



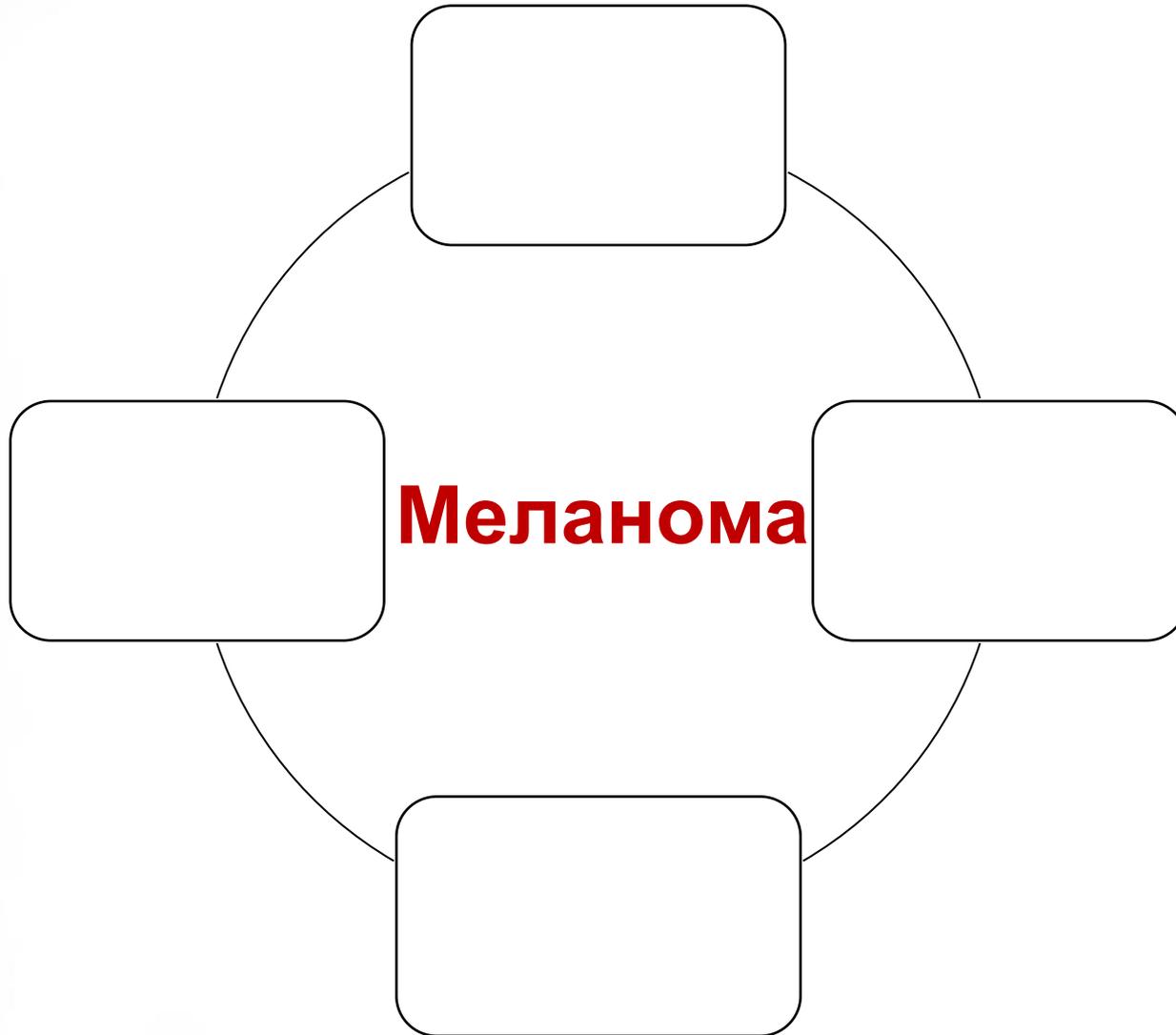
**ФГБОУ ВО Южно-Уральский
государственный
медицинский университет Минздрава
России**

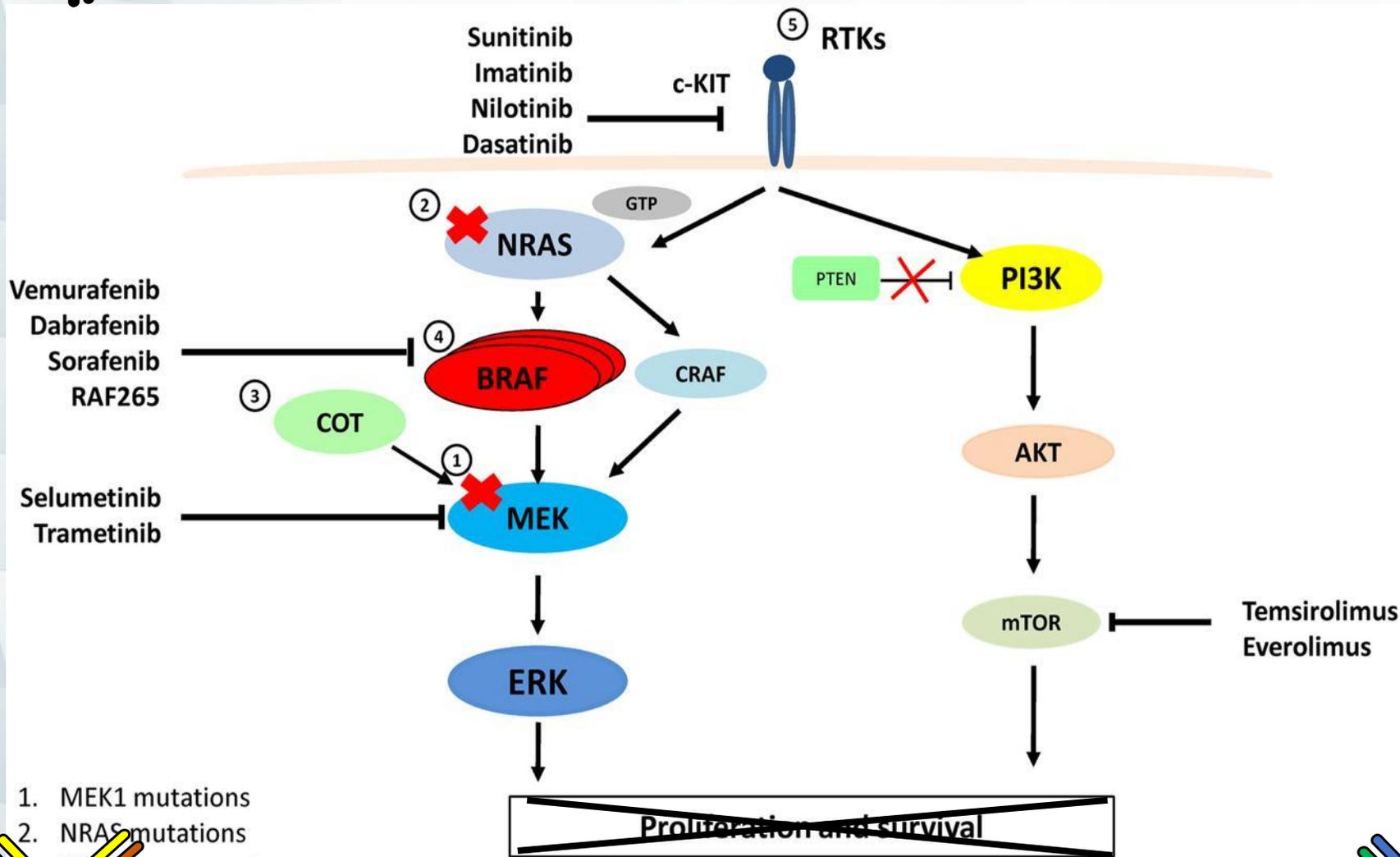
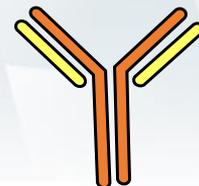
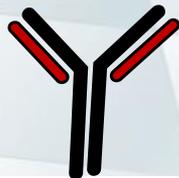
**Кафедра онкологии, лучевой диагностики и
лучевой терапии**

Фундаментальные аспекты меланомы

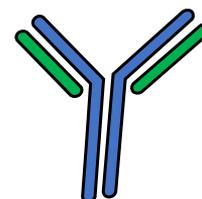
Подготовил: студент 444 группы Ключин В.В.

Направления терапии м.Меланомы



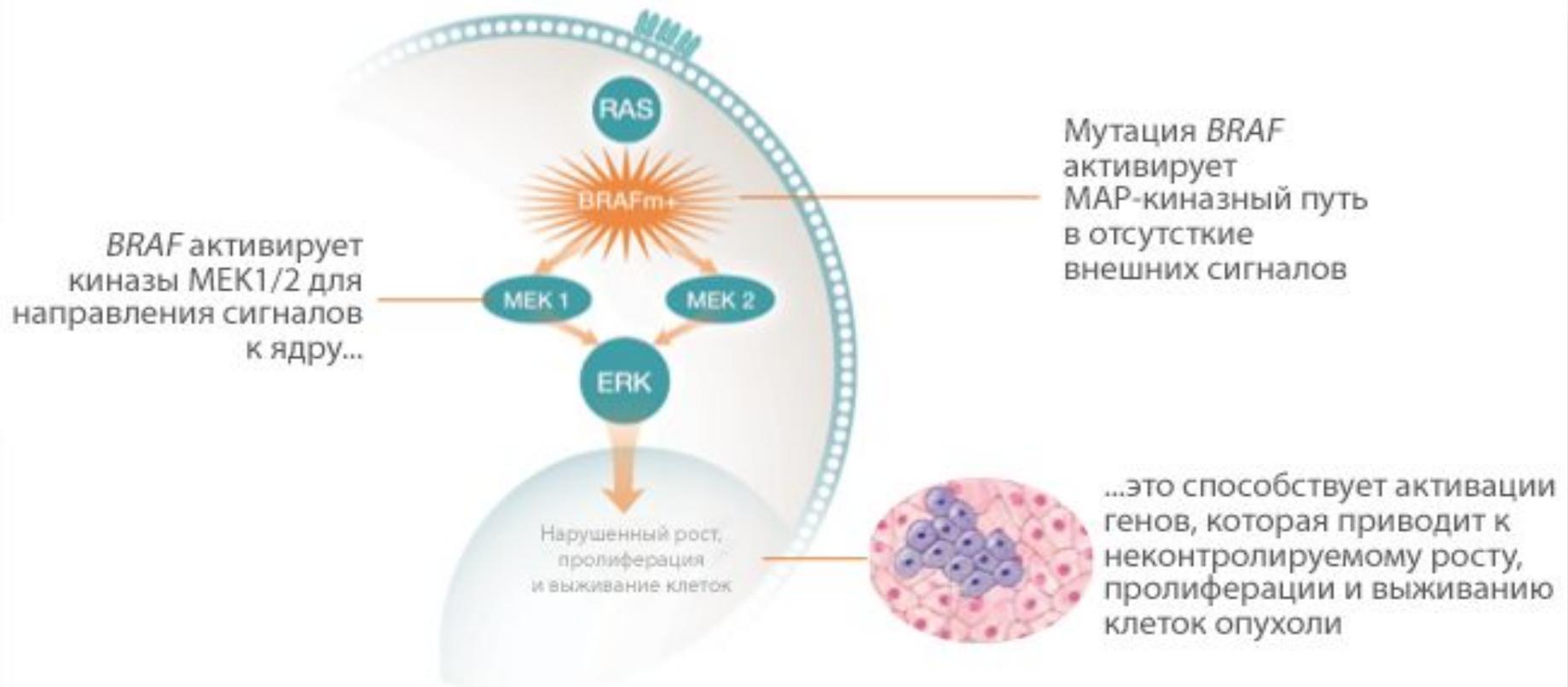


1. MEK1 mutations
2. NRAS mutations
3. COT overexpression
4. BRAF amplification/ splicing
5. RTKs overexpression/activation (PDGFR β , IGR1F)



Сигнальный путь RAS-МЕК – фундаментальная платформа





Методы определения мутаций

- Селективное определение мут. (-)
- Быстрота (+)

- Определение всех мутаций в экзоне (+)
- 2-10% (-)

Нормальная последовательность:

ACC-AAC-TTC-ACC-TTG-...

Thr Asn Phe Thr Leu ...

синтез нормального белка

Вставка GG

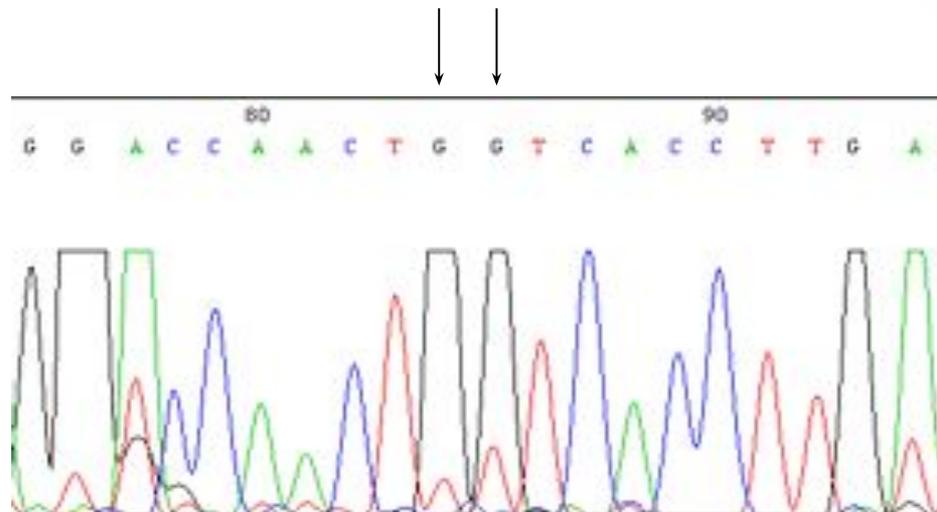
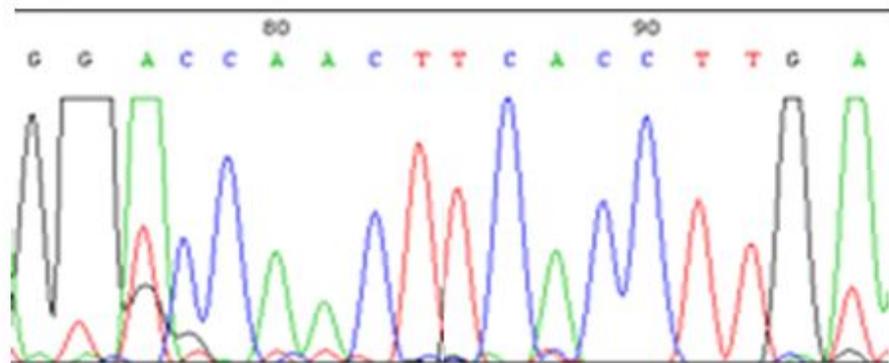
Сдвиг рамки

Мутантная последовательность:

ACC-AAC-TGG-TCA-CCT-TGA...

Thr Asn Thp Ser Pro STOP

**Синтез «бессмысленного» белка
и обрыв трансляции из-за
появления аномального
стоп-кодона**



Частота мутаций в гене BRAF при меланоме

1. Мутация *BRAF V500E* – Клинически значимая (69-94% случаев).
2. Второй по частоте мутации является *BRAF V600K* (5-10% случаев).

		598	599	600			601	602		АК в 600
				1798	1799	1800				
WT	...	GCT	ACA	G	T	G	AAA	TCT	...	V - валин
V600E				G	A	G				E - глут. к-та
V600K				A	A	G				K - лизин
V600R				A	G	G				R - аргинин
V600E2				G	A	A				E - глут. к-та
V600M				A	T	G				M - метионин
V600D				G	A	T				D - аспар. к-та

Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma

Keith T. Flaherty, M.D., Igor Puzanov, M.D., Kevin B. Kim, M.D., Antoni Ribas, M.D., Grant A. McArthur, M.B., B.S., Ph.D., Jeffrey A. Sosman, M.D., Peter J. O'Dwyer, M.D., Richard J. Lee, M.D., Ph.D., Joseph F. Grippo, Ph.D., Keith Nolop, M.D., and Paul B. Chapman, M.D.



Article **Figures/Media**

Metrics

August 26, 2010

N Engl J Med 2010; 363:809-819

DOI: 10.1056/NEJMoa1002011



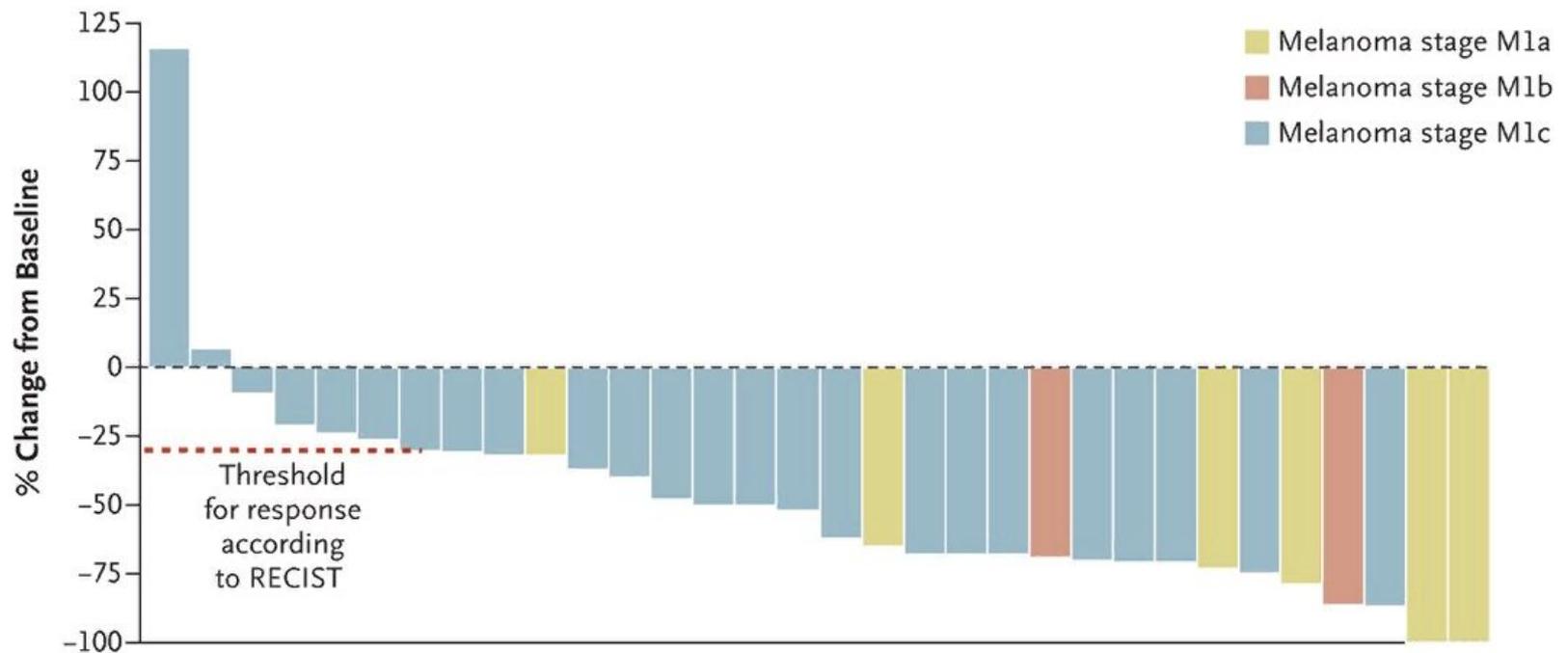
29 References 1912 Citing Articles Letters



Abstract

Related Articles

A Best Overall Response



Особенности применения BRAF ингибиторов

1. **BRAF ингибиторы не должны использоваться в тех случаях, когда статус мутации BRAF не определен или мутация не обнаружена!**
2. Следует подчеркнуть, что ингибиторы BRAF и MEK зарегистрированы к применению только для терапии *метастатической формы* меланомы.
3. Определение статуса **гена BRAF** является обязательным компонентом выработки тактики лечения всех пациентов с неоперабельной/метастатической меланомой кожи.

Метастатическая меланома



BRAF



Персонализированная терапия

Благодарю за внимание!



**ПРОТЕСТИРОВАТЬ ПАЦИЕНТА
НА ВРАЧ МУТАЦИЮ**