

© ЕРЕМИНА Е. Н., БАШМАКОВА Е. Е., ФРАНК Л. А.

УДК 616.5-006.81:575.174.015.3

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ У БОЛЬНЫХ ПИГМЕНТНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

Е. Н. Еремина^{1,2}, Е. Е. Башмакова^{3,4}, Л. А. Франк^{3,4}

¹ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого; ²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А. И. Крыжановского»; ³Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук; ⁴Институт биофизики СО РАН, ⁴Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАН.

Резюме. В последние десятилетия идет активное изучение генетических маркеров, способных предсказать вероятность развития того или иного заболевания, агрессивность его течения, выраженность различных проявлений и характер ответа на терапию. Для меланомы кожи одним из таких маркеров стал ген рецептора меланокортина 1 (MC1R). Проведено исследование влияния однонуклеотидных полиморфизмов R160W, R151C и D294H локуса MC1R на клиническое течение заболевания и характер ответа на проводимую терапию.

Ключевые слова: меланома кожи, пигментные невусы, ген MC1R.

CLINICAL VALUE OF DETERMINATION GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PIGMENTED SKIN MELANOMA

E. N. Eremina, E. E. Bashmakova, L. A. Frank

Abstract. In recent decades, there is an active study of genetic markers that can predict the likelihood of developing a disease, the aggressiveness of its course, the severity of various symptoms and the nature of the response to therapy. For melanoma one of these markers become melanocortin 1 receptor gene (MC1R). It has been studied the effect of SNP R160W, R151C and D294H MC1R locus on the clinical course of the disease and the nature of the response to therapy.

Key words: skin melanoma, pigmented nevi, the MC1R gene.

Меланома кожи (МК) – одно из наиболее злокачественных новообразований человека. В современных эпидемиологических исследованиях четко выявлен стремительный рост заболеваемости МК [2].

Меланома кожи является полиэтиологически заболеванием, его развитие связано с воздействием как средовых, так и генетических факторов. В течение последних десятилетий усилия ученых направлены на установление молекулярно-генетических перестроек, лежащих в основе развития

МК. С использованием сегрегационного анализа и сравнительной геномной гибридизации были картированы гены, вовлеченные в наследственный и спорадический канцерогенез МК, такие как ген меланокортинового рецептора первого типа (MC1R) [1, 3].

Меланома кожи является новообразованием, развивающимся в результате злокачественной трансформации меланоцитов и меланобластов. Ген MC1R, который экспрессируется на поверхности эпидермальных меланоцитов, в норме

отвечает за защиту кожи от повреждающего действия ультрафиолета за счет регуляции образования эумеланина, его активация задействована в регуляции деления меланоцитов. В связи с чем, данный ген ответственен за определенный фенотип европейского населения – рыжий цвет волос, светлую кожу, веснушки и плохую способность к загару. Однонуклеотидные полиморфизмы, (SNIP) R160W (rs1805007), R151C (rs1805008) и D294H (rs1805009) локуса MC1R являются факторами риска развития меланомы [3, 4, 5].

Цель исследования: оценить частоту мутации в гене MC1R у пациентов с меланомой кожи и связь данного вида мутации с клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

Проведен анализ полиморфизмов гена меланокортина-1 R160W (rs1805007), R151C (rs1805008) и D294H (rs1805009) как фактора генетической предрасположенности к развитию меланомы кожи. Обследовано 38 пациентов с меланомой кожи (28 женщин, 10 мужчин) в возрасте 30-77 лет (средний возраст $57,1 \pm 6,3$). Набор пациентов осуществлялся на базе КГБУЗ «Красноярского краевого клинического онкологического диспансера имени А.И. Крыжановского». Диагноз меланомы кожи во всех случаях подтвержден гистологически. Исследование данных генов проводили методом PEX-Биолюм, результаты генотипирования подтверждались секвенированием по Сэнгеру.

Аллельные полиморфизмы гена MC1R были обнаружены в 31,5% случаев (12 пациентов). Полиморфизма D294H в исследовании не было обнаружено. Полиморфизм R151C – в 10,5% случаев (4 пациента), соотношение мутантных гомозигот и гетерозигот 1:1. Полиморфизм R160W – 21,05% случаев (8 пациентов), все аллели гетерозиготы. Перекрестных случаев полиморфизма выявлено не было.

Характер клинического течения заболевания у больных с выявленным полиморфизмом R151C гена MC1R имел особенности: в обоих случаях II стадия заболевания, 2-й фенотип кожи (светлая кожа, волосы, веснушки) и прогрессирование заболевания / метастазирование в регионарные лимфатические узлы наступило в течение 6-8 мес после операции, а также отмечалась резистентность к проводимому лечению. Кроме того, у данных пациентов выявлено большое количество пигментных невусов – более 100 штук (в среднем количество у больных меланомой составило 10-50); отмечалось наличие невусов большого диаметра (свыше 5 мм), также наличие врожденных пигментных невусов (от 1 до 3 штук).

Пациенты с наличием полиморфизма R151C гена MC1R имели: I стадию опухолевого процесса, 3 фенотип кожи, количество пигментных невусов составило до 50 штук, имелись врожденные пигментные новообразования и невусы большого диаметра, а также в анамнезе у данных пациентов отмечались базалиомы кожи.

Пациенты с R160W также имели отличительные особенности: I стадия установлена в 75% случаев (6 пациентов), II стадия – в 25% (2 пациента), имели 2 и 3 фенотип кожи, количество невусов на коже составило до 50, в 100% случаев имелись врожденные пигментные невусы, у двоих в анамнезе имелись базалиомы кожи. Прогрессирование заболевания наблюдалось у 30% больных в течение 2-х лет после операции, и в процессе лечения отмечалась резистентность к иммуно- и химиотерапии.

Полиморфизм R160W, R151C гена MC1R выявлен в 31,5% случаев меланомы кожи, в то время как случаев полиморфизма D294H выявлено нами не было. Была установлена зависимость между наличием аллельного полиморфизма и большим количеством пигментных невусов, наличием врожденных невусов и диаметром пигментных

новообразований. Выявлена прямая связь полиморфизмов гена MC1R со 2 и 3 фенотипом кожи, наличием базалиом кожи в анамнезе. В 30% случаев отмечалось прогрессирование заболевания у больных с наличием аллельного полиморфизма и резистентность к проводимому лечению.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о принципиальной возможности использования данного гена в качестве предиктора клинического течения меланомы кожи, а также для формирования групп повышенного онкологического риска.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 14-35-00107).

Литература

1. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены // В кн: Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе. — М.: Медицина, 2004. — С. 125-156.
2. Модестов А.А., Сафонцев И.П., Зуков Р.А., Слепов Е.В., Клименок М.П., Гаас Е.Н. Онкологическая заболеваемость в Красноярском крае // Российский онкологический журнал. — 2016. — Т. 21, № 1-2. — С. 76-80.
3. Kennedy C., ter Huurne J., Berkhout M. et al. Melanocortin 1 receptor (MC1R) gene variants are associated with an increased risk for cutaneous melanoma which is largely independent of skin type and hair color // J. Invest. Dermatol. — 2001. — Vol. 117, № 2. — P. 294-300.
4. Palmer J.S., Duffy D.L., Box N. F. et al. Melanocortin-1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype // Am. J. Hum. Genet. — 2000. — Vol. 66, № 1. — P. 176-186.
5. Williams P.F., Olsen C.M., Hayward N.K., Whiteman D. C. Melanocortin 1 receptor and risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis and estimates of population burden // Int. J. Cancer. — 2011. — Vol. 129, № 7. — P. 730-740

© КОМАРОВА М. А., НАРОДОВ А. А., ЕРАХТИН Е. Е., ЗАМАЙ Г. С., КИЧКАЙЛО А. С., КОЛОВСКАЯ О. С., БЕЛЯНИНА И. В., ВЕПРИНЦЕВ Д. В., ЗАМАЙ Т. Н.

УДК 577.29

СЕЛЕКЦИЯ АПТАМЕРОВ К ГЛИОБЛАСТОМЕ

М. А. Комарова, А. А. Народов, Е. Е. Ерахтин, Г. С. Замай, А. С. Кичкайло,
О. С. Коловская, И. В. Белянина, Д. В. Вепринцев, Т. Н. Замай
ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет
имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.

Резюме. В работе описан способ селекции ДНК-аптамеров к глиоме головного мозга. В качестве мишени для селекции аптамеров использовали послеоперационную ткань людей с диагнозом глиома головного мозга. В качестве негативной мишени для селекции, а также для оценки специфичности и аффинности связывания полученных аптамеров к заданной мишени использовали послеоперационный материал опухолей неглиального происхождения — менингиомы и метастазов в головной мозг и опухолей различной локализации. Установлено, что полученные к глиоме головного мозга ДНК-аптамеры, обладают высокой специфичностью к опухолевой ткани.

Ключевые слова: глиома, ДНК-аптамеры, менингиома, метастазы.
