

# „Nejstarší tumor marker“

Nováčková, L.

ÚKB FNsP Ostrava

Květen 2006

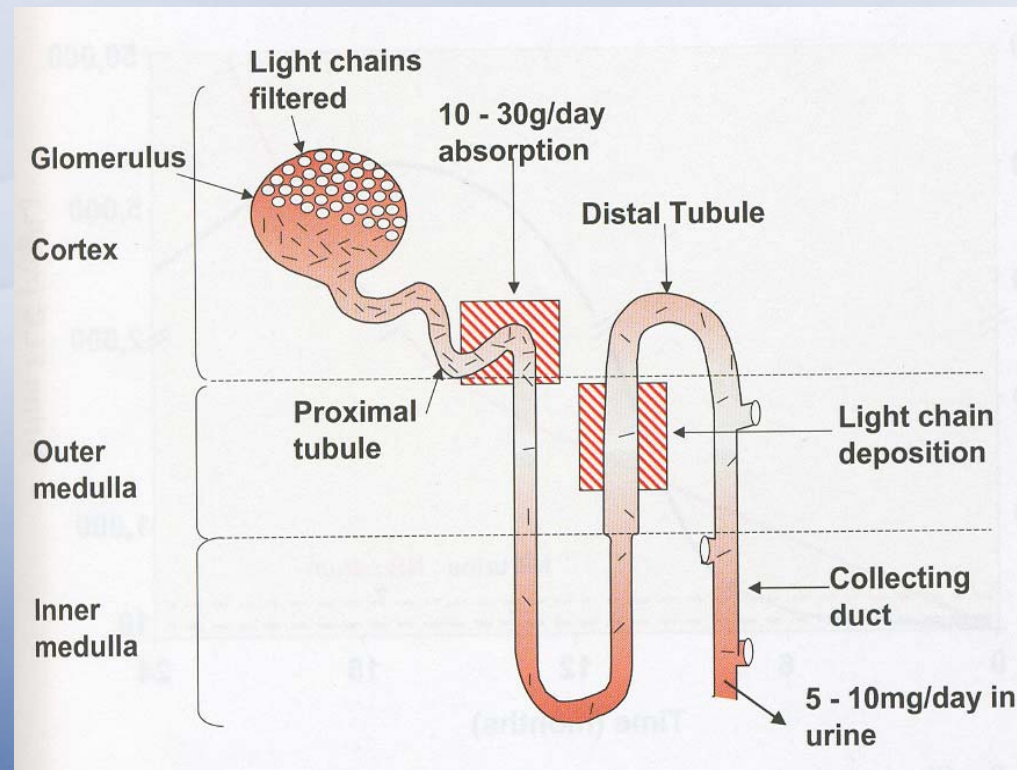
## Charakteristika:

- Abnormální protein
- Zvláštní vlastnosti v závislosti na teplotě
- Nízkomolekulární protein (*MW: cca 22 kDa, monomer*)
- Vykytuje se v moči u pacientů s MM  
( a někdy i u pacientů s jiným onemocněním  
retikuloendoteliálního systému)
- Výhradně volné monoklonální řetězce imunoglobulinů

*(Bence – Jones protein)*

# Volné lehké řetězce imunoglobulinů (VLŘ)

VLŘ jsou volně filtrovány glomerulem a reabsorbovány buňkami proximálního tubulu. U zdravých se vylučuje cca 10 mg/den.



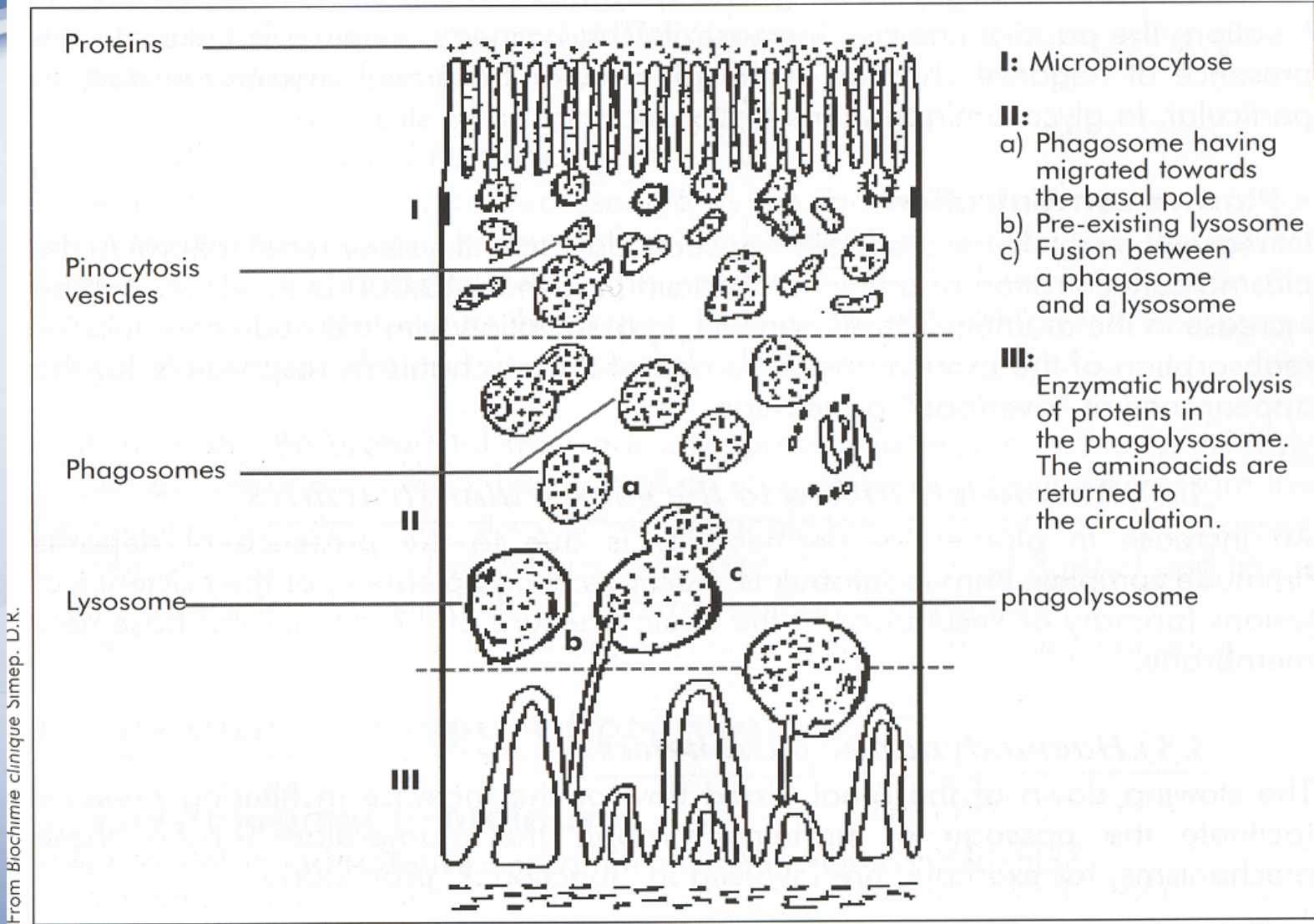
# Ohrožení ledvin

- **Vystupňovaná syntéza**
  - Je produkován nadbytek VLŘ.
  - Katabolická aktivita tubulární buňky nestačí.
  - (objevuje se paraproteinurie)
- **Obrovská variabilita fyzikálních a chemických vlastností**
- Změny v sekvenci aminokyselin (*poškození DNA*).
  - izoelektrický bod
  - stupeň glykosilace
  - stupeň polymerace VLŘ

## Faktory uplatňující se při poškození ledvin volnými lehkými řetězci

- Přímá tubulární toxicita
- Tvorba válců v tubulech  
(LCCN = light chain cast nephropathy)
- Vychytávání v ledvinovém parenchymu a tvorba depozit  
(LCDD = light chain deposition disease)

# Buňka proximálního tubulu



From Biochimie clinique Simep. D.K.

Didier le Carre, José Boucauraut: Urine protein, Elektrophoresis and Immunofixation, Illustrated Interpretations, Laboratoires Sebia

# LCCN

- **LCCN**  
VLŘ precipitují v tubulech:  
Vedou ke vzniku hutných válců v distálních tubulech a ve sběrných kanálcích.  
Válce obsahují kromě VLŘ i další filtrované bílkoviny a Tammův-Horsfallův protein (THP).
- **Izoelektrický bod:**
  - Lehké řetězce :  $pI = 5,1$
  - THP :  $pI = 3,2$
- VLŘ mají v prostředí distálního tubulu kladný náboj, THP má náboj záporný  
⇒ úvaha o snadnější vzájemné interakci.
- **Iontová síla prostředí:**  
Poškozená Henleova klička má za následek sníženou resorbci  $Na^+$  a  $Cl^-$ , což vede ke zvýšení jejich koncentrace v tubulární tekutině.  
⇒ proteiny precipitují

# LCDD vs. Amyloidóza

- **LCDD**

Depozita tvořena převážně VLŘ (častěji kappa).

Nebarví se Kongo červení.

Neobsahují SAP.

Ukládání do ledvin (ukládání není systémové).

versus

- **Amyloidóza:**

Přítomnost určitých aminokyselin na specifických místech VLŘ umožňuje vytvořit strukturu skládaného listu a tím snadnější ukládání depozit.

Obsahuje VLŘ – převážně lambda (lambda VI- amylogenní), SAP, barví se Kongo červení, ukládání depozit je spíše systémové (ledviny, srdce, GIT, perifrie).

# Léčba

- Alkalizující léčba:
  - Alkalizuje tekutinu v distálním tubulu – interakce VLŘ a THP je potlačena.
- Kolchicin:
  - (prý omezuje tvorbu THP a tím snižuje možnost interakcí s VLŘ)
- Pitný režim:
- Poznámky:  
kontrastní látky, kličková diuretika

# Historie

**1845**

**Dr. Thomas Watson**

**Dr. William MacIntyre**

**Dr. Henry Bence - Jones**

Pacient: MacBean, londýnský obchodník

# Dr. Henry Bence – Jones (1813 – 1873)

- **Historical Review**

HENRY BENCE-JONES – PHYSICIAN, CHEMIST,  
SCIENTIST,

AND BIOGRAPHER: A MAN FOR ALL SEASONS

*British Journal of Haematology, 2001, 115, 13-18*

- **Louis Rosenfeld:**

Henry Bence Jones (1813 – 1873): The Best “Chemical Doctor“  
In London,

Clin.Chem. 339, 1687 – 1692 (1987)

# Dr. Henry Bence – Jones (1813 – 1873)



- **1836**  
studium medicíny:  
(St. George 's Hospital in London, práce v laboratoři v lékárně)
- soukromé studium chemie:  
Thomas Graham (1805-1869), práce v universitní laboratoři
- přednášky z fyziky:  
Michael Faraday ( 1791-1867)
- **1841**  
studium organické chemie:  
Justus Freiherr von Liebig (1803-1873)

## Dr. Henry Bence – Jones (1813 – 1873)

- člen vědeckých společností  
zabýval se analýzou moče  
(chemické vyšetření a mikroskopické vyšetření, J. Dalrymple)
- popsal přítomnost krystalů v moči u dny
- zavedl výpočty renálních funkcí
- pokusil se aplikovat chemické zákony na živý organismus
- (nebyl pochopen – vztah biochemie a fyziologie nebyl ještě znám)
  - Charles Darwin (1809 – 1882)
  - Florence Nightingale (1820 – 1910)

## Souvislosti:

- 1845** popsán první nález (1847 – 1850)  
**Bayne-Jones a Wilson** popsali dva typy BJB (skupina typu I a skupina typu II)
- 1937** **Tiselius** , elektroforéza
- 1953** **Grabar a Williams**, imunoelktroforéza  
**Korngold a Lipari** zjistili, že BJB souvisí s myelomový proteiny.  
Označení  $\kappa$  (kappa – Korngold) a  $\lambda$  (lambda – Lipari)  
**Edelman a Gally** prokázali, že BJB je totožná s proteinem připraveným z monoklonálního IgG proteinu.
- 1980** (cca) imunofixace

# Stanovení volných lehkých řetězců



- **Historická metoda – semikvantitativní:**
  - Zahřívání okyseleného vzorku moči.
  - je-li BJB přítomna, vznikne cca při 56 C precipitát, který se při dalším zahřívání rozpustí.
  - výsledek v arbitrálních jednotkách
  - subjektivní hodnocení
  - jednoznačná pozitivita až při vyšších koncentracích.

*Postup používaný od roku 1845*

## Henry Bence – Jones (1813 – 1863)



**Děkuji Vám za pozornost !**