотических генов как FasL, TRAIL, Vim, PUMA и др. Индукция PI3K/Akt сигнального пути приводит к фосфорилированию (и, таким образом, инактивации) белков FoxO и их связыванию с белком 14-3-3. Комплексы FoxO с 14-3-3 покидают ядро и в дальнейшем деградируют в протеасомах. Группа факторов FoxO состоит из 4 белков: FOXO1 (FKHR), FOXO3 (FKHRL1), FOXO4 (AFX) и FOXO6. Первые три представителя группы Fox экспрессируются в различных тканях, а экспрессия FOXO6 характерна главным образом для центральной нервной системы. Из-за различий в регуляции и экспрессии некоторые исследователи включают в группу FoxO только FOXO1, FOXO3 и FOXO4 — именно эти три белка играют значительную роль в канцерогенезе. Во многих типах опухолей выявляется мутация *PIK3CA* и/или утрата функциональности PTEN, эти события, как правило, являются причиной высокой

активности Akt. В таких новообразованиях факторы FoxO постоянно инактивированы и находятся в цитозоле в неактивном состоянии. Также причиной инактивации FoxO может быть повышенная активность рецепторных тирозин-киназ и/или их мутация. При остром миелолейкозе в 30% случаев выявляется экспрессия мутантного рецептора FLT3-ITD, которая ведет к конститутивной активации PI3K/Akt и соответственно, блокированию функций FoxO3. Показано, что FLT3-ITD-опосредованная инактивация FoxO3 приводит к снижению экспрессии регулятора клеточного цикла p27<sup>Kip1</sup> и проапоптотического белка Vim в клеточной линии Ba/F3 [69]. Подавление PI3K с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA) индуцирует апоптоз в клетках РМЖ, а также вызывает остановку клеточного цикла в фазе G1; при этом факторы FoxO1, FoxO3 и FoxO4 восстанавливают свою активность и направляются в ядро для регуляции транскрипции целевых генов [64]. Непосредственное участие PI3K/FoxO в механизмах запуска апоптоза в РМЖ установили Reagan-Shaw S. и Ahmad N.; авторы сравнивали уровень апоптоза в клетках с подавленной PI3K и в клетках с одновременным ингибированием PI3K и FoxO [64]. Оказалось, что подавление FoxO с помощью специфических siRNA защищает клетки от апоптоза, вызванного снижением PI3K. Также подавление FoxO снимает арест клеточного цикла в фазе G1, инициированный siRNA PI3K. На различных моделях описано участие группы факторов FoxO в формировании резистентности опухоли к химиотерапевтическим препаратам. Вовлеченность этих факторов в ответ опухолевых клеток показана для доксорубина, 5-фторурацила [85], паклитаксела [72] и лапатиниба [56]. Группу белков FoxO рассматривают в качестве возможного посредника в формировании резистентности опухолевых клеток к ингибиторам Akt. На ряде клеточных линий продемонстрировано, что ингибирование Akt может приводить к запуску адаптационных механизмов в опухолевых клетках. В частности, выявлено увеличение экспрессии и активности HER3, IGF1R и рецептора инсулина при воздействии химических ингибиторов Akt на опухолевые клетки. Обнаружено, что ингибирование Akt вызывает FoxO-зависимую индукцию экспрессии рецепторных тирозин-киназ (HER3 и IGF1R), которые поддерживают рост клеток и снижают эффективность анти-Akt терапии [12]. Таким образом, для предотвращения формирования резистентности к ингибиторам Akt целесообразно использовать их в комбинации с препаратами, блокирующими активность рецепторных тирозин-киназ.

На клеточных моделях также показано, что протеинкиназа Akt, как основной нижележа-

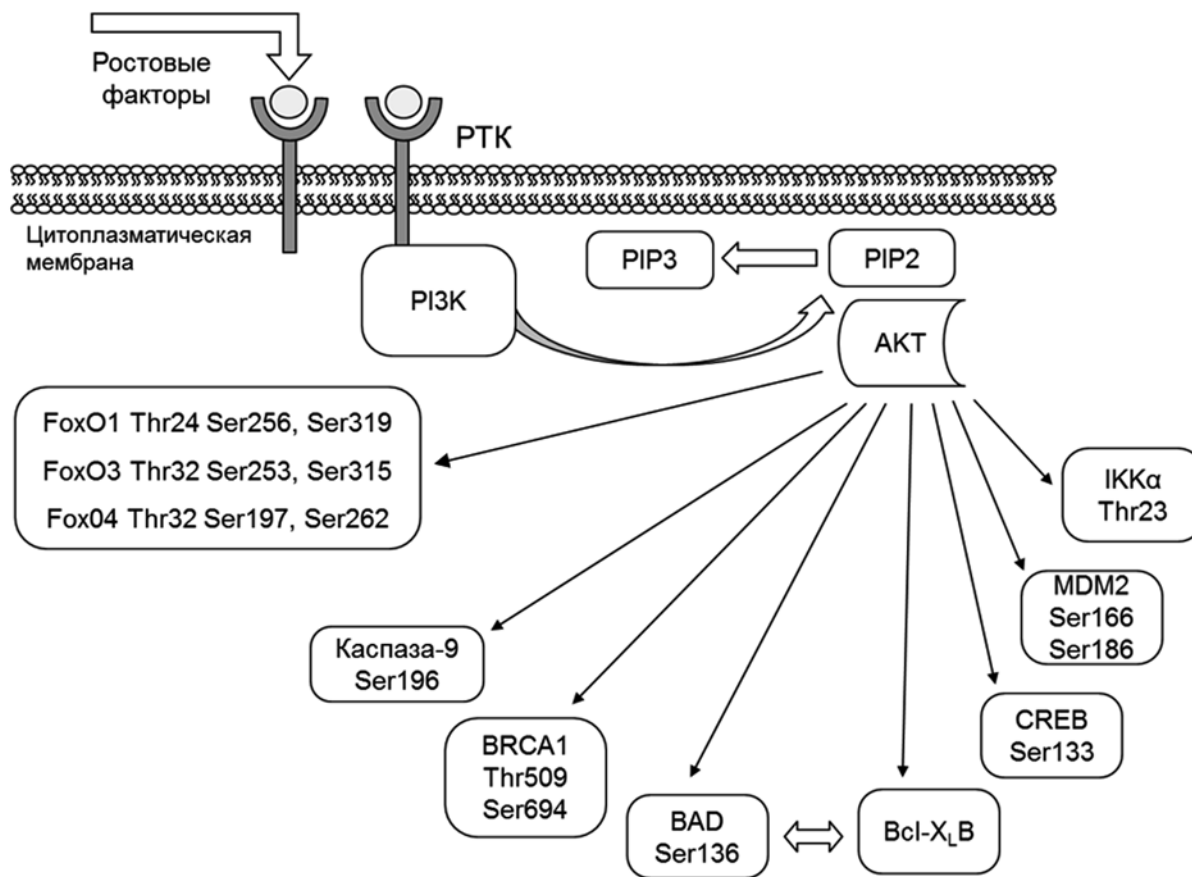


Рис. 3. PI3K/Akt и молекулярные пути апоптоза (PTK – рецепторные тирозинкиназы)

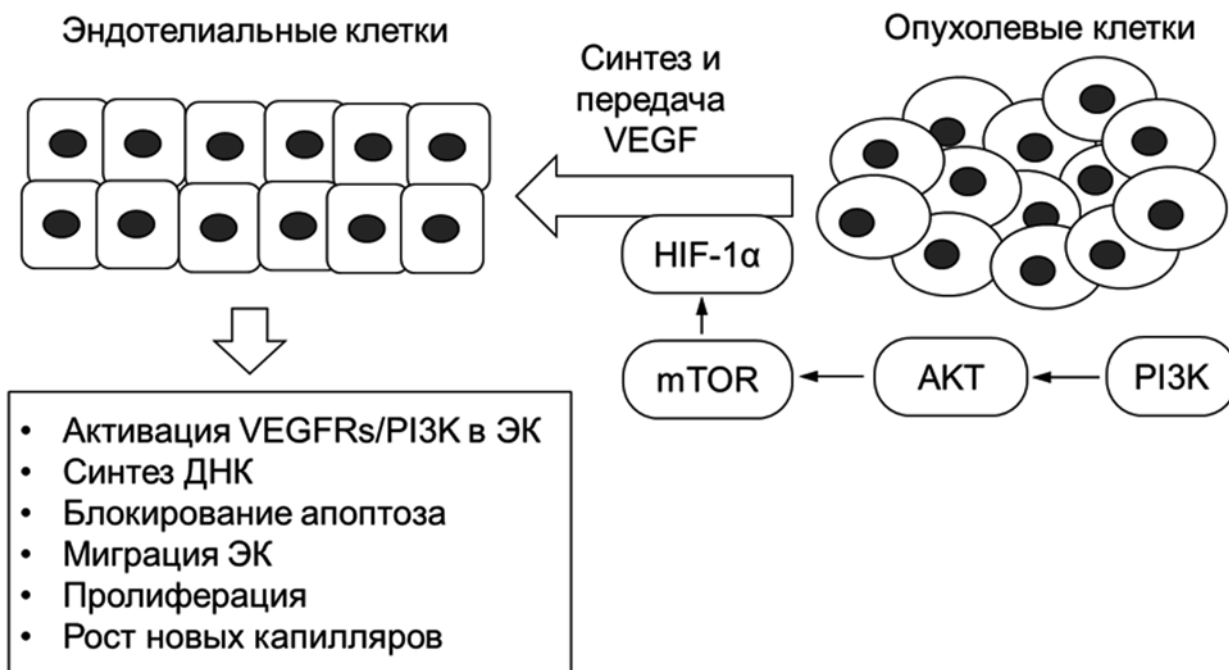


Рис. 4. Активность PI3K и регуляция опухолевого неоангиогенеза

ший эффектор PI3K, регулирует активность рибосомальной киназы S6K/RSK, киназы mTOR/FRAP1 (основная мишень рапамицина), GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ), транскрипционного фактора CREB, киназы IKK $\alpha$ , MDM2 и других белков-регуляторов апоптоза [62] (рис.3). Описанные выше PI3K/Akt-зависимые молекулярные события определяют повышенную устойчивость клеток к апоптозу и действию повреждающих агентов; и таким образом, путь PI3K/Akt представляет собой универсальный защитный механизм опухолевой клетки при воздействиях химио- и лучевой терапии. Основным событием, определяющим защитные функции PI3K/Akt в опухолевых клетках, является инактивация Bad и FoxO. Участие PI3K-зависимых процессов в опухолевой прогрессии не ограничивается регуляцией апоптоза; было обнаружено, что активация PI3K/Akt в опухоли стимулирует (нео) ангиогенез — образование новых сосудистых капилляров.

### Сигнальный путь PI3K/Akt и ангиогенез

Ангиогенез в злокачественных опухолях — один из главных механизмов опухолевой прогрессии. Образование новых капиллярных отростков из уже существующих крупных сосудов обеспечивает опухоль питательными веществами, стимулирует ее активный рост, распространение и последующее метастазирование [45]. Центральная роль в регуляции ангиогенеза принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (VEGF или VEGFA) и его рецепторам VEGFR [47]. Экспериментальные исследования показали, что VEGF является основным индуктором пролиферации клеток эндотелия, увеличивает проницаемость сосудов и участвует в поддержании выживаемости эндотелиальных клеток *in vivo* и *in vitro* [27]. Ряд фактов указывает на то, что синтез VEGF находится под контролем PI3K/Akt-сигнального пути. Первые сведения о таких свойствах PI3K в опухолевых клетках получены Н. Zhong et al. [88]. Авторами доказано, что транскрипционный фактор HIF1 $\alpha$ , главный конститутивный индуктор VEGF, непосредственно регулируется PI3K/Akt. Выявлено, что HIF1 $\alpha$ -зависимая транскрипция генов блокируется доминант-негативными формами PI3K и Akt, а также «дикий» формой PTEN (основного антагониста PI3K). Ингибитор PI3K LY294002 и ингибитор mTOR рапамицин также снижали продукцию VEGF в опухолевых клетках. Эти факты указывают на возможность передачи сигнала по пути от ростовых стимулов к PI3K/PTEN/Akt/mTOR/HIF-1 $\alpha$ ; активация и стабилизация белка HIF-1 $\alpha$  приводит к его транслокации в ядро и дальнейшей индукции синтеза VEGF

[88]. PI3K влияет на уровень белка HIF-1 $\alpha$  и его стабильность и не воздействует на мРНК [41]. Синтезированный в опухолевых клетках VEGF проникает в межклеточное пространство и достигает клеток эндотелия сосудов, где активирует свои специфические рецепторы — VEGFR (рис. 4). Связывание мономеров VEGFR с лигандом приводит к их димеризации и последующему фосфорилированию киназных доменов, что в свою очередь вызывает значительные изменения в активности внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих пролиферацию и выживаемость эндотелиальных клеток. В процессах опухолевого ангиогенеза преимущественно принимают участие два типа рецепторов VEGF — VEGFR1/Flt-1 и VEGFR2/Flk-1/KDR [18]. Воздействие VEGF на эндотелиальные клетки приводит к активации в них PI3K/Akt [1] и запуску ряда молекулярных событий. M.R. Abid et al. показали, что в эндотелиальных клетках VEGF ингибирует апоптоз, способствует синтезу ДНК, переходу между фазами клеточного цикла G1 и S, а также снижает экспрессию одного из негативных регуляторов пролиферации P27KIP1 [1].

В целом, в экспериментальных исследованиях прослеживается четкая взаимосвязь системы PI3K с процессами опухолевого ангиогенеза и его ключевыми сигнальными путями: VEGF/VEGFR. Сохраняются ли эти тенденции в результатах клиничко-лабораторных исследований? Экспрессия VEGF и трех основных компонентов PI3K пути (PI3K, Akt, mTOR) значительно возрастает в клетках немелкоклеточного рака легкого при сравнении с окружающей опухоль нормальной тканью [86]. Схожие закономерности выявлены и в раке желудка. Анализируя 48 образцов опухолей, X.D. Zhou et al. продемонстрировали, что уровень белка Akt и его фосфорилированной формы pAkt выше в опухолевой ткани, чем в неизменной [89]. Иммуногистохимический анализ показал достоверную взаимосвязь уровней VEGF и pAkt, причем, оба показателя коррелировали с плотностью сосудов в опухоли. Увеличение внутриопухолевого содержания VEGF, Akt, а также PI3K подтверждено в исследовании, опубликованном W.-Y. Tian et al. [76]. Высокий уровень этих показателей обнаруживается в 70-80% опухолей желудка. Анализируя ранее образцы РМЖ, с помощью иммуноферментного анализа мы показали, что содержание VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 увеличено в 73-85% опухолей, тогда как активность Akt возрастает только в 49% случаев. Описанное наблюдение может свидетельствовать о более сложной регуляции VEGF-VEGFR-PI3K/Akt в клинических условиях, чем это наблюдается в системах *in vivo* и *in vitro*. Одна из причин нарушений в передаче сигнала от ростовых фак-

торов (в том числе VEGF) к Akt и другим нижележащим ферментам заключается в aberrантной активности PI3K. В ряде случаев эти нарушения подкреплены генетическими мутациями в гене PIK3CA, продуктом которого является каталитическая субъединица p110 $\alpha$  PI3K.

### Мутации в гене PIK3CA и злокачественные новообразования

Мутации в гене PIK3CA достаточно часто встречаются при широком спектре онкологических заболеваний, включая глиобластому, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легких, желудка, колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников [54]. Большинство соматических мутаций в гене PIK3CA локализуется в двух «горячих точках», кодирующих спиральный домен 9 экзона (E542K или E545K) и киназный домен 20 экзона (H1047R или H1047L) [68]. Данные мутации являются активирующими [39] и рассматриваются как важные биомаркеры течения заболевания и ответа на таргетную терапию. Мутации, локализованные в спиральном домене 9 экзона, позволяют избегать ингибирующего эффекта регуляторной субъединицы p85 [57]. Мутации 20 экзона локализованы рядом с активирующей петлей киназного домена, однако точный механизм активации PI3K сигнального пути при наличии данных мутаций пока неясен [36].

**Плоскоклеточный рак головы и шеи.** При плоскоклеточном раке головы и шеи мутации в гене PIK3CA детектируются в 6–21% наблюдений [13]. Следует отметить, что данные мутации при плоскоклеточном раке головы и шеи отсутствовали в популяции Германии, Греции и Вьетнама [58], что предположительно объясняется этническими и/или средовыми факторами [48]. Так же как и при колоректальном раке (КРР), при плоскоклеточном раке головы и шеи резистентность к анти-EGFR терапии ассоциирована с мутациями в гене PIK3CA [84].

**Колоректальный рак.** При метастатическом КРР частота выявления соматических мутаций в гене PIK3CA составляет 15–20% [80]. Данные мутации могут рассматриваться как биомаркеры повышенного риска рецидивирования заболевания, а одновременное наличие мутаций в 9 и 20 экзонах ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [34]. Поскольку мутации в гене PIK3CA приводят к активации PI3K IA независимо от сигналов, поступающих «сверху» каскада PI3K/AKT, вполне объяснимо наличие резистентности к анти-EGFR терапии у носителей мутаций [55]. Таким образом, данные соматические мутации могут являться предикторами ответа на анти-EGFR терапию.

Экспериментальные данные показали, что активирование PI3K сигнального каскада при КРР ассоциировано с продукцией циклооксигеназы 2 (COX2)/простагландина E2 (PGE<sub>2</sub>), что в свою очередь приводит к ингибированию апоптоза [43]. Показано, что регулярный прием аспирина (ингибирует COX2) продлевает выживаемость пациентов, у которых в опухолевых клетках присутствуют мутации в гене PIK3CA, в сравнении с пациентами без мутаций [50]. Однако, эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку они требуют дополнительных подтверждений и в настоящее время не могут являться основанием для клинических рекомендаций.

Интересные данные получены при исследовании колоректальных полипов (без злокачественной трансформации) — соматические мутации в гене PIK3CA встречались в 6% случаев, что может свидетельствовать о том, что данные генетические изменения являются первичными в процессе неопластической трансформации клеток [77].

**Онкогинекологические заболевания.** При онкогинекологических заболеваниях и РМЖ регуляция и функционирование PI3K/AKT/mTOR сигнального пути часто нарушены. Соматические мутации в гене PIK3CA встречаются при РМЖ в 30% наблюдений [7], при раке яичников — в 12% [49], при раке эндометрия — в 39% [33], при раке шейки матки — в 36% [40].

**Рак молочной железы.** Хотя в исследовании Y. Samuels et al. частота соматических мутаций в гене PIK3CA при РМЖ составила 10% [68], данные последующих наблюдений свидетельствуют о более высоком уровне этого показателя — порядка 30–40% [66]. Увеличение копияности гена PIK3CA при РМЖ составляет 13%, ассоциировано с худшим прогнозом [30] и приводит к «PI3K/Akt-усилению» [83]. Необходимо отметить, что мутации гена PIK3R1, кодирующего регуляторную субъединицу p85 $\alpha$ , также могут приводить к гиперактивации PI3K за счет снижения ингибирующего влияния p85 $\alpha$  на p110 $\alpha$ , однако их частота при РМЖ невелика — около 3% [16].

Поскольку мутации в гене PIK3CA наиболее часто детектируются в ER-позитивных опухолях, предположили, что «хот-спот» мутации могут выступать предикторами ответа опухоли на эндокринную терапию. В исследованиях *in vitro* показано, что PI3K и AKT могут активировать ER в отсутствие эстрогена и, следовательно, могут быть причиной резистентности к тамоксифену [8]. В дальнейшем получены данные о более частой резистентности к неоадьювантной эндокринной терапии в группе пациенток с му-

тациями в *PIK3CA* относительно группы больных РМЖ с «диким типом» данного гена [21].

Показано, что активированный сигнальный путь PI3K/Akt может быть потенциальной причиной лекарственной резистентности к трастузумабу и/или лапатинибу, а мутации *PIK3CA* могут выступать предикторами резистентности к трастузумабу [79]. Одним из перспективных направлений решения проблемы резистентности является сочетание анти-HER2 препаратов и PI3K-таргетных препаратов у HER2-позитивных пациенток с мутациями в гене *PIK3CA*. Ряд таких соединений проходит доклинические и клинические исследования. Селективный ингибитор PI3K, GDC-0941, показал высокую эффективность в комбинации с трастузумабом в лечении трастузумаб-резистентных опухолей [42].

Мутации в гене *PIK3CA* при РМЖ наиболее вероятны для ER-позитивных/HER2-негативных опухолей и могут сосуществовать с другими механизмами, повышающими активность PI3K сигнального пути, например HER2 амплификация или потеря PTEN. Кроме того, мутации *PIK3CA* потенциально могут являться хорошими прогностическими маркерами у пациентов с начальными формами РМЖ, а также выполнять роль специфических предикторов резистентности к трастузумабу.

**Рак яичников.** PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь является одним из ключевых регуляторов оогенеза, участвуя в процессах роста фолликулов и их дифференцировки [10], связан с репродуктивной функцией, а также с канцерогенезом [11].

Порядка 70% случаев рака яичников характеризуется активацией PI3K сигнального пути, в тоже время, активация данного сигнального каскада ассоциирована с резистентностью к химиотерапии [9]. Активация может быть вызвана амплификацией генов *PIK3CA* или *AKT*, активирующими мутациями в гене *PIK3CA* либо инактивирующими мутациями в гене *PTEN*. Частота активирующих мутаций в гене *PIK3CA* при эпителиальном раке яичников составляет 12% [49], однако наиболее часто встречается при светлоклеточном гистотипе — 33% [46], в то время как при наиболее распространенном серозном гистотипе (на его долю приходится порядка 75% всех эпителиальных опухолей яичников) она невелика и составляет 3% [14]. Инактивирующие соматические мутации в гене *PIK3R1* (кодирует регуляторную субъединицу PI3K) встречаются в 3,8% [63], а мутации в гене *PTEN* в 9,8% случаев рака яичников [61]. В исследовании J. Huang et al. пациенты с изменением копийности или с мутациями в гене *PIK3CA* имели худшую выживаемость в сравнении с пациентами без мутаций и нормальной копийностью гена (28 месяцев

против 59,3) [37]. В эксперименте на клеточных линиях рака яичников (A2780 и SKOV3) показано, что активация PI3K/AKT/mTOR сигнального каскада увеличивала инвазивную и миграционную активность опухолевых клеток [4]. Данные мета-анализа подтвердили ассоциацию высокой экспрессии уровня PI3K при эпителиальном раке яичников с худшей общей выживаемостью (HR 1.44, 95% CI, 1.08–1.91), однако следует отметить высокую гетерогенность включенных в анализ данных ( $I^2=53.1\%$ ,  $p=0.144$ ) [6].

Ингибиторы PI3K и Akt предотвращают рост ксенотрансплантатных моделей рака, а также потенцируют цитотоксический эффект цисплатины и паклитаксела [35]. В настоящее время они рассматриваются как потенциальные таргетные препараты в комбинации с химиотерапией в лечении резистентных форм рака яичников [5]. GDC0941, пероральный селективный ингибитор PI3K I класса, показал обнадеживающие результаты в первой фазе клинических исследований [163]. В другой работе F. Janku et al. проанализировали 60 больных раком яичников, включенных в I фазу клинических исследований, и выявили лучший ответ на терапию у пациентов с мутациями в гене *PIK3CA* в сравнении с пациентами без мутаций [40].

Большинство исследований сфокусировано на мутациях в гене *PIK3CA* как прогностических маркерах ответа на таргетную терапию, однако, как было указано выше, наиболее распространенный вариант рака яичников имеет низкий процент встречаемости данных мутаций, а более распространено изменение копийности гена *PIK3CA*.

**Рак эндометрия.** Повреждения PI3K — регуляторного пути при раке эндометрия встречаются более чем в 80% наблюдений. Мутации гена *PIK3R1*(p85 $\alpha$ ) при этой карциноме встречаются чаще, чем при других формах онкопатологии, а мутации в гене *PIK3R2* (p85 $\beta$ ) обнаружены только в опухолях данной локализации [15]. Наличие этих мутаций ассоциировано с потерей функции PTEN [15], что согласуется с данными, полученными на нокаутных по *PIK3R1* гену мышях, для которых показано повышение активности PI3K сигнального каскада и снижение уровня PTEN [75].

### Таргетная терапия и PI3KCA

Поскольку PI3K сигнальный каскад значимо вовлечен в процесс канцерогенеза, его компоненты являются одними из наиболее перспективных мишеней для разработки новых лекарственных препаратов. Таргетная терапия ингибиторами PI3KCA (p110 $\alpha$ ) была предложена в начале 2000 гг, однако на то время имела мало доказательств в свою поддержку [74]. В последние годы разра-



ботано множество новых препаратов, направленных на PI3K сигнальный каскад, которые проходят доклинические и клинические исследования [24]. Несмотря на большое количество разрабатываемых и тестируемых ингибиторов PI3K, только CAL-101 (иделалисиб), ингибитор p110 $\delta$ , одобрен FDA (Food and Drug Administration, Министерство здравоохранения и социальных служб США) для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы и фолликулярной лимфомы и только несколько препаратов достигли III фазы клинических исследований. Одной из ключевых причин столь ограниченного внедрения в клиническую практику ингибиторов PI3K является быстрое развитие резистентности к данным препаратам [3]. Изначально предполагали, что ингибирование PI3K приведет к подавлению активности Akt, однако затем обнаружили, что раковые клетки способны находить другие механизмы сохранения активности Akt на фоне ингибирования вышестоящих мишеней [20].

Как упоминалось ранее, все три класса ферментов PI3K участвуют в регуляции клеточных процессов. Ингибиторы киназ I класса, в частности PIK3CA, обладают максимальным терапевтическим потенциалом для пациентов с соматическими мутациями в данном гене, с одной стороны, позволяя избегать побочных реакций связанных с ингибированием других членов семейства, а, с другой стороны, находясь сравнительно близко к началу сигнального пути.

Доклинические исследования свидетельствуют, что мутации гена *PIK3CA* могут выступать предикторами ответа на терапию ингибиторами PI3K, и, напротив, мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* — приводить к резистентности [59]. При РМЖ повышение активности HER3 снижает ответ на терапию ингибиторами PI3K [71]. Потенциально, можно рассматривать эти маркеры в качестве непосредственных кандидатов для оценки приобретенной резистентности к ингибиторам PI3K. Это может быть важно для поиска вариантов применения ингибиторов PI3K вместе с другими препаратами для минимизации развития лекарственной резистентности. Недавно представлены обнадеживающие результаты I фазы клинических исследований (СМЕК162Х2109) терапии ингибиторами PI3K $\alpha$  (BYL719) в комбинации с ингибиторами MEK (биниметиниб, MEK162) у пациентов с мутациями в генах белков семейства RAS или BRAF при различных солидных новообразованиях (более 10 типов). Наилучшие результаты в рамках данного исследования получены для рака яичников при наличии RAS мутаций. Учитывая наличие резервных путей активации сигнального пути и способность раковых клеток к адапта-

ции, комбинированная терапия в настоящее время рассматривается как возможный подход для преодоления первичной и вторичной резистентности к таргетным препаратам. Для этого были предложены различные подходы — таргетные препараты, направленные на один сигнальный путь на различных уровнях (вертикальная комбинация), и на разные сигнальные каскады — PI3K и параллельные каскады (горизонтальная комбинация).

NVP-BYL719 – потенциальный селективный ингибитор p110 $\alpha$  PIK3CA в настоящее время проходит II фазу клинических исследований. Данное соединение показало приемлемый фармакологический ADME (Absorption Distribution Metabolism Excretion) профиль, хорошую эффективность ингибирования роста опухолей на ксенотрансплантатных животных моделях, а также хорошую переносимость [29]. В самое ближайшее время следует ожидать расширения спектра ингибиторов PI3K/Akt сигнального пути и их комбинаций, имеющих регистрацию к клиническому применению.

### Заключение

1. Ферменты PI3K IA класса активируются рецепторами факторов роста с тирозинкиназной активностью, в результате чего запускается фосфорилирование PIP2, приводя к продукции фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3).

2. PI3K активирует серин-треониновую протеинкиназу Akt (известную также как протеинкиназа B (PKB) или RAC-PK- $\alpha$ ), участвующую в регуляции многочисленных клеточных процессов, включая пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, аутофагию и эпителиально-мезенхимальный переход. BAD, FoxO и MDM2 – основные нижележащие эффекторы PI3K/Akt сигнального пути, определяющие устойчивость опухолевых клеток к повреждающим воздействиям.

3. Мутации гена *PIK3CA* распространены при злокачественных опухолях различной локализации и предложены в качестве прогностических маркеров течения заболевания, а также предикторов ответа на таргетную терапию.

4. NVP-BYL719 – потенциальный селективный ингибитор p110 $\alpha$ , который в настоящее время проходит II стадию клинических исследований при плоскоклеточном раке головы и шеи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Abid M.R., Guo S., Minami T. et al. Vascular endothelial growth factor activates PI3K/Akt/forkhead signaling in endothelial cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 294–300.
2. Altiook S., Batt D., Altiook N. et al. Heregulin induces phosphorylation of BRCA1 through phosphatidylinositol

- 3-Kinase/AKT in breast cancer cells // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 32274–32278.
3. Bagrodia S., Smeal T., Abraham R.T. Mechanisms of intrinsic and acquired resistance to kinase-targeted therapies // *Pigment. Cell Melanoma Res.* — 2012. — Vol. 25. — P. 819–831.
  4. Bai H., Li H., Li W. et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway is a potential predictor of distinct invasive and migratory capacities in human ovarian cancer cell lines // *Oncotarget.* — 2015. — Vol. 6. — P. 25520–25532.
  5. Banerjee S., Kaye S.B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential // *Clin. Cancer Res.* — 2013. — Vol. 19. — P. 961–968.
  6. Cai J., Xu L., Tang H. et al. The role of the PTEN/PI3K/Akt pathway on prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis // *Oncologist.* — 2014. — Vol. 19. — P. 528–535.
  7. Campbell I.G., Russell S.E., Choong D.Y.H. et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 7678–7681.
  8. Campbell R.A., Bhat-Nakshatri P., Patel N.M. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance // *J. Biol. Chem.* -2001. — Vol. 276. — P. 9817–9824.
  9. Carden C.P., Stewart A., Thavasu P. et al. The association of PI3 kinase signaling and chemoresistance in advanced ovarian cancer // *Mol. Cancer Ther.* — 2012. — Vol. 11. — P. 1609–1617.
  10. Cecconi S., Ciccarelli C., Barberi M. et al. Granulosa cell-oocyte interactions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 115. Suppl. — P. S19–22.
  11. Cecconi S., Mauro A., Cellini V. et al. The role of Akt signalling in the mammalian ovary // *Int. J. Dev. Biol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 809–817.
  12. Chandarlapaty S., Sawai A., Scaltriti M. et al. AKT Inhibition Relieves Feedback Suppression of Receptor Tyrosine Kinase Expression and Activity // *Cancer Cell.* — 2011. — Vol. 19. — P. 58–71.
  13. Chang Y.-S., Hsu H.-T., Ko Y.-C. et al. Combined mutational analysis of RAS, BRAF, PIK3CA, and TP53 genes in Taiwanese patients with oral squamous cell carcinoma // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* — 2014. — Vol. 118. — P. 110–116.
  14. Cheaib B., Auguste A., Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges // *Chin. J. Cancer.* — 2015. — Vol. 34. — P. 4–16.
  15. Cheung L.W.T., Hennessy B.T., Li J. et al. High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability // *Cancer Discov.* — 2011. — Vol. 1. — P. 170–185.
  16. Cizkova M., Vacher S., Meseure D. et al. PIK3R1 under-expression is an independent prognostic marker in breast cancer // *BMC Cancer.* — 2013. — Vol. 13. — P. 545.
  17. Coomans de Brachne A., Demoulin J.-B. FOXO transcription factors in cancer development and therapy // *Cell Mol. Life Sci.* — 2016. — Vol. 73. — P. 1159–1172.
  18. Cross M.J., Dixelius J., Matsumoto T. et al. VEGF-receptor signal transduction // *Trends Biochem Sci.* — 2003. — Vol. 28. — P. 488–494.
  19. Datta S.R., Dudek H., Tao X. et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery // *Cell.* — 1997. — Vol. 91. — P. 231–241.
  20. Dufour M., Dormond-Meuwly A., Pythoud C. et al. Re-activation of AKT signaling following treatment of cancer cells with PI3K inhibitors attenuates their antitumor effects // *Biochem Biophys. Res. Commun.* — 2013. — Vol. 438. — P. 32–37.
  21. Ellis M.J., Lin L., Crowder R. et al. Phosphatidylinositol-3-kinase alpha catalytic subunit mutation and response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2010. — Vol. 119. — P. 379–390.
  22. Engelman J.A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. // *Nat. Rev. Cancer.* — 2009. — Vol. 9. — P. 550–562.
  23. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism // *Nat. Rev. Genet.* — 2006. — Vol. 7. — P. 606–619.
  24. Faes S., Dormond O. PI3K and AKT: Unfaithful Partners in Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* — 2015. -Vol. 16. — P. 21138–21152.
  25. Fang X., Yu S., Eder A. et al. Regulation of BAD phosphorylation at serine 112 by the Ras-mitogen-activated protein kinase pathway // *Oncogene.* — 1999. — Vol. 18. — P. 6635–6640.
  26. Fernando R.I., Wimalasena J. Estradiol abrogates apoptosis in breast cancer cells through inactivation of BAD: Ras-dependent nongenomic pathways requiring signaling through ERK and Akt // *Mol. Biol. Cell.* — 2004. — Vol. 15. — P. 3266–3284.
  27. Ferrara N., Gerber H.-P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 669–676.
  28. Fruman D.A., Meyers R.E., Cantley L.C. Phosphoinositide kinases // *Annu. Rev. Biochem.* -1998. — Vol. 67. — P. 481–507.
  29. Furet P., Guagnano V., Fairhurst R.A. et al. Discovery of NVP-BYL719 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase alpha inhibitor selected for clinical evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2013. — Vol. 23. — P. 3741–3748.
  30. Gonzalez-Angulo A.M., Chen H., Karuturi M.S. et al. Frequency of mesenchymal-epithelial transition factor gene (MET) and the catalytic subunit of phosphoinositide-3-kinase (PIK3CA) copy number elevation and correlation with outcome in patients with early stage breast cancer. // *Cancer.* — 2013. — Vol. 119. — P. 7–15.
  31. Greenhough A., Patsos H.A., Williams A.C. et al. The cannabinoid  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol inhibits RAS-MAPK and PI3K-AKT survival signalling and induces BAD-mediated apoptosis in colorectal cancer cells // *Int. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 121. — P. 2172–2180.
  32. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* — 2011. — Vol. 144. — P. 646–674.
  33. Hayes M.P., Wang H., Espinal-Witter R. et al. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 5932–5935.
  34. He Y., Van't Veer L.J., Mikolajewska-Hanclich I. et al. PIK3CA mutations predict local recurrences in rectal cancer patients // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 6956–6962.

35. Hu L., Hofmann J., Lu Y. et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3'-kinase increases efficacy of paclitaxel in vitro and in vivo ovarian cancer models // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 1087–1092.
36. Huang C.-H., Mandelker D., Schmidt-Kittler O. et al. The structure of a human p110alpha/p85alpha complex elucidates the effects of oncogenic PI3Kalpha mutations // *Science.* — 2007. — Vol. 318. — P. 1744–1748.
37. Huang J., Zhang L., Greshock J. et al. Frequent genetic abnormalities of the PI3K/AKT pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome // *Genes. Chromosomes. Cancer.* — 2011. — Vol. 50. — P. 606–618.
38. 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. — Vol. 171. — P. 1023–1034.
39. Isakoff S.J., Engelman J.A., Irie H.Y. et al. Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 10992–11000.
40. Janku F., Tsimberidou A.M., Garrido-Laguna I. et al. PIK3CA mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors // *Mol. Cancer Ther.* — 2011. — Vol. 10. — P. 558–565.
41. Jiang B.H., Jiang G., Zheng J.Z. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor 1 // *Cell Growth Differ.* — 2001. — Vol. 12. — P. 363–369.
42. Junttila T.T., Akita R.W., Parsons K. et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941 // *Cancer Cell.* — 2009. — Vol. 15. — P. 429–440.
43. Kaur J., Sanyal S.N. PI3-kinase/Wnt association mediates COX-2/PGE2 pathway to inhibit apoptosis in early stages of colon carcinogenesis: chemoprevention by diclofenac // *Tumor Biol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 623–631.
44. Krasilnikov M.A. Phosphatidylinositol-3 kinase dependent pathways: the role in control of cell growth, survival, and malignant transformation // *Biochemistry (Mosc).* — 2000. — Vol. 65. — P. 59–67.
45. Kristensen T.B., Knutsson M.L.T., Wehland M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in breast cancer // *Int. J. Mol. Sci.* — 2014. — Vol. 15. — P. 23024–23041.
46. Kuo K.-T., Mao T.-L., Jones S. et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma // *Am. J. Pathol.* — 2009. — Vol. 174. — P. 1597–1601.
47. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S. Role of vascular endothelial growth factor during breast cancer // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 133. — P. 521–528.
48. Lai K., Killingsworth M.C., Lee C.S. Gene of the month: PIK3CA // *J. Clin. Pathol.* — 2015. — Vol. 68. — P. 253–257.
49. Levine D.A., Bogomolny F., Yee C.J. et al. Frequent mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancers // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 2875–2878.
50. Liao X., Lochhead P., Nishihara R. et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 1596–1606.
51. Liu P., Cheng H., Roberts T.M. et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2009. — Vol. 8. — P. 627–644.
52. Liu S., Knapp S., Ahmed A.A. The structural basis of PI3K cancer mutations: from mechanism to therapy // *Cancer Res.* — 2014. — Vol. 74. — P. 641–646.
53. Liu Y., Sun S.-Y., Owonikoko T.K. et al. Rapamycin induces Bad phosphorylation in association with its resistance to human lung cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* — 2012. — Vol. 11. — P. 45–56.
54. Lux M.P., Fasching P.A., Schrauder M.G. et al. The PI3K Pathway: Background and Treatment Approaches // *Breast Care.* — 2016. — Vol. 11. — P. 398–404.
55. Mao C., Yang Z.Y., Hu X.F. et al. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1518–1525.
56. Matkar S., Sharma P., Gao S. et al. An Epigenetic Pathway Regulates Sensitivity of Breast Cancer Cells to HER2 Inhibition via FOXO/c-Myc Axis // *Cancer Cell.* — 2015. — Vol. 28. — P. 472–485.
57. Miled N., Yan Y., Hon W.-C. et al. Mechanism of two classes of cancer mutations in the phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit // *Science.* — 2007. — Vol. 317. — P. 239–242.
58. Murugan A.K., Hong N.T., Fukui Y. et al. Oncogenic mutations of the PIK3CA gene in head and neck squamous cell carcinomas // *Int. J. Oncol.* — 2008. — Vol. 32. — P. 101–111.
59. Di Nicolantonio F., Arena S., Tabernero J. et al. Deregulation of the PI3K and KRAS signaling pathways in human cancer cells determines their response to everolimus // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120. — P. 2858–2866.
60. O Farrell F., Rusten T.E., Stenmark H. Phosphoinositide 3-kinases as accelerators and brakes of autophagy // *FEBS J.* — 2013. — Vol. 280. — P. 6322–6337.
61. Obata K., Morland S.J., Watson R.H. et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 2095–2097.
62. Paplomata E., O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers // *Ther. Adv. Med. Oncol.* — 2014. — Vol. 6. — P. 154–166.
63. Philp A.J., Campbell I.G., Leet C. et al. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85alpha gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 7426–7429.
64. Reagan-Shaw S. RNA Interference-Mediated Depletion of Phosphoinositide 3-Kinase Activates Forkhead Box Class O Transcription Factors and Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Breast Carcinoma Cells // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1062–1069.
65. Robey R.B., Hay N. Is Akt the 'Warburg kinase'?-Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis // *Semin Cancer Biol.* — 2009. — Vol. 19. — P. 25–31.
66. Saal L.H., Holm K., Maurer M. et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 2554–2559.
67. Samuels Y., Velculescu V.E. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers // *Cell Cycle.* — 2004. — Vol. 3. — P. 1221–1224.
68. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers // *Science.* — 2004. — Vol. 304. — P. 554.

69. Scheijen B., Ngo H.T., Kang H., et al. FLT3 receptors with internal tandem duplications promote cell viability and proliferation by signaling through Foxo proteins. // *Oncogene*. -2004.-Vol. 23- P.3338–49.
70. Scherbakov A.M., Sorokin D. V, Tatarskiy V. V, et al. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells: The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling. // *IUBMB Life*. -2016.-Vol. 68- P.281–92.
71. Serra V., Scaltriti M., Prudkin L., et al. PI3K inhibition results in enhanced HER signaling and acquired ERK dependency in HER2-overexpressing breast cancer. // *Oncogene*. -2011.-Vol. 30- P.2547–57.
72. Smit L., Berns K., Spence K., et al. An integrated genomic approach identifies that the PI3K/AKT/FOXO pathway is involved in breast cancer tumor initiation. // *Oncotarget*. -2016.-Vol. 7- P.2596–610.
73. Song G., Ouyang G., Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. // *J Cell Mol Med*. -2005.-Vol. 9- P.59–71.
74. Stein R.C. Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment. // *Endocr Relat Cancer*. -2001.-Vol. 8- P.237–48.
75. Taniguchi C.M., Winnay J., Kondo T., et al. The phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit p85alpha can exert tumor suppressor properties through negative regulation of growth factor signaling. // *Cancer Res*. -2010.-Vol. 70- P.5305–15.
76. Tian W.-Y., Chen W.-C., Li R., et al. Markers CD40, VEGF, AKT, PI3K, and S100 correlate with tumor stage in gastric cancer. // *Onkologie*. -2013.-Vol. 36- P.26–31.
77. Velho S., Moutinho C., Cirnes L., et al. BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal serrated polyps and cancer: primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? // *BMC Cancer*. -2008.-Vol. 8- P.255.
78. Volinia S., Hiles I., Ormondroyd E., et al. Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene. // *Genomics*. -1994.-Vol. 24- P.472–7.
79. Wang L., Zhang Q., Zhang J., et al. PI3K pathway activation results in low efficacy of both trastuzumab and lapatinib. // *BMC Cancer*. -2011.-Vol. 11- P.248.
80. Whitehall V.L.J., Rickman C., Bond C.E., et al. Oncogenic PIK3CA mutations in colorectal cancers and polyps. // *Int J Cancer*. -2012.-Vol. 131- P.813–20.
81. Whitman M., Kaplan D.R., Schaffhausen B., et al. Association of phosphatidylinositol kinase activity with polyoma middle-T competent for transformation. // *Nature*. -1985.-Vol. 315- P.239–42.
82. Williams R.L., Walker E.H., Perisic O., et al. Structural insights into phosphoinositide 3-kinase catalysis and signalling. // *Nature*. -1999.-Vol. 402- P.313–20.
83. Wu G., Xing M., Mambo E., et al. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. // *Breast Cancer Res*. -2005.-Vol. 7- P.R609–16.
84. Young N.R., Liu J., Pierce C., et al. Molecular phenotype predicts sensitivity of squamous cell carcinoma of the head and neck to epidermal growth factor receptor inhibition. // *Mol Oncol*. -2013.-Vol. 7- P.359–68.
85. Yu F. Involvement of post-transcriptional regulation of FOXO1 by HuR in 5-FU-induced apoptosis in breast cancer cells. // *Oncol Lett*. -2013.
86. Yue W., Wang X., Wang Y. [The Relationship between the PI3K/Akt/mTOR Signal Transduction Pathway and Non-small Cell Lung Cancer.]. // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. -2009.-Vol. 12- P.312–5.
87. Zhao L., Vogt P.K. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. // *Oncogene*. -2008.-Vol. 27- P.5486–96.
88. Zhong H., Chiles K., Feldser D., 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.-Vol. 60- P.1541–5.
89. Zhou X.D., Chen H.X., Guan R.N., et al. Protein kinase B phosphorylation correlates with vascular endothelial growth factor A and microvessel density in gastric adenocarcinoma. // *J Int Med Res*. -2012.-Vol. 40- P.2124–34.

*N.A. Oskina<sup>1</sup>, A.M. Shcherbakov<sup>2</sup>, L.K. Ovchinnikova<sup>2</sup>,  
M.L. Filipenko<sup>1,3</sup>, N.E. Kushlinsky<sup>2</sup>*

### **The role of phosphatidylinositol-3-kinase in carcinogenesis**

<sup>1</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk

<sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

<sup>3</sup>Novosibirsk State University, Novosibirsk

Currently it is established that cancer is a genetic disease and that somatic mutations are the initiators of the carcinogenic process. The PI3K/AKT/mTOR pathway is an important intracellular signaling pathway regulating the cell growth and metabolic activities. Aberrant activation of the PI3K pathway is commonly observed in many different cancers. In this review we analyze the genetic alterations of PI3K pathway in a variety of human malignancies and discuss their possible implications for diagnosis and therapy.

Key words: phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K), phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha (PIK3CA), PI3K/AKT/mTOR pathway, apoptosis, carcinogenesis