

DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-10-16



Мутации в генах эстрогенового рецептора α (*ESR1*) и киназы семейства SRC (*LYN*), ассоциированные с резистентностью к гормонотерапии рака яичников

Е.А. Шестакова

Группа молекулярных маркеров опухолей лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Елена Анатольевна Шестакова elenaanshestakova@mail.ru

В последнее время появляются многочисленные данные о мутациях в гене *ESR1* (*mutESR1*), кодирующем эстрогеновый рецептор α (ЭР α), и гене, кодирующем белок из семейства SRC нерецепторных тирозинкиназ, *LYN* (*mutLYN*), ассоциированных с резистентностью опухолей к эндокринной терапии. Такие мутации могут рассматриваться в качестве маркеров эффективности эндокринной терапии. В случае гинекологических злокачественных новообразований, включая рак яичников, наиболее часто наблюдаются *mutESR1*, а именно *ESR1*^{L536H/P/R/V}, *ESR1*^{Y537S/N/C/H}, *ESR1*^{D538G}, возникающие при лечении пациенток с использованием гормонотерапии, в особенности ингибиторов ароматазы. Идентифицированы также *mutLYN*: *LYN*^{E159K}, *LYN*^{D189Y}, *LYN*^{K209N}, *LYN*^{A370T}, *LYN*^{G418R}, *LYN*^{A503D}. Мутации в генах *ESR1* и *LYN* ассоциированы с резистентностью к эндокринной терапии рака яичников, так как увеличивают транскрипционную активность ЭР α и каталитическую активность киназы *LYN* соответственно. Кроме того, наблюдается взаимосвязь генов *ESR1* и *LYN* на уровне кодируемых ими белков, так как киназы семейства SRC, к которым относится *LYN*, активируют транскрипцию генов-мишеней ЭР α , фосфорилируя рецептор по аминокислотному остатку Y537. При этом в опухолях с резистентностью к эндокринной терапии наиболее часто выявляются мутации ЭР α по аминокислоте Y537.

Задачей обзорной статьи был анализ клинических корреляций использования *mutESR1* и *mutLYN* и резистентности рака яичников к эндокринной терапии, раскрывающий перспективы использования *mutESR1* и *mutLYN* в качестве новых предиктивных маркеров и поиска более эффективных противоопухолевых средств. Обсуждены данные, представленные в поисковой системе PubMed за последние 20 лет, полученные с использованием следующих ключевых слов: *ESR1*, *LYN*, mutation(s), estrogen receptor α (ER α), kinase *LYN*, SRC family kinases, ovarian cancer, gynecologic(al) cancer.

Ключевые слова: ген *ESR1*, ген *LYN*, мутация, прогноз, рак яичников, резистентность, эстрогеновый рецептор α , киназа *LYN*, эндокринная терапия

Для цитирования: Шестакова Е.А. Мутации в генах эстрогенового рецептора α (*ESR1*) и киназы семейства SRC (*LYN*), ассоциированные с резистентностью к гормонотерапии рака яичников. Успехи молекулярной онкологии 2021;8(1):10–6. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-10-16.

Estrogen receptor α (*ESR1*) and SRC family kinase (*LYN*) gene's mutations associated with ovarian cancer endocrine therapy resistance

E.A. Shestakova

Tumor Molecular Marker Group of Experimental Diagnostics and Tumor Biotherapy Laboratory, Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumor Therapy, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow 115478, Russia

Contacts: Elena Anatolevna Shestakova elenaanshestakova@mail.ru

Recently multiple data accumulated concerning mutations in the *ESR1* gene coding estrogen receptor α (*mutESR1*) and in the *LYN* gene coding non receptor tyrosine kinase SRC family member (*mutLYN*) that are associated with endocrine therapy resistance and that could be considered as markers of endocrine therapy efficiency. In case of gynecologic cancers including ovarian cancer the most frequent *mutESR1* are *ESR1*^{L536H/P/R/V}, *ESR1*^{Y537S/N/C/H}, *ESR1*^{D538G} that emerge in the course of hormone therapy especially using aromatase inhibitors. *mutLYN* including *LYN*^{E159K}, *LYN*^{D189Y},

LYN^{K209N}, LYN^{A370T}, LYN^{G418R}, LYN^{A503D} are also identified. *mutESR1* and *mutLYN* increase transcriptional activity of estrogen receptor α (ER α) coded with *ESR1* gene and catalytic activity of LYN kinase inducing endocrine therapy resistance. Interdependence of *ESR1* and *LYN* genes is revealed at the level of proteins that they code as the kinases of the SRC family including LYN activate ER α -dependent transcription due to the phosphorylation of ER α at Y537 amino-acid residue that is the most frequently mutated in tumors with endocrine therapy resistance.

The aim of the review is revealing the clinical correlations of *mutESR1* and *mutLYN* with the ovarian cancer endocrine therapy resistance that opens perspectives of *mutESR1* and *mutLYN* use as new predictive markers of ovarian cancer and development of more efficient anti-tumor medicaments. In the review the information obtained from PubMed database for the last 20 years using the following key words: *ESR1*, *LYN*, mutation(s), estrogen receptor α (ER α), LYN kinase, SRC family kinases, ovarian cancer, gynecologic(al) cancer is discussed.

Keywords: *ESR1* gene, *LYN* gene, mutation, prognosis, ovarian cancer, resistance, estrogen receptor α , LYN kinase, endocrine therapy

For citation: Shestakova E.A. Estrogen receptor α (*ESR1*) and SRC family kinase (*LYN*) gene's mutations associated with ovarian cancer endocrine therapy resistance. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2021;8(1):10-6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-1-10-16.

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность к эндокринной терапии представляет собой одну из основных проблем лечения гинекологических злокачественных новообразований. Несмотря на всестороннее изучение резистентности к гормонотерапии [1, 2], в последние годы появляются новые данные о еще недостаточно изученном механизме возникновения резистентности к эндокринной терапии, связанном с появлением мутаций в самом гене *ESR1* (*mutESR1*) [3–9], а также в гене нерецепторной тирозинкиназы семейства SRC *LYN* (*mutLYN*) [10, 11]. В связи с этим в ряде лабораторий стали изучать *mutESR1* и *mutLYN* в качестве потенциальных мишеней противоопухолевой терапии, а также прогностических и предиктивных биомаркеров, предсказывающих ее эффективность.

В опухолях яичников наиболее часто выявляются *mutESR1*: *ESR1^{L536H/P/R/V}*, *ESR1^{Y537S/N/C/H}*, *ESR1^{D538G}*, несколько реже — *ESR1^{E380Q}*, *ESR1^{V422del}*, *ESR1^{S463P}*, *ESR1^{L469V}* (см. рисунок). Эти мутации во многих случаях появляются в ходе проведения гормонотерапии и особенно с использованием ингибиторов ароматазы [7–9]. В гене *LYN* идентифицированы мутации *LYN^{E159K}*, *LYN^{D189Y}*, *LYN^{K209N}*, *LYN^{A370T}*, *LYN^{G418R}*, *LYN^{A503D}* (см. рисунок) [10, 11]. Как правило, *mutESR1* и *mutLYN* увеличивают транскрипционную активность эстрогенового рецептора α (ЭР α), кодируемого геном *ESR1*, и каталитическую активность киназы LYN, соответственно, переводя как ЭР α , так и LYN в активное состояние и вызывая таким образом резистентность гормонозависимых видов рака к эндокринной терапии [4–7, 9, 10]. Кроме того, гены *ESR1* и *LYN* взаимосвязаны также на уровне кодируемых ими белков, так как киназы семейства SRC, к которым относится LYN, фосфорилируют ЭР α по аминокислотному остатку Y537, активируя ЭР α -зависимую транскрипцию [12–14]. Следует отметить, что мутация ЭР α по аминокислоте Y537, которая приводит к его активации, является наиболее частой в опухолях с резистентностью к эндокринной терапии [3–9].

В связи с изложенным целью данной обзорной статьи является анализ корреляций *mutESR1* и *mutLYN*

с резистентностью к эндокринной терапии рака яичников. Перспективы использования *mutESR1* и *mutLYN* в качестве новых предиктивных маркеров особенно актуальны в наши дни в связи с увеличением проведения эндокринной терапии рака яичников и поиском более эффективных противоопухолевых средств.

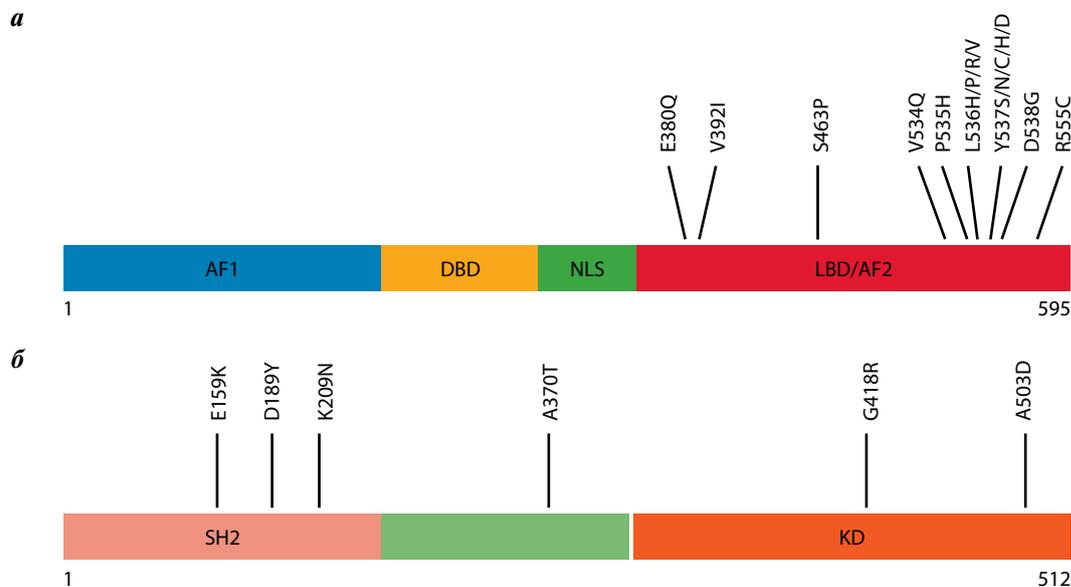
В данном обзоре представлены сведения, полученные в поисковой системе PubMed за последние 20 лет с использованием следующих ключевых слов: *ESR1*, estrogen receptor α (ER α), *LYN*, mutation(s), LYN, SRC family kinases, ovarian cancer, gynecologic(al) malignancies, gynecologic(al) cancer.

РОЛЬ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА α (*ESR1*) В ПРОГНОЗЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

Активирующие мутации в гене *ESR1* (*mutESR1*) наиболее часто возникают в гормонозависимых опухолях в результате эндокринной терапии с использованием в основном ингибиторов ароматазы [7–9]. В последнее время эндокринная терапия применяется не только в лечении рака молочной железы, для которого она является стандартом в течение многих десятилетий, но и рака яичников.

В соответствии с рекомендациями RUSSCO в лечении злокачественных эпителиальных опухолей яичников, кроме химиотерапевтических средств, применяется также и гормонотерапия с использованием антиэстрогенов и ингибиторов ароматазы [15]. По рекомендациям ESMO–ESGO [16], показанием к применению эндокринной терапии в случае эпителиальных опухолей яичников является увеличение экспрессии ЭР в ткани опухоли, являющееся предиктивным маркером ответа на эндокринную терапию [17–19].

При проведении эндокринной терапии рака яичников часто наблюдается появление активирующих мутаций *mutESR1*, расположенных в лиганд-связывающем домене ЭР и приводящих к изменению аминокислот в позициях 536–538 (*ESR1^{L536H/P/R/V}*, *ESR1^{Y537S/N/C/H/D}*, *ESR1^{D538G}*) и в меньшей степени в других сайтах, таких



Структура мутированных ЭРа (а) и LYN (б) с расположением аминокислотных остатков, измененных в результате мутаций в генах *ESR1* и *LYN* соответственно: а – все аминокислоты в ЭРа, появившиеся в результате мутаций в гене *ESR1*, расположены в лиганд-связывающем домене (LBD), являющемся также доменом активации 2 (AF2); домены ЭРа: AF1 – домен активации 1; DBD – ДНК-связывающий домен; NLS – сигнал локализации в ядре; б – аминокислоты в LYN, возникшие в результате мутаций в гене *LYN*, находятся в основном в домене гомологии с SRC (SH2) и киназном домене KD

The structure of mutated *ERα* (a) and *LYN* (б) with the indication of amino acid residues changed as a result of *ESR1* and *LYN* gene mutations, respectively: a – all amino acids appeared in *ERα* as a result of *ESR1* gene mutations are located in the ligand-binding domain (LBD), being also the activation function domain 2 (AF2); *ERα* domains: AF1 – activation function 1; DBD – DNA binding domain; NLS – nuclear localization signal; б – *LYN* amino acids emerged as the result of *LYN* gene mutations are situated mainly in the SH2 domain (SRC homology 2 domain) and in the Kinase Domain (KD)

как *ESR1*^{E380Q}, *ESR1*^{V422del}, *ESR1*^{S463P}, *ESR1*^{L469V} (см. рисунок и таблицу) [8, 9]. Кроме того, *mutESR1* чаще появляются в опухолях пациенток, получающих ингибиторы ароматазы для лечения метастатической болезни, в то время как адъювантная терапия после первичной циторедуктивной операции при раке яичников реже приводит к появлению *mutESR1* [20]. В целом у пациенток, получающих эндокринную терапию, *mutESR1* в опухолях выявляют относительно часто, в то время как у пациенток, которые еще не прошли курс лечения, в первичных опухолях *mutESR1* выявляют существенно реже (3 %) [4].

Следует подчеркнуть, что *mutESR1* возникают преимущественно при раке яичников низкой степени злокачественности [8, 9, 21], при которой показано проведение эндокринной терапии [8, 9, 20, 21]. Серозный рак яичников низкой степени злокачественности, составляющий 5 % от всех случаев рака яичников, на поздних стадиях характеризуется высокой резистентностью к химиотерапии. С учетом высокого уровня экспрессии рецепторов гормонов-мишеней таргетной терапии при данном подтипе рака яичников пациентки проходят лечение, состоящее из первичной циторедуктивной операции, за которой следует адъювантная гормонотерапия, часто с применением ингибиторов ароматазы (летрозол, анастрозол) [8, 9, 20].

К настоящему времени в системе PubMed опубликованы данные трех исследований, в которых изучали ассоциацию *mutESR1* при раке яичников с резистентностью к гормонотерапии [8, 9, 21].

S.L. Gaillard и соавт. в 2019 г. [9] провели анализ клинических характеристик заболевания у 6 пациенток с раком яичников, у которых были выявлены различные *mutESR1*. Данные клинические случаи были отобраны из 9645 пациенток с гинекологическими опухолями на основании геномного профилирования с использованием секвенирования нового поколения. В данном исследовании *mutESR1* встречались в основном при эндометриоидном раке яичников как низкой, так и высокой степени злокачественности и рецидиве серозного рака яичников также высокой степени злокачественности. При этом *mutESR1* чаще выявляли в опухолях с эндометриоидной гистологией, чем с серозной [9].

Еще в двух исследованиях были идентифицированы соматические *mutESR1* при серозном раке яичников низкой степени злокачественности [8, 21]. При этом в каждом из этих исследований *mutESR1* были выявлены в одном клиническом случае. Авторы рассматривают этот параметр как потенциальный прогностический маркер серозного рака яичников низкой степени злокачественности и маркер резистентности к эндокринной терапии данного подтипа рака яичников.

При наиболее распространенном серозном подтипе рака яичников высокой степени злокачественности были выявлены следующие мутации, представленные в порядке уменьшения встречаемости: *TP53*, *BRCA1*, *CSMD3*, *NF1*, *CDK12*, *FAT3*, *GABRA6*, *BRCA2*, *RB1*. При этом частота *mutESR1*, характерных для серозного рака яичников низкой степени злокачественности,

Роль мутаций в гене эстрогенового рецептора α ($ESR1$) в прогнозе резистентности к гормонотерапии рака яичников

Role of estrogen receptor α ($ESR1$) gene mutations in the prognosis of ovarian cancer hormone therapy resistance

Мутация в гене $ESR1$ <i>ESR1</i> gene mutation	Клиническая значимость Clinical significance	Источник Source
$ESR1^{Y537S/N/C/H}$	Резистентность к гормонотерапии*, эффективность SERDs/SERMс после возникновения резистентности к ингибиторам ароматазы** Hormonal therapy resistance*, SERDs/SERMс efficiency after acquired aromatase inhibitor resistance**	[8, 9]
$ESR1^{D538G}$	Резистентность к гормонотерапии*, эффективность SERDs/SERMс после возникновения резистентности к ингибиторам ароматазы*** Hormonal therapy resistance*, SERDs/SERMс efficiency after acquired aromatase inhibitor resistance***	[9]
$ESR1^{L536H/P/R/V}$, $ESR1^{E380}$, $ESR1^{V422}$, $ESR1^{S463}$, $ESR1^{L469}$	Резистентность к гормонотерапии*, эффективность SERDs/SERMс после возникновения резистентности к ингибиторам ароматазы Hormonal therapy resistance*, SERDs/SERMс efficiency after acquired aromatase inhibitor resistance	[9]

*В большинстве случаев после лечения с использованием ингибиторов ароматазы (анастрозол и др.). **Клинический ответ на фулвестрант, фулвестрант с последующим ингибитором ароматазы (летрозолом), тамоксифен, тамоксифен + мегестрол, тамоксифен с последующим ингибитором рапамицина (эверолимусом). ***Клинический ответ на фулвестрант.

*In most cases after the therapy with the aromatase inhibitors (anastrozole and others). **Clinical response to fulvestrant followed by the aromatase inhibitor (letrozole), tamoxifen, tamoxifen + megestrol, tamoxifen followed by the rapamycin inhibitor (everolimus). ***Clinical response to fulvestrant.

была исключительно низкой [22]. Это еще раз подтверждает необходимость применения различных терапевтических подходов в лечении этих подтипов рака яичников. В случае серозного рака яичников высокой степени злокачественности более широко применяется химиотерапия. Для этого подтипа также необходим поиск новых таргетных препаратов, отличных от гормональных, используемых в лечении серозного рака яичников низкой степени злокачественности.

Несмотря на то что *mutESR1* ассоциированы с резистентностью к эндокринной терапии и главным образом к ингибиторам ароматазы (см. таблицу) [8, 9, 21], соединения, селективно деградирующие ЭР (selective ER degraders, SERDs), а также модулирующие/ингибирующие активность ЭР (selective ER modulators, SERMs), демонстрируют противоопухолевый эффект, в особенности в комбинации с другими химиопрепаратами [8]. У пациенток, имеющих $ESR1^{Y537S/N/C/H}$ в опухоли, наблюдался клинический ответ на фулвестрант, фулвестрант с последующим применением ингибитора ароматазы летрозолола, тамоксифен, комбинацию тамоксифена и мегестрола, а также на тамоксифен с последующим применением ингибитора рапамицина (эверолимуса) [8, 9]. При наличии $ESR1^{D538G}$ в опухоли наблюдался эффект фулвестранта [9]. Особенно эффективным оказался SERD AZD9496, находящийся в первой фазе клинических исследований, спонсируемых компанией AstraZeneca (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236974>) [23]. При этом комбинации фулвестранта с ингибиторами CDK4/6 (палбоциклиб, абемациклиб) и рапамицина (эверолимус), а также тамоксифена с мегестролом и эверолимусом оказались менее эффективным [7, 9, 24]. Было отмечено, что эффективность SERDs/SERMс зависела от

специфической *mutESR1*. Опухоли с $ESR1^{Y537S}$ оказались наиболее резистентны к SERDs/SERMс, далее по уменьшению резистентности следовали опухоли с $ESR1^{D538G}$, а опухоли с $ESR1^{Y537N/C}$ проявляли наименьшую резистентность к SERDs/SERMс [9]. Таким образом, *mutESR1* представляют собой новые потенциальные предиктивные маркеры ответа опухоли на SERDs/SERMс в комбинации с ингибиторами CDK4/6 и рапамицина.

РОЛЬ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ КИНАЗЫ СЕМЕЙСТВА SRC (LYN) В ПРОГНОЗЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГОРМОНОТЕРАПИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

С мутациями *mutLYN* также ассоциирована резистентность к эндокринной терапии гормонозависимых опухолей, что заслуживает специального рассмотрения. Как уже говорилось во введении, киназа LYN относится к нерецепторным тирозинкиназам семейства SRC. Киназы семейства SRC — это протоонкогены, играющие важную роль в клеточном росте, делении, миграции, регуляции эпителиально-мезенхимального перехода и внутриклеточных сигнальных путей [25, 26], они ассоциированы со злокачественными новообразованиями различных нозологий [12].

Несмотря на то что мутации в генах, кодирующих киназы этого семейства, встречаются редко в опухолях человека, среди тирозинкиназ семейства SRC киназа LYN характеризуется наличием наибольшего числа мутаций в кодирующем ее гене [10]. *mutLYN* идентифицированы в ряде злокачественных новообразований, включая рак молочной железы (см. рисунок) [10], а также некоторые лейкозы и лимфомы [27, 28]. В клетках рака молочной железы были выявлены следующие мутации LYN : LYN^{E159K} , LYN^{D189Y} , LYN^{K209N} ,

LYN^{A370T}, *LYN^{G418R}*, *LYN^{A503D}*. При лейкозах встречалась другая мутация этого гена — *mutLYN^{L379P}*.

Следует отметить, что киназы семейства SRC могут непосредственно взаимодействовать с ЭР α , фосфорилируя рецептор по аминокислотному остатку Y537 и таким образом увеличивая его транскрипционную активность [13, 14], при этом дефосфорилирование Y537 в ЭР α приводит к уменьшению резистентности опухолевых клеток к антиэстрогенам [29]. Особый интерес к этим киназам вызван тем, что наблюдается взаимосвязь киназ семейства SRC и ЭР α на уровне белок-белковых взаимодействий, ведущая к изменению резистентности к гормонотерапии.

Полученные данные о наличии *mutLYN* в солидных опухолях пациенток вызвали интерес к дальнейшему изучению нерецепторных тирозинкиназ семейства SRC и особенно *LYN* в доклинических исследованиях и на различных фазах клинических исследований. В данных работах использовали ингибиторы киназ, часто мультикиназный ингибитор дазатиниб, специфичный для нерецепторных тирозинкиназ семейства SRC, ABL, а также ряда рецепторных тирозинкиназ. Дазатиниб препятствует делению и метастазированию клеток, а также вызывает апоптоз опухолевых клеток [30]. Резистентность к эндокринной терапии солидных гормонозависимых опухолей ассоциирована как с *mutLYN*, так и с гиперэкспрессией и активацией киназ семейства SRC, в частности киназы *LYN* [31, 32]. В связи с этим мультикиназный ингибитор дазатиниб применяли в случае опухолей со сверхэкспрессией киназ семейства SRC [30] и далее в исследованиях с *mutLYN* в опухолевых клетках [10].

L.J. Schwarz и соавт. в своей работе определили мутации в гене *LYN* в образцах ткани рака молочной железы с резистентностью к эндокринной терапии, приобретенной в результате лечения ингибитором ароматазы летрозолом [10]. Резистентность определяли по высокому уровню Ki-67, маркера клеточной пролиферации, который также рассматривается и как маркер резистентности к гормонотерапии. В данном исследовании секвенирование всех генов известных киназ (киномное секвенирование) позволило идентифицировать еще одну мутацию в гене *LYN* (*LYN^{D189Y}*) при раке молочной железы в дополнение к уже известным мутациям в гене *LYN* в опухолях данной нозологии (*LYN^{E159K}*, *LYN^{K209N}*, *LYN^{A370T}*, *LYN^{G418R}*, *LYN^{A503D}*), информация о которых содержится в базе данных The Cancer Genome Atlas (см. рисунок). Мутация *LYN^{D189Y}* увеличивает каталитическую активность киназы, по-видимому, постоянно поддерживая киназу в активной конформации. При этом мутантный *LYN* стабилизирует ЭР α или влияет на его транскрипцию. Следует также отметить, что мутация *LYN^{D189Y}*, в свою очередь, вызывает резистентность к дазатинибу по сравнению с *LYN* дикого типа [10]. Более детальное изучение мутации *LYN^{D189Y}* в гене киназы *LYN* показало, что гиперэкспрессия *LYN* дикого типа или наличие *LYN^{D189Y}* приво-

дит к резистентности к эндокринной терапии [10]. В связи с этим использование ингибиторов киназ семейства SRC, таких как дазатиниб, может повысить эффективность гормональной терапии или отсрочить появление приобретенной резистентности к такой терапии. Действительно, дазатиниб значительно усиливал эффект фулвестранта в доклинических исследованиях с использованием клеточных линий и перевиваемых опухолей [10]. Несмотря на то что в доклинических экспериментах на культуре клеток проверяется цитотоксичность противоопухолевых средств, такие эксперименты позволяют предположить их потенциальную эффективность, а также возможность использования данных мутаций в качестве маркеров эффективности эндокринной терапии.

Мутация *LYN^{A370T}* заслуживает особого внимания, так как была идентифицирована в ходе массового параллельного полногеномного секвенирования ДНК опухолей пациенток с раком молочной железы, получавших лечение ингибиторами ароматазы [11]. Авторы этого исследования рассматривают мутацию *LYN^{A370T}* в качестве одной из основных мутаций, связанных с приобретением резистентности к эндокринной терапии.

Доклинические исследования с использованием клеток рака яичников различных линий показали, что клеточные линии с высокой экспрессией гена *LYN* и ряда других генов обладали повышенной чувствительностью к дазатинибу [33]. Результаты, полученные в доклинических исследованиях, открыли перспективы изучения клинической значимости дазатиниба в монотерапии или в комбинации с химиотерапевтическими лекарствами для лечения гормонозависимых опухолей, в частности рака яичников.

В клинических исследованиях I и II фаз мультикиназный ингибитор дазатиниб использовали в монотерапии и в комбинации с другими препаратами для преодоления резистентности к эндокринной терапии, предупреждения возникновения такой резистентности, предотвращения появления метастазов в костях и подавления метастазирования. Такое изучение дазатиниба было проведено в рамках клинического исследования CA180–088 [34]. В исследованиях NCT00696072 и NCT00903006 оценивали эффективность дазатиниба в сочетании с эндокринной терапией с использованием ингибиторов ароматазы (летрозол) или антиэстрогенов (фулвестрант) соответственно в лечении гормонозависимых опухолей [30]. В целом комбинированное ингибирование киназ семейства SRC и ЭР приводило к снижению пролиферативной активности клеток рака молочной железы, резистентных к эндокринной терапии в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [31, 35–38].

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований по идентификации новых мутаций в гене *LYN* в ЭР-зависимых опухолях, резистентных к гормонотерапии, и в особенности при раке яичников. Также заслуживает внимания поиск

более эффективных ингибиторов киназы LYN, которые могут быть также использованы в комбинации с ингибиторами ЭР и PI3K. Следует отметить, что глубокое и обширное изучение роли мутаций в гене *LYN* в приобретении резистентности к гормонотерапии рака яичников наблюдается не в такой степени, как при раке молочной железы. В значительной мере это может быть связано с тем, что эндокринную терапию рака яичников стали использовать в клинической практике позже, чем гормонотерапию рака молочной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мутации в гене *ESR1* (*mutESR1*) возникают при проведении эндокринной терапии рака яичников и в основном с использованием ингибиторов ароматазы. Мутации *mutESR1* появляются преимущественно в опухолях яичников низкой степени злокачественности, в особенности в серозной карциноме яичников низкой степени злокачественности и, по-видимому, в большей степени в опухолях пациенток, получающих эндокринную терапию для лечения метастатической болезни.

В то время как показанием для применения гормональной терапии рака яичников могут являться высокие уровни экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, *mutESR1* могут быть потенциальными предиктивными маркерами для применения препара-

тов, деградирующих и модулирующих эстрогеновые рецепторы (SERDs/SERMs), таких как фулвестрант, тамоксифен, AZD9496 в комбинации с ингибиторами CDK4/6 и рапамицина. При этом эффективность SERDs/SERMs может зависеть от специфичности *mutESR1*: опухоли с *ESR1*^{Y537S} проявляют наибольшую резистентность к SERDs/SERMs, опухоли с *ESR1*^{D538G} менее резистентны, и опухоли с *ESR1*^{Y537N/C} показывают наименьшую резистентность к SERDs/SERMs.

В последнее время появляется все больше данных о роли мутаций в гене киназы семейства SRC *LYN* (*mutLYN*) в приобретении резистентности к гормонотерапии ЭР-положительных опухолей. В настоящее время проводятся клинические исследования ингибиторов киназ, в частности мультифункционального киназного ингибитора дазатиниба, с целью преодоления резистентности гормонозависимых видов рака.

Таким образом, результаты исследований, проанализированных в обзоре, свидетельствуют о перспективности, с одной стороны, идентификации новых мутаций в генах *ESR1* и *LYN* в ЭР-положительных опухолях яичников, резистентных к эндокринной терапии, и, с другой стороны, поиска более эффективных ингибиторов ЭР α и киназы LYN, которые могли бы также быть использованы в комбинации с другими противоопухолевыми лекарствами в лечении рака яичников.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Osborne C.K., Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Ann Rev Med* 2011;62:233–47. PMID: 20887199. DOI: 10.1146/annurev-med-070909-182917.
- Haque M.M., Desai K.V. Pathways to endocrine therapy resistance in breast cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:573. PMID: 31496995. DOI: 10.3389/fendo.2019.00573.
- Tebbit C.L., Bentley R.C., Olson J.A. Jr. et al. Estrogen receptor alpha (*ESR1*) mutant A908G is not a common feature in benign and malignant proliferations of the breast. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;40(1):51–4. PMID: 15034868. DOI: 10.1002/gcc.20017.
- Toy W., Shen Y., Won H. et al. *ESR1* ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet* 2013;45(12):1439–45. PMID: 24185512. DOI: 10.1038/ng.2822.
- Martin L.A., Ribas R., Simigdala N. et al. Discovery of naturally occurring *ESR1* mutations in breast cancer cell lines modelling endocrine resistance. *Nat Commun* 2017;8(1):1865. PMID: 29192207. DOI: 10.1038/s41467-017-01864-y.
- Harrod A., Fulton J., Nguyen V.T.M. et al. Genomic modelling of the *ESR1* Y537S mutation for evaluating function and new therapeutic approaches for metastatic breast cancer. *Oncogene* 2017;36(16):2286–96. PMID: 27748765. DOI: 10.1038/ncr.2016.382.
- Toy W., Weir H., Razavi P. et al. Activating *ESR1* mutations differentially affect the efficacy of ER antagonists. *Cancer Discov* 2017;7(3):277–87. PMID: 27986707. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-1523.
- Stover E.H., Feltmate C., Berkowitz R.S. et al. Targeted next-generation sequencing reveals clinically actionable *BRAF* and *ESR1* mutations in low-grade serous ovarian carcinoma. *JCO Precis Oncol* 2018;2:1–12. PMID: 30828692. DOI: 10.1200/PO.18.00135.
- Gaillard S.L., Andreano K.J., Gay L.M. et al. Constitutively active *ESR1* mutations in gynecologic malignancies and clinical response to estrogen-receptor directed therapies. *Gynecol Oncol* 2019;154(1):199–206. PMID: 30987772. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.04.010.
- Schwarz L.J., Fox E.M., Balko J.M. et al. LYN-activating mutations mediate antiestrogen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Invest* 2014;124(12):5490–502. PMID: 25401474. DOI: 10.1172/JCI12573.
- Ellis M.J., Ding L., Shen D. et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature* 2012;486(7403):353–60. PMID: 22722193. DOI: 10.1038/nature11143.
- Ishizawa R., Parsons S.J. c-Src and cooperating partners in human cancer. *Cancer Cell* 2004;6(3):209–14. PMID: 15380511. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.09.001.
- Fox E.M., Andrade J., Shupnik M.A. Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and nuclear pathways. *Steroids* 2009;74(7):622–7. PMID: 18996136. DOI: 10.1016/j.steroids.2008.10.014.
- Sun J., Zhou W., Kaliappan K. et al. ER α phosphorylation at Y537 by Src triggers E6-AP-ER α binding, ER α ubiquitylation, promoter occupancy, and target gene expression. *Mol Endocrinol* 2012;26(9):1567–77. PMID: 22865929. DOI: 10.1210/me.2012-1140.
- Тюляндин С.А., Коломиец Л.А., Морхов К.Ю. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака яичников, первичного рака брюшины и рака маточных труб. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO

- 2019;9(3s2):164–76. [Tjuljandin S.A., Kolomiets L.A., Morkhov K.Yu. et al. Practical recommendations for ovarian cancer, primary peritoneal cancer and uterine duct cancer medicinal therapy. Malignant tumours, Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) practical recommendations 2019; 9(3s2):164–76. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-164-176.
16. Colombo N., Sessa C., du Bois A. et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672–705. PMID: 31046081. DOI: 10.1093/annonc/mdz062.
17. Bowman A., Gabra H., Langdon S.P. et al. CA125 response is associated with estrogen receptor expression in a phase II trial of letrozole in ovarian cancer: identification of an endocrine-sensitive subgroup. *Clin Cancer Res* 2002;8(7):2233–9. PMID: 12114425.
18. Smyth J.F., Gourley C., Walker G. et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: the use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res* 2007;13(12): 3617–22. PMID: 17575226. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2878.
19. Gershenson D.M., Sun C.C., Iyer R.B. et al. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecol Oncol* 2012;125(3):661–6. PMID: 22406638. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.02.037.
20. Fader A.N., Bergstrom J., Jernigan A. et al. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: reducing overtreatment without compromising survival? *Gynecol Oncol* 2017;147(1):85–91. PMID: 28768570. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.07.127.
21. McIntyre J.B., Rambau P.F., Chan A. et al. Molecular alterations in indolent, aggressive and recurrent ovarian low-grade serous carcinoma. *Histopathology* 2017;70(3):347–58. PMID: 27575406. DOI: 10.1111/his.13071.
22. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474(7353):609–15. PMID: 21720365. DOI: 10.1038/nature10166.
23. Robertson J.F., Evans A., Henschen S. et al. A randomized, open-label, presurgical, window of opportunity study comparing the pharmacodynamic effects of the novel oral SERD AZD9496 with fulvestrant in patients with ER⁺ HER2⁻ primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(16):4242–9. PMID: 32234755. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3387.
24. Weir H.M., Bradbury R.H., Lawson M. et al. AZD9496: an oral estrogen receptor inhibitor that blocks the growth of ER-positive and ESR1-mutant breast tumors in preclinical models. *Cancer Res* 2016;76(11):3307–18. PMID: 27020862. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-2357.
25. Choi Y.L., Bocanegra M., Kwon M.J. et al. LYN is a mediator of epithelial-mesenchymal transition and a target of dasatinib in breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(6):2296–306. PMID: 20215510. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-3141.
26. Roskoski R. Jr. Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. *Pharmacol Res* 2015;94:9–25. PMID: 25662515. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.01.003.
27. Greif P.A., Yaghmaie M., Konstantin N.P. et al. Somatic mutations in acute promyelocytic leukemia (APL) identified by exome sequencing. *Leukemia* 2011;25(9):1519–22. PMID: 21606962. DOI: 10.1038/leu.2011.114.
28. Xu P.P., Zhong H.J., Huang Y.H. et al. B-cell function gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective cohort study. *EBioMedicine* 2017;16:106–14. PMID: 28153771. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.01.027.
29. Suresh P.S., Ma S., Migliaccio A., Chen G. Protein-tyrosine phosphatase H1 increases breast cancer sensitivity to antiestrogens by dephosphorylating estrogen receptor at Tyr537. *Mol Cancer Ther* 2014;13(1):230–8. PMID: 24227889. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0610.
30. Montero J.C., Seoane S., Ocana A. et al. Inhibition of SRC family kinases and receptor tyrosine kinases by dasatinib: possible combinations in solid tumors. *Clin Cancer Res* 2011;17(17):5546–52. PMID: 21670084. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2616.
31. Hiscox S., Morgan L., Green T., Nicholson R.I. Src as a therapeutic target in anti-hormone/anti-growth factor-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13(Suppl. 1):53–9. PMID: 17259559. DOI: 10.1677/erc.1.01297.
32. Riggins R.B., Thomas K.S., Ta H.Q. et al. Physical and functional interactions between Cas and c-Src induce tamoxifen resistance of breast cancer cells through pathways involving epidermal growth factor receptor and signal transducer and activator of transcription 5b. *Cancer Res* 2006;66(14):7007–15. PMID: 16849545. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3952.
33. Konecny G.E., Glas R., Dering J. et al. Activity of the multikinase inhibitor dasatinib against ovarian cancer cells. *Br J Cancer* 2009;101(10):1699–708. PMID: 19861960. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605381.
34. Mayer E.L., Baurain J.F., Sparano J. et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with advanced HER2-positive and/or hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(21):6897–904. PMID: 21903773. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0070.
35. Hiscox S., Morgan L., Green T.P. et al. Elevated Src activity promotes cellular invasion and motility in tamoxifen resistant breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2006;97(3):263–74. PMID: 16333527. DOI: 10.1007/s10549-005-9120-9.
36. Chen Y., Guggisberg N., Jorda M. et al. Combined Src and aromatase inhibition impairs human breast cancer growth in vivo and bypass pathways are activated in AZD0530-resistant tumors. *Clin Cancer Res* 2009;15(10):3396–405. PMID: 19451593. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3127.
37. Chen Y., Alvarez E.A., Azzam D. et al. Combined Src and ER blockade impairs human breast cancer proliferation in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128(1):69–78. PMID: 20669046. DOI: 10.1007/s10549-010-1024-7.
38. Hiscox S., Jordan N.J., Smith C. et al. Dual targeting of Src and ER prevents acquired anti-hormone resistance in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(1):57–67. PMID: 18493848. DOI: 10.1007/s10549-008-0058-6.

Благодарность. Автор выражает благодарность Анне Александровне Башариной за критическое чтение рукописи.
Acknowledgment. The author expresses gratitude to Anna Alexandrovna Basharina for the critical reading of the manuscript.

ORCID автора/ ORCID of author

Е.А. Шестакова / E.A. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-0158-4605>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 23.11.2020. **Принята к публикации:** 09.03.2021.
Article submitted: 23.11.2020. **Accepted for publication:** 09.03.2021