Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Минздрава России

Кафедра кардиологии, функциональной диагностики и клинико-лабораторной диагностики ИПО

**Реферат**

Тема: «Иммунологическая диагностика опухолевого процесса, опухолевые маркеры.»

Выполнила: Богданова Ирина Анатольевна

ординатор первого года обучения

кафедры кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики ИПО

Красноярск 2023 г

***Содержание:***

**Введение**

1.Иммуннотерапия опухолей

2. Возможности усиления противоопухолевых реакций Т-клеток

3.Иммунодиагностика опухолей

4. Опухолевые маркеры как дифференцировочные антигены

**ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ**

Это направление в иммуноонкологии по праву связывается с именем американского ученого Розенберга, который впервые использовал введение интерлейкина 2 больным для лечения опухолевой болезни. В настоящее время в этом направлении достигнуты определенные успехи; используются следующие варианты подхода к иммунотерапии опухолей: 1. Использование цитокинов: а) интерлейкина 2; б) интерферонов; в) комбинации цитокинов (ИЛ-2 + гамма-ИНФ; ИЛ-2 + ИЛ-4 + + ИЛ-12; ФНО + ИЛ-2 и др.). Основной недостаток − выраженные побочные эффекты. 2. Использование иммуноцитов: а) лимфокинактивированных клеток (ЛАК); б) ЛАК + цитокинов; в) лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (ЛИО); г) аутолимфоцитотерапии. 3. Использование цитокинов в комбинации с цитостатиками. 4. Аппликационное применение: ЛАК с малыми дозами цитокинов. К опухолям, в отношении которых доказана эффективность иммунотерапии, относятся: 1) меланома; 2) рак почки; 3) неходжкинская лимфома; 4) волосатоклеточный лейкоз; 5) рак прямой кишки; 6) рак яичника; 7) глиома; 8) саркома мягких тканей. Из новых подходов к иммунотерапии опухолей, которые интенсивно разрабатываются во всем мире, можно назвать следующие: 1) введение иммунодоминантного опухолевого пептида в антигенпредставляющие клетки; 2) превращение опухолевой клетки в антигенпредставляющую с помощью трансфекции генов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7, гамма-ИНФ и В7.1. Сегодня в лечении опухолевого больного обязательно должен принимать участие клинический иммунолог.

**Особенности иммунотерапии больных с онкопатологией**

В иммунотерапии больных с онкопатологией можно выделить два принципиально разных подхода: 1) воздействие на иммунную систему больного с целью иммунореабилитации; 2) воздействие на опухоль. Как уже упоминалось, развитие опухоли, как правило, ассоциируется с возникновением тех или иных нарушений в иммунной системе. Следует помнить о влиянии на конкретного онкологического больного, подлежащего лечению, дополнительных факторов, неблагоприятно воздействующих на иммунитет. К ним относятся: 1) стресс; 2) операционная травма; 3) наркоз; 4) возраст; 5) степень радикального удаления опухоли; 6) химиотерапия; 7) лучевая терапия; 8) степень нарушения питания. Эти факторы могут иметь место у конкретного больного как все вместе, так и в различных сочетаниях. Все это нужно учитывать при разработке плана иммунореабилитации. Рекомендации относительно реализации плана иммунореабилитации могут выглядеть следующим образом:

1. До операции: иммуномониторинг − определение иммунного статуса и наличие специфического опухолевого антигена, при необходимости − назначение иммуномодуляторов широкого спектра действия.

2. После операции и химиорадиотерапии: иммуномониторинг (идеально − определение ИЛ-10, ИЛ-6), детоксикация (энтеросорбция, плазмаферез), назначение иммуномодуляторов длительными курсами с учетом иммунограмм.

**Возможности усиления противоопухолевых реакций Т-клеток**

В нашем арсенале имеется много возможностей для усиления противоопухолевых реакций организма: − использование цитокинов; − модификация генов опухолевых клеток; − модификация генов лимфоцитов; − противоопухолевые вакцины; − адъюванты. Наиболее подробно остановимся на адъювантах. Адъюванты – это вещества, которые усиливают иммунную реакцию на чужеродные антигены или собственные опухолеассоциированные антигены. Классическими считаются адъюванты бактериального происхождения, такие как бациллы Кальметта–Герена (БЦЖ) и Cоrynebacterium parvum, вещества, компоненты скелета клеточной стенки бактерий, мурамилдипептид, липид А, димеколат тригалазы, эндотоксин или синтетические компоненты. Эти вещества в качестве адъювантов стимулируют как гуморальную, так и клеточную активную неспецифическую иммунную реакцию. Эти реакции считаются неспецифическими, поскольку они не включают специфическое действие антигена или активацию опухолеспецифических Т-клеток, распознающих опухолеассоциированные или опухолеспецифические антигены. Их эффекты опосредуются вторичными сигналами, источником которых являются цитокины и лимфокины, неспецифически активирующие общую иммунную реакцию организма путем стимуляции макрофагов, естественных киллеров и Т-клеток. К адъювантам также относят цитокины (интерфероны и колониестимулирующие факторы) и факторы роста, которые обладают иммуномодулирующими свойствами и при введении в больших дозах усиливают противоопухолевые реакции. Опыт применения адъювантов в онкологии показал, что некоторые адъюванты эффективны при отдельных формах рака, а другие не обладают терапевтическим действием. Лишь немногие из них действуют как иммуномодуляторы. Это БЦЖ при раке мочевого пузыря, интерферон-альфа при хроническом миелолейкозе и волосатоклеточном лейкозе, левамизол в комбинации с 5-фторурацилом при раке толстой и прямой кишки. Большинство адъювантов действуют лишь в комбинации с другими биотерапевтическими препаратами. Таким образом, накопившиеся сведения о взаимоотношении опухоли и иммунной системы позволяют подходить к биотерапии опухолей на рациональной основе и заранее прогнозировать успех или неудачу планируемого вида лечения.

**ИММУНОДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ**

Иммунодиагностика (ИД) − наиболее разработанная область иммунологии рака, прочно вошедшая в клиническую практику. Она основана на одном из фундаментальных свойств опухоли − сохранении ею направления и уровня дифференцировки клетки-предшественницы. Все антигены, используемые в ИД опухолей, − это дифференцировочные антигены соответствующей нормальной ткани, характеризующие определенный этап ее созревания.Это особенно ярко выражено в иммунофенотипировании гемобластозов, каждая из форм которых в точности соответствует по антигенам клеточной мембраны как бы «замороженной» стадии дифференцировки той или иной ветви кроветворения. Эта закономерность соблюдается настолько четко, что некоторые ранние и быстропреходящие стадии развития лимфоцитов впервые были выявлены и охарактеризованы только благодаря существованию соответствующих острых лейкозов. Так, например, ретровирус Абельсона, вызывающий острый преВ-клеточный лейкоз у мышей, позволил идентифицировать самые ранние стадии развития В-лимфоцита, на которых только начинается рекомбинация D- и J-фрагментов тяжелой (Н) цепи иммуноглобулина (Ig). Точно так же один из характерных антигенных маркеров ранних В-лимфоцитов, так называемый общий антиген острых лимфатических лейкозов человека (CALLA), был вначале обнаружен как специфический лейкозный антиген, а затем найден и в нормальном ряду дифференцировки В-лимфоцита. Результаты иммунофенотипирования лейкозов особенно впечатляющи при анализе острых, морфологически неразличимых гемобластозов, где с помощью иммунофенотипирования можно вычленить острые эритро-, миело- и лимфобластные лейкозы, отличающиеся по прогнозу и схемам лечения. Иммунофенотипирование позволяет также дифференцировать В- и Т-лимфолейкозы, притом находящиеся на разных стадиях дифференцировки. Таким образом, иммунофенотипирование дало бесценный материал для анализа патогенеза гемобластозов и одновременно вошло в их клинику как необходимый и сегодня уже рутинный компонент в диагностике и классификации гематологических новообразований. Едва ли не исчерпывающая полнота знаний в области иммунофенотипирования лейкозов обязана в основном методу гибридом. Именно этот метод, обладающий абсолютной разрешающей способностью в идентификации и характеристике отдельных эпитопов дифференцировочных антигенов, позволил построить точнейшие эпитопные карты поверхности клеток кроветворного ряда.

**Опухолевые маркеры как дифференцировочные антигены**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Антиген** | **Маркер опухоли** | **Дифференцировочный антиген** | **Причина продукции антигена опухолью** |
| Миеломный Ig, белок Бенс-Джонса | Плазмоцитома и В-клеточные лейкозы | Моноклональные плазматические клетки и клоны В-лимфоцитов | Сохранение нормальной функции |
| Альфафетопротеин (АФП) | 1.Терминальные опухоли  2.Гепатобластома  3.Гепатоцеллюлярный рак | 1.Висцеральная энтодерма желточного мешка  2.Гепатобласт  3.Фетальный гепатоцит | 1.Сохранение нормальной функции  2. Сохранение нормальной функции  3. Возобновление эмбрионального синтеза |
| Раковоэмбриональный антиген (РЭА) | Колоректальные опухоли | Гликокаликс фетального и взрослого кишечного эпителия | Избыточная продукция и нарушение нормальной локализации в клетке |
| СА-125 | Рак яичников | Гликопротеин целомического эпителия | Избыточная продукция |
| Антиген простаты (PSA) | Рак простаты | Специфическая протеаза простаты | Избыточная продукция и нарушение путей секреции |
| Хорионический гонадотропин (β-цепь) | Герминальные опухоли, хорионэпителиомы (ХЭ) | Специфический гормон хориона | Сохранение нормальной функции ХЭ элементов опухоли |
| Her 2/neu | Рак молочной железы | Рецептор к эпидермальному ростовому фактору (растворимая форма) | Гиперпродукция опухолью |
| Дифференцировочные антигены гемопоэтических клеток (CD-антигены) | Различные формы опухолей кроветворной ткани | CD-маркеры клеток крови разных направлений и стадий дифференцировки | Замороженные стадии дифференцировки |

Современная классификация дифференцировочных антигенов этого типа основана на моноклональных антителах. В случае лейкозов речь идет о дифференцировочных антигенах клеточной мембраны, не секретируемых в циркуляцию, но именно опухоли этой группы дали первый пример серологического маркера самой высокой специфичности. Речь идет о моноклональных иммуноглобулинах (Mlg) и белке Бенс-Джонса (ББД) − моноклональных легких (mL) цепях Ig, продуцируемых плазмоцитомами и секретируемых ими в кровь. Поскольку опухоли, в том числе и плазмоцитомы, моноклональны, то их продукт − Mlg − резко отличается от высокогетерогенных Ig нормальной сыворотки крови и служит превосходным маркером этих неоплазий. Динамика MIg в крови и ББД в моче пациентов до и в процессе лечения служит чувствительным индикатором сохранения остаточного клона и доклиническим маркером рецидирования опухоли. Плазмоцитома, как и ее предшественник плазмоцит, − активный продуцент MIg и ББД, но и В-клеточные гемобластозы, особенно относящиеся к хроническим В-клеточным лейкемиям, продуцируют низкие количества MIg и ББД, которые могут быть выявлены специальными высокочувствительными реакциями и использованы для иммунодиагностики и мониторинга этих опухолей.

Миеломные белки долгие годы оставались, казалось бы, не имеющими аналогов среди солидных опухолей. Обнаружение альфафетопротеина (АФП) при гепатоцеллюлярных раках животных и человека положило начало открытию ряда серологических маркеров солидных опухолей, широко применяемых в иммунодиагностике рака. АФП указал на неизвестный ранее тип дифференцировочных антигенов − онкофетальных, т.е. тканеспецифических антигенов, экспремирующихся в нормальном развитии только в эмбриональном периоде, но вновь появляющихся в опухолях. Вслед за АФП был открыт раково-эмбриональный антиген (РЭА) опухолей ободочной и прямой кишки, попадающий в кровь и являющийся маркером опухолей кишечника. РЭА − антиген, наиболее часто используемый в клинике для оценки эффективности операции и обнаружения рецидивов за месяцы до их клинического проявления. Это дает так называемое lead time − клинически бессимптомный период, когда может быть проведена повторная операция или начата химиотерапия. За РЭА последовал СА 125 − мукопротеидный антиген, образуемый опухолями яичника и попадающий в кровь. Особую популярность получил серологический маркер рака простаты (PSA − prostate specific antigen), применяемый не только для дифференциальной диагностики и мониторинга, но и для скринингового выявления клинически не проявляющихся опухолей. Серологический маркер рака молочной железы человека − Her 2/neu, попадающий в кровь растворимый рецептор одного из эпидермальных факторов роста человека. Его присутствие в крови является плохим прогностическим признаком. Кроме антигенов, природа и происхождение которых полно изучены, равно как и причины их появления, при определенных опухолях имеется ряд антигенов опухолей (поджелудочной железы, легких), находящихся в процессе изучения. Вопросом принципиальной важности является возможность ранней диагностики опухолей по серологическим маркерам. Однако это зависит не столько от маркера, сколько от возможности формирования группы высокого риска для возникновения данной опухоли. Там, где такие группы существуют, скрининг по серологическим маркерам дает хорошие результаты. Так, исследование на АФП всего населения в районе Шанхая (Китай) и хронических носителей вируса гепатита В среди эскимосов Аляски выявило больных раком печени без клинических симптомов в операбельной стадии. Целесообразно систематическое исследование на АФП больных циррозом печени. Группа высокого риска по раку простаты − мужчины в возрасте старше 50 лет. Систематическое обследование их на PSA выявляет самые ранние стадии этой формы рака, включая карциному in situ. При этом обнаруживается и гипердиагностика соответствующей опухоли. Тем не менее скрининг населения Европы и Северной Америки по PSA уже позволил рассчитывать на снижение заболеваемости раком простаты на 15−20 %. Группой «самого высокого риска» являются оперированные или леченные химиотерапией больные. Здесь речь идет о выявлении остаточного клона заболевания и клинически не манифестируемого рецидива. В этих ситуациях все перечисленные выше маркеры незаменимы, они, как правило, дают lead time для своевременного вмешательства хирурга или химиотерапевта. В настоящее время тест-системы на опухолевые маркеры производятся ведущими фармацевтическими компаниями и образуют солидную область фармацевтической промышленности. При этом иммунодиагностика рака открыта для поисков новых маркеров и разработки новых методов их определения.