

*В. А. Малиновский,  
кандидат биологических наук,  
доцент кафедры общей и клинической фармакологии  
Одесского медицинского института,  
Международный гуманитарный университет*

## **БИОМАРКЕРЫ МЕЛАНОМЫ**

Меланома – это злокачественная опухоль кожи, развивающаяся из меланоцитов и характеризующаяся агрессивным метастазированием почти во все органы. Наряду с кожей местами первичной локализации опухоли могут быть также сетчатка глаза и слизистые оболочки.

Биомаркеры – это функциональные биохимические или молекулярно– статистические индикаторы биологического или патологического процесса, которые имеют диагностическую, прогностическую и предсказательную ценность.

Различают следующие биомаркеры меланомы:

### **Диагностические сывороточные маркеры меланомы**

· **LDH – фермент лактатдегидрогеназа** – один из первых сывороточных маркеров меланомы. Характеризуется наивысшей специфичностью (до 92 %), однако отражает уже позднее поражение печени метастазами с нарушением функции органа. Это единственный маркер включённый в стадийную систему меланомы TNM: если стадия M1b характеризуется легочными метастазами и нормальным уровнем ЛДГ, то стадия M1c отличается наличием дистанционных метастазов или отдалённых метастазов с повышенным уровнем ЛДГ в крови [4].

· **Ангиопоэтин-2, S100B, MIA** – биомаркеры распространения и метастазирования меланомы. Причём анализ на Анг-2 значительно более чувствительный тест и количество аналита определяется в сыворотке крови при более ранних стадиях болезни; при переходе же от III к IV стадии метастазирования его количество возрастает до 4-х раз [7, с. 4].

· **CD63/caveolin-1 экзосомы** – биомаркер метастазирующей меланомы, которая секретирует в кровь маленькие везикулы экспрессирующие CD63 и caveolin-1. Концентрация таких плазменных экзосом в половине случаев увеличена а три раза у больных меланомой по сравнению со здоровыми донорами и может быть использована с диагностической целью малигнизации [14].

· **YKL-40** – маркер, секретируемый активированными нейтрофилами и макрофагами, лектин, связывающийся с гепарином и хитином. Маркер неспецифичный и его уровень в сыворотке крови больных меланомой повышается в 50 % случаев при метастазировании и связан с неблагоприятным прогнозом для выживания. Возможно использование как раннего маркера-предвестника обострения и возможного смертельного исхода у больных в ранних стадиях (I-II TNM) меланомы [22].

### **Прогностические сывороточные маркеры меланомы**

· **ULBP2** – биомаркер сыворотки крови больных меланомой, который даже превосходит по предсказательному потенциалу S100β. Его повышенная концентрация в крови сильно коррелирует со стадийным развитием болезни, опухолевой нагрузкой и снижением периода выживания. Маркер особенно ценный в плане прогноза в ранних стадиях меланомы (I-III) [17].

· **TA901C** – маркер антигенного иммунного комплекса меланомы, который повышается у пациентов с приближением окончания ремиссии и до повышения уровня онкоантигена. Обычно используется в сочетании с MIA и S100 $\beta$  в стадии III меланомы, т. к. в 80 % случаев хотя бы один из маркеров повышается. TA901C – наиболее чувствительный маркер и увеличение его уровня в сыворотке крови предшествует повышению MIA [5].

#### **Диагностические и прогностические маркеры меланомы**

· **ARPC2, FN1, RGS1, SPP1 и WNT2** – маркеры с повышенной экспрессией у меланомы по сравнению с доброкачественными невусами. Используя найденный алгоритм, сочетающий интенсивность и структуру экспрессии по пяти маркерам удалось достичь 95 % диагностической специфичности и 91 % чувствительности метода оценки [11].

· **COX2/PPARG** – комбинация биомаркеров, иммунореактивность к которым значительно возрастает от невусов до первичной меланомы и метастазов. COX2 позитивность ассоциируется с более глубокими уровнями поражения по Кларку и с укороченным временем ремиссии. Больные с PPRAG-положительными метастазами и биомодулярной терапией выживают значительно дольше [16].

· **Кортактин** – маркер, экспрессия которого выше в меланоме, чем в невусах, причём выше в метастазирующей меланоме по сравнению с инвазивной формой. Более того, у пациентов с метастазами высокий уровень кортактина коррелирует с плохим прогнозом выживания [26].

· **ING3** – биомаркер, туморосупрессор, экспрессия которого значительно снижена в ядре с одновременным увеличением содержания в цитоплазме при метастатической меланоме по сравнению с диспластическим невусом, что является очень плохим прогностическим признаком в плане 5-и летнего выживания (до 93 % ниже, чем у пациентов с яркой гистохимической окраской нуклеарного ING3 в биопсиях и до 44 % ниже, чем у больных с умеренным уровнем окраски маркера в ядре) [24].

· **MCM4, MCM3, MCM6, KPNA2 и геминин** – маркеры сильно коррелирующие с выживанием без метастазов и общим выживанием [25].

· **FABP7** – биомаркер, экспрессия которого повышена в 69 % случаях первичной меланомы и значительно понижена в 19 % случаев метастатической меланомы [6].

#### **Маркеры глубины кожной инвазии меланомой**

· **Ki-67, митотический индекс, PNH3** – биомаркеры тесно ассоциированные с увеличением глубины распространения опухоли (уровнями инвазии по Кларку), образованием язв и некроза. Обычно определяются в параллели и коррелируют. Повышение уровня экспрессии Ki-67 и увеличение митотического индекса является плохим прогнозом, в то время как уровень экспрессии PNH3 не имеет такой зависимости [12].

· **ING4** – маркер, онкосупрессор, который уменьшает колонии-образующую эффективность, индуцирует p-53-зависимый апоптоз и вызывает остановку клеточного цикла в G2-M фазе, при метастатической меланоме имеет значительно сниженную экспрессию по сравнению с диспластическими невусами. Сниженная окраска при тканевой технологии микрорядов коррелирует с глубиной инвазии меланомой, образованием язв, а также плохим 5-и летним прогнозом выживания для пациентов с первичной меланомой [13].

· **Остеопонтин** – биомаркер, коррелирующий с глубиной инвазии опухоли меланомы, более высоким уровнем по Кларку, повышенным митотическим индексом, метастазированием в первичный лимфатический узел, уменьшением времени ремиссии и выживания [20].

· **RGS1 – регулятор G-белка сигнала 1** – биомаркер, экспрессия которого коррелирует с глубиной инвазии опухоли, митотическим индексом, васкуляризацией и уменьшением времени ремиссии и выживания [19].

· **HSP90** – один из белков теплового шока, биомаркер, коррелирующий с глубиной инвазии и особенно более высокими уровнями по Кларку. Больше экспрессируется в меланоме, чем невусах и в метастазирующей опухоли по сравнению с первичной. Экспрессия не связана с выживанием [15].

· **Секюрин** – биомаркерный онкогенный белок, кодируется геном *hPTTG*, определяется в фазе вертикального роста опухоли и отсутствует в фазе радиального роста меланомы. Секюрин блокирует расхождение сестринских хроматид при репликации ДНК, стабилизируя сепаразу, стимулирует ангиогенез и уменьшает транскрипцию онкосупрессора p53 [2].

#### **Маркеры дисрегуляции сигнальной трансдукции при меланоме**

· **Gab2** – маркер протеин, который гиперактивирует митогенную трансдукцию через PI3K-Akt сигнальный путь. Его повышенная экспрессия потенцирует, тогда как молчание снижает миграцию и инвазивность клеток меланомы. Гиперактивация маркера происходит вследствие увеличения числа копийности гена локализованного в хромосоме 11q14.1 [8].

· **14-3-3σ** – маркерный ген, экспрессия которого снижена у меланомы с метастазами по сравнению с первичной меланомой, что связано с тем, что он существенно больше метилируется при наличии метастазов. Лечение 5-аза-2'-диоксицитидином (5-Aza-CdR), ингибитором метилирования цитозина, в сочетании с 4-фенил-бутиратом (Pba), ингибитором гистон диацетилазы, приводит к индуцированию экспрессии маркерного гена 14-3-3σ, что приводит к почти полному ингибированию клеточной пролиферации метастазов у меланомы, аресту в G2-M фазе клеточного цикла и сенесенсу клеток опухоли. 14-3-3σ оказывает негативное влияние на миграцию клеток меланомы [23].

#### **Маркеры метастазирования меланомы**

· **NSOA3 – ядерный рецептор коактиватор 3** – биомаркер, повышенный уровень экспрессии которого имеет предсказательную ценность при метастазировании первичных лимфатических узлов меланомой, а также неблагоприятным прогнозом времени ремиссии и выживания [18].

· **HER3** – маркер, экспрессия которого часто повышена при меланоме и метастазах. Есть фактор плохого прогноза, связанного с пролиферацией, распространением опухоли и уменьшением выживания [21].

· **PLAUR, VCAN и HIF1a** – маркеры-гены, участвующие во взаимодействии с внеклеточной средой и повышенной экспрессией при метастатической меланоме. Наоборот, MITF, EDNRB, DCT и TYR – маркеры-гены с пониженной экспрессией при метастазировании [9].

#### **Маркеры эффективности химиотерапии меланомы**

· **VEGF-R2 и ERK ½** – маркеры предсказания эффективности комплексной химиотерапии меланомы сорафенибом, карбоплатином и паслитакселом (СКП). Повышенная экспрессия VEGF-R2 ассоциируется с положительным откликом на

лечение СКП, в то время как высокий уровень ERK  $\frac{1}{2}$  связан с резистентностью опухоли к препаратам. Увеличенный уровень экспрессии ERK  $\frac{1}{2}$  является сам по себе независимым предиктором плохой выживаемости и фактором большей агрессивности опухоли [10].

· **MGMT** – маркер, экспрессия которого предсказывает эффективность лечения меланомы дакарбазином и темозоломидом – двумя лучшими на сегодняшний день лекарствами для системной монокимиотерапии меланомы. Уровень экспрессии маркера, определённый количественным РВ ПРЦ, коррелирует значительно с положительным откликом на препараты, временем прогрессии и общим выживанием. Отмечена также корреляция с глубиной инвазии по Бреслову в случае первичной меланомы. В целом, уровень экспрессии MGMT-маркера связан со стабилизацией болезни и прогнозом для пациентов, получающих монотерапию дакарбазином или темозоломидом при развитой миеломе [1].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Augustine C. K., Yoo J. S., Potti A. et al. Genomic and molecular profiling predicts response to temozolomide in melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – V. 15. – № 2. – P. 502–510.
2. Bernal J. A., Hernandez A. p53 stabilization can be uncoupled from its role in transcriptional activation by loss of PTTG1 /securing // *J. Biochem.* – 2007. – V. 141. – № 5. – P. 737–745.
3. Busch C., Geisler J., Lillehaug J. R. et al. MGMT expression levels predict disease stabilisation, progression-free and overall survival in patients with advanced melanomas treated with DTIC // *Eur J. Cancer* – 2010. – V. 46. – № 11. – P. 2127–2133.
4. Deichmann M., Benner A., Bock M. et al. S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – V. 17. – № 6. – P. 1891–1896.
5. Faries M. B., Gupta R. K., Ye X. et al. A Comparison of 3 tumor markers (MIA, TA901C, S100B) in stage III melanoma patients // *Cancer Invest.* – 2007. – V. 25. – № 5. – P. 285–293.
6. Goto Y., Koyanagi K., Narita N. et al. Aberrant fatty acid-binding protein-7 gene expression in cutaneous malignant melanoma // *J. Invest. Dermatol.* – 2010. – V. 130. – № 1. – P. 221–229.
7. Helfrich I., Edler L., Sucker A. et al. Angiopoietin-2 levels are associated with disease progression in metastatic malignant melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – V. 15. – № 4. – P. 1384–1392.
8. Horst B., Gruvberger-Saal S. K., Hopkins B. D. et al. Gab2-mediated signaling promotes melanoma metastasis // *Am. J. Pathol.* – 2009. – V. 174. – № 4. – P. 1524–1533.
9. Jeffs A. R., Glover A. C., Slobbe L. J. et al. A gene expression signature of invasive potential in metastatic melanoma cells // *PLoS One* – 2009. – V. 4. – № 12. – e 8461. – 11 P.
10. Jilaveanu L., Zito C., Lee S. J. et al. Expression of sorafenib targets in melanoma patients treated with carboplatin, paclitaxel and sorafenib // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – V. 15. – № 3. – P. 1076–1085.
11. Kashani-Sabert M., Rangel J., Torabian S. et al. A multi-marker assay to distinguish malignant melanomas from benign nevi // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2009. – V. 106. – № 15. – P. 6268–6272.
12. Ladstein R. G., Bachmann I. M., Straume O. et al. Ki-67 expression is superior to mitotic count and novel proliferation markers PHH3, MCM4 and mitotin as a prognostic factor in thick cutaneous melanoma // *BMC Cancer.* – 2010. – V. 10. – P. 140. – 15 P.
13. Li J., Martinka M., Li G. Role of ING4 in human melanoma cell migration, invasion and patient survival // *Carcinogenesis.* – 2008. – V. 29. – № 7. – P. 1373–1379.
14. Logozzi M., De Milito A., Lugini L. et al. High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients // *PloS One* – 2009. – V. 4. – № 4. – e 5219. – 10 P.
15. McCarthy M. M., Pick E., Kluger Y. et al. HSP90 as a marker of progression in melanoma // *Ann. Oncol.* – 2008. – V. 19. – № 3. – P. 590–594.
16. Meyer S., Vogt T., Landthaler M. et al. Cyclooxygenase 2 (COX2) and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPARG) Are Stage-Dependent Prognostic Markers of Malignant Melanoma // *PPAR Res.* – 2009. – P. 848645. – 11 P.
17. Paschen A., Sucker A., Hill B. et al. Differential clinical significance of individual NKG2D ligands in melanoma: soluble ULBP2 as an indicator of poor prognosis superior to S100B // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – V. 1. – № 16. – P. 5208–5215.
18. Rangel J., Torabian S., Shaikh L. et al. Prognostic significance of nuclear receptor coactivator-3 overexpression in primary cutaneous melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V. 24. – № 28. – P. 4565–4569.
19. Rangel J., Nosrati M., Leong S. P. et al. Novel role for RGS1 in melanoma progression // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2008. – V. 32. – № 8. – P. 1207–1212.

20. Rangel J., Nosrati M., Torabian S. et al. Osteopontin as a molecular prognostic marker for melanoma // *Cancer*. – 2008. – V. 112. – № 1. – P. 144–150.
21. Reschke M., Mihic-Probst D., van der Horst E. H. et al. HER3 is a determinant for poor prognosis in melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – V. 14. – № 16. – P. 5188–5197.
22. Schmidt H., Johansen J. B., Sjoegren P. et al. Serum YKL-40 predicts relapse-free and overall survival in patients with American Joint Committee on Cancer stage I and II melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – V. 10. – № 5. – P. 798–804.
23. Schultz J., Ibrahim S. M., Vera J. et al. 14-3-3sigma gene silencing during melanoma progression and its role in cell cycle control and cellular senescence // *Mol. Cancer*. – 2009. – V. 30. – № 8. – P. 53–65.
24. Wang Y., Dai D. L., Martinka M. et al. Prognostic significance of nuclear ING3 expression in human cutaneous melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2007. – V. 13. – № 14. – P. 4111–4116.
25. Winnepenninckx V., Lazar V., Michiels S. et al. Gene expression profiling of primary cutaneous melanoma and clinical outcome // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – V. 98. – № 7. – P. 472–482.
26. Xu X. Z., Garcia M. V., Li T. Y. et al. Cytoskeleton alterations in melanoma: aberrant expression of cortactin, an actin-binding adapter protein, correlates with melanocytic tumor progression // *Mod. Pathol.* – 2010. – V. 23. – № 2. – P. 187–196.

*Г. П. Пеклина,*

*доктор медицинских наук, профессор,  
директор Одесского медицинского института,  
Международный гуманитарный университет*

## **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ЕЁ ЗНАЧЕНИЕ В МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ**

Термин «гериатрия» (от греческого слова *geron* – старик) впервые был предложен Насером в 1909 году, хотя в наблюдениях Гиппократы находили предположения, что людей пожилого и старческого возраста следует лечить иначе, чем молодых людей. Людей старше 60 лет подразделяют на пожилых (от 60 до 74 лет), старых (от 75 до 89 лет) и долгожителей (от 90 лет и старше).

При проведении лекарственной терапии различных заболеваний пожилых и старых людей вследствие возрастных изменений органов и систем увеличивается процент токсических проявлений кумуляции препаратов, нежелательное биологическое воздействие лекарственных средств на организм и взаимодействие между отдельными препаратами со стойкой повышенной чувствительностью к препарату, которым лечились длительное время [7]. Ученые выделяют несколько основных причин развития побочных реакций у пожилых больных:

1) неадекватная клиническая оценка состояния пожилого человека, так как основное заболевание часто сопровождается неспецифическими симптомами;

2) преувеличенная доза препарата (часто в результате настойчивых просьб пожилых больных или при неправильном лечении);

3) неадекватный контроль за длительной терапией [2];

4) нарушение фармакокинетики, фармакодинамики и взаимодействия лекарственных средств [1];

5) пожилые больные часто не соблюдают режим применения лекарств. Установлено, что особенность реагирования на лекарственные средства людей пожилого и старческого возраста заключается в повышенной чувствительности старческого организма к лекарствам, действующих на них сильнее и оказывающихся более токсичными. Поэтому и очевидна неразрывная связь гериатрии с дозой лекарства. Приведенные в Фармакопее и различных справочниках средние тера-