

Красникова Ксения Алексеевна

лаборант-исследователь, бакалавр

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Ачилов Атабег Батырович

магистрант, младший научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

Балацюк Елена Валерьевна

канд. мед. наук, младший научный сотрудник

Научно-исследовательский центр фундаментальных
и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный
педагогический университет им. И.Н. Ульянова»

г. Ульяновск, Ульяновская область

врач-патологоанатом

ГУЗ Центральная городская клиническая больница,

г. Ульяновск, Ульяновская область

DOI 10.31483/r-112040

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

***Аннотация:** в обзоре приводится анализ диагностических и прогностических биомаркеров меланомы и невусов, которые применяются для дифференциальной диагностики опухоли кожи.*

***Ключевые слова:** меланома, иммуногистохимия, биомаркеры, диагностика онкозаболеваний.*

Меланоцитарные опухоли кожи – опухоли из трансформированных меланоцитов клеток меланогенной системы кожи человека. Меланоцитарные опухоли кожи (МОК) можно классифицировать как доброкачественные (невусы) и злокачественные опухоли (меланома). Меланома кожи является одной из наиболее агрессивно протекающих форм злокачественных новообразований человека [7], характеризуется высоким метастатическим потенциалом. Дифференциация доброкачественных и злокачественных МОК представляет собой серьезную проблему для современных патологоанатомических лабораторий по причине неоднозначной микроскопической картины, отсутствия единых критериев, что снижает диагностическую точность. В то время как правильно поставленный диагноз имеет решающее значение, поскольку меланома хорошо излечима при обнаружении в 86% случаев на ранних стадиях развития заболевания, тогда как на стадии метастазирования крайне трудно поддается терапевтическому лечению [15]. На сегодняшний день среди патологоанатомов одним из наиболее успешных инструментов для диагностики меланомы и выявления ее метастазов является иммуногистохимия [8].

Иммуногистохимия (ИГХ) – метод в гистологической практике, основанный на взаимодействии антиген-антитело с целью обнаружения локализации специфических антигенов в фиксированных формалином и залитых в парафин тканях (FFPE) [14]. Результаты окрашивания представляются в полуколичественном виде и имеют важное диагностическое и прогностическое значение, особенно при опухолях кожи, лимфомах и обнаружении инфекционных микроорганизмов. Для уточнения диагноза и дифференциальной диагностики меланомы обращают внимание на экспрессию таких маркеров как: Vimentin, protein

S100 (A4), HMB-45, Mart-1/ Melan-A (A103), Tyrosinasa, MITF, PRAME, BRAF^(V600E), SOX-10 [1; 8; 9; 12]. Также часто используют прогностические маркеры: Ki67, p16, CD117(C-kit), p53, E-кадгерин [6; 8].

S100 – цитоплазматический белок с молекулярной массой 21 кДа, участвует в регуляции клеточного цикла, дифференцировке и процессах взаимодействия цитоскелета с ядерной мембраной. Его основная особенность заключается в способности связывать кальций. Этот белок экспрессируется шванновскими клетками, гистиоцитами, адипоцитами, хондроцитами, меланоцитами и др. Повышение экспрессии белка S100 в периферической крови говорит о повышении активности клеток, вырабатывающих этот белок. Выявлена связь между стадией меланомы и уровнем повышения S100 в крови [5]. Высказано предположение, что интенсивность иммуноокрашивания белка S100 обратно пропорциональна количеству меланина [11]. Внутридермальные невусы и ювенильные меланомы положительны по белку S100, тогда как голубой невус содержат его меньше или не содержат вообще. Белок S100 широко распространен среди меланоцитарных опухолей, а также является очень важным диагностическим индикатором злокачественной меланомы. Обнаружение белка S100 используют для дифференцировки низкодифференцированной злокачественной меланомы от опухолей неясного гистологического генеза, для обнаружения микрометастаз меланомы в лимфатических узлах и других органах [2] в то же время при меланоме отмечается негативная реакция к белку S100 в областях обширного некроза. Позитивная реакция к белку S-100 является наиболее чувствительным маркером для дифференцировки опухолей меланоцитарного происхождения с чувствительностью 97–100%. Потеря экспрессии S100 в жизнеспособных опухолевых клетках гораздо чаще встречается при метастатических поражениях, но также наблюдалась в редких случаях первичной меланомы [4].

HMB-45 (human melanoma black-45) – широко используемый иммуногистохимический маркер для выявления первичной, а также метастатической меланомы. В иммуногистохимических исследованиях HMB-45 реагирует с клетками

меланомы, клетками соединительного невуса и меланоцитами, но обычно не реагирует с меланизированными нативными меланоцитами или с клетками интрадермального невуса [2]. Ген HMB-45 кодирует белок GP100 с молекулярной массой 10 кДа, который локализуется на внутренней мембране премеланосом 1, 2, 3-го типов и обнаруживается моноклональным антителом HMB-45. HMB-45 менее чувствителен, чем Melan A [10], коррелирует с продукцией меланосом и, следовательно, с меланоцитарным происхождением HMB-45-положительных клеток. HMB-45 сопряжен с факторами, которые стимулируют пролиферацию меланоцитов и продукцию меланосом [11].

Ген *Melan A/MART-1* (Melanoma Antigen Recognized by T-cells 1) кодирует белок молекулярной массы 20–22 кДа, связанный с эндоплазматическим ретикуломом и премеланосомами, распознаваемый T-лимфоцитами. Гликопротеин Melan A/MART-1 локализуется на внутренней мембране премеланосом 1, 2, 3-го типов. Melan A/MART-1 является более специфичным маркером, чем белок S-100 и HMB-45, поэтому его включают в стандартную панель для типирования меланом [10]. Сообщалось, что помимо окрашивания меланоцитов Мелан-А окрашивает меланофаги [3].

SOX-10 (member of the sex-determining region Y-related HMG-box family) – белок, кодируемый геном на 22-й хромосоме (22q13.1), является ядерно-транскрипционным фактором, участвующим в регуляции миграции клеток нервного гребня на этапах эмбриогенеза, в дифференцировке клеток меланоцитарной линии. Экспрессия ядерного белка SOX-10 сохраняется в клетках с признаками глиальной и шванновской дифференцировки, миоэпителиальных клетках слюнных, бронхиальных, эккринных и молочных желез, а также наблюдается в тучных клетках различных тканей и органов, как в ядре, так и в цитоплазме. Исследованиями последних лет показано, что SOX-10 является более специфичным и чувствительным маркером меланом [3] обычного, веретенообразного и десмопластического подтипов по сравнению с протеином S-100. Рутинно используемые маркеры меланомы HMB-45 и Melan A/MART-1 в десмопластической мела-

номе выявляются в 10% случаев, в то время как чувствительность и специфичность SOX-10 для определения десмопластической меланомы составляет до 98% [16].

MiTF (Microphthalmia-associated Transcription Factor) – известен, как основной белок класса E петли спирали 32 или bHLH32, кодируемый геном MITF. Член семейства транскрипционных факторов микрофтальмии, регулирующих гены, которые кодируют ферменты меланогенеза. Является ведущим регуляторным меланоцитарным ядерным белком, регулирующим экспрессию белков: тирозиназы и связанного с тирозиназой белка TYRP1 (Tyrosinase-related protein 1), а также MART-1, GP-100. Высокая экспрессия MiTF наблюдается в 81–100% меланом, однако экспрессия часто отрицательна в случае десмопластических и веретенообразных клеток невусов и меланомы.

Ядерный антиген *Ki-67* впервые описан Gerdes и соавторами в 1983 году, состоит из двух полипептидных цепей с молекулярной массой 345 и 395 кДа. Ki-67-димерная молекула, имеющая тесную связь с 10-й хромосомой, конкретная роль этого протеина в процессе клеточного деления до сих пор точно не выяснена. Экспрессия Ki-67 позволяет выделить опухолевые клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, на всём его протяжении [4]. Ki-67 отсутствует только в G₀-периоде интерфазы. Активно пролиферирующие опухолевые клетки представляют собой «фракцию роста» новообразования, так как является ведущим фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Это одна из наиболее важных характеристик фенотипа опухоли, в значительной степени определяющая скорость роста новообразования, риск метастазирования, потенциальный ответ на лечебные мероприятия и исход онкологического заболевания [15], в связи с этим необходимы прогностические маркеры для оценки роста опухоли и одним из таких маркеров является Ki-67.

Таким образом, потребность в высокочувствительных и специфичных маркерах меланомы требует должного внимания. Высокочувствительные и высокоспецифичные биомаркеры улучшат практику клинической патологии и ведения

пациентов, с целью добиться лучших результатов при лечении пациентов с меланомой.

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).

Список литературы

1. Вишневская Я.В. Современная гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика меланомы кожи / Я.В. Вишневская, А.М. Строганова, А.И. Сендерович [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №4 (52). – С. 74–75. EDN PBSDSJ

2. Палкина Н.В. Профилирование экспрессии генов в диагностике меланомы: проблемы и перспективы / Н.В. Палкина, Т.Г. Рукша, В.А. Хоржевский [и др.] // Архив патологии. – 2022. – №84 (2). – С. 64–71. DOI 10.17116/patol20228402164. EDN OBUSMX

3. Dass S.E. Comparison of SOX-10, HMB-45, and Melan-A in Benign Melanocytic Lesions / S.E. Dass, T. Huizenga, M. Farshchian, D.R. Mehregan // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2021. №14. P. 1419–1425.

4. Hessler M. Melanoma Biomarkers and Their Potential Application for In Vivo Diagnostic Imaging Modalities / M. Hessler, E. Jalilian, Q. Xu [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. 2020. №21 (24). P. E9583.

5. Jury C.S. Rising levels of serum S100 protein precede other evidence of disease progression in patients with malignant melanoma / C.S. Jury, E.J. McAllister, R.M. MacKie // Br J Dermatol. 2000. №143 (2). P. 269–74.

6. Karabağ S. The importance of p16 and CD117 expression in melanocytic lesions / S. Karabağ, A. Isal Arslan // ADYÜ Sağlık Bilimleri Derg. 2021. №7 (2). P. 113–119.

7. Knackstedt T. Malignant melanoma: diagnostic and management update / T. Knackstedt, R.W. Knackstedt, R. Couto, B. Gastman // Plast Reconstr Surg. 2018. №142 (2). P. 202–216.

8. Lam G.T., Prabhakaran S., Sorvina A. et al. Pitfalls in Cutaneous Melanoma Diagnosis and the Need for New Reliable Markers. *Mol Diagn Ther* 27, 49–60 (2023). <https://doi.org/10.1007/s40291-022-00628-9>. EDN WARFJJ
9. Lezcano C. Comparison of Immunohistochemistry for PRAME With Cytogenetic Test Results in the Evaluation of Challenging Melanocytic Tumors / C. Lezcano, A.A. Jungbluth, K.J. Busam // *Am J Surg Pathol*. 2020. №44 (7). P. 893–900. DOI 10.1097/PAS.0000000000001492. EDN MCCSZO
10. Quilaqueo N. Immunohistochemical markers in the differential diagnosis of melanoma and nevus in humans / N. Quilaqueo [et.al.] // *Int. J. Morphol*. 2021. №39 (5). P. 1509–1515.
11. Ricci C., Dika E., Ambrosi F., Lambertini M., Veronesi G., Barbara C. Cutaneous Melanomas: A Single Center Experience on the Usage of Immunohistochemistry Applied for the Diagnosis. *Int. J. Mol. Sci*. 2022. 23. 5911. <https://doi.org/10.3390/ijms23115911>. EDN MVENUV
12. Rusu S. Immunohistochemistry as an accurate tool for the assessment of BRAF V600E and TP53 mutations in primary and metastatic melanoma / S. Rusu [et.al.] // *Mol Clin Oncol*. 2021. №15 (6). P. 270.
13. Saleem A. Immunohistochemistry in melanocytic lesions: Updates with a practical review for pathologists / A. Saleem, N. Saisindhu, S. Raghavan Shyam // *Seminars in Diagnostic*.
14. Schacht V. Basics of Immunohistochemistry / V. Schacht, J.S. Kern // *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. T. 135. №3. P. 1–4.
15. Wandler A. Automated quantification of Ki67/MART1 stains may prevent false-negative melanoma diagnoses / A. Wandler, E. Spaun, T. Steiniche, P.S. Nielsen // *J Cutan Pathol*. 2016. T. 43. P. 956–962.
16. Willis B.C. SOX10: a useful marker for identifying metastatic melanoma in sentinel lymph nodes / B.C. Willis, G. Johnson, J. Wang, C. Cohen // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015. №23 (2). P. 109–12.