

## **АЛЬФА1-КИСЛЫЙ ГЛИКОПРОТЕИН КАК БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Альфа1-кислый гликопротеин (АГП) — белок острой фазы, концентрация которого резко возрастает при различных патологических состояниях, в том числе при онкологических заболеваниях. Рассмотрены итоги измерения АГП в клинической диагностике при оценке активности опухолевого роста, мониторинге за состоянием онкологических больных, развитии рецидивов и метастазов опухоли, прогнозе эффективности противоопухолевой терапии, оперативного вмешательства и выживаемости больных. Показано, что в ряде случаев определение АГП может с успехом заменять измерение специфических онкомаркеров.

**Ключевые слова:** альфа1-кислый гликопротеин, рак, мониторинг заболевания.

*a1-Acid glycoprotein (AGP) is the acute phase protein. Its concentration is strongly increased under many pathological states, including cancer diseases. The AGP measurements in clinical diagnostics to estimate of cancer activity, monitor a patient's state, cancer recurrence, effects of anticancer chemotherapy and prognosis for patient survival were considered. In certain cases the AGP measurements may replace the measurement of specific oncomarkers. Key words: a1-acid glycoprotein, cancer, monitoring of disease.*

Одним из важных биохимических маркеров раковых заболеваний в настоящее время считают альфа1-кислый гликопротеин (АГП) или орозомукоид [9,20]. АГП содержит 45% углеводов и обладает очень высоким отрицательным зарядом. АГП относится к основным белкам острой фазы, концентрация которых резко возрастает при различных воздействиях на организм [16]. Большая часть АГП синтезируется в печени, а остальная часть - в других органах, в том числе в очагах опухолевого роста. Индукторами синтеза АГП являются липополисахарид грамотрицательных бактерий (ЛПС), некоторые цитокины (интерлейкин -1b, фактор некроза опухолей-а (ФНО), интерлейкин-6) и глюкокортикоиды [16,21]. Другие цитокины (интерлейкин-1ra, интерлейкин-4, интерлейкин-10, TGF-b), наоборот, ингибируют синтез этого белка [21]. Примечательно, что при воспалительных процессах синтезируется АГП, содержащий двухразветвленные углеводные цепи [2,12,16]. Эта форма АГП (АГП-С) сильно связывается конканавалином А (КонА) [3,16,24]. Рак-индуцированный АГП имеет трех- и четырехразветвленные углеводные цепи и слабо связывается (АГП-В) либо вообще не связывается (АГП-А) КонА [3,16]. Биологические функции АГП очень многообразны и до конца еще не изучены, в частности показано его участие в регуляции иммунных реакций, защите от бактериальных инфекций, стабилизации повышенной проницаемости капиллярного русла, ингибировании апоптоза клеток и многих других биологических процессах [16,23].

В последнее время все более важное значение придают транспортным свойствам АГП, который наряду с ретинол-связывающим белком и a1-микроглобулином относят к большой группе белков-липокалинов, объединяемых по их способности к связыванию и внеклеточному транспорту малых гидрофобных молекул [9,16,23]. Все известные липокарины, обеспечивая транспорт в крови и связывание с мембранными рецепторами различных веществ-биорегуляторов, играют значительную роль в

регуляции процессов клеточного роста и метаболизма [9,16,23]. В плазме крови АГП выступает основным переносчиком положительно заряженных лекарственных веществ (хлорпромазина, пропранолола, лидокаина, верапамила, тамоксифена и др.), кроме того, этот белок связывает стероиды (прогестерон, андростандион, кортизол) и анионные лиганды (варфарин, фенobarбитал, ретинол), а также серотонин, мелатонин, гистамин и фактор активации тромбоцитов [16,20].

Суммируя известные данные, АГП следует считать важным элементом защиты организма от раковых заболеваний и индуцированных ими процессов повреждения тканей:

- 1) экспрессия синтеза АГП в раковых клетках ингибирует их пролиферацию, инвазию и метастазирование [22];
- 2) АГП стимулирует продукцию клетками цитокинов (интерлейкина -1b, фактора некроза опухолей-а (ФНО), интерлейкина-6) [8];
- 3) АГП ингибирует пролиферативный ответ лимфоцитов на митогены (КонА, ЛПС) [23]. Антипролиферативное действие АГП, выделенного у раковых больных (гликоформа АГП-А), значительно выше, чем у АГП, содержащегося у здоровых доноров (гликоформа АГП-С) [36];
- 4) АГП ингибирует ФНО- и ЛПС-индуцированный апоптоз клеток печени и тем самым предотвращает развитие печеночной недостаточности у онкологических больных [23,33].

С другой стороны, необходимо учитывать возможный негативный эффект АГП на развитие и лечение онкологических заболеваний:

- 1) АГП обладает мощным иммуносупрессорным действием [13,23];
- 2) АГП снижает эффективность действия ряда противоопухолевых препаратов и анестетиков за счет их связывания с белком и уменьшения действующей дозы свободного препарата [17,18,20,29,30,36].

При развитии рака содержание АГП в плазме крови резко повышается, что можно считать проявлением ответной реакции организма на опухолевый процесс [20]. Вместе с тем противоопухолевое действие АГП до сих пор мало изучено. Поэтому в клинических исследованиях содержание АГП оценивают только как маркер тяжести онкологического заболевания, но не как индикатор противоопухолевой защиты организма.

На сегодняшний день основные направления использования АГП в качестве биохимического маркера раковых заболеваний включают:

- 1) Оценка активности опухолевого процесса. В норме общее содержание АГП составляет 0,4 - 1,3 г/л. При раке различных органов эта концентрация возрастает в 1,5-3 раза [11,20]. Максимальный рост АГП характерен для активной стадии заболевания, тогда как на стадии ремиссии концентрация АГП может снижаться почти до нормального уровня [11,19,26,27]. В некоторых случаях концентрация АГП коррелирует с концентрацией других онкомаркеров (например, СА 19-9) и стадией заболевания [37], либо с уровнем интерлейкина-6 [25]. Развитие рецидивов рака сопровождается увеличением уровня АГП [20,26]. Концентрация АГП при разных видах онкозаболеваний, составленная на основе обзора [20] и других работ, представлена в таблице.

Содержание АГП в плазме крови при онкологических заболеваниях

Заболевание	АГП (г/л) у больных	АГП (г/л) у здоровых	Ссылка
Рак легкого	2,17 ± 0,29	0,76 ± 0,05	4,11
Рак легкого, желудка, поджелудочной железы, матки, молочной железы	2,70 ± 0,60	0,99 ± 0,83	6
Рак яичников	2,40 ± 0,70	0,76 ± 0,14	15
Рак молочной железы	2,33 ± 0,65	0,76 ± 0,14	11,14
Рак печени	1,48 ± 0,53	0,70 ± 0,03	10
Рак простаты	1,26 ± 0,50	0,83 ± 0,21	35

По сравнению с общим содержанием АГП изменение фракционного состава этого белка является более чувствительным и специфичным к развитию опухолевого процесса [24]. Обычно для количественной оценки фракций АГП проводят перекрестный иммуноэлектрофорез с КонА [2,24]. На основе соотношения различных фракций АГП предложено несколько индексов, характеризующих злокачественность опухолей разных видов [2]. Однако в клинике из-за трудоемкости анализа измерение фракционного состава АГП пока не нашло применения.

2) Оценка эффективности лечения онкологических заболеваний. Показано, что эффективность радио- и химиотерапии различных форм рака прямо коррелирует с уменьшением уровня АГП в процессе лечения [15,19,20,26,37]. По снижению содержания АГП также судили об улучшении состояния онкологических больных при применении препаратов метаболического действия, в частности комплекса полиненасыщенных жирных кислот, витаминов и др. [7]. В то же время у больных с высоким исходным уровнем АГП была выявлена резистентность к действию ряда противоопухолевых препаратов, таких как винкристин [36], доцетаксел [32,34], UCN-01 [17], ST1571 [18] и др., обусловленная связыванием указанных препаратов с АГП. По той же причине высокое содержание АГП определяет резистентность организма к действию анальгетиков (миансерин) [30], антидепрессантов (имипрамин) [31] и нейромышечных блокаторов (атракуриум) [29], которые также назначают при лечении больных с онкозаболеваниями. Таким образом, оценка содержания АГП чрезвычайно важна для оптимизации дозы ряда противоопухолевых препаратов и других лекарств: у тяжелых больных с высоким уровнем АГП требуется значительное увеличение дозы указанных препаратов, так как стандартные дозы малоэффективны. Предложен также другой путь увеличения эффективности лекарственных препаратов без увеличения их дозы, основанный на уменьшении связывания лекарств с АГП. Данный результат достигался дополнительным введением эритромицина [18], верапамила [36] либо алкилирующих агентов [5], при этом эритромицин и верапамил конкурентно вытесняют противоопухолевые препараты с центров связывания АГП, а алкилирующие агенты непосредственно снижают связывающую способность белка.

3) Прогноз выживаемости онкологических больных. Установлено, что более высокий уровень АГП у больных раком гортани, легкого, почек, матки, яичников и других органов снижает показатель 5-летней выживаемости [20,26,34]. По степени снижения АГП после радиотерапии, химиотерапии или оперативного вмешательства можно прогнозировать развитие рецидивов рака: у больных без последующих рецидивов содержание АГП после лечения значительно ниже, чем у больных с последующими рецидивами [26].

Таким образом, измерение концентрации АГП имеет важное значение для оценки активности опухолевого роста, мониторинга за состоянием онкологических больных, контроля за развитием рецидивов и метастазов опухоли, прогноза эффективности противоопухолевой терапии, оперативного вмешательства и выживаемости больных. Несмотря на меньшую специфичность, этот тест в ряде случаев может с успехом заменять измерение онкомаркеров, характеризующих экспрессию специфических раковых антигенов.

Для измерения концентрации АГП выпускаются диагностические наборы, основанные на иммунохимическом взаимодействии АГП со специфичным антителом. Однако в Беларуси эти реагенты мало доступны из-за их стоимости. В Институте фотобиологии НАН Беларуси разработан новый высокочувствительный метод измерения АГП с использованием флуоресцентного красителя хинальдинового красного [1]. Сигнал флуоресценции, измеряемый в режиме возбуждения/испускания флуоресценции = 520/595 нм, линейно зависит от концентрации АГП во всем диапазоне измеряемых концентраций. Измерение флуоресценции можно проводить на любом стандартном флуориметре, в частности, на выпускаемом в Беларуси фирмой «Солар». Новый метод значительно дешевле импортных аналогов и предлагается для широкого применения в клинической диагностике, в том числе для мониторинга онкологических заболеваний.

### **Литература**

1. Гаврилов В.Б., Михайлов А.С., Конев С.В. Способ определения концентрации альфа1-кислого гликопротеина в плазме крови. – 2001 - Заявка на изобрет. №а20010636 РБ
2. Новикова Л.И., Алешкин В.А. // Лаб. дело – 1991 - №6 – С.3-10
3. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Лютов А.Г. и др. // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2001 – Т.131 – С.564-567.
4. Agostoni A., Marasini B. // Amer. J. Clin. Pathol. – 1977 – V.67 – P.146-148.
5. Aguirre C., Rodriguez-Sasiain J.M., Calvo R. // Cancer Chemoter. Pharmacol. – 1994 – V.34 – P.86-88
6. Vacchus H. // Cancer – 1965 – V.18 – P.1285-1291
7. Barber M.D., Ross J.A., Preston T. et al. // J. Nutrition – 1999 – V.129 – P.1120-1125.
8. Boutten A., Dehoux M., Deschenes M. et al. // Eur. J. Immunol. – 1992 – V.22 – P.2687-2695.
9. Bratt T. // Biochim. biophys. acta. - 2000 - V.1482. - P.318-326.
10. Chio L.-F., Oon C.-J. // Cancer – 1979 – V.43 – P.596-604.
11. Duche J.C., Urien S., Simon N. et al. // Clin. Biochem. – 2000 – V.33 – P.197-202
12. Ebina T., Murata K., Tamura K. // Japan. J. Cancer Res. – 1994 – V.85 – P.93-100.
13. Elg S.A., Mayer A.R., Carson L.F. et al. // Cancer – 1997 – V.80 – P.1448-1456.
14. Fish R.G., Yap A.K.L., James K. // Clin. Biochem. – 1982 – V.15 – P.4-8.
15. Fish R.G., Gill T.S., Adams M. et al. // Eur. J. Cancer Clin. Oncol. – 1984 – V.20 – P.625-630.
16. Fournier T., Medjoubi-N N, Porquet D. // Biochim. biophys. acta. - 2000 - V.1482. - P.157-171.
17. Fuse E., Tanii H., Takai K. et al. // Cancer Res. – 1999 – V.59 – P.1054-1060.
18. Gambacorti-Passerini C., Barni R., Le-Coutre P. et al. // J. Nat. Cancer Institute – 2000 – V.92 – P.1641-1650.
19. Ganz P.A., Baras M., Ma P.Y. et al. // Cancer Res. – 1984 – V.44 – P.5415-5421

20. Kremer J.M.H., Wilting J., Janssen L.H.M. // *Pharmacol.Rev.* – 1988 – V.40 – P.1-47
21. Lacki J.K., Klama K., Mackiewicz S.H. et al. // *Inflam.Res.* – 1995 – Vol.44 – P.24-26.
22. Lee S.Y., Lim J.W., Kim Y.M. // *Mol.Cells* - 2001 - V.11 - P.341-345.
23. Logdberg L., Wester L. // *Biochim.biophys.acta.* - 2000 - V.1482. - P.284-297.
24. Mackiewicz A., Mackiewicz K. // *Glycoconjugate J.* – 1995 – V.12 – P.241-247.
25. Nakano T., Chahinian A.P., Shinjo M. et al. // *British J.Cancer* –1998 – V.77 –P.907-912.
26. Onizuka K., Migita S., Yamada H. et al. // *Fukuoka Acta Medica* – 1999 – V.90 – P.46-58
27. Raveendran R., Heybroek W.M., Caulfield M. et al. // *Inter.J.Clin.Pharmacol.Res.* – 1992 – V.12 – P.117-122.
28. Shiyam S.D., Bovin N.V. // *Glycoconjugate J.* – 1997 – V.14 – P.631-638
29. Tatman A.J., Wrigley S.R., Jones R.M. // *British J.Anaesthesia* – 1991 – V.67 – P.623-625.
30. Torres I., Suarez E., Rodriguez-Sasiain J.M. et al. // *Res.Commun.Mol.Pathol.Pharmacol.* – 1995 – V.89 – P.341-350.
31. Torres I., Suarez E., Rodriguez-Sasiain J.M. et al. // *Eur.J Drug Metab.Pharmacokin.* – 1994 – V/20 – P.107-111.
32. Urien S., Barre J., Morin C. et al. // *Investig.New Drug* – 1996 – V.14 – P.147-151
33. Van Molle W., Libert C., Fiers W. et al. // *J.Immunol.* – 1997 – V.159 – P.3555-3564.
34. Veyrat-Follet C., Bruno R., Olivares R. et al. // *Clin.Pharmacol.Therap.* – 2000 – V.68 – P.677-687
35. Ward A.M., Cooper E.H., Houghton A.L. // *British J.Urol.* – 1977 – V.49 – P.411-418.
36. Woodcock B.G., Abdel-Rahman M.S., Wosch F. et al. // *Eur.J.Cancer* – 1993 – V.29A – P.559-561
37. Yuceyar S., Erturk S., Dirican A. et al. // *Internat.Surgery* – 1995 – V.81 – P.136-139