ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
БИОФИЗИКА, БИОМЕДИЦИНА ЖӘНЕ НЕЙРОҒЫЛЫМ КАФЕДРАСЫ

Дәріс №4
Иммундық онкомаркерлер. Онкологияда пайдаланылатын иммунологиялық зерттеу әдістері.

Дәріскер: б.ғ.к., профессор Аблайханова Н.Т.

Алматы, 2026

ЖОСПАР

I

Кіріспе

- Онкологиядағы иммунологиялық зерттеулер

II

Негізгі бөлім

- Онкомаркерлер
- Профилактика және эпидемиология
- Иммуногистохимиялық талдау
- Серологиялық әдістер
- Ағынды цитометрия
- ПТР, мультиплексті талдау, масс-спектрометрия
- Т-жасушалық рецепторларды талдау (TCR-sequencing)
- Геномдық және эпигеномдық зерттеулер

III

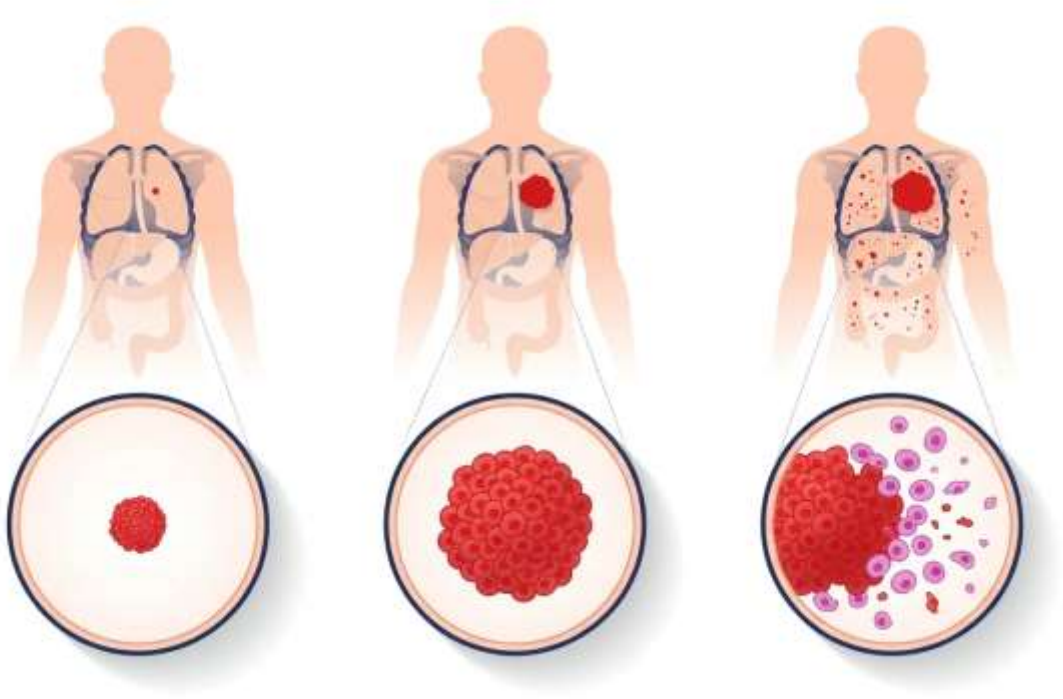
Қорытынды

- Әдістерді салыстыру
- Бақылау сұрақтары
- Әдебиеттер

ОНКОЛОГИЯДАҒЫ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР

Онкологиядағы иммунологиялық зерттеулер қатерлі ісіктерді **диагностикалау, емдеу тиімділігін бағалау** және **жаңа терапиялық тәсілдерді** әзірлеу үшін маңызды.

Бұл әдістер иммундық жүйенің ісікке жауабын зерттеп, нақты диагноз қоюға және тиімді емдеу жоспарын құруға мүмкіндік береді.



ОНКОМАРКЕРЛЕР: АНЫҚТАМАСЫ ЖӘНЕ ЖІКТЕЛУІ

Онкомаркерлер – ісік жасушалары өндіретін немесе ісіктің пайда болуына жауап ретінде ағза түзетін, қанда, зәрде немесе тінде анықталуы мүмкін биологиялық заттар.

ТҮЗІЛУ КӨЗІ БОЙЫНША

- **Ісіктік** – тікелей ісік жасушалары өндіреді
- **Ісікпен байланысты** – ағзаның ісікке жауабы ретінде түзіледі

ХИМИЯЛЫҚ ТАБИҒАТЫ БОЙЫНША

- Онкофетальды антигендер: АФП, РЭА
- Гликопротеиндер: СА-125, СА 19-9
- Ферменттер: ПСА, НСЕ, ЛДГ
- Гормондар: β-ХГЧ, кальцитонин
- Иммуноглобулиндер: парапротеин

ҚОЛДАНЫЛУЫ БОЙЫНША

- **Диагностикалық** – ауруды тану
- **Болжамдық** – ағымды бағалау
- **Предиктивті** – емге жауапты алдын ала анықтау

Маркерлер қанда **нг/мл** немесе **Б/мл** бірлігімен өлшенеді

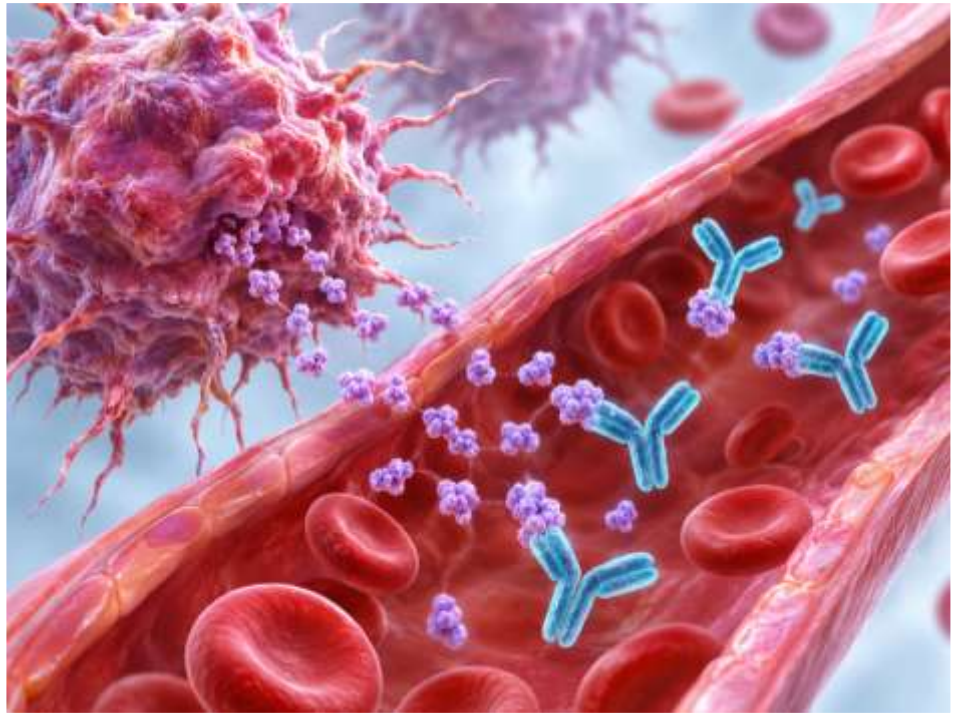
Ешбір маркер **100% спецификалық** емес

Иммундық онкомаркерлер – ісік пен иммундық жүйенің өзара әрекетін көрсететін және антиген–антидене реакциясы арқылы анықталатын маркерлер тобы.

ИММУНДЫҚ ОНКОМАРКЕРЛЕРДІҢ ТАБИҒАТЫ

1	**Ісік антигендері**	Неоантигендер, онкофетальды және тіндік-спецификалық антигендер
2	**Ісікке қарсы антиденелер**	Ағза өндіретін аутоантиденелер (мыс., p53-ке қарсы)
3	**Бақылау нүктелерінің молекулалары**	PD-1 / PD-L1, CTLA-4 – иммундық жауапты тежейді
4	**Иммундық жасушалар**	Ісік ішіне енген лимфоциттер (TIL), олардың саны мен түрі
5	**Цитокиндер**	ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-10 – қабыну мен иммундық реттеу көрсеткіштері

Түзілу тізбегі: ісік жасушасы → неоантигендер → антигенді ұсыну → Т-лимфоциттік жауап → маркерлердің қанға шығуы



Ісік жасушасы маркерлерді қанға бөледі; антиденелер оларды таниды

Анықтау негізі – **антиген–антидене** әрекеттесуі

НЕГІЗГІ ОНКОМАРКЕРЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ МӘНІ

Маркер	Негізгі локализациясы	Клиникалық мәні
АФП	Бауыр, ұрық жасушалы ісіктер	Диагностика және мониторинг
РЭА (CEA)	Колоректалды ісік	Рецидивті ерте анықтау
CA 19-9	Ұйқы безі, өт жолдары	Ем тиімділігін бақылау
CA-125	Аналық без	Емге жауапты бағалау
CA 15-3	Сүт безі	Метастаздарды бақылау
ПСА	Қуық асты безі	Скрининг және мониторинг
β-ХГЧ	Трофобластық ісіктер	Диагностика, динамика
НСЕ	Ұсақ жасушалы өкпе ісігі	Болжамды бағалау
PD-L1	Өкпе, меланома, т.б.	Иммунотерапияны таңдау

Маркердің абсолюттік мәні емес, оның динамикадағы өзгерісі шешуші мәнге ие

ОНКОМАРКЕРЛЕРДІ АНЫҚТАУ ӘДІСТЕРІ

Барлық әдістердің негізінде антиген мен антиденелердің ерекше байланысуы жатыр.

ИФА (ELISA)	Ферментпен белгіленген антидене; түс қарқындылығы концентрацияны көрсетеді
Хемилюминесценттік талдау	Жарық шығару арқылы тіркеу; жоғары сезімталдық, автоматтандырылған
Иммуногистохимия (ИГХ)	Тін кесіндісінде антигенді бояу: PD-L1, Ki-67, рецепторлар
Ағынды цитометрия	Жасуша бетіндегі маркерлерді жеке-жеке есептеу
Молекулалық әдістер	ПТР және NGS: TMB, MSI, гендік мутациялар



ИФА планшетіндегі түс қарқындылығы маркер концентрациясына тура пропорционал

ИГХ – PD-L1 мәртебесін анықтаудың стандартты әдісі; нәтиже сандық түрде беріледі

КЛИНИКАЛЫҚ ҚОЛДАНЫЛУЫ

СКРИНИНГ

Шектеулі қолданылады: тек қауіп тобында (ПСА, АФП).

Жалпы халықты тексеруге жарамайды

ДИАГНОЗДЫ НАҚТЫЛАУ

Клиникалық және сәулелік деректерді толықтырады.

Жалғыз өзі диагноз қоймайды

БОЛЖАМ

Бастапқы деңгейі ісіктің таралуы мен агрессивтілігін көрсетеді

ЕМ МОНИТОРИНГІ

Операциядан және химиотерапиядан кейінгі төмендеу – ем тиімді екенін білдіреді

РЕЦИДИВТІ АНЫҚТАУ

Деңгейдің қайта көтерілуі клиникалық белгілерден **айлар бұрын** байқалады

ЕМДІ ТАҢДАУ

PD-L1, TMB, MSI-H – иммунотерапияға үміткерлерді іріктеу маркерлері

Бағалау динамикада жүргізіледі: бір зертханада, бірдей әдіспен, белгілі аралықта

Маркердің жартылай ыдырау кезеңі ескеріледі: β-ХГЧ – 24–36 сағат, АФП – шамамен 5 тәулік

ШЕКТЕУЛЕРІ, ЖАЛҒАН НӘТИЖЕЛЕР ЖӘНЕ ҚОРЫТЫНДЫ

ЖАЛҒАН ОҢ НӘТИЖЕ СЕБЕПТЕРІ

- Қабыну аурулары, цирроз, гепатит
- Жүктілік (АФП, β-ХГЧ жоғарылайды)
- Темекі шегу (РЭА деңгейін көтереді)
- Простатаның қатерсіз гиперплазиясы
- Эндометриоз, миома (СА-125)
- Өт іркілісі (СА 19-9)

ЖАЛҒАН ТЕРІС НӘТИЖЕ СЕБЕПТЕРІ

- Ісіктің ерте сатысы, кіші көлемі
- Нашар дифференциацияланған ісіктер
- Маркер өндірмейтін ісік нұсқалары
- Льюис-теріс адамдарда СА 19-9 түзілмейді (халықтың ~5–10%)
- Үлгіні дұрыс сақтамау

ҚОРЫТЫНДЫ

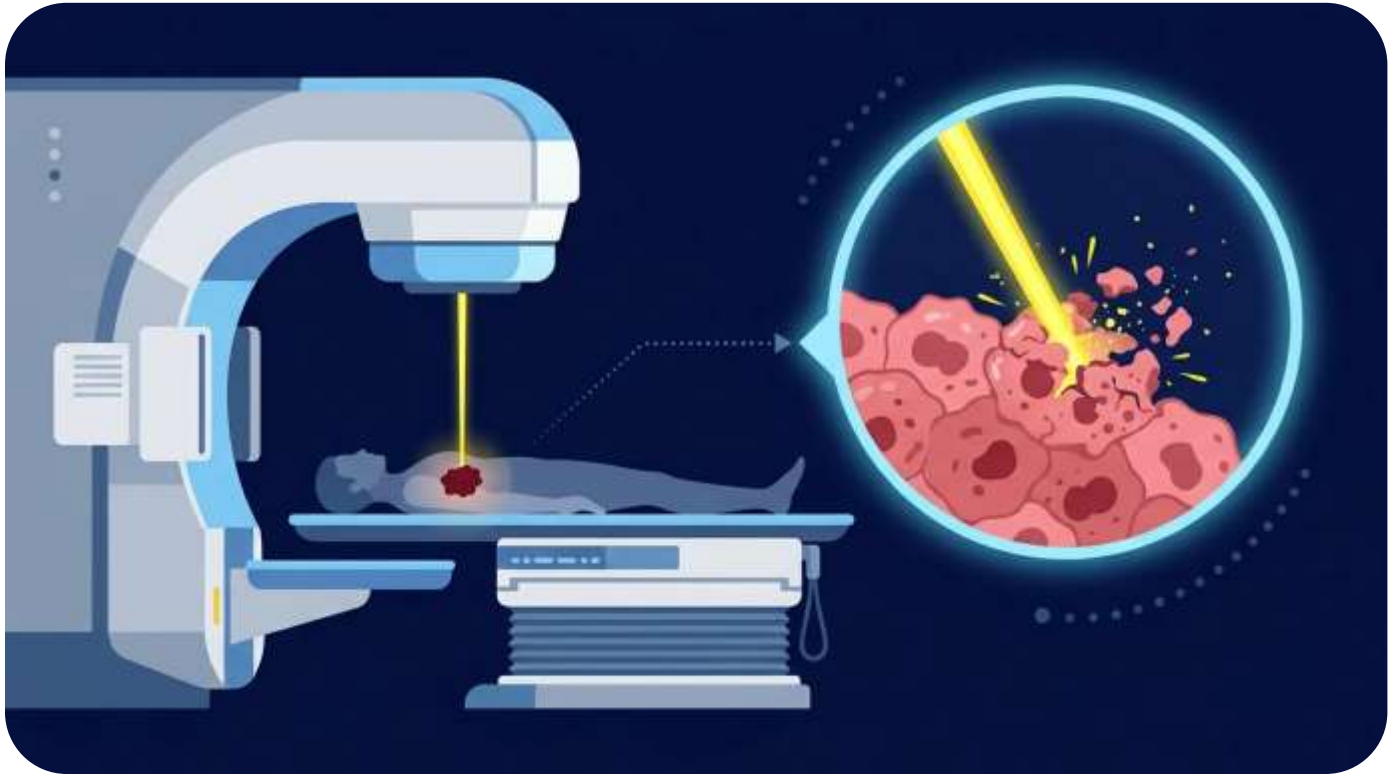
1. Онкомаркерлер – ісік пен иммундық жүйенің өзара әрекетінің көрсеткіші
2. Негізгі күші – скринингте емес, ем мониторингі мен рецидивті ерте анықтауда
3. PD-L1, TMB және MSI иммунотерапияны таңдауда шешуші рөл атқарады
4. Маркер жалғыз өзі диагноз қоймайды: клиника, визуализация және морфология қажет

Онкомаркер – диагноз емес, дәрігер үшін бағыт беретін құрал.

ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРДІ ЗЕРТТЕУ ЖӘНЕ ЕМДЕУ ӘДІСТЕРІ

Қатерлі ісіктерді зерттеу эпидемиология мен молекулалық биологиядан бастап, емдеудің әртүрлі әдістерін бағалайтын және салыстыратын клиникалық зерттеулерге дейінгі кең салаларды қамтиды.

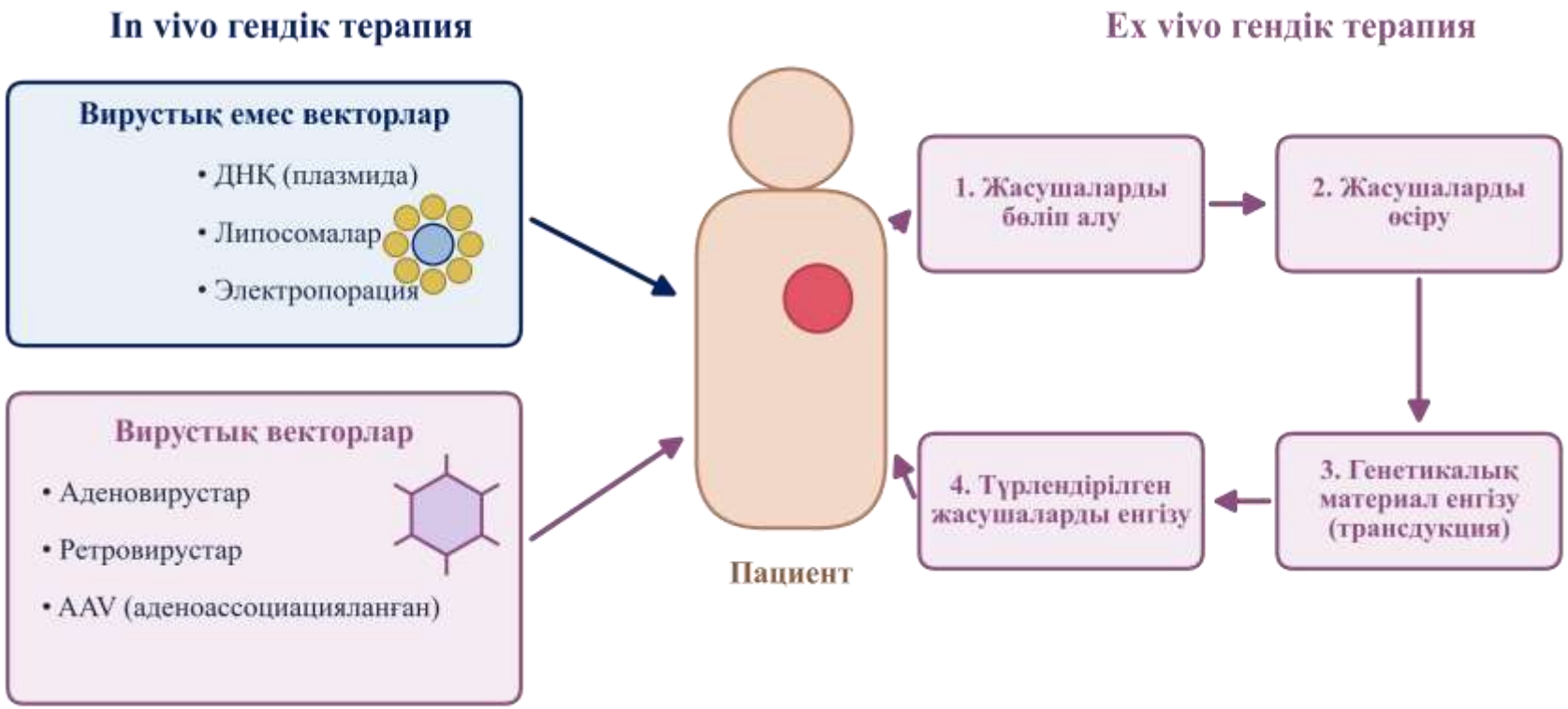
1. Хирургия
2. Сәулелік терапия
3. Химиотерапия
4. Гормондық терапия
5. Иммунотерапия
6. Химиосәулелік терапия



Телетерапия – қашықтықтан сәулелік терапия

БИОТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ БАҒЫТТАР: ИММУНОТЕРАПИЯ ЖӘНЕ ГЕНДІК ТЕРАПИЯ

1990 жылдардың ортасынан бастап клиникалық онкологиялық зерттеулерде биотехнологиялық бағыттарға – **ісікке қарсы иммунотерапия мен гендік терапияға** – баса назар аударылды.



ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІҢ БАҒЫТТАРЫ

Қатерлі ісіктерді зерттейтін ғалымдар келесі салалар бойынша даярлануы мүмкін:

Химия | **Биохимия** | **Молекулалық биология** | **Физиология** | **Медициналық физика** | **Эпидемиология** | **Биомедициналық инженерия**

Аудармалық (трансляциялық) зерттеулер

Қатерлі ісік ауруларының дамуы мен прогрессиясының механизмдерін түсіндіруге және іргелі ғылыми тұжырымдарды ісіктерді емдеу мен алдын алуда қолданылатын тәсілдерге айналдыруға бағытталған.

Клиникалық зерттеулер

Фармацевтикалық препараттарды, хирургиялық процедураларды және пациенттерді емдеуге арналған медициналық технологияларды жасауға және тексеруге арналған.

ПРОФИЛАКТИКА ЖӘНЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

≥ 35%

онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітімнің алғашқы профилактика арқылы алдын алуға болатын үлесі

Аймақтық айырмашылықтар

Қатерлі ісіктің эпидемиологиялық көрсеткіштері әлемнің әр аймағында әртүрлі. Оларға қоршаған орта факторлары (ауаның ластануы, химиялық заттар), генетикалық ерекшеліктер және өмір салты әсер етеді.

Эпидемиологиялық зерттеулердің мақсаты

Аурудың жиілігін, таралуын және себептерін анықтау, қауіпті топтарды айқындап, оларға бағытталған профилактикалық шараларды енгізу.

ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ҚАРСЫ ВАКЦИНАЛАР

Онкофаг (витеспен)
Пациенттің өз ісігінен дайындалатын жеке вакцина (бүйрек обыры)

Sipuleucel-T (Provenge)
Қуық асты безінің қатерлі ісігіне қарсы жасушалық вакцина (2010 ж.)

Инактивтелген ісік жасушалары
Ісікке қарсы екі функционалды вакциналар ретінде зерттелуде

Профилактикалық вакциналар
HPV (жатыр мойны обыры) және гепатит B (бауыр обыры) вакциналары



ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ ТАЛДАУ (ИГХ)

ИГХ ісік жасушалары түзетін белоктарды – **маркерлерді** анықтауға көмектеседі. Ол үшін пациенттен **биопсия** (ісік тінінің фрагменті) алынып, зертханада арнайы антиденелермен өңделеді және микроскоппен зерттеледі.

1. Биопсия → **2. Тінді кесу** → **3. Антиденелер** → **4. Бояу** → **5. Микроскопия**

Әдіс

- Ісік тінін арнайы бояғыштармен және моноклоналды антиденелермен өңдеу
- Белгілі антигендерді микроскоп астында визуализациялау



Қолдану

- HER2 экспрессиясын анықтау (сүт безі обыры)
- PD-L1 деңгейін бағалау (иммунотерапияға жарамдылық)
- Ki-67 – ісік жасушаларының пролиферациялық белсенділігі

СЕРОЛОГИЯЛЫҚ ӘДІСТЕР

Қан сарысуындағы ісік антигендерін анықтайды. Ең танымалдары – **иммуноферменттік талдау (ИФТ, ELISA)** және **радиоиммундық талдау (РИТ)**.

Мақсаты

- Қандағы ісік антигендері мен иммундық маркерлерді анықтау

Әдіс

- ELISA арқылы антигендер мен антиденелердің деңгейін өлшеу

Қолдану

- Ісік маркерлерін анықтау: PSA – қуық асты безі обыры, AFP – бауыр обыры, CA-125 – аналық без обыры
- Иммундық жауапты күшейтетін терапияның әсерін бақылау



АҒЫНДЫ ЦИТОМЕТРИЯ (FLOW CYTOMETRY)

Мақсаты

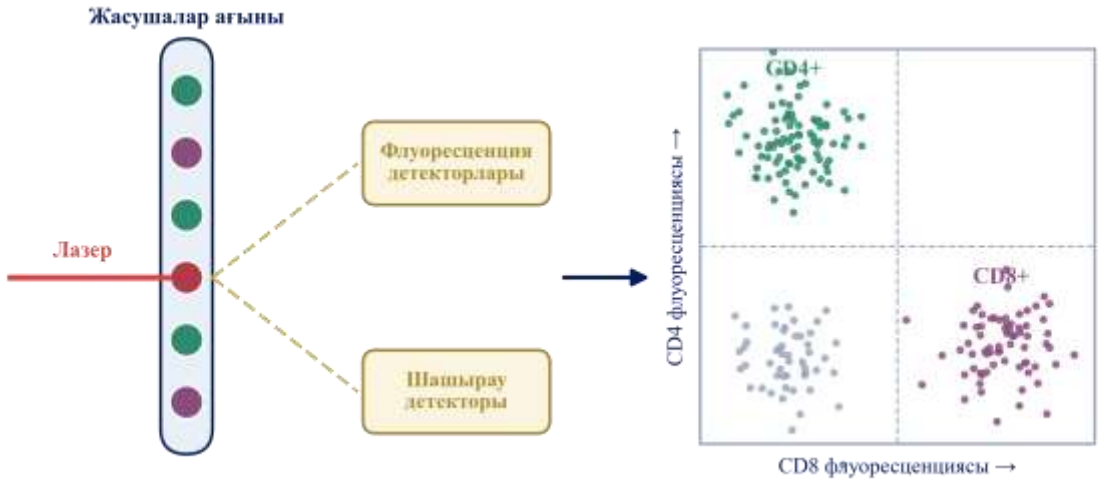
- Қан, сүйек кемігі немесе тіндердегі иммундық жасушалардың құрамын, фенотипін және белсенділігін анықтау

Әдіс

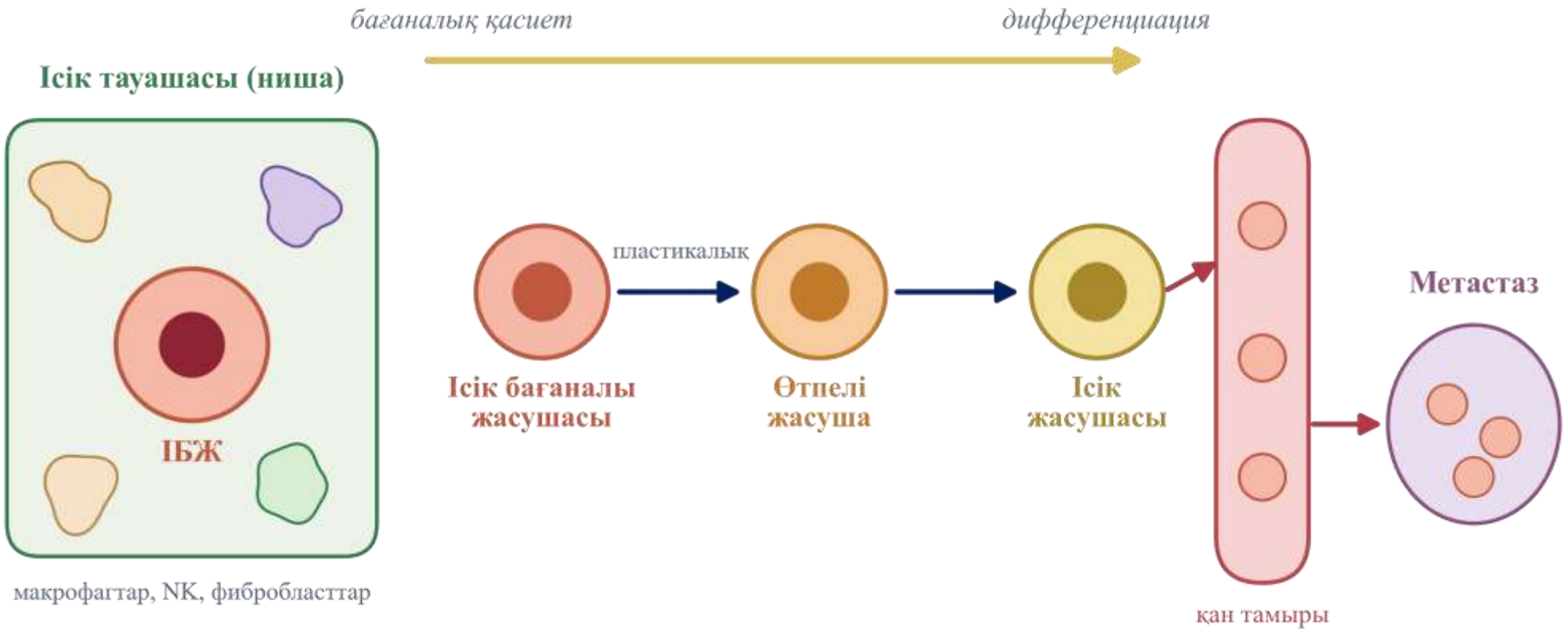
- Белгілі антигендерге спецификалық флуоресцентті таңбаланған антиденелерді қолдану
- Жасушаларды арнайы құрылғы (цитометр) арқылы талдау

Қолдану

- Лейкемия, лимфома диагностикасы
- CAR-T жасушалық терапияның тиімділігін бағалау
- Иммундық бақылау нүктелерінің экспрессиясын анықтау



ІСІК БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРЫ: АҒЫНДЫ ЦИТОМЕТРИЯ АРҚЫЛЫ АНЫҚТАУ



Ісік бағаналы жасушалары (ІБЖ) беткі маркерлері бойынша (мысалы, $CD44^{+}$, $CD133^{+}$) ағынды цитометрия арқылы бастапқы ісікте және қан айналымында анықталады

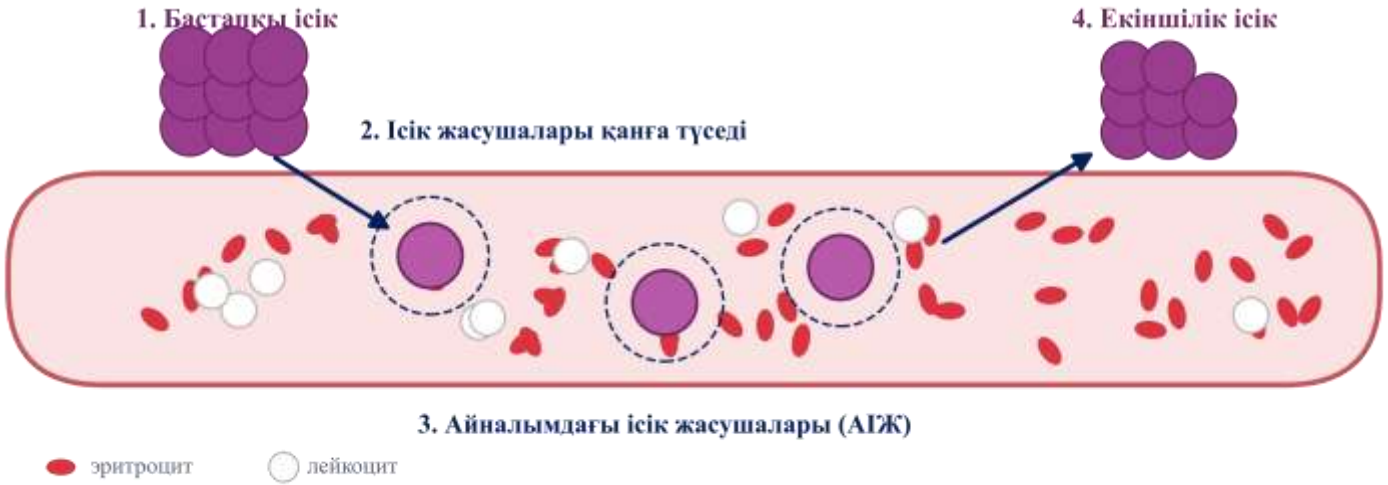
ИММУНОГРАММА ЖӘНЕ АЙНАЛЫМДАҒЫ ІСІК ЖАСУШАЛАРЫ

Иммунограмма

Иммундық жасушалардың (Т-, В-лимфоциттер, NK, субпопуляциялар) егжей-тегжейлі сипаттамасы бар кеңейтілген қан талдауы.

Сұйық биопсия

Қандағы айналымдағы ісік жасушаларын (АІЖ) анықтау метастаз қаупін және рецидивті ерте болжауға мүмкіндік береді.

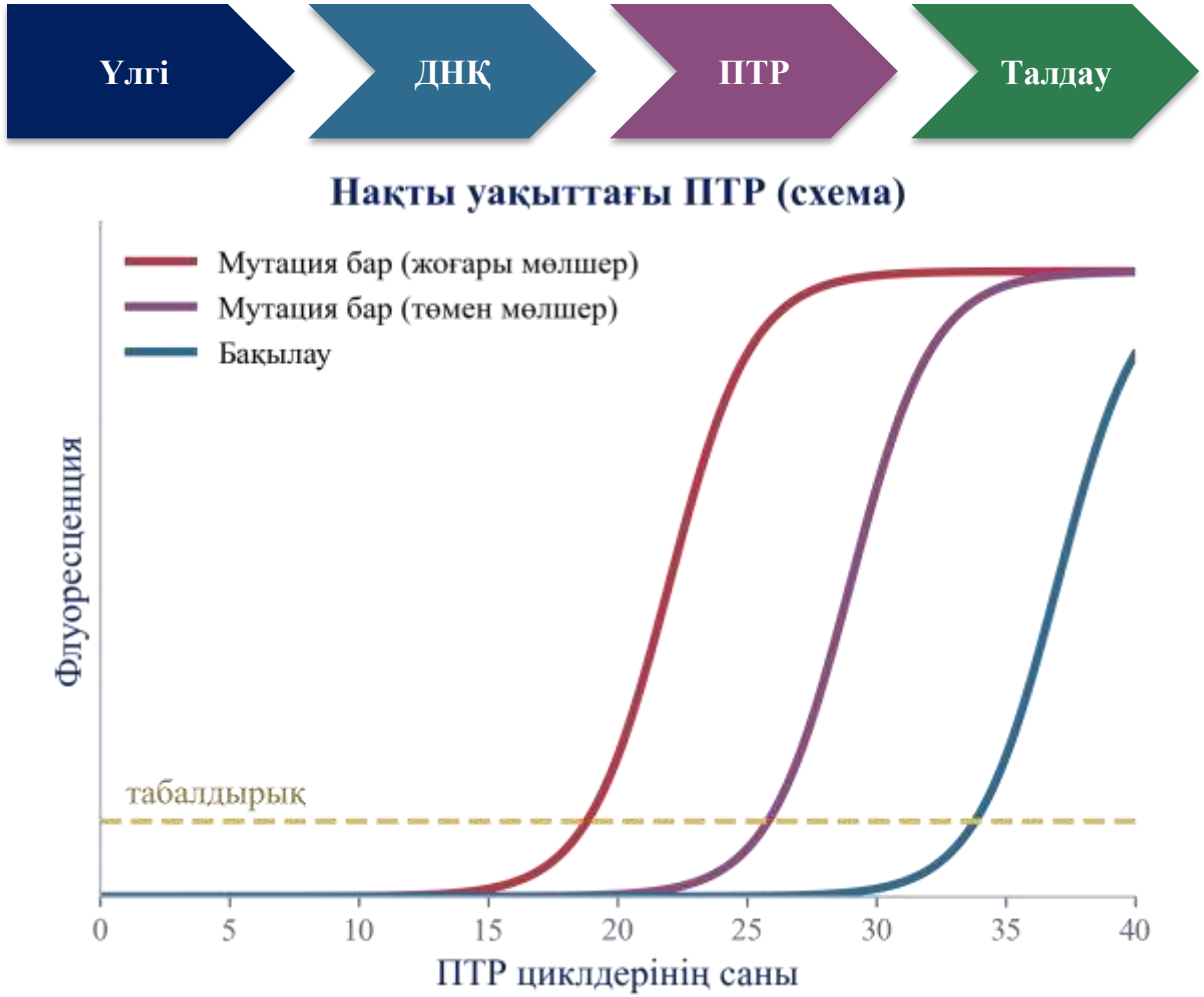


ПОЛИМЕРАЗДЫ ТІЗБЕКТІ РЕАКЦИЯ (ПТР)

Мақсаты
- Қатерлі ісікке тән генетикалық мутациялар мен эпигенетикалық өзгерістерді анықтау

Әдіс
- Белгілі ДНҚ немесе РНҚ тізбектерін көбейту (амплификациялау) және талдау

Қолдану
- HPV инфекциясын анықтау (жатыр мойны ісігі)
- EGFR, KRAS, BRAF мутацияларын анықтау
- PD-1, PD-L1 және басқа гендерді зерттеу



БИОИМПЕДАНСОМЕТРИЯ

Мақсаты

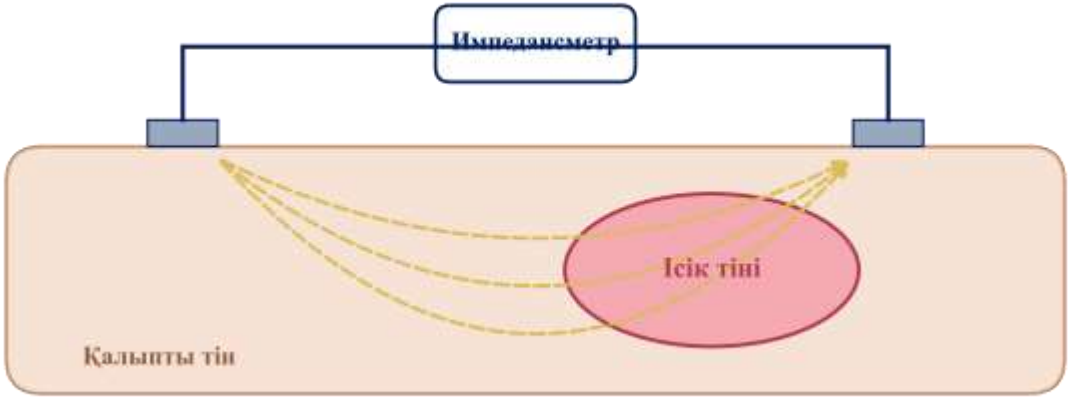
- Қатерлі ісіктердің қоршаған тіндермен салыстырғандағы физикалық қасиеттерін анықтау

Әдіс

- Тіндердің электр өткізгіштігі мен биоимпеданс көрсеткіштерін өлшеу

Қолдану

- Ісіктерді ерте анықтау
- Емдеу кезінде динамикалық бақылау



Ісік тінінің электр өткізгіштігі мен кедергісі қалыпты тіннен өзгеше

МУЛЬТИПЛЕКСТІ ТАЛДАУ

Мақсаты

- Бір мезгілде бірнеше цитокиндердің, хемокиндердің немесе антигендердің деңгейін анықтау

Әдіс

- Магниттік микросфералар және флуоресцентті детекторлар арқылы биомолекулаларды талдау

Қолдану

- Қабыну процестері мен ісік микроортасын зерттеу
- Иммундық жауаптың тиімділігін бағалау



бір үлгіде бірнеше биомолекуланы бір мезгілде өлшеу

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Мақсаты

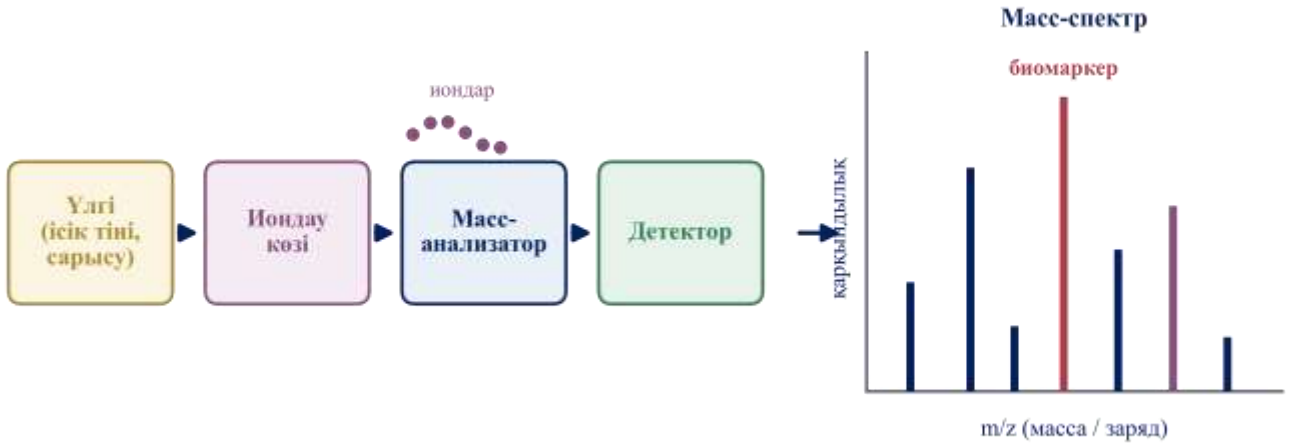
- Ісікке тән антигендердің немесе белоктардың масс-спектрлерін анықтау

Әдіс

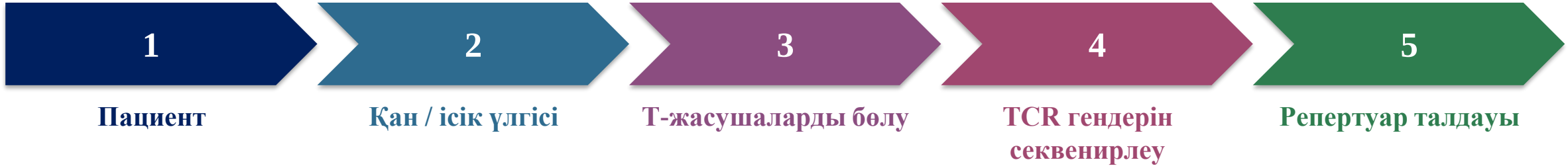
- Заттардың массасы мен зарядының қатынасын (m/z) талдау

Қолдану

- Биомаркерлерді іздеу және идентификациялау
- Ісік антигендерінің ерекшеліктерін зерттеу



Т-ЖАСУШАЛЫҚ РЕЦЕПТОРЛАРДЫ ТАЛДАУ (TCR-SEQUENCING)



Мақсаты

- Т-жасушалардың антигендерге жауап беруін зерттеу

Әдіс

- Т-жасушалық рецепторлардың әртүрлілігін және олардың нақты ісік антигендеріне реакциясын геномдық деңгейде талдау

Қолдану

- CAR-T терапиясының тиімділігін зерттеу
- Иммундық бақылау нүктелері тежегіштерінің әсерін бақылау

ІСІКТІҢ ИММУНДЫҚ МИКРООРТАСЫН ЗЕРТТЕУ

Мақсаты

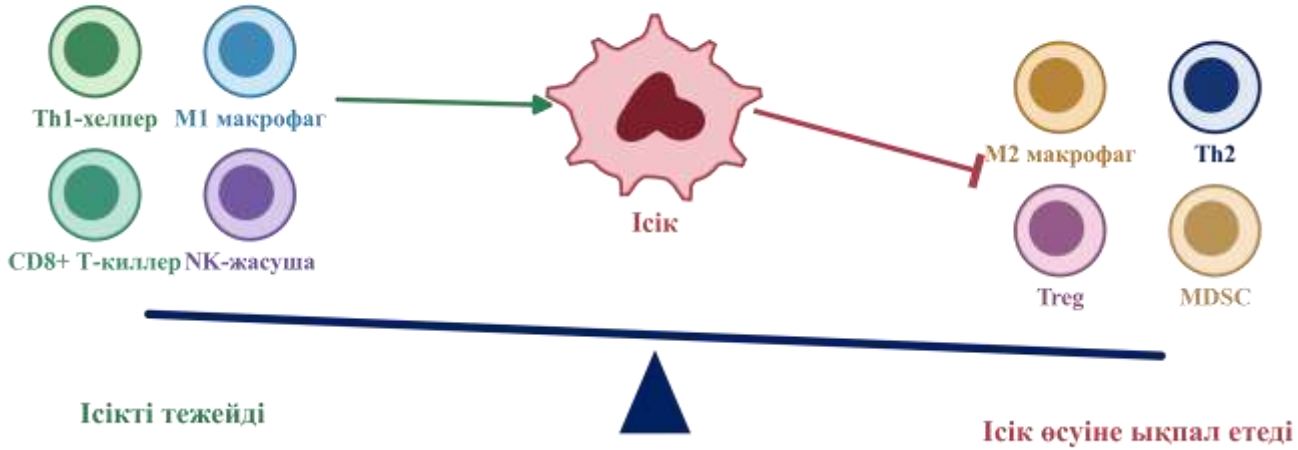
- Ісік айналасындағы иммундық жасушалардың әсерін және ісік микроортасын талдау

Әдіс

- Ісік тініндегі TIL (ісікке енген лимфоциттер) деңгейін анықтау
- Қабыну маркерлерін зерттеу

Қолдану

- Иммундық жауапты бағалау және иммунотерапияны жоспарлау



ГЕНОМДЫҚ ЖӘНЕ ЭПИГЕНОМДЫҚ ТАЛДАУЛАР

Мақсаты

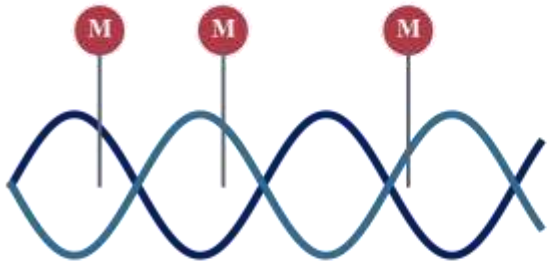
Ісік жасушаларының генетикалық және эпигенетикалық ерекшеліктерін анықтау

Әдіс

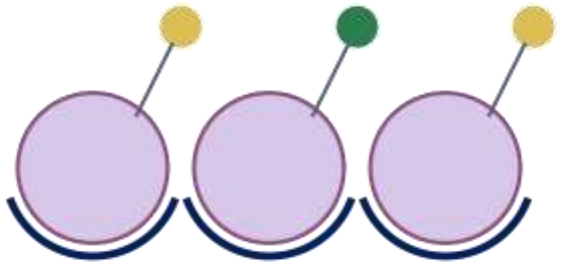
ДНҚ метилденуін, гистон модификациясын және микроРНҚ экспрессиясын зерттеу

Қолдану

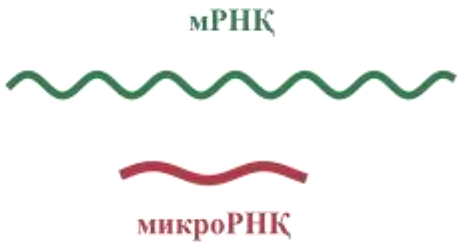
Ісікке тән мутацияларды анықтау; эпигенетикалық өзгерістерді диагностикалау



ДНҚ метилденуі



Гистон модификациясы



МикроРНҚ экспрессиясы

ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ ӘДІСТЕРДІ САЛЫСТЫРУ

Әдіс	Үлгі	Нені анықтайды	Мысал
Иммуногистохимия	Ісік тіні (биопсия)	Тіндегі белок-маркерлер	HER2, PD-L1, Ki-67
Серологиялық (ELISA)	Қан сарысуы	Антигендер, антиденелер	PSA, AFP, CA-125
Ағынды цитометрия	Қан, сүйек кемігі	Жасушалар фенотипі	Лейкемия, CAR-T
ПТР	Тін, қан, жағынды	Мутациялар, вирус ДНҚ-сы	HPV, EGFR, KRAS
Мультиплексті талдау	Сарысу, тін	Бірнеше цитокин бірден	IL-6, TNF-α, IFN-γ
Масс-спектрометрия	Тін, сарысу	Белоктар, метаболиттер	Жаңа биомаркерлер
TCR-sequencing	Қан, ісік тіні	Т-жасуша репертуары	Иммунотерапия бақылауы

ҚОРЫТЫНДЫ

1

Диагностика

Иммунологиялық әдістер қатерлі ісікті ерте анықтауға және нақты диагноз қоюға мүмкіндік береді.

2

Емдеуді бағалау

Иммундық жауапты және терапия тиімділігін бақылауға, емді уақытында түзетуге көмектеседі.

3

Жекелендірілген терапия

Ісік жасушалары мен иммундық жүйенің өзара әрекетін терең түсіну персонализацияланған емді дамытуға ықпал етеді.

Бұл әдістердің кешенді қолданылуы онкологиялық аурулардың алдын алу және емдеу нәтижелерін жақсартуға бағытталған.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. Онкологияда иммунологиялық зерттеулердің маңызы қандай?
2. Қатерлі ісікке қарсы қандай вакциналарды білесіз?
3. Иммуногистохимиялық талдаудың кезеңдерін атаңыз.
4. ELISA әдісінің принципін түсіндіріңіз.
5. Ағынды цитометрия қандай мақсатта қолданылады?
6. ПТР арқылы қандай өзгерістер анықталады?
7. TCR-sequencing және TIL зерттеуінің маңызы қандай?
8. Эпигенетикалық зерттеулер нені анықтайды?

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 10th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2021.
2. Dong, H. The Basics of Cancer Immunotherapy / H. Dong, S. N. Markovic (eds.). — 2nd ed. — Cham : Springer International Publishing, 2024. — XIII, 221 p.
3. Murphy K., Weaver C., Berg L. Janeway's Immunobiology. 10th ed. – New York: W.W. Norton & Company, 2022. – 912 p.
4. Fridman W.H. et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome // Nat Rev Cancer. – 2012. – Vol. 12. – P. 298–306.
5. Pantel K., Alix-Panabières C. Liquid biopsy and minimal residual disease // Nat Rev Clin Oncol. – 2019. – Vol. 16. – P. 409–424.