

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Хамбикова Анастасия Владимировна

бакалавр, младший научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Ачилов Атабег Батырович

лаборант-исследователь

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Щербаков Денис Викторович

сотрудник

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МУТАЦИЙ
ГЕНА В-RAF И N-RAS В КОРРЕЛЯЦИИ С НОЗОЛОГИЧЕСКИМИ
ФОРМАМИ МЕЛАНОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Аннотация: аннотация: генетический статус меланомы ассоциирован с нозологическим типом, локализацией меланомы. Определение мутаций онкогенов *B-RAF* и *N-RAS* важно для выбора тактики лечения больных и для определения мишеней таргетной терапии.

Ключевые слова: меланома кожи, невус, *BRAF*, *NRAS*, мутационный статус.

Меланома кожи – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивается из трансформированных меланоцитов, расположенных преимущественно в коже, характеризуется как заболевание с агрессивным клиническим течением, выраженным метастатическим потенциалом как лимфогенным, так и гематогенным путем, неблагоприятным прогнозом [8; 13; 14; 17]. Меланома относится к опухолям с высоким процентом мутаций [1; 8]. Основную роль в патогенезе меланомы играет активация сигнального пути MAPK (*RAS-RAF-MEK-ERK* – mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа), который реализуется через активацию большого числа генов, в том числе генов семейства *RAS* (*Rat Sarcoma/Retrovirus Associated DNA Sequences*) и *RAF* (*proto-oncogene serine/threonine-protein kinase*) [16].

Семейства генов *RAS* включает три гена – *K-RAS*, *N-RAS* и *H-RAS* и является важнейшим звеном сигнальной внутриклеточной цепи, которая запускается через рецептор *EGF* (*Epidermal Growth Factor*) или *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*). В случае мутации происходит самопроизвольная активация передачи импульса к делению, опухоль начинает активно расти.

Ген *N-RAS* (*Neuroblastoma-Ras*) располагается на коротком плече хромосомы 1 (рис. 1) дает «инструкции» для белка *N-Ras*, который участвует, прежде всего, в регулировании деления, роста и дифференцировку клеток.

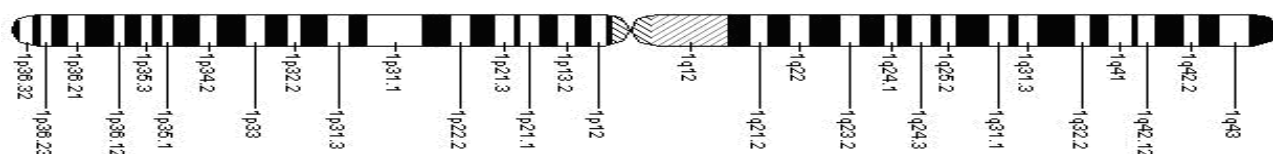


Рис. 1. Карта хромосомы 1

свойства и функции белков результатом становятся различные аномалии в физиологических процессах организма человека.

Помимо мутации $V\text{-RAF}^{V600E}$ [9] могут встречаться и другие мутации: $V600K$ (замена валина на лизин), составляет от 5–10% случаев; $V600R$ (валин на аргинин), активирующие мутации, усиливающие активность продукта гена; $V600D$ (валин на аспарагиновую кислоту); $V600M$ (валин на метионин). Другие мутации – $G464E$, $G466V$, $D594V$ – снижают каталитическую активность гена $BRAF$, повышая тем самым и активацию $MER\text{-}ERK$ сигнального пути [5]. Всего на сегодняшний день известно около 40 соматических мутаций в гене $V\text{-RAF}$ [9].

Наиболее часто данный вид мутации встречается у пациентов с меланомой, возникшей на коже без хронического солнечного повреждения («отпуск на пляже»). Различия в мутационном статусе меланом кожи ассоциировано также с различными дерматоскопическими особенностями новообразования [11]. При меланоме частота мутаций в гене $V\text{-RAF}$ варьирует от 30–40 до 70% и в 74–82% – при доброкачественных меланоцитарных невусах [6].

Обращает на себя внимание своеобразное возрастное распределение новообразований с мутациями $BRAF^{V600E}$. Образования с мутациями $BRAF^{V600E}$ возникают в первые десятилетия жизни [4; 8].

Мутации 2-го экзона гена $N\text{-RAS}$ затрагивают чаще кодоны 12 и 13, и их возникновение, как правило, ассоциировано со стадией инициации канцерогенеза при меланоме кожи. Мутации экзона 3 района 61 кодона, как правило, обнаруживаются на более поздней стадии и ассоциированы с прогрессией заболевания и развитием метастазов меланомы кожи [4].

Спектр мутаций различался в образцах меланомы в зависимости от локализации и подверженности хронической инсоляции. Мутации $V\text{-RAF}$ доминировали в меланоме на закрытых для хронического воздействия ультрафиолета, поверхностях туловища и конечностей (69%) и значительно реже выявлялись в меланоме кожи головы и шеи (42%), а также в акральной меланоме (17%) и ме-

ланоме слизистых оболочек (17%) [9]. В отличие от B-RAF частота мутации N-RAS (Q61R/H/L или G12C) была выше в образцах меланомы кожи головы и шеи (25%), чем меланомы туловища и конечностей (12%) и меланомы слизистых оболочек (13%). Мутации N-RAS выявлены в 2 из 6 (33%) случаев акраль-ной меланомы.

Сопряженность нозологических форм меланомы и молекулярно-генетических показателей

Классификационная система, основанная на клинических и гистологических критериях первичной опухоли, в настоящее время дополнена молекулярными характеристиками, составляющими диагностическую панель для ДНК-тестирования с целью индивидуализации лечебных подходов [7]. Спорадическая форма составляет около 90% всех случаев, тогда как генетически детерминированная или наследственная меланома наблюдается в 5–10% случаев, у близких родственников больных составляет от 8 до 14% [12]. Меланоцитарные новообразования варьируются от доброкачественных невусов, до инвазивных меланом, которые могут давать метастазы. Между ними есть промежуточные стадии, которые включают диспластический невус и неинвазивную (*in situ*) меланому [17].

Различные подтипы меланомы имеют разные эволюционные траектории. Так меланомы вызванная не постоянно действующим воздействием на кожу ультрафиолетовых лучей – non-CSD (chronically sun damaged) обычно возникают из доброкачественных или диспластических невусов, тогда как меланомы, вызванные не хроническим воздействием ультрафиолетовых лучей – CSD (chronically sun damaged) обычно возникают из меланомы *in situ*. Меланоциты в этих различных участках могут вызывать фенотипически разные типы меланомы [2]. Меланомы CSD локализуются на голове, шее и дорсальных поверхностях дистальных отделов конечностей у пожилых людей (> 55 лет). Они имеют высокую мутационную нагрузку *NRAS*, *BRAF*^{nonV600E}. Напротив, меланомы, non-CSD обычно поражают туловище и проксимальные конечности у более моло-

дых людей (<55 лет), они связаны с умеренным накоплением мутаций и преобладанием мутаций $BRAF^{V600E}$.

Приблизительно 30% меланом, не относящихся к CSD, имеют области, представляющие собой ранее существовавшие общие невусы [14]. 90% поверхностных распространяющихся меланом без CSD связаны с невусами.

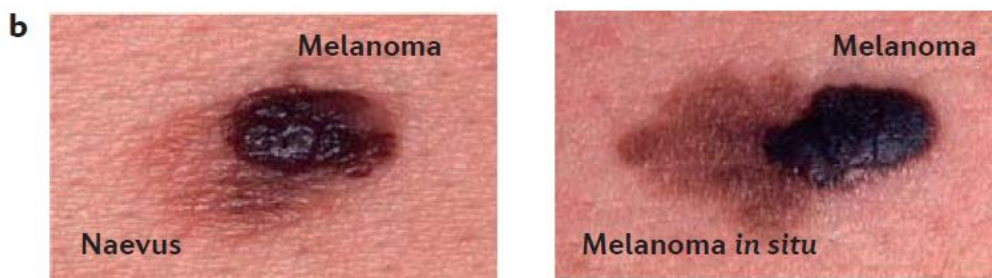


Рис. 3. Морфологический спектр трансформации меланоцитов

Мутации $BRAF^{V600E}$, по-видимому, присутствуют в большинстве этих типов родинок, независимо от их гистологических проявлений [13].

Кроме того, наличие солнечных ожогов в детстве или подростковом возрасте связано с самым высоким риском развития меланомы, у людей, пользующимися солярием, выявило повышенный риск меланомы [2; 8].

Генетическая предрасположенность и семейная линии играет центральную роль в развитии меланомы [12]. Примерно 25% случаев меланомы возникают на ранее существовавшем невусе. В этом контексте, а не только общее количество невусов, но и от размера и типа невусов, индивидуально связаны с повышенным риском развития меланомы [14].

Меланома кожи является этиологически гетерогенным заболеванием, его развитие связано с воздействием как средовых, так и генетических факторов.

Список литературы

1. Akbani R, Akdemir K.C., Aksoy B.A., Albert M., Ally A., Amin S.B., Arachchi H., Arora A., Auman J.T., Ayala B., et al: Cancer Genome Atlas Network: Genomic classification of cutaneous melanoma. – 2015. – Cell. 161. – P. 1681–1696.

2. Bastian B.C. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia. – *Annu. Rev. Pathol.* 9. – 2014. – P. 239–271.
3. Burd C.E., Liu W., Huynh M.V., Waqas M.A., Gillahan J.E., Clark K.S., et al. Mutation-specific RAS oncogenicity explains NRAS codon 61 selection in melanoma. *Cancer Discov.* – 2014. – 4 (12). – P. 1418–1429.
4. Fedorenko I.V., Gibney G.T., Keiran S.M. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. – *Oncogene.* – 2013. – 32. – P. 3009–3018.
5. Heidorn S.J., Milagre C., Whittaker S., et al. Kinasedead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF. – 2010. – Jan 22. – 140 (2). – P. 209–21.
6. James M.R., Dumeni T., Stark M.S., et al. Rapid screening of 4000 individuals for germ-line variations in the BRAF gene. – *Clin Chem.* – 2006. – Sep; 52 (9). – P. 1675–8.
7. Kong Y., Kumar S.M., Xu X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells. *Arch Pathol Lab Med.* – 2010. – 134 (12). – P. 1740–1749.
8. Leonardi Giulia C., Falzone Luca, Salemi Rossella, Zanghì Antonino, Spanidos Demetrios A., Mccubrey James A., Candido Saverio, Libra Massimo, Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). – *Journal of Oncology Volume 52 Issue 4.* – 2018. – P. 1071–1080.
9. Long G.V., Menzies A.M., Nagrial A.M., et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* – 2011. – 29 (10). – P. 1239–4621.
10. Ponti G., Pellacani G., Tomasi A., Loschi P., Luppi G., Gelsomino F., et al. Molecular targeted approaches for advanced BRAF V600, N-RAS, c-Kit, and GNAQ melanomas. *Dis. Markers.* – 2014. – doi: 10.1155/2014/671283.

11. Pozzobon F.C., Puig-Butille J.A., Gonzalez-Alvarez T., Carrera C., Aguilera P., Alos L., et al. Dermoscopic criteria associated with BRAF and NRAS mutation status in primary cutaneous melanoma. – 2014. – 171 (4). – P. 754–9.

12. Soura E., Eliades P.J., Shannon K., Stratigos A.J. and Tsao H. Hereditary melanoma: Update on syndromes and management: Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. – 2016. – 74: 395–407. – P. 408–410.

13. Shain A.H. et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions. – N. Engl. J. Med. 373. – 2015. – P. 1926–1936.

14. Wick M.R. Cutaneous melanoma: A current overview. Semin. Diagn. Pathol. – 2016. – 33(4). – P. 225–41.

15. Аксененко М.Б. Транскриптомный анализ клеток меланомы, полученных из различных участков первичной опухоли / М.Б. Аксененко, А.В. Комина, Н.В. Палкина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – 17 (4). – С. 59–66.

16. Мазуренко Н.Н. Спектр мутаций онкогенов различается в субтипах меланомы кож / Н.Н. Мазуренко, И.В. Цыганова, А.А. Лушникова [и др.] // Молекулярная биология. – 2015. – №49 (6). – С. 3–8.

17. Молочков В.А. Меланоцитарные невусы / В.А. Молочков // Практическая медицина. – 2011. – Т. 5, №37. – С. 36–40.