

Т.П. Казубская<sup>1</sup>, Л.В. Мехеда<sup>1</sup>, Е.И. Трофимов<sup>2</sup>, Л.Я. Фомина<sup>1</sup>, Г.Ю. Харкевич<sup>1</sup>,  
Т.С. Бельшева<sup>1</sup>, В.М. Козлова<sup>1</sup>, С.С. Сорокина<sup>3</sup>, М.В. Фридман<sup>4</sup>

## Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: соматические и герминальные мутации

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ оториноларингологии ФМБА, Москва

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава России, г. Смоленск

<sup>4</sup>Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, Москва

Меланома имеет самую высокую мутационную нагрузку среди солидных опухолей. Идентифицировано множество связанных с меланомой соматических и герминальных мутаций в генах, ряд из которых так называемых «драйверных генов», вероятнее всего, включаются в опухолевую прогрессию и являются основными в молекулярной классификации меланомы. В этой части обзора приведен анализ изменений в генах *KIT*, *NF1*, *RAC1*, в зависимости от источника первичной опухоли. Приводятся последние данные о герминальных и соматических мутациях в генах *CDKN2A*, *BAP1*, *TERT*, *MITF* и др., обнаруженных в меланоме, анализ которых позволяет дополнить знания о причинных механизмах возникновения заболевания.

**Ключевые слова:** меланома, драйверные гены, соматические, герминальные мутации, молекулярные подтипы, обзор

**Для цитирования:** Казубская Т.П., Мехеда Л.В., Трофимов Е.И., Фомина Л.Я., Харкевич Г.Ю., Бельшева Т.С., Козлова В.М., Сорокина С.С., Фридман М.В. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: соматические и герминальные мутации. *Вопросы онкологии*. 2023;69(1):30-37. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-30-37

### Введение

Меланома относится к наиболее летальным злокачественным новообразованиям и, по последним данным, частота возникновения заболевания продолжает расти. Эта опухоль с высоким метастатическим потенциалом, поэтому актуальной является оценка прогрессирования меланомы. Эпидемиологические исследования выявили наряду с воздействием УФО генетически детерминированные фенотипы, такие как рыжие волосы, бледная кожа, множественные меланоцитарные невусы, являющиеся факторами риска развития меланомы. Идентифицированы различные, связанные с меланомой, генетиче-

ские изменения, соматические и герминальные мутации. Большинство соматических мутаций в меланоме участвуют в дерегуляции сигнального пути MAPK (mitogen-activated protein kinase), который для этого заболевания является путем высокой онкогенной и терапевтической значимости. Ряд генов из этого каскада так называемых «драйверных генов», вероятнее всего, включаются в опухолевую прогрессию и являются основными в молекулярной классификации меланомы. В этой части обзора проведен анализ современных данных изменений в генах *KIT*, *NF1*, *RAC1* в зависимости от источника первичной опухоли. Приводится последняя информация о герминальных и соматических мутациях в генах *CDKN2A*, *BAP1*, *TERT*, *MITF* и др., обнаруженных в меланоме, анализ которых позволяет дополнить знания о причинных механизмах возникновения заболевания. Обзор представляет критическое обобщение имеющихся современных публикаций о меланоме, собранных в результате поиска в базах данных Scopus, Web of Science, MedLine.

Ген *KIT*, изменения в котором были идентифицированы как потенциальные драйверы в прогрессии меланомы [1]. Важность потери функции протоонкогена *KIT* в развитии пигментных расстройств обнаружено у мышей и у человека [2]. В норме *KIT* экспрессируется во время развития меланоцитов, включается в меланомогенез и выживание меланоцитов во время миграции от неврального гребня [3]. Ген *KIT* принадлежит к семейству рецепторов фактора роста стволовых клеток с тирозинкиназной активностью, кодирует с-Kit тирозин-киназный рецептор (или CD117), который представляет собой III тип трансмембранного рецептора тирозинкиназы (RTKs), состоит из 5 экстраклеточных доменов, трансмембранного домена и внутриклеточных доменов с внутренней тирозинкиназной активностью [3]. Лигандом *KIT* является фактор стволовых клеток (stem-cell factor, SCF), также известный как c-kit ligand. Связывание его лиганда с экстраклеточным доменом индуцирует димеризацию *KIT* с последующим аутофосфорилированием тиро-

зиновых остатков, которые становятся «стыковочными узлами» для нескольких белков. Это первый сигнал, за которым следует каскад, приводящий к активации множественных нижестоящих эффекторов, включая MAPK/ERK, PI3K/Akt и JAK/STAT, phospholipase C- $\gamma$ , и Src family [4]. Эти сигнальные пути могут быть активированы c-Kit независимо или одновременно и интегрироваться в сигнальный каскад [4]. *KIT* мутации встречаются в 1-3% всех меланом, имеют неоднородное распределение по гену, чаще всего (примерно в трети всех случаев) обнаруживаются в экзоне 11 (L576P) или экзоне 13 (K642E). Обе мутации приводят к конститутивной тирозинкиназной активности c-Kit и последующей активации путей MAPK и PI3K/AKT [4]. Клинически *KIT* мутации обычно встречаются в меланомах у пожилых людей ( $\geq 60$  лет) и не обнаруживаются в меланомах на конечностях, не имеют связи с гистологическим типом меланомы. Выявляются мутации и/или увеличение числа копий гена в акральном (21%) или меланомах слизистых оболочек (18%), преимущественно вульвовагинальных, чем синоназальных [5]. Мутации/амплификации *KIT* встречаются в 28% меланом кожи, хронически подвергающихся воздействию солнца, не встречаются на коже без хронической инсоляции и в редких случаях обнаруживаются в меланоме конъюнктивы глаза [6]. Интересно отметить, что в некоторых меланомах активация *KIT* может служить ранним сигналом для неопластического роста. Это предположение основано на наблюдающейся высокой экспрессии c-Kit протеина в доброкачественных невусах [7]. В других работах было обнаружено снижение c-Kit экспрессии в вертикальной фазе роста и при инвазии меланомы (от поверхностной к инвазивной и к метастатической меланоме) [8]. Потеря экспрессии c-Kit при прогрессировании меланомы до сих пор полностью не объяснена, однако позволила предположить, что ген *KIT* обладает функциями, подавляющими опухоль [8]. В этом смысле интересным является исследование Dhal и соавт., где показано, что в меланомах промотор гена *KIT* является мишенью для гиперметилирования, что приводит к его подавлению. Авторы предположили, что негативная регуляция *KIT* во время прогрессирования меланомы может способствовать избеганию гиперстимуляции через путь ERK1/2, которая может привести к аресту клеточного цикла и сенесценции [9]. В то же время для гена *KIT* во многих других опухолях четко определена роль в качестве онкогена, включая GIST, мелкоклеточный рак легкого и острый миелоидный лейкоз, при которых активирующие мутации *KIT* наблюдались у 70–80% случаев [9]. Полученные данные отражают сложную функцию *KIT* при меланоме, которая

варьирует в зависимости от конкретных условий клетки и состояния окружающей среды. В более поздних работах было показано, что онкогенная роль отдельных генов может быть тканеспецифичной [10].

Изучение *KIT* мутаций в разных подтипах меланом показало, что *BRAF* и *NRAS* мутации не перекрываются с *KIT* мутациями, но иногда ассоциируются с увеличением числа копий этого гена. Интересно, что мутации в *KIT* почти не возникают в сочетании с мутациями *BRAF* (V600E) и *NRAS* (G12/Q61), что предполагает эпистатическое, некомплементарное взаимодействие генов [10]. В то же время в меланомах без изменений в *BRAF* и *NRAS* были обнаружены мутации и/или амплификации в *KIT*, или изменения в *NF1* [7]. Чтобы понять наблюдаемые биологические и клинические различия между молекулярными подтипами, сообщество Cancer Genome Atlas (TCGA) Network было предложено классифицировать меланому кожи на группы: *BRAF*, *NRAS*, *NF1* и трижды-дикого типа (трижды-ДТ). Около 22% меланом трижды-ДТ содержали *KIT* абберации [11]. В дальнейшем предложенная классификация не нашла широкого применения, но наличие мутаций и сложных структурных перестроек в гене *KIT* или трижды-ДТ у пациентов может иметь прогностическую ценность с точки зрения терапевтических мишеней. Иматиниб и нилотиниб являются основными ингибиторами c-KIT, хотя вариант таргетной *KIT* терапии для пациентов не является достаточно эффективной. Использование ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб) имело лучший эффект у пациентов, несущих в опухоли точечные мутации в *KIT* (77%), по сравнению с *KIT* амплификацией в опухоли (18%) [12]. Считается, что причиной относительно слабого ответа пациентов на *KIT* ингибиторы могут быть сопутствующие мутации *NRAS*, которые описаны у пациентов с *KIT* мутациями. Поэтому перед использованием ингибитора *KIT* рекомендуется исключить мутации *NRAS*, так как это приводит к активации сигнального пути ниже *KIT* [1]. Повидимому, функциональная роль *KIT* мутации в инициации и прогрессии меланомы зависит от места её возникновения и так же, как *BRAF* и *NRAS*, выделяется в патогенезе меланомы. Однако прогностическое значение разделения меланомы по типу мутаций нуждается в дальнейшем исследовании [12].

Ген *NF1* (neurofibromin 1), один из самых крупных генов-онкосупрессоров связанных с заболеваниями человека. Состоит из 60 экзонов, кодирует протеин NF1 (нейрофибромин) – Ras-специфический GTPase (ГТФаза)-активирующий белок, и включает множество функциональных доменов [13]. Наиболее изучен домен, связанный

с GTPase, который негативно регулирует RAS, катализируя гидролиз активной формы RAS-GTP (гуанозинтрифосфата), до неактивной формы-RAS-GDP (гуанозиндифосфата), подавляя сигнал RAS/MAPK каскада в нисходящем направлении. Поэтому потеря функции нейрфибромина вследствие мутаций в гене *NF1* является функциональным эквивалентом активации гена *RAS* [14]. Ras GTPases-связанный домен взаимодействует со многими сигнальными путями, включая RAF/MEK/ERK – каскад митоген-активированной протеинкиназы, участвует в контроле клеточного роста [14]. Протеин NF1 также функционирует еще в двух сигнальных путях – PI3K/mTOR и cAMP, которые могут быть запущены негативной регуляцией гена *NF1* [15, 16]. Недавние молекулярные исследования продемонстрировали высокую частоту возникновения мутации в экзонах и низкую в интронах гена *NF1*, что характерно для драйверных мутаций. Мутации *NF1* встречаются примерно в 14% от общего числа образцов меланомы. В среднем образцы с мутацией *NF1* характеризуются более высокой мутационной нагрузкой. Среди образцов меланомы не несущих наиболее частые BRAF/NRAS мутации и при этом имеющих признаки УФ-повреждения, доля имеющих мутацию *NF1* составляет примерно 70% [16]. Большинство мутаций *NF1* приводит к потере функции гена (нонсенс, сдвиг рамки считывания, сайта сплайсинга), обнаруживаются в 10-15% меланом пациентов. Эти мутации чаще возникают на коже, постоянно подвергающейся воздействию солнца [17]. Клинически *NF1* мутации возникают у лиц старшего возраста, ассоциируются с плохой выживаемостью, их частота имеет гендерные различия. На момент постановки диагноза, большая часть *NF1* мутаций в опухоли отмечены у мужчин [18]. Изучение роли *NF1* в меланомогенезе показало, что инактивация *NF1* является дополнительным генетическим изменением, которое, взаимодействуя с онкогенным BRAF, преодолевают онкоген индуцированную сенесценцию, функционирующую как защитный ответ на патологические клеточные сигналы, приводя к аресту пролиферации меланоцитов [19].

Для пациентов с подтипами *RAS*, *NF1* меланомой или трижды диким типом, применяемые варианты терапии обычно не имеют эффективного ответа, кроме иммунотерапии [18]. Более того обнаружено, что потеря функции *NF1* (мутация или делеция) уменьшает терапевтический ответ и вызывает устойчивость к BRAF-ингибиторам, хотя остается чувствительность к ингибиторам MEK [20].

**Ген *RAC1*.** Геномное секвенирование меланомы идентифицировало новые гены, соматиче-

ские мутации которых участвуют в меланомогенезе. Онкоген *RAC1* (ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) является ферментом гидролаз (GTPases), членом семейства малых гуанозинтрифосфатаз (GTP-связывающих протеинов), кодирует Rho GTPase (из суперсемейства Ras гуанозин-5'-трифосфат [GTP]-связывающих белков), которые играют ключевую роль в организации и подвижности клеточного цитоскелета. Ген *RAC1*, как и *RAS*, циклически переключается между GTP-активной и GDP-неактивной формами, активируя или дезактивируя GTPases. А поскольку мутантный протеин остается в большинстве своем в активной GTP-связанной форме, его эктопическая экспрессия увеличивает степень пролиферации и миграции нормальных меланоцитов [21].

В гене *RAC1* идентифицирована мутация (P29S) – аминокислотная замена пролина на серин, которая индуцируется заменой C>T в дипиримидиновом сайте, вызванной УФ-повреждением [22]. Мутация *RAC1*(P29S) считается третьей по частоте драйверной мутацией в меланоме, подвергающейся воздействию солнечной инсоляции и наиболее частой мутацией в семействе Rho GTPase. Она встречается примерно в 10% меланом и имеет тенденцию сочетаться с *BRAF* или *NRAS* мутациями [21, 22]. В отличие от *BRAF* и *NRAS*, мутаций *RAC1* в доброкачественных невусах не обнаружено [23]. Клинически мутации *RAC1* имеют гендерные различия и преобладают в меланомах у мужчин на голове и шее (12,8%) по сравнению с 2,4% – у женщин. Ко времени диагностики меланомы с мутацией *RAC1*<sup>P29S</sup> ассоциируются с увеличенной толщиной, митотической активностью, изъязвлением и метастазами в лимфоузлах [24]. Мутации *RAC1*<sup>P29S</sup> были обнаружены в таких опухолях как плоскоклеточный рак головы и шеи, рак пищевода, поджелудочной железы, указывая на роль этих мутаций в канцерогенезе разных опухолей [25]. Существует мнение, что *RAC1*<sup>P29S</sup> играет особую роль в ранней трансформации, усиливая миграцию и пролиферацию клеток, что подтверждается его присутствием в первичной меланоме [24]. Кроме того, показано, что в меланоцитах экспрессия *RAC1*<sup>P29S</sup>, кооперируясь с онкогенным *BRAF* или с потерей *NF1*, стимулирует развитие опухоли [22]. Хотя имеется ограниченная информация о функциональной роли *RAC1* (P29S) как «двигателя» в патогенезе меланомы и как причины лекарственной устойчивости, исследования *in vitro* продемонстрировали, что мутация *RAC1*<sup>P29S</sup> придает опухоли устойчивость к лечению ингибиторами RAF и MEK [22]. В других исследованиях у пациентов с мутациями *RAC1*<sup>P29S</sup>, по сравнению с образцами меланомы *RAC* дикого типа,

наблюдалась повышенная экспрессия PD-L1. Полученные данные подтвердили возможность *RAC1*<sup>P29S</sup> влиять на стимулирование прогрессии опухоли за счет подавления противоопухолевого иммунного ответа и о потенциальной возможности использования антител против PD-1 или против PD-L1 для лечения пациентов, у которых есть эта мутация [26].

**Другие геномные подтипы меланомы.** Ген *CDKN2A* – самый известный ген, герминальные мутации которого с высокой пенетрантностью ассоциированы с семейной меланомой. Семейной считается меланома, встречающаяся у 3-х близких родственников. Около 45% семейных меланом связаны с мутациями в гене *CDKN2A* и гене *CDK4*. Ген-супрессор *CDKN2A* кодирует два разных протеина: p16INK4A и p14ARF. В физиологических условиях p16INK4A ингибирует протеинкиназу, циклинзависимую киназу 4 (CDK4)/циклин D1 (CCND1) и участвует в пути контроля клеточного цикла RB1 и p14ARF, связывает белок p53 стабилизирующий *MDM2* (the murine-double-minute) в сигнальном пути p53. Тем самым, ген *CDKN2A* включается в регуляцию двух критических регуляторных клеточных циклов p16/CDK4/ cyclinD1, вовлеченных в меланомогенез. Как было показано в полногеномно-ассоциированном изучении меланомы (GWAS), этот путь может быть важным не только при семейной меланоме [27]. Пациенты с герминальной мутацией ассоциируются с синдромом *CDKN2A* семейных множественных атипичных родинок и меланом, при котором риск развития меланомы составляет 47% против 15% для пациентов без мутации [28]. В случаях семейной меланомы наличие множественных меланоцитарных и/или атипичных невусов на коже родственников должно вызывать подозрение на герминальную мутацию *CDKN2A*, носители которой имеют высокий риск развития множественных первичных меланом и неоплазий внутренних органов, особенно рака поджелудочной железы [28]. Следует отметить, что небольшое количество семейных меланом связано с мутацией в гене *CDK4*, пациенты фенотипически похожи на тех, кто имеет мутации *CDKN2A*. Соматические мутации в *CDKN2A* (в основном делеции) встречаются в 13% опухолей и также вовлечены в сигнальный путь p16/CDK4/cyclinD1 меланомогенеза [29].

Выявление герминальных мутаций в других генах и анализ этих больных стали причиной распознавания новых семейных синдромов, включающих меланомы и другие опухоли. Соматические мутации гена *BAP1* впервые описаны в агрессивных случаях увеальных меланом. В недавних исследованиях обнаружены герминальные *BAP1* мутации, связанные с семей-

ной меланомой. Ген *BAP1* (BRCA1-associated Protein1) является установленным опухолевым супрессором, связывается с протеином BRCA1, участвует в восстановлении повреждений ДНК, контроле клеточного цикла, модификации хроматина, запрограммированной гибели клеток и иммунном ответе. Герминальные мутации *BAP1* является причиной BAP1-опухоль предрасполагающего синдрома (BAP1-Tumor Predisposition Syndrome) (BAP1-TPDS, OMIM#614327), который включает возникающие у родственников в молодом возрасте: увеальную меланому, меланому кожи, атипичные интрадермальные опухоли, злокачественную мезотелиому, рак почки и, в более старшем возрасте, другие неоплазии внутренних органов [30, 31]. Патогенные мутации *BAP1* связаны с плохим прогнозом. Механизм перестроек, гомозиготных делеций, миссенс-мутаций гена, влияющих на фенотип заболевания, пока не совсем понятен [31, 32]. Следует отметить, что для увеальной меланомы специфичными являются активирующие мутации в генах *GNAQ* или *GNAI1* (83%), в то время как мутации в генах *BAP1*, *SF3B1* и *EIFAX* связаны с отдельными, не перекрывающимися подтипами [33, 34].

**Ген *TERT*.** Интересные данные получены при изучении онкогена *TERT*. Оказалось, что ген часто мутирует при меланоме, а при изучении семейных меланом выявлены герминальные *TERT* мутации [35]. Экспрессия гена *TERT* (telomerase reverse transcriptase) строго регулируется, возникает во время раннего эмбрионального развития и остается репрессированным в большинстве соматических клеток взрослого человека. Однако реактивация теломеразы происходит в более чем 90% неоплазий [36]. Изучение доброкачественных и диспластических невусов показало, что они или содержат мало теломеразы, или не содержат её вовсе, однако в большинстве меланом наблюдается её значительная активность [37]. Герминальные и соматические *TERT* мутации необычны тем, что возникают чаще не в кодирующем, а в промоторном регионе гена, приводя к его увеличенной экспрессии. Ген *TERT* кодирует каталитическую единицу, входящую в состав фермента теломеразы, которая являясь нуклеопротеиновым комплексом (РНК-белковым комплексом), добавляет тандемные повторы 6 нуклеотидов-ТТАGGG к 3'-концу цепи ДНК в области теломер и отвечает за поддержание длины теломеры. Активация теломеразы является критическим шагом в процессе увеличения длины теломеры, что приводит к безграничному росту клеток, уходу от старения и гибели [35, 38]. Выявленные мутации в гене *TERT* (горячие точки С>Т, СС>ТТ) первоначально были приняты за признаки УФ-повреждения, однако эти

мутации выявлялись в опухолях внутренних органов, не имеющих экспозиции к УФО, таким образом, предполагается участие других путей [39]. *TERT* мутации описаны в 69% всех меланом и 86% меланом кожи [38]. Эти мутации имеют гораздо меньшую частоту в меланомах слизистых оболочек [40]. Клинически меланомы кожи с *TERT* мутациями имеют увеличенную толщину, изъязвления, высокий митотический индекс и часто ассоциируются с *BRAFV600E* мутацией, агрессивным течением и плохим прогнозом заболевания [38]. В недавнем исследовании была обнаружена *TERT*-мутация у 8% пациентов с множественной первичной меланомой [41]. Пока остается не вполне понятным, участвует ли ген *TERT* в инициации или в прогрессии меланомы [38].

Хотя небольшое число пациентов имеют мутации, предрасполагающие к ассоциированным с меланомой опухолевым синдромам, их идентификация привела к открытию роли ключевых генов, включая *MITF*, *PTEN*, *TP53*. Мутации в гене *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor) увеличивают риск развития меланомы, предположительно действуя как онкоген [42]. Пациенты с герминальными *MITF* мутациями имеют на коже множественные атипичные невусы, тенденцию к развитию меланомы в молодом возрасте и семейную историю меланомы. Кроме того, герминальная миссенс-мутация *MITF(E318K)* у носителей 5-кратно увеличивает риск развития меланомы кожи и рака почки. Характеризуя эти две неоплазии, авторы предположили генетическую основу для их совместного возникновения [43, 44]. Мутации в гене супрессоре *PTEN* встречаются в <10% меланом и являются причиной синдрома Коудена. В меланоме *PTEN* мутации часто сосуществуют с мутациями *BRAF*, но являются взаимоисключающими с *NRAS*. Они могут ограничивать ответ на ингибирование *BRAF*, кроме того, участвовать в исключении Т-клеток из микроокружения опухоли и отсутствии ответа на иммунотерапию [45].

Мутации *TP53* встречаются в 15% меланом и появляются во время развития опухоли с признаками (TCGA) УФ-повреждения. В меланомах с мутациями в любом из генов *BRAF*, *NRAS*, *NF1* часто обнаруживаются мутации *TP53*, но в опухолях тройного дикого типа преобладает амплификация гена *MDM2* [46]. Недавно при экзомном секвенировании парных образцов норма/опухоль 135 больных с меланомой обнаружены мутации в генах *ARID2*, *PPP6C*, *MAP2K1*, *SNX31*, *TACCI*, каждый из которых имеет большую долю мутаций (C>T), вызванных УФ-повреждением, а также во многих других генах, функцию которых в меланомогенезе пока трудно интерпретировать

[47]. Из множества характерных для меланомы соматических мутаций в генах только небольшое число известны как функционально значимые «драйверные гены», тогда как большинство известны как «пассажиры» [48]. В поддержку существования отдельной природы возникновения этого заболевания, в источнике данных сайта <https://www.mycancergenome.org/content/> сообщалось, что *BRAF* мутации встречаются в 37-50% меланом, *NRAS* – в 13-25%, *KIT* – в 2-8%, *NF1* – в 12%. Причем частота этих мутаций намного ниже в меланомах, возникших на коже с хроническим УФ повреждением. Есть вероятность, что возникающие на коже мутации, постоянно подвергающейся воздействию солнечного света, не играют главной роли в прогрессии опухоли. Об этом свидетельствуют исследования мутаций в генах *BRAF* и *NRAS*, которые не выявили классических признаков мутагенеза (C>T). Кроме того, установлено, что опухоль не возникает из-за одной мутации в генах, таких как *BRAF*, *NRAS*, *RAC*, *NF1*, явно участвующих в росте и прогрессировании меланомы, или любом другом «драйверном» гене. Чтобы индуцировать развитие меланомы требуется взаимодействие между драйверной мутацией и другими генетическими событиями, происходящими в сигнальных путях, которые могут вмешиваться в биологический процесс трансформации меланоцитов [49].

### Заключение

В развитии меланомы участвует различные варианты изменений многих генов и клеточных сигнальных путей, связанных или не связанных с солнечным повреждением, наиболее изученные из которых: MAPK/ERK, PI3K/Akt, cAMP, p16/CDK4/cyclinD и др., где дополнительные мутации могут вмешиваться в патогенез. Продолжающиеся открытия новых генов, нарушения функции которых обнаруживаются в меланоме, говорят о том, что генетическое понимание и расшифровка неопластической трансформации меланоцитов представляют собой источник для изучения и разработки новых клинических методов диагностики, прогноза и поиску путей успешного лечения этого заболевания.

*Вклад авторов:*

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Козлова В.М., Фридман М.В., Мехеда Л.В., Фомина Л.Я., Сорокина С.С. — концепция и дизайн исследования;

Трофимов Е.И., Козлова В.М., Сорокина С.С., Мехеда Л.В., Фомина Л.Я., Бельшева Т.С. — сбор и обработка материала (обзор публикаций по теме статьи);

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Мехеда Л.В., Харкевич Г.Ю., Фридман М.В., Козлова В.М., Бельшева Т.С. — написание текста;

Казубская Т.П., Трофимов Е.И., Харкевич Г.Ю., Фридман М.В., Козлова В.М., Бельшева Т.С., Мехеда Л.В., Сорокина С.С., Фомина Л.Я. — научное редактирование статьи.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

*Финансирование*

Источников финансирования не было.

ЛИТЕРАТУРА

- Meng D, Carvajal RD. KIT as an oncogenic driver in melanoma: an update on clinical development. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(3):315-323. doi: 10.1007/s40257-018-0414-1.
- Yoshida H, Nishikawa S-I, Okamura H, et al. The role of c-kit proto-oncogene during melanocyte development in mouse. In vivo approach by the in utero microinjection of anti-c kit antibody. *Dev Growth Differ.* 1993;35:209-20. doi: 10.1111/j.1440-169x.1993.00209.x.
- Pham DDM, Guhan S, Tsao H, et al. kit and melanoma: biological insights and clinical implications. *Med J.* 2020;61(7):562-71. doi: 10.3349/ymj.2020.61.7.562.
- Terazawa S, Imokawa G. Signaling cascades activated by UVB in human melanocytes lead to the increased expression of melanocyte receptors, endothelin B receptor and c-KIT. *Photochem Photobiol.* 2018;94(3):421-431. doi: 10.1111/php.12848.
- Slipicevic A, Herlyn M. KIT in melanoma: many shades of gray. *J Invest Dermatol.* 2015;135 (2):337-8. doi: 10.1038/jid.2014.417.
- Gong HZ, Zheng HY, Li J. The clinical significance of KIT mutations in melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res.* 2018;28(4):259-70. doi: 10.1097/CMR.0000000000000454.
- Shen SS, Zhang PS, Eton O, et al. Analysis of protein tyrosine kinase expression in melanocytic lesions by tissue array. *J Cutan Pathol.* 2003;30(9):539-47. doi: 10.1034/j.1600-0560.2003.00090.x.
- Isabel Zhu Y, Fitzpatrick JE. Expression of c-kit (CD117) in Spitz nevus and malignant melanoma. *J Cutan Pathol.* 2006;33(1):33-7. doi: 10.1111/j.0303-6987.2006.00420.x.
- Dahl C, Abildgaard C, Riber-Hansen R, et al. KIT is a frequent target for epigenetic silencing in cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol.* 2014;135(2):516-24. doi: 10.1038/jid.2014.372.
- Beadling C, Ek Jacobson-Dunlop, F Stephen Hodi, et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14(21):6821-8. doi: 10.1158/1078-0432.
- Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-96. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
- Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified kit arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(26):3182-90. doi: 10.1200/jco.2012.47.7836.
- Larrivere L, Utikal J. Multiple roles of NF1 in the melanocyte lineage. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29(4):417-25. doi: 10.1111/pcmr.12488.
- Nagy Á, Garzuly F, Kálmán B. A neurofibromin-1 gén kóros elváltozásai daganatos betegségekben [Pathogenic alterations within the neurofibromin gene in various cancers (Hung.)]. *Magy Onkol.* 2017;61(4):327-336.
- Cichowski K, Jacks T. NF1 tumor suppressor gene function: narrowing the GAP. *Cell.* 2001;104(4):593-604. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00245-8.
- Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus.* 2010;28(1):E8. doi: 10.3171/2009.11.FOCUS09221.
- Krauthammer M, Kong Y, Bacchiocchi A, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations in NF1 and RASopathy genes in sun-exposed melanomas. *Nat Genet.* 2015;47(9):996-1002. doi: 10.1038/ng.3361.
- Cirenajwis H, Lauss M, Ekedahl H, et al. NF1-mutated melanoma tumors harbor distinct clinical and biological characteristics. *Mol Oncol.* 2017;11(4):438-451. doi: 10.1002/1878-0261.12050.
- Maertens O, Johnson B, Hollstein P, et al. Elucidating distinct roles for NF1 in melanomagenesis. *Cancer Discov.* 2013;3(3):338-49. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0313.
- Ranzani M, Alifrangis C, Perna D, et al. BRAF/NRAS wild-type melanoma, NF1 status and sensitivity to trametinib. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(1):117-9. doi: 10.1111/pcmr.12316.
- Davis MJ, Ha BH, Holman EC, et al. RAC1P29S is a spontaneously activating cancer-associated GTPase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(3):912-7. doi: 10.1073/pnas.1220895110.
- Krauthammer M, Kong Y, Ha BH, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. *Nat Genet.* 2012;44(9):1006-14. doi: 10.1038/ng.2359.
- Melamed RD, Aydin IT, Rajan GS, et al. Genomic characterization of dysplastic nevi unveils implications for diagnosis of melanoma. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):905-9. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.017.
- Mar VJ, Wong SQ, Logan A, et al. Clinical and pathological associations of the activating RAC1 P29S mutation in primary cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(6):1117-25. doi: 10.1111/pcmr.12295.
- Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science.* 2011;333(6046):1157-60. doi: 10.1126/science.1208130.
- Vu HL, Rosenbaum S, Purwin TJ, et al. RAC1 P29S regulates PD-L1 expression in melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(5):590-8. doi: 10.1111/pcmr.12392.
- Barrett JH, Taylor JC, Bright C, et al. Fine mapping of genetic susceptibility loci for melanoma reveals a mixture of single variant and multiple variant regions. *Int J Cancer.* 2015;136(6):1351-60. doi: 10.1002/ijc.29099.
- Helgadottir H, Höiom V, Tuominen R, et al. Germline CDKN2A Mutation Status and Survival in Familial Melanoma Cases. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(11):djw135. doi: 10.1093/jnci/djw135.
- Bishop DT, Demenais F, Iles MM, et al. Genome-wide association study identifies three loci associated with melanoma risk. *Nat Genet.* 2009;41(8):920-5. doi: 10.1038/ng.411.
- Toussi A, Mans N, Welborn J, et al. Germline mutations predisposing to melanoma. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2020;47(7):606-16. doi: 10.1111/cup.13689.

31. Battaglia A. The Importance of Multidisciplinary Approach in Early Detection of BAP1 Tumor Predisposition Syndrome: Clinical Management and Risk Assessment. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:37-47. doi: 10.4137/CMO.S15239.
32. Masclef L, Ahmed O, Estavoyer B, et al. Roles and mechanisms of BAP1 deubiquitinase in tumor suppression. *Cell Death Differ.* 2021;28(2):606-625. doi: 10.1038/s41418-020-00709-4.
33. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017;545(7653):175-80. doi: 10.1038/nature22071.
34. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2191-9. doi: 10.1056/NEJMoa1000584.
35. Horn S, Figl A, Rachakonda PS, et al. TERT promoter mutations in familial and sporadic melanoma. *Science.* 2013;339(6122):959-61. doi: 10.1126/science.1230062.
36. Xu L, Li S, Stohr BA. The role of telomere biology in cancer. *Annu Rev Pathol: Mechan of Dis.* 2013;8(1):49-78. doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164030.
37. Bell RJ, Rube HT, Xavier-Magalhães A, et al. Understanding TERT promoter mutations: a common path to immortality. *Mol Cancer Res.* 2016;14(4):315-23. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0003.
38. Griewank KG, Murali R, Puig-Butille JA, et al. TERT promoter mutation status as an independent prognostic factor in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(9):dju246. doi: 10.1093/jnci/dju246.
39. Vinagre J, Pinto V, Celestino R, et al. Telomerase promoter mutations in cancer: an emerging molecular biomarker? *Virchows Arch.* 2014;465(2):119-33. doi: 10.1007/s00428-014-1608-4.
40. Huang FW, Hodis E, Xu MJ, et al. Highly recurrent TERT promoter mutations in human melanoma. *Science.* 2013;339(6122):957-9. doi: 10.1126/science.1229259.
41. Egberts F, Bohne AS, Krüger S, et al. Varying Mutational Alterations in Multiple Primary Melanomas. *J Mol Diagn.* 2016;18(1):75-83. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.07.010.
42. Goding CR, Arnheiter H. MITF-the first 25 years. *Genes Dev.* 2019;33(15-16):983-1007. doi: 10.1101/gad.324657.119.
43. Maubec E, Chaudru V, Mohamdi H, et al. Characteristics of the coexistence of melanoma and renal cell carcinoma. *Cancer.* 2010;116(24):5716-24. doi: 10.1002/cncr.25562.
44. Bertolotto C, Lesueur F, Giuliano S, et al. A SUMOylation-defective MITF germline mutation predisposes to melanoma and renal carcinoma. *Nature.* 2011;480(7375):94-8. doi: 10.1038/nature 10539.
45. Aguisa-Toure' AH, Li G. Genetic alterations of PTEN in human melanoma. *Cell Mol Life Sci.* 2011;69(9):1475-91. doi:10.1007/s00018-011-0878-0.
46. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA, et al. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015;161(7):1681-96. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
47. Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell.* 2012;150(2):251-63. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
48. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature.* 2017;545(7653):175-180. doi: 10.1038/nature22071.
49. Halaban R. RAC1 and melanoma. *Clin Ther.* 2015;37(3):682-5. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.10.027.

Поступила в редакцию 03.10.2022  
 Прошла рецензирование 15.12.2022  
 Принята в печать 22.12.2022

*T.P. Kazubskaya<sup>1</sup>, L.V. Mekheda<sup>1</sup>, E.I. Trofimov<sup>2</sup>,  
 L.Ya. Fomina<sup>1</sup>, G.Yu. Kharkevich<sup>1</sup>, T.S. Belysheva<sup>1</sup>,  
 V.M. Kozlova<sup>1</sup>, S.S. Sorokina<sup>3</sup>, M.V. Fridman<sup>4</sup>*

### **Melanoma, molecular genetic aspects of etiopathogenesis: somatic & germinal mutations**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, the Russian Federation

<sup>4</sup>Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow, the Russian Federation

Melanoma has the highest mutation load among all solid tumors. Multiple somatic and germinal mutations associated with melanoma have been identified in various genes. Tumor progression is likely to include a number of so-called 'driver genes'. The molecular classification of melanoma is largely based on these genes. This part of the review analyzes the changes in the *KIT*, *NFI*, *RAC1* genes, according to the source of the primary tumor. The study provides the latest data on germinal and somatic mutations in *CDKN2A*, *BAP1*, *TERT*, *MITF* genes, and on other variants found in melanomas. The analysis allows to cover some gaps in understanding of causal mechanisms of the disease.

**Keywords:** melanoma, driver genes, somatic, germline mutations, molecular subtypes, review

**For citation:** Kazubskaya TP, Mekheda LV, Trofimov EI, Fomina LYa, Kharkevich GYu, Belysheva TS, Kozlova VM, Sorokina CS, Fridman MV Melanoma, molecular genetic aspects of etiopathogenesis: somatic & germinal mutations. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(1):30-37. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-1-30-37

### **Сведения об авторах**

*Казубская Татьяна Павловна*, д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клинической цитологии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-код: 5224-5820, +7(917)589-58-92, [oncogen5@ronc.ru](mailto:oncogen5@ronc.ru).

*Мехеда Лариса Владимировна*, канд. мед. наук, зав. лабораторией клинической цитологии НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6445-9983>; [cytolog@ronc.ru](mailto:cytolog@ronc.ru).

*Трофимов Евгений Иванович*, д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отдела Лор-онкологии ФГБУ НМИЦ Оториноларингологии ФМБА, г. Москва, Волоколамское шоссе, дом 30, стр.2; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-019>; [trofimov\\_48@inbox.ru](mailto:trofimov_48@inbox.ru).

*Фомина Лилия Яшаровна*, мл. науч. сотр. лаборатории клинической цитологии НИИ КО, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>; +7(917)589-58-92, [3050244@gmail.com](mailto:3050244@gmail.com).

*Харкевич Галина Юрьевна*, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ХОМЛ № 12 (онкодерматологии), НИИ клинической онкологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-22>; +7(926)815-31-63, tel./fax: +7 (495)324-12-65, [gkharkevich@mail.ru](mailto:gkharkevich@mail.ru).

*Бельшиева Татьяна Сергеевна*, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>; +7(499)324-26-85; +7(926)262-56-03, [klinderma@bk.ru](mailto:klinderma@bk.ru).

*Козлова Валентина Михайловна*, врач – генетик научно-консультативного отделением НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115485, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>; +7(903)590-06-23, [valentina-mk2011@yandex.ru](mailto:valentina-mk2011@yandex.ru).

*Сорокина София Сергеевна*, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Смоленский ГМУ Минздрава России, 145902, г. Смоленск, ул. Крупской, 28; +7(910)598-63-76, [sonya\\_srk@mail.ru](mailto:sonya_srk@mail.ru).

*Фридман Марина Владиславовна*, канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории системной биологии и вычислительной генетики Института общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН, 119991, Москва, ул. Губкина, д. 3 б; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8923-9453>; [marina-free@mail.ru](mailto:marina-free@mail.ru).

*Kazubskaja Tatiana Pavlovna*, DSc (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Cytology Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: [oncogen5@ronc.ru](mailto:oncogen5@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5856-0017>, SPIN-code: 5224-5820.

*Mekheda Larisa Vladimirovna*, PhD (Med.), Head, Laboratory of Clinical Cytology, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: [lmeheda@gmail.com](mailto:lmeheda@gmail.com), +79104010503, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6445-9983>.

*Trofimov Evgeny Ivanovich*, DSc (Med.), Chief Researcher, Department of ENT Oncology, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology, the Federal Medico-Biological Agency of Russia, 2/30 Volokolamskoye Shosse, Moscow, Russia, 125310, e-mail: [trofimov\\_48@inbox.ru](mailto:trofimov_48@inbox.ru), +79104230376, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-019>.

*Fomina Liliya Yasharovna*, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Cytology, Department of Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: [3050244@gmail.com](mailto:3050244@gmail.com), +79175895892, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9306-5465>.

*Kharkevich Galina Iurevna*, MD, PhD (Med.), Leading Researcher, Dept. of Biotherapy Tumors, N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: [gkharkevich@mail.ru](mailto:gkharkevich@mail.ru), +7 495 324 1265, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5487-22>.

*Belysheva Tatiana Sergeevna*, DSc (Med.), Leading Researcher, Scientific Advisory Division, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: [klinderma@bk.ru](mailto:klinderma@bk.ru), +79262625603, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>.

*Kozlova Valentina Mikhailovna*: Geneticist, Scientific Advisory Department, Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia, 5224-5820, e-mail: [valentina-mk2011@yandex.ru](mailto:valentina-mk2011@yandex.ru), +7(903) 590-06-23, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>.

*Sorokina Sofia Sergeevna*, Faculty of Medicine Student, Smolensk State Medical University, 28 Krupskaya st., Smolensk, Russia, 145902, e-mail: [sonya\\_srk@mail.ru](mailto:sonya_srk@mail.ru).

*Fridman Marina Vladislavovna*, PhD (Bio.), Researcher, Laboratory of Systems Biology and Computational Genetics, Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, 3 b Gubkina st., Moscow, Russia, 119991, e-mail: [marina-free@mail.ru](mailto:marina-free@mail.ru), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8923-9453>.