

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092

Волкова С.В.¹, Бурденный А.М.^{1,2}, Лукина С.С.¹, Брага Э.А.¹, Логинов В.И.¹

Критическая роль aberrантного метилирования ДНК и длинных некодирующих РНК в патогенезе меланомы

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

²ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, 119334, Москва, Россия, ул. Косыгина, д. 4

Предпосылки и цели: злокачественная меланома является наиболее летальным типом рака кожи с высоким уровнем смертности, с присущей ей способностью проникать в другие органы и ткани. Хотя современные варианты лечения обеспечивают хорошую клиническую картину, вовлечение в развитие меланомы кожи aberrантного эпигенетического ландшафта (например, изменения в паттернах метилирования ДНК и/или экспрессии некодирующих РНК), в дополнение к генетическому фону также связано с возникновением и прогрессированием меланомы, а также устойчивостью к противоопухолевым препаратам. **Целью** настоящего обзора является обобщение новых тенденций и важных нерешенных вопросов в области aberrантного метилирования ДНК и изменения уровня экспрессии некодирующих РНК, в том числе и днРНК, при меланоме. Мы тщательно обобщили результаты в попытке предоставить основу для понимания текущего состояния проблемы в этой области. Для обеспечения ясности мы выделили в обзоре ряд ключевых факторов изменения метилирования ДНК при меланоме, а также изменения уровня экспрессии днРНК. Мы надеемся, что этот обзор будет способствовать ускорению использования диагностического, прогностического и терапевтического потенциала метилирования ДНК и днРНК на благо пациентов с меланомой.

Методика. Проведён анализ международных результатов исследований о значимой роли эпигенетических механизмов в развитии меланомы. В настоящей работе, исходя из полученных материалов, составлено три раздела, в каждом из которых представлен отдельный механизм или группа процессов, лежащих в основе злокачественной трансформации клеток кожи и изложены возможные предпосылки к такой трансформации.

Результаты. Нарушение системных процессов, способных вызвать дисбаланс в регуляции каскада взаимодействующих факторов играет ключевую роль в развитии злокачественной трансформации. Согласно представленным результатам, процессы метилирования/деметилирования и факторы регуляции этих процессов, в частности, днРНК и гены, их кодирующие, являются ключевыми элементами, способными вызвать необратимые изменения во внутреннем гомеостазе эпителиальных клеток кожи и приводящие к формированию меланомы.

Заключение. Выявление и составление базы aberrантных событий, таких как изменение статуса, уровня и профиля метилирования и/или экспрессии днРНК, приводящих к развитию меланомы, представляется первым и ключевым этапом в понимании эпигенетической картины изменений, происходящих при развитии этого типа злокачественного новообразования. Необходимо чётко и ясно понимать, является ли aberrантное метилирование генов и/или аномальная экспрессия их регуляторов драйверным или сопутствующим процессом при развитии меланомы. Это необходимо не только при скрининге пациентов, но и при составлении индивидуальной карты терапии для каждого пациента. Поэтому так необходимо проводить таргетный поиск возможных маркеров злокачественной трансформации, чтобы повысить эффективность лечения разных случаев этого типа опухоли.

Ключевые слова: меланома кожи; метилирование ДНК; длинные некодирующие РНК; экспрессия генов

Для цитирования: Волкова С.В., Бурденный А.М., Лукина С.С., Брага Э.А., Логинов В.И. Критическая роль aberrантного метилирования ДНК и длинных некодирующих РНК в патогенезе меланомы: от диагностики к терапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(1): 160–180.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.160–180

Участие авторов: концепция и руководство работой – Волкова С.В., Логинов В.И., Бурденный А.М., Брага Э.А.; анализ и подбор материалов, написание текста – Логинов В.И., Бурденный А.М., Лукина С.С.; редактирование текста статьи и утверждение финальной версии манускрипта – все авторы.

Для корреспонденции: Бурденный Алексей Михайлович, e-mail: burdennyy@gmail.com

Финансирование. Обзорное исследование выполнено в рамках государственного задания № FGfU-2025-0010.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.11.2025

Принята к печати 29.01.2026

Опубликована 27.03.2026

Volkova S.V.¹, Burdenny A.M.^{1,2}, Lukina S.S.¹, Braga E.A.¹, Loginov V.I.¹

The Critical Role of Aberrant DNA Methylation and Long Non-Coding RNAs in Melanoma Pathogenesis

¹Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

²N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, 4 Kosygin St., Moscow, 119334, Russian Federation

Background and Aims. Malignant melanoma is the most lethal form of skin cancer, characterized by a high mortality rate and an inherent ability to metastasize to distant organs and tissues. Although current therapeutic approaches yield favorable clinical outcomes, the involvement of an aberrant epigenetic landscape – such as altered DNA methylation patterns and/or dysregulated non-coding RNA expression – in addition to the genetic background, has been linked to melanoma initiation, progression, and resistance to anticancer therapy. The aim of this review is to summarize emerging trends and unresolved issues regarding aberrant DNA methylation and non-coding RNA dysregulation, including long non-coding RNAs (lncRNAs), in melanoma. We have comprehensively analyzed recent data to provide a foundation for understanding the current state of research in this area. For clarity, the review highlights several key factors involved in DNA methylation changes and alterations in lncRNA expression in melanoma. We hope that this work will contribute to accelerating the translation of DNA methylation and lncRNA research into diagnostic, prognostic, and therapeutic applications for melanoma patients.

Methods. An analysis of international research data on the role of epigenetic mechanisms in melanoma development was conducted. Based on the reviewed materials, the article is divided into three sections, each addressing a distinct mechanism or group of processes underlying the malignant transformation of skin cells and the potential prerequisites for such transformation. Only studies providing convincing evidence of pathway involvement in melanoma pathogenesis were included.

Results. Disruption of systemic regulatory processes that maintain the balance of interacting molecular cascades plays a pivotal role in malignant transformation. According to the summarized findings, the processes of DNA methylation and demethylation, along with their regulatory factors – particularly long non-coding RNAs and their associated genes – represent key elements capable of inducing irreversible disturbances in the homeostasis of epithelial skin cells, ultimately leading to melanoma formation.

Conclusion. Identifying and cataloguing aberrant events – such as alterations in DNA methylation status, level, and profile, and/or changes in lncRNA expression – that contribute to melanoma development represent a critical first step toward understanding the epigenetic landscape of this malignancy. It is essential to clearly determine whether aberrant gene methylation and/or abnormal expression of their regulators act as *driver* or *passenger* processes in melanoma progression. This distinction is crucial not only for patient screening but also for the development of individualized therapeutic strategies. Therefore, targeted searches for potential biomarkers of malignant transformation are necessary to improve the effectiveness of treatment approaches for various melanoma cases.

Keywords: cutaneous melanoma; DNA methylation; long non-coding RNAs; gene expression

For citation: Volkova S.V., Burdenny A.M., Lukina S.S., Braga E.A., Loginov V.I. The Critical Role of Aberrant DNA Methylation and Long Non-Coding RNAs in Melanoma Pathogenesis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(1): 160–180. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.160-180

Author contributions: study concept and supervision – Volkova S.V., Loginov V.I., Burdenny A.M., Braga E.A.; material selection, data analysis, and manuscript preparation – Loginov V.I., Burdenny A.M., Lukina S.S.; manuscript editing and approval of the final version – all authors.

For correspondence: Alexey M. Burdenny, e-mail: burdenny@gmail.com

Information about the authors:

Volkova S.V., <https://orcid.org/0009-0002-7293-9079>

Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Lukina S.S., <https://orcid.org/0000-0001-6246-2444>

Braga E.A., <https://orcid.org/0000-0001-5188-4094>

Loginov V.I., <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Funding. This review was supported by the state assignment No FGFU-2025-0010.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 07.11.2025

Accepted 29.01.2026

Published 27.03.2026

Введение

Меланома – злокачественная опухоль кожи, возникающая из меланоцитов, пигментообразующих клеток кожи [1]. Она является пятым по распространенности видом рака у мужчин и женщин. Меланома встречается реже, но является более опасной, чем другие опухоли кожи [https://www.skincancer.org/ru/skin-cancer-information/skin-cancer-facts, последнее обновление январь 2025 г.]. Она характеризуется частым развитием метастазов, и высокой частотой рецидивов после лечения, составляя 73% смертей, связанных с раком кожи на поздней стадии заболевания [2]. Ранняя диагностика меланомы имеет решающее значение для прогноза и выживаемости пациента, поскольку 5-летняя выживаемость при локализованной меланоме на ранней стадии составляет 99%, снижаясь до 65% при регионарной болезни и всего лишь 27% при метастатических меланоммах [3].

Несмотря на неоспоримое улучшение показателей выживаемости, которое произошло благодаря использованию новых препаратов, более половины пациентов с метастазами умирают от меланомы в течение 5 лет [4]. Устойчивость к терапии является основной причиной прогрессирования заболевания и, в конечном итоге, смерти [5]; поэтому отсрочка или преодоление резистентности является важным клиническим требованием для пациентов с запущенной меланомой. За последние десятилетия исследования внутренних механизмов меланомогенеза и последующее открытие новых потенциальных мишеней произвели революцию в понимании механизмов развития этого заболевания.

Меланома имеет самую высокую мутационную нагрузку среди всех видов рака, частично приписываемую повреждению ДНК, вызванному УФ-излучением, и подразделяется на четыре генетических подтипа: (1) подтип B-Raf протоонкогена серин/треонин-киназы (BRAF) (50%), определяемый соматическими мутациями BRAF, нацеленными на аминокислотный остаток V600 (V600E-V600K-V600R); (2) подтип Ras протоонкогена ГТФазы (RAS) (25%), включающий известные повреждающие замены аминокислот во всех трех членах семейства RAS (NRAS, KRAS и HRAS), чаще всего NRAS; (3) подтип нейрфибромина 1 (NF1) (15%), определяемый наличием инактивирующих мутаций в отрицательном регуляторе NF1 пути передачи сигнала Ras; и (4) тройной подтип дикого типа (10%), описанный как гетерогенная подгруппа, характеризующаяся отсутствием мутаций в BRAF, NRAS, KRAS, HRAS или NF1. В этом подтипе было обнаружено несколько мутаций COSMIC (*Catalogue of Somatic Mutations in Cancer*), включая известные «драйверы» увеальной меланомы KIT, GNAQ и GNA11, а также CTNNB1 и EZH2 [6].

Меланомогенез представляет собой сложный процесс, включающий последовательное накопление соматических мутаций [7]. Примечательно, что мутации BRAF или NRAS часто являются взаимоисключающими [8]. Мутация BRAF V600E обнаруживается в 80% доброкачественных невусов, что позволяет предположить, что она также функционирует как мутация, инициирующая рак [9]. Напротив, мутации NRAS или мутации BRAF V600K, или K601E чаще связаны с переходными случаями меланомы, в которых уже накопились другие патогенные мутации [8]. Приобретение инвазивного потенциала коррелирует с накоплением мутаций, затрагивающих определенный набор генов, включая гены, контролирующие клеточный цикл (*CDKN2A*), гены ремоделирования хроматина (*ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*) и гены, кодирующие субъединицы SWI/SNF. Наконец, распространение метастазов при меланоме часто связано с инактивирующими мутациями в генах-супрессорах опухолей *PTEN* или *TP53* [8]. Метастазы меланомы также характеризуются дальнейшим увеличением числа мутаций в опухоли и изменениями числа копий гена, в основном затрагивая пути MAPK, фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), протеинкиназы B (AKT), мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR), янус-киназы (JAK) и сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (STAT) [7, 8].

Однако возникновение и развитие меланомы не всегда следует единой эволюционной картине накопления мутаций драйверных генов и последовательно включает негенетические изменения, включая транскрипционное и трансляционное перепрограммирование [10]. Действительно, распространение метастазов включает сложные взаимодействия между клетками меланомы, внутренними факторами «ткани-хозяина» и популяциями стромальных клеток. Соответственно, злокачественная меланома наделена высокими уровнями внутриопухолевой гетерогенности и внутренней пластичности, которые позволяют клеткам меланомы менять фенотипы и адаптироваться к изменяющейся и сложной окружающей среде.

Этот обзор посвящен эпигенетике, подчеркивает старые и приводит новые доказательства относительно роли метилирования ДНК, ремоделирования хроматина и не кодирующих РНК в патогенезе меланомы и их влияния на новые подходы к лечению.

Методика

Был проведен анализ литературы из базы данных PubMed [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov] с использованием ключевых слов «меланома» и «эпигенетический».

Эпигенетическая регуляция при меланоме

Эпигенетические модификации определяются как наследуемые изменения в экспрессии генов, которые происходят без изменения последовательности ДНК [11]. Эпигенетические модификации включают три группы изменений, а именно: метилирование цитозина ДНК, с образованием 5-метилцитозина; ремоделирование хроматина, в основном достигаемое посредством модификации гистонов, такой как ацетилирование, метилирование и фосфорилирование; и изменение уровней экспрессии некодирующей РНК (нкРНК), в том числе микроРНК (миРНК) и длинных некодирующих РНК (днРНК) (**рис. 1**). Отмечено, что эпигенетические механизмы являются неотъемлемой частью многих физиологических и патофизиологических состояний, включая рак, а также служат «маяком» клеточной идентичности, во многом определяя судьбу клеток и активность генов [12]. Так, в классификации генов, ассоциированных с развитием рака, было предложено выделять эпигенетические модуляторы, эпигенетические модификаторы и эпигенетические медиаторы. Все эти гены вовлечены в различные этапы онкогенеза, включая образование метастазов. Следует отметить, что к модификаторам относят гены, напрямую влияющие на эпигеном, к медиаторам – мишени модификаторов, а к модуляторам – те гены, которые вовлекаются в системные процессы эпигенетической модификации на определенных этапах [13].

Таким образом, формируется уникальный фенотип любой неопластической клетки, включая и клетки при меланоме. Исследования не только показали различные транскрипционные состояния, связанные с фенотипом, но и раскрыли важность пластичности фенотипа в развитии метастазов, а также лекарственной устойчивости как к таргетной, так и к иммунотерапии [14].

В нашем обзоре мы сфокусировались на обсуждении двух обширных и значимых механизмов, вовлеченных в развитие меланомы: метилирование ДНК и изменение экспрессии днРНК.

Метилирование ДНК при меланоме.

Метилирование ДНК является системной эпигенетической модификацией, возникающей в результате ковалентного переноса метильной группы ($-\text{CH}_3$) к пятому положению пиримидинового кольца нуклеотида цитозина (5-метилцитозина, 5-mC) в цепи ДНК под действием ДНК-метилтрансфераз (DNMT) [15]. Метилирование ДНК может происходить в любом нуклеотиде цитозина в геноме, но его распределение не является случайным и в основном ограничивается так называемыми динуклеотидами CpG. CpG более распространены в промоторных областях генов, где они формируют CpG-островки. В нормальных условиях метилирование ДНК охватывает весь геном, за исключением коротких неметилированных об-

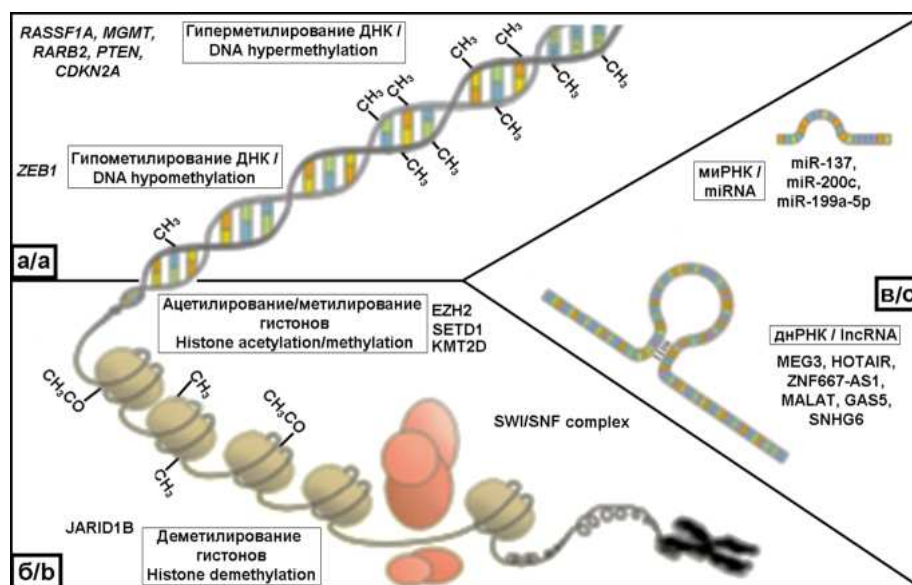


Рис. 1. Основные эпигенетические механизмы, участвующие в возникновении и прогрессировании меланомы (жирный текст), с которыми примерами изменений для каждого механизма. (а) Статус метилирования ДНК; (б) Ремоделирование хроматина; (в) Некодирующая РНК. Сокращения: миРНК, микроРНК; днРНК, длинная некодирующая РНК.

Fig. 1. Major epigenetic mechanisms involved in the initiation and progression of melanoma (bold text), with selected examples of alterations for each mechanism. (a) DNA methylation status; (b) Chromatin remodeling; (c) Non-coding RNA. Abbreviations: miRNA, microRNA; lncRNA, long non-coding RNA.

ластей в пределах CpG-островков. Нарушение механизмов метилирования ДНК при раке характеризуется в основном гиперметилированием CpG-островков в промоторах генов-супрессоров опухоли, в частности, на ранних этапах, и/или глобальной потерей метилирования ДНК. Гипометилирование может привести к активации протоонкогенов, хромосомной нестабильности, лекарственной устойчивости, потере геномного импринтинга и реактивации мобильных элементов [16].

Было показано, что гиперметилирование CpG-островков в промоторных областях влияет на гены, участвующие в регуляторных цепях, которые контролируют пролиферацию и гомеостаз клеток, позволяя злокачественным клеткам поддерживать свой аномальный рост [17]. Гиперметилирование промоторов, ассоциированное с раком, может затрагивать от 5 до 10% промоторов, содержащих CpG-островки [18]. Эти события справедливы для многих видов рака человека, включая меланому [19].

В частности, аберрантное метилирование ДНК является отличительным эпигенетическим признаком меланомы, и многие исследования показывают, что оно играет важную роль как в формировании, так и в прогрессировании этого вида рака [20]. Также возникновение и прогрессирование меланомы связаны с потерей экспрессии генов-супрессоров опухоли и активацией онкогенов [21]. В целом, эти изменения могут быть вызваны одной или несколькими причинами, в частности изменением активности ферментов DNMT, включая гиперэкспрессию последних, аномальным сплайсингом, а также измененной экспрессией белков-«скаффолдеров» и/или нарушением в работе метил-цитозин-ди-оксигеназ ten-eleven translocation (TET), которые участвуют в пути деметилирования [15].

Причина возникновения аберрантного метилирования ДНК при меланоме остается неясной, но все больше данных свидетельствуют о том, что этот процесс может зависеть от нарушенной регуляции пролиферативных сигнальных путей, в частности PI3K/AKT, MAPK и др. [20, 21]. Однако независимо от их синергических или независимых действий, ослабление контроля за регуляцией клеточных процессов, их длительная и неконтролируемая активация связана с развитием злокачественной трансформации, а именно с аномальной пролиферацией, инвазией и последующим метастазированием.

В частности, показано, что при раке желудка большая часть генов-супрессоров, подавляющих PI3K – сигнальный путь, инактивирована посредством метилирования. Похожие результаты получены и при исследовании меланомы [21, 22]. В регуляции метилирования показано участие и других сигнальных путей [23]. Также отме-

чено участие ключевого гена метилирования DNMT3B в регулировании пролиферативных сигналов в клетке [24, 25]. Помимо прямого участия метилирования в развитии злокачественной трансформации, не исключено опосредованное влияние на изменение экспрессии других генов, которые также могут способствовать прогрессии опухоли [12]. Так, при исследовании возможных маркеров, вовлеченных в развитие и прогрессию меланомы, среди 83 дифференциально метилированных генов было отобрано 6 генов, экспрессия которых зависела от метилирования их промоторных областей. Авторы исследования предполагают драйверное участие этих генов в развитии и прогрессии этого типа рака [26].

Подавление генов-супрессоров опухолей

Говоря о дифференциально метилированных или экспрессирующихся генах, требуется определить характер этого изменения. Список потенциальных маркеров, ассоциированных с развитием меланомы, постоянно растёт (**табл.**). В частности, некоторые из них способствуют прогрессированию меланомы и связаны с агрессивными клинико-патологическими признаками и более низкой выживаемостью [27–61].

Среди наиболее изученных маркеров, связанных с развитием различных видов рака, мы решили сфокусироваться на тех из них, которые были исследованы экспериментально в нашей лаборатории, как по характеру изменения уровня метилирования, как одного из значимых факторов злокачественной трансформации и прогрессии, так и по изменению уровня экспрессии, как ещё одного значимого фактора, на который может влиять аберрантное метилирование.

В частности, для гена *RASSF1(A)* было обнаружено гиперметилирование в образцах опухолей меланомы, что коррелировало с потерей экспрессии его мРНК. Стоит отметить, что при воздействии 5-аза-2'-дезоксцитидином его экспрессия восстанавливалась [62]. Стоит отметить, что ген *RASSF1* (*Ras-association domain family 1*), расположенный в области 3p21.3, содержит восемь экзонов и даёт начало восьми различным транскриптам, от *RASSF1(A)* до *RASSF1(H)*, посредством альтернативного сплайсинга и двух различных промоторов [63]. Опухолевый супрессор *RASSF1(A)* представляет собой белок, связанный с агрегацией микротрубочек и участвующий в клеточной сигнализации. Этот белок расположен в центре сложной сигнальной сети, которая включает ключевые регуляторы клеточного гомеостаза, такие как RAS, MST2/Hippo, p53, рецепторы смерти и другие сигнальные пути (**Рис. 1 а/а**). Показано, что *RASSF1(A)* участвует в ингибировании пролиферации клеток, а также вов-

Таблица / Table

Основные эпигенетические изменения, происходящие при меланоме: модификация статуса метилирования, нарушение ремоделирования хроматина, длинные некодирующие РНК

Common epigenetic alterations in melanoma pathogenesis: changes in methylation status and chromatin remodelling long non coding RNAs

Класс эпигенетических изменений / Class of epigenetic changes	Тип эпигенетического изменения / Type of epigenetic change	Ген / Gene	Функции и процессы протекающие в клетках меланомы / Functions and processes in melanoma cells	Ссылка / Reference
Модификация статуса метилирования / Modification of methylation status	Гиперметилирование / Hypermethylation	PTEN	Ингибитор PI3K сигнального пути; до 62% образцов меланомы метилированы; независимый плохой прогностический фактор / PI3K pathway inhibitor; up to 62% of melanoma samples are methylated; independent poor prognostic factor	[27]
		APC	До 17% образцов ткани меланомы метилировано; снижение экспрессии увеличивает потенциал пролиферации клеток меланомы. Метилирование обнаружено в метастазах меланомы в мозг. / Up to 17% of melanoma tissue samples are methylated; decreased expression increases proliferative potential of melanoma cells. Methylation detected in brain metastases.	[27]
		CDKN2A	До 27% образцов ткани меланомы метилировано; нарушение регуляции клеточного цикла / Up to 27% of melanoma samples methylated; cell cycle dysregulation	[27]
		RASSF1A	До 55% образцов ткани меланомы метилировано; может предсказать реакцию пациентов IV стадии на биохимиотерапию. Обнаружен в метастазах меланомы в мозг. / Up to 55% of melanoma samples methylated; may predict response to biochemotherapy in stage IV patients. Detected in brain metastases.	[27]
		MGMT	До 35% образцов ткани меланомы метилировано / Up to 35% of melanoma samples methylated	[28]
		DAPK	Обнаружено у 20% пациентов с кожной меланомой; эпигенетическое подавление – распространенный механизм опухолеобразования / Detected in 20% of cutaneous melanoma patients; epigenetic silencing is a common tumorigenic mechanism	[29]
		RARb2	До 35% образцов ткани меланомы метилировано; коррелирует с толщиной по Бреслоу; ключевой фактор трансформации и прогрессии; обнаружено в метастазах мозга / Up to 35% methylated; correlates with Breslow thickness; key factor in transformation and progression; detected in brain metastases	[27]
		PD-L1	Снижение экспрессии коррелирует с более короткой общей выживаемостью / Decreased expression correlates with shorter overall survival	[30]
		MITF	Тело гена гиперметилировано в первичных опухолях по сравнению с метастазами / Gene body hypermethylated in primary tumors compared to metastases	[31]
		FES	Подавление экспрессии коррелирует с плохой общей выживаемостью / Suppressed expression correlates with poor overall survival	[32]
		CLDN11	Уровень метилирования может использоваться для различия меланомы и невусов / Methylation level may distinguish malignant melanoma from nevus cells	[33]

Класс эпигенетических изменений / Class of epigenetic changes	Тип эпигенетического изменения / Type of epigenetic change	Ген / Gene	Функции и процессы протекающие в клетках меланомы / Functions and processes in melanoma cells	Ссылка / Reference
	Гипометилирование / Hypomethylation	DSS1	Повышенная экспрессия связана с метастазами, изъязвлением и снижением выживаемости; биомаркер неблагоприятного прогноза / Overexpression associated with metastases, ulceration and reduced survival; poor prognosis biomarker	[34]
		LINE-1	Высокий уровень деметилирования коррелирует с поздними стадиями и худшим прогнозом / High demethylation correlates with late stages and poor prognosis	[35]
		ZEB1	Высокая экспрессия в меланомах с мутацией NRAS Q61 связана с выживаемостью / High expression in NRAS Q61-mutant melanoma associated with survival	[36]
		TKTL1	Увеличивает метастатический потенциал через усиление эффекта Варбурга / Increases metastatic potential by enhancing the Warburg effect	[37]
Нарушение ремоделирования хроматина / Chromatin remodeling dysfunction	Гипоацетилирование гистонов / Histone hypoacetylation	BCL2	Снижение регуляции антиапоптотических белков / Downregulation of anti-apoptotic proteins	[38]
	Гиперметилирование гистонов / Histone hypermethylation	EZH2	Высокая скорость пролиферации и агрессивные подгруппы опухолей / High proliferation rate and aggressive tumor subgroups	[39]
		SETDB1	Ускорение возникновения меланомы / Accelerated melanoma development	[40]
		KMT2D	Участие в меланомогенезе / Involvement in melanomagenesis	[41]
		JARID1B	Рост опухоли и лекарственная устойчивость / Tumor growth and drug resistance	[42]
	Распознавание модификации хроматина / Recognition of chromatin modification	BRD2 и BRD4 / BRD2 and BRD4	Ингибирование апоптоза и нарушение регуляции клеточного цикла / Inhibition of apoptosis and cell cycle dysregulation	[43]
	Регуляция комплекса SWI/SNF / Regulation of SWI/SNF complex	Гены семейства ARID / ARID family genes	Потеря способности восстанавливать двухцепочечные разрывы ДНК и пиримидиновые димеры / Loss of ability to repair DNA double-strand breaks and UV-induced pyrimidine dimers	[44]
		ATRX	Прогрессирование меланомы / Melanoma progression	[45]
	Регуляция комплекса NURF / Regulation of NURF complex	BPTF	Нарушение программ экспрессии генов / Disruption of gene expression programs	[46]
Длинные некодирующие РНК / Long non-coding RNAs	Гиперэкспрессия / Overexpression	HOTAIR	Изменение структуры хроматина / Altered chromatin structure	[47]

Класс эпигенетических изменений / Class of epigenetic changes	Тип эпигенетического изменения / Type of epigenetic change	Ген / Gene	Функции и процессы протекающие в клетках меланомы / Functions and processes in melanoma cells	Ссылка / Reference
		MALAT1	Ингибирование апоптоза, стимуляция инвазии и метастазирования / Inhibition of apoptosis, stimulation of invasion and metastasis	[48]
		FOXD3-AS1	Увеличение пролиферации, инвазии и миграции через ось miR-325/MAP3K2 / Increased proliferation, invasion and migration via miR-325/MAP3K2 axis	[49]
		MEG3	Связана с низкой выживаемостью через ось miR-21/E-cadherin / Associated with low survival via miR-21/E-cadherin axis	[50]
		SNHG5	Рост и инвазия через ось miR-26a-5p/TRPC3 / Promotes growth and invasion via miR-26a-5p/TRPC3 axis	[51]
		MIAT	Пролиферация, миграция, инвазия и ЭМП; активация PI3K/AKT / Proliferation, migration, invasion and EMT; PI3K/AKT activation	[52]
		SNHG17	Пролиферация, миграция, инвазия; активация PI3K-AKT; низкая выживаемость / Proliferation, migration, invasion; PI3K-AKT activation; low survival	[53]
		DSCAM-AS1	Короткая общая выживаемость / Short overall survival	[54]
		ZFAS1	Миграция, инвазия и ЭМП; низкая выживаемость / Migration, invasion and EMT; low survival	[55]
		SNHG7	Распространение и миграция клеток / Cell dissemination and migration	[56]
	Инактивация экспрессии / Expression inactivation	MEG3	Рост и метастазирование через ось miR-499-5p/CYLD; активация WNT / Growth and metastasis via miR-499-5p/CYLD axis; WNT activation	[57]
		HAND2-AS1	Пролиферация, не ключевой регулятор метастазирования / Promotes proliferation, not a key metastasis regulator	[58]
		GAS5	Прогрессирование опухоли, снижение апоптоза и окислительного стресса; пролиферация, миграция и инвазия через GAS5/miR-137 / Tumor progression, reduced apoptosis and oxidative stress; proliferation, migration and invasion via GAS5/miR-137	[59, 60]
		FENDRR	Блокирует инвазию, пролиферацию и миграцию; активация JNK/c-Jun / Blocks invasion, proliferation and migration; JNK/c-Jun activation	[61]

лечён во внутренние и внешние апоптотические каскады. Дисрегуляция этих механизмов лежит, в частности, при развитии и прогрессии меланомы [62, 64].

Другой ген, связанный со злокачественной трансформацией клеток меланомы – *DAPK1* (*death-associated protein kinase*). Ген расположен на 9q34.1 и кодирует серин/треониновую киназу, принадлежащую к суперсемейству САМК (*calmodulin-regulated kinase*), которое также включает DRP-1 и ZIP-киназу (ZIPK). DAPK играет ключевую роль в опухолеобразовании, действуя как

один из регуляторов программируемой гибели клеток. Она необходима для апоптоза, вызванного множественными сигналами смерти, а также связана с активацией аутофагии [65]. Гиперметилирование гена *DAPK1* было обнаружено в образцах метастазирующих опухолей пациентов с меланомой III/IV стадии. Эпигенетическая инактивация гена *DAPK1*, наряду с инактивацией генов *RARB*, *RASSF1(A)* и *MGMT*, является одним из факторов образования опухолей при кожной меланоме. Это может быть связано с неспособностью DAPK подавлять клеточ-

ную трансформацию на ранних стадиях развития опухоли и ингибировать метастазы [66].

Для гена *PTEN* (*phosphatase and tensin homolog gene*), расположенного на 10q23.31 и кодирующего фосфатазу, которая действует как отрицательный регулятор пути PI3K/Akt путем дефосфорилирования фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфата (PIP3), важного внутриклеточного вторичного переносчика, необходимого для активации белка Akt-серин/треониновой киназы, участвующей в росте и выживании клеток, также показано участие в злокачественной трансформации клеток меланомы [67]. При меланоме гиперметилирование гена *PTEN* и конститутивная активация пути Akt способствуют прогрессированию опухоли [27, 68]. Так, в работе [27] с помощью метода MS-MLPA (*Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) было показано, что гиперметилирование ДНК наблюдалось у пациентов на III/IV стадии по сравнению с ранними стадиями, что приводило к снижению общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (DFS, *disease-free survival*).

Также представляет интерес ген ингибитора циклин-зависимой киназы 2A (*CDKN2A, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*), расположенный в локусе 9p21.3. Этот ген кодирует два белка-супрессора опухолей p16INK4A и p14ARF, у которых часто сбивается программа тонкой настройки при раке человека, включая меланому. Эти два белка являются важными регуляторами Rb и p53 сигнальных путей. Основной функцией этих белков является подавление циклин-D-зависимых киназ 4/6 (CDK4 и CDK6), что препятствует фосфорилированию Rb и приводит к остановке клеточного цикла G₁/S и старению. При меланоме показано гиперметилирование промотора гена *CDKN2A* как при первичной, так и при метастатической опухоли, что приводило к прогрессии этого вида рака [69].

Важную роль в онкогенезе играет ген О6-метилгуанин ДНК-метилтрансферазы (*MGMT, O6-methylguanine DNA methyltransferase*), расположенный на 10q26.3 и кодирующий фермент, участвующий в восстановлении поврежденных гуаниновых нуклеотидов. Значимая роль белка состоит в защите клеток от цитотоксического действия путем переноса О⁶-метилгуанина, индуцируемого алкилирующими агентами, к себе, восстанавливая целостность структуры гуанина; этот механизм в нормальной клетке лежит в основе защиты от злокачественной трансформации. При этом в опухолевой клетке, в том числе при меланоме, этот механизм связан с развитием терапевтической устойчивости при лечении алкилирующими агентами, такими как темозоломид (TMZ) и дакарбазин (DTIC), широко используемыми при лечении как меланомы, так и глиобластомы [70, 71]. Для различных видов рака, в том чис-

ле и для меланомы, характер метилирования и экспрессии этого гена носит противоречивый характер. Тем не менее, в тех случаях, когда ген *MGMT* подавляется в результате метилирования ДНК во время онкогенеза, – это приводит к неэффективному восстановлению алкилированной ДНК и, как следствие, к повышенной чувствительности к алкилирующим агентам и снижению выживаемости опухоли [70]. В частности, показано, что при подавлении экспрессии *MGMT* и, как следствие, улучшенном ответе на терапию DTIC/TMZ, выживаемость без прогрессирования (PFS, *progression free survival*) у пациентов с меланомой IV стадии оказалась более длительной, чем у пациентов с меланомой III стадии, получавших региональное лечение мелфаланом. Все эти данные свидетельствуют о том, что статус метилирования *MGMT* может использоваться в качестве прогностического биомаркера благоприятной выживаемости у пациентов, получающих химиотерапию [66].

Ещё один ген – рецептор ретиноевой кислоты бета (*RARB, Retinoic Acid Receptor Beta*), расположенный на 3p24.2, участвует в регуляции дифференцировки, пролиферации и апоптозе клеток. Ген входит в суперсемейство ядерных рецепторов и кодирует одноименный ретиноид-индуцируемый белок-супрессор опухолей, а также в это семейство входят RAR α и RAR γ , которые экспрессируются по-разному во время развития ребенка и взрослой жизни [72]. Показано, что промотор этого гена часто гиперметилирован в клеточных линиях, тканях и сыворотке пациентов с меланомой. Авторы пришли к выводу, что подавление этого гена может быть ключевым эпигенетическим фактором в трансформации меланоцитов и прогрессировании первичного поражения. Эти результаты также были подтверждены в более позднем исследовании, где было обнаружено значительное снижение безрецидивной и общей выживаемостей при наличии гиперметилирования промоторного района гена *RARB* [27].

Деметилирование ДНК при меланоме

Важно отметить, что при меланоме, кроме гиперметилирования промоторных областей генов-супрессоров, наблюдается глобальное деметилирование, одним из наиболее распространенных маркеров, которого является наличие 5-гидроксиметилцитозина (5-hmC). При этом показано, что уровень этого продукта значительно снижен как в опухолевых клетках, так и в метастатических, тогда как в невусах его уровень значимо выше. К тому же показано, что изменение уровня 5-hmC значимо связано с безрецидивной и общей выживаемостью. Таким образом, этот факт может помочь в дифференциации злокачественных меланом от доброкачественных меланоцитарных образований. Другим важным фактором при анализе

различий между невусом и развитием меланомы, а также её прогрессией, может стать изменение уровня экспрессии двух значимых генов, вовлеченных в механизм деметилирования. Так, показано, что сниженная экспрессия IDH2 и/или TET2 при меланоме являлась фактором сниженного уровня 5-hmC. Эксперименты на клеточных линиях показали, что восстановление уровня экспрессии этих генов восстанавливало и уровень 5-hmC [73].

Тем не менее, текущее понимание роли деметилирования ДНК при меланоме, включая механизмы, связанные с образованием 5-hmC и его производных, находятся на стартовом уровне. Многие вопросы, связанные с прогрессией и метастазированием, и ролью метилирования/деметилирования в этих процессах до конца не ясны.

С целью прояснить некоторые из этих вопросов, было проведено исследование количественной оценки глобального уровня метилирования всего генома. Был проведен анализ уровня метилирования последовательностей элементов ретранспозонов, характеризующихся умением встраиваться в различные участки по всему геному. Эти элементы составляют около 20% всего генома и объединены в собирательный мотив *long interspersed nuclear element-1* (LINE-1). Этот мотив представляет собой суррогатный маркер глобального статуса метилирования. Другим мотивом, связанным с ретранспозицией, является *human endogenous retrovirus K* (HERV-K), который также заслуживает внимания для исследования изменений профиля метилирования. Результаты показали значимое снижение уровня метилирования обоих мотивов как при развитии меланомы, так и при её прогрессии, включая метастазирование, в сравнении с образцами невусов [74, 75].

Помимо глобального гипометилированного паттерна, наблюдаемого при меланоме, были идентифицированы специфические гипометилированные гены, которые коррелировали с исходом для пациента (табл.).

В частности, в поисковом исследовании дифференциально метилированных и экспрессированных генов и микроРНК авторы провели анализ драйверных мутаций таких генов, как *BRAF*, *NRAS*, *KIT*, *GNAQ* и *GNA11*, с целью оценить роль мутационного потенциала в развитии меланомы. Исследование показало, что гипометилирование было отличительным признаком меланом с мутацией *NRAS*^{Q61} [38]. При этом в настоящее время не разработан терапевтический подход для лечения меланом с мутацией в гене *NRAS*.

Различия в статусе метилирования между меланоцитами, невусами и меланомой

Значимым аспектом в патогенезе развития меланомы является сложность в составлении прогноза перехода не-

вуса к злокачественной форме и дальнейшей прогрессии, поскольку однозначного молекулярного механизма, запускающего процессы злокачественной трансформации, не изучено в полной мере. В проведенных исследованиях по поиску дифференциально метилируемых генов при меланоме удалось выявить более 200 генов, гипометилированных в опухоли и при этом гиперэкспрессирующихся, а также более 100 генов, экспрессионно подавленных и при этом гиперметилированных в этом виде рака. После проведения комплексного анализа и последующих отсечений удалось определить 7 генов, которые могли бы позволить осуществить прогноз злокачественной трансформации невуса в полноценную меланому. Так были построены профили метилирования для генов *CKS2*, *DTL*, *KIF2C*, *KPNA2*, *MYBL2*, *TPX2* и *FBL*. Известно, что эти гены вовлечены в различные клеточные процессы, критически важные для выживания и роста раковых клеток, включая клеточный цикл, пролиферацию, апоптоз, метаболизм, репарацию ДНК, сигнализацию PI3K/mTOR, метастазирование и иммунный ответ. Авторы предполагают, что статус метилирования этих генов может помочь в дифференциальной диагностике злокачественной меланомы [76–83]. В другом исследовании, проведенном на 40 дифференциально метилированных генах, наиболее значимые различия в статусе метилирования между невусами и меланомой показаны для генов *HOXD12* и *PAX3* [84]. Ещё в одном исследовании были определены различия в статусе метилирования у пациентов с меланомой и без патологии. Было выявлено гиперметилирование 5 белок-кодирующих генов (*CLDN11*, *MGMT*, *RARB2*, *RASSF1A*, *p16*), вовлеченных в развитие меланомы [28].

Таким образом, поиск дифференциально метилированных маркеров, способных определить развитие злокачественной трансформации на раннем этапе, представляется приоритетной задачей.

Ремоделирование хроматина

Хроматин представляет собой высокоорганизованную структуру упаковки эукариотического генома, в которой молекулы ДНК связаны с белками (по большей части гистонами). Структурной единицей хроматина является нуклеосома, в которой 146 п.о. ДНК обернуты вокруг двух единиц гистоновых белков H2A, H2B, H3 и H4 и/или их вариантов. Многие клеточные процессы требуют сложной регуляции, поэтому эта структура обладает динамичной подвижностью, чаще всего на посттрансляционном уровне. Доменная структура генома предполагает наличие «открытых» (транскрипционно активных) и «закрытых» (транскрипционно неактивных) областей, называемых соответственно эу- и гетерохроматиновыми районами. Регуляция про-

цессов в этих районах обусловлена деятельностью специализированных белков, в частности гистонметилтрансфераз (НМТ), гистондемети́лаз и гистонацетилтрансфераз (НАТ)/гистондеацети́лаз (НДАС), которые определяют статус метилирования и ацетилирования гистонов соответственно. Баланс этих модификаций и определяет все процессы взаимодействий ДНК-гистон, создавая уникальный ландшафт нуклеосомной структуры. В целом, весь пул модификаторов был разделен на три большие группы в соответствии с их ролью в эпигенетической регуляции экспрессии генов. Так появились «писатели», «считыватели» и «ластики» [85]. Эти модификаторы могут регулировать экспрессию генов, контролируя доступность ДНК для транскрипционного аппарата, а также влиять на все клеточные процессы [86, 87]. Так, метилирование гистонов H3K4, H3K36 и H3K79 обычно связано с активацией транскрипции, в то время как метилирование H3K9, H3K27 и H4K20 – с её подавлением. Стоит отметить роль дифференциального метилирования H4K20 в регуляции активности гена. В частности, в случае монометилирования (H4K20me1) этот гистон связан с активной экспрессией генов, тогда как при триметилировании (H4K20me3) экспрессия гена подавляется. Также отмечено, что метилирование гистонов при раке связано с неблагоприятным прогнозом [87].

Было высказано предположение, что аберрантное ацетилирование и метилирование гистонов играют активную роль в процессах меланомогенеза [88]. Была показана защитная роль лизин метилтрансферазы (*DOT1L*) при меланомогенезе, вызванном УФ облучением. Исследование показало, что меланома развивалась в случае, когда нарушение в экспрессии этого гена приводило к деметилированию гистона H3K79, который, в свою очередь, при гиперэкспрессии мешал проведению эксцизионной репарации поврежденной ДНК, пораженной облучением, блокируя нормальное функционирование гена *XPC* [89]. В другом исследовании рассматривалась гистонметилтрансфераза SETDB1. Было показано, что её экспрессия связана с триметилированием гистона H3K9 (H3K9me3) при меланоме. Кроме того, в развитии и прогрессии меланомы была обнаружена опосредованная связь этой метилтрансферазы через монометилирование H3K4me1 и гена-мишени тромбоспондина-1 (*THBS1*) [90].

Некодирующие РНК

Ещё одним значимым регулятором экспрессии генов являются некодирующие РНК (нкРНК), которые вовлечены во многие клеточные процессы и представляются значимыми опухолевыми маркерами злокачественных новообразований разных локализаций. Выделяют несколько отдельных классов этих молекул, каждый из которых вно-

сит свой вклад в развитие различных видов рака. Наиболее заметный вклад в развитие злокачественных новообразований, определяющих возможные пути прогрессии, вносят микроРНК и длинные некодирующие РНК (днРНК), отличающиеся друг от друга по длине образуемых транскриптов. Важно отметить, что более 70% генома представлено нкРНК, тогда как транскрибируемой РНК насчитывается по геному не более 3% [91].

МикроРНК (миРНК) длиной 20–25 нуклеотидов являются наиболее изученными малыми нкРНК, которые регулируют трансляцию мРНК, связываясь со специфическими элементами транскриптов мРНК – мишеней. Прогностическое и патобиологическое значение миРНК при меланоме хорошо известно. Результаты исследований демонстрируют участие значительного количества миРНК в патогенезе меланомы с проявлением как онкогенных, так и супрессорных свойств, в частности miR-17-5p, miR-137, miR-125-5p, семейство miR-200, miR-205, miR-203a и miR-211. Значительный интерес в связи с этим представляют собой маркеры миРНК, которые могут быть обнаружены у пациентов с меланомой по образцам крови, поскольку они могут использоваться как диагностические и прогностические маркеры на ранних этапах развития заболевания. Так, например, при сравнении образцов плазмы крови здоровых индивидов и пациентов с меланомой на т.н. стадии 0 были выявлены значимые различия в уровнях экспрессии двух миРНК (miR-134-5p и miR-320a-3p). Отмечалось значительное снижение экспрессии этих миРНК у больных по сравнению со здоровыми индивидами. Также диагностическим потенциалом обладают экзосомные миРНК. Так, в исследовании роли экзосомной миРНК miR-1180-3p было показано, что эта миРНК стимулировала миграцию клеток меланомы через усиление экспрессии гена *ST3GAL4* (*ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 4*). Таким образом, исследование изменений миРНК и/или их мишеней, показавших положительную корреляцию с развитием меланомы, могло бы помочь в ранней диагностике этого типа опухоли и уменьшить финансовую нагрузку мониторинга при использовании инструментальных методов [92].

Важной, но не единственной задачей представляется прогноз образования метастазов меланомы в мозге и их отличие от других метастазов или видов рака, более характерных для данного эпитопа. Для решения этой проблемы также может помочь изучение экспрессии ряда дифференциально экспрессирующихся миРНК в плазме. Так, по результатам полногеномного анализа были отобраны специфичные миРНК, которые позволили различить метастазы меланомы в головном мозге от таковых метастазов рака лёгкого, молочной железы и глиобласто-

мы. Таким образом, составлен набор миРНК из miR-5694, miR-6796-3p, miR-6741-3p, miR-4664-3p, miR-4665-5p и miR-671-5p, который обладает специфичным метастатическим потенциалом [93]. В других исследованиях, выполненных на образцах ткани, также удалось определить специфичные миРНК с метастатическим потенциалом. Было показано, что miR-203 и miR-378 через гены *BRAF* и *FOX3*, соответственно, связаны с образованием метастазов меланомы. Кроме того, была выявлена miR-211, которая с высокими показателями чувствительности и специфичности позволяла дифференцировать меланому от группы невусов по изменению характера её экспрессии [92].

Другим регулятором экспрессии генов являются длинные некодирующие РНК (днРНК), длина которых варьируется от 200 до 100 000 нуклеотидов и которые участвуют во многих клеточных процессах, включая пролиферацию, инвазию, миграцию и др. Они могут регулировать уровни экспрессии различных генов, участвующих в синтезе белка, посредством различных механизмов, включая модификацию хроматина, образование и стабилизацию РНК, транскрипцию и трансляцию мРНК в белки. Их регуляторные функции тесно связаны с их локализацией в клетке: они действуют как транскрипционные и/или посттранскрипционные регуляторы для днРНК, расположенных в ядре клетки и/или в цитоплазматическом

матриксе. В патогенезе меланомы, согласно проведенным исследованиям, принимают участие до 246 дифференциально экспрессируемых днРНК. Следует отметить, что 184 из них гиперэкспрессируются при меланоме.

Функционально значимых днРНК при этом гораздо меньше. Так, для разных процессов были отмечены свои днРНК, которые изменяли уровни своей экспрессии при меланоме. В частности, для днРНК MEG3 показано значимое снижение уровня экспрессии при меланоме при исследовании пролиферации, миграции и инвазии, а также при метастазировании, при этом для днРНК SNHG17, MALAT1 и NEAT1 показано значимое увеличение уровня их экспрессии при меланоме. Интересно, что при метастазировании и эпителиально-мезенхимальном переходе значимо высокий уровень экспрессии при меланоме характерен для днРНК HOXA11-AS [94].

Таким образом, aberrantная экспрессия и дерегуляция при раке определяет их функциональную роль либо как супрессоров опухолей, либо как онкогенов. При этом важно отметить, что с учётом множественных механизмов действия днРНК неудивительно, что одни и те же днРНК могут выполнять двойственные функции при раке, действуя либо как супрессоры опухолей, либо как онкогены, в зависимости от типа рака (*H19*, *BANCR*, *TINCR*, *MALAT*, *XIST*) [95]. Далее мы сфокусируемся на роли различных днРНК при меланоме (рис. 2).

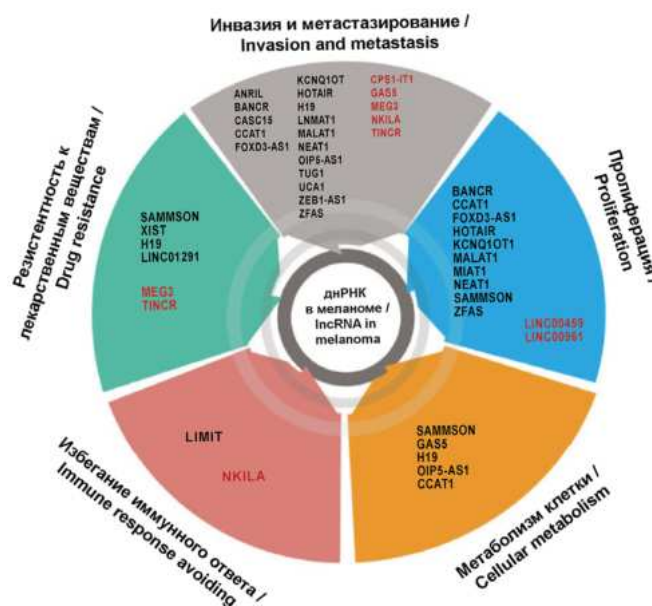


Рис. 2. ДнРНК, связанные с основными признаками меланомогенеза. ДнРНК, подавляющие меланомогенез, выделены красным цветом [98, с модификацией авторов. CC BY 4.0].

Fig. 2. Long non-coding RNAs (lncRNAs) associated with the key hallmarks of melanomagenesis. LncRNAs that suppress melanomagenesis are highlighted in red [98, modified by the authors. CC BY 4.0].

Онкогенные и супрессорные днРНК при меланоме

Как упоминалось ранее, наиболее распространенная форма меланомы у больных связана с мутацией в гене BRAF в положении 600 (BRAF^{V600E}). Поэтому в интересах ученых входит поиск deregulированных днРНК при меланоме при гиперэкспрессии гена BRAF при наличии этой мутации. Результаты определили несколько таких днРНК, включая BANCER, примечательную тем, что эта днРНК не только вовлечена в подавление MAPK сигнального пути, но также, усиливая экспрессию хемокина CXCL11, инактивирует рост и миграцию опухолевых клеток. Таким образом, можно говорить, что эта днРНК проявляет супрессорные свойства, в отличие от следующей днРНК.

SPRY4-IT1 примечательна тем, что ее инактивация при меланоме приводит к значительному снижению метаболизма липидов, пролиферации и инвазии опухолевых клеток, а также восстанавливает апоптоз. Напротив, ее гиперэкспрессия в нормальных меланоцитах запускает активную пролиферацию и рост, а также связана с прогрессией и неблагоприятным прогнозом [95].

Другие днРНК, потенциально связанные с трансформацией меланоцитов, при меланоме работают независимо от мутации в гене BRAF. К таким можно отнести днРНК TUG1 (ген, активируемый таурином 1 типа) и UCA1 (ген, ассоциированный с уротелиальным раком 1 типа). Эти гены вовлечены в патогенез меланомы опосредованно, но тем не менее являются значимыми регуляторами меланогенеза и ответа на УФ-β в нормальных меланоцитах.

Показано, что TUG1 гиперэкспрессируется в меланоме и способствует росту опухоли и образованию метастазов через связывание с miR-129-5p и miR-29c-3p. Она действует как конкурирующая эндогенная РНК и выполняет онкогенную роль, как и днРНК UCA1, которая также имеет высокий уровень экспрессии при меланоме. Гиперэкспрессия днРНК TUG1 коррелирует с прогрессией опухоли и способствует пролиферации и инвазии через оси miR-28-5p/HOXB3 и miR-507/FOXO1 [96–98].

Следует отметить, что многие из этих днРНК вовлечены в различные системные сигнальные пути и механизмы, которые гиперактивируются только при злокачественной трансформации. Так, днРНК MALAT1, экспрессия которой повышена при различных видах рака, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) при меланоме через связывание с miR-22 и miR-183. Другая днРНК FOXD3-AS1 активирует MAPK3K2 сигнальный путь через связывание с miR-325, а днРНК KNCQ1OT1 повышает экспрессию тирозинкиназы рецептора c-Met (MET) путем связывания с miR-153. Эти

и другие примеры показывают важную роль днРНК как важнейших регуляторов сигнальных путей, aberrантно запускаемых при злокачественной трансформации [95].

Ещё одним направлением, в котором участвуют днРНК, является регуляция транскрипции. Так показано, что увеличение инвазивного потенциала меланомы и метастазирование может быть связано с подавлением транскрипции генов PDCD4 и CADM1 днРНК CASC15 и LNMAT1 [99, 100]. Показано, что увеличение уровня экспрессии днРНК HOTAIR при меланоме связано с прогрессией опухоли, а также развитием метастазов, в частности через активацию PI3K/AKT/mTOR сигнального пути, а также онкогенного белка c-Met через подавление экспрессии miR-157-3p и регуляцию модификации гистонов [101].

Некоторые днРНК контролируют различные метаболические пути при меланоме. В частности, днРНК SAMMSON регулирует метаболизм митохондрий и трансляцию белков, взаимодействуя с p32, главным регулятором митохондриального гомеостаза и метаболизма. Также показана устойчивость меланомы к ингибиторам MAPK – пути при гиперэкспрессии SAMMSON, а также отмечается рост опухоли и неблагоприятный прогноз [102]. Усиление метаболизма глюкозы при меланоме оказалось связано с гиперэкспрессией днРНК H19, которая, действуя как «губка» для miR-106a-5p, подавляла экспрессию последней и тем самым стимулировала E2F3, что провоцировало усиление метаболической активности глюкозы и рост клеток опухоли. В другом исследовании рассматривалось увеличение катаболизма глутамина при меланоме. Результаты определили высокий уровень экспрессии днРНК OIP5-AS1 в опухоли, а также низкий уровень miR-217, для которой эта днРНК является «губкой». Ось OIP5-AS1/ miR-217/GLS являлась критической в развитии меланомы и росте клеток опухоли [103, 104].

Несмотря на то, что большинство днРНК активируются при меланоме, некоторые из них инактивируются в первичных и метастатических опухолях, что предполагает их супрессорную роль при этом типе рака [95].

В частности, днРНК NKILA, будучи известным супрессором опухолей при различных типах рака, при меланоме подавляет инвазию и распространение метастазов через инактивацию NFκB – сигналов [105]. Другая днРНК, проявляющая супрессорные функции во множестве видов рака, в том числе и при меланоме, является GAS5. Было показано, что при меланоме наблюдается значимое снижение экспрессии этой днРНК. Представленные данные выявляют высокий уровень экспрессии EZH2 и значимо сниженный уровень CDKN1C при этом. Согласно результатам, наблюдаемые закономерности существенно влияли на выживаемость больных. Кроме того, увеличение уровня

экспрессии днРНК GAS5 и/или гена *CDKN1C* при одновременном снижении EZH2 приводило к подавлению роста опухоли, а также способствовало усилению апоптоза [59]. Изучение пациентов с меланомой выявило высокий уровень экспрессии miR-137 не только в клетках первичной опухоли, но и при прогрессии, и в метастазах при одновременном низком уровне GAS5. Дальнейшие исследования определили эти РНК как взаимодействующую пару, что может стать потенциальной терапевтической мишенью для лечения меланомы [60]. Известным супрессором разных видов рака, в том числе меланомы, является днРНК MEG3. Наиболее часто эта днРНК действует как «губка» для микроРНК. Было показано несколько осей, через которые происходит инактивация опухоли. В частности, выявлено, что в осях miR-208/SOX4 и miR-21/E-cadherin днРНК MEG3 существенно подавляет рост и прогрессию опухоли, а также препятствует образованию метастазов [50, 106].

Некоторые днРНК вовлечены в цис-транс регуляцию и выступают каркасами для хроматин-модифицирующих комплексов, регулируя процесс деградации РНК и модификации гистонов. Одной из таких днРНК является LINC-PINT. При меланоме эта днРНК оказалась подавлена как *in vitro*, так и *in vivo*. Функциональные тесты, проведенные с этой днРНК, показали, что гиперэкспрессия LINC-PINT приводила к инактивации генов – мишеней, таких как *CDK1*, *CCNA2*, *AURKA* и *PCNA*, через связывание с EZH2 и триметилирование H3K27. Таким образом происходило подавление роста опухоли и развитие метастазов, что, по мнению авторов, делает эту днРНК удобной диагностической и терапевтической мишенью для лечения меланомы [107].

Эти и другие примеры показывают важность поиска опухолевых маркеров с целью создания молекулярного подхода к ранней диагностике, прогнозу метастазирования и оптимизированной терапии с учётом большого числа факторов, задействованных при злокачественной трансформации клеток меланомы [108].

Перспективы

Актуализация применения в клинической практике молекулярного подхода при диагностике и прогнозе развития меланомы обусловлена рядом обстоятельств. Например, неблагоприятный исход у пациентов с меланомой, с одной стороны, и выживаемость, с другой, ярко различаются при локализованном и метастатическом заболевании (98% и 16–62% при 5-летней выживаемости, соответственно). При этом около 15% диагностически подтвержденных меланом на самом деле являются доброкачественными образованиями (ложноположительный результат), а 17% диагностически подтвержденных доброкачественных обра-

зований – злокачественными меланомами (ложноотрицательный результат) [109]. Прогрессирующая меланома в большинстве случаев является смертельным заболеванием, для которого необходимы новые терапевтические стратегии. Поэтому изучение изменений профилей метилирования и/или экспрессии генов регуляторных РНК является перспективным подходом в диагностике, прогнозировании и стратегии лечения меланомы.

Метилирование

Роль эпигенетических опухолевых маркеров, подвергающихся инактивации в результате регуляции их либо метилированием, либо нкРНК, в случае их супрессорной функции в опухоли, или обратный процесс в случае онкогенной их природы, значимо определена в инициации, прогрессии и метастазировании опухоли. Первичные результаты эпигенетического влияния на развитие меланомы показаны на метилировании промоторных областей генов *PTEN*, *SYK*, *TNFSF10D* и *LOX* (метилированы в 60%, 30%, 80% и 50% меланом соответственно). Впоследствии, с появлением высокоточных методов исследования, были получены целые паттерны метилированных генов, связанных со злокачественной трансформацией меланомы. Анализ эпигенома выявил значимый дисбаланс между областями с высоким уровнем метилирования, преимущественно приходящимися на CpG – островки, и областями с низким уровнем метилирования, которые приходятся на межгенные области, тела генов и места, удаленные от CpG-островков.

Так, при сравнении эпигеномов кожной меланомы, содержащих мутацию BRAF^{V600E}, с эпигеномами без мутации (BRAF^{WT}), было обнаружено, что 98% сайтов CpG были гипометилированы, тогда как только 2% содержали гиперметилирование. Наиболее значимым выводом из этого наблюдения стала гипотеза о связи конкретной мутации BRAF^{V600E} с изменением профиля метилирования в опухоли меланомы, а именно с глобальным гипометилированием. Также было показано значимое снижение экспрессии DNMT3A, одной из *de novo* ДНК метилтрансфераз в клетках. Эти события, согласно результатам исследований, связаны с развитием терапевтической устойчивости. Кроме того, с этим эффектом связано и гипометилирование с последующей активацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), а также реактивация гена *TBC1D16* (Рис. 3) [109].

Дальнейшие исследования определили новые биомаркеры прогрессии (*CDH11*, *CLDN11*, *MAPK13*), а также маркеры, связанные с безрецидивной и общей выживаемостью (*PTEN* и *HOXD9*) [109]. Однако для понимания злокачественной трансформации меланомы на

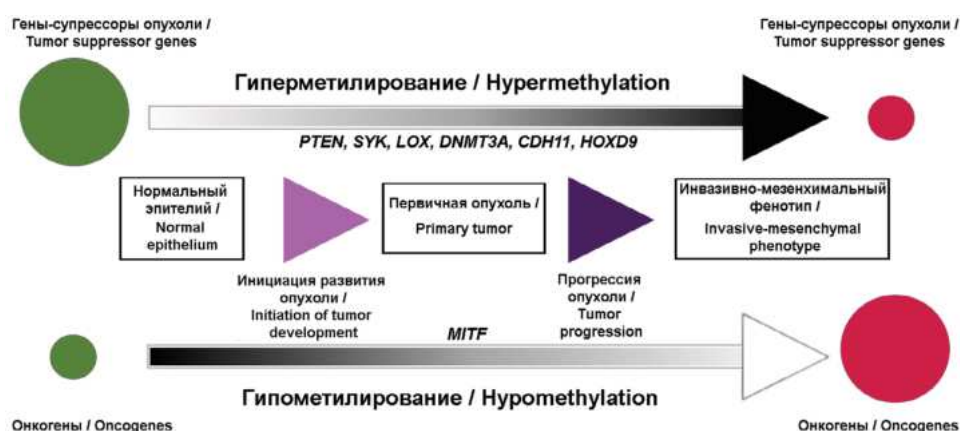


Рис. 3. Схематичное представление прогрессии меланомы кожи с эпигенетической точки зрения через EGFR/MAPK сигнальный путь, происходящие при малигнизации меланоцитов.

Fig. 3. Schematic representation of cutaneous melanoma progression from an epigenetic perspective through the EGFR/MAPK signaling pathway occurring during melanocyte malignant transformation.

каждом этапе её прогрессии необходимо идентифицировать не только новые эпигенетически подавленные или реактивированные кодирующие белок гены, но и гены, кодирующие регуляторные элементы – некодирующие РНК, а также оценить их взаимодействие и роль метилирования при этих взаимодействиях, а также связь с терапевтической устойчивостью.

Лекарственная устойчивость при меланоме

Несмотря на разрабатываемые современные подходы к терапии, стандартной является традиционная химиотерапия, либо в сочетании с иммунотерапевтическим подходом, либо в сочетании с таргетной терапией. В последние годы разработка комбинированных подходов, связанных с использованием препаратов, ингибирующих отдельные регуляторные молекулы (в частности, микро- и днРНК), качественным образом сказалась на стандартах лечения меланомы и улучшила общую выживаемость пациентов.

Наиболее часто при развитии меланомы задействуется MAPK/ERK сигнальный путь, активируемый мутациями RAS и BRAF у большинства пациентов с меланомой (рис. 4). Отмечается, что маркеры, которые участвуют в переключении фенотипа при меланоме, также участвуют в приобретенной устойчивости к ингибиторам пути MAPK [109, 110].

При этом у пациентов часто наблюдается высокий уровень экспрессии цитоскелетного линкерного белка α -катулина (CTNNAL1, catenin alpha like 1), который выступает маркером прогрессии опухоли. Направленное подавление экспрессии этого белка в клетках не только способствовало реактивации генов-супрессоров и инактивации

онкогенов, но и усиливало чувствительность клеток меланомы к действию химиопрепаратов, таких как цисплатин. Таким образом, данный маркер может вполне использоваться как терапевтический агент при лечении этого типа опухоли [111]. Из упоминавшихся ранее можно отметить роль гена O⁶-метил-гуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), высокий уровень экспрессии которого приводит к резистентности, тогда как снижение экспрессии этого гена приводило к усилению чувствительности клеток меланомы к действию радиопрепарата «Ломегауатриб» [112]. Следует подчеркнуть, что помимо белок-кодирующих генов, роль которых в терапевтической устойчивости весьма заметна, роль некодирующих РНК, в частности, днРНК также весьма существенна.

Примечательно, что ряд днРНК также участвует в формировании терапевтической устойчивости. К таковым можно отнести днРНК SAMMSON, которая контролирует митохондриальный метаболизм и функционирует как онкоген при меланоме и придает клеткам меланомы устойчивость к «Вемурафенибу», а также днРНК XIST, H19, MEG3 и LINC01291, которые придают устойчивость клеткам меланомы к соединениям платины путем регуляции осей miR-21/PI3KR1, miR-18/IGF1, miR-499-5p/CYLD и miR-625-5p/IGF-1R, соответственно [113].

Метилирование ДНК и днРНК как терапевтические мишени для лекарственных препаратов

Таким образом, для медицины будущего наметились две тенденции развития подходов к терапии рака в целом и меланомы в частности. Первый подход определяет использование неспецифических ингибиторов метилирова-

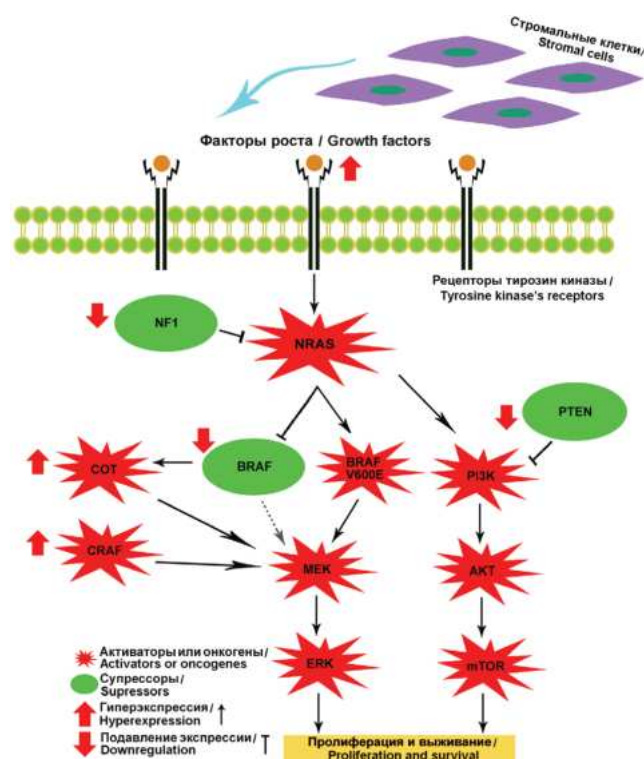


Рис. 4. Распространенные механизмы резистентности к таргетной терапии. Реактивация пути MAPK (80% случаев резистентности) и альтернативных путей чаще всего происходит посредством механизмов, включающих активирующие мутации в генах, участвующих в пролиферации и выживании, механизмы резистентности, опосредованные RAF, потерю генов-супрессоров опухолей, а также микроокружение опухоли.

Fig. 4. Common mechanisms of resistance to targeted therapy. Reactivation of the MAPK pathway (in approximately 80% of resistant cases) and activation of alternative signaling pathways most frequently occur through mechanisms involving activating mutations in genes associated with cell proliferation and survival, RAF-mediated resistance, loss of tumor suppressor genes, and the influence of the tumor microenvironment.

ния при условии преодоления известных проблем с цитотоксичностью [114]. Другой – определяет использование днРНК как таргетных препаратов, в частности, как посттранскрипционных регуляторов и ингибиторов, блокирующих сигнальные пути и биологические процессы в клетках опухоли [109].

Однако, чтобы стать удовлетворительным лекарственным средством, днРНК должны переноситься с высокой стабильностью, специфичностью, клеточной проницаемостью и низкой иммуногенностью. Наиболее часто используемыми носителями являются вирусные векторы, как лентивирусные, так и аденовирусные, которые могут быстро инфицировать делящиеся и неделящиеся клетки и иметь очень длительное время экспрессии. Однако безопасность вирусных векторов при системном введении лекарств была предметом обсуждения, и эти переносчики были недавно заменены невирусными, такими как липосомы, липидные наночастицы и экзосомы [115]. К сожалению, доставка, специфичность и иммуногенность препаратов на основе РНК остаются основными

проблемами в разработке некодирующих РНК-терапевтических средств.

Заключение

Идентификация и каталогизация aberrантных изменений метилирования ДНК и/или экспрессии днРНК и белоккодирующих генов в меланоме, как сообщалось в многочисленных исследованиях, рассмотренных выше, является важным первым шагом к пониманию ландшафта эпигенетических изменений в человеческой меланоме и использованию его для клинической пользы.

Метилирование иммуномодулирующих генов, существование отдельных кластеров метилирования ДНК с отдельными молекулярными фенотипами и aberrантное метилирование мишеней являются одной из общих тенденций, появляющихся в литературе. Однако еще предстоит решить множество проблем, прежде чем потенциал метилирования ДНК может быть оптимально использован. Функциональная оценка дифференциально метилированных генов *in vivo*, т.е. является ли aberrантное ме-

тирование прямым драйвером пролиферации или является побочным продуктом неисправного механизма метилирования («пассажир»), как правило, отсутствует. Происхождение aberrантного метилирования ДНК, т.е. измененная экспрессия и/или нацеливание ферментов DNMT, остается не до конца понятным, и идентификация ингибиторов, специфичных для DNMT, оказалась сложной задачей. Наконец, понимание молекулярных признаков ответа меланомы на иммунотерапию является чрезвычайно важным вопросом, и в этом вопросе метилирование ДНК может играть решающую роль. В настоящее время продолжаются клинические испытания, изучающие потенциальные синергические эффекты ингибиторов иммунных контрольных точек и гипометилирующих агентов, которые могут идентифицировать неоантигены, регулируемые метилированием. Сигнатуры метилирования ДНК могут оказаться полезными для идентификации пациентов, которые будут реагировать на терапию, и могут помочь в принятии решений при лечении пациентов с меланомой.

Все больше данных свидетельствуют о том, что одна и та же днРНК может действовать как супрессор опухолей или онкоген в зависимости от клеточного и ткане-

вого окружения. Эти результаты обосновали необходимость исследования днРНК в качестве диагностических/прогностических биомаркеров и/или терапевтических мишеней. Однако текущим ограничением в знаниях об участии днРНК в меланогенезе является их плохая изученность *in vivo*, как с точки зрения их роли в опухолеобразовании, так и с точки зрения физиологической функции, последняя имеет решающее значение для проектирования лекарственных средств. Более того, механизмы функционирования днРНК в противоопухолевом иммунном ответе и микроокружении опухоли представляют собой серьезное препятствие, поскольку они до сих пор изучены лишь частично, в основном из-за трудностей в создании соответствующих моделей *in vivo*. Учитывая высокую специфическую экспрессию онкогенных днРНК при раке, представляется перспективным использовать их для диагностического тестирования в качестве биомаркеров рака с использованием малоинвазивных методов жидкостной биопсии. Продолжающиеся масштабные исследования в области РНК-терапии позволят использовать днРНК в качестве эффективных лекарств для модуляции роста меланомы и ее взаимодействия с иммунной системой.

Литература / References

1. Palmieri G., Colombino M., Casula M., Manca A., Mandalà M., Cossu A. Italian Melanoma Intergroup (IMI). Molecular Pathways in Melanomagenesis: What We Learned from Next-Generation Sequencing Approaches. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(11): 86. <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0733-7>
2. Carr S., Smith C., Wernberg J. Epidemiology and Risk Factors of Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020; 100(1): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.005>
3. Matthews N.H., Li W.Q., Qureshi A.A., Weinstock M.A., Cho E. Epidemiology of Melanoma. In: Ward WH, Farma JM, editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet]. *Brisbane (AU): Codon Publications*; 2017. Chapter 1. <https://doi.org/10.15586/codon.cutaneoumelanoma.2017.ch1>
4. Michielin O., Atkins M.B., Koon H.B., Dummer R., Ascierto P.A. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(2): e000948. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000948>
5. Winder M., Virós A. Mechanisms of Drug Resistance in Melanoma. *Handb Exp Pharmacol.* 2018; 249: 91–108. https://doi.org/10.1007/164_2017_17
6. Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell.* 2015; 161(7): 1681–96. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
7. Shain A.H., Bastian B.C. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16(6): 345–58. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.37>
8. Shain A.H., Yeh I., Kovalyshyn I., Sriharan A., Talevich E., Gagnon A. et al. The Genetic Evolution of Melanoma from Precursor Lesions. *N Engl J Med.* 2015; 373(20): 1926–36. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1502583>
9. Michaloglou C., Vredeveld L.C., Mooi W.J., Peeper D.S. BRAF (E600) in benign and malignant human tumours. *Oncogene.* 2008; 27(7): 877–95. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210704>
10. Leonardi G.C., Falzone L., Salemi R., Zanghi A., Spandidos D.A., McCubrey J.A., et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol.* 2018; 52(4): 1071–80. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4287>
11. Perera B.P.U., Silvestre F. Environmental Epigenomes. *Epigenomes.* 2023; 7(3): 21. <https://doi.org/10.3390/epigenomes7030021>
12. Pathak A., Tomar S. and Pathak S. Epigenetics and Cancer: A Comprehensive Review. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology.* 2023; 8(1) 75–89. <https://doi.org/10.31557/apjcb.2023.8.1.75-89>
13. Feinberg A., Koldobskiy M. & Göndör A. Epigenetic modulators, modifiers and mediators in cancer aetiology and progression. *Nat Rev Genet.* 2016; 17: 284–99. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.13>
14. Arozarena I., Wellbrock C. Phenotype plasticity as enabler of melanoma progression and therapy resistance. *Nat Rev Cancer.* 2019; 19: 377–91. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0154-4>
15. Deshmukh M.G., Brooks V.T., Roy S.F., Milette S., Bosenberg M., Micevic G. DNA methylation in melanoma immunotherapy: mechanisms and therapeutic opportunities. *Clin Epigenetics.* 2025; 17(1): 71. <https://doi.org/10.1186/s13148-025-01865-5>
16. Long M.D., Smiraglia D.J., Campbell M.J. The Genomic Impact of DNA CpG Methylation on Gene Expression; Relationships in Prostate Cancer. *Biomolecules.* 2017; 7(1): 15. <https://doi.org/10.3390/biom7010015>

17. Ortiz-Barahona V., Joshi R.S., Esteller M. Use of DNA methylation profiling in translational oncology. *Semin Cancer Biol.* 2022; 83: 523–35. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.12.011>
18. Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016; 8(9): a019505. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019505>
19. Tanemura A., Terando A.M., Sim M.S., van Hoesel A.Q., de Maat M.F., Morton D.L., et al. CpG island methylator phenotype predicts progression of malignant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(5): 1801–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1361>
20. Micevic G., Theodosakis N. & Bosenberg M. Aberrant DNA methylation in melanoma: biomarker and therapeutic opportunities. *Clin Epigenet.* 2017; 9: 34. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0332-8>
21. Dobre E.G., Constantin C., Costache M., Neagu M. Interrogating Epigenome toward Personalized Approach in Cutaneous Melanoma. *J Pers Med.* 2021; 11(9): 901. <https://doi.org/10.3390/jpm11090901>
22. Fattahi S., Amjadi-Moheb F., Tabaripour R., Ashrafi G.H., Akhavan-Niaki H. PI3K/AKT/mTOR signaling in gastric cancer: Epigenetics and beyond. *Life Sci.* 2020; 262:118513. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118513>
23. Fang M., Hutchinson L., Deng A., Green M.R.. Common BRAF(V600E)-directed pathway mediates widespread epigenetic silencing in colorectal cancer and melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(5): 1250–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525619113>
24. Ji Y., Wang Y., Zou J., Liu G., Xia M., Ren J., et al. Methyltransferase DNMT3B promotes colorectal cancer cell proliferation by inhibiting PLCG2. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2024; 56(12): 1848–59. <https://doi.org/10.3724/abbs.2024117>
25. Micevic G., Muthusamy V., Damsky W., Theodosakis N., Liu X., Meeth K., et al. DNMT3b Modulates Melanoma Growth by Controlling Levels of mTORC2 Component RICTOR. *Cell Rep.* 2016; 14(9): 2180–92. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.02.010>
26. Zhang L., Peng Y., Huang S., Zhong L. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression in skin cutaneous melanoma by bioinformatic approaches. *Arch Dermatol Res.* 2025; 317: 545. <https://doi.org/10.1007/s00403-025-03863-2>
27. de Unamuno Bustos B., Murria Estal R., Pérez Simó G., Simarro Farinos J., Pujol Marco C., Navarro Mira M., et al. Botella Estrada R. Aberrant DNA methylation is associated with aggressive clinicopathological features and poor survival in cutaneous melanoma. *Br J Dermatol.* 2018; 179(2): 394–404. <https://doi.org/10.1111/bjd.16254>
28. Guo Y., Long J., Lei S. Promoter methylation as biomarkers for diagnosis of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol.* 2019; 234(5): 7356–67. <https://doi.org/10.1002/jcp.27495>
29. Rastetter M., Schagdarsurengin U., Lahtz C., Fiedler E., Marsch W.Ch., Dammann R., et al. Frequent intra-tumoural heterogeneity of promoter hypermethylation in malignant melanoma. *Histol Histopathol.* 2007; 22(9): 1005–15. <https://doi.org/10.14670/HH-22.1005>
30. Micevic G., Thakral D., McGeary M., Bosenberg M.W. PD–L1 methylation regulates PD–L1 expression and is associated with melanoma survival. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019; 32(3): 435–40. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12745>
31. Sanna A., Phung B., Mitra S., Lauss M., Choi J., Zhang T., et al. DNA promoter hypermethylation of melanocyte lineage genes determines melanoma phenotype. *JCI Insight.* 2022; 7(19): e156577. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.156577>
32. Olvedy M., Tisserand J.C., Luciani F., Boeckx B., Wouters J., Lopez S, et al. Comparative oncogenomics identifies tyrosine kinase FES as a tumor suppressor in melanoma. *J Clin Invest.* 2017; 127(6): 2310–25. <https://doi.org/10.1172/JCI91291>
33. Zhang W.W., Ke L.F., Chen Y., Wu C.Y., Lu S.Y., Xie Y.L., et al. Methylation-based test for diagnosis of benign and malignant melanocytoma. *Br J Dermatol.* 2025; 193(3): 480–9. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljaf169>
34. Venza M., Visalli M., Catalano T., Beninati C., Teti D., Venza I. DSS1 promoter hypomethylation and overexpression predict poor prognosis in melanoma and squamous cell carcinoma patients. *Hum Pathol.* 2017; 60: 137–46. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2016.10.018>
35. Wang X., Jiang C., Fu B., Zhu R., Diao F., Xu N., et al. MILI, a PIWI family protein, inhibits melanoma cell migration through methylation of LINE1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 457(4): 514–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.007>
36. Jiang W., Jia P., Hutchinson K.E., Johnson D.B., Sosman J.A., Zhao Z. Clinically relevant genes and regulatory pathways associated with NRAS^{Q61} mutations in melanoma through an integrative genomics approach. *Oncotarget.* 2015; 6(4): 2496–508. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2954>
37. Jayachandran A., Lo P.H., Chueh A.C., Prithviraj P., Molania R., Davalos-Salas M., et al. Transketolase-like 1 ectopic expression is associated with DNA hypomethylation and induces the Warburg effect in melanoma cells. *BMC Cancer.* 2016; 16: 134. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2185-5>
38. Zhang X.D., Gillespie S.K., Borrow J.M., Hersey P. The histone deacetylase inhibitor suberic bishydroxamate: a potential sensitizer of melanoma to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) induced apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2003; 66(8): 1537–45. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(03\)00509-4](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(03)00509-4)
39. Bachmann I.M., Halvorsen O.J., Collett K., Stefansson I.M., Straume O., Haukaas S.A., et al. EZH2 expression is associated with high proliferation rate and aggressive tumor subgroups in cutaneous melanoma and cancers of the endometrium, prostate, and breast. *J Clin Oncol.* 2006; 24(2): 268–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.5180>
40. Ceol C.J., Houvras Y., Jane-Valbuena J., Bilodeau S., Orlando D.A., Battisti V., et al. The histone methyltransferase SETDB1 is recurrently amplified in melanoma and accelerates its onset. *Nature.* 2011, 471(7339): 513–7. <https://doi.org/10.1038/nature09806>
41. Bossi D., Cicalese A., Dellino G.I., Luzi L., Riva L., D'Alesio C., et al. In Vivo Genetic Screens of Patient-Derived Tumors Revealed Unexpected Frailty of the Transformed Phenotype. *Cancer Discov.* 2016; 6(6):650–63. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1200>
42. Roesch A., Fukunaga-Kalabis M., Schmidt E.C., Zabierowski S.E., Brafford P.A., Vultur A., et al. A temporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. *Cell.* 2010; 141(4): 583–94. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.04.020>
43. Segura M.F., Fontanals-Cirera B., Gazieli-Sovran A., Guijarro M.V., Hanniford D., Zhang G., et al. BRD4 sustains melanoma proliferation and represents a new target for epigenetic therapy. *Cancer Res.* 2013; 73(20): 6264–76. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-0122-T>

44. Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V., Arold S.T., Imielinski M., Theurillat J.P., et al. A landscape of driver mutations in melanoma. *Cell*. 2012; 150(2): 251–63. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.024>
45. Qadeer Z.A., Harcharik S., Valle-Garcia D., Chen C., Birge M.B., Vardabasso C., et al. Decreased expression of the chromatin remodeler ATRX associates with melanoma progression. *J Invest Dermatol*. 2014; 134(6): 1768–72. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.45>
46. Koludrovic D., Laurette P., Strub T., Keime C., Le Coz M., Coassolo S., et al. Chromatin-Remodelling Complex NURF Is Essential for Differentiation of Adult Melanocyte Stem Cells. *PLoS Genet*. 2015; 11(10): e1005555. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005555>
47. Tang L., Zhang W., Su B., Yu B. Long noncoding RNA HOTAIR is associated with motility, invasion, and metastatic potential of metastatic melanoma. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 251098. <https://doi.org/10.1155/2013/251098>
48. Yu X., Zheng H., Tse G., Chan M.T., Wu W.K. Long non-coding RNAs in melanoma. *Cell Prolif*. 2018; 51(4): e12457. <https://doi.org/10.1111/cpr.12457>
49. Chen X., Gao J., Yu Y., Zhao Z., Pan Y. LncRNA FOXD3-AS1 promotes proliferation, invasion and migration of cutaneous malignant melanoma via regulating miR-325/MAP3K2. *Biomed Pharmacother*. 2019; 120: 109438. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109438>
50. Wu L., Zhu L., Li Y., Zheng Z., Lin X., Yang C. LncRNA MEG3 promotes melanoma growth, metastasis and formation through modulating miR-21/E-cadherin axis. *Cancer Cell Int*. 2020; 20: 12. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1087-4>
51. Gao J., Zeng K., Liu Y., Gao L., Liu L. LncRNA SNHG5 promotes growth and invasion in melanoma by regulating the miR-26a-5p/TRPC3 pathway. *Onco Targets Ther*. 2018; 12: 169–79. <https://doi.org/10.2147/OTT.S184078>
52. Yang Y., Zhang Z., Wu Z., Lin W., Yu M. Downregulation of the expression of the lncRNA MIAT inhibits melanoma migration and invasion through the PI3K/AKT signaling pathway. *Cancer Biomark*. 2019; 24(2): 203–11. <https://doi.org/10.3233/CBM-181869>
53. Gao H., Liu R., Sun X. STAT3-induced upregulation of lncRNA SNHG17 predicts a poor prognosis of melanoma and promotes cell proliferation and metastasis through regulating PI3K-AKT pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(18): 8000–10. https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_19016
54. Huang Y.L., Xu Q., Wang X. Long noncoding RNA DSCAM-AS1 is associated with poor clinical prognosis and contributes to melanoma development by sponging miR-136. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(7): 2888–97. https://doi.org/10.26355/eurrev_201904_17567
55. Liang L., Zhang Z., Qin X., Gao Y., Zhao P., Liu J., et al. Long noncoding RNA ZFAS1 promotes tumorigenesis through regulation of miR-150-5p/RAB9A in melanoma. *Melanoma Res*. 2019; 29(6): 569–81. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000595>
56. Wang W., Liu G., Liu M., Li X. Long non-coding RNA SNHG7 promotes malignant melanoma progression through negative modulation of miR-9. *Histol Histopathol*. 2020; 35(9): 973–81. <https://doi.org/10.14670/HH-18-225>
57. Long J., Pi X. LncRNA-MEG3 Suppresses the Proliferation and Invasion of Melanoma by Regulating CYLD Expression Mediated by Sponging miR-499-5p. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 2086564. <https://doi.org/10.1155/2018/2086564>
58. Liu P., Du R., Yu X. LncRNA HAND2-AS1 overexpression inhibits cancer cell proliferation in melanoma by downregulating ROCK1. *Oncol Lett*. 2019; 18(2): 1005–10. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10402>
59. Xu W., Yan Z., Hu F., Wei W., Yang C., Sun Z. Long non-coding RNA GAS5 accelerates oxidative stress in melanoma cells by rescuing EZH2-mediated CDKN1C downregulation. *Cancer Cell Int*. 2020; 20: 116. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01167-1>
60. Bian D., Shi W., Shao Y., Li P., Song G. Long non-coding RNA GAS5 inhibits tumorigenesis via miR-137 in melanoma. *Am J Transl Res*. 2017; 9(3): 1509–20.
61. Niu C., Tan S. LncRNA FENDRR Suppresses Melanoma Growth via Influencing c-Myc mRNA Level. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; 16: 2119–28. <https://doi.org/10.2147/CCID.S409622>
62. Shao C., Dai W., Li H., Tang W., Jia S., Wu X., et al. The relationship between RASSF1A gene promoter methylation and the susceptibility and prognosis of melanoma: A meta-analysis and bioinformatics. *PLoS One*. 2017; 12(2): e0171676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171676>
63. Donninger H., Vos M.D., Clark G.J. The RASSF1A tumor suppressor. *J Cell Sci*. 2007; 120(18): 3163–72. <https://doi.org/10.1242/jcs.010389>
64. García-Gutiérrez L., McKenna S., Kolch W., Matallanas D. RASSF1A Tumour Suppressor: Target the Network for Effective Cancer Therapy. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(1): 229. <https://doi.org/10.3390/cancers12010229>
65. Zhang X., Assaraf Y.G., Lin Y. Death-associated protein kinase 1: a double-edged sword in health and disease. *Front Immunol*. 2025; 16: 1593394. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1593394>
66. Aleotti V., Catoni C., Poggiana C., Rosato A., Facchinetti A., Scaini M.C. Methylation Markers in Cutaneous Melanoma: Unravelling the Potential Utility of Their Tracking by Liquid Biopsy. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(24): 6217. <https://doi.org/10.3390/cancers13246217>
67. Maphutha J., Twilley D., Lall N. The Role of the PTEN Tumor Suppressor Gene and Its Anti-Angiogenic Activity in Melanoma and Other Cancers. *Molecules*. 2024; 29(3): 721. <https://doi.org/10.3390/molecules29030721>
68. Mirmohammadsadegh A., Marini A., Nambiar S., Hassan M., Tannapfel A., Ruzicka T., et al. Epigenetic silencing of the PTEN gene in melanoma. *Cancer Res*. 2006; 66(13): 6546–52. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0384>
69. Kreuger IZ.M., Slieker R.C., van Groningen T., van Doorn R. Therapeutic Strategies for Targeting CDKN2A Loss in Melanoma. *J Invest Dermatol*. 2023; 143(1): 18–25.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2022.07.016>
70. Qi F., Yin Z., Wang G., Zeng S. Clinical and Prognostic Significance of O⁶-Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter Methylation in Patients with Melanoma: A Systematic Meta-Analysis. *Ann Dermatol*. 2018; 30(2): 129–35. <https://doi.org/10.5021/ad.2018.30.2.129>
71. Yun H.S., Kramp T.R., Palanichamy K., Tofilon P.J., Camphausen K. MGMT inhibition regulates radioresponse in GBM, GSC, and melanoma. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 12363. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61240-x>
72. Kato Y. The Role and Epigenetic Modification of the Retinoic Acid Receptor. In: Handbook of Nutrition, Diet, and Epigenetics; Patel, V., Preedy, V., Eds.; Springer International Publishing: Cham, Switzerland, 2018; pp. 1–10.

73. Li F.J., Li L.M., Zhang R.H., Xu C., Zhou P., Long J., et al. The role of 5-hydroxymethylcytosine in melanoma. *Melanoma Res.* 2017; 27(3): 175–9. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000349>
74. De Araújo É.S., Kashiwabara A.Y., Achatz M.I., Moredo L.F., De Sá B.C., Duprat J.P., et al. LINE-1 hypermethylation in peripheral blood of cutaneous melanoma patients is associated with metastasis. *Melanoma Res.* 2015; 25(2): 173–7. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000141>
75. Cardelli M., Doorn R.V., Larcher L., Donato M.D., Piacenza F., Pierpaoli E., et al. Association of HERV-K and LINE-1 hypomethylation with reduced disease-free survival in melanoma patients. *Epigenomics.* 2020; 12(19): 1689–706. <https://doi.org/10.2217/epi-2020-0127>
76. Huang C.H., Han W., Wu Y.Z., Shen G.L. Identification of aberrantly methylated differentially expressed genes and pro-tumorigenic role of KIF2C in melanoma. *Front Genet.* 2022; 13: 817656. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.817656>
77. Lai Y., Lin Y. Biological functions and therapeutic potential of CKS2 in human cancer. *Front Oncol.* 2024; 14: 1424569. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1424569>
78. Cui H., Wang Q., Lei Z., Feng M., Zhao Z., Wang Y., et al. DTL promotes cancer progression by PDCD4 ubiquitin-dependent degradation. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019; 38(1): 350. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1358-x>
79. Kreis N.N., Moon H.H., Wordeman L., Louwen F., Solbach C., Yuan J., et al. KIF2C/MCAK a prognostic biomarker and its oncogenic potential in malignant progression, and prognosis of cancer patients: a systematic review and meta-analysis as biomarker. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2024; 61(6): 404–34. <https://doi.org/10.1080/10408363.2024.2309933>
80. Han Y., Wang X. The emerging roles of KPNA2 in cancer. *Life Sci.* 2020; 241: 117140. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117140>
81. Bayley R., Ward C., Garcia P. MYBL2 amplification in breast cancer: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2020; 1874(2):188407. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188407>
82. Li X.Q., Cao Z.R., Deng M., Qing Y., Sun L., Wu Z.J. E2F8-TPX2 axis regulates glycolysis and angiogenesis to promote progression and reduce chemosensitivity of liver cancer. *Cytotechnology.* 2024; 76(6): 817–32. <https://doi.org/10.1007/s10616-024-00655-w>
83. Sun X., Gao C., Xu X., Li M., Zhao X., Wang Y., et al. FBL promotes cancer cell resistance to DNA damage and BRCA1 transcription via YBX1. *EMBO Rep.* 2023; 24(9): e56230. <https://doi.org/10.15252/embr.202256230>
84. Conway K., Edmiston S.N., Parker J.S., Kuan P.F., Tsai Y.H., Groben P.A., et al. Identification of a Robust Methylation Classifier for Cutaneous Melanoma Diagnosis. *J Invest Dermatol.* 2019; 139(6): 1349–1361. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.11.024>
85. Strub T., Ballotti R., Bertolotto C. The “ART” of Epigenetics in Melanoma: From histone “Alterations, to Resistance and Therapies”. *Theranostics.* 2020; 10(4): 1777–97. <https://doi.org/10.7150/thno.36218>
86. Al Ojaimi M., Banimortada B.J., Alragheb A., Hajir R.S., Alves C., Walid D., et al. Molecular and clinical aspects of histone-related disorders. *Hum Genomics.* 2025; 19(1): 47. <https://doi.org/10.1186/s40246-025-00734-9>
87. Duan X., Xing Z., Qiao L., Qin S., Zhao X., Gong Y., et al. The role of histone post-translational modifications in cancer and cancer immunity: functions, mechanisms and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2024; 15: 1495221. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1495221>
88. Filipp F.V. Crosstalk between epigenetics and metabolism-Yin and Yang of histone demethylases and methyltransferases in cancer. *Brief Funct Genomics.* 2017; 16(6): 320–25. <https://doi.org/10.1093/bfpgp/elix001>
89. Zhu B., Chen S., Wang H., Yin C., Han C., Peng C., et al. The protective role of DOT1L in UV-induced melanomagenesis. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 259. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02687-7>
90. Orouji E., Federico A., Larribère L., Novak D., Lipka D.B., Assenov Y., et al. Histone methyltransferase SETDB1 contributes to melanoma tumorigenesis and serves as a new potential therapeutic target. *Int J Cancer.* 2019; 145(12): 3462–77. <https://doi.org/10.1002/ijc.32432>
91. Yan H., Bu P. Non-coding RNA in cancer. *Essays Biochem.* 2021; 65(4): 625–39. <https://doi.org/10.1042/EBC20200032>
92. Poniewierska-Baran A., Zadroga Ł., Daniljan E., Małkowska P., Niedźwiedźka-Rystwey P., Pawlik A. MicroRNA as a Diagnostic Tool, Therapeutic Target and Potential Biomarker in Cutaneous Malignant Melanoma Detection-Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6): 5386. <https://doi.org/10.3390/ijms24065386>
93. Bustos M.A., Tran K.D., Rahimzadeh N., Gross R., Lin S.Y., Shoji Y., et al. Integrated Assessment of Circulating Cell-Free MicroRNA Signatures in Plasma of Patients with Melanoma Brain Metastasis. *Cancers (Basel).* 2020; 12(6): 1692. <https://doi.org/10.3390/cancers12061692>
94. Dashti F., Mirazimi S.M.A., Kazemioula G., Mohammadi M., Hosseini M., Razaghi Bahabadi Z. et al. Long non-coding RNAs and melanoma: From diagnosis to therapy. *Pathol Res Pract.* 2023; 241: 154232. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154232>
95. Melixetian M., Pelicci P.G., Lanfranccone L. Regulation of LncRNAs in Melanoma and Their Functional Roles in the Metastatic Process. *Cells.* 2022; 11(3): 577. <https://doi.org/10.3390/cells11030577>
96. Wang Y., Liu G., Ren L., Wang K., Liu A. Long non-coding RNA TUG1 recruits miR-29c-3p from its target gene RGS1 to promote proliferation and metastasis of melanoma cells. *Int J Oncol.* 2019; 54(4): 1317–26. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4699>
97. Long J., Menggen Q., Wuren Q., Shi Q., Pi X. Long Noncoding RNA Taurine-Upregulated Gene1 (TUG1) Promotes Tumor Growth and Metastasis Through TUG1/Mir-129-5p/Astrocyte-Elevated Gene-1 (AEG-1) Axis in Malignant Melanoma. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 1547–59. <https://doi.org/10.12659/msm.906616>
98. Han C., Tang F., Chen J., Xu D., Li X., Xu Y., et al. Knockdown of lncRNA-UCA1 inhibits the proliferation and migration of melanoma cells through modulating the miR-28-5p/HOXB3 axis. *Exp Ther Med.* 2019; 17(5): 4294–302. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7421>
99. Sheng L., Wei R. Long Non-Coding RNA-CASC15 Promotes Cell Proliferation, Migration, and Invasion by Activating Wnt/β-Catenin Signaling Pathway in Melanoma. *Pathobiology.* 2020; 87(1): 20–9. <https://doi.org/10.1159/000502803>
100. Mou K., Zhang X., Mu X., Ge R., Han D., Zhou Y., et al. LNMAT1 Promotes Invasion-Metastasis Cascade in Malignant Melanoma by Epigenetically Suppressing CADM1 Expression. *Front Oncol.* 2019; 9: 569. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00569>
101. Cantile M., Scognamiglio G., Marra L., Aquino G., Botti C., Falcone M.R., et al. HOTAIR role in melanoma progression and its identification in the blood of patients with advanced disease. *J Cell Physiol.* 2017; 232(12): 3422–32. <https://doi.org/10.1002/jcp.25789>

102. Ghasemian M., Babaahmadi-Rezaei H., Khedri A., Selvaraj C.. The oncogenic role of SAMMSON lncRNA in tumorigenesis: A comprehensive review with especial focus on melanoma. *J Cell Mol Med.* 2023; 27(24): 3966–73. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17978>
103. Luan W., Zhou Z., Ni X., Xia Y., Wang J., Yan Y., Xu B. Long non-coding RNA H19 promotes glucose metabolism and cell growth in malignant melanoma via miR-106a-5p/E2F3 axis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018; 144(3): 531–42. <https://doi.org/10.1007/s00432-018-2582-z>
104. Luan W., Zhang X., Ruan H., Wang J., Bu X. Long noncoding RNA OIP5-AS1 acts as a competing endogenous RNA to promote glutamine catabolism and malignant melanoma growth by sponging miR-217. *J Cell Physiol.* 2019; 234(9): 16609–18. <https://doi.org/10.1002/jcp.28335>
105. Bian D., Gao C., Bao K., Song G. The long non-coding RNA NKILA inhibits the invasion-metastasis cascade of malignant melanoma via the regulation of NF- κ B. *Am J Cancer Res.* 2017; 7(1): 28–40.
106. Yang Y., Jin L., He J., Wang R., Wang Y., Bai J., et al. Upregulation LncRNA MEG3 expression suppresses proliferation and metastasis in melanoma via miR-208/SOX4. *Mol Cell Biochem.* 2023; 478(2): 407–14. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04515-z>
107. Xu Y., Wang H., Li F., Heindl L.M., He X., Yu J., et al. Long Non-coding RNA LINC-PINT Suppresses Cell Proliferation and Migration of Melanoma via Recruiting EZH2. *Front Cell Dev Biol.* 2019; 7:350. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00350>
108. Love N.R., Williams C., Killingbeck E.E., Merleev A., Saffari Doost M., Yu L., et al. Melanoma progression and prognostic models drawn from single-cell, spatial maps of benign and malignant tumors. *Sci Adv.* 2024; 10(28): eadm8206. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adm8206>
109. Kozar I., Margue C., Rothengatter S., Haan C., Kreis S. Many ways to resistance: How melanoma cells evade targeted therapies. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019; 1871(2): 313–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.02.002>
110. Wozniak M., Czyz M. The Functional Role of Long Non-Coding RNAs in Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021; 13(19): 4848. <https://doi.org/10.3390/cancers13194848>
111. Martinez-Cardús A., Vizoso M., Moran S., Manzano J.L. Epigenetic mechanisms involved in melanoma pathogenesis and chemoresistance. *Ann Transl Med.* 2015; 3(15): 209. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.20>
112. Kirstein A., Schilling D., Combs S.E., Schmid T.E. Lomeguatrib Increases the Radiosensitivity of MGMT Unmethylated Human Glioblastoma Multiforme Cell Lines. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 6781. <https://doi.org/10.3390/ijms22136781>
113. Han S., Yan Y., Ren Y., Hu Y., Wang Y., Chen L., et al. LncRNA SAMMSON Mediates Adaptive Resistance to RAF Inhibition in BRAF-Mutant Melanoma Cells. *Cancer Res.* 2021; 81(11): 2918–29. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-3145>
114. Uddin M.G., Fandy T.E. DNA methylation inhibitors: Retrospective and perspective view. *Adv Cancer Res.* 2021; 152: 205–23. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2021.03.007>
115. Winkle M., El-Daly S.M., Fabbri M., Calin G.A. Noncoding RNA therapeutics – challenges and potential solutions. *Nat Rev Drug Discov.* 2021; 20(8): 629–51. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00219-z>

Информация об авторах:

Волкова Софья Валерьевна, мл. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП»

Бурдённый Алексей Михайлович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП»; мл. науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН

Лукина Светлана Сергеевна, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП»

Брага Элеонора Александровна, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП»

Логинов Виталий Игоревич, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП»