

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ685457> EDN: NSNBSZ

Роль сигнальных путей в процессе малигнизации меланоцита и компоненты сигнальных каскадов в качестве мишеней для таргетной терапии меланомы

К.П. Воробьев, Е.А. Степовая, О.Л. Носарева, Л.В. Спирина, В.М. Нагайцев

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Меланома кожи — злокачественное новообразование, которое на протяжении последних 10-летий демонстрирует неуклонный рост заболеваемости и высокую летальность как в Российской Федерации, так и во всём мире. Эти факторы побуждают исследователей и врачей к поиску новых терапевтических мишеней, обладающих высокой селективностью действия с целью минимизации нежелательных эффектов, возникающих в процессе противоопухолевой терапии. Потенциальный интерес в качестве таких молекулярных мишеней представляют компоненты сигнальных путей. Цель работы — проанализировать результаты исследований, посвящённых изучению сигнальных путей в опухолевых клетках, их роли в малигнизации меланоцита, а также оценить компоненты сигнальных путей в качестве мишеней для таргетной терапии меланомы. Поиск литературы для подготовки обзора осуществлён в базах данных PubMed и РИНЦ. В качестве ключевых слов использовали: «меланома», «BRAF», «таргетная терапия», «малигнизация», «сигнальный путь», «MAPK». В ходе анализа рассмотрено 164 источника, из которых отобраны 62 публикации. В обзор включены исследования, опубликованные с 2012 по 2025 год. При анализе публикаций отмечены нарушения сигнального каскада extracellular signal-regulated kinase и его связь с каскадом протеинкиназы B; указаны драйверные мутации и приведены примеры стратегий таргетной терапии, основанных на ингибировании различных компонентов сигнальных путей. Таким образом, нарушения в работе компонентов сигнальных путей extracellular signal-regulated kinase и протеинкиназы B способствуют развитию меланомы, а их таргетное ингибирование приводит к подавлению пролиферативной и метастатической активности клеток меланомы.

Ключевые слова: меланома; сигнальные пути; MAPK/ERK; PI3K/AKT; таргетная терапия; мутации; лекарственная устойчивость.

Как цитировать:

Воробьев К.П., Степовая Е.А., Носарева О.Л., Спирина Л.В., Нагайцев В.М. Роль сигнальных путей в процессе малигнизации меланоцита и компоненты сигнальных каскадов в качестве мишеней для таргетной терапии меланомы // Казанский медицинский журнал. 2025. DOI: 10.17816/KMJ685457 EDN: NSNBSZ

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ685457> EDN: NSNBSZ

The Role of Signaling Pathways in Melanocyte Malignant Transformation and Components of Signaling Cascades as Targets for Melanoma Therapy

Kirill P. Vorobev, Elena A. Stepovaya, Olga L. Nosareva,
Ludmila V. Spirina, Vladimir M. Nagaitsev

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Cutaneous melanoma, a malignant neoplasm, has shown a steady increase in incidence and high mortality in the Russian Federation and worldwide over the past decades. These factors motivate researchers and clinicians to identify new therapeutic targets with high selectivity to minimize adverse effects during antitumor therapy. The components of intracellular signaling pathways are of particular interest as potential molecular targets. This review aimed to analyze studies investigating signaling pathways in tumor cells and their role in melanocyte malignant transformation and to assess signaling cascade components as potential targets for melanoma therapy. Scientific data search was performed in the databases PubMed and RSCI. The following keywords were used: меланома (melanoma), BRAF, таргетная терапия (targeted therapy), малигнизация (malignant transformation), сигнальный путь (signaling pathway), and MAPK. Overall, 164 publications were analyzed, of which 62 were selected for inclusion in the study. The review covered studies published between 2012 and 2025. Scientific data revealed alterations in the extracellular signal-regulated kinase signaling cascade and its relationship with the protein kinase B pathway. Key driver mutations were identified, and targeted therapy strategies inhibiting various signaling pathway components were summarized. Thus, dysregulation of the extracellular signal-regulated kinase and protein kinase B signaling pathways contributes to melanoma progression, and their targeted inhibition suppresses the proliferative and metastatic activity of melanoma cells.

Keywords: melanoma; signaling pathways; MAPK/ERK; PI3K/AKT; targeted therapy; mutations; drug resistance.

To cite this article:

Vorobev KP, Stepovaya EA, Nosareva OL, Spirina LV, Nagaitsev VM. The role of signaling pathways in melanocyte malignant transformation and components of signaling cascades as targets for melanoma therapy. *Kazan Medical Journal*. 2025. DOI: 10.17816/KMJ685457 EDN: NSNBSZ

ВВЕДЕНИЕ

Меланома — это злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов и характеризующаяся высокой летальностью. Она обладает высокими темпами роста, активно метастазирует, а также демонстрирует лекарственную устойчивость ко многим химиотерапевтическим препаратам, тем самым представляет огромную проблему для исследователей и врачей, разрабатывающих эффективные терапевтические стратегии для лечения данной опухоли [1]. Одной из таких стратегий является воздействие на компоненты сигнальных путей [1].

Сигнальный путь — это система активации вторичных мессенджеров, приводящих к изменению транскрипции генов, пролиферации, метаболизма клетки и т. д. Одними из наиболее распространённых сигнальных путей являются MAPK-каскады, имеющие следующую классическую структуру: рецептор — киназа киназы митоген-ассоциированной протеинкиназы (МАРККК) — киназа МАРК — МАРК — клеточный ответ. Для реализации сигнального пути необходимо лиганд-рецепторное взаимодействие, приводящее к активации рецептора, который ассоциирован с G-белком или обладает тирозинкиназной активностью. Рецепторы активируют ГТФазы семейств *Retrovirus associated DNA sequences* (RAS) и Rho. ГТФазы фосфорилируют киназу киназы МАРК, затем осуществляется последовательное фосфорилирование киназы МАРК, МАРК и OH-группировок серина, треонина или тирозина целевых белков [2–4].

СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ ERK (EGFR–RAF–MEK–ERK)

Сигнальный каскад *Extracellular signal-regulated kinase* (ERK) получил название по ключевой МАРК, представленной парой белков близких по структуре — ERK1 и ERK2. Активация ERK сигнального пути начинается с рецепторов, обладающих тирозинкиназной активностью. В ответ на сигнал у цитоплазматической части рецептора осуществляется сборка белкового комплекса, приводящего в активное состояние ГТФазу RAS. RAS связывает и активирует киназу киназы ERK (MEK), основными компонентами которой являются белки семейства *rapidly accelerated fibrosarcoma* (RAF) — RAF1, ARAF и BRAF [5]. В ходе фосфорилирования MEK придаёт активную конформацию киназе ERK (MEK), обозначаемую как два белка — MEK1 и MEK2. В результате присоединения фосфатной группировки с помощью MEK1/2 активируется ключевая МАРК ERK1/2 [5].

После фосфорилирования ERK1/2 диффундирует от цитоплазматической части рецептора в цитоплазму, где фосфорилирует специфические белки (ELK1, c-JUN, циклина D1, c-Мус и др.), ответственные за пролиферацию, выживание и дифференцировку [2, 6] (рис. 1, а).

Активность протеинкиназ, формирующих сигнальный путь, практически на любом этапе сигнализации

«уравновешивается» активностью фосфатаз. Этот баланс является фундаментальным механизмом регуляции ключевых клеточных процессов [7].

Молекулярно-генетические дефекты любого из компонентов рассмотренного каскада могут привести к перманентной активации сигнального пути и, как следствие, к опухолевой трансформации с последующим развитием злокачественных новообразований [6, 7].

Гиперактивация сигнального пути ERK наблюдается в 90% случаев меланомы кожи, более половины всех меланом кожи имеют активирующие мутации в гене *BRAF* и 15–20% — в *NRAS* [8]. В 19% меланом с отсутствием мутаций *BRAF* и *NRAS* (pan-negative) обнаружены мутации *ERBB4* (ген, кодирующий рецепторную тирозинкиназу семейства EGFR) [8]. Итогом этих мутаций становится активация ERK и PI3K-mTOR сигнальных путей, приводящая к усилению пролиферации [8].

ИЗБЫТОК ФАКТОРОВ РОСТА

Первым вариантом нарушения сигнального каскада может стать перманентная активация рецептора вследствие избыточного синтеза ростовых факторов. Обозначенный процесс лежит в плоскости аутокринной и паракринной регуляции [7]. В случае аутокринной регуляции опухолевая клетка синтезирует ростовые факторы с последующей аутоактивацией рецептора, то есть источником и мишенью ростового фактора является одна и та же клетка, автономно поддерживающая свой рост и пролиферативную активность [7]. При паракринном действии регуляторных молекул источником ростовых факторов и целевой мишенью являются разные клетки [7]. Помимо усиления пролиферативных процессов паракринная сигнализация в меланоме регулирует и другие процессы, в частности инвазию и метастазирование [9, 10]. Кроме того, исследователи утверждают, что *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR-3), который высоко экспрессируется в злокачественной меланоме, коррелирует с увеличением толщины по Бреслоу и метастазами в лимфатических узлах [11]. FGFR3 способствует росту меланомы, метастазированию и эпителиально-мезенхимальному переходу, вероятно, влияя на уровни фосфорилирования ERK, протеинкиназы B (AKT) и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [11].

Наибольшее значение для активации пути ERK играют лиганды EGFR: фактор роста эпидермиса (EGF), трансформирующий фактор роста α (TGF α), эпирегулин и т. д. [1, 12]. Обозначенные молекулы обладают консервативными последовательностями, за счёт чего обеспечивается гомологичность их структуры. Соответственно, чрезмерная выработка любого из этих лигандов может приводить к патологической активации ERK сигнального каскада [7].

Стратегия решения данной проблемы заключается в применении ингибитора EGFR (рис. 2). Из недавних исследований, проведённых на меланоме, обращает внимание применение ингибиторов EGFR (кризотиниб,

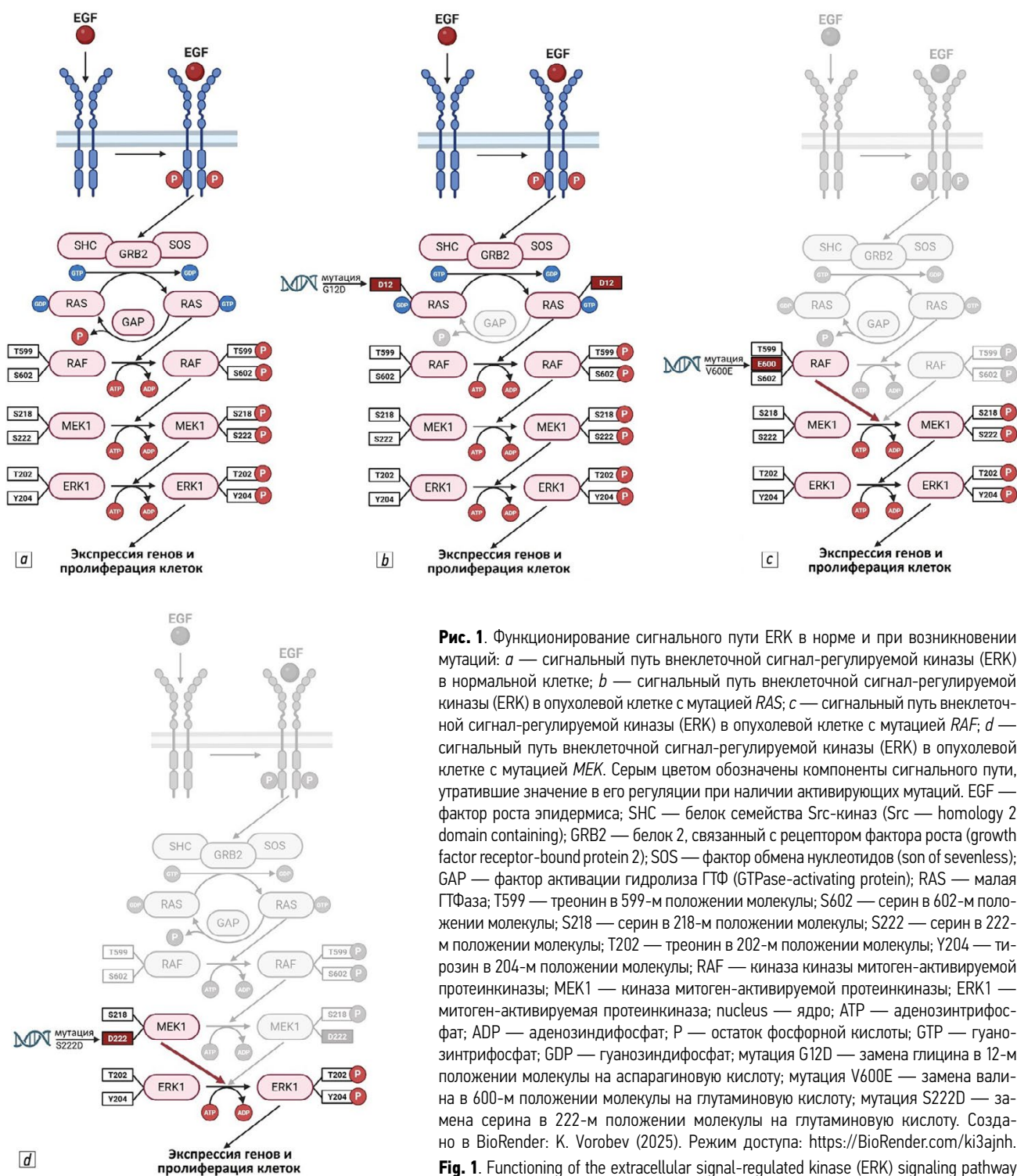


Рис. 1. Функционирование сигнального пути ERK в норме и при возникновении мутаций: *a* — сигнальный путь внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) в нормальной клетке; *b* — сигнальный путь внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) в опухолевой клетке с мутацией *RAS*; *c* — сигнальный путь внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) в опухолевой клетке с мутацией *RAF*; *d* — сигнальный путь внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) в опухолевой клетке с мутацией *MEK*. Серым цветом обозначены компоненты сигнального пути, утратившие значение в его регуляции при наличии активирующих мутаций. EGF — фактор роста эпидермиса; SHC — белок семейства Src-киназа (Src — homology 2 domain containing); GRB2 — белок 2, связанный с рецептором фактора роста (growth factor receptor-bound protein 2); SOS — фактор обмена нуклеотидов (son of sevenless); GAP — фактор активации гидролиза ГТФ (GTPase-activating protein); RAS — малая ГТФаза; T599 — треонин в 599-м положении молекулы; S602 — серин в 602-м положении молекулы; S218 — серин в 218-м положении молекулы; S222 — серин в 222-м положении молекулы; T202 — треонин в 202-м положении молекулы; Y204 — тирозин в 204-м положении молекулы; RAF — киназа киназы митоген-активируемой протеинкиназы; MEK1 — киназа митоген-активируемой протеинкиназы; ERK1 — митоген-активируемая протеинкиназа; nucleus — ядро; ATP — аденозинтрифосфат; ADP — аденозиндифосфат; P — остаток фосфорной кислоты; GTP — гуанозинтрифосфат; GDP — гуанозиндифосфат; мутация G12D — замена глицина в 12-м положении молекулы на аспарагиновую кислоту; мутация V600E — замена валина в 600-м положении молекулы на глутаминовую кислоту; мутация S222D — замена серина в 222-м положении молекулы на глутаминовую кислоту. Создано в BioRender: K. Vorobev (2025). Режим доступа: <https://BioRender.com/ki3ajnh>.

Fig. 1. Functioning of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway under normal conditions and in the presence of activating mutations: *a*, ERK signaling pathway in a normal cell; *b*, ERK signaling pathway in a tumor cell with an *RAS* mutation; *c*, ERK signaling pathway in a tumor cell with a *RAF* mutation; and *d*, ERK signaling pathway in a tumor cell with a *MEK* mutation. EGF, epidermal growth factor; SHC, Src homology 2 domain-containing protein; GRB2, growth factor receptor-bound protein 2; SOS, Son-of-Sevenless guanine nucleotide exchange factor; GAP, GTPase-activating protein; RAS, small GTPase; T599, threonine at position 599; S602, serine at position 602; S218, serine at position 218; S222, serine at position 222; T202, threonine at position 202; Y204, tyrosine at position 204; RAF, mitogen-activated protein kinase kinase; MEK1, mitogen-activated protein kinase kinase; ERK1, mitogen-activated protein kinase; ATP, adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; P, phosphate residue; GTP, guanosine triphosphate; GDP, guanosine diphosphate; G12D mutation, substitution of glycine at position 12 with aspartic acid; V600E mutation, substitution of valine at position 600 with glutamic acid; S222D mutation, substitution of serine at position 222 with aspartic acid. Created in BioRender: K. Vorobev (2025). Available at: <https://BioRender.com/ki3ajnh>.

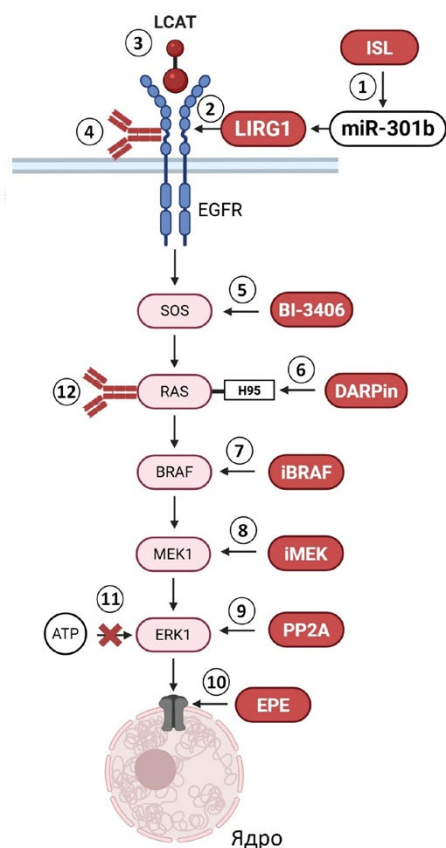


Рис. 2. Компоненты сигнального пути внеклеточной сигнал-регулируемой киназы (ERK) — возможные мишени для таргетной терапии при меланоме. LCAT — лиганд рецептора фактора роста эпидермиса конъюгированный с противоопухолевой молекулой; ISL — изоликуиритигенин; LIRG1 — белок leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1; miR-301b — микроРНК-буклеиновая кислота 301b; EGFR — рецептор фактора роста эпидермиса; SOS — фактор обмена нуклеотидов (son of sevenless); RAS — малая ГТФаза; H95 — гистидин в 95-м положении молекулы; BRAF — киназа киназы митоген-активируемой протеинкиназы; MEK1 — киназа митоген-активируемой протеинкиназы; ERK1 — митоген-активируемая протеинкиназа; ATP — аденозинтрифосфат; BI-3406 — молекула, ингибирующая фактор обмена нуклеотидов; DARPin — designed ankyrin repeat proteins; iBRAF — ингибитор BRAF; iMEK — ингибитор MEK; PP2A — протеинфосфатаза 2A; EPE — пептид, ингибирующий ядерную транслокацию ERK1/2. 1 — изоликуиритигенин уменьшает количество EGFR, подавляя miR301B — негативный регулятор LIRG1 [16]; 2 — LIRG1 уменьшает количество EGFR посредством убиквитинилирования его лиганда EGF [14]; 3 — лиганд EGFR, конъюгированный с противоопухолевым веществом [21]; 4 — антитело к EGFR [22]; 5 — BI-3406 ингибирует SOS [34]; 6 — DARPin аллостерически регулирует активность RAS, связываясь с H95 [35]; 7 — ингибиторы, подавляющие киназную активность BRAF [40]; 8 — ингибиторы, подавляющие киназную активность MEK [51–53]; 9 — PP2A дефосфорилирует ERK1, приводя его в неактивное состояние [57]; 10 — пептид EPE препятствует транслокации ERK1 в ядро [58]; 11 — SCH722984 — АТФ-конкурентный ингибитор ERK 1/2 с дополнительными аллостерическими свойствами, подавляющими фосфорилирование ERK [59]; 12 — фрагмент антитела, блокирующий белок-белковое взаимодействие RAS с эффекторными молекулами [36]. Создано в BioRender: K. Vorobev (2025). Режим доступа: <https://BioRender.com/k7wlb9i>.

Fig. 2. Components of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway as potential targets for melanoma therapy. Notes: LCAT, epidermal growth factor receptor ligand conjugated with an antitumor molecule; ISL, isoliquiritigenin; LIRG1, leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains protein 1; miR-301B, microRNA 301b; EGFR, epidermal growth factor receptor; SOS, Son-of-Sev-

enless guanine nucleotide exchange factor; RAS, small GTPase; H95, histidine at position 95; BRAF, mitogen-activated protein kinase kinase kinase; MEK1, mitogen-activated protein kinase kinase; ERK1, mitogen-activated protein kinase; ATP, adenosine triphosphate; BI-3406, nucleotide exchange factor inhibitor; DARPin, designed ankyrin repeat protein; iBRAF, BRAF inhibitor; iMEK, MEK inhibitor; PP2A, protein phosphatase 2A; EPE, peptide inhibitor of ERK1/2 nuclear translocation. 1, isoliquiritigenin reduces EGFR levels by suppressing miR-301B, a negative regulator of LIRG1 [16]; 2, LIRG1 decreases EGFR expression through ubiquitination of its ligand EGF [14]; 3, EGFR ligand conjugated with an antitumor compound [21]; 4, anti-EGFR antibody [22]; 5, BI-3406 inhibits SOS [34]; 6, DARPin allosterically modulates RAS activity by binding to H95 [35]; 7, BRAF kinase inhibitors [40]; 8, MEK kinase inhibitors [51–53]; 9, PP2A dephosphorylates ERK1, rendering it inactive [57]; 10, EPE peptide prevents ERK1 nuclear translocation [58]; 11, SCH722984, an ATP-competitive ERK1/2 inhibitor with additional allosteric properties that suppress ERK phosphorylation [59]; 12, antibody fragment blocking RAS-effector protein-protein interactions [36]. Created in BioRender: K. Vorobev (2025). Available at: <https://BioRender.com/k7wlb9i>.

форетини¹⁾ в сочетании с ингибитором рецептора фактора роста гепатоцитов (лапатиниб). Данная комбинация снижает пролиферацию и инвазивность клеток меланомы слизистой оболочки [13].

ИЗБЫТОК РЕЦЕПТОРОВ EGFR НА КЛЕТОЧНОЙ МЕМБРАНЕ

Рецептор EGF представляет собой тирозинкиназу, состоящую из четырёх областей: внеклеточный лиганд-связывающий домен, один гидрофобный трансмембранный регион, высококонсервативный цитоплазматический домен с тирозинкиназной активностью и С-концевой «хвост». Связывание лиганда вызывает димеризацию EGFR, конформационные изменения в трансмембранном домене и цитоплазматическом сегменте, что приводит

к аутофосфорилированию остатков тирозина в С-концевом «хвосте» рецептора. Фосфорилированный «хвост» содержит сайты взаимодействия для белков с доменом src homology 2 или доменом связывания фосфотирозина, которые инициируют ERK и AKT сигнальные пути, расширяя значение EGFR в процессах онкогенеза [1].

К патологической активации сигнального каскада может привести не только гиперэкспрессия лигандов, но и самих рецепторов [14, 15]. Так, количество EGFR экспрессируемых на поверхности клеток контролируется белком leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1 (LIRG1). LIRG1 выполняет антагонистическую функцию по отношению к EGFR, снижая его количество в клеточной мембране посредством убиквитинилирования внеклеточного домена рецептора с последующей деградацией [14, 15]. В исследовании O. Billing и соавт. было

¹ ЛС не зарегистрировано в РФ

обнаружено, что выработка LRIG1 подавляется на этапе опухолевой трансформации, что сопровождается активацией EGFR [14]. Исследователи отмечают связь между высокой экспрессией LRIG1 и улучшенной выживаемостью пациентов с метастатической меланомой высокоэкспрессирующей EGFR и меланомой тройного подтипа дикого типа, лишённого мутаций, способных активировать сигнальный путь ниже EGFR. Также наблюдается связь между снижением экспрессии LRIG1 и возникновением резистентности к ингибиторам BRAF в эксперименте *in vitro* [14]. Обработка резистентных клеток меланомы рекомбинантным LRIG1 вызывает снижение активности АКТ с последующим угнетением пролиферации клеток меланомы. В этом ключе рекомбинантный LRIG1 рассматривается как потенциальное терапевтическое средство против меланомы, резистентной к ингибиторам BRAF [14].

В исследовании S. Xiang и соавт. сообщается, что белок LRIG1 продемонстрировал наиболее резкое изменение экспрессии при лечении меланомы [16]. Ген *LRIG1* имеет сайт связывания микроРНК miR-301b в своей 3'-нетранслируемой области (UTR). Использование изоликувиритигенина (Isoliquiritigenin) ингибировало пролиферацию клеток меланомы, подавляя miR-301b и индуцируя синтез её целевого белка LRIG1. Применение имитатора miR-301b показало снижение уровня белка и мРНК *LRIG1*, что сопровождалось угнетением апоптоза, индуцированного изоликувиритигенином [16]. Кроме этого, сверхэкспрессия LRIG1 в клетках меланомы в условиях гипоксии заметно противодействовала инвазии, миграции и васкулогенной мимикрии, которые усиливались после ингибирования LRIG1 [17]. Анализ механизмов указанных явлений подтвердил, что повышение LRIG1 подавляло вызванный гипоксией эпителиально-мезенхимальный переход, снижая экспрессию E-кадгерина и увеличивая экспрессию N-кадгерина [17]. В то же время существует исследование, указывающее на онкогенную функцию LRIG1 во время канцерогенеза в тканях эпидермиса у мышей, а также потенциально в кератиноцитах человека и в клетках меланомы [15].

Ещё одним регулирующим фактором EGFR в клетках меланомы является фактор транскрипции Nuclear factor erythroid 2 (NRF2) [18]. Помимо регуляции окислительного стресса, NRF2 опосредует экспрессию и активацию EGFR при меланоме, повышая уровни EGFR, а также его лигандов EGF и TGF α . Данные секвенирования показывают, что NRF2 напрямую связывается с промотором *EGF*. Соответственно, синтез EGF индуцируется окислительным стрессом и также увеличивается в опухолях с мутационно активированным NRF2 [18]. Регуляция EGFR и TGF α происходит по косвенному механизму, который обеспечивается способностью NRF2 блокировать активность меланоцитарного фактора MITF. MITF эффективно подавляет экспрессию *EGFR* и TGF α и, следовательно, служит связующим звеном между NRF2 и EGFR. Присутствие NRF2 необходимо для полной активации пути EGFR, поскольку клетки с нокаутом NRF2 показали сниженную активацию

АКТ в ответ на стимуляцию EGF по сравнению с контрольными клетками. В свою очередь, EGF приводил к ядерной локализации и активации NRF2, тем самым продемонстрировав, что NRF2 и EGFR связаны в петле положительной обратной связи в меланоме [18].

Сама по себе сверхэкспрессия EGFR в отдалённой метастатической меланоме значительно ассоциировалась с плохой выживаемостью пациентов мужского пола и пациентов с первичной кожной меланомой без изъязвления или толщины по Бреслоу $\leq 4,0$ мм [19]. Также сообщается, что EGFR играет ключевую роль в устойчивости клеток меланомы с мутацией *BRAF V600E* к таргетной терапии путём модуляции ферроптоза [20].

Среди путей терапии опухолей с гиперактивацией сигнального пути ERK, обусловленной избыточной экспрессией *EGFR* существуют следующие стратегии: использование анти-EGFR наноносителей, которые представляют собой лиганды EGFR, конъюгированные наночастицами с противоопухолевыми компонентами [21]; применение антител к EGFR [22]. Обе стратегии обладают достаточной селективностью в силу преимущественного связывания препаратов с клетками гиперэкспрессирующими EGFR [21, 22].

НАРУШЕНИЕ РАБОТЫ EGFR

Для адекватного функционирования рецептора требуется согласованность ключевых компонентов, таких как лиганд, рецептор и последующие звенья сигнального каскада [7]. Традиционно онкогенез связывают с мутациями в участках гена *EGFR*, отвечающих за структуру тирозиназного домена рецептора. Наиболее распространёнными повреждениями гена считаются микроделеции в 19-м (44%) экзоне и точечная мутация в 21-м экзоне, следствием которой является замена лейцина на аргинин в 858-м (41%) положении [7]. Описанные нарушения приводят к аутофосфорилированию рецептора независимо от взаимодействия с лигандом, с последующей передачей сигнала на внутриклеточные элементы каскада [7].

В настоящее время появляется информация о роли мутаций в участках, кодирующих внеклеточный домен рецептора [12]. Так, изменения в структуре внеклеточной части рецептора EGFR нарушают процесс распознавания соответствующих лигандов в мультиформной глиобластоме. В ходе взаимодействия лиганда с рецептором происходит формирование димерной структуры EGFR. Однако EGF индуцирует образование «сильных» гомодимеров, способствуя пролиферации. В то же время эпирегулин (EREG) способствует формированию более «слабых» гетеродимеров, управляющих дифференциацией клеток. Мутации внеклеточного домена снижают способность EGFR отличать EREG от EGF и позволяют EGFR образовывать EGF-подобные димеры в ответ на взаимодействие с EREG и другими низкоаффинными лигандами [12].

Мутации в гене *EGFR* трактуются учёными как фактор опухолевой прогрессии, но вместе с этим они могут

служить основой для терапевтического таргетирования [7]. Среди особенностей функционирования рецепторов с изменённой аминокислотной последовательностью особого внимания заслуживает аффинность. Её увеличение в мутантных рецепторах опухолевого клона клеток будет обеспечивать селективность воздействия противоопухолевых препаратов [7].

МУТАЦИИ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА RAS

Следующим после рецептора функционирующим звеном сигнального каскада являются белки семейства RAS — малые ГТФазы [7]. Обладая гидролитической активностью в отношении ГТФ, белки данного семейства выполняют роль сигнального переключателя, обусловленную значительными конформационными различиями между ГТФ/ГДФ связанными формами RAS. При активации EGFR лигандом RAS, связанный с ГТФ, принимает активную конформацию и взаимодействует с эффекторными молекулами и регуляторными белками, в то время как RAS, связанный с ГДФ, переходит в неактивное состояние и прекращает дальнейшую сигнализацию по оси каскада [6, 23]. В гидролизе принимают участие аминокислоты в 12, 13 и 61-м положении белка RAS [7]. Продолжительность гидролиза ГТФ является одним из лимитирующих факторов выраженности клеточного ответа, в частности скорости пролиферации. Чем длительнее процесс гидролиза, тем продолжительнее клеточные реакции, и наоборот [24]. На скорость гидролиза могут повлиять мутации гена RAS и/или дополнительных белков, участвующих в цикле GTP/GDP в белках RAS. К таковым относят белки, активирующие GTPазу (GAP), и факторы обмена гуанина (GEF). GAP активирует гидролиз ГТФ, способствуя образованию неактивной формы RAS, связанной с GDP, в то время как GEF способствуют образованию активной формы RAS, связанной с GTP. Каждое подсемейство RAS имеет собственные специфические белки GEF и GAP [6, 25]. Потребность их участия исследователи связывают с высоким сродством RAS как к GTP, так и к GDP, что затрудняет переход малой ГТФазы между состояниями «включено» и «выключено» [6, 25].

В организме человека семейство RAS насчитывает более сотни белков, однако к настоящему моменту их систематизация находится на этапе научных дискуссий. Признаны подсемейства RAS (совпадает с названием семейства), Rho, Rab, Ran и Arf [6]. Вопрос о систематизации белковых семейств, открытых позднее, таких как Miro, Roc и Rag, требует уточнений. Наиболее изученным считается подсемейство RAS. Некоторые из его белков идентифицированы как классические протоонкогены, например, H-RAS, K-RAS и N-RAS, в то время как другие представители — D-RAS, Noeу2, Rerg — могут рассматриваться как онкосупрессоры [6].

Среди причин, снижающих скорость гидролиза ГТФ, наиболее часто выделяют миссенс-мутации, приводящие

к замене аминокислоты в 10, 12, 13-м или 61-м положении. В 12-й и 13-й позициях в норме располагается глицин — единственная аминокислота, не имеющая бокового радикала. Любая мутация, приводящая к замене глицина на другую протеиногенную аминокислоту (кроме пролина), препятствует взаимодействию GAP с KRAS через стерические столкновения с остатком аргинина GAP (рис. 1, b). Следовательно, мутации приводят к накоплению комплекса KRAS-GTP, тем самым чрезмерно активируя пути передачи сигнала [26]. Кроме этого, непрерывное состояние RAS в позиции «включено» приводит к конститутивной активации сигнального каскада независимо от статуса EGFR [7, 24].

Мутации в гене *NRAS* обнаружены примерно в 20% меланом кожи, в 10% акральных и почти в 20% меланом конъюнктивы, но не были выявлены в увеальных меланомах [27]. Как было сказано ранее, мутация *NRAS* в кодонах 12, 13 или 61 связана с трансформацией [28]. Однако по заявлению исследователей ведущая роль в развитии меланомы принадлежит кодону 61. При сопутствующей инактивации p16INK4a экспрессия *KRASG12D* или *NRASQ61R* эффективно способствовала развитию меланомы *in vivo*, тогда как экспрессия *NRASG12D* не приводила к аналогичному результату [28]. Кроме того, мутация *NRASQ61R*, сочетанная с потерей Lkb1/Stk11, вызвала активное метастазирование [28]. Ключевая роль мутации *NRASQ61R* в развитии меланомы по сравнению с *NRASG12D* обусловлена повышенным связыванием нуклеотидов и сниженной внутренней ГТФазной активностью, что приводит к накоплению активной формы RAS, связанной с GTP [28]. Среди пациентов с неувеальной меланомой пациенты с мутациями *NRAS* имели медиану выживания 8,2 мес с момента диагностики стадии IV, что было короче медианы выживания пациентов с диким типом (15,1 мес) [29].

Мутации *KRAS* в меланоме считаются более редкими, обнаруживаются в 2% случаев, из них в 77% определяется мутация G12V [6]. Меланомы с данной мутацией могут локализоваться в женских половых путях [30].

Ген *HRAS* изменён в 1,5% случаев меланомы [31]. Его мутации не типичны для меланомы кожи, но они встречаются при невусе Спитца [32].

Также имеются данные о связи развития меланомы с миссенс-мутациями и укороченными мутациями *PREX2* — обменника гуаниновых нуклеотидов (GEF) для RAS1. Укороченные мутации *PREX2* увеличивали активность фактора обмена гуаниновых нуклеотидов Ras1, а опухоли, несущие эти мутации, имели повышенную активацию пути PI3K/AKT, что приводит к повышенной пролиферации клеток [33].

Несмотря на перспективность RAS в качестве мишени для противоопухолевого таргетирования, на данный момент не существует ни одного препарата, одобренного для клинического применения [23]. Сложности с разработкой лекарственных средств для белков RAS были связаны с определением участков молекулы, доступных для

связывания с препаратом. Считалось, что данной белок, по-видимому, не имеет потенциальных «карманов» для связывания лекарств, за исключением сайта связывания нуклеотидов, на который трудно воздействовать из-за высокого сродства RAS как к GDP, так и к GTP [25]. Сейчас в молекуле RAS идентифицированы молекулярные фрагменты, пригодные для таргетирования, и в соответствии с ними предложены стратегии: нарушение образования комплекса RAF/GEF с целью уменьшения обмена GDP на GTP [34, 35]; блокада участков, ответственных за взаимодействие с эффекторными молекулами RAF и/или PI3K для торможения дальнейшей сигнализации каскада [35, 36].

МУТАЦИИ BRAF

Киназы RAF — это семейство, включающее три специфических серин/треонин протеинкиназы [ARAF, BRAF и RAF1 (с-RAF)], которые связаны с ретровирусными онкогенами. Активация киназы семейства RAF реализуется малыми GTP-азами RAS [37].

Наибольшее значение в развитии меланомы принадлежит BRAF. В общих чертах эта протеинкиназа состоит из трёх консервативных доменов (CR): CR1 — регуляторный домен; CR2 — шарнирная область между CR1 и CR3; CR3 — каталитический домен, реализующий фосфорилирование субстратов. Наиболее сложное строение имеет домен CR3, он состоит из малой N-доли, ответственной за связывание АТФ и большой С-доли, связывающей субстратные белки. Кроме этого, в CR3 выделяют следующие субрегионы: Р-петля, нуклеотид-связывающий карман, каталитическая петля, мотив DFG и активационная петля [37, 38].

Активация BRAF происходит согласно следующему сценарию: активированный Ras взаимодействует с BRAF (связывание CR1 прекращает аутоингибирующее влияние на каталитический домен CR3) и рекрутирует его к плазматической мембране, где происходят конформационные изменения в структуре BRAF и его димеризация (возможны как гомодимеры, так и гетеродимеры с другими RAF-белками). После этого BRAF подвергается аутофосфорилированию по ключевым аминокислотным остаткам в активационной петле — преимущественно T599 и S602. Фосфорилированные аминокислоты за счёт отрицательного заряда дестабилизируют взаимодействие активационной петли с Р-петлёй, вследствие этого F595, принадлежащий DFG-мотиву, освобождает нуклеотид-связывающий карман, делая его доступным для АТФ. Таким образом, BRAF приобретает каталитическую активность и далее фосфорилирует и активирует MEK1/2 [38, 39].

Особое значение имеет мутация BRAF V600E, при которой валин в позиции 600 заменяется на глутаминовую кислоту. Эта мутация имитирует конститутивное фосфорилирование T599 и S602, что делает BRAF активным независимо от RAS-сигналов [6, 38] (рис. 1, с).

Сегодня наиболее известны и изучены ингибиторы BRAF, такие как вемурафениб, дабрафениб и энкора-

фениб. Они были одобрены Food and Drug Administration и European Medicines Agency для использования при лечении пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF V600 [6, 40]. Среди преимуществ этих препаратов выделяют возможность перорального приёма, низкую молекулярную массу и высокую селективность по отношению к BRAF, в особенности к BRAF с мутацией V600. Эту специфичность исследователи объясняют преимущественным ингибированием активной конформации BRAF, достигаемым путём конкурентного замещения связывающего кармана АТФ, который стабилизирует киназу в её активной конформации [41].

Доклинические исследования показали, что вемурафениб и дабрафениб реализуют выраженное селективное ингибирование киназной активности BRAF в линиях клеток меланомы с мутацией V600, блокируя фосфорилирование ERK, клеточную пролиферацию, а также вызывая остановку клеточного цикла в фазе G1 и апоптоз. Степень эффективности препаратов зависит от типа мутации (V600E, V600D, V600R и V600K) или её отсутствия [40]. Например, энкорафениб, который нацелен на мутанты V600E и V600K, также проявляет некоторый ингибирующий эффект в BRAF дикого типа [42].

Ингибиторы BRAF также оказывают влияние на иммунную систему, повышая экспрессию антигенов опухоли и способствуя инфильтрации опухоли Т-клетками [40]. Это создаёт предпосылки для комбинированной терапии с иммунными ингибиторами контрольных точек, такими как анти-PD-1/PD-L1 (programmed death-ligand 1) и анти-CDK4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6) препараты [43].

Несмотря на первоначальную эффективность, опухоли часто развивают резистентность к терапии [44]. Основные механизмы включают:

- реактивацию пути MAPK/ERK посредством возникновения мутации в NRAS или усиления экспрессии CRAF, что обходит блокаду BRAF;
- альтернативное сплайсирование BRAF с образованием укороченных форм, способных к димеризации и активации пути без участия ингибитора;
- активацию параллельных путей (например, PI3K/AKT), обеспечивающих выживание клеток независимо от пути MAPK/ERK [44].

МУТАЦИИ MEK1/2

Мутации MEK1 и MEK2 встречаются в меланоме в 8% случаев [6].

Исследователями выявлены взаимосвязи между молекулярной структурой и активностью MEK, а также подробно изучены изменения в молекулярной структуре в процессе активации MEK [36, 45]. В молекуле MEK выделяют следующие ключевые последовательности: N-концевой регуляторный домен, D-домен, киназный домен, активационную петлю, DVD-домен и С-концевой «хвост» [36, 45].

Для дальнейшей сигнализации каскада BRAF взаимодействует с MEK через специализированные участки, включая D-домен и DVD-домен, обеспечивая высокоспецифичное связывание и правильную ориентацию в каталитическом кармане BRAF. В этом комплексе BRAF осуществляет фосфорилирование двух консервативных остатков серина в активационной петле MEK1 (S218 и S222) или MEK2 (S222 и S226), что инициирует серию внутримолекулярных конформационных изменений, необходимых для активации MEK [2, 45].

В отличие от других протеинкиназ со сходной структурой MEK1/2 характеризуются низким уровнем базальной активности [5]. Как и у любой классической киназы, в MEK выделяют большую и малую субъединицы, при этом у каждой существует своя регулирующая последовательность: для малой субъединицы — α A-спираль, для большой субъединицы — активационная петля [46].

Фосфорилирование остатков S218 и S222 стабилизирует активационную петлю за счёт электростатических взаимодействий с рядом расположенными аминокислотными остатками (например, аргининами). При этом DFG-мотив (D208–F209–G210), находящийся в начале активационной петли переходит из позиции DFG-out в позицию DFG-in, при которой D208 направлен внутрь активного центра и координирует Mg^{2+} -ион, необходимый для связывания и ориентации АТФ. В неактивной форме (DFG-out) фенилаланин блокирует АТФ-связывающий «карман», тогда как аспартат развёрнут наружу и взаимодействует с H119 α C-спирали [5, 45]. Конформация α C-спирали, связанная с D208 в положении DFG-out получила название α C-out. Фосфорилирование активационной петли стабилизирует α C-спираль, которая в повернутом состоянии образует ионную пару между K97 (β 3-слой) и E114 (α C-спираль) — это положение называют α C-in, оно является характерной чертой активных киназ [5, 47]. Таким образом, фосфорилирование активационной петли вызывает сочетанные конформационные изменения, направленные на формирование DFG-IN и α C-IN, что приводит MEK1 в полностью активное состояние (данное предложение является умозаключением авторов).

Как отмечалось ранее, кроме активационной петли, на базальную активность MEK влияет α A-спираль, которая, как и α C-спираль, локализована в N-доле [5, 45, 48]. α A-спираль формирует основу малой доли и поддерживает её компактную структуру. Это критично для правильного позиционирования α C-спирали. α A-спираль оказывает косвенное влияние на каталитически важный остаток E114 α C-спирали, который формирует ионную пару с K97 — каталитически важным солевым мостиком (находится в β 3-листе рядом с α A-спиралью) [5, 45, 48]. Правильная ориентация E114 требует стабильной опоры в виде α A и её взаимодействий с соседними структурными элементами. Небольшие сдвиги в положении α A-спирали могут нарушить или усилить поворот α C-спирали, тем самым меняя активное состояние фермента [3, 45].

По данным S. Nakae и соавт., H119 α C-спирали ориентирован в сторону α A-спирали и взаимодействует с K57 в состоянии DFG-in, что также может играть роль в активности MEK [45]. Кроме того, α A-спираль имеет аллостерическое влияние на α C-спираль при связывании ингибиторов: аллостерические ингибиторы MEK связываются вблизи α A/ α C-спиралей и могут стабилизировать или нарушать их взаимную ориентацию [49].

Кроме активации ERK, MEK способен взаимодействовать с АКТ посредством последовательности богатой пролином (PRD), вызывая эффекты сигнального пути PI3K/АКТ [50].

К гиперактивации MEK зачастую, как и в случае с BRAF, могут приводить фосфомиметические мутации (S218D, S222D, S222E) (рис. 1, d). Также активации может способствовать мутация E203K, повышающая стабильность активной конформации, тогда как мутация F53S снижает стабильность неактивной конформации [5, 47, 48].

Ингибиторы MEK делятся на две основные категории:

1) аллостерические ингибиторы, например, траметиниб, ингибирующий MEK1/2, применяется в комбинации с дабрафенибом при BRAF-мутантной меланоме [51] или биниметиниб, эффективный при лечении меланомы с мутациями BRAF и NRAS [52];

2) АТФ-конкурентные ингибиторы — E6201, который эффективен против мутаций MEK1, устойчивых к аллостерическим ингибиторам, включая мутацию C121S в меланоме [53].

Причиной резистентности меланомы к ингибиторам MEK становятся мутации Q56P, локализованные в α A-спирали, или C121S — в киназном домене [5, 47].

МУТАЦИИ ERK1/2

Белки ERK1 и ERK2 идентичны на 84%, они активируются посредством фосфорилирования TEY-мотива ERK1 T202/Y204 и ERK2 T185/Y187 с помощью MEK и сохраняют свою активность до тех пор, пока не будут дефосфорилированы фосфатазами двойной специфичности (DUSP) [54].

Активированный ERK транслоцируется в ядро, где фосфорилирует широкий спектр ядерных субстратов, оказывая огромное влияние на процессы пролиферации, выживания, дифференцировки, подвижности и ангиогенеза [2]. Пролiferативные эффекты ERK обусловлены активацией положительных регуляторов клеточного цикла: циклина D1 и c-Myc, а также снижения уровня антипролиферативных белков, таких как Tob1, FOXO3a и p21. Таким же образом ERK способствует выживанию клеток, блокируя NF- κ B, что приводит к усилению транскрипции антиапоптотических и способствующих выживанию генов, таких как Bcl-2 и Mcl-1 [2]. Таким образом, ERK играет важную роль в онкогенезе.

Мутации ERK, как правило, не обнаруживаются в первичных опухолях, в особенности в меланоме [54]. Преимущественно они могут возникать в ходе терапии

ингибиторами BRAF (например, вемурафениб) или MEK (например, траметиниб) и представляют собой механизмы «обхода» активации заблокированных уровней сигнального пути MAPK [54, 55]. Мутации E322K, ERK1/2 A206V/A189V, ERK1/2 S219P/S202P усиливают активность белка ERK; среди мутаций, способствующих резистентности к ингибиторам ERK, выделяют ERK1 C82Y, ERK1 R84H, ERK1 Q90R, ERK1 Y148H, ERK2 Y131F, ERK2 D321G и ERK2 E322K [54]. Несмотря на это, ингибиторы ERK продолжают рассматриваться как перспективные препараты для лечения опухолей, поскольку они способны оказывать терапевтический эффект при нарушениях, находящихся выше ERK по оси сигнального каскада [4]. Также ингибиторы ERK позволяют преодолеть лекарственную резистентность в отношении ряда противоопухолевых препаратов [4].

Исследования активности MEK в BRAF-мутантных меланомах демонстрируют парадоксальные результаты: сверхэкспрессия ERK1/2 дикого типа в мутантной линии клеток меланомы BRAF V600E A-375 приводит к ингибированию роста [54]. Ингибирование роста было также продемонстрировано на двух других линиях клеток меланомы с мутацией BRAF — SKMEL-19 и WM266.4 [54]. Индуцируемая сверхэкспрессия ERK2 в BRAF-мутантных клетках A-375 вызывала противоопухолевые эффекты *in vitro* и *in vivo*, которые могли быть устранены только при нокдауне ERK2 или BRAF. При этом сверхэкспрессия ERK2 в клетках с диким типом BRAF не продемонстрировала противоопухолевого влияния. Сверхэкспрессию ERK2 в этих клетках исследователи связывают с индукцией стресса эндоплазматического ретикулума и повреждением ДНК в дополнение к проапоптотическим сигналам [56]. Изучение этой особенности может открыть новую стратегию лечения BRAF-мутантных опухолей с высокой экспрессией ERK. Для лечения опухолей, лишённых антипролиферативных свойств, обусловленных гиперактивацией ERK, но с резистентностью к ингибиторам вышележащих элементов сигнального каскада, возможен ряд других вариантов.

Одним из таких вариантов может быть моделирование активности протеинфосфатазы 2A (PP2A), имеющей множество изоформ, которые моделируют разные процессы. PP2A в сигнальном пути MAPK инициирует как положительную, так и отрицательную регуляцию [57]. Было обнаружено, что PP2A-B56 β /B56 γ дефосфорилирует ERK1/2, что приводит к его инактивации и отрицательной регуляции этого пути. С другой стороны, PP2A-B55 α дефосфорилирует супрессор киназы Ras-1 (KSR1) и Raf-1, что способствует их диссоциации от комплекса 14-3-3 и активации MEK1, в конечном итоге вызывая положительную регуляцию сигнального пути MAPK. Различия в регуляции нисходящей сигнализации зависят от того, какая комбинация холофермента PP2A будет терапевтически активирована или, напротив, ингибирована [57].

В качестве альтернативного варианта негативной регуляции ERK предлагается ингибирование ядерной

транслокации ERK1/2. Такого результата можно добиться с помощью пептида EPE, блокирующего взаимодействие ERK1/2-импортин 7 и, как следствие, ингибирующего ядерную транслокацию ERK1/2, что приводит к накоплению активного ERK1/2 в цитоплазме. Исследователи сообщают, что пептид EPE значительно снижает жизнеспособность меланом с мутациями BRAF, NRAS и NF1 [58]. Важно отметить, что комбинация пептида EPE и траметиниба продемонстрировала синергизм в снижении жизнеспособности некоторых мутантных меланом NRAS [58]. Та же комбинация значительно снизила жизнеспособность других клеток меланомы, включая те, которые устойчивы к монотерапии пептидом EPE и ингибиторами каскада ERK [58].

Кроме того, существует сообщение об испытании молекулы SCH722984 против мутанта BRAF, мутанта NRAS и меланомы дикого типа [59]. SCH722984 позиционируется как мощный АТФ-конкурентный ингибитор ERK 1/2 с дополнительными аллостерическими свойствами, которые ингибируют фосфорилирование ERK. Молекула продемонстрировала эффективность в отношении BRAF-, NRAS-, BRAF/NRAS-мутантных меланом, а также меланом дикого типа, вызывая остановку клеточного цикла в фазе G1 и индуцируя апоптоз. Комбинация вемурафениба и SCH722984 в меланоме с мутацией BRAF была синергической в большинстве клеточных линий и значительно задерживала начало приобретённой резистентности в долгосрочных экспериментах *in vitro* [59].

Для достижения устойчивого ингибирования исследователи также применяли короткие шпилечные РНК (shRNA). Используя клетки меланомы A375 с активирующей мутацией BRAF V600E, установили, что подавление ERK1 или ERK2 сопровождалось снижением пролиферации клеток, образованием колоний на агаре и индукцией апоптоза [60]. Гибель клеток меланомы путём подавления ERK1 и/или ERK2 была зависимой от каспазы и сопровождалась повышением уровней Bak, Bad и Bim со снижением содержания p-Bad, обнаружением активированного Bax и потерей проницаемости митохондриальной мембраны. Прямое воздействие на уровни ERK также привело к снижению уровней BRAF, CRAF и pMEK, тем самым подтвердив важность подавления ERK с точки зрения преодоления устойчивости к лекарственным препаратам [60].

АКТ И ERK — ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

В ходе описания различных компонентов сигнального пути EGF/ERK красной нитью тянулась параллель с сигнальным путём PI3K/АКТ. В данном разделе мы резюмируем сведения о взаимосвязи этих каскадов (рис. 3).

Связь между сигнальными путями MAPK/ERK и PI3K/АКТ представляет собой один из ключевых аспектов внутриклеточной передачи сигнала, регулирующего пролиферацию, выживание, миграцию и метаболизм клеток. Эти каскады активируются множеством рецепторов,

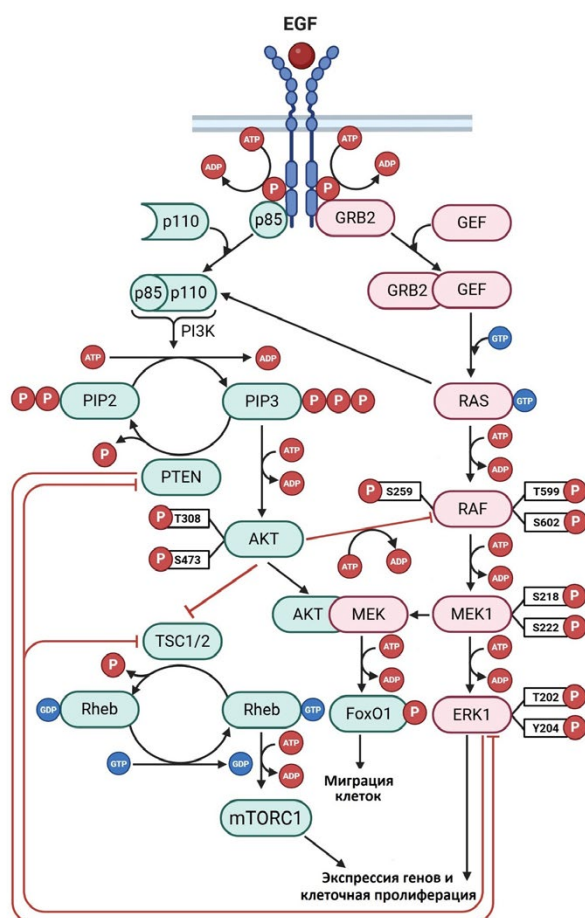


Рис. 3. Взаимосвязь сигнальных путей AKT и ERK. EGF — фактор роста эпидермиса; GRB2 — growth factor receptor-bound protein 2; GEF — фактор обмена нуклеотидов; RAS — малая ГТФаза; T599 — треонин в 599-м положении молекулы; S602 — серин в 602-м положении молекулы; S259 — серин в 259-м положении молекулы; S218 — серин в 218-м положении молекулы; S222 — серин в 222-м положении молекулы; T202 — треонин в 202-м положении молекулы; Y204 — тирозин в 204-м положении молекулы; RAF — киназа киназы митоген-активируемой протеинкиназы; MEK1 — киназа митоген-активируемой протеинкиназы; ERK1 — митоген-активируемая протеинкиназа; ATP — аденозинтрифосфат; ADP — аденозиндифосфат; P — остаток фосфорной кислоты; GTP — гуанозинтрифосфат; GDP — гуанозиндифосфат; FoxO1 — Forkhead box protein O1; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; p85 — регуляторная субъединица PI3K; p110 — каталитическая субъединица PI3K; PIP2 — фосфатидилинозитол 4,5-дифосфат; PIP3 — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат; PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью; AKT — протеинкиназа B; S473 — серин в 473-м положении молекулы; T308 — треонин в 308-м положении молекулы; TSC1/2 — tuberous sclerosis complex 1/2 (гамартин/туберин); RHEB — RAS homolog enriched in brain; mTORC1 — мишень рапамицина у млекопитающих, комплекс 1 (mammalian target of rapamycin complex 1). 1 — EGFR способен активировать сигнальные пути AKT и ERK [61]; 2 — RAS может активировать каталитическую субъединицу PI3K [28]; 3 — AKT ингибирует активность RAF путём фосфорилирования по остатку S259 [62]; 4 — комплекс MEK — AKT активирует FoxO1 [61]; 5 — ERK оказывает супрессивное действие на TSC1/2; 6 — ERK-зависимая регуляция экспрессии PTEN, происходящая через транскрипционную репрессию, опосредованную c-Jun [61]; 7 — PTEN контролирует фазы клеточного цикла, модулируя фосфорилирование ERK [61]. Создано в BioRender: K. Vorobev (2025). Режим доступа: <https://BioRender.com/jazfnn2>.

Fig. 3. Interaction between the AKT and ERK signaling pathways. Notes: EGF, epidermal growth factor; GRB2, growth factor receptor-bound protein 2; GEF, guanine nucleotide exchange factor; RAS, small GTPase; T599, threonine at position 599; S602, serine at position 602; S259, serine at position

259; S218, serine at position 218; S222, serine at position 222; T202, threonine at position 202; Y204, tyrosine at position 204; RAF, mitogen-activated protein kinase kinase kinase; MEK1, mitogen-activated protein kinase kinase; ERK1, mitogen-activated protein kinase; ATP, adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; P, phosphate group; GTP, guanosine triphosphate; GDP, guanosine diphosphate; FoxO1, Forkhead box protein O1; PI3K, phosphoinositide 3-kinase; p85, regulatory subunit of PI3K; p110, catalytic subunit of PI3K; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PIP3, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate; PTEN, dual-specificity phosphatase; AKT, protein kinase B; S473, serine at position 473; T308, threonine at position 308; TSC1/2, tuberous sclerosis complex 1/2 (hamartin/tuberin); RHEB, RAS homolog enriched in brain; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1. 1. EGFR can activate both the AKT and ERK signaling pathways [61]; 2. RAS can activate the catalytic subunit of PI3K [28]; 3. AKT inhibits RAF activity by phosphorylating the S259 residue [62]; 4. the MEK–AKT complex activates FoxO1 [61]; 5. ERK exerts a suppressive effect on TSC1/2; 6. ERK-dependent regulation of PTEN expression occurs through c-Jun-mediated transcriptional repression [61]; 7. PTEN controls cell-cycle phases by modulating ERK phosphorylation [61]. Created in BioRender: K. Vorobev (2025). Available at: <https://BioRender.com/jazfnn2>.

в первую очередь, рецепторами с тирозинкиназной активностью (RTKs), в том числе EGFR. В нормальных и патологических условиях, включая опухолевую трансформацию. Оба пути могут функционировать как независимо, так и в координированной или перекрёстной манере [50].

Общность данных каскадов обусловлена в первую очередь одним активатором, например, EGFR. Как отмечалось ранее, фосфорилированный С-концевой «хвост» внутриклеточного домена содержит сайты связывания для белков с доменом src homology 2 (среди них регуляторная субъединица p85, необходимая для активации PI3K, и GRB2, обеспечивающий работу SOS — фактора обмена гуаниновых нуклеотидов) и доменом связывания фосфотирозина, которые инициируют сигнальные пути PI3K–AKT и MEK–ERK [1]. Вследствие этого исследователями отмечено снижение активности AKT

при обработке резистентных клеток меланомы рекомбинантным LRIG1 — белком, снижающим количество EGFR в клеточной мембране посредством убиквитинилирования внеклеточного домена рецептора [14]. Нокдаун NRF2 — фактора, опосредующего экспрессию и активацию EGFR при меланоме, также показал снижение активности AKT. Регуляция EGFR происходит по косвенному механизму, который обеспечивается способностью NRF2 блокировать активность меланоцитарного фактора MITF, эффективно подавляющего экспрессию EGFR [18].

Помимо общего начала, эти каскады имеют точки перекрёстной регуляции. Например, миссенс- и укороченные мутации гена *PREX2*, кодирующего GEF для RAS1 в клетках меланомы, повышали активность пути PI3K/AKT [33]. Для белков RAS, помимо активации PI3K, описана функция стимуляции BRAF — одной из киназ ERK

сигнального пути [37, 28]. Мутации *NRAS* в клетках меланомы могут влиять на степень связывания белка *NRAS* с *PI3K*, так и *RAF* [28]. Исследования ингибиторов *KRAS*, связывающихся с аллостерическим сайтом, также продемонстрировали угнетение *RAF/MEK/ERK* и *PI3K/AKT* сигнальных путей на различных клеточных линиях меланомы [36]. Другой перекрёстной точкой служит киназа *MAPK* — *MEK*, способная, кроме активации *ERK*, напрямую взаимодействовать с *AKT* благодаря последовательности богатой пролином (PRD). Конкретный механизм действия комплекса *MEK–AKT* включает фосфорилирование связанного с миграцией фактора транскрипции *FoxO1*. Исследователями был разработан пептид, ингибирующий взаимодействие между *MEK* и *AKT*, который регулирует процессы миграции и адгезии клеток [50]. Кроме этого, *ERK* может регулировать *PTEN* — отрицательный регулятор *PI3K*, а также влиять на транскрипцию белков *PI3K*-пути [61]. В свою очередь, *AKT* может ингибировать *Raf-1* путём фосфорилирования *Ser259*, снижая активность *MAPK*-каскада [62].

В условиях угнетения одного пути второй может компенсаторно усиливаться, что нередко наблюдается при лекарственной устойчивости опухолей [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения в работе сигнальных каскадов, в частности *MAPK/ERK* и *PI3K/AKT*, играют ключевую роль в процессе малигнизации меланоцитов и развитии меланомы. Активация этих путей может быть обусловлена как мутациями в генах отдельных компонентов (*BRAF*, *NRAS*, *MEK*, *ERK*), так и экстернальными механизмами — гиперэкспрессией лигандов и рецепторов, нарушением их регуляции со стороны белков-регуляторов (например, *LRIG1*), а также активацией транскрипционных факторов (*NRF2*). Особое значение имеет перекрёстная регуляция между каскадами *ERK* и *AKT*, усиливающая выживаемость и лекарственную устойчивость опухолевых клеток.

Современные терапевтические стратегии направлены на подавление активности отдельных звеньев сигнальных путей с помощью таргетных ингибиторов, однако эффективность монотерапии ограничена быстрым развитием резистентности к противоопухолевым препаратам. В этой связи важным направлением является разработка комбинированных подходов, направленных на множественные точки регуляции и включающих не только ингибиторы *BRAF* и *MEK*, но и препараты, модулирующие активность *AKT* и *ERK* посредством белков-регуляторов, таких как *PP2A* и *LRIG1*.

Комплексный подход, учитывающий молекулярные особенности опухоли, перекрёстные взаимодействия сигнальных путей и механизмы лекарственной устойчивости, может стать основой для персонализированной терапии меланомы и повышения её эффективности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. В.К.П. — определение концепции, визуализация, написание черновика рукописи; С.Е.А. — пересмотр и редактирование рукописи; Н.О.Л. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи; С.Л.В. — пересмотр и редактирование рукописи; Н.В.М. — пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали три внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: K.P.: conceptualization, visualization, writing—original draft; E.A.: writing—review & editing; O.L.: conceptualization, writing—review & editing; L.V.: writing—review & editing; V.M.: writing—review & editing.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously obtained or published material (text, images, or data) was used in this study or article.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved three external reviewers, a member of the Editorial Board, and the in-house science editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Pastwińska J, Karaś K, Karwaciak I, Ratajowski M. Targeting EGFR in melanoma – The sea of possibilities to overcome drug resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Reviews on Cancer*. 2022;1877(4):188754. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188754 EDN: BDJIBF
- Akinleye A, Furqan M, Mukhi N, et al. MEK and the inhibitors: from bench to bedside. *J Hematol Oncol*. 2013;6:27. doi: 10.1186/1756-8722-6-27 EDN: RIGCBP
- Barbosa R, Acevedo LA, Marmorstein R. The MEK/ERK Network as a Therapeutic Target in Human Cancer. *Mol Cancer Res*. 2021;19(3):361–374. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0687 EDN: GLFLIU
- Timofeev O, Giron P, Lawo S, et al. ERK pathway agonism for cancer therapy: evidence, insights, and a target discovery framework. *NPJ Precis Oncol*. 2024;8(1):70. doi: 10.1038/s41698-024-00554-5 EDN: WJIUBN
- Ordan M, Pallara C, Maik-Rachline G, et al. Intrinsically active MEK variants are differentially regulated by proteinases and phosphatases. *Sci Rep*. 2018;8(1):11830. doi: 10.1038/s41598-018-30202-5 EDN: RVELFS
- Cicenas J, Tamosaitis L, Kvederavičiute K, et al. KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. *Med Oncol*. 2017;34(2):26. doi: 10.1007/s12032-016-0879-9 EDN: YWUAMV
- Mikhaleuka AP, Shchayuk AN, Kilchevsky AV. Signaling pathways: a mechanism for regulating the proliferation and survival of tumor cells. *Molekulyarnaya i prikladnaya genetika*. 2019;26:145–157. EDN: YMEICR
- Mazurenko NN, Gulyaeva LF, Kushlinskii NE. The genetic markers and targets of target therapy of melanoma. *Russian Clinical Laboratory Diagnostic*. 2017;62(6):363–371. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-6-363-371 EDN: YUAQQX
- Noujarède J, Carrié L, Garcia V, et al. Sphingolipid paracrine signaling impairs keratinocyte adhesion to promote melanoma invasion. *Cell Rep*. 2023;42(12):113586. doi: 10.1016/j.celrep.2023.113586 EDN: JHIFTO
- Bracher A, Cardona AS, Tauber S, et al. Epidermal growth factor facilitates melanoma lymph node metastasis by influencing tumor lymphangiogenesis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(1):230–238. doi: 10.1038/jid.2012.272
- Li L, Zhang S, Li H, Chou H. FGFR3 promotes the growth and malignancy of melanoma by influencing EMT and the phosphorylation of ERK, AKT, and EGFR. *BMC Cancer*. 2019;19(1):963. doi: 10.1186/s12885-019-6161-8 EDN: UVXRJP
- Hu C, Leche CA 2nd, Kiyatkin A, et al. Glioblastoma mutations alter EGFR dimer structure to prevent ligand bias. *Nature*. 2022;602(7897):518–522. doi: 10.1038/s41586-021-04393-3 EDN: BWFLJB
- Simiczjew A, Wądryńska J, Kot M, et al. Combinations of EGFR and MET inhibitors reduce proliferation and invasiveness of mucosal melanoma cells. *J Cell Mol Med*. 2023;27(19):2995–3008. doi: 10.1111/jcmm.17935
- Billing O, Holmgren Y, Nosek D, et al. LRIG1 is a conserved EGFR regulator involved in melanoma development, survival and treatment resistance. *Oncogene*. 2021;40(21):3707–3718. doi: 10.1038/s41388-021-01808-3 EDN: USLKGK
- Hoesl C, Fröhlich T, Posch C, et al. The transmembrane protein LRIG1 triggers melanocytic tumor development following chemically induced skin carcinogenesis. *Mol Oncol*. 2021;15(8):2140–2155. doi: 10.1002/1878-0261.12945 EDN: IHPENN
- Xiang S, Chen H, Luo X, et al. Isoliquiritigenin suppresses human melanoma growth by targeting miR-301b/LRIG1 signaling. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):184. doi: 10.1186/s13046-018-0844-x EDN: EWHSEJ
- Li W, Zhou Y. LRIG1 acts as a critical regulator of melanoma cell invasion, migration, and vasculogenic mimicry upon hypoxia by regulating EGFR/ERK-triggered epithelial-mesenchymal transition. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20181165. doi: 10.1042/BSR20181165
- Kreß JKC, Jessen C, Marquardt A, et al. NRF2 Enables EGFR Signaling in Melanoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3803. doi: 10.3390/ijms22083803 EDN: OHFCZR
- Lee KH, Suh HY, Lee MW, et al. Prognostic Significance of Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Distant Metastatic Melanoma from Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Dermatol*. 2021;33(5):432–439. doi: 10.5021/ad.2021.33.5.432 EDN: LEYYIQ
- Sun Y, Yu H, Zhou Y, et al. EGFR influences the resistance to targeted therapy in BRAF V600E melanomas by regulating the ferroptosis process. *Arch Dermatol Res*. 2025;317(1):514. doi: 10.1007/s00403-025-03895-8 EDN: OUBOGE
- Spada A, Gerber-Lemaire S. Surface Functionalization of Nanocarriers with Anti-EGFR Ligands for Cancer Active Targeting. *Nanomaterials*. 2025;15(3):158. doi: 10.3390/nano15030158 EDN: DUGXDY
- Muraro E, Montico B, Lum B, et al. Antibody dependent cellular cytotoxicity-inducing anti-EGFR antibodies as effective therapeutic option for cutaneous melanoma resistant to BRAF inhibitors. *Front Immunol*. 2024;15:1336566. doi: 10.3389/fimmu.2024.1336566 EDN: PPHXLM
- Rhett JM, Khan I, O'Bryan JP. Biology, pathology, and therapeutic targeting of RAS. *Adv Cancer Res*. 2020;148:69–146. doi: 10.1016/bs.acr.2020.05.002 EDN: TJUAAE
- Kolch W, Berta D, Rosta E. Dynamic regulation of RAS and RAS signaling. *Biochem J*. 2023;480(1):1–23. doi: 10.1042/BCJ20220234 EDN: PAWLRR
- Nyíri K, Koppány G, Vértessy BG. Structure-based inhibitor design of mutant RAS proteins—a paradigm shift. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(4):1091–1105. doi: 10.1007/s10555-020-09914-6 EDN: ZRWGXP
- Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell*. 2017;170(1):17–33. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.009 EDN: YGGUTW
- Mori T, Sukeda A, Sekine S, et al. SOX10 Expression as Well as BRAF and GNAQ/11 Mutations Distinguish Pigmented Ciliary Epithelium Neoplasms From Uveal Melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(12):5445–5451. doi: 10.1167/iops.17-22362
- Burd CE, Liu W, Huynh MV, et al. Mutation-specific RAS oncogenicity explains NRAS codon 61 selection in melanoma. *Cancer Discov*. 2014;4(12):1418–1429. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0729
- Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*. 2012;118(16):4014–4023. doi: 10.1002/cncr.26724
- Cai YJ, Ke LF, Zhang WW, et al. Recurrent KRAS, KIT and SF3B1 mutations in melanoma of the female genital tract. *BMC Cancer*. 2021;21(1):677. doi: 10.1186/s12885-021-08427-x EDN: RXYPTL
- Vanni I, Tanda ET, Dalmaso B, et al. Non-BRAF Mutant Melanoma: Molecular Features and Therapeutic Implications. *Front Mol Biosci*. 2020;7:172. doi: 10.3389/fmolb.2020.00172 EDN: BLYJHS
- Cheng TW, Ahern MC, Giubellino A. The Spectrum of Spitz Melanocytic Lesions: From Morphologic Diagnosis to Molecular Classification. *Front Oncol*. 2022;12:889223. doi: 10.3389/fonc.2022.889223 EDN: XGDRBE
- Deribe YL, Shi Y, Rai K, et al. Truncating PREX2 mutations activate its GEF activity and alter gene expression regulation in NRAS-mutant melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(9):E1296–E1305. doi: 10.1073/pnas.1513801113
- Hofmann MH, Gmachl M, Ramharter J, et al. BI-3406, a Potent and Selective SOS1-KRAS Interaction Inhibitor, Is Effective in KRAS-Driven Cancers through Combined MEK Inhibition. *Cancer Discov*. 2021;11(1):142–157. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0142 EDN: OHULTE
- Bery N, Legg S, Debreczeni J, et al. KRAS-specific inhibition using a DARPin binding to a site in the allosteric lobe. *Nat Commun*. 2019;10(1):2607. doi: 10.1038/s41467-019-10419-2 EDN: FLDJAY
- Quevedo CE, Cruz-Migoni A, Bery N, et al. Small molecule inhibitors of RAS-effector protein interactions derived using an intracellular antibody fragment. *Nat Commun*. 2018;9(1):3169. doi: 10.1038/s41467-018-05707-2 EDN: FVZQYI
- Maloney RC, Zhang M, Jang H, Nussinov R. The mechanism of activation of monomeric B-Raf V600E. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:3349–3363. doi: 10.1016/j.csbj.2021.06.007 EDN: BXLJRZ
- Maloney RC, Zhang M, Liu Y, et al. The mechanism of activation of MEK1 by B-Raf and KSR1. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(5):281. doi: 10.1007/s00018-022-04296-0 EDN: RGFZTD
- 3Cope N, Candelora C, Wong K, et al. Mechanism of BRAF Activation through Biochemical Characterization of the Recombinant Full-Length

Protein. *Chembiochem*. 2018;19(18):1988–1997. doi: 10.1002/cbic.201800359 EDN: YKRRUD

40. Proietti I, Skroza N, Michelini S, et al. BRAF Inhibitors: Molecular Targeting and Immunomodulatory Actions. *Cancers*. 2020;12(7):1823. doi: 10.3390/cancers12071823 EDN: CBKPIX

41. Savoia P, Fava P, Casoni F, Cremona O. Targeting the ERK Signaling Pathway in Melanoma. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1483. doi: 10.3390/ijms20061483 EDN: VXXWED

42. Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R. Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(2):125–133. doi: 10.1097/CCO.0000000000000426 EDN: YEQEBN

43. Lelliott EJ, McArthur GA, Oliaro J, Sheppard KE. Immunomodulatory Effects of BRAF, MEK, and CDK4/6 Inhibitors: Implications for Combining Targeted Therapy and Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Melanoma. *Front Immunol*. 2021;12:661737. doi: 10.3389/fimmu.2021.661737 EDN: FCQSRN

44. Griffin M, Scotto D, Josephs DH, et al. BRAF inhibitors: resistance and the promise of combination treatments for melanoma. *Oncotarget*. 2017;8(44):78174–78192. doi: 10.18632/oncotarget.19836 EDN: VREMZF

45. Nakae S, Kitamura M, Fujiwara D, et al. Structure of mitogen-activated protein kinase kinase 1 in the DFG-out conformation. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*. 2021;77(Pt 12):459–464. doi: 10.1107/S2053230X21011687 EDN: ITS LMT

46. Wu PK, Park JI. MEK1/2 Inhibitors: Molecular Activity and Resistance Mechanisms. *Semin Oncol*. 2015;42(6):849–62. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.023

47. Kubota Y, Fujioka Y, Patil A, et al. Qualitative differences in disease-associated MEK mutants reveal molecular signatures and aberrant signaling-crosstalk in cancer. *Nat Commun*. 2022;13(1):4063. doi: 10.1038/s41467-022-31690-w EDN: BVVDOE

48. Patil K, Wang Y, Chen Z, et al. Activating mutations drive human MEK1 kinase using a gear-shifting mechanism. *Biochem J*. 2023;480(21):1733–1751. doi: 10.1042/BCJ20230281 EDN: XZXQY

49. Fleischmann J, Feichtner A, DeFalco L, et al. Allosteric Kinase Inhibitors Reshape MEK1 Kinase Activity Conformations in Cells and In Silico. *Biomolecules*. 2021;11(4):518. doi: 10.3390/biom11040518 EDN: WBTGOG

50. Procaccia S, Ordan M, Cohen I, et al. Direct binding of MEK1 and MEK2 to AKT induces Foxo1 phosphorylation, cellular migration and metastasis. *Sci Rep*. 2017;7:43078. doi: 10.1038/srep43078 EDN: LBGQUN

51. Algarra SM, Soriano V, Fernández-Morales L, et al. Dabrafenib plus trametinib for compassionate use in metastatic melanoma: A STROBE-compliant retrospective observational postauthorization study. *Medicine*. 2017;96(52):e9523. doi: 10.1097/MD.00000000000009523 EDN: YEYALR

52. Tran B, Cohen MS. The discovery and development of binimetinib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Discov*. 2020;15(7):745–754. doi: 10.1080/17460441.2020.1746265 EDN: NQVCJF

53. Narita Y, Okamoto K, Kawada MI, et al. Novel ATP-competitive MEK inhibitor E6201 is effective against vemurafenib-resistant melanoma harboring the MEK1-C121S mutation in a preclinical model. *Mol Cancer Ther*. 2014;13(4):823–832. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0667

54. Goetz EM, Ghandi M, Treacy DJ, et al. ERK mutations confer resistance to mitogen-activated protein kinase pathway inhibitors. *Cancer Res*. 2014;74(23):7079–7089. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2073 EDN: UUIOJD

55. Torres Robles J, Stiegler AL, Boggon TJ, Turk BE. Cancer hotspot mutations rewire ERK2 specificity by selective exclusion of docking interactions. *J Biol Chem*. 2025;301(4):108348. doi: 10.1016/j.jbc.2025.108348

56. Leung GP, Feng T, Sigoillot FD, et al. Hyperactivation of MAPK Signaling Is Deleterious to RAS/RAF-mutant Melanoma. *Mol Cancer Res*. 2019;17(1):199–211. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-18-0327 EDN: LJDHCX

57. Johnson H, Narayan S, Sharma AK. Altering phosphorylation in cancer through PP2A modifiers. *Cancer Cell Int*. 2024;24(1):11. doi: 10.1186/s12935-023-03193-1 EDN: ITRRHG

58. Arafah R, Flores K, Keren-Paz A, et al. Combined inhibition of MEK and nuclear ERK translocation has synergistic antitumor activity in melanoma cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):16345. doi: 10.1038/s41598-017-16558-0 EDN: YIAWPI

59. Wong DJ, Robert L, Atefi MS, et al. Erratum to: Antitumor activity of the ERK inhibitor SCH722984 against BRAF mutant, NRAS mutant and wild-type melanoma. *Mol Cancer*. 2015;14:128. doi: 10.1186/s12943-015-0393-2

60. Qin J, Xin H, Nickoloff BJ. Specifically targeting ERK1 or ERK2 kills melanoma cells. *J Transl Med*. 2012;10:15. doi: 10.1186/1479-5876-10-15 EDN: VUE LLO

61. Milella M, Falcone I, Conciatori F, et al. PTEN: Multiple Functions in Human Malignant Tumors. *Front Oncol*. 2015;5:24. doi: 10.3389/fonc.2015.00024 EDN: UQPDSR

62. Cao Z, Liao Q, Su M, et al. AKT and ERK dual inhibitors: The way forward? *Cancer Lett*. 2019;459:30–40. doi: 10.1016/j.canlet.2019.05.025 EDN: FURSPZ

ОБ АВТОРАХ

*** Воробьев Кирилл Павлович**, аспирант;
адрес: Россия, 634041, Томск, пр. Кирова, д. 37, кв. 81;
ORCID: 0009-0004-9237-2086;
eLibrary SPIN: 4202-9964;
e-mail: kirill72v@gmail.com

Степовая Елена Алексеевна, д-р мед. наук, профессор,
каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом
клинической лабораторной диагностики;
ORCID: 0000-0001-9339-6304;
eLibrary SPIN: 5562-4522;
e-mail: stepovaya.ea@ssmu.ru

Носарева Ольга Леонидовна, д-р мед. наук, профессор,
каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом
клинической лабораторной диагностики;
ORCID: 0000-0002-7441-5554;
eLibrary SPIN: 5688-7566;
e-mail: olnosareva@yandex.ru

Спирина Людмила Викторовна, д-р мед. наук, профессор,
заведующая, каф. биохимии и молекулярной биологии
с курсом клинической лабораторной диагностики;
ORCID: 0000-0002-5269-736X;
eLibrary SPIN: 1336-8363;
e-mail: spirinalvl@mail.ru

Нагайцев Владимир Михайлович, канд. мед. наук,
соискатель, каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом
клинической лабораторной диагностики;
ORCID: 0009-0003-3921-3935;
e-mail: vn71@list.ru

AUTHORS INFO

*** Kirill P. Vorobev**, Postgraduate;
address: 37 Kirova ave, apt 81, Tomsk, Russia, 634041;
ORCID: 0009-0004-9237-2086;
eLibrary SPIN: 4202-9964;
e-mail: kirill72v@gmail.com

Elena A. Stepovaya, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor,
Depart. of Biochemistry and Molecular Biology with the Course
of Clinical Laboratory Diagnostics;
ORCID: 0000-0001-9339-6304;
eLibrary SPIN: 5562-4522;
e-mail: stepovaya.ea@ssmu.ru

Olga L. Nosareva, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Depart.
of Biochemistry and Molecular Biology with a course in clinical
laboratory diagnostics;
ORCID: 0000-0002-7441-5554;
eLibrary SPIN: 5688-7566;
e-mail: olnosareva@yandex.ru

Ludmila V. Spirina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head,
Depart. of Biochemistry and Molecular Biology with a course
in clinical laboratory diagnostics;
ORCID: 0000-0002-5269-736X;
eLibrary SPIN: 1336-8363;
e-mail: spirinalvl@mail.ru

Vladimir M. Nagaitsev, MD, Cand. Sci. (Medicine), applicant,
Depart. of Biochemistry and Molecular Biology with the Course
of Clinical Laboratory Diagnostics;
ORCID: 0009-0003-3921-3935;
e-mail: vn71@list.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author