

Ассоциация клинико-морфологических и молекулярно-генетических (мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* и полиморфизм гена *ABCB1*) факторов у больных меланомой радужки

С.В. Саакян^{1, 2}, И.В. Свирина¹ ✉, А.Ю. Цыганков^{1, 2}, А.М. Бурденный³, В.И. Логинов³

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Цель работы — анализ частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в циркулирующей опухолевой ДНК и ткани опухоли, а также частоты генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у пациентов с меланомой радужки. **Материал и методы.** В исследование включено 139 пациентов с увеальной меланомой (УМ), обследованных в 2011–2023 гг. В опытную группу вошли 46 пациентов с меланомой радужки ($n = 20$, группа I) и распространением в цилиарное тело ($n = 26$, группа II), которым проведено молекулярно-генетическое исследование. Группу III (сравнения) составили 30 пациентов с УМ, обследованных в 2012 г. Диагноз УМ был морфологически верифицирован во всех случаях. **Результаты.** В группе I не выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11*. В группе II одна гетерозиготная мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 2 (7,7%) пациентов. Значимых ассоциаций с клиническими и патоморфологическими признаками не выявлено ($p > 0,1$). В группе сравнения III у 27 (90%) пациентов выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11*. Сравнение частоты гетерозиготной мутации в генах *GNAQ/GNA11* показало достоверные отличия между опытными группами и группой сравнения ($F = 0,0000001$, $\chi^2 = 56,45$). Генотип *CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в группе I встречался в 90% ($F = 0,026418$, $\chi^2 = 5,36$, значимо чаще, чем в группе III), в группе II — в 92,3% ($F = 0,006183$, $\chi^2 = 7,75$, что значимо чаще, чем в группе III), в группе III — в 60%. Генотип *TT* ни в одной группе не выявлен. **Заключение.** Показано, что частота мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11* и частота генотипа *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* при меланомах радужки значимо ниже, чем при меланоме хориоидеи, что свидетельствует об относительно благоприятном течении опухолевого процесса.

Ключевые слова: увеальная меланома; меланома радужки; меланома хориоидеи; цоДНК, *GNAQ*; *GNA11*; *ABCB1*

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Саакян С.В., Свирина И.В., Цыганков А.Ю., Бурденный А.М., Логинов В.И. Ассоциация клинико-морфологических и молекулярно-генетических (мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* и полиморфизм гена *ABCB1*) факторов у больных меланомой радужки. Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (3): 52–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-52-57>

Association of clinical-morphological and molecular-genetic factors (mutations in *GNAQ* and *GNA11* oncogenes and *ABCB1* gene polymorphism) in patients with iris melanoma

Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Irina V. Svirina¹ ✉, Alexandr Yu. Tsygankov^{1, 2}, Alexey M. Burdennyi³, Vitaly I. Loginov³

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya–Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia
dr.svirinairina@yandex.ru

Purpose: to analyze the frequency of *GNAQ*/*GNA11* mutations in circulating tumor DNA and tumor tissue, and the frequency of genotypes of polymorphic marker C3435T of *ABCB1* gene in patients with iris melanoma. **Material and methods.** The study included 139 patients with uveal melanoma (UM) followed in 2011–2023. The experimental group included 46 patients with iris melanoma ($n = 20$, group I) and ciliary body involvement ($n = 26$, group II), who underwent a molecular genetic study. The comparison group III consisted of 30 UM patients managed in 2012. Morphologically, uveal melanoma was verified in all cases. **Results.** No mutations in the *GNAQ*/*GNA11* genes were identified in group I. In group II, one heterozygous mutation in the *GNAQ*/*GNA11* genes was detected in 2 patients (7.7%). No significant associations with clinical or pathomorphological features were found ($p > 0.1$). In the comparison group III, mutations in the *GNAQ*/*GNA11* genes were detected in 27 patients (90%). When comparing the frequency of heterozygous mutations in the *GNAQ*/*GNA11* genes significant differences between the experimental groups and the comparison group were revealed ($F = 0.0000001$, $\chi^2 = 56.45$). The CC genotype of the C3435T polymorphic marker of the *ABCB1* gene was found in 90% ($F = 0.026418$, $\chi^2 = 5.36$, significantly more frequently than in group III), in group II — in 92.3% ($F = 0.006183$, $\chi^2 = 7.75$, significantly more frequently than in group III), in group III it was found in 60%. The TT genotype was not detected in any group. **Conclusion.** This study has shown that the frequency of mutations in *GNAQ* and *GNA11* genes, the frequency of CT genotype of *ABCB1* polymorphic marker C3435T gene in iris melanoma is significantly lower than that in choroid melanoma, indicating a relatively favorable tumor behaviour.

Keywords: uveal melanoma; iris melanoma; choroidal melanoma; ctDNA; *GNAQ*; *GNA11*; *ABCB1*

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Saakyan S.V., Svirina I.V., Tsygankov A.Yu., Burdennyi A.M., Loginov V.I. Association of clinical and morphological and molecular-genetic factors (mutations in *GNAQ* and *GNA11* oncogenes and *ABCB1* gene polymorphism) in patients with iris melanoma. Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (3): 52–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-3-52-57>

Уvealная меланома (УМ) является наиболее распространенной первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых [1, 2]. УМ составляет до 12–15% всех меланом и является 2-й по частоте формой меланомы [3]. В 90% случаев выявляют меланому хориоидеи, в 6% — меланому цилиарного тела и в 5–10% — меланому радужки [4, 5]. Для УМ характерно агрессивное прогрессирующее течение с высоким риском метастазирования [3, 6], при этом меланома радужки обладает более благоприятным прогнозом, что может быть связано с более ранней обращаемостью пациентов и выявлением опухоли на ранних стадиях заболевания [7].

УМ чаще всего метастазирует гематогенным путем: в печень (90%), легкие (25%), кости (15%), кожу (10%) [3, 8]. К факторам неблагоприятного прогноза при УМ относят возраст больного, размер первичной опухоли, клеточный состав (эпителиоидный или смешанный гистологический тип клеток), большое количество митозов, экстрабульбарный рост, вовлечение в опухолевый процесс

цилиарного тела. Хромосомные изменения включают моносомию хромосомы 3 и/или амплификацию хромосомы 8 [8].

В последние годы более значимую роль играют молекулярно-генетические методы исследования. Мутации *GNAQ* и *GNA11* относятся к наиболее распространенным генным абберациям при УМ, данные мутации чаще наблюдаются при меланоме хориоидеи и цилиарного тела, но описаны также случаи и при меланоме радужки [9–11]. Мутации в генах *GNAQ* и *GNA11* встречаются в 71–93% всех УМ, однако показано, что они не влияют на развитие метастатической болезни [9, 12–14], а относятся к ранним событиям онкогенеза и являются маркером меланоцитарной опухоли [15]. Ген *GNAQ* локализован на хромосоме 9q21, а его паралог ген *GNA11* — на 19p13.3. Оба гена кодируют α -субъединицу G-белка, вовлеченную в *MAPK*-сигнальную систему клетки, в результате активации *MAPK*-сигнального каскада увеличивается скорость деления клеток [16, 17].

Полиморфизм маркера C3435T гена *ABCB1*/*MDR1* связан с риском развития УМ и обладает прогностической

значимостью для данных пациентов [18, 19], однако работы, посвященные меланоме радужки, отсутствуют.

Отсутствие публикаций в российской литературе и наличие единичных работ в зарубежной литературе, направленных на изучение частоты выявления цоДНК (*GNAQ/GNA11*) и распределения генотипов полиморфного гена *ABCB1/MDR1* у пациентов с меланомой радужки, а также их ассоциации с клинико-морфологическими характеристиками опухолей, диктует необходимость изучения указанных взаимосвязей.

ЦЕЛЬ работы — анализ частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в циркулирующей опухолевой ДНК, ткани опухоли и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у пациентов с меланомой радужки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 139 пациентов с УМ за период 2011–2023 гг. В опытную группу включено 46 пациентов с меланомой радужки и распространением в цилиарное тело, которым проведено молекулярно-генетическое исследование. Группа сравнения составляет 30 пациентов с УМ, пролеченных в 2012 г.

Всем пациентам проведено стандартное и специальное офтальмологическое обследование, включая ультразвуковое дуплексное сканирование и ультразвуковую биомикроскопию.

Пациенты находились под динамическим наблюдением в течение 3–132 (29,6 ± 30,6) мес.

В зависимости от характера опухолевого очага пациенты были разделены на группы.

В группу I вошло 20 пациентов с меланомой радужки. Средний возраст пациентов в группе составил 52,6 ± 12,8 (30–72) года. В данной группе преобладали женщины — 65 % (n = 13), мужчины составляли 35 % (n = 7). У 3 (15 %) пациентов отмечен отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям различных локализаций.

Группу II составили 26 пациентов, в том числе 57,7 % женщин (n = 15) и 42,3 % мужчин (n = 11), с меланомой радужки с распространением в цилиарное тело. Средний возраст пациентов в группе составил 59,7 ± 13,8 (33–80) года. Отягощенный семейный анамнез по онкологической патологии определен у 23,1 % (n = 6) больных.

Группу III составили 30 пациентов, из них 60 % женщин (n = 18) и 40 % мужчин (n = 12), с УМ. Средний возраст пациентов в группе 51,3 ± 12,0 (23–72) года. У 11 (36,7 %) пациентов отмечен отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям различных локализаций.

Всем пациентам в качестве лечения проведено органосохраняющее (иридэктомия, иридоциклсклерэктомия) или ликвидационное (энуклеация с пластикой культи) хирургическое вмешательство.

Морфологически диагноз УМ был верифицирован во всех случаях. Гистологическое исследование проводилось на базе НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в отделе патологической анатомии и гистологии. Подготовку и окраску гистологических препаратов проводили по стандартной методике гематоксилином и эозином.

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии. От всех больных было получено добровольное информированное согласие на медицинские процедуры. Материалом исследования служила геномная цоДНК, выделенная из плазмы периферической крови и ткани опухоли с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Выделенные образцы ДНК хранили при температуре -20 °С. Качественную и количественную оценку ДНК проводили на спектрофотометре NanoDrop 1000 (NanoDrop, США). Изучение мутаций в генах *GNAQ/GNA11* и идентификацию аллелей полиморфного маркера *C3435T* (rs1045642) гена *ABCB1* выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) методом анализа кривых плавления. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР приведены в таблице [20].

Плавление продуктов амплификации выполняли в диапазоне 55–95 °С с увеличением температуры на 0,5 °С каждые 10 с. Обработку полученных данных осуществляли в программной среде Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad).

Статистическую обработку результатов при оценке полиморфизма и мутаций генов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди — Вайнберга для аутосомных признаков. При сравнении частот выявления применяли точный критерий Фишера. Комплексную оценку связей между исследуемыми группами проводили с использованием логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом с уровнем значимости, равным 0,05. Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (m₁). Расчеты проводили в пакетах программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.1.

Таблица. Характеристика праймеров и условий ПЦР
Table. Characterization of primers and PCR conditions

Ген/мутация/полиморфизм Gene/mutation/polymorphism	Структура праймеров Primer structure	T _{отж.} , °C T _{annealing} , °C	Длина продукта, п. н. Product length, bp
<i>GNAQ</i> /G183A, Arg183Gln	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAGTAGTGTC	60	502
	R: AAGCCTATCTTGTGTTTGAAGCC		
<i>GNAQ</i> /A209C, Glu209Pro	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAGTAGTGTC	60	298
	R: CCCACACCCTACTTTCTATCATTTAC		
<i>GNA11</i> /C183T, Arg183Cys	F: GTGCTGTGTCCCTGTCCTG	60	249
	R: GGCAAATGAGCCTCTCAGTG		
<i>GNA11</i> /A209T, Glu209Leu	F: GGTGGGAGCCGTCCTGGGAT	60	344
	R: GGCAGAGGGAATCAGAGGGGC		
<i>ABCB1</i> /rs1045642 (C3435T)	F: AGGTTTCACATCACCAAGATTCC	60	206
	R: TTCTCAGAAAGGAGTATGCCCTTA		

Примечание. T_{отж.} — время отжига; п. н. — пар нуклеотидов.
Note. T_{annealing} — annealing time, bp — base pairs.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе I (опытной) опухоль локализовалась чаще в нижнем ($n = 10$; 50 %), внутреннем ($n = 5$; 25 %), наружном ($n = 4$; 20 %) квадрантах. Диффузный (анулярный) характер поражения отмечен у одного (5 %) пациента.

При биомикроскопии в большинстве случаев определяли пигментированную форму опухоли ($n = 11$; 55 %), реже — слабопигментированную ($n = 5$; 25 %) и беспигментную ($n = 4$; 20 %) формы (рисунок). Вторичную гипертензию определяли в 5 % ($n = 1$), сосуды клинически выявлены — в 5 % ($n = 1$), анулярный рост — в 5 % ($n = 1$) случаев. Морфологический диагноз «меланома радужки» подтвержден во всех случаях: веретенноклеточный тип ($n = 13$; 65 %), смешанноклеточный ($n = 6$; 30 %), эпителиоидноклеточный ($n = 1$; 5 %).

В группе II (опытной) опухоль локализовалась в нижнем ($n = 3$; 11,5 %), внутреннем ($n = 7$; 26,9 %), наружном ($n = 6$; 23,2 %), верхнем ($n = 3$; 11,5 %) квадрантах. Диффузный (анулярный) характер поражения отмечен у 7 (26,9 %) пациентов.

При биомикроскопии чаще определяли пигментированную форму опухоли ($n = 22$; 86,4 %) и с одинаковой частотой — слабопигментированную ($n = 2$; 7,7 %) и беспигментную ($n = 2$; 7,7 %) формы. Вторичная гипертензия определялась в 30,8 % ($n = 8$), сосуды клинически выявлены — в 19,2 % ($n = 5$), анулярный рост — в 26,9 % ($n = 7$) случаев, экстрабульбарный рост — в 23,1 % ($n = 6$). Морфологический диагноз «меланома радужки» подтвержден во всех случаях: веретенноклеточный тип ($n = 14$; 53,8 %), смешанноклеточный ($n = 10$; 38,5 %), эпителиоидноклеточный ($n = 2$; 7,7 %).

В группе III (сравнения) по локализации выделяли меланому цилиохориоидальной зоны — 5 (16,7 %) пациентов, хориоидеи — 22 (73,3 %) пациента и иридоцилиохориоидальной зоны — 3 (10 %) пациента. При офтальмоскопии выраженную пигментацию опухоли определяли в 43,3 % ($n = 13$), умеренную пигментацию — в 46,7 % ($n = 14$) и беспигментную — в 20 % ($n = 4$) случаев. Гемофтальм определяли в 13,3 % ($n = 4$), невысокую отслойку сетчатки — в 40 % ($n = 12$), высокую отслойку сетчатки — в 36,7 % ($n = 36,7$), видимые собственные сосуды — в 46,7 % ($n = 14$), экстрабульбарный рост — в 16,7 % ($n = 5$). По патогистологическому типу УМ выделяли опухоли веретенноклеточного ($n = 16$; 53,3 %), смешанноклеточного ($n = 9$; 30 %) и эпителиоидноклеточного ($n = 5$; 16,7 %) типа.

В группе I не выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11*. В группе II хотя бы одна гетерозиготная мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 2 (7,7 %) пациентов. Мутация

в 4-м экзоне гена *GNAQ* определена у одного пациента (3,8 %), в экзоне 5 гена *GNAQ* — у одного (3,8 %) пациента. В 4-м и 5-м экзонах гена *GNA11* мутаций не выявлено. У пациентов с меланомой радужки и распространением в цилиарное тело статистически значимых ассоциаций с клиническими и патоморфологическими признаками не выявлено ($p > 0,1$).

В группе сравнения у 27 (90 %) пациентов выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11*. Мутации в 5-м экзоне гена *GNAQ* найдены у 5 (16,7 %) пациентов, в экзоне 5 гена *GNA11* — у 50 % обследованных. В 4-м экзоне гена *GNAQ* гомозиготные мутации определены у 12 пациентов (40 %). В 4-м экзоне гена *GNA11* мутаций не выявлено. В 3 случаях выявлено одновременно две мутации. Определена статистически значимая ассоциация частоты мутаций в 5-м экзоне гена *GNAQ* с высокой отслойкой сетчатки ($p = 0,0472$), с другими клиническими признаками значимых связей не выявлено. Частота мутаций в 5-м экзоне гена *GNA11* в опухоли веретенноклеточного типа в 2,8 раза выше, чем в опухоли эпителиоидноклеточного типа.

При сравнении частоты гетерозиготной мутации в генах *GNAQ/GNA11* в опытных группах и группе сравнения получены достоверные отличия, при этом в группе УМ указанные мутации определяли значимо чаще ($OR = 0,01$ (от 0 до 0,03), $F = 0,0000001$, $\chi^2 = 56,45$). Таким образом, нами подтверждено относительно благоприятное течение меланомы радужки и с распространением в цилиарное тело по сравнению с меланомой хориоидеи.

Генотип *CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* определяли в группе I в 90 % ($n = 18$) и в группе II — в 92,3 % ($n = 24$) случаев, генотип *CT* выявляли практически с одинаковой частотой в группе I — 10 % ($n = 2$) и II — 7,8 % ($n = 2$). Генотип *TT* ни в одной из исследуемых групп не выявлен.

В группе III генотип *CC* определяли в 60 % ($n = 18$), а генотип *CT* — в 40 % ($n = 12$) случаев, генотип *TT* также не определяли.

Сравнение частоты выявления генотипа *CC* и *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в группе I и группе III показало значимые различия ($OR = 0,17$ (от 0,03 до 0,85), $F = 0,026418$, $\chi^2 = 5,36$). Между группой II и III также получены значимые различия ($OR = 0,13$ (от 0,02 до 0,63), $F = 0,006183$, $\chi^2 = 7,75$).

Статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах *GNAQ/GNA11*, полиморфизмом гена *ABCB1* в периферической крови, ткани опухоли и клинико-морфологическими параметрами меланомы радужки не выявлено.

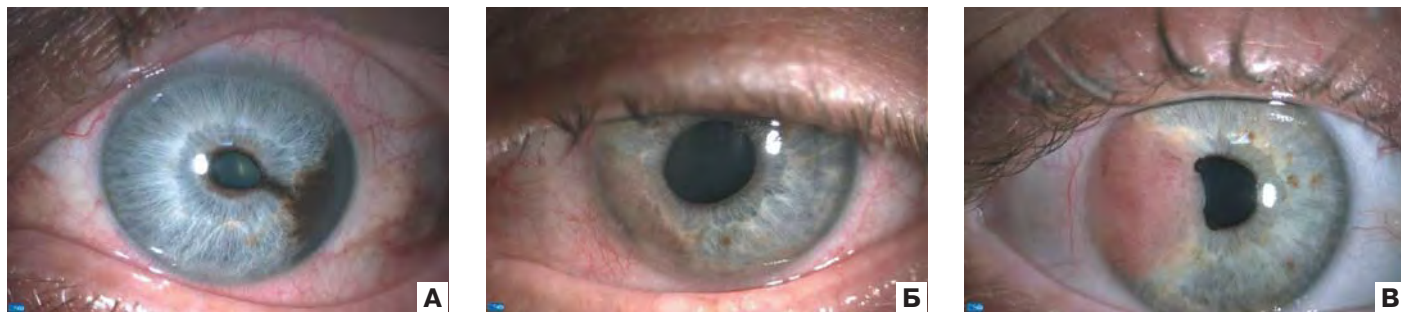


Рисунок. Клиническая картина меланомы радужки. Формы опухоли по степени пигментации. А — пигментированная. Б — слабопигментированная. В — беспигментная

Figure. Clinical picture of iris melanoma. Tumor forms according to the degree of pigmentation. A — pigmented. B — low pigmented. B — non-pigmented

ОБСУЖДЕНИЕ

Меланома хориоидеи одна из наиболее частых внутриглазных опухолей, которая характеризуется агрессивным течением с высокой вероятностью метастазирования и летального исхода [21]. Частота метастазирования составляет около 50 % через 5 лет независимо от проведенного лечения [22]. В отличие от меланомы хориоидеи, меланома радужки встречается в 5–10 % случаев и обычно выявляется на плановом осмотре или самим пациентом [4]. Частота метастазирования меланомы радужки, по данным С. Shields и соавт. [23], составляет 0,5, 4,7, 10 % через 3, 5 и 10 лет соответственно с момента постановки диагноза. В литературе публикации, посвященные клинко-морфологическим и молекулярно-генетическим особенностям при меланоме радужки носят единичный характер.

В нашей работе проведен анализ клинко-морфологических и молекулярно-генетических признаков у 46 больных с меланомой радужки. Нами оценены ассоциации между мутациями в генах *GNAQ* и *GNA11* и такими клиническими параметрами опухоли, как локализация, наличие пигментации, видимых собственных сосудов, вторичной гипертензии, экстрабульбарного роста, а также гистологический тип опухоли и наличие отягощенного семейного анамнеза в отношении онкологической патологии у пациента. Выявлены мутации в генах *GNAQ/GNA11* у 2 (7,7 %) пациентов, но не выявлено значимых взаимосвязей данных генов с клинко-морфологическими параметрами.

Имеются работы, в которых проводилась корреляция генетических факторов с клинко-морфологическими параметрами, касающимися меланомы хориоидеи. В статье С.В. Саакян и соавт. [10], посвященной меланоме хориоидеи, проведена ассоциация между мутациями в генах *GNAQ* и *GNA11* и клиническими параметрами опухоли, при этом удалось выявить статистически значимую ассоциацию частоты мутации глутамина в 209-м положении гена *GNAQ* с высокой отслойкой сетчатки, в то время как с другими клиническими признаками значимых взаимосвязей не выявлено.

Впервые мутации в гене *GNAQ* в меланоме радужки выявлены М. Оппен и соавт. [24], при этом в данное исследование включены пациенты с большими меланомами хориоидеи и радужки, которым по показаниям проведена энуклеация. Молекулярно-генетическое исследование проводили методом сравнительной геномной гибридизации с применением специальных чипов. Выявлены мутации у 2 из 9 пациентов с меланомой радужки в кодоне 209 гена *GNAQ*. В данном исследовании выборка была небольшой (9 пациентов с меланомой радужки), что могло влиять на достоверность исследования.

В исследовании N. van Poppelen и соавт. [9] мутации в генах *GNAQ* или *GNA11* выявлены в 26 меланомах радужки из 30, но авторы не проводили ассоциацию молекулярно-генетических изменений с клинко-морфологическими параметрами. В данной работе молекулярно-генетическое исследование проводили методом секвенирования следующего поколения (NGS) и оценивали мутации во всех экзонах генов *GNAQ* и *GNA11*, в отличие от нашей работы, где исследование проводили только в 2 наиболее частых экзонах. По данным S. Scholz и соавт. [13], мутации в генах *GNAQ* или *GNA11* были обнаружены у 16 из 19 пациентов. В результате авторы заключили, что меланомы радужки генетически схожи с меланомами цилиарного тела и хориоидеи. Исследование проводили по такой же методике, что и в работе N. van Poppelen и соавт. [9]. В нашу работу

в 78 % вошли пациенты с небольшими опухолями после блокэксцизий, а исследование проводили методом ПЦР в режиме реального времени. Методы, используемые в нашем исследовании, валидированы на большом количестве случаев (более 400 случаев невусов и меланом хориоидеи), в связи с чем мы выбрали данную методику для нашего исследования [10, 18, 20].

Еще одна мутация, исследованная в нашей работе, посвящена экспрессии гена *ABCB1*, которая приводит к повышению риска развития метастазов при меланоме хориоидеи [19, 25], однако работ, посвященных экспрессии гена *ABCB1* при меланоме радужки, нет. В нашей работе выявлено, что генотип *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* встречается в 10 % случаев при меланоме радужки и в 7,8 % при меланоме с распространением в цилиарное тело, в отличие от меланомы хориоидеи, при которой ассоциация генотипа *CT* отмечалась в 40 % случаев и была связана с риском развития УМ. Данные результаты объясняют более редкое метастазирование меланомы радужки, чем меланомы хориоидеи.

Таким образом, в настоящем исследовании показано, что мутации при меланоме радужки в генах *GNAQ*, *GNA11* и гене *ABCB1* встречаются значительно реже, чем при меланоме хориоидеи, что обусловлено более низкими показателями метастазирования. Тем не менее данный вопрос достаточно сложен, требует дальнейших исследований и наблюдений за больными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекулярно-генетические исследования имеют большое значение для прогнозирования течения опухолевого процесса при меланоме радужки. В нашей работе показано, что частота мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11*, генотипа *CT* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* при меланомах радужки значимо ниже, чем при меланоме хориоидеи, что свидетельствует об относительно благоприятном течении опухолевого процесса. Для уточнения генетического профиля меланом радужки необходимы дальнейшие исследования с использованием более широкой панели маркеров.

Литература/References

1. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, et al. Uveal melanoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 Apr 9; 6 (1): 24. doi:10.1038/s41572-020-0158-0
2. Smit KN, Jager MJ, de Klein A, Kili E. Uveal melanoma: towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res*. 2020;75:100800, doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100800
3. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36 (1): 109–40. doi: 10.1007/s10555-017-9663-3
4. Maheshwari A, Finger PT. Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev*. 2018; 37: 677–90. doi: 10.1007/s10555-018-9762-9
5. Oxenreiter MM, Lane AM, Jain P, Kim IK, Gragoudas ES. Conservative management of suspicious melanocytic lesions of the iris. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019; 257: 1319–24. doi: 10.1007/s00417-019-04296-0
6. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal Melanoma: A review of the literature. *Oncol Ther*. 2018; 6 (1): 87–104. doi: 10.1007/s40487-018-0056-8
7. Jamison A, Bhatti LA, Sobti MM, et al. Uveal melanoma-associated survival in Scotland. *Eye (London)*. 2019; 33: 1699–706. doi: 10.1038/s41433-019-0622-9
8. Kalirai H, Thornton S, Tsygankov AI, et al. Genetics of uveal melanoma. *Intraocular Tumors*. 2019; 81–91. doi: 10.1007/978-981-15-0395-57
9. Van Poppelen NM, Vaarwater J, Mudhar H.S, et al. Genetic background of iris melanomas and iris melanocytic tumors of uncertain malignant potential. *Ophthalmology*. 2018; 125: 904–12. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.022
10. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М. Мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* у больных увеальной меланомой. *Молекулярная медицина*. 2014; 2: 34–7 [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Iu., Loginov V.I., Burdennyuy A.M. Mutations in oncogenes *GNAQ* and *GNA11* in uveal melanoma patients. *Molecular medicine*. 2014; 2: 34–7 (In Russ.)].

11. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN Jr. Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta-analyses. *Curr Eye Res.* 2017; 42 (8): 1085–93. doi: 10.1080/02713683.2017.1297997
12. Staby KM, Gravdal K, Mork SJ, et al. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96: 31–8. doi: 10.1111/aos.13452
13. Scholz SL, Moller I, Reis H, et al. Frequent GNAQ, GNA11, and EIF1AX Mutations in Iris Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017; 58: 3464–70. doi: 10.1167/jovs.17-21838
14. Helgadottir H, Huijton V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet.* 2016; 9: 147–55. doi: 10.2147/TACG.S69210
15. Feng X, Arang N, Rigracciolo DC, et al. A platform of synthetic lethal gene interaction networks reveals that the GNAQ uveal melanoma oncogene controls the Hippo pathway through FAK. *Cancer Cell.* 2019; 35: 457–72. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.009
16. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2191–9. doi: 10.1056/NEJMoal000584
17. Griewank KG, van de Nes J, Schilling B, et al. Genetic and clinico-pathologic analysis of metastatic uveal melanoma. *Mod Pathol.* 2014; 27: 175–83. doi: 10.1038/modpathol.2013.138
18. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Ассоциация гена *ABCB1* с риском развития увеальной меланомы. *Архив патологии.* 2014; 76 (2): 3–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Association of the *ABCB1* gene with risk for uveal melanoma. *Arkhiv patologii.* 2014; 76 (2): 3–7 (In Russ.)].
19. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г. и др. Выживаемость больных увеальной меланомой в отдаленные сроки после энуклеации в зависимости от молекулярно-генетических aberrаций. *Альманах клинической медицины.* 2018; 46 (4): 338–46. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryani A.G. Survival rate of uveal melanoma patients melanoma patients in distant terms after enucleation depending on molecular genetic aberrations. *Almanakh klinicheskoy meditsiny.* 2018; 46 (4): 338–46 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-338-346
20. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б. и др. Ассоциация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (4): 24–32. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Myakoshina E.B., et al. Association of clinical, instrumental and molecular genetic predictors with the risk of development and tumor progression of melanocytic intraocular neoplasms. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (4): 24–32 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32
21. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal Melanoma: A review of the literature. *Oncol Ther.* 2018; 6 (1): 87–104. doi: 10.1007/s40487-018-0056-8
22. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132 (5): 605–13. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.77
23. Shields CL, Di Nicola M, Bekerman VP, et al. Iris melanoma outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification (eighth edition) in 432 patients. *Ophthalmology.* 2018; 125 (6): 913–23. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.11.040
24. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49 (12): 5230–4. doi: 10.1167/jovs.08-2145
25. Landreville S, Agapova OA, Kneass ZT, Salesse C, Harbour JW. *ABCB1* identifies a subpopulation of uveal melanoma cells with high metastatic propensity. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24 (3): 430–7. doi:10.1111/j.1755-148X.2011.00841.x

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — концепция исследования, сбор данных, научное редактирование; И.В. Свирина, А.Ю. Цыганков — сбор и обработка данных, статистический анализ, написание текста; А.М. Бурденный, В.И. Логинов — проведение молекулярно-генетических исследований.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — study concept, data collection, scientific editing; I.V. Svirina, A.Yu. Tsygankov — data collection, statistical processing, writing of the article; A.M. Burdenniy, V.I. Loginov — molecular genetic studies.

Поступила: 07.07.2023. Переработана: 04.08.2023. Принята к печати: 05.08.2023
Originally received: 07.07.2023. Final revision: 04.08.2023. Accepted: 05.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО²

Ирина Витальевна Свирина — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО²

ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Алексей Михайлович Бурденный — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Виталий Игоревич Логинов — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Для контактов: Ирина Витальевна Свирина,
dr.svirinairina@yandex.ru

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, ophthalmology chair²

Irina V. Svirina — PhD student of ocular oncology and radiology department¹

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher of ocular oncology and radiology department¹, assistant at ophthalmology chair² Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Alexey M. Burdenniy — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

Vitaliy I. Loginov — Cand. of Biol. Sci., leading researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

For contacts: Irina V. Svirina,
dr.svirinairina@yandex.ru