

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-22-30>

Современные представления о клинико-эпидемических и молекулярно-генетических особенностях меланомы кожи и слизистых

В.А. Богданова¹, Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская^{1,2}, И.В. Ковалева^{1,2}, К.В. Никульников²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2;

²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» Российской академии наук; Россия, 634009 Томск, пер. Кооперативный, 5

Контакты: Людмила Викторовна Спирина spirinalvl@mail.ru

Меланома кожи и слизистых остается глобальной медицинской проблемой, что обусловлено ростом распространенности этого заболевания и отсутствием адекватных молекулярно-генетических маркеров его диагностики и прогноза течения. Развитие молекулярных подходов в лечении данного вида опухоли связано с выявлением мутаций, а также с разработкой иммунотерапевтических и таргетных препаратов, способных повысить эффективность лечения пациентов с данной патологией. Однако гетерогенность механизмов развития опухоли и формирование резистентности представляют проблему. Стоит отметить наличие множества эпигенетических факторов, являющихся перспективными маркерами развития, диагностики и прогноза эффективности лечения меланомы кожи и слизистых. В настоящем обзоре собрана актуальная на данный момент информация о молекулярных механизмах заболевания, обусловленных генетическими особенностями опухоли и биологическими причинами резистентности к терапии. Особый интерес представляет перекрест сигнальных путей, связанных с меланоцит-индуцирующим транскрипционным фактором (melanocyte inducing transcription factor, MITF), который ассоциирован с транскрипционными и ростовыми факторами, а также представляет собой мишень эпигенетической регуляции с помощью микроРНК и длинных некодирующих РНК.

Ключевые слова: меланома кожи, MAPK, BRAF, аутофагия, меланоцитиндуцирующий транскрипционный фактор, микроРНК, длинные некодирующие РНК

Для цитирования: Богданова В.А., Спирина Л.В., Чижевская С.Ю. и др. Современные представления о клинико-эпидемических и молекулярно-генетических особенностях меланомы кожи и слизистых. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(1):22–30. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-22-30>

Contemporary views on the clinical, epidemiological and molecular genetic characteristics of melanoma of the skin and mucous membranes

V.A. Bogdanova¹, L.V. Spirina^{1,2}, S.Yu. Chizhevskaya^{1,2}, I.V. Kovaleva^{1,2}, K.V. Nikulnikov²

¹Siberian State Medical University, Ministry of Health of the Russia; 2 Moskovsky Tract, Tomsk 634050, Russia;

²Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; 5 Cooperative Lane, Tomsk 634009, Russia

Contacts: Lyudmila Viktorovna Spirina spirinalvl@mail.ru

Melanoma of the skin and mucous membranes remains a global medical problem, which is associated with the increasing prevalence of this disease and the lack of adequate molecular genetic markers for its diagnosis and prognosis. The development of molecular approaches in the treatment of this type of tumor is associated with the identification of mutations, and with the development of immunotherapeutic and targeted drugs that can improve the effectiveness of treatment of patients with this pathology. However, the heterogeneity of the mechanisms of tumor development and the formation of resistance are a problem. It is worth noting the presence of many epigenetic mechanisms that are promising markers of the development, diagnosis and prognosis of the effectiveness of treatment of melanoma of the skin and mucous membranes. This review contains up-to-date information on the molecular mechanisms of the disease associated with the genetic characteristics of the tumor and biological factors of resistance to therapy. Of particular

interest is the intersection of signaling pathways associated with melanocyte-inducing transcription factor (MITF), which is associated with transcription and growth factors, and is a target of epigenetic regulation using microRNAs and long non-coding RNAs.

Keywords: melanoma of the skin, MAPK, BRAF, autophagy, melanocyte-inducing transcription factor, microRNAs, long non-coding RNAs

For citation: Bogdanova V.A., Spirina L.V., Chizhevskaya S.Yu. et al. Contemporary views on the clinical, epidemiological and molecular genetic characteristics of melanoma of the skin and mucous membranes. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii* = *Advances in Molecular Oncology* 2024;11(1):22–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-1-22-30>

ВВЕДЕНИЕ

Меланома — наиболее агрессивная форма рака кожи, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов. Она занимает особое место среди злокачественных опухолей кожи и является социально значимой проблемой в связи с высоким уровнем летальности, что обусловлено большим метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью терапии на поздних стадиях заболевания [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируются в среднем 132 тыс. случаев меланомы. Самому большому риску заболеваемости меланомой кожи (МК) подвержены жители Австралии и Новой Зеландии, что связывают с расположением этих стран вблизи экватора, тонким озоновым слоем над ними и светлым цветом кожи у населения [2]. В России в 2021 г. выявлены 11 412 случаев меланомы (4588 мужчин, 6824 женщины). Также зарегистрированы 3217 случаев смерти (1548 мужчин, 1669 женщин).

Меланома кожи — мультифакторное заболевание, обусловленное экологическими, фенотипическими, генетическими и другими факторами риска [3]. В мире происходят глобальные атмосферные изменения, по причине которых увеличивается воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения на кожу. С этим фактом связывают рост заболеваемости меланомой во многих европейских странах; она входит в десятку наиболее часто выявляемых злокачественных новообразований [4].

Меланин — высокомолекулярный пигмент, не только определяющий цвет кожи, но и защищающий ее от А- и В-спектров УФ-излучения [5–7]. Известно, что это излучение вызывает как гибель, так и злокачественную трансформацию клеток кожи и считается первостепенным фактором риска развития меланомы [8–13]. В ряде эпидемиологических исследований показано наличие связи между пигментными характеристиками и риском возникновения данной патологии. Так, например, к возникновению меланомы больше предрасположены люди со светлой кожей [14], у которых меньше меланина и, соответственно, слабее защита от УФ-излучения, в отличие от людей с темной кожей [15].

На данный момент существенных различий в генетической предрасположенности к меланоме у мужчин и женщин не выявлено. Предполагают гендерные

различия в отношении факторов риска, которые объясняются разными образом жизни и поведенческими привычками мужчин и женщин [16]. Так, согласно данным литературы, женщины с МК имеют лучший прогноз, чем мужчины, поскольку, как правило, в отличие от них ведут более здоровый образ жизни и чаще проходят медицинские осмотры, а ранняя диагностика и начало лечения определяют эффективность терапии [16].

К основным факторам риска развития меланомы относят возраст. Согласно статистическим данным, заболеваемость меланомой неуклонно растет и достигает пика на 7-м и 8-м десятилетиях жизни [16]. В РФ средний возраст больных с впервые установленным диагнозом «меланома кожи» составляет 62 года.

Меланома может развиваться из доброкачественных невусов или *de novo*. С учетом высокой частоты встречаемости доброкачественных невусов потенциал злокачественной трансформации этих поражений, к счастью, низок [17]. Между тем невусы, как и меланома, в основном характеризуются наличием мутации в гене *BRAF*, что свидетельствует об этиологической значимости данного фактора [18].

В настоящее время все больше внимания уделяют генетическим факторам [19]. Примерно в 10 % случаев меланомы носят семейный характер, при этом около трети семей, у членов которых выявлено это заболевание, имеют мутацию в гене *CDKN2A* [20]. У носителей мутации высокопенетрантного гена *RBI* риск развития меланомы в течение жизни в 4 раза выше, чем в общей популяции [21].

Известно, что однонуклеотидные замены в структуре гена *MITF* связаны с 5-кратным возрастанием риска развития МК [5]. Кроме того, выделены несколько ключевых вариантов генов пигментации, к которым относят *MC1R* (melanocortin 1 receptor), *ASIP* (agouti signaling protein), *TYR* (tyrosinase), *SLC45A* (solute carrier family 45 member 2), ассоциирующиеся с повышенным риском возникновения данной опухоли [6]. Существуют 2 полиморфных варианта генов на хромосоме 20q11.22, транскрипция которых регулируется генами *PIGU* (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class U) и *MYH7B* (myosin heavy chain 7B). Ген *PIGU* участвует в контроле клеточного цикла, а *MYH7B* достоверно связан с развитием невусов. Оба этих гена ассоциированы с риском развития меланомы [7].

Более 50 % всех случаев МК имеют активирующие мутации в *BRAF*, примерно 15–25 % – в *NRAS*, 19 % – мутации рецептора ERBB4 (erb-b2 receptor tyrosine kinase 4) [8]. Ген *BRAF* (7q34) кодирует серин-треониновую киназу, в случае мутации которой происходит гиперактивация митоген-активированных протеинкиназ MEK и ERK [9]. Мутантный белок bRAF отвечает за гиперактивацию каскада MAPK, а также способствует выживанию меланомы с помощью регуляции экспрессии и функционирования проапоптотических и антиапоптотических белков семейства Bcl-2 (BIM, BCL2, BAD) и MCL-1 [10]. При меланоме на участке кожи, не подверженном хроническому солнечному повреждению, мутация *BRAF* зафиксирована в 59 % случаев, а при хронической инсоляции – в 11 %. При акральной меланоме мутацию данного гена обнаруживают в 23 % случаев, при меланоме слизистых оболочек – в 11 % [11]. Интересен тот факт, что мутация *BRAF* выявляется в 70 % случаев беспигментной меланомы, при этом в 89 % из них толщина опухоли составляет <1 мм. Современные методы секвенирования позволили открыть новые мутантные продукты *BRAF*. Согласно полученным данным, в результате хромосомных транслокаций, в которые включен ген *BRAF*, образуются слитные белки, изменяющие эффективность применения таргетных препаратов [12].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Молекулярные механизмы развития меланомы кожи крайне гетерогенны и связаны с вовлеченностью большого количества регуляторных факторов. К ним относят гиперактивацию сигнального каскада RAS-MAPK, опосредованного наличием генетических мутаций его компонентов, а также биологические особенности универсальных путей программируемой гибели клетки и аутофагии [13].

Гиперактивация сигнального пути RAS-MAPK наблюдается в 90 % случаев МК. В нормальной клетке этот сигнал стимулируется митогенами, гормонами или нейротрансмиттерами, связывающимися с тирозин-киназными рецепторами, которые димеризуются и активируют ГТФазу RAS. В результате в клетке увеличивается уровень активной формы нуклеотид-связывающего белка RAS [22]. Он запускает активацию MAPK-каскада серин/треонин киназ RAF, MEK1/2 и ERK1/2. Последние регулируют экспрессию генов, вовлеченных в клеточную пролиферацию, дифференцировку и выживание, путем фосфорилирования транскрипционных факторов, например, ETS, ELK-1, MYC, или опосредованно влияют на такие молекулы, как p90-RSK.

В настоящее время все большее значение приобретает изучение процесса аутофагии, который обуславливает не только гибель поврежденных клеток, но и их сохранение. С одной стороны, аутофагия препятствует накоплению токсичных клеточных компонентов,

тем самым отрицательно влияя на онкогенез, с другой стороны, на поздних стадиях развития опухолей, таких как меланома, она способствует ее выживанию в условиях гипоксии и дефицита питательных веществ [23].

Интересно, что мутационный статус гена *BRAF* при меланоме по-разному влияет на аутофагию. Так, по данным исследований, проводимых на мышах, было обнаружено, что она способствует росту данной опухоли при наличии мутации *BRAF* [24]. В то же время отмечено, что аутофагия подавляет онкогенез у пациентов с *BRAF*-положительной МК [25]. При лечении пациентов с меланомой высокоспецифическими ингибиторами *BRAF* аутофагия последовательно индуцировалась [26]. Было выдвинуто предположение, что она способствует развитию резистентности опухолевых клеток при лечении ингибиторами *BRAF* [25]. Следовательно, ингибирование процессов аутофагии может стать ключевым моментом в терапии пациентов с МК.

Аутофагия регулируется сложным сигнальным каскадом, который включает в себя убиквитиноподобные системы конъюгации, регуляторные белки аутофагии и инактивацию мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin, mTOR) [27].

На сегодняшний день LC3 и Beclin 1 относят к потенциальным прогностическим биомаркерам меланомы. При индукции аутофагии LC3 конъюгируется с фосфатидилэтаноламином (PE) и образует мембраносвязанную форму LC3-II [28]. Повышенная иммуногистохимическая экспрессия LC3 показана при злокачественных меланоммах по сравнению с доброкачественными невусами [29] и связана с метастазированием опухоли и худшими исходами [30]. Хотя экспрессия LC3 является показателем статуса аутофагии при меланоме, важно отметить, что превращение LC3-I в LC3-II является динамическим процессом, что ограничивает возможность рассмотрения эндогенной экспрессии LC3 в качестве точного биомаркера статуса аутофагии [31].

Исследования показали, что у пациентов с низкой экспрессией Beclin 1 наблюдается высокий риск образования отдаленных метастазов [27, 30]. В то же время имеются противоречивые данные о сверхэкспрессии данного белка при прогрессировании меланомы, что ставит под сомнение его значимость как надежного прогностического биомаркера [29].

Не менее значимой в процессе аутофагии является секвестосома 1/SQSTM1 (p62). Она представляет собой каркасный белок, который переносит убиквитинированные белки в аутофагосому и разрушается вместе с другим ее содержимым при слиянии с лизосомой. Таким образом, нарушение аутофагии связано с накоплением p62 и является ключевым моментом начала опухолеобразования [32]. И наоборот, низкий уровень p62 характерен для реактивации аутофагии, которая наблюдается при меланоммах поздних стадий и способствует повышению выживаемости опухоли.

Установлено, что постепенное увеличение экспрессии p62 характерно для меланомы ранней стадии, но впоследствии уровень данного белка снижается при прогрессировании опухоли и ее метастазировании, что согласуется с реактивацией аутофагии и ее парадоксальной ролью при меланоме [32]. Помимо этого, показано значительное повышение риска метастазирования при опухолях T2N0M0 стадии с низкой экспрессией p62 по сравнению с опухолями с его высокой экспрессией [33]. Более того, не выявлено никакой связи p62 с глубиной инвазии (по Бреслоу) или изъязвлением опухоли. В совокупности эти данные подчеркивают, что p62 является новым независимым прогностическим биомаркером меланом, который дает возможность осуществить более раннее терапевтическое вмешательство и снизить риск прогрессирования заболевания [27].

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМ КОЖИ

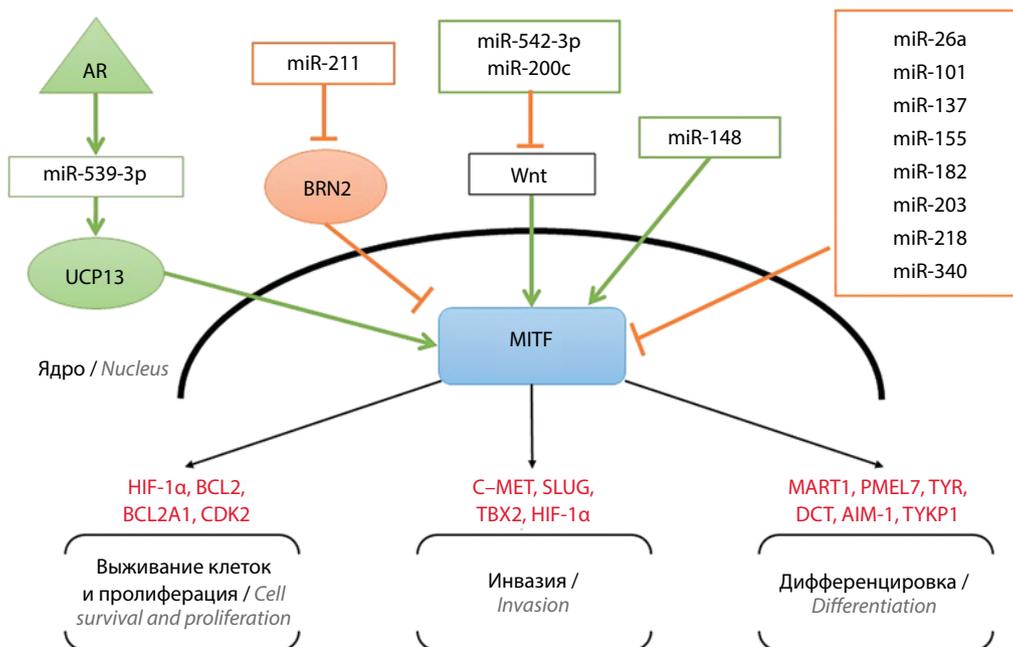
Как и при многих видах рака, ранняя диагностика и соответствующее лечение в значительной степени определяют прогноз и выживаемость пациентов с МК и слизистых. Поэтому в настоящее время особый интерес вызывает открытие прогностических биомаркеров, в роли которых могут выступать любые диагностические показатели, позволяющие выявить заболевание или оценить риски его возникновения. Определение биомаркеров поможет стратифицировать пациентов при установлении первоначального диагноза в зависимости от возможных исходов заболевания, а также выделить группы высокого риска прогрессирования меланомы для раннего начала адью-

вантной терапии с целью предотвращения развития метастазов.

Стоит отметить, что собрано много данных об особенностях регуляции процесса онкогенеза при развитии меланомы микроРНК (miRNA) и длинными некодирующими РНК (lncRNA). Одним из ключевых механизмов возникновения меланом является активация MITF. Он представляет собой главный регулятор не только дифференцировки, пролиферации и выживаемости меланоцитов, но и меланомагенеза [34]. Описаны несколько видов микроРНК, которые участвуют в его регуляции (см. рисунок).

Так, давно известен факт, что miRNA-148 и miRNA-137 представляют собой дополнительный подход в регуляции экспрессии фактора MITF в меланоцитах и клетках меланомы [35, 36]. В клеточных линиях меланомы, а также в образцах тканей часто амплифицируется и активируется miRNA-182 [37]. Замечено, что сверхэкспрессия этой микроРНК стимулирует миграцию и выживание клеток меланомы путем прямого подавления экспрессии MITF и FOXO3 (forkhead box O3). Также, помимо MITF, miRNA-182 подавляет экспрессию BCL2, циклина D2 и функционирует как мощный опухолевый супрессор в клетках увеальной меланомы [38].

Известно, что miRNA-218 путем связывания с 3'-нетранслируемой областью (3'-UTR) матричной РНК (мРНК) снижает синтез белка MITF, продукцию тирозиназы и стимулирует меланомагенез кожи. Аналогично miRNA-340 за счет взаимодействия с двумя сайтами-мишенями на мРНК MITF 3'-UTR приводит к ее деградации, с последующим снижением синтеза соответствующего белка [37].



МикроРНК, способные регулировать меланоцит-индуцирующий транскрипционный фактор (MITF). HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-α
 MicroRNA capable of regulating melanocyte inducing transcription factor (MITF). HIF-1α – hypoxia-inducible factor 1-α

Кроме того, продемонстрировано, что miRNA-26a и miRNA-101 способны ингибировать инвазию и пролиферацию клеток меланомы, нацеливаясь на MITF [37], а miRNA-26 значительно замедляет рост опухолей меланомы *in vivo* [39]. При этом изменение экспрессии MITF не связано с особенностями агрессивного роста меланом и невусов. Также показано, что miRNA-203 является распространенной опухоле-супрессивной микроРНК при меланоме [40].

Интересным является тот факт, что изменение транскрипционной активности генов-мишеней miRNA-211, таких как *APIS2*, *SOX11*, *IGFBP5* и *SERINC3*, способно усиливать инвазивные свойства опухоли [41]. Отмечают, что более низкие уровни miRNA-211 наблюдались в высокоинвазивных клеточных линиях меланомы по сравнению с менее инвазивными. Продемонстрировано, что miRNA-211 ингибирует миграцию и инвазию клеток меланомы [37]. Она также индуцирует потерю клеточной адгезии путем прямой регуляции мРНК NUAК1 — киназы, связанной с АМФ-активируемой протеинкиназой, которая экспрессируется при многих видах рака [42]. Кроме того, miRNA-211 играет большую роль в регуляции POU3F2 — фактора транскрипции домена POU, более известного как BRN2, хорошо зарекомендовавшего себя репрессора MITF, что позволяет предположить дальнейшее косвенное влияние miRNA-211 на развитие метастазирования меланомы [37].

Обнаружено, что некоторые микроРНК играют роль в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП). Так, miR-200c, хорошо зарекомендовавшая себя как центральный регулятор ЭМП, оказалась полезной в его ингибировании при экспериментальной вакцинации против меланомы [37].

Аналогичным образом miR-542-3p является другим ключевым регулятором ЭМП. Обнаружено, что уровень miR-542-3p в клетках меланомы сильно снижен по сравнению со здоровыми клетками. Дополнительное введение miR-542-3p ингибировало ЭМП и образование метастазов, вероятно, путем трансляционного ингибирования фактора PIM1 — хорошо известного промотора роста и распространения рака [37].

Показано, что подавление изоформы MITF MITF-M воспалительными стимулами частично обусловлено усилением регуляции miRNA-155. Так, данная микроРНК модулировала индуцированное интерлейкином-1 β (IL-1 β) подавление экспрессии MITF-M в клетках меланомы. Это может представлять собой новый механизм выхода меланомы из-под иммунного надзора в воспалительной микросреде [43].

Обнаружено, что у пациентов с AR-положительной меланомой (AR — рецептор андрогена) показатели выживаемости были хуже по сравнению с больными AR-отрицательной меланомой. Это объясняют тем, что AR может способствовать метастазированию меланомы через изменение сигнала miRNA-539-3p/USP13/MITF/AXL [44].

Известно, что MITF является основным регулятором развития меланоцитов и критическим фактором в меланомагенезе. Меланоцит-индуцирующий транскрипционный фактор и связанные с ним транскрипционные факторы TFEB и TFE3 играют большую роль в регуляции реакции аутофагии, вызванной голоданием, при меланоме [45].

Помимо этого, по данным интегративного анализа прогноз пациентов с метастатической МК связан с аномальной экспрессией 5 lncRNA, 7 mRNA, а также 5 miRNA (табл. 1, 2) [46]. Так, высокие уровни экспрессии мРНК CCR9 (рецептора бета-хемокинов) и CNR2 (связанного с G-белком рецептора, GPCR) положительно коррелировали с улучшением показателей выживаемости пациентов с метастатической меланомой. В то же время в тканях метастатической меланомы выявлены низкие уровни экспрессии ESRP2 (РНК-связывающего белка hnRNP) и DIRAS2, которые положительно коррелировали с увеличением показателей выживаемости больных [46].

Обнаружено, что дифференциально экспрессируемые miRNA, такие как miRNA-29c, -100, -142-3p, -150 и -516a-2, были активированы в тканях метастатической меланомы и положительно коррелировали с улучшением показателей выживаемости пациентов. Это указывает на то, что они могут быть ингибирующими факторами метастазирования меланомы [46].

Также у пациентов с метастатической меланомой выявлены 6 дифференциально экспрессируемых lncRNA: AC068594.1, C7orf71, FAM41C, GPC5-AS1, MUC19 и LINC00402. Высокие уровни экспрессии lncRNAs C068594.1 и C7orf71, которые были подавлены при метастатической меланоме, положительно коррелировали с высокими показателями выживаемости. При этом у пациентов с более низкими уровнями экспрессии lncRNA FAM41C наблюдались более высокие показатели выживаемости. Более низкая экспрессия GPC5-AS1 MUC19, которые активировались при метастатической меланоме, и повышенная экспрессия LINC00402 связаны с улучшением показателей выживаемости больных [46].

Кроме того, показано, что KCNQ10T1 — длинная некодирующая РНК — способна активировать взаимодействие через путь miR-34a/STAT3, способствуя пролиферации, миграции и инвазии клеток меланомы, в том числе их уходу от иммунного надзора [47]. Другая lncRNA — MSC-AS1 — способствует пролиферации клеток меланомы, активируя путь miR-330-3p/YAP1 [48]. При этом показана роль SNHG16-hsa-let-7b-5p-TUBB4A в прогрессировании МК путем модуляции функции митохондрий, влияющей на клеточный метаболизм [49].

Относительно недавно был идентифицирован новый тип lncRNA — BASP1-AS1. Эта lncRNA может способствовать развитию меланомы как *in vivo*, так и *in vitro*. Она активирует пролиферацию, инвазию и миграцию клеток меланомы, регулируя YBX1, и является неблагоприятным

Таблица 1. МикроРНК (miRNA) и их функции

Table 1. MicroRNAs (miRNAs) and their functions

miRNA	Функция Function	Источник Source
miRNA-26a	Ингибирует инвазию и пролиферацию клеток меланомы, изменяя продукцию меланоцит-индуцирующего транскрипционного фактора (MITF) Inhibits melanoma cell invasion and proliferation altering production of melanocyte inducing transcription factor (MITF)	[39]
miRNA-29c	Регулирует факторы транскрипции. Представители группы miRNA-29 могут действовать и как гены-супрессоры, и как гены-индукторы опухолей Regulates transcription factors. Members of miRNA-29 group can serve both as suppressor genes and as tumor inducer genes	[46]
miRNA-100	Ингибирует метастазирование меланомы Inhibits melanoma metastases	[46]
miRNA-101	Ингибирует инвазию и пролиферацию клеток меланомы через MITF Inhibits melanoma cell invasion and proliferation through MITF	[37]
miR-137	Снижает экспрессию MITF в клетках меланомы Decreases MITF expression in melanoma cells	[36]
miR-142-3p	Ингибирует метастазирование меланомы Inhibits melanoma metastases	[46]
miR-148	Снижает экспрессию MITF в клетках меланомы Decreases MITF expression in melanoma cells	[35]
miR-150	Ингибирует метастазирование меланомы Inhibits melanoma metastases	[46]
miR-155	Подавляет продукцию изоформы MITF MITF-M Suppresses production of MITF isoform MITF-M	[43]
miR-182	Снижает продукцию MITF, BCL2 и циклина D2 Decreases MITF, BCL2 and cyclin D2 production	[37, 38]
miR-200c	Выступает центральным регулятором эпителиально-мезенхимального перехода при различных видах рака Serves as the central regulator of epithelial-mesenchymal transition in various cancers	[37]
miR-203	Снижает экспрессию MITF в клетках меланомы Decreases MITF expression in melanoma cells	[40]
miR-211	Ингибирует миграцию и инвазию клеток меланомы, регулирует экспрессию MITF через BRN2 Inhibits melanoma cell migration and invasion, regulates MITF expression through BRN2	[37, 42]
miR-218	Ингибирует миграцию и инвазию клеток меланомы. Подавляет экспрессию MITF. Блокирует синтез тирозиназы и стимулирует меланогенез кожи Inhibits melanoma cell migration and invasion. Suppresses MITF expression. Blocks production of tyrosine kinase and stimulates skin melanogenesis	[37]
miRNA-340	Снижает экспрессию MITF Decreases MITF expression	[37]
miR-516a-2	Ингибирует метастазирование меланомы Inhibits melanoma metastases	[46]
miRNA-539-3p	Способствует метастазированию меланомы Promotes melanoma metastases	[44]
miRNA-542-3p	Ингибирует эпителиально-мезенхимальный переход путем трансляционного ингибирования фактора PIM1 Inhibits epithelial-mesenchymal transition through translational inhibition of PIM1 factor	[37]

Таблица 2. Длинные некодирующие РНК (lncRNA) и их функции

Table 2. Long-noncoding RNAs (lncRNAs) and their functions

lncRNA	Функция Function	Источник Source
AC068594.1	Высокие уровни экспрессии положительно коррелируют с увеличением показателей выживаемости High expression levels positively correlate with survival rates	[46]
C7orf71	Высокие уровни экспрессии положительно коррелируют с увеличением показателей выживаемости High expression levels positively correlate with survival rates	[46]
FAM41C	Низкие уровни экспрессии положительно коррелируют с увеличением показателей выживаемости Low expression levels positively correlate with survival rates	[46]
GPC5-AS1	Низкие уровни экспрессии положительно коррелируют с увеличением показателей выживаемости Low expression levels positively correlate with survival rates	[46]
MUC19	Низкие уровни экспрессии положительно коррелируют с увеличением показателей выживаемости Low expression levels positively correlate with survival rates	[46]
LINC00402	Высокие уровни экспрессии положительно коррелируют с увеличением показателей выживаемости High expression levels positively correlate with survival rates	[46]
KCNQ1OT1	Способствует пролиферации, миграции и инвазии клеток меланомы через miR-34a/STAT3 Promotes melanoma cell proliferation, migration and invasion through miR-34a/STAT3	[47]
MSC-AS1	Способствует пролиферации клеток меланомы, активируя путь miR-330-3p/YAP1 Promotes melanoma cell proliferation through activation of the miR-330-3p/YAP1 pathway	[48]
TUBB4A	Модулирует функции митохондрий, влияющие на клеточный метаболизм через ось SNHG16-hsa-let-7b-5p-TUBB4A Modulates mitochondria functions affecting cell metabolism through the SNHG16-hsa-let-7b-5p-TUBB4A axis	[49]
BASP1-AS1	Способствует пролиферации, инвазии и миграции клеток меланомы через регуляцию YBX1 Promotes melanoma cell proliferation, invasion and migration through YBX1 regulation	[50]

прогностическим показателем и потенциальной терапевтической мишенью при меланоме [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эпидемиологические особенности распространенности МК и слизистых, особенности диагностики этой опухоли и персонифицированного лечения являются актуальными проблемами практической онкологии. При выборе индивидуализированной тактики лечения данной категории пациентов необходимо учитывать значение сигнального каскада MAPK и наличие ключевой мутации гена *BRAF*. Невысокая эффективность терапии и развитие резистентных форм

опухоли привели к активному изучению других онкогенных механизмов, например аутофагии. В настоящий момент становится понятным, что гетерогенность МК и активация других значимых онкогенных механизмов являются причинами низкой результативности лечебных мероприятий. Стоит отметить, что возможность регуляции биологических процессов в развитии меланомы с помощью значимых молекулярных факторов, в частности при участии фактора MITF, а также малых и длинных некодирующих РНК, является более перспективным направлением, чем иммунная и таргетная терапия и классические схемы полихимиотерапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Уфимцева М.А., Шубина А.С., Струин Н.Л. и др. Алгоритм оказания медико-профилактической помощи пациентам групп риска по развитию злокачественных опухолей кожи. *Здравоохранение Российской Федерации* 2017;61(5):257–62. DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-5-257-262
- Ufimtseva M.A., Shubina A.S., Struin N.L. et al. The algorithm of providing medical preventive care of patients of risk group of development of malignant tumors of skin. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii = Healthcare of the Russian Federation* 2017;61(5):257–62. (In Russ.). DOI: 10.18821/0044-197X-2017-61-5-257-262
2. Saginala K., Barsouk A., Aluru J.S. et al. Epidemiology of melanoma. *Med Sci (Basel)* 2021;9(4):63. DOI: 10.3390/medsci9040063
- Рыбкина В.Л., Азизова Т.В., Адамова Г.В. Факторы риска развития злокачественных новообразований кожи. *Клиническая дерматология и венерология* 2019;18(5):548–55. DOI: 10.17116/klinderma201918051548
- Rybikina V.L., Azizova T.V., Adamova G.V. Risk factors of malignant neoplasms of the skin. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2019;18(5): 548–55. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma201918051548
3. Karimkhani C., Green A.C., Nijsten T. et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol* 2017;177(1):134–40. DOI: 10.1111/bjd.15510
4. Abrahamian C., Grimm C. Endolysosomal cation channels and MITF in melanocytes and melanom. *Biomolecules* 2021;11(7):1021. DOI: 10.3390/biom11071021
5. Fesenko D.O., Abramov I.S., Shershov V.E. et al. Multiplex assay to evaluate the genetic risk of developing human melanoma. *Mol Biol (Mosk)* 2018;52(6):997–1005. DOI: 10.1134/S0026898418060071
6. Sabag N., Yakobson A., Retchkiman M. et al. Novel biomarkers and therapeutic targets for melanoma. *Int J Mol Sci* 2022;23(19):11656. DOI: 10.3390/ijms231911656
7. Newton-Bishop J., Bishop D.T., Harland M. Melanoma genomics. *Acta Derm Venereol* 2020;100(11):adv00138. DOI: 10.2340/00015555-3493
8. Lavoie H., Sahmi M., Maisonneuve P. et al. MEK drives BRAF activation through allosteric control of KSR proteins. *Nature* 2018;554(7693):549–53. DOI: 10.1038/nature25478
9. Lattmann E., Levesque M.P. The role of extracellular vesicles in melanoma progression. *Cancers (Basel)* 2022;14(13):3086. DOI: 10.3390/cancers14133086
10. Thatikonda S., Pooladanda V., Tokala R. et al. Niclosamide inhibits epithelial-mesenchymal transition with apoptosis induction in BRAF/ NRAS mutated metastatic melanoma cells. *Toxicol In Vitro* 2023;89:105579. DOI: 10.1016/j.tiv.2023.105579
11. Liu L., Wu Y., Bian C. et al. Heme oxygenase 1 facilitates cell proliferation via the B-Raf-ERK signaling pathway in melanoma. *Cell Commun Signal* 2019;17(1):3. DOI: 10.1186/s12964-018-0313-3
12. Zhao J., Benton S., Zhang B. et al. Benign and intermediate-grade melanocytic tumors with BRAF mutations and spitzoid morphology: a subset of melanocytic neoplasms distinct from melanoma. *Am J Surg Pathol* 2022;46(4):476–85. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001831
13. Berwick M., Buller D.B., Cust A. et al. Melanoma epidemiology and prevention. *Cancer Treat Res* 2016;167:17–49. DOI: 10.1007/978-3-319-22539-5_2
14. Grigalavicius M., Moan J., Dahlback A. et al. Daily, seasonal, and latitudinal variations in solar ultraviolet A and B radiation in relation to vitamin D production and risk for skin cancer. *Int J Dermatol* 2016;55(1):23–8. DOI: 10.1111/ijd.13065
15. D'Eccelesiis O., Cainsi S., Martinoli C. et al. Gender-dependent specificities in cutaneous melanoma predisposition, risk factors, somatic mutations, prognostic and predictive factors: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(15):7945. DOI: 10.3390/ijerph18157945
16. Leonardi G.C., Falzone L., Salemi R. et al. Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol* 2018;52(4):1071–80. DOI: 10.3892/ijo.2018.4287
17. Tímár J., Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. *Int J Mol Sci* 2022;23(10):5384. DOI: 10.3390/ijms23105384
18. Vizkeleti J., Doma L., Barbai V. et al. Genetic progression of malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35(1):93–107. DOI: 10.1007/s10555-016-9613-5
19. Soura E., Eliades P.J., Shannon K. et al. Hereditary melanoma: update on syndromes and management: genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(3):395–410. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.038
20. Wang L., Lu A.P., Yu Z.L. et al. The melanogenesis-inhibitory effect and the percutaneous formulation of ginsenoside Rb1. *AAPS PharmSciTech* 2014;15(5):1252–62. DOI: 10.1208/s12249-014-0138-3
21. Liu J., Zhang C., Wang J. et al. The regulation of ferroptosis by tumor suppressor p53 and its pathway. *Int J Mol Sci* 2020;21(21):8387. DOI: 10.3390/ijms21218387
22. Xie X., Koh J.Y., Price S. et al. Atg7 overcomes senescence and promotes growth of BRAFV600E-driven melanoma. *Cancer Discov* 2015;5(4):410–23. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1473
23. Liu H., He Z., Simon H.U. Autophagy suppresses melanoma tumorigenesis by inducing senescence. *Autophagy* 2014;10(2):372–3. DOI: 10.4161/auto.27163
24. Li S., Song Y., Quach C. et al. Transcriptional regulation of autophagy-lysosomal function in BRAF-driven melanoma progression and chemoresistance. *Nat Commun* 2019;10(1):1693. DOI: 10.1038/s41467-019-09634-8
25. Mei X.L., Wei F.L., Jia L.L. et al. An alternative pathway for cellular protection in BRAF inhibitor resistance in aggressive melanoma type skin cancer. *Chem Biol Interact* 2020;323:109061. DOI: 10.1016/j.cbi.2020.109061
26. Tang D.Y., Ellis R.A., Lovat P.E. Prognostic impact of autophagy biomarkers for cutaneous melanoma. *Front Oncol* 2016;6:236. DOI: 10.3389/fonc.2016.00236
27. Ramkumar A., Murthy D., Raja D.A. et al. Classical autophagy proteins LC3B and ATG4B facilitate melanosome movement on cytoskeletal tracks. *Autophagy* 2017;13(8):1331–47. DOI: 10.1080/15548627.2017.1327509
28. Chen M., Li Q., Chen W. et al. Diagnostic and prognostic value of Beclin 1 expression in melanoma: a meta-analysis. *Melanoma Res* 2021;31(6):541–9. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000780
29. Oliveira R.D., Celeiro S.P., Barbosa-Matos C. et al. Portuguese propolis antitumoral activity in melanoma involves ROS production and induction of apoptosis. *Molecules* 2022;27(11):3533. DOI: 10.3390/molecules27113533
30. Teixido C., Castillo P., Martinez-Vila C. et al. Molecular markers and targets in melanoma. *Cells* 2021;10(9):2320. DOI: 10.3390/cells10092320
31. Ellis R.A., Horswell S., Ness T. et al. Prognostic impact of p62 expression in cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol* 2014;134(5):1476–8. DOI: 10.1038/jid.2013.497
32. Armstrong J.L., Hill D.S., McKee C.S. et al. Exploiting cannabinoid-induced cytotoxic autophagy to drive melanoma cell death. *J Invest Dermatol* 2015;135(6):1629–37. DOI: 10.1038/jid.2015.45
33. Simmons J.L., Pierce C.J., Al-Ejeh F. et al. MITF and BRN2 contribute to metastatic growth after dissemination of melanoma. *Sci Rep* 2017;7(1):10909. DOI: 10.1038/s41598-017-11366-y

34. Mirzaei H., Gholamin S., Shahidsales S. et al. MicroRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *Eur J Cancer* 2016;53:25–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.10.009
35. Qi J., Wang W.W., Chen W. et al. Mechanism of miR-137 regulating migration and invasion of melanoma cells by targeting PIK3R3 gene. *J Cell Biochem* 2019;120(5):8393–400. DOI: 10.1002/jcb.28124
36. Varrone F., Caputo E. The miRNAs role in melanoma and in its resistance to therapy. *Int J Mol Sci* 2020;21(3):878. DOI: 10.3390/ijms21030878
37. Liu X., Li H., Wu G. et al. miR-182 promotes cell proliferation and invasion by inhibiting APC in melanoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2018;11(4):1900–8.
38. Qian H., Yang C., Yang Y. MicroRNA-26a inhibits the growth and invasiveness of malignant melanoma and directly targets on *MITF* gene. *Cell Death Discov* 2017;3:17028. DOI: 10.1038/cddiscovery.2017.28
39. Noguchi S., Kumazaki M., Mori T. et al. Analysis of microRNA-203 function in CREB/MITF/RAB27a pathway: comparison between canine and human melanoma cells. *Vet Comp Oncol* 2016;14(4):384–94. DOI: 10.1111/vco.12118
40. Margue C., Philippidou D., Reinsbach S.E. et al. New target genes of MITF-induced microRNA-211 contribute to melanoma cell invasion. *PLoS One* 2013;8(9):e73473. DOI: 10.1371/journal.pone.0073473
41. Bell R.E., Khaled M., Netanel D. et al. Transcription factor/microRNA axis blocks melanoma invasion program by miR-211 targeting NUA1. *J Invest Dermatol* 2014;134(2):441–51. DOI: 10.1038/jid.2013.340
42. Arts N., Cané S., Hennequart M. et al. microRNA-155, induced by interleukin-1 β , represses the expression of microphthalmia-associated transcription factor (MITF-M) in melanoma cells. *PLoS One* 2015;10(4):e0122517. DOI: 10.1371/journal.pone.0122517
43. Wang Y., Ou Z., Sun Y. et al. Androgen receptor promotes melanoma metastasis via altering the miRNA-539-3p/USP13/MITF/AXL signals. *Oncogene* 2017;36(12):1644–54. DOI: 10.1038/onc.2016.330
44. Möller K., Sigurbjornsdottir S., Arnthorsson A.O. et al. MITF has a central role in regulating starvation-induced autophagy in melanoma. *Sci Rep* 2019;9(1):1055. DOI: 10.1038/s41598-018-37522-6
45. Wang L.X., Wan C., Dong Z.B. et al. Integrative analysis of long noncoding RNA (lncRNA), microRNA (miRNA) and mRNA expression and construction of a competing endogenous RNA (ceRNA) Network in Metastatic Melanoma. *Med Sci Monit* 2019;25:2896–907. DOI: 10.12659/MSM.913881
46. Wang X., Ren Z., Xu Y. et al. KCNQT1 sponges miR-34a to promote malignant progression of malignant melanoma via upregulation of the STAT3/PD-L1 axis. *Environ Toxicol* 2023;38(2):368–80. DOI: 10.1002/tox.23687
47. Tian T., Luo B., Shen G. et al. LncRNA MSC-AS1, as an oncogene in melanoma, promotes the proliferation and glutaminolysis by regulating the miR-330-3p/YAP1 axis. *Anticancer Drugs* 2022;33(10):1012–23. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001390
48. Chen G., Yan J. Dysregulation of SNHG16(lncRNA)-Hsa-Let-7b-5p(miRNA)-TUBB4A (mRNA) pathway fuels progression of skin cutaneous melanoma. *Curr Protein Pept Sci* 2022; 23(11):791–809. DOI: 10.2174/1389201023666220928120902
49. Li Y., Gao Y., Niu X. et al. LncRNA BASP1-AS1 interacts with YBX1 to regulate Notch transcription and drives the malignancy of melanoma. *Cancer Sci* 2021;112(11):4526–42. DOI: 10.1111/cas.15140

Вклад авторов

В.А. Богданова: написание текста статьи;

Л.В. Спирина, С.Ю. Чижевская: научное редактирование;

И.В. Ковалева, К.В. Никульников: сбор, анализ и интерпретация данных литературы.

Authors' contribution

V.A. Bogdanova: article writing;

L.V. Spirina, S.Yu. Chizhevskaya: scientific editing;

I.V. Kovaleva, K.V. Nikulnikov: collection, analysis and interpretation of literature data.

ORCID авторов / ORCID authors

В.А. Богданова / V.A. Bogdanova: <https://orcid.org/0009-0003-8473-4182>

С.Л. Спирина / L.V. Spirina: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

С.Ю. Чижевская / S.Yu. Chizhevskaya: <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>

И.В. Ковалева / I.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0003-2964-9041>

К.В. Никульников / K.V. Nikulnikov: <https://orcid.org/0009-0004-7211-7686>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 18.07.2023. **Принята к публикации:** 01.02.2024.

Article submitted: 18.07.2023. **Accepted for publication:** 01.02.2024.