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

ДӘРІС №9
ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ҚАРСЫ ИММУНИТЕТ

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

Алматы, 2026

ЖОСПАР

I

Кіріспе

- Иммунитет және қатерлі ісік
- Иммунологиялық қадағалау
- Иммунноредакциялау

II

Негізгі бөлім

- Ісік антигендері
- Туа біткен иммунитеттің эффекторлары
- Адаптивті иммундық жауап
- Гуморальдық иммунитет және ADCC
- Қатерлі ісік–иммундық цикл
- Ісіктің иммундық жалтаруы, MHC-I бұзылысы
- Иммунотерапияның бағыттары
- Предиктивті биомаркерлер мен жанама әсерлер
- Вакциналар, тарих және болашақ

III

Қорытынды

- Негізгі тұжырымдар
- Бақылау сұрақтары
- Әдебиеттер

ДӘРІСТІҢ МАҚСАТЫ МЕН МІНДЕТТЕРІ

МАҚСАТЫ

Ісікке қарсы иммундық жауаптың механизмдерін, ісіктің иммундық қадағалаудан жалтару жолдарын және осы білімге негізделген иммунотерапия принциптерін түсіну.

МІНДЕТТЕРІ

1. Иммунологиялық қадағалау мен иммунноредакциялау теорияларын түсіндіру
2. Ісік антигендерінің түрлерін ажырату
3. Туа біткен және адаптивті жауаптың эффекторларын сипаттау
4. Қатерлі ісік–иммундық циклдің сатыларын талдау
5. Ісіктің иммундық жалтару механизмдерін бағалау
6. Иммунотерапияның негізгі бағыттарымен танысу

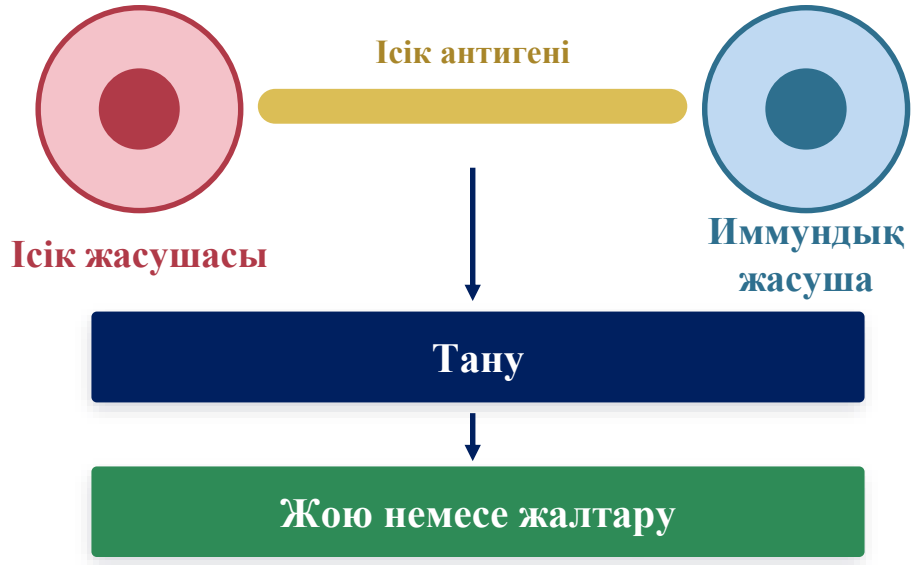
Нәтижесі: иммундық жауаптың кезеңдерін түсіну → иммунотерапияның нысаналарын анықтау

ИММУНИТЕТ ЖӘНЕ ҚАТЕРЛІ ІСІК

Иммундық жүйе ағзадағы зақымдалған және генетикалық өзгерген жасушаларды үнемі бақылап отырады. Трансформацияланған жасушалар «өзгерген өзі» ретінде танылуы мүмкін.

Қатерлі ісік өз кезегінде иммундық жүйенің қызметін әлсіретіп, оны өз пайдасына қайта бағыттай алады.

Негізгі сұрақ: ісік жасушалары иммундық қадағалаудан қалай құтылады?



Иммундық жауаптың нәтижесі ісік пен иммундық жүйенің тепе-теңдігімен анықталады

Иммунитет пен ісіктің өзара әрекеттесуін зерттеу **онкоиммунология** пәнінің негізгі мазмұнын құрайды және қазіргі иммунотерапияның ғылыми негізі болып табылады.

ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ ҚАДАҒАЛАУ ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ

Иммунологиялық қадағалау (*immune surveillance*) – иммундық жүйе ағзада үнемі пайда болып отыратын трансформацияланған жасушаларды танып, жояды деген тұжырымдама. **Ф.М. Барнет** пен **Л. Томас** 1957–1959 жылдары ұсынған.

Тұжырымдаманы қолдайтын дәлелдер:

1 Ісік ішіндегі лимфоциттер

Көптеген ісіктерде антигенге тән Т-эффекторлар мен антиденелер табылады; лимфоциттік инфильтрация жақсы болжаммен байланысты

2 Иммуносупрессия

Орган трансплантациясынан кейінгі иммуносупрессия мен ВИЧ-инфекция кезінде кейбір ісіктердің жиілігі артады

3 Эксперименттік деректер

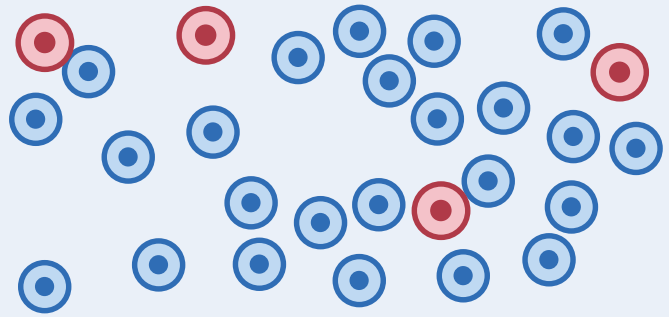
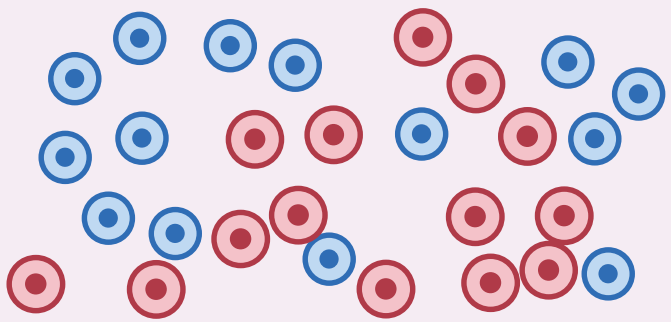
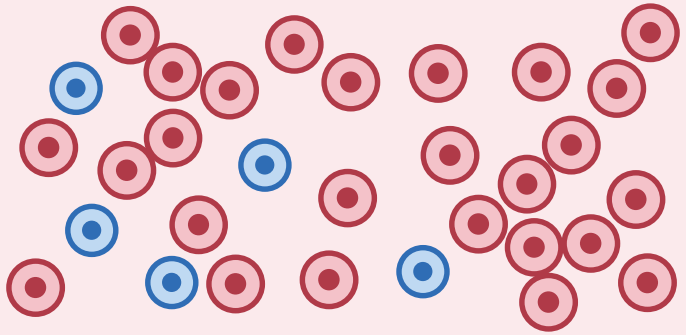
Иммунитеті жетіспейтін жануарларда химиялық және вирустық канцерогенезге сезімталдық жоғары

4 Жас факторы

Жас ұлғайған сайын иммундық қадағалаудың әлсіреуі қатерлі ісік қаупін арттырады

ИММУНОРЕДАКЦИЯЛАУ: «ЗЕ» ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ

2002 жылы **Р. Шрайбер**, **Л. Олд** және әріптестері қадағалау теориясын кеңейтіп, ісік пен иммундық жүйенің өзара әрекеттесуінің үш кезеңін сипаттады.

1. ЭЛИМИНАЦИЯ	2. ТЕПЕ-ТЕҢДІК	3. ЖАЛТАРУ
		
Туа біткен және адаптивті иммунитет трансформацияланған жасушаларды танып жояды – классикалық иммундық қадағалау.	Тірі қалған жасушалар иммундық қысыммен ұсталады. Кезең жылдарға созылуы мүмкін; осы кезде клондық сұрыпталу жүреді.	Иммуногенділігі төмен клондар бақылаудан шығады: MHC-I азаяды, PD-L1 артады – клиникалық ісік дамиды.

уақыт → ісік иммуногенділігінің төмендеуі

ІСІК АНТИГЕНДЕРІ

Ісік антигендері – иммундық жүйе тани алатын, ісік жасушаларында пайда болатын немесе артық экспрессияланатын молекулалар.

Ісікке тән антигендер (TSA)

- Тек ісік жасушаларында кездеседі
- **Неоантигендер** – соматикалық мутациялар нәтижесі
- Онкогенді вирустардың ақуыздары (HPV E6/E7, EBV)
- Иммунотерапия үшін ең тиімді нысаналар

Ісікпен байланысты антигендер (TAA)

- Қалыпты тіндерде де аз мөлшерде болады
- Артық экспрессияланған молекулалар (HER2, CEA)
- Ұрықтық антигендер (АФП, CEA)
- Тіндік-спецификалық антигендер (PSA, тирозиназа)

Клиникада қолданылатын ісік маркерлері:

PSA	CEA	АФП	CA-125	HER2
Простата обыры	Колоректальды обыр	Бауыр обыры	Аналық без обыры	Сүт безі обыры

Мутациялық жүктемесі жоғары ісіктер (меланома, өкпе обыры) иммунотерапияға жақсырақ жауап береді

ІСІККЕ ҚАРСЫ ИММУНДЫҚ ЖАУАПТЫҢ ЕКІ ДЕҢГЕЙІ

Көрсеткіш	Туа біткен иммунитет	Адаптивті иммунитет
Жауап жылдамдығы	Сағаттар ішінде, бірден	Күндер–апталар (прайминг қажет)
Спецификалық	Төмен: үлгілік рецепторлар арқылы	Жоғары: TCR және антиденелер арқылы
Негізгі эффекторлар	NK-жасушалар, макрофагтар, γδT, гранулоциттер	CD8+ және CD4+ Т-лимфоциттер, В-жасушалар
Гуморальдық компонент	Комплемент, табиғи антиденелер, С-реактивті ақуыз	Антигенге тән антиденелер (IgG)
Иммундық жады	Жоқ немесе шектеулі	Айқын: қайталама жауап жылдам әрі күшті
Ісіктегі рөлі	Ерте тану, адаптивті жауапты бастау	Ұзақ мерзімді, антигенге тән бақылау

Екі деңгей бірігіп жұмыс істейді: туа біткен иммунитет адаптивті жауаптың басталуын қамтамасыз етеді

ТУА БІТКЕН ИММУНИТЕТТІҢ ЭФФЕКТОРЛАРЫ

1 NK-жасушалар

MHC-I жоғалған жасушаларды танып, перфорин мен гранзимдер арқылы жояды; IFN-γ өндіреді

2 Макрофагтар

Фагоцитоз, цитокиндер өндіру; M1 фенотипі ісікке қарсы әсер көрсетеді

3 Дендритті жасушалар

Ісік антигендерін ұстап, өңдеп, Т-жасушаларға ұсынады – екі деңгейді байланыстырады

4 γδ Т-жасушалар

MHC-тен тәуелсіз стресс лигандтарын танып, цитотоксикалық әсер көрсетеді

5 Гранулоциттер

Нейтрофилдер мен эозинофилдер қабыну медиаторлары арқылы қатысады

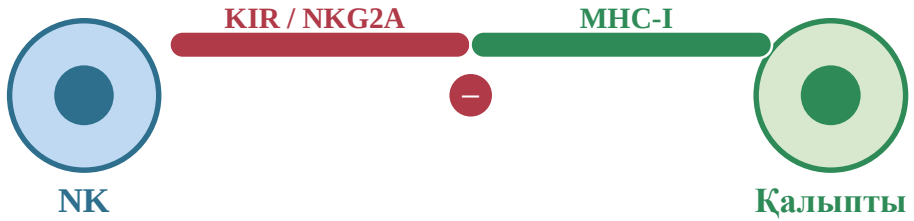
6 Гуморальдық компонент

Комплемент жүйесі, табиғи антиденелер және С-реактивті ақуыз

NK-ЖАСУШАЛАР: ТАНУ ЖӘНЕ ЖОЮ

NK-жасушалар – туа біткен иммунитеттің негізгі цитотоксикалық элементі. Олардың әрекеті **белсендіруші** және **тежегіш** рецепторлардың тепе-теңдігімен анықталады.

Қалыпты жасуша: MHC-I бар



Тежеу басым → жасуша жойылмайды

Ісік жасушасы: MHC-I жоқ



Белсендіру басым → жасуша жойылады

Перфорин + гранзимдер

Мембранада тесіктер түзіліп, каспазалар арқылы апоптоз басталады

FasL және TRAIL

Өлім рецепторлары арқылы сыртқы апоптоз жолы іске қосылады

ADCC (CD16)

Нысанаға жабысқан IgG антиденесінің Fc-фрагментін тану

Цитокиндер

IFN-γ және TNF-α макрофагтар мен Т-жасушаларды белсендіреді

МАКРОФАГТАРДЫҢ ЕКІ ЖАҚТЫ РӨЛІ: M1 ЖӘНЕ M2

Макрофагтар ісік микроортасында **поляризацияға** ұшырап, қарама-қарсы екі фенотипке ауыса алады.

M1 – ісікке қарсы фенотип

- **Белсендіргіштері:** IFN-γ, LPS, TNF-α
- Фагоцитоз және антиген ұсыну белсенді
- IL-12, TNF-α, NO өндіреді
- Қабыну жауабын күшейтеді
- Цитотоксикалық әсер көрсетеді
- Th1-жауапты қолдайды

M2 – ісікті қолдайтын фенотип

- **Белсендіргіштері:** IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β
- Тіндік қайта құрылуды қолдайды
- IL-10, TGF-β, VEGF өндіреді
- **Ангиогенезді** ынталандырады
- Т-жасушалық жауапты тежейді
- Инвазия мен метастазға ықпал етеді

Ісікпен байланысты макрофагтар (*tumour-associated macrophages*, TAM) көбіне M2 бағытына ауысады. Олардың көптігі көптеген ісіктерде нашар болжаммен байланысты. TAM-ды M1 фенотипіне қайта бағыттау – терапияның перспективті бағыты.

ДЕНДРИТТІ ЖАСУШАЛАР ЖӘНЕ АНТИГЕН ПРЕЗЕНТАЦИЯСЫ

Дендритті жасушалар – ең тиімді антиген ұсынушы жасушалар. Олар туа біткен және адаптивті иммунитетті байланыстырады.

1

Антигенді ұстау

Дендритті жасуша ісік антигендерін немесе өлген ісік жасушаларының фрагменттерін фагоциттейді

2

Өңдеу және миграция

Антиген пептидтерге ыдырап, **MHC-I** және **MHC-II** молекулаларына жүктеледі; жасуша лимфа түйініне көшеді

3

Т-жасушаны белсендіру

Лимфа түйінінде CD8+ және CD4+ Т-жасушаларға антиген ұсынылып, ко-стимуляция (B7–CD28) арқылы прайминг жүреді



АДАПТИВТІ ИММУНИТЕТ: Т-ЛИМФОЦИТТЕР

Т-лимфоциттің **TCR** рецепторы антигендік пептидті тек **MHC** молекуласымен бірге таниды («қосарлы тану»). Бұл ісікке бағытталған спецификалық иммунитеттің негізі.

CD8+ цитотоксикалық

MHC-I + пептид

Ісік жасушасын тікелей жояды: перфорин, гранзимдер, FasL. Ісікке қарсы жауаптың басты эффекторы

CD4+ хелпер (Th1)

MHC-II + пептид

IFN-γ және IL-2 бөліп, CD8+ жасушалар мен макрофагтарды қолдайды

CD4+ реттеуші (Treg)

MHC-II + пептид

TGF-β, IL-10 арқылы иммундық жауапты **тежейді** – ісікке пайдалы



ҚАТЕРЛІ ІСІК–ИММУНДЫҚ ЦИКЛ

Қатерлі ісік–иммундық цикл (Д. Чен, А. Меллман, 2013) – тиімді ісікке қарсы жауап үшін жүзеге асуы қажет жеті саты.

1	2	3	4	5	6	7
Ісік антигендерінің босауы	**Антигенді ұсыну**	**Т-жасушаларды прайминг**	**Т-жасушалардың миграциясы**	**Ісікке ену**	**Ісікті тану**	**Ісік жасушасын жою**
Өлген ісік жасушалары антиген көзі болады	Дендритті жасушалар антигенді өңдеп, MHC-ке жүктейді	Лимфа түйінінде CD8+ жасушалар белсенеді	Эффекторлар қан арқылы ісікке бағытталады	Т-жасушалар ісік тініне инфильтрацияланады	TCR нысана жасушаның MHC-I-пептидін таниды	Цитотоксикалық әсер – жаңа антигендер босайды

цикл қайталанады: жойылған жасушалардан жаңа антигендер босайды

Циклдің кез келген сатысындағы бұзылыс иммундық жауапты тоқтатады. Иммунотерапияның мақсаты – үзілген сатыны қалпына келтіру.

ІСІКТІҢ ИММУНДЫҚ ҚАДАҒАЛАУДАН ЖАЛТАРУЫ

1 MHC-I экспрессиясының төмендеуі

CD8+ Т-жасушалар нысананы тани алмайды (бірақ NK-жасушалар үшін нысана болады)

2 PD-L1 экспрессиясы

Т-жасушадағы PD-1 рецепторы арқылы тежегіш сигнал беріледі

3 CD47 («мені жеме» сигналы)

Макрофагтардағы SIRPα рецепторы арқылы фагоцитозды бөгейді

4 Иммуносупрессиялық цитокиндер

TGF-β және IL-10 Т-жасушалар мен NK-жасушалардың белсенділігін төмендетеді

5 Антигендік өзгергіштік

Иммуногенді клондар жойылып, антигені аз клондар сұрыпталады

6 Апоптозға төзімділік

Fas жолының бұзылуы және антиапоптоздық ақуыздардың артуы

ІСІК МИКРООРТАСЫНЫҢ ИММУНОСУПРЕССИЯСЫ

Ісік микроортасы (TME) иммундық жасушалар үшін қолайсыз орта қалыптастырады.

Супрессорлық жасушалар:

Treg — Реттеуші Т-жасушалар: IL-2-ні тартып алып, TGF-β және IL-10 бөледі

MDSC — Миелоидты супрессорлық жасушалар: аргиназа мен NO арқылы Т-жасушаларды тежейді

M2-TAM — Ісікпен байланысты макрофагтар: ангиогенез бен иммуносупрессияны қолдайды

Метаболиттік факторлар:

Гипоксия

HIF-1α арқылы супрессорлық сигналдар күшейеді

Лактат және төмен pH

Т-жасушалар мен NK-жасушалардың қызметін тежейді

Аденозин

CD39/CD73 арқылы түзіліп, эффекторларды басады

Тұрақты антигендік әсер Т-жасушалардың «қажуына» (exhaustion) әкеліп, PD-1, TIM-3, LAG-3 экспрессиясы артады

ИММУНОТЕРАПИЯНЫҢ НЕГІЗГІ БАҒЫТТАРЫ

1 Checkpoint-ингибиторлар

PD-1/PD-L1 және CTLA-4 жолдарын бөгеп, Т-жасушаларды қайта белсендіру

2 Адоптивті жасушалық терапия

CAR-T, CAR-NK, ісік инфильтрациялайтын лимфоциттер (TIL)

3 Моноклоналды антиденелер

HER2, CD20 сияқты нысаналар; ADCC пен комплемент арқылы әсер

4 Цитокиндік терапия

IL-2, IFN-α арқылы иммундық жүйені жалпы белсендіру

5 Ісікке қарсы вакциналар

Профилактикалық (HPV, HBV) және емдік (неоантигендік) вакциналар

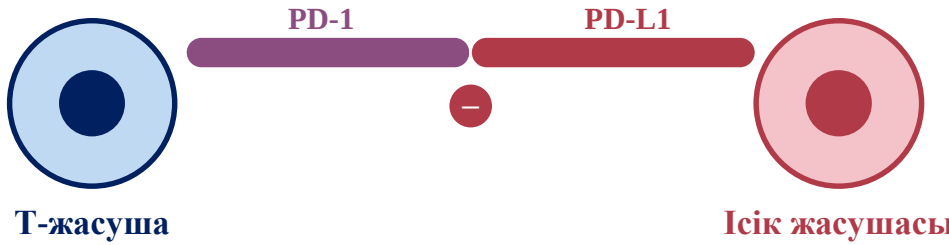
6 Онколитикалық вирустар

Ісік жасушаларын жұқтырып жояды әрі иммундық жауапты оятады

ИММУНДЫҚ БАҚЫЛАУ НҮКТЕЛЕРІНІҢ ИНГИБИТОРЛАРЫ

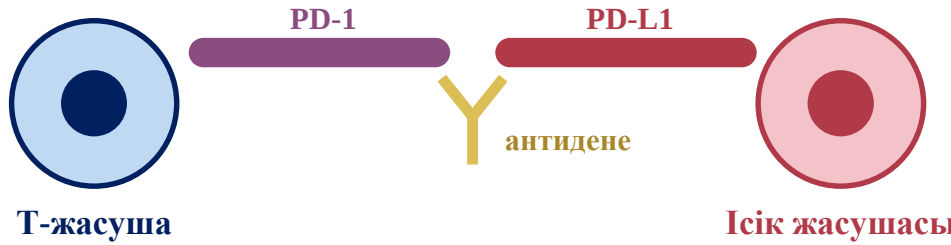
Checkpoint-ингибиторлар – иммундық жауапты тежейтін жолдарды бөгейтін моноклоналды антиденелер.

Ингибиторсыз: Т-жасуша тежеледі



Цитотоксикалық әсер бөгеледі

Анти-PD-1 / PD-L1: Т-жасуша белсенеді



Цитотоксикалық әсер қалпына келеді

Анти-CTLA-4

Ипилимумаб (2011)

Т-жасушалардың бастапқы белсенуін қалпына келтіреді

Анти-PD-1

Ниволумаб, пембролизумаб (2014)

Ісіктегі эффекторлық кезеңді қалпына келтіреді

Анти-PD-L1

Атезолизумаб (2016), дурвалумаб

Ісік жасушасындағы лигандты бөгейді

АДОПТИВТІ ЖАСУШАЛЫҚ ТЕРАПИЯ: CAR-T ЖӘНЕ CAR-NK

Пациенттің немесе донордың иммундық жасушалары зертханада өзгертіліп, көбейтіліп, науқасқа қайта енгізіледі.

1. **Жасушаларды алу (лейкаферез)**
2. **CAR генін вектормен енгізу**
3. **Зертханада көбейту**
4. **Лимфодеплеция**
5. **Науқасқа қайта енгізу**

Көрсеткіш	CAR-T	CAR-NK
Жасуша көзі	Негізінен аутологиялық	Аллогенді: кіндік қаны, донор, iPS
«Дайын» препарат	Қиын	Мүмкін
GvHD қаупі	Аллогенді жағдайда жоғары	Өте төмен
Цитокиндік дауыл	Жиі, ауыр өтуі мүмкін	Сирек, жеңіл
Клиникалық мәртебесі	2017 жылдан тіркелген препараттар бар	Клиникалық сынақ сатысында

АНТИДЕНЕЛЕР, ЦИТОКИНДЕР, ВАКЦИНАЛАР ЖӘНЕ ВИРУСТАР

Моноклоналды антиденелер

Трастузумаб (HER2) – сүт безі обыры

Ритуксимаб (CD20) – B-жасушалы лимфома

Әсер жолдары: нысананы бөгеу, **ADCC**, комплементті белсендіру

Цитокиндік терапия

IL-2 (алдеслейкин) – бүйрек жасушалы карцинома, меланома

IFN-α – түкті жасушалы лейкоз, меланома

Шектеуі: жүйелік уыттылық

Ісікке қарсы вакциналар

Профилактикалық: HPV және HBV вакциналары – вирус тудыратын ісіктердің алдын алады

Емдік: сипулейцел-T (простата обыры), неоантигендік вакциналар

Онколитикалық вирустар

Ісік жасушаларында көбейіп, оларды жояды әрі антигендерді босатып, иммундық жауапты оятады

Мысал: **T-VEC** (меланома, 2015 ж.)

ИММУНОТЕРАПИЯНЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ МЕН ШЕКТЕУЛЕРІ

Мүмкіндіктері

- Кейбір науқастарда **ұзақ мерзімді ремиссия**
- Бұрын емделмейтін ісіктерде тиімділік (меланома, өкпе обыры)
- Иммундық жады арқылы тұрақты бақылау
- Басқа емдеу әдістерімен біріктіруге болады
- Нысанаға бағытталған, салыстырмалы түрде таңдамалы әсер

Шектеулері

- Науқастардың тек **бір бөлігі** жауап береді
- **Иммундық жанама әсерлер:** колит, пневмонит, тиреоидит, гепатит
- Цитокиндік дауыл (CAR-T терапиясында)
- Қатты ісіктерде тиімділік шектеулі
- Емдеудің жоғары құны
- Екіншілік резистенттіліктің дамуы

Жауапты болжайтын биомаркерлер:

PD-L1 экспрессиясы	**Мутациялық жүктеме (TMB)**	**Микросателлиттік тұрақсыздық (MSI-H)**	**Ісіктегі лимфоциттер (TIL)**

Болашағы: комбинациялық терапия және биомаркерлерге негізделген жекелендірілген тәсіл

ГУМОРАЛЬДЫҚ ИММУНИТЕТ ЖӘНЕ ADCC

В-лимфоциттер ісік антигендеріне қарсы антиденелер өндіреді. Олар ісік жасушасын тікелей өлтірмейді, бірақ оны эффекторлық жасушалар мен комплемент үшін **нысанаға айналдырады**.

ADCC	CDC	ADCP	Нысананы бұғаттау
Антиденеге тәуелді жасушалық цитотоксиндік әсер: антиденеңің Fc-бөлігін NK-жасушаның **CD16 (FcγRIII)** рецепторы таниды және жасушаны жояды	Комплементке тәуелді цитолиз: C1q байланысып, каскад іске қосылады және **мембраналық шабуыл кешені** түзіледі	Антиденеге тәуелді фагоцитоз: макрофагтар опсонизацияланған ісік жасушасын жұтады	Антидене өсу факторының рецепторын жауып, сигналды үзеді (мыс., HER2, EGFR)

Клиникада қолданылуы: **ритуксимаб** (CD20), **трастузумаб** (HER2), **цетуксимаб** (EGFR)

Антиденелер ісікке қарсы қорғаныста қосалқы, бірақ терапияда **негізгі** рөл атқарады

Гуморальдық жауаптың тиімділігі антиденелердің классына (IgG1 – ең белсенді) және Fc-рецепторлардың полиморфизміне байланысты

Антиденелер «көрсеткіш», ал NK-жасушалар мен макрофагтар – «орындаушы»

МНС-I ЖӘНЕ АНТИГЕН ПРЕЗЕНТАЦИЯСЫНЫҢ БҰЗЫЛУЫ

CD8+ Т-лимфоцит ісік антигенін тек **МНС-I** молекуласымен бірге таниды. Сондықтан ісік үшін МНС-I жоғалту – жалтарудың ең тиімді жолы.

БҰЗЫЛУ МЕХАНИЗМДЕРІ

- МНС-I экспрессиясының толық жоғалуы
- **β2-микроглобулин** генінің мутациясы
- **TAP1/TAP2** тасымалдағыштарының ақауы
- Иммунопротеасома бөлшектерінің жетіспеуі
- HLA гетерозиготалығының жоғалуы (LOH)
- ИФН-γ сигнал жолының (JAK1/JAK2) мутациясы

ЖАУАП РЕТІНДЕГІ ҚОРҒАНЫС

- **«Жоғалған өзін» тану принципі**: МНС-I жоқ жасушаны NK-жасуша таниды
- NK ингибиторлық рецепторлары (KIR) сигнал алмай, цитолиз іске қосылады
- Осылайша туа біткен және адаптивті иммунитет бірін-бірі толықтырады

Клиникалық маңызы: **β2-микроглобулин мутациясы** checkpoint-ингибиторларға төзімділіктің белгілі себептерінің бірі

МНС-I бар, бірақ антиген жоқ → Т-жасуша көрмейді

МНС-I жоқ → Т-жасуша көрмейді, бірақ NK көреді

Сондықтан болашақ – Т- және NK-бағытты әдістерді біріктіру

ИММУНОТЕРАПИЯНЫҢ ПРЕДИКТИВТІ БИОМАРКЕРЛЕРІ

Емнің тиімділігін алдын ала болжау – артық уыттылықтан және уақытты жоғалтудан сақтайды.

PD-L1 экспрессиясы

Иммуногистохимия арқылы бағаланады (TPS, CPS). Жоғары деңгей – жауап ықтималдығы жоғары, бірақ толық кепілдік емес

TMB – мутациялық жүктеме

Мутациялар саны неоантигендер санын көрсетеді. Жоғары TMB – иммундық жауап ықтималдығы жоғары

MSI-H / dMMR

Микросателлиттік тұрақсыздық – ДНҚ-ны қалпына келтіру ақауы; локализациясына тәуелсіз көрсеткіш

TIL – ісіктегі лимфоциттер

«Ыстық» ісік (CD8+ көп) емге жақсы жауап береді, «суық» ісік – нашар

ИФН-γ гендік таңба

Иммундық белсенділіктің транскрипциялық профилі

Ішек микробиотасы

Құрамы емге жауапқа әсер етеді; антибиотиктер тиімділікті төмендетеді

Бірде-бір биомаркер жеке-дара жеткіліксіз – оларды жиынтықта бағалау қажет

ИММУНДЫҚ ЖАНАМА ӘСЕРЛЕР (IRAE)

Checkpoint-ингибиторлар иммундық тежеуді алып тастайды, сондықтан иммундық жауап **сау тіндерге** де бағытталуы мүмкін – аутоиммундыққа ұқсас асқынулар дамиды.

1	**Тері**	Бөртпе, қышыну, витилиго – ең жиі және ең ерте	
2	**Ішек**	Диарея, колит – ауыр жағдайда перфорация қаупі	
3	**Бауыр**	Трансаминазалардың жоғарылауы, гепатит	
4	**Өкпе**	Пневмонит – сирек, бірақ өмірге қауіпті	
5	**Эндокриндік жүйе**	Тиреоидит, гипофизит, 1-типті қант диабеті	
6	**Басқа**	Миокардит, нефрит, артрит, нейропатия	

Басқару принципі: ауырлық дәрежесіне қарай емді тоқтату және **глюкокортикостероидтар** тағайындау

CAR-T терапиясында: цитокиндік дауыл (CRS) және нейротоксиндік әсер – тоцилизумаб қолданылады

irAE пайда болуы кейде емнің тиімді екенін жанама түрде көрсетеді

Науқасты тұрақты бақылау, ерте анықтау және мультидисциплинарлық тәсіл – иммунотерапияның қауіпсіздігін қамтамасыз ететін негізгі шарттар.

ІСІККЕ ҚАРСЫ ВАКЦИНАЛАР ЖӘНЕ АЛДЫН АЛУ

ПРОФИЛАКТИКАЛЫҚ ВАКЦИНАЛАР

Онкогенді вирустарға қарсы бағытталған:

- **ВПЧ (HPV) вакцинасы** – жатыр мойны, қынап, жұтқыншақ ісіктерінің алдын алады
- **В гепатиті вакцинасы** – гепатоцеллюлярлы карцинома қаупін азайтады

Екеуі де ісікті емес, **инфекцияны** болдырмайды

ЕМДІК (ТЕРАПИЯЛЫҚ) ВАКЦИНАЛАР

Қалыптасқан ісікке қарсы иммунитетті **оятуға** бағытталған:

- Дендритті жасушалық вакциналар (sipuleucel-T)
- Пептидтік және ақуыздық вакциналар
- **Неоантигендік мРНҚ-вакциналар** – жекелендірілген, науқастың өз мутацияларына негізделген
- Вирустық векторлар

Емдік вакцинаның жұмыс тізбегі

1. Ісік үлгісін секвенирлеу
2. Неоантигендерді таңдау
3. Вакцина дайындау
4. Егу және Т-жауап
5. Checkpoint-ингибитормен үйлестіру

Профилактикалық вакциналар тиімділігі дәлелденген; емдік вакциналардың көпшілігі әлі клиникалық зерттеу сатысында

Алдын алу – ісікке қарсы күрестің ең арзан және ең тиімді жолы

ІСІК ИММУНОЛОГИЯСЫНЫҢ ТАРИХЫ ЖӘНЕ БОЛАШАҒЫ

Негізгі тарихи кезеңдер

1891	Уильям Коли бактериялық токсиндермен ісікті емдеуді бастады – иммунотерапияның алғашқы әрекеті
1957	Бернет пен Томас **иммунологиялық қадағалау** тұжырымдамасын ұсынды
1975	Табиғи өлтіруші (NK) жасушалар ашылды
2002	Шрайбер тобы **иммуноредакциялау** («3E») тұжырымдамасын негіздеді
2011	Алғашқы checkpoint-ингибитор ипилимумаб клиникалық қолданысқа енді
2018	Джеймс Эллисон мен Тасуку Хондзё **Нобель сыйлығын** алды (CTLA-4 және PD-1)

ЗАМАНАУИ БАҒЫТТАР

- Биспецификалық антиденелер (BiTE)
- Ісіктен бөлініп алынған TIL-терапия
- Жаңа буын CAR-T және CAR-NK
- Жекелендірілген мРНҚ-вакциналар
- Комбинациялық схемалар
- Микробиотаны түзету
- Жасанды интеллект арқылы жауапты болжау

Ісік иммунологиясы бір ғасырда болжамнан клиникалық стандартқа айналды

Басты мақсат – әр науқасқа оның ісігінің иммундық портретіне сай ем таңдау.

ҚОРЫТЫНДЫ

1

Тану

Иммундық жүйе ісік антигендерін танып, туа біткен (NK, макрофаг, дендритті жасуша) және адаптивті (CD8+, CD4+) тармақтар арқылы жауап қалыптастырады.

2

Жалтару

Ісік MHC-I төмендету, PD-L1 және CD47 экспрессиясы, TGF-β пен IL-10 бөлу және супрессорлық микроорта арқылы иммундық бақылаудан құтылады.

3

Терапия

Checkpoint-ингибиторлар, CAR-T және CAR-NK, моноклоналды антиденелер, вакциналар мен онколитикалық вирустар иммундық жауапты қалпына келтіреді.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. Иммунологиялық қадағалау тұжырымдамасының мәні неде? Оны кім ұсынды және қандай дәлелдер бар?
2. Иммуноредакциялаудың «3E» кезеңдерін сипаттаңыз.
3. Ісікке тән (TSA) және ісікпен байланысты (TAA) антигендердің айырмашылығы неде?
4. Туа біткен және адаптивті ісікке қарсы иммунитет қалай ерекшеленеді?
5. NK-жасушалар мен CD8+ Т-лимфоциттердің ісікті тану механизмдерін салыстырыңыз.
6. Дендритті жасушалардың антиген презентациясындағы рөлі қандай?
7. Ісік жасушалары иммундық жауаптан қандай жолдармен жалтарады?
8. Checkpoint-ингибиторлар мен CAR-T терапиясының әсер ету принципі қандай?
9. ADCC механизмін сипаттаңыз. Қандай жасушалар мен рецепторлар қатысады?
10. Ісік жасушасы MHC-I жоғалтқанда оны қай жасуша таниды және неліктен?
11. Иммунотерапияның предиктивті биомаркерлерін атаңыз.
12. irAE дегеніміз не? Оларды қалай басқарады?

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 10th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2022. – 587 p.
2. Murphy K., Weaver C., Berg L. Janeway's Immunobiology. 10th ed. – New York: W.W. Norton & Company, 2022. – 912 p.
3. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer–immune set point // Nature. – 2017. – Vol. 541, № 7637. – P. 321–330.
4. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6382. – P. 1350–1355.
5. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378, № 2. – P. 158–168.