

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.35>

НЕКОТОРЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНАЛИЗА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАЗВИТИЮ МЕЛАНОМЫ

Обзор

Антонова Е.И.^{1,*}, Куницына А.В.², Ачилов А.Б.³, Фирсова Н.В.⁴

¹ORCID : 0000-0002-3686-9686;

²ORCID : 0000-0002-1962-7992;

⁴ORCID : 0000-0002-9907-8857;

^{1,2,3,4} Ульяновский государственный педагогический университет имени И.Н. Ульянова, Ульяновск, Российская Федерация

^{1,2,3,4} Научно-исследовательский центр фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии, Ульяновск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (antonov_67[at]mail.ru)

Аннотация

Одним из факторов высокого риска развития меланомы является герминальная (зародышевая) инактивация гена BAP1 (BRCA-ассоциированный белок-1). Зародышевые мутации в BAP1 предрасполагают носителей к синдрому предрасположенности к опухоли BAP1 (BAP1-TPDS), как доброкачественных, так и злокачественных. Потеря BAP1 при меланоме кожи диагностируется как спорадически, так и BAP1-TPDS случаев. Меланома может возникнуть de novo или из ранее существовавшего BAP1-инактивированного невус/меланоцитомы. BAP1-инактивированные невусы (BIN) и меланоцитарные опухоли кожи (MBAIT) отличаются высокой проникающей способностью в дерму, развиваются в раннем возрасте. В рамках новой парадигмы невус -> меланоцитомы -> меланома с Low-CSD вероятно, что некоторые диспластические невусы окажутся дополнительными формами меланоцитомы, которые несут дополнительные события прогрессирования, помимо иницирующей мутации. Раннее начало заболевания, множественные опухоли и семейный анамнез являются признаками основного опухолевого синдрома. В то же время характерная эпителиоидная цитология меланоцитарных опухолей может указывать на лежащую в основе мутацию BAP1.

Предложена модель наблюдения пациентов с BAP1-TPDS: ежегодное обследование кожи у дерматологов, иссечение BIMT-подобные поражения, ежегодное клиническое обследование органов брюшной полости и дыхательных путей, генетического консультирования с последующим обследованием. Одним из важнейших препятствий на будущее является разработка прогностических биомаркеров, которые смогут идентифицировать пациентов с первичными меланомами с высоким риском прогрессирования, с целью назначения соответствующей терапии, в случае пока остаточная опухолевая нагрузка все еще находится на минимальном уровне.

Ключевые слова: меланома, невус, меланоцитомы, BRCA-ассоциированный белок-1, герминальная (зародышевая) инактивация гена BAP1, эпителиоидная цитология меланоцитарных опухолей, программа обследования.

SOME MOLECULAR GENETIC AND HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS OF MELANOMA PREDISPOSITION ANALYSIS

Review article

Antonova E.I.^{1,*}, Kunitsina A.V.², Achilov A.B.³, Firsova N.V.⁴

¹ORCID : 0000-0002-3686-9686;

²ORCID : 0000-0002-1962-7992;

⁴ORCID : 0000-0002-9907-8857;

^{1,2,3,4} Ulyanovsk State Pedagogical University named after I.N. Ulyanov, Ulyanovsk, Russian Federation

^{1,2,3,4} Scientific Research Center for Fundamental and Applied Problems of Bioecology and Biotechnology, Ulyanovsk, Russian Federation

* Corresponding author (antonov_67[at]mail.ru)

Abstract

One of the high-risk factors for melanoma is germinal (germline) inactivation of the BAP1 (BRCA-associated protein-1) gene. Germline mutations in BAP1 predispose carriers to BAP1 tumour predisposition syndrome (BAP1-TPDS), both benign and malignant. Loss of BAP1 in skin melanomas is diagnosed in both sporadic and BAP1-TPDS cases. Melanoma can arise de novo or from a pre-existing BAP1-inactivated nevus/melanocytoma. BAP1-inactivated nevi (BIN) and melanocytic skin tumours (MBAIT) are highly infiltrating dermis, developing at an early age. Within the new paradigm of nevus -> melanocytoma -> melanoma with Low-CSD, it is likely that some dysplastic nevi will turn out to be additional forms of melanocytoma that carry additional progression events beyond the initiating mutation. Early onset, multiple tumours and family history are features of the underlying tumour syndrome. At the same time, the characteristic epithelioid cytology of melanocytic tumours may indicate an underlying BAP1 mutation.

A model for follow-up of patients with BAP1-TPDS has been proposed: annual skin examination by dermatologists, excision of BIMT-like lesions, annual clinical examination of abdominal and respiratory tract organs, and genetic counselling with follow-up. One of the most important obstacles for the future is the development of prognostic biomarkers that can

identify patients with primary melanomas at high risk of progression in order to prescribe appropriate therapy, as long as residual tumour burden is still at a minimal level.

Keywords: melanoma, nevus, melanocytoma, BRCA-associated protein-1, germinal (germline) inactivation of BAP1 gene, epithelioid cytology of melanocytic tumours, screening programme.

Введение

Почти 15% меланом возникают у пациентов с семейным анамнезом, у части этих пациентов отмечается зародышевая (герминальная) мутация в гене, предрасполагающем к меланоме. Одним из факторов высокого риска развития меланомы является герминальная инактивация гена *BAP1* (BRCA-ассоциированный белок-1), которая отмечена для широкого спектра видов рака. Предрасположенность к опухолям, связанная инактивацией *BRCA1*, описана как синдром предрасположенности к опухоли (TPDS) как доброкачественных, так и злокачественных. Наиболее частым новообразованием, связанным с *BAP1*-TPDS, являются *BAP1*-инактивированные невусы (BIN), базалиома, увеальная меланома, мезотелиома меланома кожи и др. В связи с этим скрининг наследственной меланомы начинается со сбора подробного личного и семейного анамнеза заболевания.

Основные результаты

Спектр генетических изменений меланоцитарных новообразований варьирует в зависимости от того, в какой период жизни и в какой топографической зоне тела возникла опухоль. Согласно пересмотренной классификации меланомы кожи, в Классификации ВОЗ 2018 года выделяют пути развития меланомы - меланома с низким кумулятивным УФ повреждением (Low-CSD) и высоким кумулятивным повреждением (High-CSD) [1]. Меланомы, возникающие на фоне Low-CSD, обычно возникают на туловище и конечностях у взрослых в возрасте от 20 до 60 лет. Большинство этих меланом содержат мутацию *BRAF*^{V600E}. Тем не менее отсутствие одного типа мутации в одном типе опухоли не означает, что мутация не возникает в исходной клетке, а указывает на то, что она не обеспечивает селективного преимущества в этом типе клеток [2].

Почти 15% меланом возникают у пациентов с семейным анамнезом, у части этих пациентов отмечается зародышевая (герминальная) мутация в гене, предрасполагающем к меланоме. Мутации гена *CDKN2A* ответственны за большинство наследственных меланом (около 22% семейных случаев заболеваемости меланомой), но в последние годы было обнаружено множество других генов предрасположенности, включая *CDK4*, *TERT*, *ACD*, *TERF2IP*, *POT1*, *MITE*, *MC1R* и *BAP1*. Тем не менее множественные опухоли и семейный анамнез остаются наиболее важными клиническими признаками наследственной меланомы [3], [4]. В связи с этим целью данного обзора является анализ исследований о роли наследственной предрасположенности к развитию меланомы (невус-ассоциированный путь развития и трансформации меланоцитов в меланому *in situ* – *de novo*) за период с 2013 года.

Генетическая предрасположенность может быть объяснена накоплением мутаций генов низкого и умеренного риска, под действием факторов окружающей среды или за счет накопления спорадических случаев. На сегодняшний день генетическое консультирование по меланоме кожи в основном сосредоточено на *CDKN2A* и *CDK4* генах, в тоже время пенетрантность данных генов представлена в популяции в широком интервале (28-91%), что определяется географией проживания, этнической принадлежностью и мутационным статусом пациента как по группе генов драйверов, так и генов с высоким и низким уровнем риска, активацией *MAPK* и *PI3K*-пути [5]. Кроме того, исследования в семьях с меланомой в анамнезе, показали инактивацию генов *CDKN2A* и *CDK4*, а в последнее время активирующие варианты промотора *TERT*, инактивацию *POT1* [6]. Ген-супрессор опухолей *PTEN* является третьим наиболее часто мутированным геном в меланоме после *BRAF* и *NRAS* [7]. Следовательно, скрининг наследственной меланомы начинается со сбора подробного личного и семейного анамнеза заболевания. В качестве общего руководства следует отметить, что при синдромах наследственного рака наблюдаются множественные опухоли с ранним началом заболеваний, также можно применить «правило трех»: пациенты с личным или семейным анамнезом, трех или более первичных меланом. В этом случае рекомендуется направлять пациентов на генетическое обследование, консультирование и тестирование. В регионах с более низкой распространенностью меланомы порогом для тестирования являются две или более первичные меланомы или меланома *in situ* [4], [8].

Одним из факторов высокого риска развития меланомы является герминальная инактивация гена *BAP1* (BRCA-ассоциированный белок-1), который представляет собой ген-супрессор опухоли, локализованный на 3p21 хромосоме, который кодирует деубиквитирующий ядерный фермент (DUB), участвует в модуляции хроматина, регуляции клеточного цикла, транскрипции и репарации ДНК [4], [5], [9], [14]. *BAP1* замедляет клеточный рост за счет изменения регуляции контрольной точки G₁-S клеточного цикла. Эти функции в регуляции клеточного цикла, роста клеток опосредуются взаимодействием с HCF-1 (фактор клетки-хозяина-1) и фактор транскрипции YY1, что приводит к контролю транскрипции генов, участвующих в этих процессах [15].

В нескольких исследованиях были выявлены соматические и мутации *BAP1* зародышевой линии при широком спектре видов рака, в том числе мезотелиомы [16], увеальной меланомы [17], аденокарциномы легких [18], почечно-клеточного рака [19] и меланоцитарных новообразований [20], [21].

На сегодняшний день, как зародышевая линия, так и соматические мутации *BAP1* тесно связаны с более высоким риском метастазирования [22], [23]. Получены данные о том, что *BAP1* определяет рост опухоли и оказывает прометастатическую роль при меланоме кожи, следовательно, может выступать в качестве потенциальной терапевтической мишени [14], [24]. В меланоцитах, пролиферативная активность которых ниже в сравнении с кератиноцитами, инактивация *BAP1* приводит к накоплению мутаций, что увеличивает вероятность неопластической пролиферации у пациентов как в случае спорадической инактивации, так и в зародышевой инактивации *BAP1* [13]. Выявленная делеция *BAP1* в меланоцитах сопряжена с мутацией гена *BRAF*^{V600E} в УФ-индуцированной модели меланомы кожи [25].

Роль VAP1 в развитие спорадической меланомы кожи полностью не изучена [9]. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) в настоящее время убедительно определили двадцать локусов, связанных со спорадическим развитием меланомы в общей популяции, с генами в этих локусах, включая регуляторы длины и функции теломера, такие как TERT, регуляторы клеточного цикла (CDKN2A), гены меланогенеза и контроля количества невусов [26]. Следует отметить, исследования показали, что VAP1 не ответственен за деубиквитилирование BRAC1/BARD1 [27].

Предрасположенность к опухолям, связанная инактивацией BRCA1-ассоциированного белка-1 (VAP1), описана как синдром предрасположенности к опухоли (TPDS) в 2011 году. Зародышевые мутации в VAP1 предрасполагают носителей к синдрому предрасположенности к опухоли VAP1 (VAP1-TPDS), как доброкачественных, так и злокачественных. Наиболее частым новообразованиями, связанным с VAP1-TPDS, являются VAP1-инактивированные невусы (BIN), базалиома, увеальная меланома, встречающаяся у 29% пациентов, мезотелиома 22%, меланома кожи 18-19% [28] и почечно-клеточный рак 9% [4, С. 28-34].

Меланома может возникнуть de novo или из ранее существовавшего VAP1-инактивированного невус/меланоцитомы [33]. VAP1-TPDS наследуется по аутосомному типу, носит доминантный характер [35], более 70% из них обусловлены укорочением гена, мутациями с.1939G>T; p.Glu647Ter, что определяет раннюю терминацию синтеза белка [12], [35], [36]. Пациенты с патогенными вариантами зародышевого VAP1, как правило, имеют более агрессивные опухоли II класса с повышенным риском метастазов и плохого прогноза [32].

VAP1-инактивированные невусы (BIN) и меланоцитарные опухоли кожи отличаются высокой проникающей способностью в дерму (внутридермальные), развиваются в раннем возрасте (в среднем 31 год, диапазон 10-56 лет), их количество увеличивается с возрастом [12], [13], [37].

Генетически промежуточные меланоцитарные опухоли теперь обозначаются меланоцитомами в пересмотренной классификации ВОЗ [2], [38], [39]. Риск злокачественной трансформации у них, вероятно, выше, чем у соответствующей стадии невуса. В рамках новой парадигмы невус -> меланоцитома -> меланома с Low-CSD вероятно, что некоторые диспластические невусы окажутся дополнительными формами меланоцитомы, которые несут дополнительные события прогрессирования, помимо иницирующей мутации.

Меланоцитарные VAP1-ассоциированные внутридермальные опухоли (MBAIT) могут быть спорадическими или ассоциированными с синдромом предрасположенности к раку. В этой связи пациентам рекомендуется после молекулярно-генетической диагностики MBAIT, иссечение образований и проведение иммуногистохимии VAP1 [40]. В этих семьях множественные MBAIT могут являться одним из критериев раннего выявления носителей мутаций, для которых рекомендовано постоянное наблюдение [40]. MBAIT возникают из банального невуса, преимущественно с иницирующими онкогенными мутациями в гене BRAF. Второй субклон более крупных эпителиоидных меланоцитов, которые обычно лишены пигментации, можно определить, как клон с инактивацией по обоим аллелям VAP1 [39]. В результате дополнительных мутаций внутри невусов могут развиваться различные типы меланоцитом, что приводит к образованию меланоцитарных образований на фоне дополнительных мутаций, которые активируют бета-катениновый путь [2]. VAP1-инактивированная меланоцитома, ранее классифицировалась как опухоль Шпитца [41], [42].

Макроскопически VAP1-ассоциированные BIN и MBAIT представлены в виде множественных куполообразных меланоцитарных опухолей телесного или красновато-коричневого цвета, хорошо очерченных папул с бесструктурными участками и периферически неровной сетью [39], [40]. Гистологически представляют собой опухоль с эпителиоидными меланоцитами с узловым или листовидным характером роста. Ядра меланоцитов округлой или овальной формы (не редко отмечается ядерный полиморфизм, как признак атипии) с обильной эозинофильной цитоплазмой. Обычно в структуре ткани присутствует сопутствующий компонент невуса. В 69% случаев наблюдается шпицеидная эпителиоидная цитоморфология, в 31% наблюдались более мелкие эпителиоидные (невоидные) клетки без обильной эозинофильной цитоплазмы [31], [32]. Таким образом, меланоциты можно разделить на отдельные бифенотипические группы: эпителиоидные меланоциты с обильным количеством цитоплазмы, и популяция более мелких «невоидных» клеток с гиперхромными ядрами [9]. Несмотря на то, что появление в более раннем возрасте множественных опухолей и наличие меланомы в семейном анамнезе, которые остаются наиболее важными клиническими признаками наследственной меланомы, характерная эпителиоидная цитология меланоцитарных опухолей может указывать на лежащую в основе инактивацию VAP1 [4]. Некоторые поражения BIN и MBAIT расценивались как доброкачественные, в то время как другие исследования указывают на «неопределенный злокачественный потенциал» таких образований из-за высокой клеточности, выраженного ядерного полиморфизма, хромосомных аномалий, лимфоцитарной инфильтрации часто связанной с беспигментированной областью [40], присутствия обширного соединительного компонента [43]. Наконец, документально подтверждена трансформация BIN в меланому [10].

Поскольку белок VAP1 является ядерным, клетки с биаллельной инактивацией будут демонстрировать отсутствие ядерного иммуногистохимического окрашивания с окраской цитоплазмы [9], [30]. Эта цитоплазматическая позитивность отражает неспособность мутировавшего белка перемещаться в ядро, что позволяет использовать этот факт в качестве потенциального маркера злокачественного прогрессирования [44].

В таких случаях может оказаться целесообразным генетическое консультирование и/или тестирование на мутацию зародышевой линии VAP1 [45], [46]. Поскольку мутации VAP1 зародышевой линии могут привести к раннему появлению широкого спектра онкозаболеваний, то выявление потенциальных носителей таких мутаций представляет собой важное профилактическое мероприятие [40].

Заключение

В заключение следует отметить, что часть семейной меланомы вызвана мутациями зародышевой линии в генах предрасположенности к меланоме высокого риска, многие из которых также соматически мутируют при меланоме. В целом раннее начало заболевания, множественные опухоли и семейный анамнез являются признаками основного опухолевого синдрома. Патоморфологически методом иммуногистохимии идентифицируются пациенты из группы

риска, распознав *BAP1*-инактивированные невусы. Пациенты с выявленной мутацией зародышевой линии *BAP1*, предрасполагающей к раку, проходят генетическое консультирование, генетическое тестирование членов семьи. Такой контроль обеспечит снижение заболеваемости и смертность пациентов [4]. Кроме того, предложена модель наблюдения: ежегодное обследование кожного покрова у дерматологов, иссечение ВІМТ-подобные поражений, ежегодное клиническое обследование органов брюшной полости и дыхательных путей, генетического консультирование.

Одним из важнейших препятствий на будущее является разработка прогностических биомаркеров, которые смогут идентифицировать пациентов с первичными меланомами с высоким риском прогрессирования, с целью назначения соответствующей терапии, в случае, пока остаточная опухолевая нагрузка все еще находится на минимальном уровне.

Финансирование

Исследования выполнены за счет субсидий из федерального бюджета Министерства просвещения РФ на финансовое обеспечение выполнения государственного задания № 073-00037-2302 от 31.07.2023 г (регистрационный номер 1023012300024-4-1.6.4).

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The research was carried out with subsidies from the federal budget of the Ministry of Education of the Russian Federation for financial support for the implementation of state assignment No. 073-00037-2302 dated July 31, 2023 (registration number 1023012300024-4-1.6.4).

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Elder D.E. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway / D.E. Elder, B.C. Bastian, I.A. Cree et al. // *Arch Pathol Lab Med.* — 2020. — 144(4).
2. Yeh I. Melanoma Pathology 2.0 – New Approaches and Classification / I. Yeh, B.C. Bastian // *Br J Dermatol.* — 2021. — 185 (2).
3. Soura E. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management: Genetics of Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome / E. Soura, P.J. Eliades, K. Shannon, A.J. Stratigos, H. Tsao // *J Am Acad Dermatol.* — 2016. — 74(3).
4. Toussi A. Germline Mutations Predisposing to Melanoma / A. Toussi, N. Mans, J. Welborn, M. Kiuru // *Journal of Cutaneous Pathology.* — 2020. — 47(7).
5. Еремина Е.Н. Молекулярно-генетические маркеры пигментной меланомы кожи (обзор литературы) / Е.Н. Еремина, А.Р. Караханян, Д.А. Вахрунин и др. // *Siberian Medical Review.* — 2020. — 3.
6. Harland M. Germline TERT Promoter Mutations Are Rare in Familial Melanoma / M. Harland, M. Petljak, C.D. Robles-Espinoza et al. // *Fam Cancer.* — 2016. — 15.
7. Catalanotti F. PTEN Loss-of-function Alterations Are Associated with Intrinsic Resistance to BRAF Inhibitors in Metastatic Melanoma / F. Catalanotti, D.T. Cheng, A.N. Shoushtari // *Journal Clinical Oncology: Precis Oncology.* — 2017. — 1.
8. Moawad S. Clinical, Dermoscopic, Histological and Molecular Analyses of BAP-1 Inactivated Melanocytic Naevus/Tumour in Two Familial Cases of BAP1 Syndrome / S. Moawad, M. Reigneau, A. De la Fouchardiere et al. // *Br J Dermatol.* — 2018. — 179.
9. O'Shea S.J. A Population-based Analysis of Germline BAP1 Mutations in Melanoma / S.J. O'Shea, C.D. Robles-Espinoza, L. McLellan // *Human Molecular Genetics.* — 2017. — 26(4).
10. Carbone M. BAP1 and Cancer / M. Carbone, H. Yang, H.I. Pass, T. Krausz, J.R. Testa // *Nat Rev Cancer.* — 2013. — 13 (3).
11. Lin M. Common, Germline Genetic variations in the Novel Tumor Suppressor BAP1 and Risk of Developing Different Types of Cancer / M. Lin, L. Zhang, M.A.T. Hildebrandt // *Oncotarget.* — 2017. — 8(43).
12. Masoomian B. Overview of BAP1 Cancer Predisposition Syndrome and the Relationship to Uveal Melanoma / B. Masoomian, J.A. Shields, C.L. Shields // *J Curr Ophthalmol.* — 2018. — 30.
13. Satolli F. BAP1 Tumour Predisposition Syndrome: A New Mutation in One Family / F. Satolli, M.B. De Felici Del Giudice, M. Bertolani et al. // *Acta Derm Venereol.* — 2019. — 99.
14. Luo X. BAP1 Deletion Abrogates Growth and Metastasis of Murine Cutaneous Melanoma / X. Luo, Y. Xu, Y. Li et al. // *Melanoma Research.* — 2021. — 31(2).
15. Yu H. The Ubiquitin Carboxyl Hydrolase BAP1 Forms a Ternary Complex with YY1 and HCF-1 and is a Critical Regulator of Gene Expression / H. Yu, N. Mashtalir, S. Daou et al. // *Mol Cell Biol.* — 2010. — 30.
16. Yoshikawa Y. Frequent Inactivation of the BAP1 Gene in Epithelioid-type Malignant Mesothelioma / Y. Yoshikawa, A. Sato, T. Tsujimura et al. // *Cancer Sci.* — 2012. — 103.
17. Njauw C.N. Germline BAP1 Inactivation is Preferentially Associated with Metastatic Ocular Melanoma and Cutaneous-ocular Melanoma Families / C.N. Njauw, I. Kim, A. Piris et al. // *PLoS One.* — 2012. — 7.

18. Abdel-Rahman M.N. Germline BAP1 Mutation Predisposes to Uveal Melanoma, Lung Adenocarcinoma, Meningioma, and other Cancers / M.N. Abdel-Rahman, R. Pilarski, C.M. Cebulla et al. // *J Med Genet.* — 2011. — 48.
19. Pena-Llopis S. BAP1 Loss Defines a New Class of Renal Cell Carcinoma / S. Pena-Llopis, S. Vega-Rubin-de-Celis, A. Liao et al. // *Nat Genet.* — 2012. — 44.
20. Wiesner T. Germline Mutations in BAP1 Predispose to Melanocytic Tumors / T. Wiesner, A.C. Obenaus, R. Murali et al. // *Nat Genet.* — 2011. — 43.
21. Pilarski R. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome / R. Pilarski, K. Rai, C. Cebulla // *GeneReviews.* — 2016. — 1.
22. Ewens K.G. Comparison of Germline versus Somatic BAP1 Mutations for Risk of Metastasis in Uveal Melanoma / K.G. Ewens, E. Lalonde, J. Richards-Yutz et al. // *BMC Cancer.* — 2018. — 18.
23. Robertson A.G. TCGA Research Network. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma / A.G. Robertson, J. Shih, C. Yau et al. // *Cancer Cell.* — 2018. — 33.
24. He M. Intrinsic Apoptosis Shapes the Tumor Spectrum Linked to Inactivation of the Deubiquitinase BAP1 / M. He, M.S. Chaurushiya, J.D. Webster et al. // *Science.* — 2019. — 364.
25. Wiesner T. A Distinct Subset of Atypical Spitz Tumors Is Characterized by BRAF Mutation and Loss of BAP1 Expression / T. Wiesner, R. Murali, I. Fried et al. // *Am J Surg Pathol.* — 2012. — 36(6).
26. Law M.H. Genome-wide Meta-analysis Identifies Five New Susceptibility Loci for Cutaneous Malignant Melanoma / M.H. Law, D.T. Bishop, J.E. Lee et al. // *Nat Genet.* — 2015. — 47.
27. Ventii K.H. BRCA1-associated Protein-1 Is a Tumor Suppressor That Requires Deubiquitinating Activity and Nuclear Localization / K.H. Ventii, N.S. Devi, K.L. Friedrich et al. // *Cancer Res.* — 2008. — 68.
28. Young K.Z. An Adolescent with Uveal Melanoma and BAP1 Tumor Predisposition Syndrome / K.Z. Young, S.L. Fossum, L. Lowe et al. // *JAAD Case Reports.* — 2020. — 6.
29. Rai K. Comprehensive Review of BAP1 Tumor Predisposition Syndrome with Report of Two New Cases / K. Rai, R. Pilarski, C.M. Cebulla et al. // *Clin Genet.* — 2016. — 89.
30. Haugh A.M. Genotypic and Phenotypic Features of BAP1 Cancer Syndrome: a report of 8 new families and review of cases in the literature / A.M. Haugh, C.N. Njauw, J.A. Bublely et al. // *JAMA Dermatol.* — 2017. — 153(10).
31. Wiesner T.M.M.J. Combined Naevus, Including Combined BAP1-inactivated Naevus/Melanocytoma / T.M.M.J. Wiesner, R.A. Scolyer — Lyon: WHO, 2018. — 300 p.
32. Garfield E.M. Histomorphologic Spectrum of Germline-related and Sporadic BAP1-inactivated Melanocytic Tumors / E.M. Garfield, K.E. Walton, V.L. Quan et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2018. — 79(3).
33. Walpole S. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-carrying Families Worldwide / S. Walpole, A.L. Pritchard, C.M. Cebulla et al. // *J Natl Cancer Inst.* — 2018. — 110.
34. Chau C. Families with BAP1-tumor Predisposition Syndrome in The Netherlands: Path to Identification and a Proposal for Genetic Screening Guidelines / C. Chau, R. van Doorn, N.M. van Poppelen et al. // *Cancer.* — 2019. — 11(8).
35. Popova T. Germline BAP1 Mutations Predispose to Renal Cell Carcinomas / T. Popova, L. Hebert, V. Jacquemin et al. // *Am J Hum Genet.* — 2013. — 92.
36. de la Fouchardiere A. Germline BAP1 Mutations Predispose also to Multiple Basal Cell Carcinomas / A. de la Fouchardiere, O. Cabaret, L. Savin et al. // *Clin Genet.* — 2015. — 88.
37. Zhang A.J. BRCA1-associated Protein (BAP1)-inactivated Melanocytic Tumors / A.J. Zhang, P.S. Rush, H. Tsao et al. // *J Cutan Pathol.* — 2019. — 46(12).
38. Elder D.E. WHO Classification of Skin Tumours / D.E. Elder, D. Massi, R. Scolyer, R. Willemze — Lyon: IARC Press, 2018. — 300 p.
39. Yelamos O. Clinical and Dermoscopic Features of Cutaneous BAP1-inactivated Melanocytic Tumors: Results of a Multicenter Case-control Study by the International Dermoscopy Society / O. Yelamos, C. Navarrete-Dechent, M.A. Marchetti et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2019. — 80(6).
40. Cabaret O. Occurrence of BAP1 Germline Mutations in Cutaneous Melanocytic Tumors with Loss of BAP1-expression: A pilot study / O. Cabaret, E. Perron, B. Bressac de Paillerets et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* — 2017. — 56.
41. Yeh I. Ambiguous Melanocytic Tumors with Loss of 3p21 / I. Yeh, T.W. Mully, T. Wiesner et al. // *Am J Surg Pathol.* — 2014. — 38.
42. Cohen J.N. Genomic and Clinicopathologic Characteristics of PRKAR1A-inactivated Melanomas: Toward Genetic Distinctions of Animal-type Melanoma/Pigment Synthesizing Melanoma / J.N. Cohen, I. Yeh, T.W. Mully et al. // *Am J Surg Pathol.* — 2020. — 44(6).
43. Wiesner T. Toward an Improved Definition of the Tumor Spectrum Associated with BAP1 Germline Mutations / T. Wiesner, I. Fried, P. Ulz et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — 30.
44. Bhattacharya S. Cancer Associated Missense Mutations in BAP1 Catalytic Domain Induce Amyloidogenic Aggregation: A new insight in enzymatic inactivation / S. Bhattacharya, P. Hanpude, T.K. Maiti // *Sci Rep.* — 2015. — 5.
45. Gardner L.J. Current Controversies in Early-stage Melanoma: Questions on Incidence, Screening, and Histologic Regression / L.J. Gardner, J.L. Strunck, Y.P. Wu et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2019. — 80(1).
46. Klapperich M.E. Current Controversies in Early-stage Melanoma: Questions on Management and Surveillance / M.E. Klapperich, G.M. Bowen, D. Grossman // *J Am Acad Dermatol.* — 2019. — 80(1).

Список литературы на английском языке / References in English

1. Elder D.E. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway / D.E. Elder, B.C. Bastian, I.A. Cree et al. // *Arch Pathol Lab Med.* — 2020. — 144(4).

2. Yeh I. Melanoma Pathology 2.0 – New Approaches and Classification / I. Yeh, B.C. Bastian // *Br J Dermatol.* — 2021. — 185 (2).
3. Soura E. Hereditary Melanoma: Update on Syndromes and Management: Genetics of Familial Atypical Multiple Mole Melanoma Syndrome / E. Soura, P.J. Eliades, K. Shannon, A.J. Stratigos, H. Tsao // *J Am Acad Dermatol.* — 2016. — 74(3).
4. Toussi A. Germline Mutations Predisposing to Melanoma / A. Toussi, N. Mans, J. Welborn, M. Kiuru // *Journal of Cutaneous Pathology.* — 2020. — 47(7).
5. Eremina E.N. Molekuljarno-geneticheskie markery pigmentnoj melanomy kozhi (obzor literatury) [Molecular Genetic Markers of Pigmented Melanoma of the Skin (literature review)] / E.N. Eremina, A.R. Karahanjan, D.A. Vahrudin et al. // *Siberian Medical Review.* — 2020. — 3. [in Russian]
6. Harland M. Germline TERT Promoter Mutations Are Rare in Familial Melanoma / M. Harland, M. Petljak, C.D. Robles-Espinoza et al. // *Fam Cancer.* — 2016. — 15.
7. Catalanotti F. PTEN Loss-of-function Alterations Are Associated with Intrinsic Resistance to BRAF Inhibitors in Metastatic Melanoma / F. Catalanotti, D.T. Cheng, A.N. Shoushtari // *Journal Clinical Oncology: Precis Oncology.* — 2017. — 1.
8. Moawad S. Clinical, Dermoscopic, Histological and Molecular Analyses of BAP1 Inactivated Melanocytic Naevus/Tumour in Two Familial Cases of BAP1 Syndrome / S. Moawad, M. Reigneau, A. De la Fouchardiere et al. // *Br J Dermatol.* — 2018. — 179.
9. O'Shea S.J. A Population-based Analysis of Germline BAP1 Mutations in Melanoma / S.J. O'Shea, C.D. Robles-Espinoza, L. McLellan // *Human Molecular Genetics.* — 2017. — 26(4).
10. Carbone M. BAP1 and Cancer / M. Carbone, H. Yang, H.I. Pass, T. Krausz, J.R. Testa // *Nat Rev Cancer.* — 2013. — 13 (3).
11. Lin M. Common, Germline Genetic variations in the Novel Tumor Suppressor BAP1 and Risk of Developing Different Types of Cancer / M. Lin, L. Zhang, M.A.T. Hildebrandt // *Oncotarget.* — 2017. — 8(43).
12. Masoomian B. Overview of BAP1 Cancer Predisposition Syndrome and the Relationship to Uveal Melanoma / B. Masoomian, J.A. Shields, C.L. Shields // *J Curr Ophthalmol.* — 2018. — 30.
13. Satolli F. BAP1 Tumour Predisposition Syndrome: A New Mutation in One Family / F. Satolli, M.B. De Felici Del Giudice, M. Bertolani et al. // *Acta Derm Venereol.* — 2019. — 99.
14. Luo X. BAP1 Deletion Abrogates Growth and Metastasis of Murine Cutaneous Melanoma / X. Luo, Y. Xu, Y. Li et al. // *Melanoma Research.* — 2021. — 31(2).
15. Yu H. The Ubiquitin Carboxyl Hydrolase BAP1 Forms a Ternary Complex with YY1 and HCF-1 and is a Critical Regulator of Gene Expression / H. Yu, N. Mashtalir, S. Daou et al. // *Mol Cell Biol.* — 2010. — 30.
16. Yoshikawa Y. Frequent Inactivation of the BAP1 Gene in Epithelioid-type Malignant Mesothelioma / Y. Yoshikawa, A. Sato, T. Tsujimura et al. // *Cancer Sci.* — 2012. — 103.
17. Njauw C.N. Germline BAP1 Inactivation is Preferentially Associated with Metastatic Ocular Melanoma and Cutaneous-ocular Melanoma Families / C.N. Njauw, I. Kim, A. Piris et al. // *PLoS One.* — 2012. — 7.
18. Abdel-Rahman M.N. Germline BAP1 Mutation Predisposes to Uveal Melanoma, Lung Adenocarcinoma, Meningioma, and other Cancers / M.N. Abdel-Rahman, R. Pilarski, C.M. Cebulla et al. // *J Med Genet.* — 2011. — 48.
19. Pena-Llopis S. BAP1 Loss Defines a New Class of Renal Cell Carcinoma / S. Pena-Llopis, S. Vega-Rubin-de-Celis, A. Liao et al. // *Nat Genet.* — 2012. — 44.
20. Wiesner T. Germline Mutations in BAP1 Predispose to Melanocytic Tumors / T. Wiesner, A.C. Obenaus, R. Murali et al. // *Nat Genet.* — 2011. — 43.
21. Pilarski R. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome / R. Pilarski, K. Rai, C. Cebulla // *GeneReviews.* — 2016. — 1.
22. Ewens K.G. Comparison of Germline versus Somatic BAP1 Mutations for Risk of Metastasis in Uveal Melanoma / K.G. Ewens, E. Lalonde, J. Richards-Yutz et al. // *BMC Cancer.* — 2018. — 18.
23. Robertson A.G. TCGA Research Network. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma / A.G. Robertson, J. Shih, C. Yau et al. // *Cancer Cell.* — 2018. — 33.
24. He M. Intrinsic Apoptosis Shapes the Tumor Spectrum Linked to Inactivation of the Deubiquitinase BAP1 / M. He, M.S. Chaurushiya, J.D. Webster et al. // *Science.* — 2019. — 364.
25. Wiesner T. A Distinct Subset of Atypical Spitz Tumors Is Characterized by BRAF Mutation and Loss of BAP1 Expression / T. Wiesner, R. Murali, I. Fried et al. // *Am J Surg Pathol.* — 2012. — 36(6).
26. Law M.H. Genome-wide Meta-analysis Identifies Five New Susceptibility Loci for Cutaneous Malignant Melanoma / M.H. Law, D.T. Bishop, J.E. Lee et al. // *Nat Genet.* — 2015. — 47.
27. Ventii K.H. BRCA1-associated Protein-1 Is a Tumor Suppressor That Requires Deubiquitinating Activity and Nuclear Localization / K.H. Ventii, N.S. Devi, K.L. Friedrich et al. // *Cancer Res.* — 2008. — 68.
28. Young K.Z. An Adolescent with Uveal Melanoma and BAP1 Tumor Predisposition Syndrome / K.Z. Young, S.L. Fossum, L. Lowe et al. // *JAAD Case Reports.* — 2020. — 6.
29. Rai K. Comprehensive Review of BAP1 Tumor Predisposition Syndrome with Report of Two New Cases / K. Rai, R. Pilarski, C.M. Cebulla et al. // *Clin Genet.* — 2016. — 89.
30. Haugh A.M. Genotypic and Phenotypic Features of BAP1 Cancer Syndrome: a report of 8 new families and review of cases in the literature / A.M. Haugh, C.N. Njauw, J.A. Bublely et al. // *JAMA Dermatol.* — 2017. — 153(10).
31. Wiesner T.M.M.J. Combined Naevus, Including Combined BAP1-inactivated Naevus/Melanocytoma / T.M.M.J. Wiesner, R.A. Scolyer — Lyon: WHO, 2018. — 300 p.
32. Garfield E.M. Histomorphologic Spectrum of Germline-related and Sporadic BAP1-inactivated Melanocytic Tumors / E.M. Garfield, K.E. Walton, V.L. Quan et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2018. — 79(3).

33. Walpole S. Comprehensive Study of the Clinical Phenotype of Germline BAP1 Variant-carrying Families Worldwide / S. Walpole, A.L. Pritchard, C.M. Cebulla et al. // *J Natl Cancer Inst.* — 2018. — 110.
34. Chau C. Families with BAP1-tumor Predisposition Syndrome in The Netherlands: Path to Identification and a Proposal for Genetic Screening Guidelines / C. Chau, R. van Doorn, N.M. van Poppelen et al. // *Cancer.* — 2019. — 11(8).
35. Popova T. Germline BAP1 Mutations Predispose to Renal Cell Carcinomas / T. Popova, L. Hebert, V. Jacquemin et al. // *Am J Hum Genet.* — 2013. — 92.
36. de la Fouchardiere A. Germline BAP1 Mutations Predispose also to Multiple Basal Cell Carcinomas / A. de la Fouchardiere, O. Cabaret, L. Savin et al. // *Clin Genet.* — 2015. — 88.
37. Zhang A.J. BRCA1-associated Protein (BAP1)-inactivated Melanocytic Tumors / A.J. Zhang, P.S. Rush, H. Tsao et al. // *J Cutan Pathol.* — 2019. — 46(12).
38. Elder D.E. WHO Classification of Skin Tumours / D.E. Elder, D. Massi, R. Scolyer, R. Willemze — Lyon: IARC Press, 2018. — 300 p.
39. Yelamos O. Clinical and Dermoscopic Features of Cutaneous BAP1-inactivated Melanocytic Tumors: Results of a Multicenter Case-control Study by the International Dermoscopy Society / O. Yelamos, C. Navarrete-Dechent, M.A. Marchetti et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2019. — 80(6).
40. Cabaret O. Occurrence of BAP1 Germline Mutations in Cutaneous Melanocytic Tumors with Loss of BAP1-expression: A pilot study / O. Cabaret, E. Perron, B. Bressac de Paillerets et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* — 2017. — 56.
41. Yeh I. Ambiguous Melanocytic Tumors with Loss of 3p21 / I. Yeh, T.W. Mully, T. Wiesner et al. // *Am J Surg Pathol.* — 2014. — 38.
42. Cohen J.N. Genomic and Clinicopathologic Characteristics of PRKAR1A-inactivated Melanomas: Toward Genetic Distinctions of Animal-type Melanoma/Pigment Synthesizing Melanoma / J.N. Cohen, I. Yeh, T.W. Mully et al. // *Am J Surg Pathol.* — 2020. — 44(6).
43. Wiesner T. Toward an Improved Definition of the Tumor Spectrum Associated with BAP1 Germline Mutations / T. Wiesner, I. Fried, P. Ulz et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2012. — 30.
44. Bhattacharya S. Cancer Associated Missense Mutations in BAP1 Catalytic Domain Induce Amyloidogenic Aggregation: A new insight in enzymatic inactivation / S. Bhattacharya, P. Hanpude, T.K. Maiti // *Sci Rep.* — 2015. — 5.
45. Gardner L.J. Current Controversies in Early-stage Melanoma: Questions on Incidence, Screening, and Histologic Regression / L.J. Gardner, J.L. Strunck, Y.P. Wu et al. // *J Am Acad Dermatol.* — 2019. — 80(1).
46. Klapperich M.E. Current Controversies in Early-stage Melanoma: Questions on Management and Surveillance / M.E. Klapperich, G.M. Bowen, D. Grossman // *J Am Acad Dermatol.* — 2019. — 80(1).