

Джаныбекова И.А.

## НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Dzhanybekova I.A.

## NEOPLASTIC MARKERS AND CELL RECEPTORS

УДК:616.155.392-0.36.11

*Неопластические маркеры и клеточные рецепторы имеют современную актуальность для скрининга населения на носительство опухоли, в качестве прогностического критерия, при оценке клинической стадии и мониторинга терапии. Выделяются 3 группы НМ: первичные опухоле-ассоциированные; вторичные опухоле-продуцируемые (специфические и неспецифические), вторичные опухоле-индуцируемые. Однако одно и тоже вещество может образовываться как нормальными, так и опухолевыми клетками.*

*Neoplastic markers (NM) and cell receptors are modern, actual for assessment population's tumor, as prognostic criteria, for assessment clinical stage and monitoring therapy. 3 groups NM may be: tumor-associated, second tumor-producing (specific and not specific), second tumor-inducing. Normal and tumor cells may producing the same component.*

Неопластическими маркерами (НМ), согласно литературным источникам, могут быть белки, биологически активные пептиды, гормоны, ферменты, метаболиты, ответно образующимися опухолевыми или нормальными клетками при развитии новообразовательного процесса. НМ образуются в биологических жидкостях организма, используются для скрининга населения на носительство опухоли, в качестве прогностического критерия, при оценке клинической стадии и мониторинга терапии, для ранней диагностики предрецидивных состояний специфической патологии. Выделяются 3 группы НМ: первичные опухоле-ассоциированные; вторичные опухоле-продуцируемые (специфические и неспецифические), вторичные опухоле-индуцируемые. Однако одно и тоже вещество может образовываться как нормальными, так и опухолевыми клетками. При воспалительных патологиях отмечается неспецифическое, незначительное увеличение этих маркеров, иногда не определяемое на ранних стадиях.

Очень часто используются в клинических целях онкофетальные или эмбриональные белки, которые обнаруживаются во внутриутробном периоде. После рождения они исчезают и практически не определяются или выявляются в очень малых количествах. Приводим некоторые примеры из литературы. Карциноэмбриональный антиген (КЭА) – ГП с ММ=150-300 кД и углеводной частью 45-57% ММ (при раке прямой кишки). Альфа-фетопротейн (АФП) - ГП, по структуре близкий к альбумину с молекулярной массой (ММ) 61-70кД и углеводной частью 5% ММ, являющийся нормальным сывороточным эмбриональным белком, синтезируемым в печени, желточном мешке, желудочно-кишечном тракте и выделяемым в кровь.

Во время внутриутробного периода и эмбриогенеза содержание этого белка максимально, а после рождения и в течении первого года жизни синтез и секреция его резко снижаются, концентрация АФП в крови резко повышается при раке печени. Бета-хорионический гонадотропин (БХГТ) – плацентарный ГП с ММ=45кД, максимально повышается к 12-нед беременности и используется как тест на беременность; опухоли яичников и семенников характеризуются высоким содержанием БХГТ, в некоторых случаях только бета-субъединицы; высокая иммунореактивность бета-субъединицы ХГТ позволяет диагностировать наследственную и sporadicкую заболеваемость и проводить мониторинг лечения, БХГТ в ЦСЖ позволяет отслеживать ЦНС-рецидивы. [1-5]

Дифференцировочные антигены также могут быть НМ. Они являются органо - и опухоле-специфическими ГП лимфоцитов (тканевый полипептидный антиген, тканевый специфический полипептидный антиген и др.), выявляемые МКА. PSA – простатспецифический АГ при доброкачественных и недоброкачественных новообразованиях предстательной железы. Гормоны и их рецепторы (эстрогены и андрогены, паратгормон, кальцитонин, гормон роста, инсулин, глюкагон, АКТГ, катехоламины, серотонин) – НМ эндокринных желез. Они широко применяются в клинике. После хирургического лечения их определение в каждом конкретном случае позволяет индивидуализировать показания к ХТ. Нейронспецифическая енолаза – при раке легких, цитокератин – при раке бронхов, катепсин Д – при разных многих опухолях при низкой выживаемости, сериновая протеаза – активатор плазминогена урокиназного типа – активирует металлопротеазы и коррелирует с неблагоприятным исходом, белки острой фазы воспаления – ферритин, церулоплазмин, гаптоглобин, СРБ, изоформы ЛДГ, креатинкиназы, также НМ – цитокератины, нейрофиламенты, глиальный фибриллярный кислотный протеин, десмин, виментин.

Приводим различные типы мембранных АГ разных стадий созревания как доказательство их ГП природы с приведением их ММ. АГ Т-лимфоцитов, выраженные на всех этапах дифференцировки: АГ СД2 с ММ=47тыс-50 тыс, СД5 с ММ=67 тыс, СД7 с ММ= 41 тыс, СД6 с ММ=120 тыс, то есть иммунопреципитируют ГП с разной ММ. Антигены тимоцитов, экспрессированные на всех стадиях дифференцировки: АГ СД38 - ГП с ММ=45 тыс, связан с  $\beta_2$ -микроглобулином, экспрессированный

на активированных Т- клетках. Маркеры ранних тимоцитов: рецептор трансферрина с ММ=95тыс (интегральный мембранный ГП), имеющий прямую корреляционную связь с пролиферирующим клеточным пулом, важный культуральный клеточный компонент *in vitro* для растущих клеток; АГ Thy-1, обнаруженный в тимусе и ткани головного мозга впервые в 1964 г., однако стволовые полипотентные клетки этот АГ не имеют, ММ=18тыс-25 тыс за счет видовых различий числа углеводов. По строению АГ Thy-1 антиген близок к молекуле-предшественнице, общей для суперсемейства Ig, включающего и антиген гистосовместимости, на основании структурного сходства ГП из мозга беспозвоночных и позвоночных. Экспрессия АГ Thy-1 на клетках головного мозга очень важна. У 19-20 нед эмбриона человека в мозге обнаружены «следы» АГ Thy-1, у 26-28 нед плода содержание АГ как у взрослого человека. Thy-1 антиген в большом количестве в сером веществе определяется и практически его нет в белом веществе мозга у разных видов животных и человека. В коре большого мозга, хвостом ядре, таламусе, гипоталамусе, среднем мозге – наибольшее количество АГ, в мозжечке, мосте мозга, продолговатом и спинном мозге – наименьшее. Межклеточное взаимодействие в нервной и в иммунных системах – приоритетная функциональная роль АГ Thy-1. Характерен для ОЛЛ - общего, нулевого, пре-В-субвариантов. Маркеры кортикальных тимоцитов: ГП первого кластера дифференцировки, АГ СД4 и СД8. 25% Т-ОЛЛ имеет схожий фенотип лейкоэмических клеток с кортикальными тимоцитами, ассоциированный с  $\beta_2$ -микроглобулином ГП природы (ММ=43-49тыс). Маркеры зрелых Т-лимфоцитов: ГП с ММ=20тыс, 25-28тыс (комплекс Т3/Тi). Т-ОЛЛ имеет АГ СД3. Антигены отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов: АГ СД4 (Т4/Leu3) (ММ=62тыс) и СД8(Т8/Leu2) регулируют продукцию Ig В-клетками и связываются с бластами Т-ОЛЛ. Маркеры активированных Т-лимфоцитов: АГ с ММ=105тыс на клеточной поверхности: рецепторы для интерлейкина-2, инсулина, трансферрина, факторов роста, HLA-Dr- АГ и др. появляются при стимуляции лимфоцитов, а также СД4+ и СД8+-субпопуляции, преимущественно на лейкоэмических клетках.

Антитела, циркулирующие в крови и других биологических жидкостях, представлены белковыми молекулами Ig. Молекула Ig состоит из двух пар легких (с ММ=22.5тыс) и тяжелых (с ММ=50тыс) цепей. Моноклональная экспрессия Ig характерна для злокачественного клона В-лимфоцитов. Самые ранние В-клетки не имеют Ig, на них в основном экспрессированы Ia-подобные АГ и некоторые В-ОЛЛ-АГ. На этой стадии дифференцировки начинается формирование гена тяжелой цепи Ig из его фрагментов.

На следующем этапе дифференцировки В-клеток начинается экспрессия cALL- антигена. Затем на очередном этапе дифференцировки в цитоплазме пре-В-клеток появляется  $\mu$ -цепь Ig. Специфическим маркером В-клеток является также рецептор к эритроцитам мыши. Он представляет собой комплекс фосфатидилэтаноламина с ГП и альбумином.

Антигены В-клеток, экспрессированные на всех стадиях дифференцировки: МКА ВА-1 реагируют преимущественно со злокачественными клетками различных стадий дифференцировки В-клеток. АГ представляет собой CR, прикрепленную к поверхности клетки через молекулу белка. МКА ОКВ2 обнаруживаются у всех пациентов с общим ОЛЛ.

Антиген BL1 является гликолипидом. Он экспрессирован на клетках эмбриональной печени, на клетках костного мозга, гранулоцитах и эпителиальных клетках. Он представлен на клетках большинства пациентов общим ОЛЛ. Антиген Вр35 с ММ=35тыс – фосфопроteid, обнаружен на клетках, экспрессирующих cALL- антиген.

МКА В4 с ММ=40тыс, его экспрессия увеличивается при активации В-клеток и исчезает на конечной стадии дифференцировки В-клеток, обнаруживается на всех лейкозных клетках, происходящих из ранних В-лимфоцитов, относится к кластеру СД19. МКА HLB1 реагируют с бластами пре-В-ОЛЛ, с трансформированными вирусом Эпштейна-Барр нормальными В-клетками. МКА ИКО-12 с ММ=150тыс экспрессирован на бластах пациентов Ia-ОЛЛ, общего ОЛЛ, пре-В-ОЛЛ, В-ОЛЛ.

Антиген BL2 с ММ=68тыс экспрессирован на клетках эмбриональной печени, на клетках КМ. МКА LN2 экспрессируется у пациентов с общим ОЛЛ, пре-В-ОЛЛ, В-ОЛЛ, может быть предшествующей формой Ia-подобных молекул АГ. HLA-антигены II класса (Ia-подобные, Dr-антигены) с ММ=29тыс и 34тыс экспрессированы на В-клетках всех стадий дифференцировки. Они являются серологически полиморфными АГ гистосовместимости, в периферической крови здоровых лиц они экспрессированы на В-лимфоцитах, моноцитах и активированных Т-лимфоцитах. Ia-подобные антигены являются доминирующим компонентом мембраны ранних предшественников миелоидных клеток, играют важную роль в регуляции пролиферации предшественников гемопоэтических клеток, широко используются в диагностике лейкоемий как дополнительный маркер ранних предшественников гемопоэтических клеток. МКА P1153/3 – ГП с ММ=20тыс, которые реагируют с человеческими пре-В-лимфоцитами, лимфобластами В-клеточных и нулевых ОЛЛ, клетками нейро-, ретино-, медулло-, глиобластомы и эмбриональным головным мозгом, АГ не обнаруживается на поверхности клеток у пациентов Т-ОЛЛ, в ткани мозга взрослых людей и в крови в норме. АГ СД158 - рецептор к антигенам

гистосовместимости HLA, регулирует цитотоксическую активность NK-клеток при взаимодействии с соответствующими аллелями HLA-C. Этот кластер включает в себя 4 различные молекулы (p58.1, p50.1, p58.2, p50.2), оказывающие ингибирующее (p58.1, p58.2) и активирующее (p50.1, p50.2) действие. По молекулярной структуре AG CD158 принадлежит к суперсемейству иммуноглобулинов. AG CD161 - трансмембранный гликопротеин типа II, гомодимер с ММ=80кД, экспрессирован на большей части NK-клеток и субпопуляции Т-лимфоцитов, главным образом клетках памяти. На секции нелинейных AG появились новые кластеры: CD148, CDw149, CDw150. AG CD148 - трансмембранный гликопротеин типа I с ММ=240-260кД. Внеклеточная часть молекулы состоит из 10 доменов, гомологичных фибронектину типа III. AG CD148 широко распределен по клеткам различных тканей, обнаруживается на гранулоцитах, моноцитах, активированных Т-лимфоцитах, дендритических и нервных клетках, тромбоцитах, фибробластах. Предполагается, что AG CD148 принимает участие в контактном торможении клеток.

AG CDw150 принадлежит к семейству иммуноглобулинов. Антитела CDw150 оказывают костимулирующее действие на пролиферацию и продукцию иммуноглобулинов В-лимфоцитами, а также могут вызывать повышение продукции  $\gamma$ -интерферона. AG CDw150 - одноцепочечный трансмембранный ГП типа I с ММ=65-85кД. Цитоплазматическая часть содержит участок фосфорилирования тирозина и серина/треонина. Лигандами AG CDw150 является тирозиновая и сериновая/треониновая киназа, тирозиновая фосфатаза, а также сама молекула CDw150. AG CDw150 экспрессирован на тимоцитах, CD45RO+ субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоцитах, дендритических и эндотелиальных клетках.

На тромбоцитарной секции был описан единственный новый AG CD151. Некоторые антитела этого кластера вызывают гомотипическую агрегацию антигенположительных клеток, а также активацию тромбоцитов. AG CD151 экспрессирован на клетках эндотелия, тромбоцитарных мегакариоцитах и эпителиальных клетках. AG CD151 принадлежит к семейству тетраспанов-белков, пронизывающих мембрану четырежды.

К Т-клеточным маркерам добавлены новые AG CD152, CD153, CD154. AG CD152 принадлежит к семейству иммуноглобулинов. AG CD153 - лиганд AG CD30 и относится к семейству TNF. AG CD154 выполняет функцию лиганда для AG CD40, экспрессированного на В-клетках, и взаимодействие между ними служит сигналом для переключения В-лимфоцита с синтеза антител класса IgM на антитела изотипа IgG. Дефект в структуре молекулы CD154 приводит к возникновению общей вариабельной иммунной недостаточности с гипер-IgM. AG CD154 принадлежит к семейству TNF.

Были представлены 3МКА: Sy32(Sialyl-Lewis x), Sy41 (CD15s), Sy51(Sialyl-Lewis a) по реактивности МКА с углеводными антигенами.

Была значительно расширена секция эндотелиальных AG. Так, AG CD147 выполняет роль индуктора металлопротеиназы внеклеточного матрикса. Молекула CD147 участвует в межклеточной адгезии. У больных ревматоидными и реактивными артритом на поверхности нейтрофилов увеличивается представленность AG CD147, который экспрессирован на всех лейкоцитах, эритроцитах, тромбоцитах, эндотелиальных клетках, имеет ММ=55-65кД, относится к суперсемейству иммуноглобулинов, молекула CD147 отличается сильной гликозилированностью, более 50% ее массы составляют N-связанные гликаны.

На миелоидной секции были выделены кластеры CD114, CD155, CD156, CD163. Так, AG CD114 - рецептор колониестимулирующего фактора гранулоцитов, он относится к семейству цитокиновых рецепторов класса I, при этом внеклеточная часть CD114 состоит из иммуноглобулиноподобного домена, гомологичного цитокиновому рецептору и 3 доменов фибронектина типа III. AG CD114 экспрессирован на всех стадиях дифференцировки гранулоцитов, на моноцитах и на зрелых тромбоцитах, сильно гликозилирован с ММ=130кД, являясь специфическим регулятором миелоидной пролиферации и дифференцировки. У некоторых пациентов, страдающих острой врожденной нейтропенией, обнаружены мутации в гене, кодирующем CD114, поэтому он является возможной мишенью для восстанавливающего лечения после курса химиотерапии. AG CD155 относится к иммуноглобулиновому семейству и выполняет функцию рецептора полиовируса. AG CD156 принадлежит к семейству белков дисинтегринов и металлопротеиназ ADAM (a disintegrin and metalloprotease), AG экспрессирован на нейтрофилах и моноцитах, представляет собой трансмембранный белок типа I с ММ=69кД, предполагается участие AG в процессах выхода лейкоцитов из кровеносного русла в воспалительные очаги. AG CD163 имеет ММ=110кД, экспрессирован на тканевых макрофагах и относится к семейству сквенджер-рецепторов.

Среди цитокиновых рецепторов был представлен: AG CD132, который является общей  $\gamma$ -цепью ряда цитокиновых рецепторов (IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R, IL-15R). В частности, AG CD132 в комплексе с AG CD25 и CD122 образуют высокоаффинный рецептор для IL-2. При связывании с лигандом происходит фосфорилирование тирозина AG CD132. Мутация в гене, кодирующем AG CD132, вызывает X-сцепленный острый комбинированный иммунодефицит, характеризующийся отсутствием Т- и NK-клеток, ММ=65-70кД. Экспрессия: Т-, В-, NK-клетки, моноциты, нейтрофилы.

AG CD134 принадлежит к семейству рецептора фактора некроза опухоли TNF и является чело-

веческим гомологом крысиного АГ ОХ40. АГ СД135 – рецептор фактора роста для ранних гемопоэтических предшественников, относится к семейству рецептора тирозинкиназы.

АГ СДw136 имеет альтернативное название – рецептор макрофагстимулирующего протеина, участвует в индукции миграции, морфологических изменений и пролиферации, относится к семейству рецептора тирозинкиназы. АГ СДw137 является трансмембранным белком типа I, относящимся к семейству рецептора TNF, экспрессия: активированные Т-лимфоциты.

СД56 (NKH-1-антиген, Leu-19 антиген, N-CAM-изоформа) – ГП с ММ=175-185 кДа с полипептидной цепью из 839 аминокислот.

Внеклеточный участок СД56 состоит из 5 Ig-подобных доменов и 2 доменов, характерных для фибронектина типа III. СД56 экспрессирован на всех лимфоцитах, осуществляющих генетически нерестриктированный лизис клеток-мишеней, в том числе НК, и в нервных клетках. СД56 участвует в межклеточных взаимодействиях в процессе развития нервной системы, играет определенную роль при взаимодействии НК с мишенями.

СД56 (NCAM) – нейронной молекулы адгезии клеток из семейства близкородственно-клеточных поверхностных ГП, играет роль в эмбриогенезе, развитии, контактно-опосредованном взаимодействии между нервными клетками. СД56 экспрессируется на нейронах, астроцитах, Шванновских клетках, НК, активированных Т-лимфоцитах, моноцитах, гранулоцитах В-клетках. Также определяется

при ишемических нарушениях сердца, нейробластоме. У детей с В-ОЛЛ возможна коэкспрессия СД56.

СД9 – мембранный белок-ГП из семейства тетраспанинов, играет роль в клеточной миграции и адгезии, синтезируется многими гематопозитическими и эпителиальными клетками, участвует во многих клеточных процессах, в том числе дифференцировке, адгезии, передаче сигнала, активации и агрегации тромбоцитов, принимает участие в подвижности и метастазировании Оп клеток, обнаружен на поверхности экзосом.

Таким образом, ГП природа опухоленосущих тканей, в том числе гемобластических, позволяет задуматься о необходимости ранней диагностики опухолевой инфильтрации особенно ЦНС-ОЛЛ с использованием ГП-маркеров.[2-7]

#### Литература:

1. Саркисян Г.Г., Булычева Т.И., Карагюлян С.Р. и др. // Гемат. и трансф.-№6, 2004.-с.21-24
2. Aride E.N. //Cancer Detect. Prev .-1988.-Vol.13(3-4). - P.203-212
3. Armour K.L., Parry-Jones D.R., Beharry N. et al.//Blood.-2006.-Vol.107(7).-P.2619-2626
4. Gatta G., Capocaccia R., Stuller C. et al. //J. Clin Oncol.-2005.-Vol.23.-P.3742-3751
5. Geenen M., Cardous-Ubbink M.C., Kremer L.C. et al. // JAMA .-2007.-Vol.297.-P.2705-2715
6. Haybittle J.L. // J. Radiol .-1971.-Vol.44.-P.793-797
7. Yokota S., Hara H., Luo Y., Seon B.K. // Cancer res.-1990.-Vol.50/1.-P.32-37

Рецензент д.м.н., профессор Ниязов Б.С.