

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-8-13>

Сигнальные каскады – мишени для терапии рака молочной железы в свете данных полногеномного секвенирования

Л.Ф. Гуляева¹, М.Л. Филипенко², Н.Е. Кушлинский³

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Тимакова, 2/12;

²ФГБУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, 630060 Новосибирск, ул. Академика Лаврентьева, 8;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Людмила Федоровна Гуляева lfgulyaeva@gmail.com

Развитие технологий секвенирования нового поколения позволяет выявлять множество вариантов генетического ландшафта в различных видах рака, в том числе рака молочной железы. Одним из частых генетических повреждений, обнаруживаемых с использованием полногеномного секвенирования, являются точечные мутации (миссенс-, нонсенс-мутации), делеции, инсерции, приводящие, как правило, к активации протоонкогенов и инактивации опухолевых супрессоров. Секвенирование генома злокачественных опухолей позволило, с одной стороны, выявить драйверные мутации в генах канцерогенеза того или иного органа, а с другой, использовать мутантные гены как мишени для таргетной терапии. Исследование биологических функций таких генов с точки зрения их вклада в канцерогенез помогает лучше понять его механизмы. В данном обзоре проанализированы сигнальные каскады рака молочной железы с выявленными мутантными генами – мишенями для таргетной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, ДНК-секвенирование, сигнальный каскад, таргетная терапия

Для цитирования: Гуляева Л.Ф., Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е. Сигнальные каскады – мишени для терапии рака молочной железы в свете данных полногеномного секвенирования. Успехи молекулярной онкологии 2025;12(1):8–13.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-8-13>

Signaling cascades are targets for breast cancer therapy in the light of genome – wide sequencing data

L.F. Gulyaeva¹, M.L. Filipenko², N.E. Kushlinski³

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2/12 Timakova St., Novosibirsk 630060, Russia;

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Akademika Lavrentieva St., Novosibirsk 630090, Russia;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Lyudmila Fyodorovna Gulyaeva lfgulyaeva@gmail.com

Development of next generation sequencing technologies allows to identify a large number of genetic landscape types in various cancers including breast cancer. Frequent genetic abnormalities identified using whole genome sequencing are point mutations (missense, nonsense mutations), deletions, insertions, which usually lead to activation of protooncogenes and inactivation of tumor suppressor genes. Genome sequencing of malignant tumors allowed, on one hand, to identify driver mutations in carcinogenic genes in different organs, and on the other – to use mutated genes for targeted therapy. Study of biological functions of these genes from the point of view of their contribution to carcinogenesis allows to better understand its mechanism. In this review, signaling cascades of breast cancer with identified mutated genes – targets for therapy – are analyzed.

Keywords: breast cancer, DNA sequencing, signaling cascade, targeted therapy

For citation: Gulyaeva L.F., Filipenko M.L., Kushlinskii N.E. Signaling cascades are targets for breast cancer therapy in the light of genome – wide sequencing data. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2025;12(1):8–13. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2025-12-1-8-13>

ВВЕДЕНИЕ

Геномное профилирование опухолей на сегодняшний день является стандартом лечения многих типов злокачественных новообразований и становится все более важным в лечении рака молочной железы (РМЖ). Для РМЖ, как и других видов рака, характерны многочисленные геномные нарушения: амплификация генов, мутации, ploидность, потеря гетерозиготности и др. Когда такие повреждения затрагивают ключевые гены, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, происходят необратимые изменения метаболизма, сопровождающиеся злокачественной трансформацией клетки. Рассмотрим основные наиболее часто встречаемые генетические нарушения в компонентах сигнальных каскадов, характерных для РМЖ.

Наиболее частым событием является активация сигнальных каскадов, регулирующих клеточные процессы, такие как дифференцировка, пролиферация, апоптоз и многие другие жизненно важные молекулярные события. Она осуществляется с помощью разных механизмов и во многом определяется типом клетки и ее микроокружением. Чаще всего происходит гиперактивация сигнальных каскадов RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) и фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)/протеинкиназа B (AKT)/мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) из-за мутаций в генах *RAS*, *RAF*, *PTEN* и *PIK3CA*. Для РМЖ эти изменения тоже характерны, как и активация ряда других сигнальных каскадов.

СИГНАЛЬНЫЙ КАСКАД RAS/RAF/MAPK

Сигнальный каскад RAS/RAF/MAPK — один из ключевых путей, который активируется во многих злокачественных опухолях. Наиболее частым нарушением являются мутации в генах, кодирующих белки начального участка этого пути, а именно нерегулируемая активация рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Так, для РМЖ характерна амплификация или сверхэкспрессия трансмембранного белка HER2/neu (рецептора эпидермального фактора роста 2-го типа), который принадлежит к семейству EGFR или ERBB. HER2/neu (ERBB2)-положительный РМЖ встречается довольно часто — приблизительно в 15–20 % случаев.

Развитие терапии, направленной против HER2/neu, кардинально изменило течение этого заболевания, которое ранее считали подтипом РМЖ, характеризующимся плохим прогнозом и высоким уровнем смертности. За последние 20 лет одобрен ряд методов лечения, позволяющих снизить уровень экспрессии

этого рецептора, которые уменьшают риск рецидивирования РМЖ и обеспечивают улучшение показателей выживаемости пациентов с заболеванием ранних стадий [1]. Более того, расширяются возможности проведения анти-HER2-таргетной терапии при РМЖ с низким уровнем экспрессии HER2 [2]. Параллельно активно проводятся исследования механизмов канцерогенеза, связанных с активацией данного рецептора. Оказалось, что в отличие от других членов семейства, внеклеточный домен HER2 не находится между активной и неактивной конформациями, а конститутивно существует в активированной конформации. Кроме того, этот рецептор не обладает лигандсвязывающей активностью, а его сигнальная функция обеспечивается гетеродимерными партнерами, связанными с лигандом [3]. Поэтому сверхэкспрессия HER2 приводит к увеличению димеров всех видов, содержащих его, что сопровождается пролиферативной активностью и усилением инвазии опухолевых клеток. Помимо амплификации для этого рецептора также характерны соматические мутации, эндоцитарная дисфункция, ускорение рециркуляции и нарушения деградации [4]. Достижения в области технологий секвенирования ДНК привели к широкому распространению секвенирования опухолевого генома, что расширило возможности выявления генетических нарушений HER2 и в других опухолях, таких как рак желудка, пищевода, толстой кишки, мочевого пузыря, эндометрия, легкого, слюнных желез и др. [5].

Для РМЖ также характерна высокая экспрессия рецептора эпидермального фактора роста 3 (HER3/Erbb3), тоже относящегося к семейству HER. Этот рецептор обладает низкой киназной активностью, что делает его неспособным эффективно фосфорилировать пептидные субстраты и запускать сигналы через гомодимеризацию [6]. Для активации нижестоящих путей HER3 должен димеризоваться с другими рецепторами, преимущественно с HER2 [7]. Повышенная экспрессия HER3 наблюдается в 50–70 % случаев РМЖ, при этом ему отводится ключевая роль в прогрессировании заболевания, развитии метастазов и лекарственной устойчивости при всех подтипах РМЖ [8]. По данным J. Uliano и соавт., этот показатель составляет 18–43 % [9]. Важно отметить, что из 4 HER-рецепторов HER3 преимущественно активирует путь PI3K/Akt [10]. Наиболее распространенным генетическим повреждением HER3 в злокачественных опухолях молочной железы являются активирующие мутации [11]. Данные cBioPortal, представленные по нескольким когортам ($n = 8521$), показывают, что примерно в 2 % случаев

РМЖ наблюдаются соматические мутации в *HER3*, при этом в ER-положительных (ER — рецептор эстрогена) опухолях этот показатель достигает 14 %. В настоящее время существуют несколько методов лечения, нацеленных на *HER3* (с использованием моноклональных, многоцелевых антител, конъюгатов антитело-лекарственное средство, низкомолекулярных ингибиторов и др.), которые находятся в стадии доклинических исследований и клинических испытаний [9]. Таким образом, выяснение основных механизмов, связанных с применением ингибиторов EGFR при РМЖ, и разработка новых стратегий, направленных на снижение уровня экспрессии разных рецепторов семейства HER (например, комбинированной терапии), остаются важными задачами современной молекулярной онкологии.

Нижестоящие после рецепторов белки RAS действуют как своеобразный клеточный переключатель внеклеточных сигналов от EGFR к временному образованию связанной с гуанозин-5'-трифосфатом (GTP) формы RAS, которая активирует различные нижестоящие сигнальные пути для регуляции фундаментальных клеточных процессов [12]. Результаты многочисленных исследований показали, что белок RAS является одним из наиболее разрегулируемых онкогенов во многих типах опухолей человека. И хотя о мутациях в гене *RAS* при РМЖ сообщается нечасто, гиперактивация передачи сигналов с участием этого онкогена играет большую роль в росте и прогрессировании данной опухоли. Результаты недавних исследований продемонстрировали, что у 14 % пациентов с РМЖ наблюдались мутации в кодоне 12 гена *KRAS*, у 10 % — в кодоне 13 данного гена, при этом увеличение уровня его матричной РНК (мРНК) взаимосвязано с T- и N-стадиями и 5-летней выживаемостью [13]. Измерение уровней мРНК для *KRAS*, *HRAS* и *NRAS* с использованием микрочипа Affymetrix HG-U133A показало связь высокого уровня мРНК N-RAS с наиболее агрессивным подтипом РМЖ — трижды негативным [14]. Поскольку разработка ингибиторов RAS не привела к успеху, что связывают с особенностями структуры малых G-белков, акцент был сделан на изучении механизмов регуляции его активности. Такой подход послужил основой для создания новых терапевтических подходов. Результаты недавних исследований показали перспективность терапии РМЖ с применением ингибиторов ферментов, участвующих в посттрансляционной модификации RAS, таких как фарнезилтрансфераза и геранилтрансфераза, и противоопухолевых препаратов, нацеленных на стоящие выше (EGFR) и ниже (RAF, MAPK) молекулы каскада [15]. Данные, полученные в ходе исследований, подчеркивают необходимость дальнейшего изучения белков семейства RAS при РМЖ.

Мутация V600E в протоонкогене *BRAF* RAS-регулируемой цитоплазматической серин-треонинкиназы часто выявляется при различных злокачественных новообразованиях, однако редко встречается при

РМЖ. Имеются лишь единичные сообщения об успешном лечении вемурафенибом РМЖ с мутантным *BRAF* [16].

В настоящее время активно ведутся исследования по использованию ферментов этого сигнального каскада в качестве мишеней для таргетной терапии. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) одобрило несколько методов лечения, которые ингибируют путь MAPK и уменьшают прогрессирование метастазов при РМЖ [17]. Чаще всего используются такие препараты, которые регулируют или ингибируют сигнальный путь MAPK, как ингибиторы фарнезилтрансферазы, сорафениб, вемурафениб, PLX8394, дабрафениб, уликсертиниб, симвастатин, алисертиб и тифлуноmid.

СИГНАЛЬНЫЙ КАСКАД PI3K/АКТ/MTOR

Заметные успехи достигнуты в лечении РМЖ ингибиторами другого сигнального каскада — PI3K/АКТ/mTOR. У млекопитающих это сигнальный путь, участвующий в пролиферации, выживании, инвазии, миграции, апоптозе, метаболизме глюкозы и репарации ДНК. Оказалось, что до 40 % мутаций в *PIK3CA* регистрируются в ER-положительном и HER2-отрицательном первичном и метастатическом РМЖ [18]. Рецепторы эпидермального фактора роста HER1, HER2, HER3 и HER4, представляющие собой мембранные рецепторные тирозинкиназы, участвуют в передаче сигналов HER, к которым могут быть присоединены различные лиганды, что приводит к активации сигнального пути PI3K/АКТ. Этот сигнальный каскад активирован почти в 70 % злокачественных опухолей молочной железы [19]. При ER- и HER2-положительном РМЖ наиболее частым механизмом аномальной активации пути PI3K/АКТ являются мутации в гене *PIK3CA*, которые при люминальном А подтипе (ER+/HER2-) встречаются в 47 % случаев, при люминальном В подтипе (ER+/HER2+) — в 33 %, при ER-/HER2+-подтипе — в 23–39 %, при трижды негативном РМЖ — в 8–25 % [20]. При HER2-положительном РМЖ мутации в *PIK3CA* связаны с худшим прогнозом [21]. При распространенном и метастатическом РМЖ мутации в *PIK3CA* могут привести к устойчивости к химиотерапии и плохому прогнозу [22].

При трижды негативном РМЖ наиболее распространенными аномальными механизмами PI3K/АКТ являются инактивация и снижение активности белка PTEN (67 % случаев) [23]. Важно отметить, что путь PI3K/АКТ/mTOR участвует в поддержании резистентности к гормональной терапии и является мишенью многих новых препаратов для лечения ER-положительного РМЖ. Ингибирование ключевых компонентов этого сигнального пути может оказывать противоопухолевое действие. При ER-положительном РМЖ активация пути PI3K, вызванная мутацией в гене *PIK3CA*, способствует лиганднезависимой активации

ER, что является одним из важных механизмов резистентности к гормональной терапии [24]. Ингибирование PI3K может задержать или преодолеть резистентность к этой терапии, что способствует улучшению прогноза. Кроме того, активация АКТ способствует формированию устойчивости к противораковым агентам, таким как антагонисты ER тамоксифен и фулвестрант. Комбинация ингибиторов АКТ с данными препаратами может повысить их эффективность.

Важно отметить, что в PI3K-путях РМЖ могут наблюдаться множественные изменения. Например, обнаружено сосуществование мутации в *PIK3CA*, делеции в *PTEN* и амплификации *HER2* [25]. В таком случае ингибирование одной мишени может не достичь противоопухолевого эффекта, поскольку остаются другие мишени, активирующие пролиферативные сигнальные каскады. Данная ситуация предполагает не только молекулярный механизм лекарственной устойчивости РМЖ, но и возможность комбинированной терапии. В 2023 г. завершено исследование SOLAR-1, посвященное изучению эффективности селективного ингибитора PI3K алпелисиба, одобренного для лечения распространенного РМЖ с мутацией в *PIK3CA* [26]. В него включены пациенты с ER-положительным/HER2-отрицательным РМЖ (33 977 образцов опухоли и 1587 образцов крови для жидкой биопсии). В ходе этого исследования выявлены 11 замен в экзонах 7, 9 и 20 в *PIK3CA* (SOLAR1m). С использованием комплексного геномного профилирования мутантный PIK3CA обнаружен в 11 767 из 33 977 (35%) образцов тканей, включая 2300 (7 %) образцов с OTHERm и без SOLAR1m. Это свидетельствует о том, что применение алпелисиба при ER-положительном/HER2-отрицательном РМЖ принесет терапевтическую пользу.

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ HEDGEHOG

В настоящее время активно ведутся исследования по поиску маркеров других сигнальных каскадов. Сигнальный путь Hedgehog (Hh) играет большую роль в эмбриональном развитии, регенерации тканей и обновлении стволовых клеток. Показано значение канонической и неканонической передачи сигналов Hh при РМЖ [27]. Этот сигнальный каскад вовлечен в развитие и гомеостаз молочной железы, а также способствует прогрессированию различных подтипов РМЖ. Вклад сигнального пути Hh в онкогенез и прогрессирование РМЖ, его прогностическая роль и значение как терапевтической мишени варьируют в зависимости от молекулярных, клинических и гистопатологических характеристик пациентов с данной патологией. Показано вовлечение сигнального пути Hh в патофизиологические механизмы при трижды негативном РМЖ, при этом данный каскад может пересекаться с другими ключевыми сигнальными путями, что обуславливает эффективность терапии, направленной на компоненты Hh [28].

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT

Сигнальный путь Wnt является высоко консервативным сигнальным каскадом, который контролирует развитие эмбриона и органов, а также прогрессирование рака. Полногеномное секвенирование и анализ профиля экспрессии генов показали, что сигнальный путь Wnt участвует главным образом в пролиферации и метастазировании РМЖ. Результаты исследований последних лет продемонстрировали, что передача сигналов Wnt имеет решающее значение для регуляции иммунного микроокружения РМЖ, поддержания стволовости, терапевтической устойчивости, формирования фенотипа и т. д. [29].

Каноническая передача сигналов Wnt (также известная как передача сигналов Wnt-β-катенин) является наиболее изученным путем и обычно запускается лигандами Wnt1, Wnt2, Wnt3, Wnt3a, Wnt8b, Wnt10a и Wnt10b. Передача сигналов Wnt-PCP не включает молекулы β-катенина, LRP или TCF и чаще всего запускается Wnt4, Wnt5a, Wnt5b, Wnt7b и Wnt11. Передача сигналов Wnt/Ca²⁺ играет главную роль в судьбе клеток во время раннего эмбриогенеза, межнейронной коммуникации, прогрессирования рака. Все эти варианты вносят разный вклад в прогрессирование РМЖ [30]. Для того или иного подтипа РМЖ характерна активация различных компонентов сигнального пути Wnt, что открывает новые возможности для таргетной терапии [31].

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ NOTCH

Высококонсервативный сигнальный путь Notch также играет большую роль в клеточной дифференцировке, выживании, пролиферации, обновлении стволовых клеток и определении судьбы клеток во время развития и морфогенеза. Гены Notch кодируют трансмембранные рецепторы, которые первоначально были идентифицированы как ответственные за специфический фенотип в форме «выемки» на крыльях *Drosophila melanogaster* [32]. У млекопитающих имеется ортолог (Notch 1) единственного рецептора Notch дрозофилы, а также 3 дополнительных рецептора Notch (Notch 2, 3, 4). Результаты исследований показали, что нарушение регуляции сигнального пути Notch способствует канцерогенезу, обновлению опухолевых стволовых клеток, ангиогенезу и развитию химиорезистентности. Повышенные уровни рецепторов и лигандов Notch связаны с прогрессированием рака и низкими показателями выживаемости.

Сигнальный путь Notch также регулирует транскрипционную активность ключевых генов-мишеней, пересекаясь с несколькими другими сигнальными путями. Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что сигнальный путь Notch может служить терапевтической мишенью при некоторых видах рака, включая РМЖ [33]. Результаты исследований продемонстрировали противоопухолевые свойства ингибиторов Notch при различных типах рака. В настоящее

время проводятся клинические испытания, в ходе которых изучается противоопухолевая эффективность ингибиторов Notch. Однако, поскольку существует множество рецепторов Notch, которые могут оказывать либо онкогенное, либо опухолесупрессирующее действие в различных клетках, важно, чтобы ингибиторы Notch были специфичны к конкретным рецепторам, являющимся канцерогенными по своей природе.

ДРУГИЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

В последнее время особая роль в обеспечении высокой степени злокачественности отводится эпителиально-мезенхимальному переходу как ключевому механизму метастазирования. На моделях ксенотрансплантата РМЖ показано, что морфогенетический белок 2 (BMP-2) способствует эпителиально-мезенхимальному переходу и метастазированию в кости. Продemonстрировано также, что подавление онкосупрессорного белка Rb с помощью BMP-2 связано с опосредованной убиквитином деградацией, активируемой фосфорилированием Rb через сигнальный путь PI3K/АКТ [34]. Кроме того, сигнальные пути Smad участвуют в усилении экспрессии белка CD44 с помощью BMP-2. Высказано предположение, что между сигнальными путями Rb и CD44 существуют перекрестные помехи, поскольку обнаружено, что рекомбинантный человеческий BMP-2 (rhBMP-2) регулирует экспрессию CD44 частично посредством

сигналов Rb. В клинических образцах РМЖ BMP-2 положительно коррелировал с экспрессией CD44 и отрицательно — с экспрессией Rb. На основе результатов *in vitro* и *in vivo* установлен интегрированный механизм, с помощью которого rhBMP-2 индуцирует ЕМТ и стволовость клеток РМЖ через сигнальные пути Rb и CD44, которые затем способствуют метастазированию. Таким образом, использование ингибиторов против белков MBP-2 может быть новой стратегией для терапии метастазирующего РМЖ [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени накоплен большой массив данных о геноме злокачественных опухолей, в том числе РМЖ. Многие мутации показали клиническую значимость и используются для таргетной терапии. Особенно это касается компонентов различных сигнальных путей, контролирующих процессы пролиферации, дифференцировки и инвазии в клетках молочной железы. В первую очередь к ним можно отнести мутантные белки сигнальных каскадов RAS/RAF/MAPK и PI3K/АКТ/mTOR. Перспективными мишенями могут быть также белки сигнальных путей Hh, Wnt и Notch, однако для подтверждения этого необходимо проведение клинических испытаний. В любом случае на сегодняшний день в лечении РМЖ наблюдается существенный прогресс, позволяющий увеличить выживаемость больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Marti J.L.G., Hyder T., Nasrazadani A. et al. The evolving landscape of HER2-directed breast cancer therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21(10):82. DOI: 10.1007/s11864-020-00780-6
- Tarantino P., Viale G., Press M.F. et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol* 2023;34(8):645–59. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.05.008
- Ferguson K.M. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation. *Annu Rev Biophys* 2008;37:353–73. DOI: 10.1146/annurev.biophys.37.032807.125829
- Li X., Zhao L., Chen C. et al. Can EGFR be a therapeutic target in breast cancer? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 2022;1877(5):188789. DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188789
- Raghav K.P.S., Moasser M.M. Molecular pathways and mechanisms of HER2 in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2023;29(13):2351–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0283
- Lyu H., Han A., Polsdofer E. et al. Understanding the biology of HER3 receptor as a therapeutic target in human cancer. *Acta Pharm Sin B* 2018;8(4):503–10. DOI: 10.1016/j.apsb.2018.05.010
- Kilroy M.K., Park S., Feroz W. et al. HER3 alterations in cancer and potential clinical implications. *Cancers (Basel)* 2022;14(24):6174. DOI: 10.3390/cancers14246174
- Papa F., Grinda T., Rassy E. et al. Long road towards effective HER3 targeting in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2024;129:102786. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102786
- Uliano J., Corvaja C., Curigliano G., Tarantino P. Targeting HER3 for cancer treatment: a new horizon for old target. *ESMO Open* 2023;8(1):100790. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100790
- Hoxhaj G., Manning B.D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. *Nat Rev Cancer* 2020;20(2):74–88. DOI: 10.1038/s41568-019-0216-7
- Mishra R., Alanazi S., Yuan L. et al. Activating HER3 mutations in breast cancer. *Oncotarget* 2018;9(45):27773–88. DOI: 10.18632/oncotarget.25576
- Murugan A.K., Grieco M., Tsuchida N. RAS mutations in human cancers: roles in precision medicine. *Semin Cancer Biol* 2019;59:23–35. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.007
- Kamian S., Ashoori H., Vahidian F., Davoudi S. The relevance of common *K-RAS* gene mutations and *K-RAS* mRNA expression with clinicopathological findings and survival in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2023;24(3):909–14. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.3.909
- Banys-Paluchowski M., Milde-Langosch K., Fehm T. et al. Clinical relevance of H-RAS, K-RAS, and N-RAS mRNA expression in primary breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;179(2):403–14. DOI: 10.1007/s10549-019-05474-8
- Hossain M.A. Targeting the RAS upstream and downstream signaling pathway for cancer treatment. *Eur J Pharmacol* 2024;979:176727. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176727
- Wang L., Lu Q., Jiang K. et al. BRAF V600E mutation in triple-negative breast cancer: a case report and literature review. *Oncol Res Treat* 2022;45(1–2):54–61. DOI: 10.1159/000520453
- Khojasteh Poor F., Keivan M., Ramazii M. et al. Mini review: the FDA-approved prescription drugs that target the MAPK signaling pathway in women with breast cancer. *Breast Dis* 2021;40(2):51–62. DOI: 10.3233/BD-201063

18. Miricescu D., Totan A., Stanescu-Spinu I.I. et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):173. DOI: 10.3390/ijms22010173
19. Hinz N., Jücker M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review. *Cell Commun Signal* 2019;17(1):154. DOI: 10.1186/s12964-019-0450-3
20. Nunnery S.E., Mayer I.A. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in hormone-positive breast cancer. *Drugs* 2020;80(16):1685–97. DOI: 10.1007/s40265-020-01394-w
21. Shen L.S., Jin X.Y., Wang X.M. et al. Advances in endocrine and targeted therapy for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Chin Med J* 2020;133:1099–108. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000745
22. Mosele F., Stefanovska B., Lusque A. et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2020;31(3):377–86. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.006
23. Ertay A., Liu H., Liu D. et al. WDHD1 is essential for the survival of PTEN-inactive triple-negative breast cancer. *Cell Death Dis* 2020;11(11):1001. DOI: 10.1038/s41419-020-03210-5
24. Hanker A.B., Sudhan D.R., Arteaga C.L. Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell* 2020;37(4):496–513. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.009
25. Endicott S.J., Ziemba Z.J., Beckmann L.J. et al. Inhibition of class I PI3K enhances chaperone-mediated autophagy. *J Cell Biol* 2020;219(12):202001031. DOI: 10.1083/jcb.202001031
26. Rugo H.S., Raskina K., Schrock A.B. et al. Biology and targetability of the extended spectrum of PIK3CA mutations detected in breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2023;29(6):1056–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2115
27. Riobo-Del Galdo N.A., Montero Á.L., Wertheimer E.V. Role of Hedgehog signaling in breast cancer: pathogenesis and therapeutics. *Cells* 2019;8(4):375. DOI: 10.3390/cells8040375
28. Habib J.G., O'Shaughnessy J.A. The hedgehog pathway in triple-negative breast cancer. *Cancer Med* 2016;5(10):2989–3006. DOI: 10.1002/cam4.833
29. Patel D.K., Kesharwani R., Verma A. et al. Scope of Wnt signaling in the precise diagnosis and treatment of breast cancer. *Drug Discov Today* 2023;28(7):103597. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103597
30. Xu X., Zhang M., Xu F., Jiang S. Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities. *Mol Cancer* 2020;19(1):165. DOI: 10.1186/s12943-020-01276-5
31. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J. et al. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5(1):66. DOI: 10.1038/s41572-019-0111-2
32. Theodosiou A., Arhondakis S., Baumann M., Kossida S. Evolutionary scenarios of Notch proteins. *Mol Biol Evol* 2009;26(7):1631–40. DOI: 10.1093/molbev/msp075
33. Krishna B.M., Jana S., Singhal J. et al. Notch signaling in breast cancer: from pathway analysis to therapy. *Cancer Lett* 2019;461:123–31. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.07.012
34. Huang P., Chen A., He W. et al. BMP-2 induces EMT and breast cancer stemness through Rb and CD44. *Cell Death Discov* 2017;3:17039. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.39
35. Nilendu P., Kumar A., Kumar A. et al. Breast cancer stem cells as last soldiers eluding therapeutic burn: a hard nut to crack. *Int J Cancer* 2018;142(1):7–17. DOI: 10.1002/ijc.30898

Вклад авторов

Л.Ф. Гуляева: анализ данных литературы, написание текста статьи;

М.Л. Филипенко: обзор литературы по теме статьи, проведение системного анализа, редактирование;

Н.Е. Кушлинский: анализ полученных данных, редактирование.

Authors' contributions

L.F. Gulyaeva: analysis of literature data, article writing;

M.L. Filipenko: literature review on the topic of the article, system analysis, editing;

N.E. Kushlinskii: analysis of the received data, editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ф. Гуляева / L.F. Gulyaeva: <https://orcid.org/0000-0002-7693-3777>

М.Л. Филипенко / M.L. Filipenko: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>

Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках бюджетного проекта ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по теме «Постгеномные высокотехнологичные исследования механизмов развития социально значимых заболеваний и стресс-индуцированных состояний».

Funding. The work was carried out within the framework of the budget project of the Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine on the topic "Post-genomic high-tech studies of the mechanisms of development of socially significant diseases and stress-induced conditions".

Статья поступила: 30.10.2024. **Принята к публикации:** 24.12.2024. **Опубликована онлайн:** 05.04.2025.

Article submitted: 30.10.2024. **Accepted for publication:** 24.12.2024. **Published online:** 05.04.2025.