

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ BRAF МУТАЦИЙ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ РАКОВЫХ ПРОЦЕССОВ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Курбонов Хуршед Рахматуллоевич

Хамраева Маржона Шавкат кизи

Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация

BRAF мутации, особенно замена V600E, играют ключевую роль в патогенезе различных форм рака, включая рак щитовидной железы, меланому и колоректальный рак. Эти мутации способствуют активации сигнального пути MAPK, что приводит к увеличению клеточной пролиферации, инвазии и угнетению апоптоза. Исследования показывают, что наличие BRAF мутаций ассоциируется с более агрессивным течением заболеваний, повышенным риском рецидивов и метастазирования. В статье рассматриваются молекулярные механизмы действия BRAF мутаций, их прогностическое значение и терапевтические подходы, включая использование ингибиторов BRAF. Будущие направления исследований сосредоточены на углубленном понимании молекулярных взаимодействий, разработке новых терапий и улучшении методов диагностики. Понимание роли BRAF мутаций открывает новые горизонты для персонализированной медицины и оптимизации лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: BRAF мутации, V600E, рак щитовидной железы, молекулярные механизмы, сигнальный путь MAPK, клеточная пролиферация, ингибиторы BRAF, персонализированная медицина, диагностика, терапия.

Актуальность темы

Мутации в гене BRAF, в частности замена в позиции V600E, занимают ключевое место в патогенезе различных форм злокачественных новообразований, включая рак щитовидной железы. Учитывая рост заболеваемости раком щитовидной железы, наблюдаемый в последние годы, понимание молекулярных механизмов, связанных с BRAF мутациями, становится крайне важным для разработки эффективных диагностических и терапевтических стратегий.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак щитовидной железы занимает одно из ведущих мест среди злокачественных опухолей в ряде стран, особенно у женщин, что подчеркивает необходимость тщательного изучения факторов, способствующих развитию этого заболевания. Растущая заболеваемость раком щитовидной железы требует более глубокого

понимания его молекулярных основ, что в свою очередь может способствовать улучшению профилактики и лечения [1,3].

Молекулярные механизмы, связанные с BRAF мутациями, представляют собой важный аспект, позволяющий углубить знание о патогенезе рака щитовидной железы. Активируя сигнальные пути, такие как MAPK/ERK, BRAF мутации способствуют клеточной пролиферации, миграции и угнетению апоптоза, что ведет к прогрессированию опухолевого процесса. Это открывает новые горизонты для исследований, направленных на разработку целевых терапий.

Клиническое значение BRAF мутаций не ограничивается лишь их прогностическим потенциалом. С развитием ингибиторов BRAF, таких как vemurafenib, возникает возможность внедрения новых терапевтических подходов, направленных на улучшение исходов лечения пациентов с раком щитовидной железы. Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности данных препаратов [22,24].

Кроме того, в условиях нарастающего интереса к персонализированной медицине, исследование роли BRAF мутаций в раке щитовидной железы может способствовать созданию более целевых и эффективных лечебных стратегий. Это, в свою очередь, позволит улучшить качество жизни пациентов и повысить шансы на успешное выздоровление.

Таким образом, актуальность исследования молекулярных механизмов BRAF мутаций и их роли в развитии раковых процессов в щитовидной железе обоснована растущей заболеваемостью, потенциальными терапевтическими мишенями и возможностями персонализированной медицины, что делает данную тему важной для дальнейшего изучения.

Цель. Основной целью данного исследования является глубокое изучение молекулярных механизмов BRAF мутаций и их влияния на развитие раковых процессов в щитовидной железе. Это позволит не только лучше понять патогенез рака щитовидной железы, но и выявить потенциальные терапевтические мишени для разработки более эффективных методов диагностики и лечения данного заболевания.

BRAF мутации, особенно наиболее распространенная мутация V600E, играют значительную роль в патогенезе рака щитовидной железы. Обширные исследования последних лет подчеркивают их клиническое значение и молекулярные механизмы. Исследования показывают, что BRAF мутации обнаруживаются у 40-70% пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ). Согласно мета-анализу, уровень распространенности варьируется в зависимости от географического региона и клинических характеристик

пациентов [29]. Эта вариативность может быть обусловлена как генетическими факторами, так и воздействием окружающей среды. Мутации в гене BRAF активируют сигнальный путь MAPK, что ведет к увеличению клеточной пролиферации и инвазии [26]. Активация этого пути происходит через взаимодействие с RAS и MEK, что приводит к активации транскрипционных факторов, таких как c-Myc и AP-1, способствующих опухолевому росту. Наличие BRAF мутаций ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и худшими исходами. Например, исследования показали, что пациенты с ПРЩЖ и BRAF V600E имеют более высокий риск рецидива и метастазирования [10]. Кроме того, BRAF мутации часто коррелируют с увеличением размеров опухолей и более поздними стадиями заболевания. Ингибиторы BRAF, такие как vemurafenib, показывают обнадеживающие результаты в лечении пациентов с BRAF-положительными формами рака [20]. Однако их применение в контексте рака щитовидной железы требует дальнейших исследований, так как возникновение резистентности к лечению остается актуальной проблемой. Понимание роли BRAF мутаций в раке щитовидной железы открывает новые возможности для разработки персонализированных подходов к терапии. Генетическое тестирование на наличие BRAF мутаций может стать важным инструментом для определения стратегии лечения и прогнозирования исходов [4].

BRAF (B-Raf proto-oncogene) является важнейшим компонентом сигнального пути MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase), который играет ключевую роль в регуляции таких процессов, как клеточная пролиферация, дифференциация и выживание. Мутации в гене BRAF, в особенности замена в позиции V600E, приводят к активации данного сигнального пути и оказывают значительное влияние на патогенез различных форм рака, включая рак щитовидной железы [16,18].

BRAF кодирует серин-треонинкиназу, активирующуюся посредством взаимодействия с белками, такими как RAS. В нормальных условиях активированный RAS инициирует каскад сигналов, где BRAF активирует MEK (Mitogen-activated protein kinase kinase), которая затем активирует ERK (Extracellular signal-regulated kinase). Этот сигнальный путь в конечном счете влияет на транскрипцию генов, связанных с клеточной пролиферацией и выживанием клеток. Мутация BRAF V600E — это точечная мутация в гене BRAF, при которой валин (V) в 600-й позиции заменяется на глутаминовую кислоту (E). Эта мутация является наиболее распространенной среди BRAF мутаций и имеет ключевое значение в развитии онкологических процессов [17,25,27].

Мутации в гене BRAF, наиболее частой из которых является V600E, приводят к конститутивной активации BRAF, что устраняет необходимость взаимодействия с RAS. Этот механизм приводит к постоянной активации MAPK пути и, соответственно, к усилению опухолевого роста. Изменения в конформации белка, вызванные мутацией V600E, позволяют BRAF находиться в активном состоянии без внешней стимуляции. В результате происходит неконтролируемая активация каскада сигнальных молекул, что приводит к усилению пролиферации клеток и подавлению апоптоза [19,23].

Молекулярные механизмы активации BRAF оказывают значительное влияние на клеточные процессы. Во-первых, активированный BRAF способствует усиленной клеточной пролиферации за счет непрерывной активации сигнального пути MAPK, что ведет к повышенному делению клеток и ускоренному росту опухоли. Во-вторых, активированный BRAF способствует инвазии и метастазированию клеток опухоли, активируя белки, участвующие в миграции и разрушении внеклеточного матрикса, что повышает вероятность метастазирования в другие органы. Кроме того, BRAF мутации угнетают механизмы апоптоза, что способствует выживанию опухолевых клеток даже в неблагоприятных условиях [2,9].

BRAF мутации также могут сосуществовать с другими генетическими изменениями, например, мутациями в генах RAS и PIK3CA, что дополнительно усиливает опухолевые процессы и способствует развитию резистентности к лечению. В связи с этим понимание молекулярных механизмов BRAF мутаций открывает новые терапевтические возможности. Ингибиторы BRAF, такие как vemurafenib, нацелены на блокировку активированной формы BRAF и демонстрируют клиническую эффективность в лечении пациентов с BRAF-позитивными формами рака, включая рак щитовидной железы [12,13,15].

Ингибиторы BRAF представляют собой важный класс препаратов, используемых для лечения различных видов рака, связанных с мутацией BRAF, особенно V600E. Эти препараты направлены на блокировку активированной мутантной формы белка BRAF, который вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию и способствует развитию опухолевых процессов. Важным аспектом терапии является также использование комбинированных подходов, таких как сочетание с ингибиторами MEK, что помогает преодолеть устойчивость к лечению и улучшить клинические результаты. В таблице ниже (таб.1.) представлены основные ингибиторы BRAF, их показания и особенности применения.

Таблица 1. Ингибиторы BRAF: Клиническое значение и терапевтические стратегии.

Препарат	Показания	Механизм действия	Клинические особенности	Комбинированная терапия
Вемурафениб	Меланома с мутацией BRAF V600E	Ингибирует мутантную форму BRAF, блокируя сигнальный путь MAPK/ERK	Используется при неоперабельной или метастатической меланоме. Вызывает частичное или полное уменьшение опухоли	Часто комбинируется с ингибиторами MEK (например, кобиметиниб)
Дабрафениб	Меланома, рак легких, рак щитовидной железы с мутацией BRAF V600E	Ингибирует активность мутантного BRAF и снижает пролиферацию клеток	Эффективен при метастатических формах рака; может вызывать побочные эффекты, такие как лихорадка	Комбинируется с траметинибом (ингибитором MEK)
Энкарафениб	Меланома, колоректальный рак с мутацией BRAF V600E	Ингибирует BRAF, уменьшая рост опухоли	Эффективен в сочетании с ингибиторам MEK и используется при поздних стадиях заболевания	Часто применяется в комбинации с бинеметинибом (ингибитор MEK)
Сорафениб	Рак почки, гепатоцеллюлярная карцинома, рак	Мультикиназный ингибитор, ингибирует как BRAF,	Обладает более широким спектром действия по	Применяется как самостоятельная терапия

	щитовидной железы	так и другие пути	сравнению с селективным и ингибиторам и BRAF	
--	----------------------	----------------------	--	--

Таким образом, молекулярные механизмы BRAF мутаций являются важнейшим элементом в изучении патогенеза рака щитовидной железы. Эти мутации не только способствуют усилению опухолевого роста, но и представляют собой перспективные терапевтические мишени, что подчеркивает их значимость как в научных исследованиях, так и в клинической практике.

Мутации в гене BRAF, в частности, замена V600E, оказывают значительное влияние на развитие различных видов рака. Понимание этих мутаций имеет решающее значение для эффективной диагностики и лечения рака. Мутации BRAF приводят к постоянной активации сигнального пути MAPK, который контролирует такие функции клеток, как пролиферация, дифференцировка и выживание [8]. Мутация V600E в гене BRAF позволяет этому белку функционировать независимо от RAS, что приводит к конститутивной активации сигнального пути MAPK/ERK. В норме BRAF активируется под воздействием RAS, который в свою очередь регулируется внешними факторами роста. Однако при мутации V600E этот механизм теряет необходимость в регуляции, и BRAF становится постоянно активным. Это запускает онкогенные процессы, среди которых выделяются неконтролируемая клеточная пролиферация, усиленная инвазия и метастазирование, а также подавление апоптоза, что способствует выживаемости опухолевых клеток.

Мутация BRAF V600E широко изучена в контексте нескольких видов рака, таких как меланома, папиллярный рак щитовидной железы и колоректальный рак. Наличие этой мутации коррелирует с агрессивным поведением опухоли. Исследования показывают, что пациенты с мутацией V600E часто имеют опухоли, характеризующиеся быстрым ростом и высокой степенью инвазии в окружающие ткани, а также повышенным риском метастазирования. Это связано с тем, что активация MAPK/ERK пути способствует не только пролиферации, но и изменению микросреды опухоли, что делает её более агрессивной и способной к распространению.

Прогностическое значение мутации V600E обуславливает её важность для клинической практики, поскольку её наличие ассоциируется с худшими клиническими исходами. Введение ингибиторов BRAF, таких как vemurafenib и dabrafenib, стало важным шагом в лечении пациентов с BRAF-позитивными опухолями, улучшая результаты лечения за счёт блокировки активного BRAF.

[11]. Мутации BRAF V600E часто сопровождаются другими генетическими изменениями, которые могут усиливать устойчивость к терапии и ухудшать прогноз. Например, мутации в генах RAS или PTEN могут взаимодействовать с BRAF, способствуя развитию резистентности к ингибиторам BRAF. Это создает дополнительные сложности в лечении, так как опухолевые клетки приобретают способность обходить блокировку сигнального пути MAPK/ERK, что ведет к рецидивам или прогрессированию заболевания. Современные терапевтические стратегии направлены на подавление активности мутаций BRAF. Препараты, такие как вемурафениб и дабрафениб, показали свою эффективность в ингибировании конститутивно активного BRAF, что приводит к сокращению опухолевого роста и улучшению клинических исходов у пациентов с BRAF-положительными опухолями. Однако, из-за возникновения лекарственной устойчивости, значительные успехи были достигнуты при использовании комбинированной терапии с ингибиторами MEK, такими как траметиниб. Эта комбинация блокирует сигнальный путь на двух уровнях, снижая вероятность развития резистентности. Генетическое тестирование на мутации BRAF приобретает всё большее значение в контексте персонализированной медицины. Определение генетического профиля опухоли позволяет подбирать наиболее эффективные методы лечения, адаптированные под конкретные генетические изменения. Таким образом, потенциал таргетной терапии и персонализированного подхода даёт надежду на улучшение исходов для пациентов с различными видами рака, способствуя более точному и эффективному лечению. [5,6,14].

Исследования мутаций BRAF в онкологии продолжаются, и выделено несколько направлений для дальнейших исследований. Во-первых, необходимо более глубокое понимание молекулярных механизмов мутаций BRAF, включая изучение новых вариантов и их функциональных последствий для активации сигнальных путей. Другой областью исследования является изучение взаимодействия BRAF с другими молекулами в клетке, такими как RAS и MEK, чтобы лучше понять их влияние на рост опухоли. Разработка новых терапевтических стратегий также имеет решающее значение. Это включает в себя исследование новых ингибиторов BRAF и комбинаций с другими таргетными препаратами для преодоления резистентности к терапии, а также индивидуальные подходы к лечению, основанные на генетическом профиле опухоли пациента [7]. Исследования клинических результатов необходимы для оценки долгосрочных результатов терапии у пациентов с мутациями BRAF и определения стратегий по снижению рецидивов. Кроме того, важно изучить влияние других молекулярных изменений в опухоли на реакцию на терапию и клинические результаты. Совершенствование диагностики и мониторинга - еще

одно направление исследований, направленное на разработку более точных и чувствительных методов выявления мутаций BRAF и мониторинга реакции на терапию с использованием молекулярных маркеров [21,28].

Наконец, изучение роли микросреды опухоли, особенно в контексте мутаций BRAF, может привести к разработке новых стратегий лечения. В целом, будущие исследования мутаций BRAF направлены на улучшение результатов лечения и разработку индивидуальных стратегий, адаптированных к уникальным молекулярным профилям пациентов.

Заключение.

Исследование BRAF мутаций представляет собой важное направление в онкологии, которое имеет значительные клинические последствия для диагностики, прогноза и лечения различных форм рака, включая рак щитовидной железы, меланому и колоректальный рак. Понимание молекулярных механизмов, связанных с этими мутациями, открывает новые горизонты для разработки таргетных терапий и индивидуализированного подхода к лечению пациентов.

BRAF мутации, особенно наиболее распространенная V600E, ассоциируются с более агрессивными формами заболевания, увеличением риска рецидивов и метастазирования. Это подчеркивает необходимость их тестирования в клинической практике, что позволяет врачам принимать более обоснованные решения относительно тактики лечения и мониторинга состояния пациентов.

Будущие исследования должны сосредоточиться на углубленном понимании молекулярных механизмов, разработке новых терапевтических подходов, улучшении диагностики и мониторинга, а также изучении роли опухолевого микроокружения. Эти усилия имеют потенциал для значительного повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов с BRAF-позитивными опухолями.

Таким образом, изучение BRAF мутаций не только способствует улучшению научного понимания механизмов рака, но и открывает новые перспективы для клинической практики, что делает его важным направлением для будущих исследований в области онкологии.

Литература.

1. Бабенко Е. А., Евдокимова С. П. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ //СИНТЕЗ НАУКИ И ОБЩЕСТВА В РЕШЕНИИ ГЛОБАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОСТИ. – 2017. – С. 33-44.

2. Васильев Е. В. и др. Молекулярный анализ структурных нарушений генома папиллярных карцином щитовидной железы //Молекулярная биология. – 2004. – Т. 38. – №. 4. – С. 642-653.
3. Гервальд В. Я. и др. Рак щитовидной железы //Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – №. 8-3 (27). – С. 17-18.
4. Качко В. А. и др. Диагностика новообразований щитовидной железы //Эндокринная хирургия. – 2018. – Т. 12. – №. 3. – С. 109-127.).
5. Кит О. И. и др. Сравнительная характеристика мутационного статуса гена BRAF в зависимости от клинико-морфологических особенностей меланомы кожи //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 5. – С. 370-370.
6. Козловска А., Топузов Э. Э., Рачинский С. В. ПОИСК ФАКТОРОВ РИСКА РЕГИОНАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ //Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №. 2. – С. 153-153.
7. Насхлеташвили Д. Р. и др. Комбинированная таргетная терапия дабрафениб+траметиниб в лечении больных меланомой с мутациями V600 BRAF и с метаста-зами в головном мозге //Фарматека. – 2017. – №. 8. – С. 76-80.
8. Папуша Л. И. и др. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене BRAF у детей: особенности клинического течения и возможности терапии //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 58-65.
9. Рукша Т. Г. и др. Молекулярные механизмы развития резистентности при целевом воздействии на молекулярные мишени на примере меланомы кожи //Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18. – №. 6. – С. 11-18.
10. Румянцев П. О. и др. Мутация BRAFV600E при папиллярном раке щитовидной железы. Клинические и методологические аспекты //Вопросы онкологии. – 2019. – Т. 65. – №. 1. – С. 16-26.
11. Савчук М. Р., Плакса И. Л., Швед Н. В. Клинико-морфологические особенности опухолей щитовидной железы с мутациями в генах NTRK, RAS, BRAF, RET //Журнал анатомии и гистопатологии. – 2022. – Т. 11. – №. 2. – С. 70-77.
12. Федянин М. Ю. и др. Изучение конкордантности мутационного статуса генов KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA между первичной опухолью и метастазами рака толстой кишки //Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – №. 2. – С. 6-13.
13. Чекини А. К. и др. Рак пищевода: молекулярно-генетические характеристики //Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №. 6. – С. 140-140.
14. Черников Р. А. и др. Прогностическая ценность BRAF V600E у пациентов с папиллярной карциномой щитовидной железы //Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2014. – №. 2. – С. 146-153.
15. Якутик И. А. Исследование активации MAPK и PI3K протеинкиназных сигнальных каскадов у больных с волосатоклеточным лейкозом, с В-

- клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом, В-клеточной селезеночной лимфомой из клеток маргинальной зоны //Москва. – 2017.
16. Amaral T. et al. MAPK pathway in melanoma part II—secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition //European journal of cancer. – 2017. – Т. 73. – С. 93-101.
 17. Bond C. E., Whitehall V. L. J. How the BRAF V600E mutation defines a distinct subgroup of colorectal cancer: molecular and clinical implications //Gastroenterology research and practice. – 2018. – Т. 2018. – №. 1. – С. 9250757.
 18. Burotto M. et al. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective //Cancer. – 2014. – Т. 120. – №. 22. – С. 3446-3456.
 19. Cohen Y. et al. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma //Journal of the National Cancer Institute. – 2003. – Т. 95. – №. 8. – С. 625-627.
 20. Demidov L. V., Utyashev I. A., Kharkevich G. Y. Role of vemurafenib in the treatment of disseminated skin melanoma //Journal of Modern Oncology. – 2013. – Т. 15. – №. 2. – С. 58-61.
 21. Dhomen N., Marais R. New insight into BRAF mutations in cancer //Current opinion in genetics & development. – 2007. – Т. 17. – №. 1. – С. 31-39.
 22. Flaherty K. T., Yasothan U., Kirkpatrick P. Vemurafenib //Nature reviews Drug discovery. – 2011. – Т. 10. – №. 11. – С. 811-813.
 23. Frisone D. et al. A BRAF new world //Critical reviews in oncology/hematology. – 2020. – Т. 152. – С. 103008.
 24. Garbe C., Eigentler T. K. Vemurafenib //Small Molecules in Oncology. – 2018. – С. 77-89.
 25. Haugh A. M., Johnson D. B. Management of V600E and V600K BRAF-mutant melanoma //Current treatment options in oncology. – 2019. – Т. 20. – С. 1-16.
 26. Paton E. L., Turner J. A., Schlaepfer I. R. Overcoming Resistance to Therapies Targeting the MAPK Pathway in BRAF-Mutated Tumours //Journal of Oncology. – 2020. – Т. 2020. – №. 1. – С. 1079827.
 27. Ritterhouse L. L., Barletta J. A. BRAF V600E mutation-specific antibody: a review //Seminars in diagnostic pathology. – WB Saunders, 2015. – Т. 32. – №. 5. – С. 400-408.
 28. Thakur M. D., Stuart D. D. Molecular pathways: response and resistance to BRAF and MEK inhibitors in BRAFV600E tumors //Clinical Cancer Research. – 2014. – Т. 20. – №. 5. – С. 1074-1080.
 29. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer //Endocrine-related cancer. – 2005. – Т. 12. – №. 2. – С. 245-262.