

## Ультрафиолетовое излучение и риск развития меланомы (обзор литературы)

**Автор: Сергеева И.Г., Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д.1**

Факторы риска развития меланомы кожи у европейцев хорошо изучены, это фенотип, генотип и факторы внешней среды. Среди факторов внешней среды особенное место занимает ультрафиолетовое излучение (УФЛ). У людей с темной кожей факторы риска изучены гораздо хуже. Предполагается, что УФ-индуцированное повреждение клеток базального слоя и меланоцитов менее значимо для темной кожи [1].

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости меланомой, например, в США заболеваемость растет на 6% в год в течение нескольких десятилетий. При этом уровень смертности остается стабильным в последние годы [2]. Это связывают с гипердиагностикой опухолей специалистами, а также проведением скрининговых программ и обучающих проектов для населения. Наиболее контролируемым фактором в этих программах рассматривают возможность ограничения воздействия УФЛ на поверхность кожи.

Большинство новых случаев меланомы (86%) связано с воздействием УФЛ [3]. Также этот показатель зависит от особенностей кожи населения и региона проживания, например, в Австралии до 95% всех случаев меланомы связано с УФЛ [4], в Колумбии этот показатель составляет 62% среди всех меланом у мужчин и 19% среди женщин [5].

Темнокожие лица африканских популяций обладают низкой чувствительностью к УФЛ, а также у них наблюдается лучшее восстановление поврежденной ДНК [6], что позволяет рассматривать данные популяции в современных исследованиях как эталон для оценки частоты впервые выявленных меланом.

Определение количества меланом, связанных с воздействием УФЛ в популяционном исследовании меланом у взрослых пациентов в 153 странах (всего 230 000 новых случаев заболевания и 55 000 смертей) показало, что 75,7% всех новых случаев меланомы в 2012 г были связаны с избыточным воздействием УФЛ [7] и в мире могло быть на 151 000 новых случаев меланомы меньше, если бы показатели заболеваемости были эквивалентны популяциям с низким риском (темнокожие).

Для популяций со светлым типом кожи важную роль играет интенсивность воздействия УФЛ и доступность области развития меланомы для осмотра. Исследование роли характера воздействия УФЛ, анатомической локализации и прогноза выживаемости при меланоме было проведено у 5973 пациентов с первичной меланомой кожи, которые наблюдались с 1976 по 2003 гг. Авторы разделили анатомические локализации в зависимости от интенсивности воздействия УФЛ на участки хронического воздействия солнца (кожа лица, тыльной стороны рук), прерывистого умеренной интенсивности воздействия (разгибательные поверхности предплечий, голени, тыл стопы) и области с прерывистым воздействием УФЛ высокой интенсивности (грудь, спина, шея, плечи, бедра). Полученные результаты показали, что течение меланомы на участках периодического воздействия УФЛ высокой интенсивности, особенно плохо заметные при осмотре (волосистая часть головы, заушные области, спина, задняя поверхность плеч и бедер, ягодич, лобковая область) коррелировало со сниженной выживаемостью пациентов, независимо от других характеристик опухоли [8].

УФЛ приводит к развитию соматических мутаций в клетках кожи. В практику введен термин УФЛ-мутационные сигнатуры (UVR signature mutations), также известный как "УФЛ-след", при котором установлен порог в 60% мутаций C > T и 5% мутаций CC > TT для мутационного паттерна. Вероятнее всего, большинство изменений в кодирующих последовательностях ДНК в коже, хронически подвергавшейся воздействию УФ-излучения, не способствует развитию

злокачественности. Но предполагается наличие специфических биохимических механизмов влияния УФЛ на меланомогенез и метастатический процесс. Также известно, что эффект УФЛ не оказывает однозначного влияния на все случаи развития меланомы, так как существуют различные подтипы опухоли, которые также определяются локализацией на коже и возрастом пациента. Но известно, что меланомы, возникающие на участках воздействия УФЛ, содержат огромное количество именно мутационных сигнатур [9].

Биопсия эпидермиса век, как участка, регулярно подвергающегося воздействию солнца, показала наличие в каждой клетке более 10 000 соматических мутаций, среди которых преобладали УФЛ-мутационные сигнатуры [10]. Из чего был сделан вывод, что в коже может быть достаточно большое количество ассоциированных с развитием рака мутаций, но при этом сохраняться нормальная функция эпидермиса. В то же время УФЛ-мутационные сигнатуры обнаружены в 76% первичных и 84% метастатических меланом [11].

Гены человека различаются по чувствительности к УФЛ. Ассоциированный с меланомой ген-супрессор опухоли CDKN2A входит в пятерку наиболее чувствительных к УФЛ генов в геноме человека. Гены-драйверы меланомы обладают более высокой чувствительностью к ультрафиолетовому излучению по сравнению с другими генами в геноме человека [12].

Меланому кожи можно разделить на 4 гетерогенных молекулярных подтипа на основе паттерна наиболее часто мутирующих генов: BRAF, NRAS, NF1 и тройной дикий тип (non-BRAF, non-NRAS, non-NF1) [13]. Эти генетически различные категории в некоторой степени пересекаются по своим клиническим характеристикам, причем V600BRAF более распространен у более молодых пациентов [14].

Взаимоисключающие онкогенные факторы V600BRAF и NRAS лежат в основе большинства меланом кожи.

Среди этих подгрупп наиболее часто встречаются меланомы с BRAF-мутацией (более 50% меланом кожи). Мутации при этом в основном касаются пути митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), активность этого пути увеличивается в 98% меланом кожи этой подгруппы. Замена V600E приводит к усилению сигналов через MAPK-путь и, соответственно, усилением пролиферации и дифференцировки. Мутация BRAFV600E наблюдается чаще в меланомах на участках солнца, которые получают прерывистое воздействие УФЛ (кожа туловища) [15].

Другая мутация – NRAS – действует в пределах того же сигнального пути (MAPK). В первичных меланомах мутации BRAF и NRAS являются взаимоисключающими. На долю активирующей мутации в NRAS приходится до 20% меланом кожи, обычно на тех участках, которые подвергаются непрерывному воздействию солнца (кожа головы и шеи) [8].

Мутация потери функции в опухолевом супрессоре нейрофибромине (NF)1, на которую приходится около 14% меланом кожи, также чаще встречается на участках с длительным регулярным воздействием солнца.

Кроме мутагенного эффекта, УФЛ лучи вызывают выраженное изменение метаболизма глюкозы в клетках меланомы. Так УФЛ-A увеличивает потребление глюкозы, сопровождающееся усилением гликолиза и повышением выработки молочной кислоты с активацией пентозофосфатного пути. Влияние повышенного содержания молочной кислоты на инвазию меланомы показано в экспериментах *in vitro*. Также предполагается роль молочной кислоты в ускользании клеток меланомы от иммунологического надзора [16].

Таким образом, современные представления о меланоме предполагают наличие различных биологических подтипов, учитывающих клинические и гистологические категории, этническую принадлежность, генетическую восприимчивость, молекулярные изменения и воздействия УФЛ.

## Литература:

1. Del Bino S, Bernerd F. Variations in skin colour and the biological consequences of ultraviolet radiation exposure. *Bri J Dermatol*. 2013;169:S3,33-S3,40. DOI: 10.1111/bjd.12529
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7–30. DOI: 10.3322/caac.21332
3. Parkin DM, Mesher D, Sasieni P. 13. Cancers attributable to solar (ultraviolet) radiation exposure in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105:S66–9. DOI: 10.1038/bjc.2011.486
4. Olsen CM, Wilson LF, Green AC, et al. Cancers in Australia attributable to exposure to solar ultraviolet radiation and prevented by regular sunscreen use. *Aust N Z J Public Health* 2015;39:471–6. DOI: 10.1111/1753-6405.12470
5. de Vries E, Amador JR, Rincon CJ, et al. Cutaneous melanoma attributable to solar radiation in Cali, Colombia. *Int J Cancer* 2017;140:2070–4. DOI: 10.1002/ijc.30638
6. Anaba, EL. Comparative study of cutaneous melanoma and its associated issues between people of African decent and Caucasians. *Dermatologi Therapy*. 2021;e14790. <https://doi.org/10.1111/dth.14790>
7. Arnold, M., de Vries, E., Whiteman, D.C., Jemal, A., Bray, F., Parkin, D.M. and Soerjomataram, I. (2018), Global burden of cutaneous melanoma attributable to ultraviolet radiation in 2012. *Int. J. Cancer*, 143: 1305-1314. <https://doi.org/10.1002/ijc.31527>
8. Gordon, D., Hansson, J., Eloranta, S., Gordon, M., Gillgren, P. and Smedby, K.E. (2017), Primary tumor sites in relation to ultraviolet radiation exposure and skin visibility correlate with survival in cutaneous melanoma. *Int. J. Cancer*, 141: 1345-1354. <https://doi.org/10.1002/ijc.30843>
9. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature* 2017; 545:175–180. DOI: 10.1038/nature22071
10. Martincorena I., Fowler J. C., Wabik A. et al, High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science* 2018, 362, 911. DOI: 10.1126/science.aaa6806
11. Trager, MH, Geskin, LJ, Samie, FH, Liu, L. Biomarkers in melanoma and non-melanoma skin cancer prevention and risk stratification. *Exp Dermatol*. 2020; 00: 1– 9. <https://doi.org/10.1111/exd.14114>
12. Gorlov, IP, Amos, CI, Tsavachidis, S, et al. Human genes differ by their UV sensitivity estimated through analysis of UV-induced silent mutations in melanoma. *Human Mutation*. 2020; 41: 1751– 1760. <https://doi.org/10.1002/humu.24078>
13. Craig, S., Earnshaw, C.H. and Virós, A., Ultraviolet light and melanoma. *J. Pathol*, 2018, 244: 578-585. <https://doi.org/10.1002/path.5039>
14. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA et al. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015; 161:1681–96. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.044
15. Cancer Genome Atlas Network. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015; 161: 1681–1696. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.044
16. Kamenisch, Y, Ivanova, I, Drexler, K, Berneburg, M. UVA, metabolism and melanoma: UVA makes melanoma hungry for metastasis. *Exp Dermatol*. 2018; 27: 941– 949. <https://doi.org/10.1111/exd.13561>