

Хамбикова Анастасия Владимировна

научный сотрудник, ассистент

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных
проблем биозологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Антонова Елена Ивановна

д-р биол. наук, профессор, директор

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных
проблем биозологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Давидюк Юрий Николаевич

канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник

Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

г. Казань, Республика Татарстан

Баранова Анастасия Константиновна

лаборант-исследователь

Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных
проблем биозологии 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 биозологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Ульяновский
государственный педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ В ОЦЕНКЕ МУТАЦИЙ ГЕНОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ КОЖИ И МЕЛАНОМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация: диагностика и оценка кожных новообразований в большей части основана на гистопатологических критериях, тогда как в прогнозировании трансформации доброкачественных образований (невус) в меланому, а также в выявлении ранней стадии онкогенеза решающую роль играет оценка мутационного статуса пациента. Всесторонняя идентификация возможных прогностических биомаркеров экспрессируемых генов невуc/меланома в полно-геномных профилях позволит оценить злокачественный потенциал невуcа и меланомы.

Ключевые слова: меланома кожи, невуc, гены: *BRAF*, *NRAS*, *NF1*, *CDKN2A*, *PTEN* и *KIT*.

Новообразования (неоплазии) – избыточная гиперплазия ткани является результатом бесконтрольного размножения клеток, которые не достигли зрелости, в связи с этим утратили способность полноценно выполнять свои функции. Диагностика и оценка кожных новообразований в большей части основана на гистопатологических критериях, тогда как в прогнозировании трансформации вектора невуc→меланома, а также выявление ранней стадии онкогенеза решающую роль играет оценка мутационного статуса пациента [57]. В связи с этим крайне актуальным является анализ и подбор кандидатных биомаркеров, с последующей разработкой диагностических скрининговых тест-систем, которые позволят идентифицировать патологические процессы на ранней стадии и спрогнозировать вероятность трансформации невуcа в меланому, так как успешное лечение возможно только в случае обнаружения меланомы на ранних стадиях онкогенеза.

Дифференциация доброкачественных и пограничных меланоцитарных поражений может быть затруднена из-за отсутствия ярко выраженных клинических признаков, определяющих злокачественное новообразование кожи [25]. Крупномасштабное геномное профилирование выявило значительную гетерогенность кожных неоплазий и предполагает, что классификация опухолей по паттернам мутаций в конечном итоге будет иметь важное значение для точной постановки диагноза [5]. Таким образом, существует острая необходимость в понимании молекулярных механизмов патогенеза, прогрессировании и рецидивах меланомы кожи, за счет идентификации генов, которые дифференциально экспрессируются в невусе по сравнению со злокачественной меланомой. Эта информация поможет разработать более точные диагностические и терапевтические стратегии.

Меланома кожи – агрессивная опухоль, занимающая пятое и шестое место среди злокачественных опухолей [49]. Во всем мире меланома кожи является причиной 55 500 смертей от рака (уровень смертности 0,7%) каждый год [43]. Кроме того, повышенная заболеваемость и неблагоприятный прогноз меланомы составляет 15% 5-летней выживаемости [34]. Меланома занимает особое место среди злокачественных опухолей кожи, являясь социально значимой проблемой в связи с высоким уровнем летальности, что обусловлено значительным метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью терапии на поздних стадиях заболевания [2].

Меланоциты развиваются в нервном гребне. На эмбриональной стадии жизни меланоциты перемещаются из нервного гребня в базальный слой эпидермиса. Разрастания меланоцитов, которые контактируют друг с другом, образуя небольшие скопления клеток, известные как гнезда невоидных клеток. Гнезда клеток невуса, отличаются от нормальных меланоцитов своей недендритной морфологией. Меланоцитарные гнезда присутствуют в дермоэпидермальном соединении в дерме и/или подкожной клетчатке, а клетки невуса

могут локализоваться между пучками коллагена и обнаруживаться вокруг придатков дермы, кровеносных сосудов и нервных окончаний [20; 35].

Можно выделить два вектора развития меланомы:

1. В результате чрезмерного размножения и перерождения пигментных клеток кожи – меланоцитов, так называемая меланома *in situ* (*de novo*). Термин «меланома *in situ*» относится к пролиферации меланоцитов с увеличенными атипичными ядрами, которые локализуются в пределах эпидермиса. Подобный морфологический паттерн часто встречается на границах первичной инвазивной меланомы, но может быть выявлен и у меланоцитарного образования без инвазии [8]. Меланому *in situ* подразделяют на две морфологические подгруппы [56] по суммарному уровню воздействия на них УФ-излучения [45] связанные:

- с хронической солнечной инсоляцией (chronic solar insolation – HSI);
- так и с НЕ хронической солнечной инсоляцией (not chronic solar insolation – *nHSI*).

2. Невус-ассоциированный путь развития меланомы [37]. В настоящее время не вызывает сомнений связь между меланомой кожи и предшествующими врожденными и приобретенными пигментными новообразованиями кожи [1; 32; 57].

Модель развития меланомы с учетом обоих векторов предполагает, что меланомы вызываются либо путем, связанным с воздействием УФ-излучения, либо являются вторичными по отношению к врожденным признакам, таким как большое количество невусов [59]. Тем не менее, по всей видимости, активируются оба пути в случае множественных меланом, при этом генетические и фенотипические факторы риска усиливаются в условиях высокой УФ-среды. Несмотря на то, что количество невусов в значительной степени контролируется генетически, повышенное воздействие УФ-излучения связано с увеличением количества невусов у людей, генетически детерминированных к развитию меланомы. Обычно для активации роста аберрантных меланоцитов требуется

лишь минимальное или кратковременное пребывание на солнце. И можно предположить, что *BRAF*-мутация уже присутствующая в меланоцитах кожи, под воздействием УФ-излучения способствуя активации пролиферации меланоцитов, несущих мутацию *BRAF*, что приводит к образованию невуса.

Согласно модели Кларка, патогенез меланомы предполагает, что для перехода от меланоцитов к злокачественной меланоме требуются многочисленные этапы [11], в том числе образование «простых» невусов, далее диспластических невусов, затем меланомы *in situ* и инвазивной меланомы.

Продолжаются исследования по анализу множества факторов, которые способствуют образованию, развитию, трансформации невуса в меланому [37].

Все большее значение приобретают концепции предрака [50]. Так гистопатологические диагнозы от умеренно диспластических невусов до инвазивной меланомы на ранней стадии не всегда распознаются, хотя гистопатологический диагноз остается золотым стандартом [19]. Тем не менее, пролиферирующие клетки невуса мигрируют только локально, в то время как клетки меланомы способны распространяться системно, и трансформация любого отдельного невуса в меланому происходит крайне редко.

Тот факт, что меланомы на защищенных от солнца участках тела с большей вероятностью возникают в уже существующем невусе [29; 37; 48], указывает на связь между дефектами репарации ДНК и образованием как невуса, так и меланомы [52]. При этом дефектная репарация ДНК в меланоцитах обеспечивает необходимую среду как для образования невуса, так и для накопления мутаций, вызванных УФ-повреждением.

В меланомах, возникающих из ранее существовавших невусов, остаточные первоначальные невусы обычно выявляются гистологически [14]. У пациентов с множественными невусами процент трансформации в меланому возрастает до 50%, особенно в условиях повышенного воздействия УФ-излучения [23; 44].

Количество невусов на теле человека, как признак наследуется [наследуемость (h^2) = 60–70%]. Также наследуются мутации генов *IRF4*, *MITF*, *MTAP* и

PLA2G6 у пациентов с диагнозом невус, которые выявляются и при меланоме, повышая риск развития меланомы из невуса [16]. Кроме того, существует совпадение между соматическими мутациями, обнаруженными в невусах и меланоме, что позволяет предположить наличие ряда мутаций, необходимых, но недостаточных для злокачественной трансформации, что может в будущем помочь диагностировать поражения как требующие наблюдения, но еще не удаляемые.

Было показано, что трансформация невусов в меланому чаще всего происходит на нехронически поврежденной солнцем (*nHSI*) участке кожи, то есть периодически подвергающиеся воздействию солнца участки, такие как туловище и проксимальные отделы конечностей, у относительно молодых пациентов. Поверхностно распространяющаяся меланوما является наиболее частым гистологическим подтипом этих поражений [47].

Напротив, меланомы, которые развиваются на участке кожи с *HSI* (голова, шея), лишь изредка связаны с невусами [45]. Bastian и его коллеги предположили, что меланомы, возникающие в коже с *HSI* и *nHSI*, действительно принципиально генетически различаются. Меланомы *nHSI* имеют больше мутаций *BRAF*^{V600E} и *PTEN*, тогда как меланомы *HSI* имеют больше мутаций *NF1* и *TP53*. Меланомы *HSI* и меланомы *nHSI*, вероятно, имеют и различие в клиническом течении.

Считается, что начальные мутации «драйвера» вызывают образование доброкачественных невусов. После этой начальной фазы пролиферации клеток выполняется программа старения, вызывающая прекращение роста невусов. Только при появлении дополнительных онкогенных изменений, которые могут обеспечить «уход» от онкоген-индуцированного старения, может запуститься злокачественная прогрессия [7; 14]. Формирование свойств, способствующих злокачественной трансформации невоидных клеток, происходит на первом этапе на уровне воспалительных и предопухолевых процессов. В основе этого

процесса лежит нестабильность генома, которая возникает на фоне дисплазий 2–3 степени и увеличивается при опухолевом росте.

Основную роль в опухолевой трансформации новообразований кожи, как злокачественных, так и доброкачественных (невус) 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*) [53; 57].

Активация пути MAPK, как и наличие мутаций в генах *B-RAF*, *N-RAS*, является первым важным фактором для меланоцитарной пролиферации, но этого недостаточно для полной злокачественной трансформации невусов в меланому [53]. Голубой невус и невусы Шпица часто обнаруживают мутации генов *GNAQ* и *H-RAS*. Ген *GNAQ* связан с развитием увеальной меланомой [28; 54]. Это может указывать на то, что *GNAQ/H-RAS* не являются ключевыми в меланомогенезе, в отличие от *B-RAF* и *-NRAS*.

Семейства генов *RAS* – *K-RAS*, *N-RAS* и *H-RAS* – это одно из важнейших звеньев сигнальной цепочки внутри клетки. Они передают сигналы к делению от рецепторов к ядру клетки. В норме этот сигнальный каскад запускается «по команде» факторов роста, например, EGF (*Epidermal Growth Factor*). В случае мутации в каком-либо из генов происходит самопроизвольная активация передачи импульса к делению, процесс выходит из-под контроля, и опухоль начинает активно расти [30].

Важно отметить, что мутации пути MAPK, как правило, происходят взаимноисключающим образом в меланоцитарных и других новообразованиях [8] указывая на функциональную избыточность без дополнительного избирательного преимущества и наличия множественных мутаций в этом пути. Фактически, наличие двух разных мутаций, активирующих путь MAPK, может приводить к нарушению пролиферации. Предполагая, что образование невусов у лю-

дей происходит в результате одной мутации, активирующей путь MAPK в отдельном меланоците [60].

Ген *N-RAS* располагается на коротком плече хромосомы 1 и дает «инструкции» для белка N-Ras, который участвует, прежде всего, в регулировании деления клеток, через процесс, известный как сигнальная трансдукция, подаются сигналы извне клетки в ядро. Эти сигналы регулируют рост, деление и дифференцировку клетки. Мутации *N-RAS* являются другим основным онкогенным событием в развитии меланомы и встречаются примерно в 20–25% всех случаев (табл. 1) [30]. Наиболее распространенным участком мутации является кодон 61 в экзоне 2. Причем замены C181A (Q61K) и A182G (Q61R) обнаруживаются чаще всего. *N-RAS*-мутации были обнаружены примерно в 6–20% невусов (табл. 1). *N-RAS*-мутации также распространены в врожденных невусах [28].

Ген *B-RAF* расположен в локусе хромосомы 7q34, кодирует B-raf, RAS-регулируемую серин/треонин протеинкиназу. Связывание внеклеточного фактора роста с рецепторной тирозинкиназой (RTK) активирует *B-RAF*, который впоследствии запускает сигнальный путь RAS-B-RAF-MAPK/внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (ERK), что приводит к росту клеток, пролиферации, антиапоптозу и ангиогенезу, среди других процессов. *B-RAF^{V600E}* является хорошо известной «драйвер» мутацией, которая активирует сигнальный путь RAS-B-raf-митоген-активированной протеинкиназы (MAPK) в 40–60% случаев меланомы. Помимо *B-RAF^{V600E}*, другие мутации *B-RAF*, такие как *B-RAF^{G463V}*, *B-RAF^{G468A}* и *B-RAF^{L696V}*, которые также активируют ERK, были зарегистрированы в некоторых случаях меланомы [15; 53].

Согласно различным литературным данным примерно 50–60% диспластических невусов несут мутацию *B-RAF* [6]. Также мутации, активирующие *B-RAF*, присутствуют в 80% доброкачественных невусов (табл. 1) [4; 45]. Следовательно, одной мутации гена *B-RAF* недостаточно для развития меланомы. Злокачественная трансформация невуса с мутацией в гене *B-RAF* наблюдается с накоплением таких мутаций генов как *TERT* или *CDKN2A* [6; 15].

Классификация меланомы кожи во многом зависит от мутации генов *B-RAF*, *N-RAS*, *NF1* и тройной диккий тип, в котором отсутствует какой-либо из трех драйверных мутаций [24].

Второй сигнальный путь, активирующий развитие меланомы – PI3K-AKT-mTOR. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (*PI3K*), киназы *AKT* и *mTOR*. Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека, который блокирует апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм.

Рецепторная тирозинкиназа *KIT* активирует *MAPK* и *PI3KAKT-mTOR* сигнальные пути в меланоме, их гиперактивация вследствие мутаций гена *KIT* происходит в 2–6% случаев меланомы (табл. 1) на участках кожи, подверженных *HSI*. Мутации *KIT* встречаются в 11, 13 или 17 экзонах, наиболее распространены точечные замены W557, V559, L576, K642, D816. Мутации *KIT* не встречаются одновременно с мутациями *N-RAS* или *B-RAF* [41; 42].

Ген *CDKN2A* – является регулятором деления клеток. Мутации в этом гене являются наиболее частой причиной наследственной меланомы. *CDKN2A* кодирует два разных белка: *INK4A* (ингибитор циклин-зависимой киназы 4; также известный как *p16^{INK4A}*) и *ARF* (альтернативная открытая рамка считывания; также известная как *p14^{ARF}* у человека) [58].

INK4A ингибирует фазу G₁ клеточного цикла, которая опосредована G₁-циклин-зависимыми киназами (CDK) 4/6, которые фосфорилируют и инактивируют белок ретинобластомы (RB), тем самым позволяя вступить в S-фазу клеточного цикла. Перед делением клетки необходимо «обойти» фазу остановки клеточного цикла G₁. Утрата функции *INK4A* приводит к нарушению регуляции клеточного цикла [41].

Меланоциты невуса останавливают рост и могут стать злокачественными при приобретении минимального набора вторичных мутаций. Дополнительные генетические изменения, идентифицированные при меланоме, отмечены в гене

CDKN2A. Так мутации зародышевой линии в *p16^{INK4A}* обуславливают семейную предрасположенность к меланоме, а мутация онкогена *p16^{INK4A}* отмечен в реакции старения [21]. В меланоцитах мутация *B-RAF* сама по себе приводит к образованию невуса, активации клеточной пролиферации, последующей остановкой роста, старением с сопутствующей индукцией как *p16^{INK4A}*, так и активируемых старением β -галактозидаза (*SA- β -gal*). Последующая потеря *p16^{INK4A}* происходит при прогрессировании опухоли [33]. Эта злокачественная комбинация генетических мутаций противодействует ингибированию клеточного цикла, трансформации доброкачественного невуса в меланому. При этом мутации в гене *CDKN2A* по разным источникам составляет от 10% до 60% случаев меланомы (табл. 1), также отмечено значительное увеличение случаев мутации и в разных типах невусов. Это связано со способностью белка *p16* останавливать клеточную пролиферацию и сдерживать онкогенную активность *BRAF^{V600E}*. Отмечено увеличение числа случаев возникновения данной мутации на участках кожи постоянно подвергающихся воздействию УФ-излучения [42].

Приблизительно 5–10% меланом развиваются в связи с семейной предрасположенностью. Существует несколько хорошо известных, редких мутаций с высокой пенетрантностью, таких как мутации генов *CDKN2A*, *CDK4*, *BAP1*, *TERT*, *POT1*, *TERF2IP*, *ACD*, *POLE*, *EBF3*, *GOLM1* и *NEK11*, связанные с семейной меланомой и составляют только 30% случаев [13]. В тоже время некоторые исследования все чаще сосредотачиваются на 60% семейной меланомы, которая не объясняется этими мутациями с высокой пенетрантностью [27].

Мутации промотора *TERT*, обнаруженные в 86% меланомы кожи, а также обнаруживаются промежуточных меланоцитарных поражениях, являются ранним вторичным изменением, необходимым для злокачественной трансформации невусов, ведущей к развитию меланомы (табл.1). Аберрантный ген *TERT* приводит к удлинению теломер, которое не распознается клеткой как аномальное, и поэтому не происходит апоптоза или старения клеток. Далее в клетке развивается ряд событий, которые характеризуются хромосомной нестабильно-

10 <https://phsreda.com>

стью. Точный порядок этих событий не был определен для каждого аберрантного меланоцита, но в исследовании Shain et al [46], было обнаружено, что точечные мутации, индуцированные УФ-излучением, продолжали увеличиваться, а инвазивная меланома была связана с увеличением aberrаций, особенно *CDKN2A*. Дальнейшие мутации и/или геномные aberrации, метилирование промотора необходимы для перехода меланомы *in situ* в метастатическую стадию, в связи с этим были описаны мутации генов *PTEN*, *AKT3*, *CDKN2A*, *CCND1*, *CDK4*, *RB1*, *TP53*, *MDM2* и *ARID2* [22].

Ген *MC1R* – повышение данных показали, что чем больше число вариаций в гене называется *MC1R* (меланокортин-1 рецептор), тем больше риска для наследственной меланомы. Ген *MC1R* играет важную роль в предрасположенности к развитию меланомы людей с рыжим цветом волос, светлой кожей и повышенной чувствительностью к УФ-излучению [37]. У людей со смуглой и более темной кожей отмечен один или несколько вариантов этого гена, вследствие этого данная популяция имеет риск развития меланомы выше среднего. Мутации данного гена несет меньше рисков в развитии меланомы, в сравнении с возникновением мутаций в генах *CDKN2A* или *CDK4*. Мутации в *MC1R* могут повлиять на переход от феомеланина к пигменту эумеланину и увеличить риск меланомы.

Таблица 1

Гены	Мелано- ма	Внутридермаль- ный невус	Погранич- ный невус	Меланоцитар- ный невус	Диспластиче- ский невус
<i>B-RAF</i>	40–60%	35–50%	35–50%	35–50%	50–60%
<i>N-RAS</i>	20–25%	5–10%	5–10%	5–10%	5–25%
<i>NF1</i>	10–15%	+	+	+	+
<i>KIT</i>	2–6%	+	+	+	+
<i>CDKN2A</i>	10–60%	↑	↑	↑	↑
<i>MC1R</i>	+	+	+	+	+
<i>PTEN</i>	10–15%	+	+	+	6–10%
<i>TERT</i>	86%	-	-	-	-

Ген *NF1* – это ген-супрессор опухоли, мутировавший в 10–15% случаев меланомы, и третий по частоте мутации ген при меланоме. Белок *NF1* регулирует семейство RAS, превращая активный RAS-гуанозинтрифосфат (RAS-GTP) в неактивный RAS-гуанозиндифосфат (RAS-GDP), тем самым подавляя нижестоящую передачу сигналов RAS. Следовательно, потеря функции *NF1* определяет гиперактивацию белка *N-ras* и, таким образом, усиление передачи сигналов путей MAPK и PI3K. Геномные изменения *NF1* чаще встречаются в меланомах, связанных с *HSI*, и обычно связаны с большим количеством различных мутаций, включая совпадение с мутациями *B-RAF* или *N-RAS* [26].

Ген *PTEN* – белок *PTEN* выполняет по крайней мере две биохимические функции: он обладает активностью как липидной фосфатазы, так и протеинфосфатазы. Липид-фосфатазная активность *PTEN* останавливает развитие клеточного цикла на уровне G₁/S. Активность протеинфосфатазы *PTEN* участвует в распространении и миграции клеток. Комбинированные эффекты потери активности липидов *PTEN* и протеинфосфатазы могут приводить к аномальному росту клеток, а также к аномальному распространению и миграции клеток. Мутации в гене ингибитора опухолевого супрессора *PTEN* встречаются в 10–15% меланом (табл. 1). Снижение или потеря экспрессии *PTEN* с активированным сигнальным путем PI3K/AKT распространена в невусах, что может «отменить» статус старения и позволить дальнейшее прогрессирование в диспластические невусы или меланому [49].

Гены, в большей мере задействованные в меланомогенезе, включают гомологи фосфатазы и тензина (*PTEN*), *CDKN2A* и *BRAF*, а также те, которые связаны с путями, связанными с пролиферацией, такими как *NRAS*, *KIT* и *NF1* [8].

Влияние генов, связанных с невусом, на риск развития меланомы может быть умножено и на полигенные эффекты генов, контролирующих другие фенотипические факторы риска. Например, варианты *MC1R* «R» наиболее известны тем, что вызывают фенотип рыжих волос и лишь незначительно влияют на количество невусов [18]. Однако аллели R и большое количество невусов си-

нергетически увеличивают риск развития меланомы [17]. Люди с генотипом *MC1R* дикого типа (WT) и 20+ невусов имеют такой же процент развития в меланому (OR), что и люди, гомозиготные по аллелю *MC1R* R (R/R) с количеством от 0–4 невусов (OR 4,82 против 4,42 соответственно). У людей с обоими факторами риска – генотипом R/R и невусами 20+ – OR меланомы составляет 25,09 [36].

Генетические вариации также влияют на риск наличия более чем одной первичной меланомы. Например, вариант E318K в *MITF* в сочетании с R-аллелями *MC1R* и другими гаплотипами, в *ASIP*, встречался с повышенной частотой у людей с множественными первичными меланомами [31]. Показатели полигенного риска, учитывающие кумулятивный риск многих аллелей, связанных с меланомой, с низким или умеренным эффектом [12], так же выше при множественной первичной меланоме [27].

Различные подтипы меланомы связаны с определенными генетическими вариантами. Например, амеланотическая и гипомеланотическая меланомы связаны с аллелями генов *MTAP* и *PLA2G6*, определяют «общий» риск развития меланомы, коррелируют с морфологией невуса и большим количеством невусов. Однако у пациентов с амеланотической/гипомеланотической меланомой общее количество невусов существенно не отличается от такового у пациентов с более распространенными пигментными меланомами [39]. Это связано с более старшим возрастом пациентов, так как количество невусов уменьшается с четвертого десятилетия жизни. Варианты генов, связанные с альбинизмом, такие как *TYR* и *OCA2* также чаще встречаются у пациентов с амеланотической/гипомеланотической меланомой [40].

Некоторые гены меланомы/невуса имеют многочисленные ассоциации с фенотипами. Примером может служить интронный вариант *IRF4* rs12203592*Т, который связан с повышенным риском развития узловой меланомы [38] и сопряжен с фенотипом более темного цвета волос, более светлых глаз и кожи с более низкой реакцией на УФ-излучение. Различные аллели проявляют различ-

ные уровни экспрессии, которые также влияют на ряд ключевых иммуномодулирующих молекул и цитокинов, а также на рост и выживание меланоцитов после воздействия УФ-излучения [10].

Недавняя работа показала, что большинство мутаций, по прогнозам, влияют на путь MAPK, включая такие как, мутации генов *B-RAF*, *N-RAS*, *MAP2K1*, *NF1*, *CBL*, *RASA2*, *CDKN2A*, *ARID2*, *PTEN* и *DDX3X* [55].

Изучение генетических вариаций у пациентов с меланомой, на открытых участках тела на ранней стадии развития меланомы под воздействием УФ-излучения, с большей вероятностью обнаружены варианты *MC1R*^{rs75570604} (OR 2,5), *9q31.2*^{rs10816595} (OR 1,4), и *MTAP*^{rs869329} (OR 1,4) [51].

Секвенирование всего экзона показывает, что доброкачественные невусы имеют более низкую мутационную нагрузку, чем меланомы, в частности, более низкий уровень мутационных сигнатур, связанных с УФ-излучением, и драйверных мутаций меланомы, хотя переходы C>T по-прежнему являются наиболее распространенным классом SNV (англ. Single Nucleotide variants) [51].

Таким образом неудивительно, что между генами, ассоциированными с невусом и меланомой, а также между фенотипическими и клеточными особенностями невусов и меланомы существуют выраженные генетические корреляции, включая активирующие мутации в онкогенах и повышенную скорость пролиферации [7].

Исходя из вышесказанного, и меланома и невусы генетически многолики, поэтому для эффективного мониторинга и ранней диагностики меланомы необходимо одномоментный мультиплексный скрининг по всем основным драйверным мутациям. На современном рынке представлены ПЦР-тест-системы только по самым распространенным мутациям в генах. Тест-системы фирмы Qiagen (<https://www.qiagen.com>) по диагностике меланомы позволяют выявить некоторые соматические мутации, сопряженные с развитием меланомы, в генах: *B-RAF* (7 анализов), *CDKN2A* (7 анализов), *CTNNB1* (2 анализа), *GNAQ* (2 анали-

за), *H-RAS* (1 анализ), *KIT* (2 анализа), *K-RAS* (3 анализа), *N-RAS* (11 анализов), *PIK3CA* (1 анализ), *STK11* (1 анализ) [9].

Компания ООО «Новые Молекулярные Технологии» (ООО «НОМОТЕК») сосредоточила усилия на разработке и производстве наборов для научных исследований в области молекулярной онкологии и молекулярной генетики. В 2021 году было получено регистрационное удостоверение на набор реагентов «Инсайдер» (<https://nomotech.ru>) для качественного определения мутаций в генах человека: *EGFR* (экзоны 18, 19, 20, 21), *K-RAS* (экзоны 2 (с.12, 13), 3 (с.59, 61), 4 (с.117, 146)), *N-RAS* (экзоны 2 (с.12, 13), 3 (с.59, 61), 4 (с.117, 146)) и *B-RAF* (экзон 15 (с.600)) методом ПЦР в режиме реального времени в пробе геномной ДНК, выделенной из FFPE-блоков, для диагностики *in vitro*.

Также на рынке имеются одиночные тесты по исследованию отдельных генов, вовлеченных в том числе в развитие меланомы. Компания Литех (<http://www.lytech.ru/>) предлагает тесты на выявление отдельных мутаций гена *CDKN2A*. Компания ДНК-технология (<http://www.dna-technology.ru>) предлагает тест на исследование мутаций гена *CHEK2*.

Учитывая, что изучение перекрывающихся факторов и предикторов невусов и меланомы является постоянной областью исследований, то полученные результаты исследований в конечном итоге должны привести к более персонализированным стратегиям профилактики и лечения посредством разработки инструментов стратификации риска меланомы и раннего выявления развивающихся меланом. Большую роль должны играть такие алгоритмы обследования пациентов как первичное профилактическое консультирование с поправкой на риск; использование технологий визуализации поражений, таких как последовательная трехмерная фотография всего тела и визуализация поражений, выполняемая потребителем; лучшее понимание генетических факторов злокачественности, вариантов риска, клинической генетики и полигенных эффектов и взаимодействие между генетикой, фенотипом и окружающей средой [3; 28].

Список литературы

1. Артамонова И.И. Клинико-морфологические особенности невусов / И.И. Артамонова, Е.В. Малютин // Известия Российской Военно-медицинской академии – 2019. – Т.1. – № S1. – С.16–18.
2. Демидов Л.В. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины / Л.В. Демидов, Утяшев И.А., Г.Ю. Харкевич // Consilium medicum (Приложение). – 2013. – №2–3. – С. 42–47.
3. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи / Н.Н. Мазуренко // Успехи молекулярной онкологии. – 2014. – Т. 2. – С. 26–35.
4. Соколова В.Б. Отличительные морфологические и молекулярно-генетические особенности меланомы кожи и диспластических невусов / В.Б. Соколова, Ю.В. Можинская, Е.М. Непомнящая [и др.] // Молодой ученый. – 2016. – №15.2 (119.2). – С. 5–37.
5. Abbas O., Miller D.D., Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers // American journal of Dermatopathology. – 2014. – 36(5):363–79.
6. Alqathama A. BRAF in malignant melanoma progression and metastasis: potentials and challenges // American journal of cancer research. – 2020. – 10(4):1103–1114.
7. Bastian B.C. The molecular pathology of melanoma: an integrated taxonomy of melanocytic neoplasia // Annual review of the Pathology. – 2014. – 9:239–71.
8. Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma // Cell. – 2015. – 161(7):1681–96.
9. Chakraborty R., Wieland C.N., Comfere N.I. Molecular targeted therapies in metastatic melanoma // Pharmgenomics and personalized medicine. – 2013. – 6:49–56.
10. Chhabra Y., Yong H.X.L., Fane M.E., Soogrim A., Lim W., Mahiuddin D.N., et al. Genetic variation in IRF4 expression modulates growth characteristics, tyrosinase expression and interferon-gamma response in melanocytic cells // Pigment cell and melanoma research. – 2018. – 31:51–63.

11. Clark W.H., Elder D.E., Guerry D., Epstein M.N, Greene M.H, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma // Human Pathology. – 1984. – vol. 15, no. 12, pp. 1147–1165.
12. Cust A.E., Drummond M., Kanetsky P.A., Goldstein A.M., Barrett J.H., MacGregor S., et al. Assessing the incremental contribution of common genomic variants to melanoma risk prediction in two population-based studies // The Journal of Investigative dermatology. – 2018. – 138:2617–24.
13. Dalmasso B., Ghiorzo P. Evolution of approaches to identify melanoma missing heritability // Expert review of molecular diagnostics. – 2020. – 20:523–31.
14. Damsky W.E., Bosenberg M. Melanocytic nevi and melanoma: unraveling a complex relationship // Oncogene. – 2017. – 36(42):5771–5716.
15. Davies H., G.R. Bignell, C. Cox, P. Stephens, S. Edkins, S. Clegg, et al. et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer // Nature. – 2002. – 417:949–54.
16. Duffy D.L., Zhu G., Li X., Sanna M., Iles M.M., Jacobs L.C., et al. Novel pleiotropic risk loci for melanoma and nevus density implicate multiple biological pathways // Nature communications. – 2018. – 9:4774.
17. Duffy D.L., Lee K.J., Jagirdar K., Pflugfelder A., Stark M.S., McMeniman E.K., et al. High nevus count and MC1R red hair alleles contribute synergistically to increased melanoma risk // The British journal of Dermatology. – 2019. – 181:1009–16.
18. Duffy D.L., Jagirdar K., Lee K.J., McWhirter S.R., McMeniman E.K., De'Ambrosis B., et al. Genes determining nevus count and dermoscopic appearance in Australian melanoma cases and controls // The Journal of Investigative dermatology. – 2020. – 140:498–501.
19. Elmore J.G., Barnhill R.L., Elder D.E., Longton G.M., Pepe M.S., Reisch L.M., et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study // BMJ. – 2017. – 357:j2813.

20. Glatz K., Hartmann C., Antic M., Kutzner H. Frequent mitotic activity in banal melanocytic nevi uncovered by immunohistochemical analysis // American journal of Dermatopathology. – 2010. – 32:643–649.
21. Gray-Schopfer V.C., Chong H., Chow J., Moss T., Abdel-Malek Z.A., Ma-raï R., Wynford-Thomas D., Bennett D.C. et al. Cellular senescence in naevi and immortalisation in melanoma: a role for p16? // British journal of cancer. – 2006. – Aug 21;95(4):496–505.
22. Griewank K.G., Murali R., Wiesner T. Molecular pathology and genomics of melanoma // Cutaneous Melanoma. 6 ed. Charm: Springer. – 2019. – 1–42.
23. Haenssle H.A., Mograby A., Ngassa A. et al. Association of patient risk factors and frequency of nevus-associated cutaneous melanomas // JAMA Dermatology. – 2016. – vol. 152, no. 3, pp. 291–298.
24. Hayward N.K., Wilmott J.S., Waddell N., Johansson P.A., Field M.A., Nones K., et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes // Nature. – 2017. – 545:175–80.
25. Kim J.K., Nelson K.C. Dermoscopic features of common nevi: a review // Dermoscopy. – 2012. – 147(2):141–8.
26. Krauthammer M., Kong Y., Bacchiocchi A., Evans P., et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas // Nature Genetics. – 2015. – 47:996–1002.
27. Law M.H., Aoude L.G., Duffy D.L., Long G.V., Johansson P.A., Pritchard A.L., et al. Multiplex melanoma families are enriched for polygenic risk // Human Molecular Genetics. – 2020. – 29:2976–85.
28. Lee K.J., Janda M., Stark M.S., Sturm R.A., Soyer H.P. On Naevi and Melanomas: Two Sides of the Same Coin? // Frontiers in Medicine, – 2021. – 8:635316.
29. Lin W.M., Luo S., Muzikansky A. et al. Outcome of patients with de novo versus nevus-associated melanoma // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2015. – vol. 72, no. 1, pp. 54–58.

-
30. Mandala M., Merelli B., Massi D. NRAS in melanoma: targeting the undruggable target // *Critical reviews in oncology/hematology*. – 2014. – 92(2):107–22.
31. McMeniman E.K., Duffy D.L., Jagirdar K., Lee K.J., Peach E., McInerney-Leo A.M., et al. The interplay of sun damage and genetic risk in Australian multiple and single primary melanoma cases and controls // *The British journal of dermatology*. – 2019. – 183:357–66.
32. Menzies A.M. et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF- mutant metastatic melanoma // *Clinical Cancer Research*. – 2012. – 18:3242–3249.
33. Michaloglou Ch., Vredeveld L., Soengas M.S., Denoyelle Ch., Kuilman T., et al. BRAF^{V600E}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi // *Nature*. – 2005. – 436(7051):720–4.
34. Mohammadpour A., Derakhshan M., Darabi H., Hedayat P., Momeni M. Melanoma: where we are and where we go. // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – vol. 234, no. 4, pp. 3307–3320.
35. Moretti S. et al. Ki67 antigen expression correlates with tumor progression and HLA-DR antigen expression in melanocytic lesions // *Journal Invest. Dermatology*. – 1990. – 95:320–324.
36. Pampena R., Kyrgidis A., Lallas A., Moscarella E., Argenziano G., Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – 77(5):938–945.
37. Pozzobon F.C., Tell-Marti G., Calbet-Llopart N., Barreiro A., Espinosa N., Potrony M., et al. Influence of germline genetic variants on dermoscopic features of melanoma // *Pigment Cell and Melanoma Research*. – 2020. – 181:1009–16.
38. Rayner J.E., McMeniman E.K., Duffy D.L., De'Ambrosis B., Smithers B.M., Jagirdar K., et al. IRF4 rs12203592*T/T genotype is associated with nodular melanoma // *Melanoma Research*. – 2019. – 29:445–6.

39. Rayner J.E., McMeniman E.K., Duffy D.L., De'Ambrosio B., Smithers B.M., Jagirdar K., et al. Phenotypic and genotypic analysis of amelanotic and hypomelanotic melanoma patients // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. – 2019. – 33:1076–83.

40. Rayner J.E., Duffy D.L., Smit D.J., Jagirdar K., Lee K.J., De'Ambrosio B., et al. Albinism variants in individuals with amelanotic/hypomelanotic melanoma: increased carriage of TYR and OCA2 variants // *PLoS ONE*. – 2020. – 15:e0238529.

41. Roh M.R., Eliades Ph., Gupta S., Tsao H. Genetics of Melanocytic Nevi // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2015. – Nov. 28(6): 661–672.

42. Saginala K., Barsouk A., Aluru J.S., Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of Melanoma // *Epidemiology of Melanoma. Med. Sci.* – 2021. – 9: 63.

43. Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C. et al. Melanoma. // *The Lancet*. – 2018. – vol. 392, no. 10151, pp. 971–984.

44. Shain A.H., Yeh I., Kovalyshyn I. et al. The genetic evolution of melanoma from precursor lesions // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – vol. 373, no. 20, pp. 1926–1936.

45. Shain A.H., Bastian B.C. From melanocytes to melanomas // *Nature reviews Cancer*. – 2016. – 16:345–58.

46. Shain A.H., Joseph N.M., Yu R., Benhamida J., Liu S., Prow T., et al. Genomic and transcriptomic analysis reveals incremental disruption of key signaling pathways during melanoma evolution // *Cancer Cell*. – 2018. – 34:45–55.

47. Shitara D., Nascimento M.M., Puig S., Yamada S., Enokihara M.M., Michalany N., et al. Nevus-associated melanomas: clinicopathologic features // *Am Journal Clinical Pathology* – 2014. – 142:485–491.

48. Shitara D., Tell-Martí G., Badenas C. et al. Mutational status of naevus-associated melanomas // *The British Journal of Dermatology* – 2015 – vol. 173, no. 3, pp. 671–680.

49. Siegel R.L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics // *Cancer Journal for Clinicians* – 2020. – vol. 70, no. 1, pp. 7–30.

-
50. Srivastava S., Ghosh S., Kagan J., Mazurchuk R. The PreCancer Atlas (PCA) // *Trends Cancer*. – 2018. – 4:513–4.
51. Stark M.S., Tan J.M., Tom L., Jagirdar K., Lambie D., Schaidler H., et al. Whole-exome sequencing of acquired nevi identifies mechanisms for development and maintenance of benign neoplasms // *The journal of investigative dermatology*. – 2018. – 138:1636–44.
52. Stark M.S., Denisova E., Kays T.A., Heidenreich B., Rachakonda S., Requena C., et al. Mutation signatures in melanocytic nevi reveal characteristics of defective DNA repair // *The journal of investigative dermatology*. – 2020. – 140:2093–6.
53. Tan J.M., Tom L.N., Jagirdar K., Lambie D., Schaidler H., Sturm R.A., et al. The BRAF and NRAS mutation prevalence in dermoscopic subtypes of acquired naevi reveals constitutive mitogen-activated protein kinase pathway activation // *British Journal of Dermatology*. – 2018. – 178:191–7.
54. Tan J.M., Tom L.N., Soyer H.P., Stark M.S. Defining the molecular genetics of dermoscopic naevus patterns // *Dermatology*. – 2019. – 235:19–34.
55. Tang J., Fewings E., Chang D., Zeng H., Liu S., Jorapur A., et al. The genomic landscapes of individual melanocytes from human skin // *Nature*. – 2020. – 586:600–5.
56. Wang D.G., Xu X.H., Ma H.J., et al. Stem cell factor combined with matrix proteins regulates the attachment and migration of melanocyte precursors of human hair follicles in vitro // *Biological and pharmaceutical bulletin* – 2013. – 36:1317–25.
57. Wei Han, Xu W.-H., Wang J.-X., Hou J.-M., Zhang H.-L., Zhao X.-Y., Shen G.-L., et al. Identification, Validation, and Functional Annotations of Genome-Wide Profile Variation between Melanocytic Nevus and Malignant Melanoma // *BioMed Research International*. – 2020. – Aug 31; 2020:1840415.
58. Whiteman D.C. et al. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2003. – 95: 806–812.

59. Whiteman D.C., Pavan W.J., Bastian B.C. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin // *Pigment Cell and Melanoma Research*. – 2011. – 24:879–97.

60. Yeh I., von Deimling, B.C. Bastian Clonal BRAF mutations in melanocytic nevi and initiating role of BRAF in melanocytic neoplasia // *Journal of the National Cancer Institute* – 2013. – 105:917–919.