

МЕЛАНОМА КОЖИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА

Кутилин Д.С., Зварич А.М., Позднякова В.В., Захарова Н.А.,
Хохлова О.В., Озеркова Е.А.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: k.denees@yandex.ru*

Меланома – одно из самых серьезных кожных заболеваний; сложный, агрессивный, гетерогенный рак, заболеваемость которым растет. Данное злокачественное новообразование возникает из меланоцитов – клеток кожи, ответственных за синтез пигмента меланина. Цель обзора – проанализировать все современные данные об эпидемиологии, этиологии и молекулярно-генетических особенностях патогенеза меланомы кожи. Был проведен обзор существующих исследований с использованием баз данных PubMed, Science Direct, Medline, Scopus, Scholar Google и ISI Web of Knowledge за период с 2005 по 2025 годы. Из более чем 700 источников отобраны 49 по уникальности, значимости и релевантности содержащейся в них информации. Многочисленные исследования выявили основные факторы риска меланомы, в том числе УФ-излучение, географические и индивидуальные факторы, такие как пол, тип кожи (невусы), образ жизни и молекулярно-генетические особенности. В обзоре рассмотрены ключевые гены (*CDKN2A*, *CDK4*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, *TERT*, *BRCA 1 и 2*, *BAP 1*, *MITF*, *TP53*, *XPC*, *XPB*, *MEK*, *NRAS*, *BRAF*, *c-KIT*, *c-MET*, *XPA* и *PTEN*) и сигнальные пути (MAPK, PI3K/AKT/mTOR, Notch, MITF и Wnt), вовлеченные в патогенез меланомы. Также рассмотрено влияние изменения числа копий генов на резистентность меланомы к химиотерапии: так, амплификация генов *BRAF* и *PTEN* была связана с резистентностью к таргетной терапии соответствующими ингибиторами. В исследованиях также описано увеличение копийности гена *MET* в 11% случаев меланомы. Проведенный обзор научных данных об эпидемиологии, этиологии и молекулярно-генетических особенностях патогенеза меланомы кожи может быть полезен для понимания состояния проблемы и формирования направлений будущих исследований.

Ключевые слова: меланома кожи, эпидемиология, этиология, молекулярно-генетические особенности, патогенез, резистентность, копийность генов.

CUTANEOUS MELANOMA: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY AND MOLECULAR GENETIC BASIS OF PATHOGENESIS

Kutulin D.S., Zvarich A.M., Pozdnyakova V.V., Zakharova N.A.,
Khokhlova O.V., Ozerkova E.A.

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: k.denees@yandex.ru

Melanoma is one of the most serious skin diseases, a complex, aggressive, heterogeneous cancer, the incidence of which is growing. This malignant neoplasm arises from melanocytes—skin cells responsible for the melanin pigment synthesis. The objective of the review is to analyze all current data on the epidemiology, etiology and molecular genetic features of the cutaneous melanoma pathogenesis. An overview of existing studies was conducted using the PubMed, Science Direct, Medline, Scopus, Scholar Google and ISI Web of Knowledge databases for the period 2005 to 2025. From more than 700 sources, 49 were selected based on the uniqueness, significance and relevance of the information they contained. Numerous studies have identified the main risk factors for melanoma, including UV radiation, geographic and individual factors such as gender, skin type (nevi), lifestyle and molecular genetic features. The review considers key genes (*CDKN2A*, *CDK4*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, *TERT*, *BRCA 1 and 2*, *BAP 1*, *MITF*, *TP53*, *XPC*, *XPB*, *MEK*, *NRAS*, *BRAF*, *c-KIT*, *c-MET*, *XPA* and *PTEN*) and signaling pathways (MAPK, PI3K/AKT/mTOR, Notch, MITF and Wnt) involved in the pathogenesis of melanoma. The effect of gene copy number changes on melanoma resistance to chemotherapy is also considered: thus, *BRAF* and *PTEN* gene amplification was associated with resistance to targeted therapy with the corresponding inhibitors. Studies have also described an increase in the copy number of the *MET* gene in 11% of melanoma cases. The conducted review of scientific data on the epidemiology, etiology and molecular genetic features of the skin melanoma pathogenesis can be useful for understanding the problem state and forming directions for future research.

Keywords: cutaneous melanoma, epidemiology, etiology, molecular genetic features, pathogenesis, resistance, gene copy number.

Введение. Меланома кожи – злокачественное новообразование, возникающее из

меланоцитов — клеток кожи, ответственных за синтез пигмента меланина. Этот вид злокачественных новообразований кожи является одним из наиболее агрессивных и опасных опухолей, способных быстро проникать в лимфатическую систему и метастазировать в другие органы. Исследования последних лет значительно продвинули понимание клинических и молекулярных аспектов течения меланомы кожи, что открыло новые перспективы для эффективной терапии этого заболевания [1].

Поэтому **целью** обзора стало проанализировать все современные данные об эпидемиологии, этиологии и молекулярно-генетических особенностях патогенеза меланомы кожи.

Материалы и методы исследования

Был проведен обзор существующих исследований с использованием баз данных PubMed, Science Direct, Medline, Scopus, Scholar Google и ISI Web of Knowledge за период с 2005 по 2025 годы. Из более чем 700 источников отобраны 49 по уникальности, значимости и релевантности содержащейся в них информации. Работа выполнена в соответствии с принципами подготовки современных обзоров по протоколу PRISMA [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Эпидемиология меланомы кожи. За последние полвека меланома кожи, ранее считавшаяся редкой опухолью (меньше 5% случаев рака кожи), трансформировалась в распространенный вид злокачественных новообразований. В отличие от других типов рака кожи (базальноклеточного и плоскоклеточного), меланома несет высокий риск летального исхода: свыше 80% смертей от злокачественных новообразований этой категории. В настоящее время наблюдается тревожная тенденция к увеличению случаев заболевания меланомой: ежегодный рост на 3–7%, особенно среди людей с европейской этнической принадлежностью [3]. Этот вид рака кожи обладает агрессивным характером с потенциалом распространения метастазов не только в лимфатические узлы, но и в другие органы и ткани, что подчеркивает необходимость особого внимания к его диагностике и лечению [4].

Статистические данные за 2020 год демонстрируют настороженность: в мире диагностировано более 325 тысяч новых случаев этого заболевания, которые распределены между полами как 174 тысячи среди мужчин и 151 тысяча среди женщин. К сожалению, печальные итоги этой статистики также включают 57 тысяч летальных исходов, где 32 тысячи приходится на мужскую часть населения, а 25 тысяч – на женщин [5]. Здесь стоит отметить, что, хотя меланома категорически воспринимается обществом как более серьезная угроза по сравнению с другими опухолями кожи, только в Соединенных Штатах Америки умирают от метастатического плоскоклеточного рака примерно 15 000 пациентов ежегодно, что превышает общую ежегодную смертность от меланомы [6].

Данные показывают, что распространенность меланомы значительно варьирует в зависимости от географического местоположения. Особенно высокие показатели заболеваемости были зафиксированы в Австралии и Новой Зеландии, где частота случаев среди мужчин составила 42 на каждые 100 тысяч человек ежегодно, а среди женщин – 31 на 100 тысяч населения. Западная Европа также приводит высокие статистические данные с 19 случаями на 100 тысяч населения в год для обоих полов. Следом за ними идут Северная Америка и Северная Европа, где показатели заболеваемости меланомой среди мужчин составляют 18 и 17 на 100 тысяч населения соответственно, а среди женщин – 14 на 100 тысяч в Северной Америке [7].

Статистика заболеваемости меланомой кожи является тревожным сигналом для мирового сообщества. Несмотря на то что в Африке и Азии меланома остается относительно редким заболеванием, с показателями менее 1 случая на 100 000 человек в год, в других частях света ситуация значительно серьезнее. В исследовании под названием «Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040», проведенном М. Arnold и его коллегами, представлен детальный анализ текущей обстановки и сделаны прогнозы на будущее. Данные показывают, что мужчины сталкиваются с этим заболеванием чаще, чем женщины, с показателем заболеваемости на уровне 18 случаев на 100 000 мужского населения в год. Примечательно, что географические различия в смертности от меланомы менее отчетливы, чем показатели заболеваемости. К примеру, Новая Зеландия показывает наибольший уровень смертности, достигший 5 случаев на 100 000 населения в год. Согласно исследованию, если ситуация не изменится, к 2040 году мир столкнется с резким увеличением случаев меланомы. Ожидается, что количество новых случаев меланомы возрастет до 510 000, что представляет собой прирост примерно на 50% по сравнению с показателями 2020 года. Еще более тревожным является прогнозируемый рост смертности на 68%, что может привести к 96 000 летальных исходов в год [7].

В 2022 году число случаев меланомы в России достигло 8,23 на 100 тысяч человек, в то время как в 1992 году было всего 2,93 на ту же численность. В России абсолютное число впервые выявленных пациентов с меланомой кожи в 2022 г. составило 12071 случай. У пациентов мужского пола меланома встречалась реже – 4722 случая, у женщин чаще – 7349 случаев, что может быть связано с широким использованием загара у женщин – фактором повышенного риска развития меланомы [8]. За 2022 год было выявлено 4 случая меланомы кожи у детей в возрастной группе 10–14 лет, а также 27 случаев в возрасте от 15 до 19 лет. Чаще всего меланома, по данным А.Д. Каприна и соавторов, выявлялась в возрастной группе 65–69 лет – 1831 случай. Несмотря на новые схемы лечения, усиление информационных кампаний по повышению осведомленности населения о рисках и методах профилактики

меланомы, абсолютное число умерших от данной патологии сильно не уменьшается (прирост минус 5,87%); так, в 2012 году число летальных исходов составило 3419, а в 2022 году – 3407 [9].

Меланома демонстрирует вариативность в плане распространенности среди разных этнических групп, что делает ее уникальной по сравнению с другими типами рака, она особенно выделяется высокой заболеваемостью среди людей с белой кожей на Кавказе [10].

Эпидемиологические исследования позволили выявить закономерности в распространении меланомы кожи в различных регионах мира. Было установлено, что климатические условия оказывают значительное влияние на заболеваемость. Люди, проживающие в регионах, расположенных вблизи экватора, где интенсивность солнечного излучения выше, сталкиваются с повышенным риском развития этого заболевания. Результаты исследований показывают, что, несмотря на растущую осведомленность об опасности чрезмерного УФ-излучения, люди продолжают подвергаться риску из-за своих жизненных предпочтений и социального положения. Это подчеркивает важность информационных кампаний и профилактических мер по снижению заболеваемости меланомой [11].

Этиология меланомы кожи. По современным данным, нет единственной причины, которая могла бы объяснить появление меланомы. Исследования указывают на множество факторов риска, включая генетические особенности, воздействие УФ-излучения и экологические условия. Наиболее достоверно подтвержденные причины развития меланомы кожи представлены в таблице [1].

Факторы риска развития меланомы кожи

Эндогенные	Экзогенные
Фототип кожи	Ультрафиолетовое излучение
Пигментные невусы	Использование пестицидов
Иммуносупрессивные состояния	Длительное пребывание на солнце и солнечные ожоги
Немеланомный рак кожи	Географическое положение
Генетические факторы	

Примечание: составлено авторами на основе источника [1].

Далее подробно рассмотрены основные факторы этого заболевания.

Ультрафиолетовое излучение. Ультрафиолетовое (УФ) излучение оказывает значимое влияние на здоровье человека. Продолжительное воздействие УФ-лучей критически увеличивает риск возникновения меланомы, что ставит этот фактор в ряд приоритетных для изучения в онкологии [12].

Источниками УФ-излучения служат не только лучи солнца, но и различные виды

искусственного света [12]. Сам спектр УФ-излучения состоит из электромагнитных волн разной длины (200–400 нанометров). Особую зону риска представляют волны UVB с длиной волны 290–320 нанометров. Эти волны обладают высокой канцерогенностью по отношению к клеткам кожи из-за их способности интенсивно поглощаться клеточными структурами (ядерными белками и нуклеиновыми кислотами). При этом меланоциты, ответственные за пигментацию кожи, оказываются под прямым ударом UVB-излучения. Взаимодействие UVB с меланоцитами через механизмы окислительного стресса приводит к их повреждению, что может инициировать развитие меланомы [13]. Вредное воздействие часто проявляется косвенно: нарушаются сложные механизмы восстановления клеточной ДНК и возникает серия изменений в генетическом материале клеток. Эти изменения (мутации, изменение копийности генов), накапливаясь, могут создавать условия для трансформации здоровых клеток в опухолевые. Это является фундаментальным фактором, который может привести к канцерогенезу [14].

Фототип кожи. Выделяют 6 основных фототипов кожи (I–VI). Люди с первыми двумя подтипами имеют более светлый оттенок кожи, светлые или рыжие волосы, зеленые или голубые глаза, а также склонны к появлению веснушек. Они имеют высокую сенсibilизацию к ультрафиолетовому излучению, что увеличивает риск возникновения меланомы из-за недостаточной устойчивости к UVB-излучению [15].

Солнечные ожоги. Статистика показывает, что риск развития меланомы значительно увеличивается при регулярном получении солнечных ожогов. Этот вывод подтверждается многочисленными научными анализами, которые выявили, что солнечные ожоги могут стать мощным предиктором развития меланомы [16]. Предоставлены убедительные доказательства того, что солнечные ожоги, особенно те, которые произошли на ранних этапах жизни, до достижения 20-летнего возраста, значительно увеличивают вероятность развития меланомы в дальнейшем [17].

Пигментные невусы. Пигментные невусы представляют собой доброкачественные скопления меланоцитов в коже. В большинстве случаев они сохраняют свои первоначальные размеры и форму на протяжении всей жизни человека, иногда самостоятельно исчезают. Важным аспектом является то, что примерно в одной трети случаев злокачественное новообразование кожи, известное как меланома, развивается именно из уже существующих пигментных невусов [18].

Выделяют синдром диспластических невусов, характеризующийся наличием множественных диспластических невусов и опасностью развития у пациентов меланомы кожи. Существуют две формы патологии: наследственная и спорадическая. Также выделяют невус Сеттона, или галоневус, представляющий собой пигментное образование, вокруг

которого имеется ободок депигментации, чем-то напоминающий витилиго. Считается, что формирование этого образования может быть вызвано аутоиммунным механизмом, так как у пациентов с невусом в крови обнаруживаются цитотоксические антитела. Некоторые авторы выделяют его в группу «Меланоцитарные опухоли с неопределенным злокачественным потенциалом», что подчеркивает необходимость дифференциальной диагностики невуса Сеттона и меланомы кожи [19, 20].

Воздействие пестицидов. Исследования показали связь между пестицидами и повышенным риском развития злокачественных новообразований, в том числе меланомы. Особенно уязвимой группой являются лица, трудящиеся в сельском хозяйстве, которые подвергаются ежедневному контакту с химическими субстанциями. Среди применяемых в сельском хозяйстве химикатов особую тревогу вызывают гербициды, такие как атразин, дихлорпроп, пропанил, а также паракват, дикват, различные тиокарбаматы, алахлор, ацетохлор, метолахлор, имазетапир, пендиметалин и глифосат [21]. Эти вещества в силу своих химических свойств могут обладать мутагенными, канцерогенными либо иммунотоксическими эффектами, что представляет потенциальную угрозу не только для аграрных работников, но и для экосистемы в целом. Несмотря на развитие технологий и нарастающее осознание важности экологической безопасности, применение некоторых пестицидов продолжает оставаться угрозой для здоровья людей. Пестициды могут быть катализатором для развития злокачественных изменений в клетках. Эти изменения возможны из-за окислительного фосфорилирования, нарушений на уровне хромосом (хромосомные aberrации, изменение копийности локусов), а также возникновения мутаций. Такие механизмы воздействия пестицидов, как нарушение иммунного ответа и возникновение хронического воспалительного процесса, усугубляют ситуацию, делая регулярное воздействие этих веществ еще более опасным [22].

Географическое положение. Как уже упоминалось выше, самые высокие показатели заболеваемости меланомой зафиксированы в Австралии и Новой Зеландии. Кроме того, особенно выделяются страны Скандинавии и в целом Северная Европа, где также наблюдаются относительно высокие уровни заболеваемости. Географическое распределение заболеваемости меланомой кожи обусловлено многими факторами: климатическими условиями, образом жизни и степенью информированности о мерах предотвращения рака кожи. В то время как в Австралии и Новой Зеландии высокая интенсивность УФ-излучения и активный образ жизни на открытом воздухе могут способствовать увеличению числа случаев меланомы, страны Северной Европы сталкиваются с этой проблемой из-за светлого типа кожи большинства населения, которое более уязвимо к УФ-излучению. Однако в Восточной и Южной Европе отмечается самая низкая заболеваемость меланомой кожи, что может быть

связано с различными генетическими факторами [23].

Иммуносупрессивные состояния. Иммуносупрессия циклоспорином и сиролимусом при трансплантации почек приводит к инактивации супрессоров опухолей, таких как p53 и РТСН, и активации протоонкогенов *H-ras*, *K-ras* и *N-ras*. Все это может вызывать развитие и распространение меланомы кожи. Пациенты с иммуносупрессивными заболеваниями также более склонны к развитию меланомы кожи [24].

Немеланомные опухоли кожи. В онкодерматологии существует значительная корреляция между наличием нескольких типов кожных заболеваний и повышенной вероятностью развития меланомы. Пациенты, страдающие от плоскоклеточного рака кожи, базальноклеточного рака (базалиомы), а также от актинического кератоза, представляют собой группу повышенного риска [25].

Генетические факторы (молекулярно-генетические основы патогенеза). Развитие меланомы кожи представляет собой сложный процесс, обусловленный рядом генетических аномалий в меланоцитах. Эти аномалии приводят к гиперпролиферации клеток и ингибированию процесса апоптоза, что нарушает естественный механизм защиты организма от повреждения ДНК [26]. Ключевую роль в инициации и поддержании опухолевого роста играют мутации в различных генах: *NRAS* (в 15–20% случаев) [26], *BRAF* (в 15–20% случаев) [27] и *PTEN* (у 10–20% пациентов) [28].

Исследование механизмов, вызывающих превращение меланоцитов в одни из наиболее агрессивных опухолевых клеток, с использованием достижений в секвенировании генома является ключевым в понимании канцерогенеза меланомы кожи. Изучение механизмов сигнальной трансдукции считается ключевым в понимании канцерогенеза. Эти механизмы, функционирующие как молекулярная эстафета, где молекулы в строгой последовательности передают сигналы внутрь клетки, помогают раскрыть связь между причинами возникновения болезни, ее развитием и выбором методов лечения. Активация сигнального пути может происходить как за счет внешних факторов, таких как факторы роста, нейромедиаторы, гормоны, так и через внутренние механизмы с помощью иницирующих сигналов, которые запускаются в клетке по различным причинам [29].

В настоящее время MAPK, PI3K, CDK и Wnt являются ключевыми сигнальными путями развития меланомы кожи. Данные пути функционируют и в здоровом организме, они являются универсальными сигнальными системами, задействованными в большинстве клеток организма человека. Возникновение генетических или эпигенетических нарушений в любом сигнальном пути может привести к малигнизации.

Сигнальный каскад митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) регулирует пролиферацию, рост и миграцию клеток и активирован почти во всех типах меланом. Этот

путь активен и в нормальных тканях, но в случаях меланомы он гиперактивирован [30]. Он активируется после связывания факторов роста с рецепторами тирозинкиназы. Стимуляция этих рецепторов активирует белки семейства Ras-мономерные G-белки (NRAS), вызывая каскадную активацию сериновых/треониновых киназ (BRAF) и приводя к активации киназы ERK (также известной как MAPK). Следовательно, распространение сигнала происходит в следующем направлении: RAS→RAF→MEK→ERK [31]. Сериновая/треониновая киназа активирует факторы транскрипции, тем самым усиливая транскрипцию генов, участвующих в росте, пролиферации и миграции. Около 90% меланом имеют активированный MAPK-путь. Наиболее активным является протоонкоген BRAF (serine/threonine-proteinkinase), принадлежащий к семейству белков RAF [32].

Ген *N-RAS* является частью более широкой группы, известной как суперсемейство *RAS*, к которому также принадлежат *K-RAS*, *H-RAS* среди прочих, и функционирует как критический элемент в передаче сигналов, способствующих росту клеток, полученных от рецепторов факторов роста. Этот ген играет важную роль в сигнальном пути MAPK. Мутации, приводящие к повышению активности *RAS* в меланомах, также увеличивают пролиферацию клеток, но это происходит значительно реже, чем в других солидных опухолях [33]. Мутация *Q16R* является наиболее распространенной мутацией *NRAS* в меланоме. Соматические мутации гена *NRAS* могут вызывать повышенную активность белка *NRAS*, который не может «выключиться». Это приводит к последовательной активации сериновых/треониновых киназ, посредством чего стимулируются прогрессирование клеточного цикла и трансформация клеток. Каскад событий также может быть вызван сверхэкспрессией и/или гиперактивацией различных рецепторов факторов роста, таких как *c-Met*, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и *c-KIT*, а также функциональной потерей гена-супрессора опухоли нейрофиброматоза 1-го типа (NF1), который подавляет сигналы *NRAS* [34]. Мутации *BRAF* активируют только сигнальный путь MAPK, в то время как активирующие мутации *NRAS* одновременно активируют пути MAPK и PI3K [34]. Было обнаружено, что мутации *NRAS* и *BRAF* редко встречаются одновременно, что указывает на то, что мутации в одном из двух генов достаточно для активации пути MAPK. Активирующие мутации *BRAF* чаще встречаются в невусных клетках (70–80% диспластических невусов). Мутации *NRAS*, наоборот, редки в невусах [33].

Мутация гена *BRAF* является наиболее распространенной в меланомах, вызванных воздействием УФ-излучения, особенно в случае узловой формы опухоли или ее толщины более 1 мм. Эта мутация играет ключевую роль в регуляции сигнальных путей в клетке. Она влияет на сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAP/ERK), что критически важно для контроля над процессами деления и дифференцировки клеток.

Интересно, что эта мутация не только характерна для меланомы, но также часто обнаруживается в диспластических невусах, которые предшествуют развитию данного злокачественного заболевания [27]. Протоонкоген *B-Raf* (*BRAF*, v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) отвечает за кодирование белка семейства серин-треониновых протеинкиназ RAF, активируемых путем связывания малых G белков семейства RAS с помощью N-терминальной области белков RAF, и он играет ключевую роль в регуляции сигнальных путей клеточной пролиферации. Большинство активирующих мутаций в гене *BRAF* происходят в положении V600, при этом 95% мутаций приводят к замене тимидина на аденин (Т → А) и соответственно валина на глутаминовую кислоту (V→E, V600E), что приводит к активации киназного домена белка. Эти мутации косвенно приводят к активации *BRAF*, нарушая нормальные внутримолекулярные взаимодействия, которые удерживают *BRAF* в неактивных конфигурациях [35].

Возможны и другие замены аминокислот в белке, например те, которые наблюдаются при мутациях V600K (составляющих ~20% мутаций *BRAF* при меланоме). Они в основном встречаются у пациентов с меланомой, подвергающихся хроническому воздействию солнца [36]. Более редкие варианты замены аминокислот в сайте V600 – это аспарагиновая кислота (V600D) и аргинин (V600R), которые также увеличивают каталитическую активность гена *BRAF* [37].

Мутации *BRAF* V600 – прогностически неблагоприятный фактор, однако они могут определять клиническую эффективность селективных низкомолекулярных *BRAF*-ингибиторов, таких как вемурафениб, дабрафениб и энкорафениб, которые теперь являются стандартом для лечения, дающего ответ у 69–75% пациентов, а в комбинации с MEK-ингибиторами, включая траметиниб, кобиметиниб и биниметиниб, соответственно, позволяют многосторонне блокировать сигнальные пути роста меланомы, улучшая выживаемость больных. Тот факт, что опухоли с *BRAF*-мутациями ассоциируются с анатомической локализацией, возрастом, клиническими и гистопатологическими признаками, поддерживает тезис о существовании биологически отдельного подтипа меланомы с участием *BRAF*-мутаций. Новые мутантные продукты гена *BRAF* выявлены с помощью секвенирования нового поколения: получены данные об образовании слитных белков в результате хромосомных транслокаций, включающих ген *BRAF*. Слитные химерные белки PAPSS1–*BRAF*, TRIM24–*BRAF* и иные содержат серин-треонинкиназный домен и обладают киназной активностью белка *BRAF*. Такие белки находят в 4–8% меланом с ранее неизвестным «драйверным» геном (pan-negative). *BRAF*-химерные белки выявлены во многих опухолях: раке предстательной железы, желудка, астроцитоме, меланоме и др. Меланома с *BRAF*-химерными белками нечувствительна к ингибиторам *BRAF*, но чувствительна к ингибиторам

МЕК [38].

PI3K-AKT – клеточный сигнальный путь, активно участвующий в регуляции выживания, пролиферации и апоптоза меланомных клеток, также известен как сигнальный путь *PI3K/AKT/mTOR*. В злокачественных опухолях наблюдаются активирующие мутации (например, в генах *PIK3CA* и *AKT1*) или потеря функциональности некоторых компонентов этого пути (например, *PTEN*). Киназы *PI3* запускаются непосредственно активацией рецептора тирозинкиназы или косвенно *RAS*. Они вызывают фосфорилирование *PIP2* до *PIP3* и последующее фосфорилирование *AKT*. Фосфатаза *PTEN* играет важную роль в качестве агента, противодействующего этому сигнальному каскаду, превращая *PIP3* обратно в *PIP2* [39]. Ген *PTEN* кодирует белок, играющий роль супрессора опухолей и предотвращающий неконтролируемое деление клеток. Мутации в гене *PTEN* могут нарушить функционирование его белка, что приводит к развитию опухолей, включая меланому [28]. Фосфорилирование *AKT* приводит к фосфорилированию многофакторных белков, которые регулируют клеточные процессы (пролиферацию, выживание, подвижность, ангиогенез и метаболизм). *mTOR* – один из этих белков, который активирован более чем в 70% клеточных линий меланомы человека и редко в клетках невуса. Гиперактивация сигнального пути *PI3K* наблюдается в большом количестве случаев меланомы и обычно вызвана мутациями, делециями и метилированием промотора генов ингибиторов *PTEN* [39].

Определена группа генов, варианты которых играют значимую роль в развитии наследственного типа меланомы: *CDKN2A*, *CDK4*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, *TERT*, *BRCA 1 и 2*, *BAP 1*, *MITF*, *TP53*, *XPC*, *XPB*, *MEK*, *NRAS*, *BRAF*, *c-KIT*, *c-MET*, *XPA* и *PTEN* [40].

Важно отметить, что исследования выявили повышенную частоту мутаций в гене *CDKN2A*, который локализован на девятой хромосоме, среди пациентов, имеющих семейный анамнез меланомы. Этот ген играет ключевую роль в процессах контроля клеточного цикла, и повреждения в его структуре могут привести к нарушению регуляции деления клеток, что является одним из основных факторов онкогенеза. Кроме того, мутации в *CDKN2A* коррелируют с повышенной частотой рака поджелудочной железы, что объясняет, почему некоторые семьи имеют повышенный риск развития этих двух новообразований [41].

Ген *CDK4*, находящийся на двенадцатой хромосоме, также принимает участие в регуляции деления клеток, и его мутации тоже могут способствовать развитию меланомы. Гены семейства *BRCA*, известные связью с раком молочной железы и яичников, также играют роль в предрасположенности к меланоме [40].

Мутации в гене *TP53*, кодирующем белок 53 (p53), также приводят к развитию наследственной меланомы. В своем нормальном состоянии p53 функционирует как супрессор опухоли, позволяя поврежденным клеткам восстанавливаться и останавливая

прогрессирование в рак. В случае мутаций гена этот белок не может выполнять свою функцию [42].

Сигнальный путь Notch контролирует развитие и поддержание гомеостаза тканей. Он включает семейство трансмембранных рецепторов и их лигандов, отрицательных и положительных модификаторов и факторов транскрипции. У млекопитающих известны четыре рецептора и пять лигандов [43]. Notch может функционировать как опухолевый промоутер или супрессор в зависимости от типа клеток. Его активация посредством сверхэкспрессии генов рецепторов *Notch 1, 2 и 4* играет роль в прогрессировании меланомы и метастазировании. Сигнальный путь Notch 1 участвует в трансформации нормального меланоцита в клетку меланомы [43].

Фактор транскрипции, ассоциированный с микрофальмией (MITF), является ключевым регулятором, необходимым для дифференциации меланоцитов. Наиболее распространенным генетическим изменением MITF является амплификация, которая встречается в 20% меланом (чаще в метастатических меланомах) [44]. Считается, что эти изменения происходят позже при прогрессировании заболевания и связаны с более низкой 5-летней выживаемостью [1]. MITF увеличивает экспрессию генов, участвующих в прогрессировании клеточного цикла, пролиферации и выживании клеток. Это фактор транскрипции для клеточной циклинзависимой киназы (CDK2), ингибиторов CDK p16INK4a и p21, а также для антиапоптотического митохондриального мембранного белка BCL-2 [44]. Экспрессия MITF запускается активацией рецептора меланокортина 1 (MC1R), который, в свою очередь, активируется связыванием меланокортинов (АКТГ и α -MSH). Это вызывает активацию аденилатциклазы и выработку ц-АМФ, который активирует протеинкиназу А (РКА). В свою очередь, РКА активирует CREB (элемент ответа на связывание белка цАМФ), который действует как фактор транскрипции и усиливает экспрессию MITF. Сигнальный путь MITF также тесно связан с сигнальным путем MAPK и регулируется им: мутировавший онкоген *BRAF* может регулировать экспрессию MITF, тем самым обеспечивая уровни белка, совместимые с пролиферацией и выживанием клеток меланомы. Важно, что MITF также может действовать как антипролиферативный фактор транскрипции, который вызывает остановку клеточного цикла. В меланоцитах экспрессия MITF происходит после связывания меланоцит-стимулирующего гормона (MSH) с рецептором меланокортина 1 (MC1R). В этом случае MITF воздействует на гены, участвующие в регуляции дифференциации, пигментации и выживания [44].

Wnt является примером классического сигнального пути, регулирующего пролиферативную активность и дифференцировку клеток. Приблизительно в 33% случаев развития меланомы наблюдается активация канонического сигнального пути Wnt. Учитывая,

что сигнальный каскад с участием β -катенина контролирует транскрипцию генов, продукты которых задействованы в процессах роста и развития (например, циклин D и c-myc), конститутивная активация этого каскада потенциально может стимулировать формирование опухоли. Сигнальный путь Wnt имеет важное значение как для формирования и созревания меланоцитов, так и для развития меланомы. Канонический и неканонический сигнальные каскады играют противоположные роли в развитии меланомы. β -катениновый сигнальный путь задействован в злокачественной трансформации меланоцитов. На более поздних стадиях прогрессии меланомы активация этого сигнального пути, напротив, вызывает подавление роста опухоли путем стимуляции дифференцировки клеток. Неканонический сигнальный путь не участвует в возникновении меланомы. Тем не менее, повышенная экспрессия гена Wnt5a характерна для метастазирующей меланомы. Существует гипотеза, согласно которой этот сигнальный путь может участвовать в контроле активности канонического сигнального пути Wnt с целью не допустить суперактивации последнего [45].

Роль числа копий гена в резистентность меланомы к терапии. Copy number variation (CNV) представляет собой особый тип варибельности генетической информации, отражающий дозу гена (число его копий) и опосредованно влияющий на его транскрипционную активность [46, 47].

CNV играют важную роль в прогрессировании и резистентности меланомы к лечению. CNV могут приводить к амплификации или делеции генов, которые имеют решающее значение для развития меланомы и ответа на терапию [48]. Например, был обнаружен высокий уровень вариаций числа копий гена *MET* в меланоме, что предполагает его потенциал в качестве мишени для терапии. В исследовании амплификация гена *MET* была обнаружена в 11% случаев меланомы, а полисомия – в 26% [48]. Изменения числа копий гена тесно связаны с механизмами резистентности при меланоме. Анеуплоидия – наличие аномального числа хромосом – может вызывать изменения числа копий генов, которые способствуют резистентности к химиотерапии. Эта резистентность часто обусловлена приобретением повторяющихся кариотипов, которые изменяют дозировку генов, тем самым позволяя раковым клеткам выживать под селективным давлением [49]. Кроме того, амплификация генов, таких как *BRAF* и *PTEN*, была связана с резистентностью к таргетной терапии ингибиторами BRAF и MEK. Эти генетические изменения могут привести к активации альтернативных путей выживания, что усложняет процесс лечения [50].

Понимание этих генетических факторов имеет решающее значение для прогнозирования результатов лечения и разработки стратегий преодоления резистентности. Продолжение исследований CNV и их роли при меланоме может способствовать разработке более эффективных стратегий лечения пациентов.

Заключение

Меланома – это сложный, гетерогенный рак, заболеваемость которым растет. Многочисленные исследования выявили основные факторы риска меланомы, в том числе УФ-излучение, географические и индивидуальные факторы, такие как пол, тип кожи (невусы), образ жизни и молекулярно-генетические особенности. В обзоре рассмотрены ключевые гены (*CDKN2A*, *CDK4*, *POT1*, *ACD*, *TERF2IP*, *TERT*, *BRCA 1 и 2*, *BAP 1*, *MITF*, *TP53*, *XPC*, *XPB*, *MEK*, *NRAS*, *BRAF*, *c-KIT*, *c-MET*, *XPA* и *PTEN*) и сигнальные пути (MAPK, PI3K/AKT/mTOR, Notch, MITF и Wnt), вовлеченные в патогенез меланомы, а также влияние изменения числа копий генов на резистентность меланомы к терапии. Проведенный обзор научных данных об эпидемиологии, этиологии и молекулярно-генетических особенностях патогенеза меланомы кожи может быть полезен для понимания состояния проблемы и формирования направлений будущих исследований.

Список литературы

1. Strashilov S., Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22.(12). P. 6395. DOI: 10.3390/ijms22126395.
2. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *BMJ.* 2021. Vol. 372. P.n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
3. Chen C.C., Luo C.W., Tsai S.C., Huang J.Y., Yang S.F., Lin F.C. Synergistic Effect of Human Papillomavirus and Environmental Factors on Skin Squamous Cell Carcinoma, Basal Cell Carcinoma, and Melanoma: Insights from a Taiwanese Cohort // *Cancers (Basel).* 2024. Vol. 16(12). P. 2284. DOI: 10.3390/cancers16122284.
4. Puckett Y., Wilson A.M., Farci F., Thevenin C. Melanoma Pathology. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459367/> (дата обращения: 15.01.2025).
5. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71(3). P.209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
6. Сустретов В.А., Кутилин Д.С., Максимов А.Ю., Шатова Ю.С., Касьяненко В.Н. Генетические и эпигенетические аномалии при злокачественных новообразованиях кожи:

базальноклеточный и плоскоклеточный рак // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31793> (дата обращения: 15.01.2025). DOI: 10.17513/spno.31793.

7. Arnold M., Singh D., Laversanne M., Vignat J., Vaccarella S., Meheus F., Cust AE., de Vries E., Whiteman D.C., Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040 // JAMA Dermatol. 2022. Vol. 158(5). P.495-503. DOI: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.

8. Малишевская Н.П., Соколова А.В., Петкау В.В., Демидов Л.В., Игликов В.А. Современное состояние заболеваемости и диагностики меланомы и других злокачественных новообразований кожи в Российской Федерации и Уральском федеральном округе // Эффективная фармакотерапия. 2024. Т.20. №5. С.18–23.
DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-5-18-23.

9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Лисичникова И.В. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2023. 275 с. https://oms66.ru/upload/iblock/52d/6u9u06ajmjooxfl8m738lck2qzog7lza/zno_2022.pdf (дата обращения: 15.01.2025).

10. Özdemir B.C., Dotto G.P. Racial Differences in Cancer Susceptibility and Survival: More Than the Color of the Skin? // Trends Cancer. 2017. Vol. 3(3). P.181-197.
DOI: 10.1016/j.trecan.2017.02.002.

11. Grau-Pérez M., Borrego L., Carretero G., Almeida P., Cano J. Assessing the effect of environmental and socio-economic factors on skin melanoma incidence: an island-wide spatial study in Gran Canaria (Spain), 2007-2018 // Cancer Causes Control. 2022. Vol. 33(10). P. 1261-1272. DOI: 10.1007/s10552-022-01614-6.

12. Kozmin S., Slezak G., Reynaud-Angelin A., Elie C., De Rycke Y., Boiteux S., Sage E. Ultraviolet A radiation is highly mutagenic in cells that are unable to repair 7,8-dihydro-8-oxoguanine in *Saccharomyces cerevisiae* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol.102. P. 538–543. DOI:10.1073/pnas.0504497102.

13. Douki T. Oxidative Stress and Genotoxicity in Melanoma Induction: Impact on Repair Rather Than Formation of DNA Damage? // Photochem. Photobiol. 2020. Vol. 96. P. 962–972. DOI:10.1111/php.13278.

14. Trucco L.D., Mundra P.A., Hogan K., Garcia-Martinez P., Viros A., Mandal A., Macagno N., Gaudy-Marqueste C., Allan D., Baenke F., Cook M., McManus C., Sanchez-Laorden B., Dhomen N., Marais R. Ultraviolet radiation-induced DNA damage is prognostic for outcome in melanoma // Nat. Med. 2019. Vol.25. P.221–224.

15. Trakatelli M., Bylaite-Bucinskiene M., Correia O., Cozzio A., De Vries E., Medenica L.,

Nagore E., Paoli J., Stratigos A.J., Del Marmol V., Bulliard J.L. Clinical assessment of skin phototypes: Watch your words! // *Eur. J. Dermatol.* 2017. Vol.27. P.615–619.

DOI: 10.1684/ejd.2017.3129.

16. Raimondi S., Suppa M., Gandini S. Melanoma Epidemiology and Sun Exposure // *Acta Derm. Venereol.* 2020. Vol.100. P.250-258. DOI:10.2340/00015555-349138/s41591-018-0265-6.

17. Zhong S., Lan L., Wen Y. Evaluating the effect of childhood sunburn on the risk of cutaneous melanoma through Mendelian randomization // *Cancer Sci.* 2023. Vol. 114(12). P. 4706-4716. DOI:10.1111/cas.15974.

18. Huang J.M., Chikeka I., Hornyak T.J. Melanocytic Nevi and the Genetic and Epigenetic Control of Oncogene-Induced Senescence // *Dermatol. Clin.* 2017. Vol.35. P.85–93.

DOI: 10.1016/j.det.2016.08.001.

19. Nedelcu R., Dobre A., Brinzea A., Hulea I., Andrei R., Zurac S., Balaban M., Antohe M., Manea L., Calinescu A., Coman A., Pantelimon F., Dobritoiu A., Popescu C., Popescu R., Balasescu E., Ion D., Turcu G. Current challenges in deciphering Sutton nevi-literature review and personal experience // *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11(9). P. 904. DOI: 10.3390/jpm11090904.

20. Павлова А.Г., Ключарёва С.В., Новицкая Т.А. Алгоритм дифференциальной диагностики невуса сеттона и регрессирующей меланомы кожи // *Проблемы медицинской микологии.* 2022. Т.24. №4. С.72-76 DOI: 10.24412/1999-6780-2022-4-72-76.

21. Stanganelli I., De Felici M.B., Mandel V.D., Caini S., Raimondi S., Corso F., Bellerba F., Quagliano P., Sanlorenzo M., Ribero S., Medri M., Farnetani F., Feliciani C., Pellacani G., Gandini S. IMI the Italian Melanoma Intergroup. The association between pesticide use and cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020. Vol. 34. P. 691–708. DOI:10.1111/jdv.15964.

22. Shellenberger R.A., Johnson T.M., Fayyaz F., Swamy B., Albright J., Geller A.C. Disparities in melanoma incidence and mortality in rural versus urban Michigan // *Cancer. Rep. (Hoboken).* 2023. Vol. 6(2). P. e1713. DOI:10.1002/cnr2.1713.

23. Karimkhani C., Green A., Nijsten T., Weinstock M., Dellavalle R., Naghavi M., Fitzmaurice C. The global burden of melanoma: Results from the Global Burden of Disease Study 2015 // *Br. J. Dermatol.* 2017. Vol.177. P.134-140. DOI: 10.1111/bjd.15510.

24. Kearney L., Hogan D., Conlon P., Roche M., O'Neill J., O'Sullivan J. High-risk cutaneous malignancies and immunosuppression: Challenges for the reconstructive surgeon in the renal transplant population // *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* 2017. Vol.70. P.922–930.

DOI: 10.1016/j.bjps.2017.03.005.

25. Ricci F., Paradisi A., Fania L., Pallotta S., Di Lella G., Sobrino L., Panebianco A., Abeni D. High melanoma risk in non-melanoma skin cancer patients under age 40: a large retrospective cohort

study // Ital J Dermatol Venerol. 2021. Vol. 156(2). P.240-243.

DOI: 10.23736/S2784-8671.19.06276-X

26. Muñoz-Couselo E., Adelantado E.Z., Vélez C.O., Soberino-García J., Perez-Garcia J.M. NRAS-mutant melanoma: Current challenges and future prospect // Onco. Targets Ther. 2017. Vol.10. P.3941–3947. DOI: 10.2147/OTT.S117121.

27. Hima P., Yacoub N., Mishra R., White A., Long Y., Alanazi S., Garrett J.T. Current Advances in the Treatment of BRAF-Mutant Melanoma // Cancers. 2020. Vol.12. P.482. DOI: 10.3390/cancers12020482.

28. Romano C., Schepis C. PTEN Gene: A Model for Genetic Diseases in Dermatology // Sci. World J. 2012. Vol. 2012. P.1–8. DOI: 10.1100/2012/252457

29. Uzdensky A.B., Demyanenko S.V., Bibov M.Y. Signal transduction in human cutaneous melanoma and target drugs // Curr Cancer Drug Targets. 2013. Vol. 13(8). P.843-66. DOI: 10.2174/1568009611313080004.

30. Garbe C., Bauer J. Melanoma. In: Bologna J., Jorizzo J., Schaffer J., editors. Dermatology. 3rd ed. Vol. 2. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands: Saunders; Philadelphia, PA, USA, 2012. P. 1885–1914.

31. Davies M.A., Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma // Oncogene. 2010. Vol.29. P. 5545-5555 DOI: 10.1038/onc.2010.323.

32. Johnson D.B., Flaherty K.T., Weber J.S., Infante J.R., Kim K.B., Kefford R.F., Hamid O., Schuchter L., Cebon J., Sharfman W.H., McWilliams R.R., Sznol M., Lawrence D.P., Gibney G.T., Burris H.A. 3rd, Falchook G.S., Algazi A., Lewis K., Long G.V., Patel K., Ibrahim N., Sun P., Little S., Cunningham E., Sosman J.A., Daud A., Gonzalez R. Combined BRAF (Dabrafenib) and MEK inhibition (Trametinib) in patients with BRAFV600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent BRAF inhibitor // J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 32(33). P.3697-704. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.3535.

33. Lo J., Fisher D. Melanoma pathogenesis. In: Sullivan R., editor. BRAF Targets in Melanoma. Springer; New York, NY, USA, 2015. P. 25–45.

34. Kiuru M., Busam K.J. The NF1 gene in tumor syndromes and melanoma // Lab. Investig. 2017. Vol. 97. P. 146–157. DOI: 10.1038/labinvest.2016.142.

35. Davies M., Garraway L. Molecular biology of cutaneous melanoma. In: Devita V., Hellman T., Rosenberg S., editors. Principles and Practice of Oncology. Wolters Kluwer; Philadelphia, PA, USA, 2015. P. 1337–1345.

36. Bucheit A.D., Syklawer E., Jakob J.A., Bassett R.L. Jr, Curry J.L., Gershenwald J.E., Kim K.B., Hwu P., Lazar A.J., Davies M.A. Clinical characteristics and outcomes with specific BRAF and NRAS mutations in patients with metastatic melanoma // Cancer. 2013. Vol. 119(21).

P. 3821–3829. DOI:10.1002/cncr.28306.

37. Kim A., Cohen M.S. The discovery of vemurafenib for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma // *Expert Opin. Drug. Discov.* 2016. Vol. 11(9). P.907-916.

DOI: 10.1080/17460441.2016.1201057.

38. Degirmenci U., Wang M., Hu J. Targeting Aberrant RAS/RAF/MEK/ERK Signaling for Cancer Therapy // *Cells*. 2020. Vol. 9(1). P.198. DOI: 10.3390/cells9010198.

39. Song M.S., Salmena L., Pandolfi P.P. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2012. Vol.13. Is.5. P.283-296. DOI:1038/Nrm3330.

40. Abdo J.F., Sharma A., Sharma R. Role of Heredity in Melanoma Susceptibility: A Primer for the Practicing Surgeon // *Surg. Clin. North Am.* 2020. Vol. 100. P.13–28.

DOI: 10.1016/j.suc.2019.09.006.

41. Newton-Bishop J., Bishop D., Harland M. Melanoma Genomics // *Acta Derm. Venereol.* 2020. Vol. 100(11). P. adv00138 DOI: 10.2340/00015555-3493.

42. Soura E., Eliades P., Shannon K., Stratigos A., Tsao H. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management-Genetics of familial atypical multiple mole melanoma syndrome // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. Vol.74. P. 395-407. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.038.

43. Pinnix C.C., Lee J.T., Liu Z.-J., McDaid R., Balint K., Beverly L.J., Brafford P.A., Xiao M., Himes B., Zabierowski S.E., Yashiro-Ohtani Y., Nathanson K.L., Bengston A., Pollock P.M., Weeraratna A.T., Nickoloff B.J., Pear W.S., Capobianco A.J., Herlyn M. Active Notch1 Confers a Transformed Phenotype to Primary Human Melanocytes // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69. P. 5312–5320. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3767.

44. Ballesteros-Álvarez J., Dilshat R., Fock V., Möller K., Karl L., Larue L., Ögmundsdóttir M.H., Steingrímsson E. MITF and TFEB cross-regulation in melanoma cells // *PLoS ONE*. 2020. Vol.15. P.e0238546. DOI: 10.1371/journal.pone.0238546.

45. Куликова К.В., Кибардин А.В., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Ларин С.С. Сигнальный путь Wnt и его значение для развития меланомы // *Современные технологии в медицине*. 2012. №3. С 107-112. URL: <https://stm-journal.ru/ru/numbers/2012/3/921/pdf> (дата обращения: 15.01.2025).

46. Tsandekova M.R., Porkhanova N.V., Kit O.I., Kutilin D.S. The genes CNV features in the tumor cells in patients with ovarian serous adenocarcinoma// *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. Is. 15 C.13641. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e13641.

47. Юрьева Е.А., Шапошников А.В., Кутилин Д.С. Генетические и транскриптомные регуляторы функционального состояния печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и жировым гепатозом // *Современные проблемы науки и образования*. 2023. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33038> (дата обращения: 15.01.2025). DOI:

10.17513/spno.33038.

48. Ramani N.S., Morani A.C., Zhang S. MET Gene High Copy Number (Amplification/Polysomy) Identified in Melanoma for Potential Targeted Therapy // Am. J. Clin. Pathol. 2022. Vol. 157(4). P.502-505. DOI: 10.1093/ajcp/aqab171.

49. Ippolito M.R., Martis V., Martin S., Tijhuis A.E., Hong C., Wardenaar R., Dumont M., Zerbib J., Spierings D.C.J., Fachinetti D., Ben-David U., Foiijer F., Santaguida S. Gene copy-number changes and chromosomal instability induced by aneuploidy confer resistance to chemotherapy // Dev Cell. 2021. Vol. 56(17). P.2440-2454. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.07.006.

50. Czarnecka A.M., Bartnik E., Fiedorowicz M., Rutkowski P. Targeted Therapy in Melanoma and Mechanisms of Resistance // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21(13). P.4576. DOI: 10.3390/ijms21134576.