

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-067>

Механизмы регуляции клеточного цикла CDK4/6 и пути формирования устойчивости к их ингибиторам (литературный обзор)

Д. Н. Куцбко, Р. И. Глушаков

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны РФ; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контакты: Дарья Николаевна Куцбко heyiamdi@gmail.com

Резюме

Ингибиторы циклинзависимых киназ (CDK4/6i) вошли в стандарт лечения гормон-рецептор-положительного (HR+)/HER2-отрицательного (HER2-) рака молочной железы (PMЖ), однако их эффективность у большинства пациентов оказывается временной. Приобретенная резистентность — это не исключение, а правило, которое становится главным препятствием на пути к долгосрочному контролю над онкологическим заболеванием. Для анализа современных данных о механизмах резистентности был проведён поиск и анализ публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Web of Science за период 2015–2024 гг., включая основополагающие работы предыдущих лет.

В данном обзоре систематизированы актуальные данные о молекулярных механизмах лекарственной резистентности к CDK4/6i. Представлены данные по нарушению регуляции клеточного цикла, активации компенсаторных внутриклеточных сигнальных каскадов, позволяющих опухолевым клеткам нивелировать эффект действия противоопухолевого агента.

Основные варианты резистентности к CDK4/6i включают в себя изменение экспрессии самих циклинзависимых киназ (гиперэкспрессия CDK6 или снижение CDK4), потерю или снижение экспрессии рецептора к эстрогену (ER), нарушение функции белка ретинобластомы (Rb), а также утрату ко-активатора APC/C-FZR1, приводящую к дисфункции комплекса APC/C^{MR1} и гиперактивации CDK. Особый интерес представляет амплификация гена *CDKN2A*, являющегося супрессором опухолевого роста, при которой происходит изменения функциональных свойств кодируемого данным геном белка p16^{INK4a}, приобретающего неканонические онкогенные функции.

Существенный вклад в развитие резистентности вносят и альтернативные сигнальные пути: гиперактивация PI3K — АКТ — mTOR, активация FGFR, дисрегуляция сигнального пути протеинкиназы Hippo. Гиперактивация PI3K — АКТ — mTOR, часто коррелирующая с утратой белка-онкосупрессора PTEN, ассоциирована не только с устойчивостью к CDK4/6i, но и со снижением эффективности PI3K — ингибиторов. Активация FGFR стимулирует сигналинг MAPK- и PI3K-каскадов и обеспечивает лиганд-независимую активацию ER за счет протеинового фосфорилирования. Дисрегуляция пути Hippo ведёт к ядерной транслокации YAP/TAZ и усилению экспрессии генов пролиферации, включая CDK6.

Такое многообразие механизмов резистентности делает терапию своеобразной игрой в “whack-a-mole”: подавление одного механизма неизбежно сопровождается активацией альтернативных. Преодоление резистентности диктует необходимость разработки комбинированных стратегий, направленных на синергичное ингибирование как канонического пути пролиферации, так и критических компенсаторных каскадов. Подобный подход открывает перспективы для создания персонализированной терапии для пациентов с HR+/(HER2-) PMЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, резистентность к CDK4/6i, HR+/(HER2-) PMЖ, механизмы резистентности, CDK4, CDK6, белок ретинобластомы (Rb), сигнальный путь PI3K — АКТ — mTOR

Для цитирования: Куцбко Д.Н., Глушаков Р.И. Механизмы регуляции клеточного цикла CDK4/6 и пути формирования устойчивости к их ингибиторам (литературный обзор). Злокачественные опухоли 2026;16(1):82–97. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-067>

Mechanisms of cell cycle regulation by CDK4 / 6 and pathways for the formation of resistance to their inhibitors (literature review)

D. N. Kutsebko, R. I. Glushakov

Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 6, Akademika Lebedeva St., 194044 Saint Petersburg, Russia

Contacts: Daria Nikolaevna Kutsebko heyiamdi@gmail.com

Abstract

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors (CDK4/6i) have become a standard component of therapy for hormone receptor — positive (HR+)/HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC). However, in most patients, their clinical benefit is only temporary. Acquired resistance is not the exception but the rule, representing a major barrier to achieving durable disease control. To summarize current knowledge on resistance mechanisms, we conducted a literature search and analysis in the PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science databases covering the period 2015–2024, supplemented by seminal publications from earlier years.

This review summarizes current evidence on the molecular mechanisms underlying resistance to CDK4/6 inhibitors. It highlights alterations in cell-cycle regulation and activation of compensatory intracellular signaling cascades that enable tumor cells to circumvent the effects of these agents.

The principal mechanisms of resistance to CDK4/6i include altered expression of the kinases themselves (CDK6 overexpression or CDK4 downregulation), loss or reduced expression of the estrogen receptor (ER), dysfunction of the retinoblastoma protein (Rb), and loss of the APC/C co-activator FZR1, leading to APC/C^{MR1} complex dysfunction and CDK hyperactivation. Of particular interest is amplification of the CDKN2A tumor-suppressor gene, which alters the functional properties of its product, p16^{INK4a}, endowing it with noncanonical oncogenic activity. Alternative signaling pathways also play key roles in resistance development, including hyperactivation of PI3K — AKT — mTOR, activation of FGFR, and dysregulation of the Hippo kinase pathway. PI3K — AKT — mTOR hyperactivation, often associated with loss of the tumor suppressor PTEN, correlates not only with resistance to CDK4/6i but also with reduced sensitivity to PI3K inhibitors. FGFR activation stimulates MAPK and PI3K signaling cascades and promotes ligand-independent ER activation through protein phosphorylation. Dysregulation of the Hippo pathway drives nuclear translocation of YAP/TAZ and enhances expression of proliferation-related genes, including CDK6. The diversity of these resistance mechanisms turns therapy into a “whack-a-mole” scenario: inhibition of one pathway inevitably triggers activation of another. Overcoming resistance therefore requires the development of rational combination strategies that synergistically target both the canonical proliferation pathway and critical compensatory cascades. Such an approach holds promise for the development of truly personalized therapies for patients with HR+/(HER2-) breast cancer.

Key words: breast cancer, CDK4/6i resistance, HR+/(HER2-) breast cancer, drug resistance mechanisms, CDK4, CDK6, Rb protein, PI3K — AKT — mTOR signaling

For citation: Kutsebko D.N., Glushakov R.I. Mechanisms of cell cycle regulation by CDK4/6 and pathways for the formation of resistance to their inhibitors (literature review). *Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors* 2026;16(1):82–97 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2026-067>

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ на 2024 год, рак молочной железы (PMЖ) остаётся наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием (ЗНО) у женщин во всём мире и продолжает занимать одно из ведущих мест среди причин онкологической смертности [1]. Примерно 70% всех случаев относятся к гормон-рецептор-положительному (HR+)/HER2-отрицательному (HER2-) подтипу PMЖ [2]. Внутри этой группы выделяются люминальные опухоли, которые, несмотря на общую гормональную чувствительность, существенно различаются по биологическому поведению.

Люминальные А и В подтипы характеризуются разной экспрессией гормональных рецепторов и уровнем пролиферативной активности. Опухоли люминального В подтипа имеют более высокие значения экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и/или низкую экспрессию рецепторов к прогестерону (PR), при этом данный фенотип опухоли отличается более высокой агрессивностью [3]. Отличия в уровнях экспрессии биологических маркеров объясняют

необходимость применения различных терапевтических подходов [4].

Изучение регуляции клеточного цикла стало одним из поворотных моментов в расширении возможностей современной противоопухолевой терапии HR+ PMЖ. Центральную роль здесь играют циклинзависимые киназы CDK4 и CDK6, обеспечивающие переход клеточного цикла из фазы G1 в фазу S [5]. Избыточная активность этих киназ тесно связана с гормональной стимуляцией опухолевого роста, в том числе через индукцию сверхэкспрессии циклина D1 под влиянием активированных сигнальных путей [4,6]. Это послужило основанием для разработки и внедрения в клиническую практику ингибиторов CDK4/6 (CDK4/6i) — палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба. В сочетании с эндокринной терапией они изменили парадигму лечения пациенток с распространённым HR+/HER2- раком, увеличив показатели выживаемости [7].

Тем не менее, даже при использовании современных комбинированных схем лечения у большинства пациенток с PMЖ со временем развивается резистентность к тера-

пии [8]. Это связано с множеством факторов: от активации обходных сигнальных путей до изменения уровней экспрессии белков, регулирующих клеточный цикл [9]. Поэтому поиск способов преодоления такой устойчивости и более точный подбор терапии остаются одними из главных задач современной онкологии.

Понимание молекулярных механизмов и путей, участвующих в развитии резистентности к CDK4/6i, необходимо для разработки эффективных стратегий лечения и для выделения подгруппы пациенток, которые могут получить максимальную пользу от данной терапии. Ответом на эту клиническую проблему стали как уже завершённые исследования, предоставившие доказанные методы преодоления резистентности (табл. 1), так и текущие клинические исследования, изучающие новые таргетные подходы (табл. 2). В настоящем обзоре мы подробно рассматриваем ключевые механизмы, влияющие на чувствительность опухолевых клеток к CDK4/6i, с особым акцентом на внутриклеточные процессы, способствующие развитию резистентности.

РОЛЬ CDK4/6 В КОНТРОЛЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Клеточное деление поддерживается строго координированной системой. Её ключевая функция заключается в обеспечении пролиферации там, где это необходимо (например, для регенерации), при одновременном подавлении избыточного роста [10]. Нарушение этой регуляции лежит в основе злокачественного перерождения [11]. Центральную роль в координации прогрессии клеточного цикла играют циклинзависимые киназы (CDK). CDK1–6 регулируют непосредственно фазы цикла, в то время как CDK7–9 выступают в качестве транскрипционных регуляторов. Активность CDK контролируется циклинами, которые действуют как регуляторные субъединицы. Объединяясь, эти комплексы иницируют сигналы, позволяющие клетке проходить через фазы G1, S, G2 и митоз [12].

Ключевую роль в контроле перехода из G1 в S фазу играют несколько CDK: CDK4 и CDK6, специфичные к циклину D, и CDK2, специфичная к циклину E, которые последовательно фосфорилируют белок ретинобластомы (Rb; от англ. retinoblastoma protein) [13]. Семейство циклинов D представлено тремя изоформами (D1, D2 и D3), универсальная функция которых — активация CDK4/6. Однако в патогенезе HR+ ПМЖ гиперэкспрессия и амплификация гена *CCND1* делают комплекс циклин D1 — CDK4/6 основным драйвером этого процесса [14]. Поэтому последующие этапы, иницируемые фосфорилированием Rb, в данном контексте справедливо связывать прежде всего с активностью этой конкретной изоформы.

В своей физиологической роли Rb действует как супрессор опухолевого роста, останавливая прогрессию кле-

точного цикла на фазе S, при этом потеря Rb ассоциируется с опухолевой прогрессией [14]. После фосфорилирования комплексом циклин D1 — CDK4/6 фосфорилированный Rb высвобождает множество транскрипционных факторов, необходимых для перехода от G1 к S фазе, включая транскрипционные факторы семейства E2 (E2F) [15]. E2F связывается с ДНК, активируя транскрипцию E2F-зависимых генов, включая циклин E, который, в свою очередь, способствует клеточному делению посредством регуляции ассоциированных с клеточным циклом событий [15]. После накопления клеточной массы при переходе от G1 к S фазе действие комплекса циклин E-CDK2 стимулирует репликацию ДНК, после чего CDK1 отвечает за инициацию митоза [16].

Важнейшими негативными регуляторами перехода от G1 к S фазе являются супрессоры опухолевого роста из семейства белков INK4 (p16, p15, p18 и p19), которые специфично ингибируют CDK4 и CDK6, конкурируя с циклинами D за связывание и предотвращая формирование активных киназных комплексов [17]. С другой стороны, белки-ингибиторы циклинов (CIPs) или белки-ингибиторы киназ (KIPs), включая p21 и p27, связываются со всеми CDK в различной степени и проявляют двунаправленную регуляторную активность, определяемую уровнем их экспрессии и посттрансляционными модификациями [18].

РОЛЬ CDK4/6 В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Как в случае РМЖ, так и при ЗНО других топических локализаций, нарушения в работе сигнального каскада циклин D1 — CDK4/6 — Rb, будь то сбой во всём пути или его отдельных компонентов, приводят к утрате клеткой нормального контроля над делением [19]. Такая дисрегуляция каждого из звеньев каскада способствует непрерывной пролиферации, что лежит в основе опухолевого роста [4].

Циклин D1 является центральным звеном в опухолевой трансформации клеток молочной железы, опосредованной онкогенами *ras* и *neu*. Известно, что *ras* активирует транскрипцию гена циклина D1 (*CCND1*) через сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), а *neu*, находящийся выше в этом каскаде, действует аналогично [14]. Модели на мышах с полным удалением *CCND1* продемонстрировали, что в его отсутствие оба онкогена теряют способность запускать злокачественные изменения в тканях молочной железы [19]. При этом в эпителиальных клетках активация *ras* или *neu* сопровождается ростом уровня мРНК только циклина D1, тогда как экспрессия циклинов D2 и D3 не изменяется. Эти данные указывают на исключительную зависимость сигнальных путей *ras* и *neu* от циклина D1 в контроле клеточного цикла, что объясняет его центральную роль в процессе канцерогенеза.

Таблица 1. Результаты завершённых исследований III фазы, направленных на преодоление резистентности к терапии HR+/HER2– РМЖ

Table 1. Results of completed phase III studies aimed at overcoming resistance to therapy in HR+/HER2– breast cancer

Название исследования/идентификатор NCT	Дизайн	Исследуемая терапия/мишень (лекарственный режим)	Фаза исследования	Ключевые критерии включения	Первичные конечные точки	Статус набора	Главные результаты
A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer (MONARCH 2)/ NCT02107703	РДСПК ¹	абемациклиб + фульвестрант vs. фульвестрант Мишень: CDK4/6	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– мРМЖ Прогрессирование на фоне нестероидной ЭТ (ИА) Исключение: предшествующая терапия любым CDK4/6i или фульвестрантом <p>Важно: Исследование проводилось до эры применения CDK4/6i в первой линии</p>	PFS	Завершено (n = 669)	<ul style="list-style-type: none"> Значимое улучшение PFS: медиана 16,4 vs 9,3 месяцев (HR = 0,553) Улучшение общей выживаемости (OS): медиана 46,7 vs 37,3 месяцев (HR = 0,757) <p>Статус: положительное. Стандарт терапии 2-й линии для HR+/HER2– мРМЖ</p>
Study of Efficacy of Ribociclib After Progression on CDK4/6 Inhibition in Patients With HR+ HER2– Advanced Breast Cancer (MAINTAIN)/ NCT02632045	РДСПК ¹	рибоциклиб + фульвестрант vs. плацебо/ фульвестрант Мишень: CDK4/6 (продолжение/смена CDK4/6i после прогрессирования на терапии другим препаратом этого класса)	II	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– мРМЖ Прогрессирование на любом CDK4/6i в комбинации с ЭТ ≤ 1 химиотерапии в метастатической стадии. <p>Концепция: оценка эффективности смены CDK4/6i (на рибоциклиб) в комбинации с фульвестрантом после прогрессирования на терапии другим препаратом этого класса</p>	PFS	Завершено (n = 119)	<ul style="list-style-type: none"> PFS: HR = 0,57 (43% снижение риска) Медиана PFS: 5,3 мес vs 2,8 мес 12-месячная PFS: 24,6% vs 7,4% <p>Заключение: первое РКИ, доказавшее эффективность смены CDK4/6i после прогрессирования</p>
Abemaciclib (LY2835219) Plus Fulvestrant Compared to Placebo Plus Fulvestrant in Previously Treated Breast Cancer (postMONARCH)/ NCT05169567	РДСПК ¹	абемациклиб + фульвестрант vs. плацебо + фульвестрант Мишень: CDK4/6 (стратегия продолжения класса CDK4/6i)	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– мРМЖ Прогрессирование после предшествующей терапии CDK4/6i 1–2 линии предыдущей системной терапии в метастатической стадии 	PFS	Завершено (n = 348)	<p>PFS: 5,6 мес. vs 3,9 мес. (HR = 0,67).</p> <p>Заключение: подтверждение эффективности стратегии смены CDK4/6i в крупном исследовании III фазы</p>
Phase 3 Trial of Elacestrant Versus Standard of Care for the Treatment of ER+/HER2– Advanced Breast Cancer (EMERALD))/ NCT03778931	РОАК ²	элацестрант vs. стандартная ЭТ Мишень: ESR1 (селективный антагонист и деградер рецептора эстрогена)	III	<ul style="list-style-type: none"> ER+/HER2– мРМЖ 1–2 линии предшествующей терапии, включая обязательное лечение CDK4/6i Стратификация по наличию мутаций ESR1 и предшествующей терапии фульвестрантом. <p>Концепция: оценка эффективности селективного деградера рецептора эстрогена (SERD) у пациентов с резистентностью к предыдущей ЭТ, включая CDK4/6i</p>	PFS	Завершено (n = 477)	<ul style="list-style-type: none"> PFS в подгруппе ESR1m: HR = 0,55 (45% снижение риска) PFS в общей популяции: HR = 0,70 (30% снижение риска). <p>Заключение: первый пероральный SERD, показавший эффективность у пациентов с резистентностью к CDK4/6i, особенно при мутациях ESR1</p>

Название исследования/идентификатор NCT	Дизайн	Изучаемая терапия/мишень (лекарственный режим)	Фаза исследования	Ключевые критерии включения	Первичные конечные точки	Статус набора	Главные результаты
Capivasertib + Fulvestrant vs Placebo + Fulvestrant as Treatment for Locally Advanced (Inoperable) or Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer (CAPitello-291)/NCT04305496	РДСПК ¹	капивасертиб + фульвестрант vs. плацебо/фульвестрант Мишень: АКТ	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2- местнораспространенный/мРМЖ Рецидив/прогрессирование во время или после терапии ИА Допускалось предшествующее лечение CDK4/6i 	PFS в общей популяции и в подгруппе с альтерациями в пути АКТ/PIK3CA/PTEN	Активно, набор завершен (n = 708)	<ul style="list-style-type: none"> PFS в общей популяции: HR = 0,60 (40% снижение риска) PFS в подгруппе с альтерациями АКТ-пути: HR = 0,50 (50% снижение риска). Заключение: первый ингибитор АКТ, показавший эффективность у пациентов с резистентностью к ЭТ, включая предлеченных CDK4/6i
Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole, Based on Prior Endocrine Therapy, in Patients With PIK3CA Mutant, HR+, HER2- Advanced Breast Cancer Who Have Progressed on or After Prior Treatments (BYLieve)/NCT03056755	МОН ³	<ul style="list-style-type: none"> Когорта А (после CDK4/6i + ИА): алпелисиб + фульвестрант Когорта В (после CDK4/6i + фульвестрант): алпелисиб + летрозол Когорта С (после ИА, последняя линия — ХТ или ЭТ) Мишень: PI3Kα	II	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2-, PIK3CA-мутантный мРМЖ Обязательное прогрессирование после терапии CDK4/6i + ЭТ Когорта С (только после ЭТ) исключена из данного анализа как нерелевантная 	6-месячная (ORR)	Завершено (n = 127)	Достигнута первичная конечная точка: 53,8% пациентов без прогрессирования через 6 месяцев. Заключение: подтверждена эффективность алпелисиба у пациентов с PIK3CA-мутацией и резистентностью к CDK4/6i

¹ РДСПК — рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование;

² РОАК — рандомизированное, открытое, активно-контролируемое исследование;

³ МОН — многоцентровое, открытое, несравнительное исследование.

Исследования на мышиных моделях показали, что CDK4, в отличие от циклина D1, не является необходимым для нормального развития эпителия молочной железы. Однако его функция становится критически важной при развитии опухолей, индуцированных онкогеном *ErbB-2*. При полном отсутствии CDK4 опухоли и предопухолевые гиперпластические изменения не формировались, что полностью повторяет фенотип мышей с удалённым циклином D1. Параллельные эксперименты с линией мышей, у которых нормальный ген циклина D1 был заменён на киназно-неактивный вариант, способный связывать CDK4, дали тот же результат — полную устойчивость к опухолям. Эти данные убедительно демонстрируют, что именно киназная активность комплекса циклин D1 — CDK4 является обязательным условием для реализации онкогенного потенциала *ErbB-2* в ткани молочной железы [20].

Путь циклин D1 — CDK4/6 часто гиперактивирован при HR+ РМЖ. В нормальной эпителии молочной железы эстроген, связываясь с рецептором ERα, активирует транскрипцию *CCND1*, который является ключевым медиатором митогенного сигнала ER [21]. Повышенная экспрессия циклина D1 приводит к избыточной активации CDK4/6, что нарушает контроль перехода клетки от фазы G1 к S и усиливает пролиферативный ответ на гормональную стимуляцию, способствуя росту и прогрессированию опухоли. Именно

поэтому высокая активность каскада циклин D1 — CDK4/6 — Rb особенно характерна для ER+ фенотипа РМЖ, где эстроген-зависимая пролиферация играет ключевую роль [22,23]. В трансформированных клетках эстроген действует как митоген, стимулируя накопление клеточной массы и обеспечивая критический переход из фазы G1 в S [24,25]. При этом на регуляцию экспрессии циклина D1 влияют не только ER-сигналы, но и активация определённых сигнальных путей факторов роста, в первую очередь PI3K — АКТ — mTOR, а также RAS — MEK — ERK, что обеспечивает интеграцию различных митогенных стимулов, которые сходятся на активации оси циклин D1 — CDK4/6 [26]. Кроме того, циклин D1 способен взаимодействовать с α-изоформой ER посредством белково-белковых взаимодействий (PPI; от англ. *protein — protein interactions*), активируя транскрипцию эстроген-зависимых генов даже в отсутствие специфического лиганда [21]. Этот CDK4/6-независимый механизм может способствовать развитию резистентности к эндокринной терапии. Данное предположение подтверждается исследованиями *in vitro* на тамоксифен-резистентных клеточных линиях РМЖ, где подавление экспрессии циклина D1 с помощью малых интерферирующих РНК восстанавливает чувствительность к тамоксифену [27].

Важнейшим фактором, определяющим ответ на терапию CDK4/6i, является статус Rb. Клеточные линии РМЖ,

Таблица 2. Активные клинические исследования, направленные на преодоление резистентности к терапии HR+/HER2– мРМЖ

Table 2. Active clinical trials aimed at overcoming resistance to therapy in HR+/HER2– metastatic breast cancer

Название исследования/идентификатор NCT	Дизайн	Исследуемая терапия/мишень (лекарственный режим)	Фаза исследования	Ключевые критерии включения	Первичные конечные точки	Предварительные результаты
Phase III Study to Assess Camizestrant (AZD9833+) CDK4/6 Inhibitor in HR+/HER2– MBC With Detectable ESR1m Before Progression (SERENA-6)/ NCT04964934	РДСПК1	камизестрант + CDK4/6i Мишень: ESR1 (для пациентов с активирующими мутациями ESR1)	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– мРМЖ, получающие 1-ю линию терапии ИА + CDK4/6i Выявление мутации ESR1 в жКДНК после начала лечения, но до прогрессирования Концепция: оценка проактивного перехода с ИА на SERD (камизестрант) при раннем выявлении резистентности	PFS	Оцениваются возможности проактивного перехода на камизестрант при выявлении мутации ESR1 в процессе лечения
A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Inavolisib Plus Fulvestrant Compared With Alpelisib Plus Fulvestrant in Participants With HR-Positive, HER2-Negative, PIK3CA Mutated, Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Post CDK4/6i and Endocrine Combination Therapy (INAVO121)/NCT05646862	MPO2	инаволисиб + фулвезтрант vs. алпелисиб + фулвезтрант Мишень: PI3Kα (инаволисиб — селективный ингибитор; алпелисиб — α-селективный ингибитор)	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– местно-распространенный/ мРМЖ Мутация PIK3CA Прогрессирование во время/после терапии CDK4/6i Концепция: прямое сравнение эффективности и безопасности двух ингибиторов PI3Kα (инаволисиб vs. алпелисиб) в комбинации с фулвезтрантом у пациентов с резистентностью к CDK4/6i	PFS, OS	Ожидаются результаты исследования
Gedatolisib Plus Fulvestrant With or Without Palbociclib vs Standard-of-Care for the Treatment of Patients With Advanced or Metastatic HR+/HER2– Breast Cancer (VIKTORIA-1)/ NCT05501886	PO-3Г	гетатолисиб + фульвезтрант ± палбоциклиб Мишень: PI3K/mTOR (гетатолисиб)	III	<ul style="list-style-type: none"> HR+/HER2– местно-распространенный/ мРМЖ Прогрессирование после терапии CDK4/6i Стратификация по статусу мутаций PIK3CA и ESR1 	PFS	Исследование продолжается
Fulvestrant, Palbociclib and Erdafitinib in ER+/HER2–/FGFR-amplified Metastatic Breast Cancer/ NCT03238196	OOP4	эрдафитиниб + фульвезтрант + палбоциклиб Мишень: FGFR	Ib	<ul style="list-style-type: none"> ER+/HER2–, FGFR-амплифицированный мРМЖ Прогрессирование после терапии ИА 	CBR	Ожидаются результаты исследования

¹ РДСПК — рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование;² MPO — многоцентровое, рандомизированное, открытое исследование;³ PO-3Г — рандомизированное, открытое, 3-групповое исследование;⁴ OOP — одностороннее, открытое исследование.

позитивные по ER+ и HER2+, как правило, демонстрируют фосфорилированный, то есть активный, Rb [28]. С другой стороны, опухоли базального типа ассоциированы с потерей экспрессии и/или активности Rb, при этом клеточная пролиферация при данном фенотипе зависит от активации других сигнальных путей [29]. Например, циклин E,

гиперэкспрессия которого часто наблюдается в базальных опухолях, ассоциируется с менее благоприятным прогнозом [22]. По всей видимости, циклин E может играть роль альтернативного драйвера фосфорилирования Rb, позволяя клеткам переходить в фазу S, даже когда комплекс циклин D1 — CDK4/6 заблокирован [22]. Потеря или инактивация Rb,

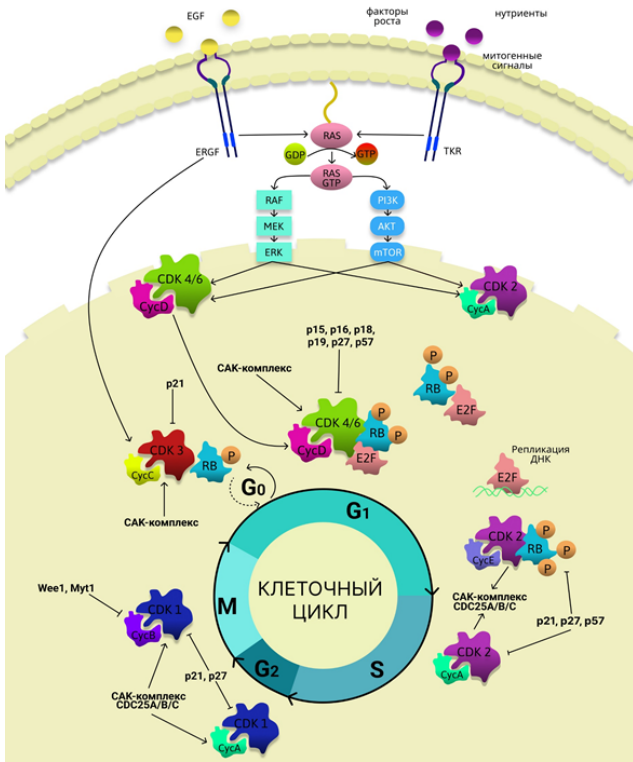


Рисунок 1. Регуляция клеточного цикла при РМЖ

Figure 1. Cell cycle regulation in breast cancer

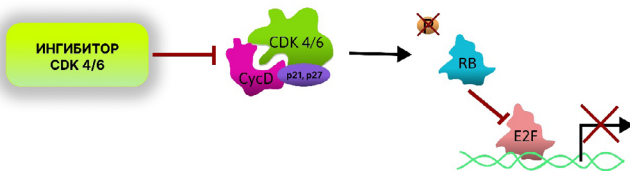


Рисунок 2. Классический механизм действия ингибиторов CDK4/6

Figure 2. Classic mechanism of action of CDK4/6 inhibitors

которая способствует прогрессии клеточного цикла, редко встречается в ER+ опухолях, чаще характерна для базального фенотипа и связана с резистентностью к эндокринной терапии (тамоксифену и фулвестранту) [30].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ CDK4/6

Остановка клеточного цикла и состояние «подобное старению»

CDK4/6i обладают высокой селективностью и подавляют активность своих мишеней, связываясь с их АТФ-связывающими доменами [31]. Это приводит к остановке клеточного цикла на стадии G1, что было продемонстрировано в культуре Rb-положительных люминальных клеток РМЖ (рис. 1). Помимо антипролиферативного эффекта, данные препараты могут индуцировать ряд внутриклеточных изменений, характерных для фенотипа старения: увеличение размеров, морфологические перестройки и повышение активности β-галактозидазы [32]. Формирование «подобного старению» состояния (от англ. *senescence-like state*), как правило, зависит от активности белка Rb, однако

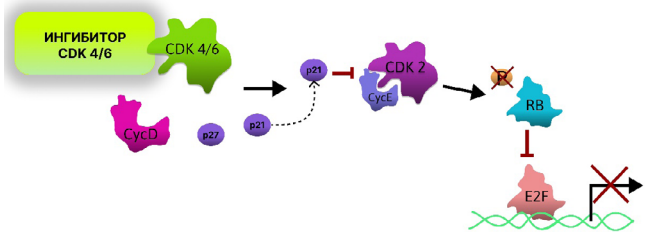


Рисунок 3. Механизм действия ингибиторов CDK4/6: «непрямое воздействие» на CDK2

Figure 3. Mechanism of action of CDK4/6 inhibitors: “indirect action” on CDK2

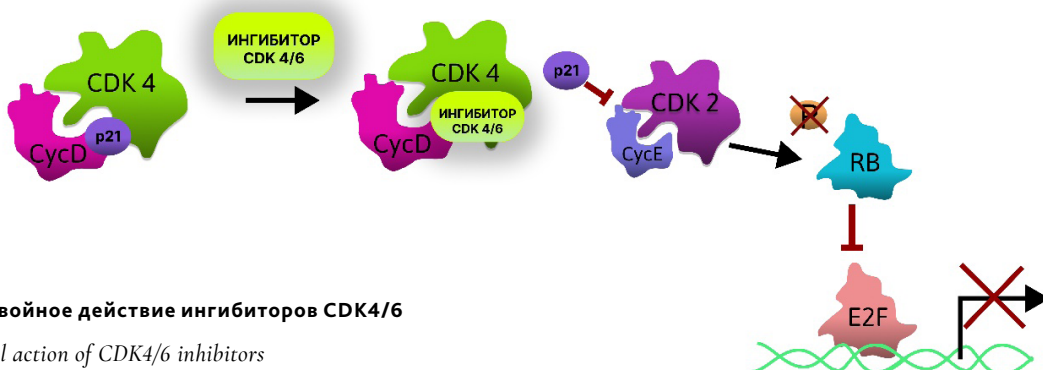


Рисунок 4. Двойное действие ингибиторов CDK4/6

Figure 4. Dual action of CDK4/6 inhibitors

также может быть связано с угнетением фосфорилирования других мишеней, включая транскрипционный фактор FOXM1 и ДНК-метилтрансферазу DNMT1 [33,34].

Механизм действия CDK4/6i может различаться в зависимости от конкретного соединения. Так, абемациклиб в более высоких концентрациях способен не только блокировать клеточный цикл на стадии G1, но также вызывать задержку в G2-фазе и индукцию апоптоза [35]. Эти эффекты, вероятно, связаны с его дополнительным влиянием на ряд киназ, включая семейство серин/треонин-специфичных протеинкиназ PIM (от англ. *proviral integration site for Moloney murine leukemia virus*), а также, предположительно, на CDK9 и CDK2 [36,37]. Несмотря на различия в спектре фармакологического действия, все три ингибитора демонстрируют наибольшую эффективность при наличии функционального белка Rb [38].

Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов действия CDK4/6i, особенности их фармакологического действия продолжают уточняться. Так, в работе Guiley было обнаружено, что остановка клеточного цикла под действием этих препаратов может происходить не напрямую, но и опосредованно — через не прямое подавление CDK2 (рис. 3) [39]. Авторы предложили модель, согласно которой CDK4/6i связываются преимущественно с неактивными мономерными формами этих киназ, тем самым стабилизируя их неактивную конформацию и предотвращая образование активных гетеродимерных комплексов с циклином D. Это, в свою очередь, препятствует секвестрации ингибиторов p21 и p27 в эти комплексы. Высвобожденный p21 эффективно ингибирует активность CDK2, что и является ключевым событием, приводящим к остановке клеточного цикла.

Дальнейшие исследования, проведенные Pask, демонстрируют, что CDK4/6i реализуют своё действие через два взаимодополняющих механизма: быстрое снижение уровня фосфорилированного Rb за счёт прямого ингибирования CDK4/6, а также дестабилизацию комплекса CDK4 — циклин D — p21. В результате этого высвобождается p21, который, в свою очередь, ингибирует CDK2. При этом сам p21 действует некаталитически, выступая в роли стехиометрического ингибитора (рис. 3) [40]. Указанный эффект оказался специфичным именно для CDK4 и p21, но не наблюдался для CDK6 и p27.

Эпигенетическая перестройка

В фибробластах старение — как естественное, так и вызванное онкогенами — сопровождается перестройкой хроматина: формируются SAHF-очаги и активируются энхансеры, влияющие на экспрессию генов [41]. Поскольку CDK4/6i индуцируют клеточное старение в чувствительных опухолевых клетках, они вызывают схожие изменения в люминальных клетках РМЖ — как *in vitro*, так и в опухолевых клетках пациентов. Эти препараты перепрограммируют ландшафт активных энхансеров в зависимости от Rb [42].

Во время как промоторы генов клеточного цикла подавляются, некоторые межгенные и интронные участки становятся активными, приобретая маркировку H3K27ac. Эти области связаны с дифференцировкой, устойчивостью к апоптозу и иммуногенностью опухоли. За их активацию отвечают транскрипционные факторы AP-1, уровень и активность которых растут после терапии. Похожая роль AP-1 отмечена и в стареющих нормальных клетках. Остаётся открытым вопрос: насколько в этот процесс вовлечены рецепторы эстрогенов и как комбинированная терапия с эндокринными препаратами влияет на эпигенетический профиль.

Антиапоптотические эффекты

Хотя CDK4/6i могут вызывать состояние, похожее на клеточное старение, однако данные внутриклеточные эффекты не всегда приводят к гибели клеток РМЖ. Напротив, имеются данные, что такие препараты подавляют апоптоз, что связано с активацией антиапоптотических генов, например, Bcl-Xl [42]. Ингибиторы Bcl-xL или Bcl-2 могут восстановить чувствительность опухоли к апоптозу, особенно если их комбинировать с ингибиторами CDK4/6 и гормональной терапией [43]. Тем не менее, некоторые исследования демонстрируют способность CDK4/6i реализовывать гибель ER-позитивных клеток РМЖ [9].

Аутофагия

Комплекс циклин D1 — CDK4/6 подавляет аутофагию как в нормальных эпителиальных клетках молочной железы, так и в их трансформированных формах [44]. При ингибировании CDK4/6, как показали исследования, возрастает активность аутофагических процессов [45]. В эксперименте *in vitro* сочетание ингибитора аутофагии гидроксихлорохина (HCQ) с низкой дозой палбоциклиба оказалось значительно эффективнее монотерапии палбоциклибом. Данная комбинация вызывала стойкое торможение роста опухоли, необратимую остановку клеточного цикла в фазе G1, повышение уровня активных форм кислорода (ROS) и усиление клеточного старения, при этом совокупность этих изменений не приводила к активации апоптоза. Полученные данные указывают на выраженный синергетический эффект совместного ингибирования CDK4/6 и аутофагии.

МЕХАНИЗМЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНГИБИТОРАМ CDK4/6

Повышенная экспрессия CDK4/6

В ходе экспериментов с использованием ингибитора CDK4/6 LY5219 на ER-позитивных клетках РМЖ была идентифицирована значительная амплификация гена CDK6,

наблюдавшаяся после воздействия субстанции [46]. Это привело к сверхэкспрессии CDK6, что, в свою очередь, потребовало чувствительности клеток РМЖ к ингибированию CDK4/6 и эскалации дозы LY5219 для эффективного подавления клеточной пролиферации. При снижении уровня CDK6 в чувствительность к LY5219 восстанавливалась, что подчеркивает важность данного протеина в развитии лекарственной устойчивости. Экспериментально индуцированная сверхэкспрессия CDK6 подтвердила его ключевую роль в формировании резистентности к терапии, открывая новые перспективы для понимания механизмов адаптации клеток к CDK4/6-ингибиторам.

Сверхэкспрессия CDK6 не только способствует резистентности к ингибиторам CDK4/6, но также приводит к снижению экспрессии ER и рецепторов к прогестерону (PR). Исследования демонстрируют, что эффективность CDK4/6i в клетках РМЖ находится в зависимости от уровня экспрессии ER [47].

Снижение экспрессии ER и PR после развития резистентности также наблюдалось в биопсийных образцах опухолей пациентов, ранее получавших терапию ингибиторами CDK4/6 [48]. Важно отметить, что в данном исследовании устойчивость к фулвестранту (антагонисту ER, не обладающему агонистической активностью) коррелировала с амплификацией CDK6. Это указывает на то, что CDK6-опосредованные механизмы могут нарушать работу не только CDK4/6i, но и других классов препаратов, нацеленных на эстроген-рецепторные сигнальные пути.

Точные молекулярные механизмы, посредством которых сверхэкспрессия CDK6 способствует устойчивости к ингибиторам CDK4/6, остаются предметом дальнейших исследований. Известно, что CDK6 может выполнять киназонезависимые функции, такие как регуляция транскрипции и клеточной дифференцировки. Однако наблюдаемая дозозависимая связь между инактивацией Rb и подавлением пролиферации указывает, что именно каталитическая активность CDK6 критична для преодоления терапевтического воздействия.

Важно отметить, что сверхэкспрессия CDK4 на моделях клеточных культур РМЖ не наблюдалась. Более того, амплификация гена *Cdk4*, не приводила к формированию устойчивости к ингибитору [47], напротив, в устойчивых клетках отмечалось снижение экспрессии CDK4. Это предполагает, что на чувствительность к терапии могут влиять партнерские циклины или другие компоненты комплекса. Например, CDK6 может преимущественно связываться с циклином D3, и такой комплекс оказывается более устойчивым к терапии, чем комплекс CDK4 — циклин D1. Кроме того, активация CDK4 зависит от фосфорилирования p27, который функционирует как молекулярный регулятор включения/выключения активности комплекса.

В исследовании *Priyank Patel* было показано, что усиление фосфорилирования p27 способно ингибировать CDK4 и модулировать активность комплекса циклин D —

CDK4 — p27, что может способствовать повышенной устойчивости клеток РМЖ к палбоциклибу [49].

Таким образом, даже при ингибировании CDK4/6 формирование резистентности в клетках опухоли происходит за счет следующих механизмов: сверхэкспрессии CDK6, снижения уровня экспрессии CDK4 и перестройки сигнальных комплексов.

Потеря экспрессии ER

Опухолевая прогрессия ER+ РМЖ во многом зависит стимулирующего влияния эстрадиола и его метаболитов на ER. Блокада ER приводит к снижению жизнеспособности трансформированных клеток и остановке клеточного цикла в фазе G1 [50]. Как уже отмечалось, стимуляция ER способствует пролиферации эстрогензависимых генов, повышению уровня циклина D1 и активации множества сигнальных путей, в конечном итоге приводя к увеличению активности CDK4/6, как было описано ранее [51]. В связи с этим эндокринная терапия, включающая в себя необратимые антагонисты ER (фулвестрант), модуляторы ER (тамоксифен) и ингибиторы ароматазы (AI), назначается в комбинации с ингибиторами CDK4/6, что широко используется в лечении прогрессирующего ER+ РМЖ [52].

Потеря или снижение экспрессии ER сопровождается уменьшением экспрессии циклина D1, что способствует развитию резистентности к ингибиторам CDK4/6 [53]. Например, резистентность к абемациклибу наблюдалась в доклинических испытаниях и была связана со снижением экспрессии ER, PR и циклина D1.

Также было установлено, что люминальные опухоли с активирующей мутацией в гене *Esr1* устойчивы к эндокринной терапии. Однако CDK4/6i эффективны независимо от наличия такой мутации [54]. Тем не менее, со временем опухоли находят способы обхода терапии, становясь резистентными даже к ингибиторам CDK4/6.

Путь циклин D1 — CDK4/6 — Rb

Потеря функции Rb, вызванная различными генетическими аномалиями, рассматривается как врожденный или приобретенный механизм резистентности, что было продемонстрировано в доклинических исследованиях и клинических наблюдениях [55,56]. В опухолевых клетках, ставших устойчивыми к палбоциклибу, было обнаружено, что причиной резистентности является потеря экспрессии Rb, при этом воссоздание экспрессии Rb приводило к восстановлению чувствительности к CDK4/6i [57]. Более широкий анализ пути Rb-E2F в клетках РМЖ показал, что резистентность к палбоциклибу может быть опосредована и другими компонентами этого пути. Исследования *Luca Malorni* продемонстрировали, что повышенная экспрессия как E2F1, так и E2F2 может вызывать потерю Rb, что может быть предиктивным маркером чув-

ствительности клеточных линий к палбоциклибу при терапии люминального РМЖ [9]. В клинических условиях исследователи секвенировали соматические геномные мутации трех образцов HR+ РМЖ до и после развития лекарственной устойчивости к CDK4/6i. В результате было установлено, что мутации Rb, преимущественно по типу аллельной замены или делеции экзона, были идентифицированы только в опухолевых образцах после возникновения лекарственной устойчивости к палбоциклибу [58]. Несколько исследований продемонстрировали, что потеря Rb может сопровождаться активацией альтернативного внутриклеточного пути — циклин D1 — CDK4/6, что приводит к развитию приобретенной резистентности действию CDK4/6i [59]. Эти наблюдения предполагают, что несмотря на потерю Rb, прогрессирование клеточной пролиферации продолжается за счет активации обходных механизмов регуляции, а возможное ингибирование этих альтернативных осей в сочетании с ингибиторами CDK4/6 может быть эффективной стратегией преодоления резистентности.

Потеря экспрессии FZR1

Развитие резистентности к ингибиторам CDK4/6 может быть опосредовано не только прямой потерей Rb, но тесно связанного с ним комплекса APC/C (от англ. *Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome*) [55]. Активация убиквитинлигазы APC/C на переходе из G1 в S-фазу клеточного цикла критически зависит от ко-активатора FZR1. Функционально этот активный комплекс (APC/C^{M^R1}) работает в одной сети с Rb, опосредуя деградацию ключевых онкогенных белков, таких как SKP2, и тем самым поддерживая остановку клеточного цикла. Однако потеря FZR1 приводит к нарушению функции всего комплекса APC/C [60]. Это нарушение, в свою очередь, вызывает накопление белка SKP2, который опосредует деградацию p27, что приводит к гиперактивации CDK. В результате данная гиперактивация вызывает гиперфосфорилирование и инактивацию оставшегося интактного Rb, что в конечном итоге и обуславливает развитие устойчивости к терапии. Таким образом, утрата FZR1 представляет собой альтернативный механизм резистентности, который опосредованно, через дестабилизацию системы протеолитической деградации, приводит к функциональному выключению пути Rb.

Амплификация p16

Белок p16 (p16INK4a) является ключевым регулятором клеточного цикла и естественным ингибитором комплексов CDK4/6 — циклин D1, выполняя функцию опухолевого супрессора [61]. Однако в клинической практике высокий уровень экспрессии p16 рассматривается как маркер высокой биологической агрессивности опухоли и неблагоприятного прогноза [62]. В ходе выполнения клиниче-

ского исследования II фазы по изучению эффективности монотерапии палбоциклибом люминального РМЖ (n = 37) было выявлено, что сверхэкспрессия p16 у пациенток с потерей Rb ассоциировалась с развитием резистентности к ингибиторам CDK4/6. При этом низкий уровень экспрессии p16 не приводил к улучшению клинических исходов у пациенток с положительным статусом Rb [63,64]. Предполагаемый механизм заключается в том, что сверхэкспрессия p16 подавляет активность CDK4 и экспрессию циклина D1, что снижает или полностью устраняет эффект терапии. В настоящее время остаётся неясным, существует ли функциональная связь между амплификацией гена *CDKN2A*, кодирующего p16, и потерей экспрессии Rb при развитии резистентности к ингибиторам CDK4/6. Дальнейшие исследования, направленные на выявление механистической связи между p16 и Rb, могут способствовать преодолению приобретённой резистентности к этой группе препаратов.

Активация PI3K — АКТ — mTOR

Сигнальный путь PI3K — АКТ — mTOR является ключевую роль в передаче сигнала внутри клетки и регулирует её рост, выживание и обмен веществ. Генетические альтерации, ведущие к гиперактивации этого каскада, являются одними из наиболее распространенных при злокачественных новообразованиях, включая РМЖ, где они встречаются примерно в 60% случаев [65]. При люминальном фенотипе РМЖ транскрипционная активность ER может быть усилена активацией каскада PI3K — АКТ — mTOR, который способствует возникновению резистентности к эндокринной терапии. Кроме того, активация PI3K — АКТ — mTOR может повышать стабильность комплекса CDK4/6, тем самым снижая эффективность его ингибирования.

Важным негативным регулятором пути PI3K — АКТ является белок PTEN, кодируемый геном-супрессором опухолевого роста. Потеря экспрессии или инактивирующей мутации часто встречается при солидных опухолях различных локализаций. Основная функция белка PTEN — подавлять онкогенный сигнальный путь PI3K/АКТ. Когда PTEN активен, он блокирует этот путь, что приводит к остановке клеточного цикла и прекращению деления клетки [66]. Снижение экспрессии PTEN представляет собой ключевой механизм резистентности к таргетной терапии. При анализе биоптатов у больных РМЖ, получавших комбинацию рибоциклиба и летрозолола было установлено, что потеря экспрессии PTEN, ассоциированная с увеличением активности АКТ, снижением экспрессии p27 и гиперэкспрессией CDK4 и CDK2, повышает устойчивость к ингибированию CDK4/6 [67]. Аналогичным образом, инактивация гена *PTEN* также придавала устойчивость к воздействию алпелисиба в клеточных моделях РМЖ [68]. Следовательно, потеря функции PTEN может вызвать двойную резистентность к CDK4/6i и ингибиторам PI3K [69].

Таблица 3. Механизмы резистентности к ингибиторам CDK4/6 при HR+/HER2– РМЖ

Table 3. Mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in HR+/HER2– breast cancer

Механизм резистентности	Тип резистентности	Молекулярная основа	Клинические корреляты/Биомаркеры	Потенциальные стратегии преодоления
Повышенная экспрессия CDK6 и альтерации в системе CDK/циклин	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> • Амплификация гена CDK6 • Снижение экспрессии CDK4 • Усиление фосфорилирования p27 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение экспрессии ER и PR в биопсийных образцах после терапии • Устойчивость к фулвестранту коррелировала с амплификацией CDK6 	<ul style="list-style-type: none"> • Таргетинг CDK6 (селективные ингибиторы) • Ингибирование нижестоящих мишеней (CDK2)
Потеря экспрессии ER	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение/потеря экспрессии ER • Снижение экспрессии циклина D1 • Наличие активирующих мутаций в гене ESR1 (резистентность к ЭТ) 	<ul style="list-style-type: none"> • Резистентность к ЭТ (фулвестрант, ИА) • Развитие резистентности к CDK4/6i вторично и обусловлено потерей мишени 	<ul style="list-style-type: none"> • Переход на химиотерапию • Таргетная терапия, не зависящая от ER-статуса (ингибиторы PI3K, AKT) • Новые классы SERD
Потеря функции белка Rb и активация пути E2F	Врожденная/приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации гена RB1 (делеции, аллельные замены) • Потеря экспрессии белка Rb • Повышенная экспрессия E2F1/E2F2 • Активация альтернативных путей пролиферации 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации RB1, выявленные при секвенировании после развития резистентности • Восстановление экспрессии Rb приводило к восстановлению чувствительности 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование нижестоящих мишеней (ингибиторы CDK2, E2F) • Комбинация с химиотерапией
Потеря экспрессии FZR1 и нарушение работы комплекса APC/C	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение/потеря экспрессии FZR1 • Нарушение активации комплекса APC/C • Накопление SKP2 • Деградация p27 и гипер-активация CDK 	<ul style="list-style-type: none"> • Функциональная инактивация пути Rb несмотря на нормальную экспрессию белка 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование накопленного SKP2 • Стабилизация p27
Амплификация p16 (CDKN2A)	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> • Сверхэкспрессия белка p16 • Амплификация гена CDKN2A • Подавление активности CDK4 и экспрессии циклина D1 	<ul style="list-style-type: none"> • Сверхэкспрессия p16 ассоциирована с резистентностью специфически у пациентов с потерей Rb • Маркер биологической агрессивности опухоли 	<ul style="list-style-type: none"> • Таргетная терапия, не зависящая от пути CDK4/6-Rb (ингибиторы PI3K, AKT, CDK2)
Активация пути PI3K — AKT — mTOR и потеря PTEN	Врожденная и приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> • Активирующие мутации PIK3CA • Потеря/инактивация PTEN • Гиперактивация AKT/mTOR Следствие: повышение стабильности CDK4/6, снижение p27, гиперэкспрессия CDK2 	<ul style="list-style-type: none"> • Может повышать стабильность комплекса CDK4/6, снижая эффективность ингибирования • Двойная резистентность к CDK4/6i и ингибиторам PI3K (при потере PTEN) 	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинация с ингибиторами AKT (капивасертиб) • Комбинация с ингибиторами PI3K (алпелисиб) и CDK4/6 (рибоциклиб) • Таргетинг нижестоящих мишеней (CDK2)
Гиперактивация FGFR-сигналинга	Врожденная и приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> • Амплификация FGFR1 • Активирующие мутации FGFR2 (N550K, M538I) • Активация путей PI3K — AKT — mTOR и RAS — MEK — ERK • Повышение уровня циклина D1 и CDK4/6 • Ядерное взаимодействие FGFR1-ERα 	<ul style="list-style-type: none"> • Резистентность к ЭТ (фулвестрант) и комбинации фулвестрант/палбоциклиб • Агрессивный фенотип опухоли с повышенными миграционными свойствами 	<ul style="list-style-type: none"> • Комбинация с ингибиторами FGFR (эрдафитиниб, лутцитаниб) • Тройная комбинация: ингибитор FGFR (эрдафитиниб) + фулвестрант + палбоциклиб, вызывающая регрессию опухолей на доклинических моделях
Дисрегуляция пути Hippo и активация эффекторов YAP/TAZ	Приобретенная	<ul style="list-style-type: none"> • Инактивация FAT1 • Дисрегуляция пути Hippo • Накопление и активация транскрипционных ко-активаторов YAP/TAZ • Прямая активация транскрипции гена CDK6 YAP/TAZ 	<ul style="list-style-type: none"> • Выявлена в геномном анализе опухолей после развития резистентности к CDK4/6i • Ассоциирована со значительным увеличением экспрессии CDK6 	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование CDK6 как ключевого эффектора активации YAP/TAZ

Гиперактивация FGFR

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR; от англ. Fibroblast Growth Factor Receptor) представляют собой трансмембранные белки, которые активируются при связывании лигандов фактора роста фибробластов (FGF; от англ. Fibroblast Growth Factor). Они регулируют ключевые клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка и выживание, за счет активации внутриклеточных сигнальных путей [70]. Активирующие мутации или амплификация гена *FGFR* ассоциированы с повышением ответа на стимуляцию FGF, что нарушает нормальные регуляторные механизмы. Это происходит за счет повышения уровня циклина D1 и CDK4/6, что способствует опухолевой прогрессии при РМЖ [71]. Ключевым следствием гиперактивации FGFR является стимуляция промитогенных сигнальных путей. Так, в клеточных линиях РМЖ с избыточной экспрессией FGFR1 наблюдалась гиперактивация PI3K — AKT — mTOR и RAS — MEK — ERK, приводящая к усилению пролиферации и повышению миграционных свойств опухолевых клеток [72]. Важную роль амплификация FGFR1 играет в поддержании пролиферации ER+ опухолей при эндокринной терапии. В условиях отсутствия эстрогена FGFR1 связывается с ER α в ядре и регулирует ER-зависимую транскрипцию. Доклинические исследования подтверждают, что комбинированное применение фулвестранта и ингибитора FGFR (луцитаниба) сильнее ингибирует рост клеток и PDX-моделей ER+/FGFR1-амплифицированного РМЖ, чем каждый препарат по отдельности [73]. Более того, в экспериментах *in vitro* показано, что амплификация FGFR1 способствует формированию устойчивости к эстрогеновой депривации, фулвестранту и комбинации фулвестрант/палбоциклиб, что связано с активацией сигнальных путей клеточного цикла. Этот эффект удается преодолеть комбинированной терапией: в доклинических PDX-моделях ER+/FGFR1-амплифицированного РМЖ у мышей добавление ингибитора FGFR (эрдафитиниб) к терапии фулвестрант/палбоциклиб вызывало выраженные регрессии опухолей. Помимо амплификации FGFR1 в резистентных формах ER+ метастатического РМЖ выявлены активирующие мутации FGFR2 (N550K и M538I). Они индуцировали устойчивость клеток к фулвестранту, палбоциклибу и их комбинации за счёт гиперактивации сигнальных каскадов. Мутация M538I снижала чувствительность к FGFR-ингибиторам, однако при высоких дозах терапия FGFR-ингибиторами позволяла преодолеть резистентность, восстанавливая чувствительность к анти-ER терапии и ингибиторам CDK4/6 [74].

Путь Хиппо

Сигнальный путь Hippo является ключевым регулятором пролиферации, дифференцировки и апоптоза, что особенно актуально в контексте онкогенеза различных ЗНО. В норме этот путь активируется в ответ на различные

стимулы, включая механическое напряжение, высокую клеточную плотность и сигналы из микроокружения [75]. Впоследствии это приводит к фосфорилированию и инактивации ключевых белков, таких как YAP (от англ. Yes-associated protein) и TAZ (от англ. transcriptional co-activator with PDZ-binding motif). В результате этого YAP и TAZ не могут транскрипционно активировать гены, способствующие клеточной пролиферации и выживанию, что в свою очередь подавляет рост опухолей [76]. Однако при ER+ РМЖ путь Hippo часто дисрегулирован, что ассоциировано с резистентностью к терапии. Подтверждение этому было получено в исследовании Zhiqiang Li, где был проведён геномный анализ 348 образцов ER+ РМЖ после лечения CDK4/6i. Полученные данные демонстрируют то, что инактивация FAT1 (от англ. FAT atypical cadherin 1) через сигнальный путь Hippo сопровождалась значительным увеличением экспрессии CDK6. Это, в свою очередь, приводило к накоплению транскрипционных факторов YAP и TAZ на промоторе CDK6, что способствовало неконтролируемой пролиферации клеток и прогрессии опухоли [77]. Таким образом, поскольку активированные YAP и TAZ участвуют в регуляции генов, обеспечивающих выживание клеток, данное нарушение представляет собой новый путь обхода терапевтического действия CDK4/6i и формирование резистентности к терапии при ER+ РМЖ.

Таким образом, резистентность к данному классу препаратов формируется как за счет нарушений в системе регуляции клеточного цикла, так и за счет активации компенсаторных сигнальных путей, формируя в совокупности многоуровневую систему преодоления терапевтического воздействия (ключевые механизмы систематизированы в табл. 3).

ВЫВОД

Регуляция клеточного цикла играет ключевую роль в патогенезе РМЖ, а CDK4/6i демонстрируют значительный потенциал в терапии за счёт воздействия на основные механизмы пролиферации трансформированных клеток. Тем не менее, изучение резистентности к данной группе противоопухолевых лекарственных средств выявило многообразие молекулярных механизмов, лежащих в основе лекарственной устойчивости. Таким образом, преодоление резистентности требует перехода к комбинированной терапии, основанной на рациональном дизайне. Наиболее перспективной представляется стратегия “block and tackle”, направленная на синергичное подавление как канонического пути циклин D1 — CDK4/6 — Rb («блокировать»), так и компенсаторных механизмов («добивать»), описанных в данном обзоре.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Breast cancer. World Health Organization (WHO). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
2. Female Breast Cancer Subtypes. SEER Cancer Stat Facts. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
3. Sotiropoulos C., Pusztai L. Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2009;360(8):790–800. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0801289>
4. Ignatiadis M., Sotiropoulos C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(9):494–506. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.123>
5. Choi Y.J., Li Y., Hydbring P., et al. The Requirement for cyclin D function in tumor maintenance. *Cancer Cell* 2012;22(4):438–451. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.09.015>
6. Filmus J., Robles A.I., Shi W., et al. Induction of cyclin D1 overexpression by activated ras. *Oncogene* 1994;9(12):3627–3633
7. Ribnikar D., Volovat S.R., Cardoso F. Targeting CDK4/6 pathways and beyond in breast cancer. *Breast* 2019;43:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.10.001>
8. Konecny G.E., Winterhoff B., Kolarova T., et al. Expression of p16 and retinoblastoma determines response to CDK4/6 inhibition in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(6):1591–1602. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2307>
9. Herrera-Abreu M.T., Palafox M., Asghar U., et al. Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer. *Cancer Res* 2016;76(8):2301–2313. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0728>
10. Malumbres M., Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm. *Nat Rev Cancer* 2009;9(3):153–166. <https://doi.org/10.1038/nrc2602>
11. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
12. Nurse P. Regulation of the eukaryotic cell cycle. *Eur J Cancer* 1997;33(7):1002–1004. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)00067-2)
13. Besson A., Dowdy S.F., Roberts J.M. CDK inhibitors: cell cycle regulators and beyond. *Dev Cell* 2008;14(2):159–169. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.01.013>
14. Lee R.J., Albanese C., Fu M., et al. Cyclin D1 is required for transformation by activated neu and is induced through an E2F-dependent signaling pathway. *Mol Cell Biol* 2000;20(2):672–683. <https://doi.org/10.1128/MCB.20.2.672-683.2000>
15. Hatakeyama M., Weinberg R.A. The role of RB in cell cycle control. *Prog Cell Cycle Res* 1995;1:9–19. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1809-9_2
16. Bertoli C., Skotheim J.M., de Bruin R.A.M. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14(8):518–528. <https://doi.org/10.1038/nrm3629>
17. Medema R.H., Herrera R.E., Lam F., Weinberg R.A. Growth suppression by p16ink4 requires functional retinoblastoma protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(14):6289–6293. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.14.6289>
18. Nakayama K., Nakayama K. Cip/Kip cyclin-dependent kinase inhibitors: brakes of the cell cycle engine during development. *BioEssays* 1998;20(12):1020–1029. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-1878\(199812\)20:12<1020::AID-BIES8>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-1878(199812)20:12<1020::AID-BIES8>3.0.CO;2-D)
19. Yu Q., Geng Y., Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature*. 2001;411(6841):1017–1021. <https://doi.org/10.1038/35082500>
20. Yu Q., Sicinska E., Geng Y., et al. Requirement for CDK4 kinase function in breast cancer. *Cancer Cell* 2006;9(1):23–32. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.12.012>
21. Zwijssen R.M., Wientjens E., Klompaker R., et al. CDK-independent activation of estrogen receptor by cyclin D1. *Cell* 1997;88(3):405–415. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81879-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81879-6)
22. Wu S., Xu J., Ma Y., et al. Advances in the mechanism of CDK4/6 inhibitor resistance in HR+/HER2– breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2024;16:17588359241282499. <https://doi.org/10.1177/17588359241282499>
23. Al-Shami K., Awadi S., Khamees A., et al. Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. *Heliyon* 2023;9(9):e20224. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20224>
24. Prall O.W., Rogan E.M., Sutherland R.L. Estrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998;65(1–6):169–174. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(98\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(98)00021-1)
25. Renoir J.M., Marsaud V., Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics. *Biochem Pharmacol* 2013;85(4):449–465. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.10.018>

26. Muise-Helmericks R.C., Grimes H.L., Bellacosa A., et al. Cyclin D Expression is controlled post-transcriptionally via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *J Biol Chem* 1998;273(45):29864–29872. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.45.29864>
27. Viedma-Rodríguez R., Baiza-Gutman L., Salamanca-Gómez F., et al. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (Review). *Oncology Reports*. 2014;32(1):3–15. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3190>
28. Koirala N., Dey N., Aske J., De P. Targeting cell cycle progression in HER2+ breast cancer: an emerging treatment opportunity. *Int J Mol Sci* 2022;23(12):6547. <https://doi.org/10.3892/or.2014.319010.3390/ijms23126547>
29. Hu Y., Gao J., Wang M., Li M. Potential prospect of CDK4/6 inhibitors in triple-negative breast cancer. *Cancer Manag Res* 2021;13:5223–5237. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S310649>
30. Bosco E.E., Knudsen E.S. RB in breast cancer: at the crossroads of tumorigenesis and treatment. *Cell Cycle* 2007;6(6):667–671. <https://doi.org/10.4161/cc.6.6.3988>
31. Gelbert L.M., Cai S., Lin X., et al. Preclinical characterization of the CDK4/6 inhibitor LY2835219: in-vivo cell cycle-dependent/independent anti-tumor activities alone/in combination with gemcitabine. *Invest New Drugs* 2014;32(5):825–837. <https://doi.org/10.1007/s10637-014-0120-7>
32. Wagner V., Gil J. Senescence as a therapeutically relevant response to CDK4/6 inhibitors. *Oncogene* 2020;39(29):5165–5176. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1354-9>
33. Anders L., Ke N., Hydbring P., et al. A systematic screen for CDK4/6 substrates links FOXM1 phosphorylation to senescence suppression in cancer cells. *Cancer Cell* 2011;20(5):620–634. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.10.001>
34. Acevedo M., Vernier M., Mignacca L., et al. A CDK4/6-dependent epigenetic mechanism protects cancer cells from PML-induced senescence. *Cancer Res* 2016;76(11):3252–3264. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2347>
35. Torres-Guzmán R., Calsina B., Hermoso A., et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(41):69493–69507. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17778>
36. Litchfield L.M., Boehnke K., Brahmachary M., et al. Combined inhibition of PIM and CDK4/6 suppresses both mTOR signaling and Rb phosphorylation and potentiates PI3K inhibition in cancer cells. *Oncotarget* 2020;11(17):1478–1492. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27539>
37. Hafner M., Mills C.E., Subramanian K., et al. Multiomics profiling establishes the polypharmacology of FDA-approved CDK4/6 inhibitors and the potential for differential clinical activity. *Cell Chem Biol* 2019;26(8):1067–1080.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2019.05.005>
38. Portman D. Ю, Palmieri A., Anders C.K., et al. CDK4/6 inhibitors in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2024;203(1):1–12. PMID: 37889338. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4901-0>
39. Guiley K.Z., Stevenson J.W., Lou K., et al. p27 allosterically activates cyclin-dependent kinase 4 and antagonizes palbociclib inhibition. *Science* 2019;366(6471):eaaw2106. <https://doi.org/10.1126/science.aaw2106>
40. Pack L.R., Daigh L.H., Chung M., Meyer T. Clinical CDK4/6 inhibitors induce selective and immediate dissociation of p21 from cyclin D-CDK4 to inhibit CDK2. *Nat Commun* 2021;12(1):3356. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23612-z>
41. Guan Y., Zhang L., Lyu G., et al. Senescence-activated enhancer landscape orchestrates the senescence-associated secretory phenotype in murine fibroblasts. *Nucleic Acids Res* 2020;48(19):10909–10923. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa858>
42. Watt A.C., Cejas P., DeCristo M.J., et al. CDK4/6 inhibition reprograms the breast cancer enhancer landscape by stimulating AP-1 transcriptional activity. *Nat Cancer* 2021;2(1):34–48. <https://doi.org/10.1038/s43018-020-00135-y>
43. Whittle J.R., Vaillant F., Surgenor E., et al. Dual targeting of CDK4/6 and BCL2 pathways augments tumor response in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):4120–4134. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1872>
44. Brown N.E., Jeselsohn R., Bihani T., et al. Cyclin D1 activity regulates autophagy and senescence in the mammary epithelium. *Cancer Res* 2012;72(24):6477–6489. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-4139>
45. Vijayaraghavan S., Karakas C., Doostan I., et al. CDK4/6 and autophagy inhibitors synergistically induce senescence in Rb positive cytoplasmic cyclin E negative cancers. *Nat Commun* 2017;8:15916. <https://doi.org/10.1038/ncomms15916>
46. Yang C., Li Z., Bhatt T., et al. Acquired CDK6 amplification promotes breast cancer resistance to CDK4/6 inhibitors and loss of ER signaling and dependence. *Oncogene* 2017;36(16):2255–2264. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.379>
47. Kollmann K., Heller G., Schneckenleithner C., et al. A kinase-independent function of CDK6 links the cell cycle to tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2013;24(2):167–181. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.07.012>
48. Yang C., Li Z., Bhatt T., et al. Real-world clinical multi-omics analyses reveal bifurcation of ER-independent and ER-dependent drug resistance to CDK4/6 inhibitors. *Nat Commun*. 2025;16:55914. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-55914-x>
49. Patel P., Asbach B., Shteyn E., et al. Brk/Protein tyrosine kinase 6 phosphorylates p27KIP1, regulating the activity of cyclin D-cyclin-dependent kinase 4. *Mol Cell Biol* 2015;35(9):1506–1522. <https://doi.org/10.1128/MCB.01206-14>

50. Sutherland R.L., Green M.D., Hall R.E., et al. Tamoxifen induces accumulation of MCF 7 human mammary carcinoma cells in the G0/G1 phase of the cell cycle. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983;19(5):615–621. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(83\)90177-3](https://doi.org/10.1016/0277-5379(83)90177-3)
51. Foster J.S., Henley D.C., Bukovsky A., et al. Multifaceted regulation of cell cycle progression by estrogen: regulation of Cdk inhibitors and Cdc25A independent of cyclin D1-Cdk4 function. *Mol Cell Biol* 2001;21(3):794–810. <https://doi.org/10.1128/MCB.21.3.794-810.2001>
52. Du C., Li Z., Wang S., et al. Tongshu capsule down-regulates the expression of estrogen receptor α and suppresses human breast cancer cell proliferation. *PLoS One* 2014;9(8):e104261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104261>
53. Gong X., Litchfield L.M., Webster Y., et al. Genomic aberrations that activate D-type cyclins are associated with enhanced sensitivity to the CDK4 and CDK6 inhibitor abemaciclib. *Cancer Cell* 2017;32(6):761–776.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.11.006>
54. Fribbens C., O’Leary B., Kilburn L., et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(25):2961–2968. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3061>
55. Condorelli R., Spring L., O’Shaughnessy J., et al. Polyclonal RB1 mutations and acquired resistance to CDK4/6 inhibitors in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2018;29(3):640–645. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx784>
56. Dean J.L., Thangavel C., McClendon A.K., et al. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene* 2010;29(28):4018–4032. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.154>
57. Malorni L., Piazza S., Ciani Y., et al. A gene expression signature of retinoblastoma loss-of-function is a predictive biomarker of resistance to palbociclib in breast cancer cell lines and is prognostic in patients with ER positive early breast cancer. *Oncotarget* 2016;7(42):68012–68022. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12010>
58. Xi J., Ma C.X. Sequencing endocrine therapy for metastatic breast cancer: what do we do after disease progression on a CDK4/6 inhibitor? *Curr Oncol Rep* 2020;22(6):57. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00917-8>
59. Ramanujan A., Tiwari S. APC/C and retinoblastoma interaction: cross-talk of retinoblastoma protein with the ubiquitin proteasome pathway. *Biosci Rep* 2016;36(5):e00377. <https://doi.org/10.1042/BSR20160152>
60. The I., Ruijtenberg S., Bouchet B.P. Rb and FZR1/Cdh1 determine CDK4/6-cyclin D requirement in *C. elegans* and human cancer cells. *Nat Commun* 2015;6:5906. <https://doi.org/10.1038/ncomms6906>
61. Serrano M., Hannon G.J., Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature* 1993;366(6456):704–707. <https://doi.org/10.1038/366704a0>
62. Dean J.L., McClendon A.K., Hickey T.E., et al. Therapeutic response to CDK4/6 inhibition in breast cancer defined by ex vivo analyses of human tumors. *Cell Cycle* 2012;11(14):2756–2761. <https://doi.org/10.4161/cc.21195>
63. DeMichele A., Clark A.S., Tan K.S., et al. CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD0332991) in Rb+ advanced breast cancer: phase II activity, safety, and predictive biomarker assessment. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):995–1001. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2258>
64. Witkiewicz A.K., Knudsen K.E., Dicker A.P., Knudsen E.S. The meaning of p16(ink4a) expression in tumors: functional significance, clinical associations and future developments. *Cell Cycle* 2011;10(15):2497–2503. <https://doi.org/10.4161/cc.10.15.16776>
65. Miller T.W., Rexer B.N., Garrett J.T., Arteaga C.L. Mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role in tumor progression and therapeutic implications in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13(6):224. <https://doi.org/10.1186/bcr3039>
66. Dosil M.A., Mirantes C., Eritja N., et al. Palbociclib has antitumour effects on Pten-deficient endometrial neoplasias. *J Pathol* 2017;242(2):152–164. <https://doi.org/10.1002/path.4896>
67. Costa C., Wang Y., Ly A., et al. PTEN loss mediates clinical cross-resistance to CDK4/6 and PI3K α inhibitors in breast cancer. *Cancer Discov* 2020;10(1):72–85. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-0830>
68. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
69. Razavi P., Chang M.T., Xu G., et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell* 2018;34(3):427–438.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.08.008>
70. Brewer J.R., Mazot P., Soriano P. Genetic insights into the mechanisms of Fgf signaling. *Genes Dev* 2016;30(7):751–771. <https://doi.org/10.1101/gad.277137.115>
71. Guerrero-Zotano A., Mayer I.A., Arteaga C.L. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35(4):515–524. <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9637-x>
72. Turner N., Pearson A., Sharpe R., et al. FGFR1 amplification drives endocrine therapy resistance and is a therapeutic target in breast cancer. *Cancer Res* 2010;70(5):2085–2094. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3746>

73. Formisano L., Stauffer K.M., Young C.D., et al. Association of FGFR1 with ER α maintains ligand-independent ER transcription and mediates resistance to estrogen deprivation in ER+ breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(20):6138–6150. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1232>
74. Mao P., Cohen O., Kowalski K.J., et al. Acquired FGFR and FGF alterations confer resistance to estrogen receptor (ER) targeted therapy in ER+ metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(22):5974–5989. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-3958>
75. Shi P., Feng J., Chen C. Hippo pathway in mammary gland development and breast cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2015;47(1):53–59. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmu114>
76. Gujral T.S., Kirschner M.W. Hippo pathway mediates resistance to cytotoxic drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(18):E3729–E3738. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703096114>
77. Li Z., Razavi P., Li Q., et al. Loss of the FAT1 tumor suppressor promotes resistance to CDK4/6 inhibitors via the hippo pathway. *Cancer Cell* 2018;34(6):893–905.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.11.006>

ВКЛАД АВТОРОВ

Куцебко Д. Н.: сбор и анализ литературных данных, написание текста, дизайн иллюстраций;

Глушаков Р. И.: критический анализ, редактирование текста.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ORCID АВТОРОВ

Дарья Николаевна Куцебко

<https://orcid.org/0009-0009-5838-6202>

Руслан Иванович Глушаков

<https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 17.10.2025, прошла рецензирование 25.10.2025, принята к печати 22.01.2026

AUTHORS' CONTRIBUTION

Kutsebko D. N.: collection and analysis of literary data, writing of text, design of illustrations;

Glushakov R. I.: critical analysis, text editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work

ORCID OF AUTHORS

Daria Nikolaevna Kutsebko

<https://orcid.org/0009-0009-5838-6202>

Ruslan Ivanovich Glushakov

<https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 17 October 2025.

Reviewed 25 October 2025.

Accepted for publication 22 January 2026