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

Дәріс №3
Қатерлі ісіктердің пайда болуының иммунологиялық механизмдері

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

Алматы, 2026

ЖОСПАР

I

Кіріспе

- Қатерлі ісік және иммундық жүйе арасындағы қарым-қатынас

II

Негізгі бөлім

- Жасушаның қалыпты бөлінуі
- Жасуша циклін реттейтін гендердің негізгі топтары
- Канцерогенездегі апоптоздың рөлі
- Канцерогенездің дамуы
- Ісікке қарсы иммунитет
- Қатерлі ісік кезіндегі иммунотерапия

III

Қорытынды

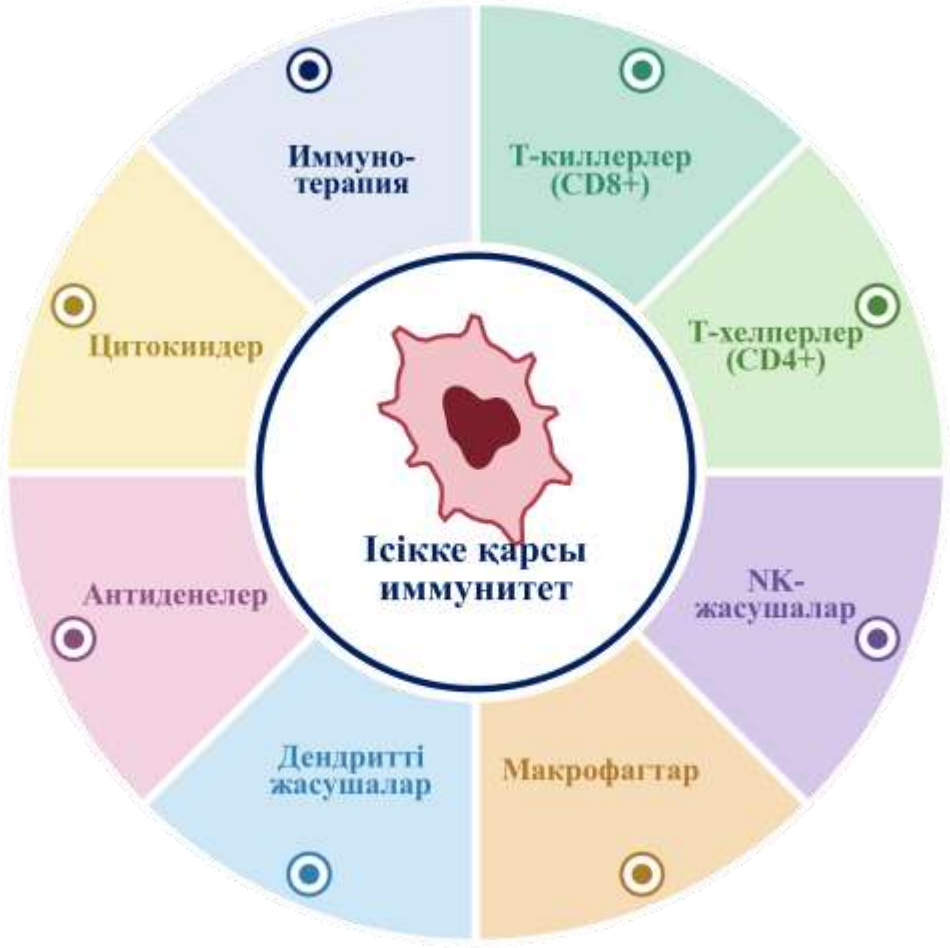
- Негізгі тұжырымдар
- Бақылау сұрақтары
- Әдебиеттер

ҚАТЕРЛІ ІСІК ЖӘНЕ ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕ АРАСЫНДАҒЫ ҚАРЫМ-ҚАТЫНАС

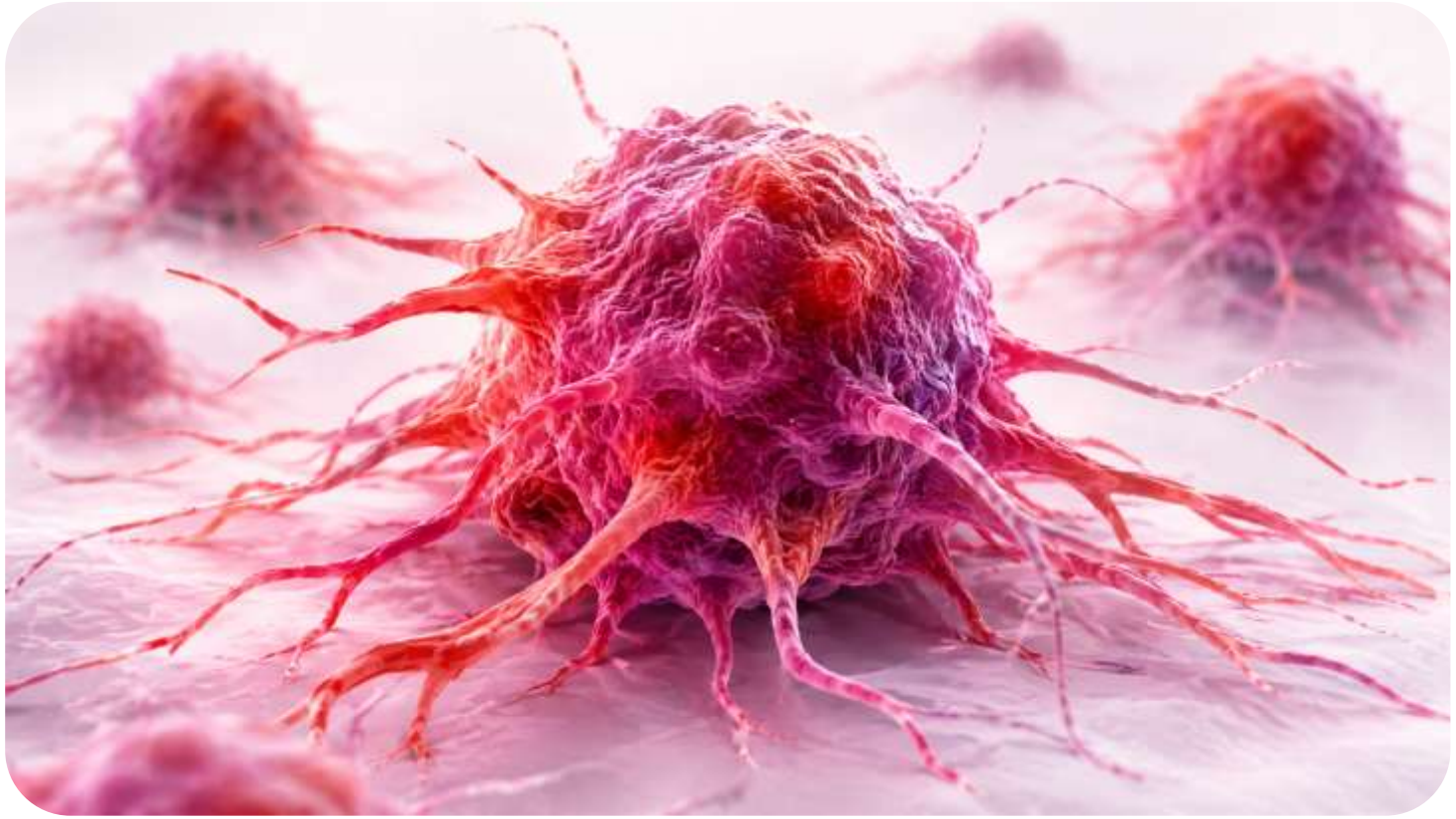
Қатерлі ісік – ағза жасушаларының бақылаусыз бөлінуі мен өсуінен туындайтын патология.

Иммундық жүйе қатерлі ісіктердің пайда болуын бақылауда және олардың дамуына кедергі келтіруде маңызды рөл атқарады.

Бұл қарым-қатынас күрделі, өйткені ісік жасушалары иммундық жүйенің жауаптарын болдырмау үшін **әртүрлі механизмдерді** қолданады.



ІСІК ЖАСУШАЛАРЫ



Ісік жасушалары – қатерсіз немесе қатерлі ісіктің бір бөлігі болып табылатын өзгерген, мутацияланған, патологиялық жасушалар.

Бақылаусыз бөлінеді

Өсу мен бөлінуді реттейтін сигналдарға бағынбайды

Генетикалық өзгерген

Онкогендер белсенді, супрессор гендер зақымдалған

Иммундық жүйеден жасырына алады

Антигендерін азайтып, иммундық жауапты тежейді

ЖАСУШАНЫҢ ҚАЛЫПТЫ БӨЛІНУІ



Қалыпты жағдайда

- Бөліну тек сыртқы сигнал (өсу факторы) болғанда басталады
- Протоонкогендер пролиферацияны қоздырады
- Антионкогендер оны уақытында тоқтатады
- Жасуша дифференциацияға өтіп, арнайы қызмет атқарады

Бұл тепе-теңдік бұзылса – ісік пайда болады

ЖАСУША ЦИКЛІН РЕТТЕЙТІН ГЕНДЕРДІҢ НЕГІЗГІ ТОПТАРЫ

пролиферация және дифференциация

1

Протоонкогендер

Жасушалардың көбеюі мен дифференциациясын реттейтін қалыпты жасуша гендері. Мутацияда онкогенге айналады.

2

Антионкогендер

Ісіктерді басатын (супрессор) гендер: жасушалардың көбеюін тежейді, дифференциация процесін реттейді.

3

Апоптоз гендері

Бағдарламаланған жасуша өлімі – апоптоз процесін реттейтін гендер (мысалы, p53, BCL-2, BAX).

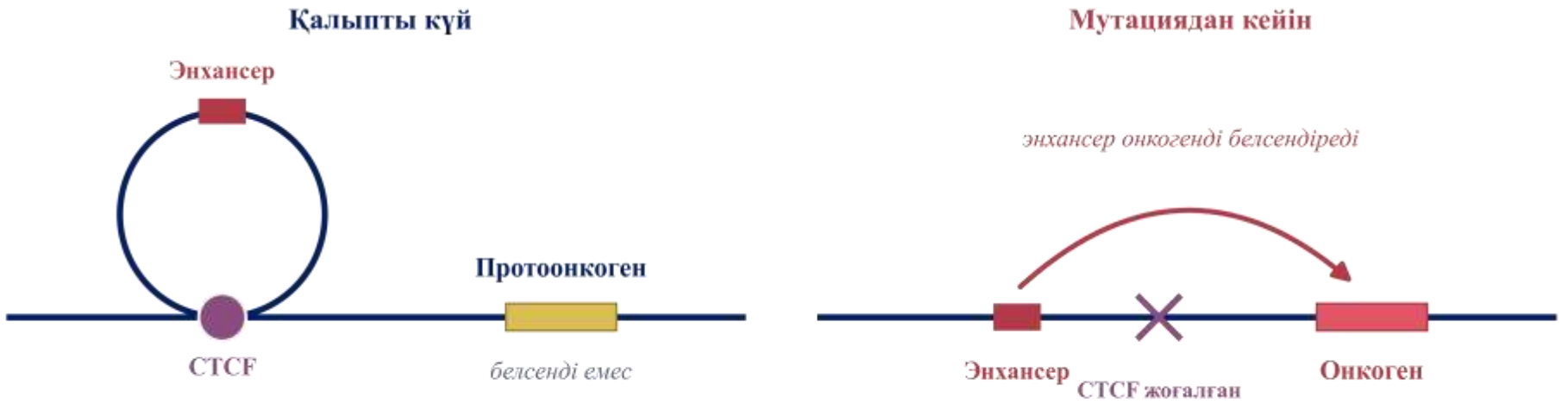
4

ДНҚ репарациясының гендері

ДНҚ зақымдалуларын жөндеуге жауапты гендер; олардың бұзылуы мутациялардың жиналуына әкеледі.

ПРОТООНКОГЕНДЕРДІҢ ЗАҚЫМДАНУЫ (МУТАЦИЯСЫ)

Протоонкоген мутациясы → **Онкоген активациясы** → **Сигнал беру жүйесінің бұзылуы** → **Жасуша пролиферациясының жоғарылауы («пролиферацияның артықшылығы»)**



Мысал: хромосомалық қайта құрылымда реттеуші элемент (энхансер) протоонкогеннің жанына келіп, оны үнемі белсендіреді

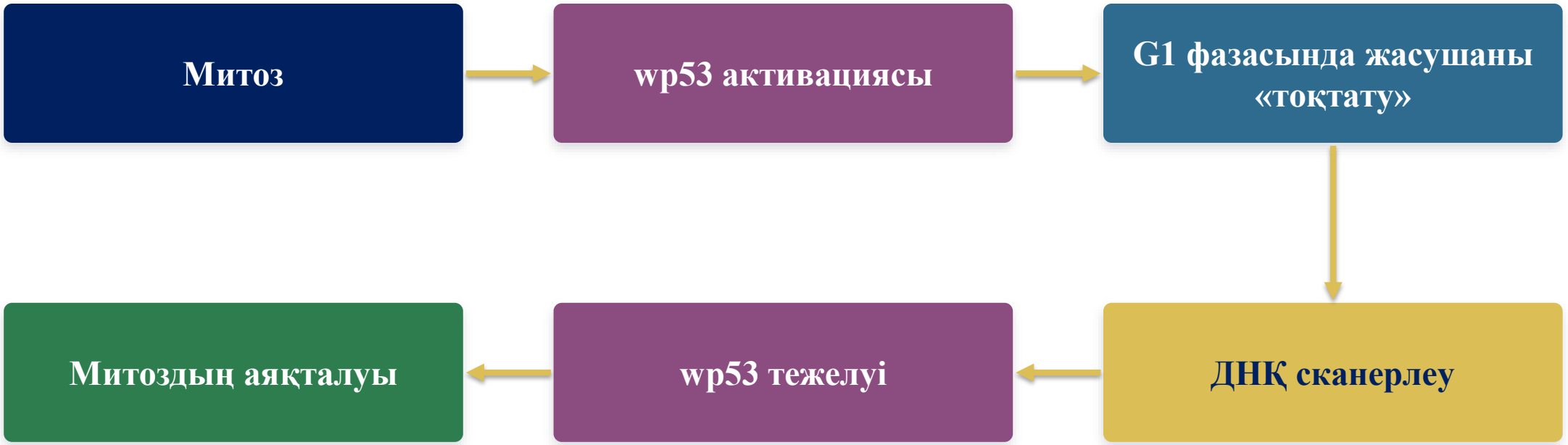
АНТИОНКОГЕНДЕРДІҢ ЗАҚЫМДАНУЫ (МУТАЦИЯСЫ)

Антионкоген мутациясы → **Антионкоген инактивациясы** → **Сигнал беру жүйесінің бұзылуы** → **Пролиферацияны шектейтін сигналдардың жоғалуы, дифференциацияның бұзылуы**



Антионкоген қызметін жою үшін әдетте екі аллельдің де зақымдануы қажет («екі соққы» гипотезасы)

КАНЦЕРОГЕНЕЗДЕГІ АПОПТОЗДЫҢ РӨЛІ: p53 БАҚЫЛАУЫ



wp53 – жабайы (қалыпты) типті p53 белогы, «геном күзетшісі». Ол жасуша бөлінер алдында ДНҚ-ның бүтіндігін тексереді: зақым болмаса, p53 тежеліп, жасуша митозды аяқтайды.

КАНЦЕРОГЕНЕЗДЕГІ АПОПТОЗДЫҢ РӨЛІ: ДНҚ ЗАҚЫМДАНУЫ КЕЗІНДЕ



ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ ҚАДАҒАЛАУ ГИПОТЕЗАСЫ



Пауль Эрлих

1854–1915 · Нобель сыйлығы, 1908 ж.



Фрэнк Макфарлейн Бёрнет

1899–1985 · Нобель сыйлығы, 1960 ж.

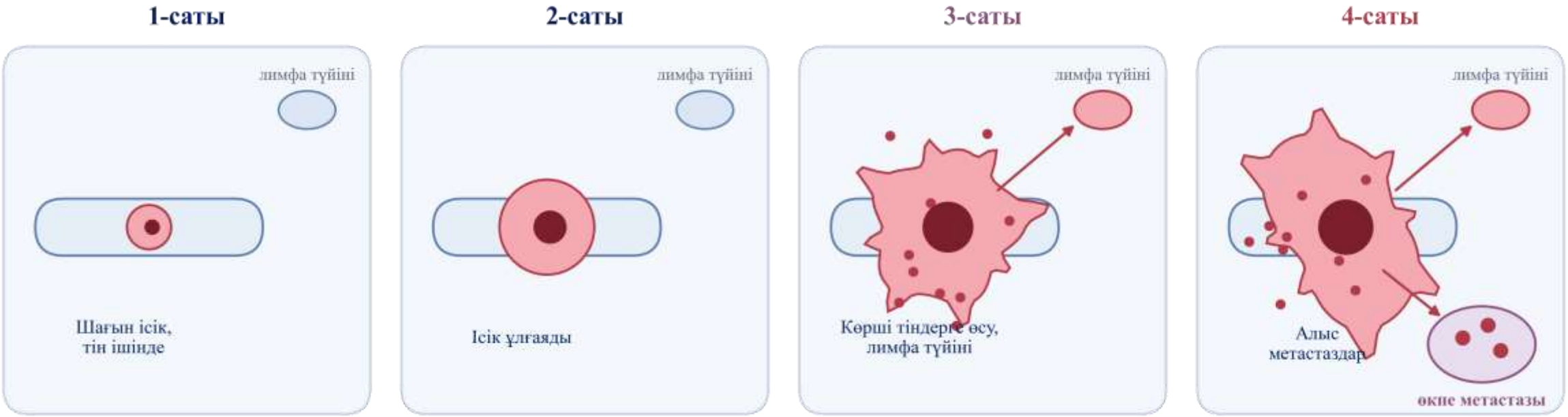
- **1909 ж.** Нобель лауреаты Пауль Эрлих иммундық жүйе ағзаны ісіктерден қорғай алады деген тұжырым жасады.
- **1957 ж.** Фрэнк Бёрнет бұл идеяны жалғастыра отырып, ісіктерге қарсы **иммунологиялық қадағалау** гипотезасын ұсынды.
- Гипотеза бойынша иммундық жүйе ағзада үнемі пайда болатын ісік жасушаларын танып, жойып отырады.

КАНЦЕРОГЕНЕЗ ДАМУЫНЫҢ КЕЗЕҢДЕРІ

Канцерогенез – қатерлі ісіктердің пайда болу және даму процесі

1	2	3	4
Инициация трансформация Сау жасушаның генетикалық мутациялар нәтижесінде ісік жасушасына айналуы. Себептері: химиялық заттар, радиация, вирустар, тұқым қуалау.	**Промоция** Мутант жасушалардың қарқынды көбейіп, алғашқы ісік түйінінің пайда болуы. Канцерогендік факторлардың ұзақ әсері маңызды.	**Прогрессия** Ісік жасушаларының тұрақты сапалық өзгерістері, өсуінің үдеуі, инвазия және метастаз түзу.	**Иммунологиялық жасырыну** Ісік жасушалары иммундық жүйеден жасырынып, ағзаның табиғи қорғаныс механизмдерін басады.

ҚАТЕРЛІ ІСІКТІҢ ДАМУ САТЫЛАРЫ



1-саты
Ісік бастапқы ошақ шегінде

2-саты
Ісік ұлғаяды, бірақ таралмайды

3-саты
Көрші тіндерге өсу, жақын лимфа түйіндеріне метастаз

4-саты
Алыс мүшелерге (мысалы, өкпеге) метастаз

ІСІККЕ ҚАРСЫ ИММУНДЫҚ ҚОРҒАНЫСТЫҢ ӘЛСІРЕУ СЕБЕПТЕРІ

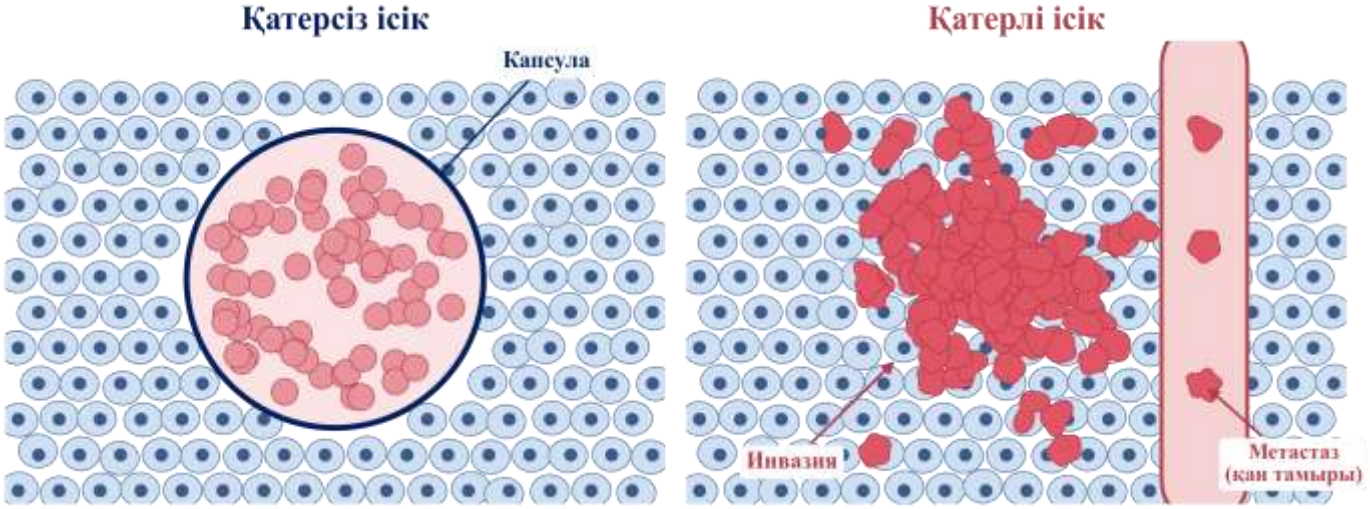
жиі – иммунодепрессиялық терапия алған адамдарда (трансплантация)

жиі – Т-жүйесінің біріншілік иммундық тапшылығы бар балаларда

1. Т-лимфоциттер қызметінің төмендеуі
2. Егде жастағы адамдарда иммундық жауаптың төмендеуі
3. Тимусы алынған адамдар
4. Нәрестелерде иммундық жауаптың толық дамымауы

ІСІК ЖАСУШАЛАРЫ МЕН ҚАЛЫПТЫ ЖАСУШАЛАРДЫҢ АЙЫРМАШЫЛЫҒЫ

Ісік жасушалары	Қалыпты жасушалар
Генетикалық бөгде	Бөгде емес
Тез өседі және көбейеді	Баяу көбейеді
Контактілік тежелу жоқ	Жанасқанда бөлінуі тоқтайды
Апоптоздан қашады	Апоптоз сақталған



ІСІККЕ ҚАРСЫ ИММУНДЫ ФАКТОРЛАР

Ісікке қарсы иммунитет

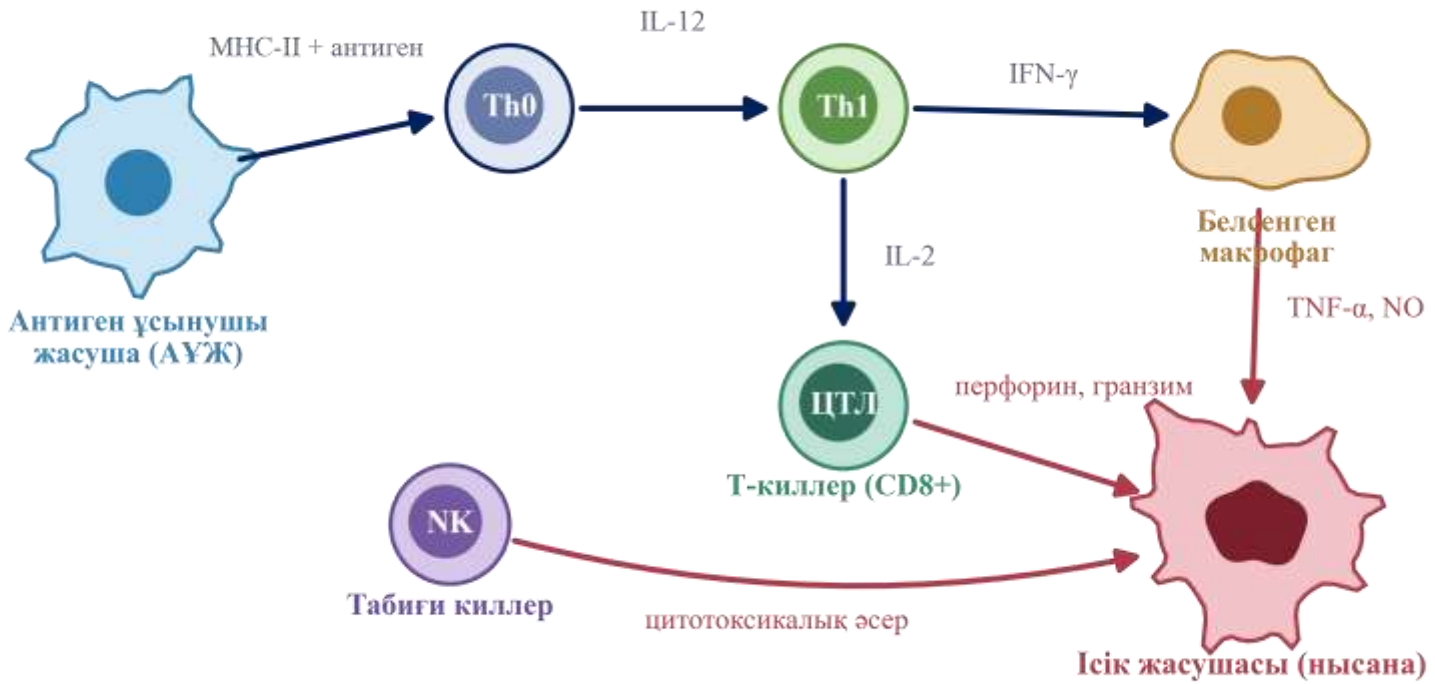
Жасушалық иммунитет

1. Т-киллерлер (цитотоксикалық Т-лимфоциттер)
2. Табиғи киллерлер (NK) және К-жасушалар
3. Белсендірілген макрофагтар
4. Гранулоциттер

Гуморальдық иммунитет

1. Спецификалық антиденелер
2. Интерлейкин-1 және интерлейкин-2
3. Ісік некрозының факторы (TNF)
4. Интерферондар

ІСІККЕ ҚАРСЫ ЖАСУШАЛЫҚ ИММУНДЫҚ ЖАУАП



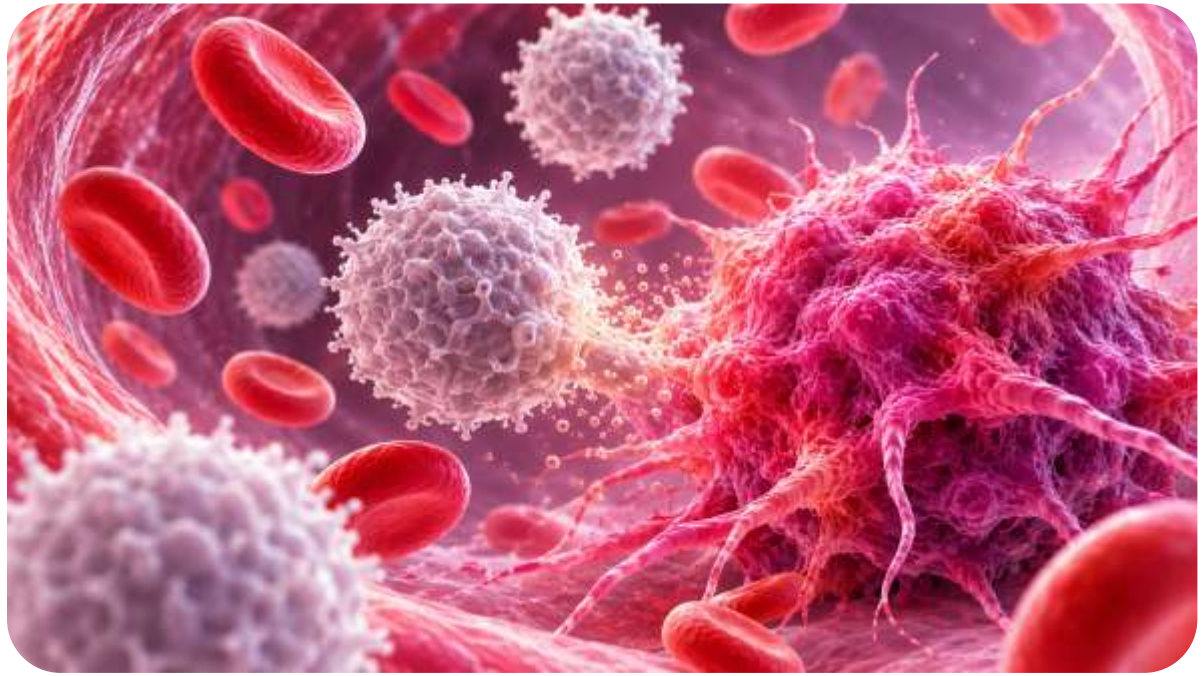
Негізгі кезеңдер

- АҰЖ ісік антигенін Th0 жасушасына ұсынады
- Th1 жасушалары IL-2 және IFN-γ бөледі
- ЦТЛ перфорин мен гранзим арқылы ісікті жояды
- NK-жасушалар мен макрофагтар (TNF-α, NO) қосымша әсер етеді

ПРОБЛАСТОМДЫҚ ФАКТОРЛАР: ИММУНИТЕТТІ БАСАТЫНДАР

Ісік өсуінің белгілі бір кезеңінде ағзада **пробластомдық факторлар** түзіле бастайды. Олар:

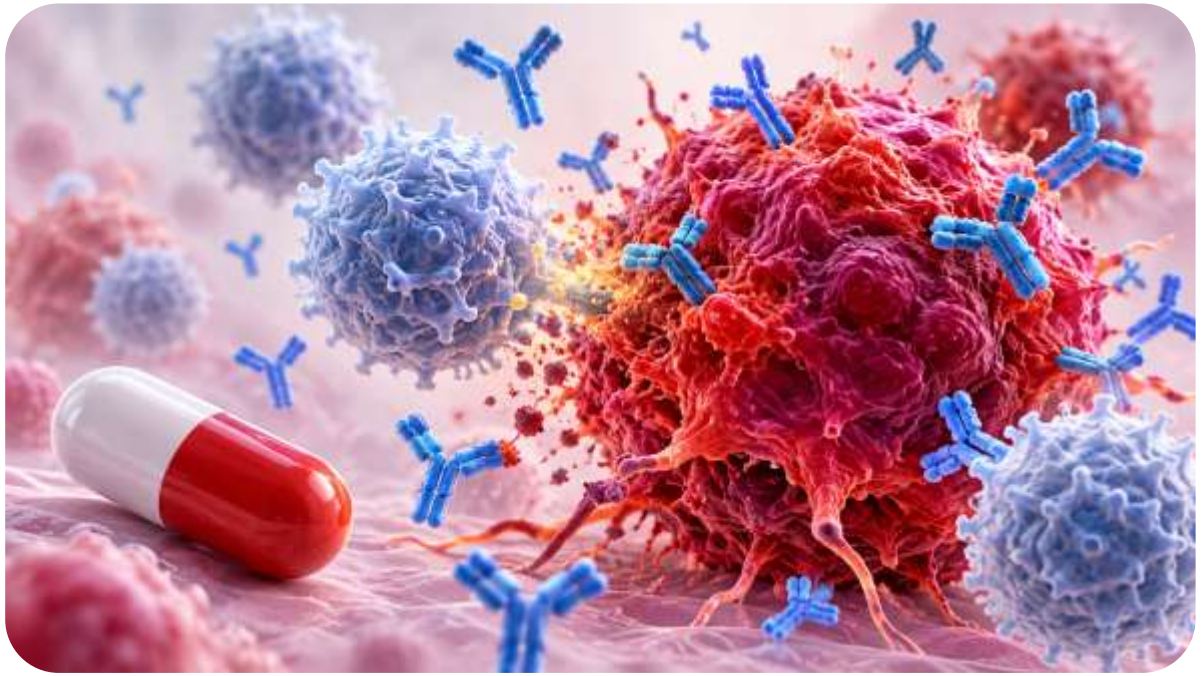
а) иммунитетті басады; б) ісік өсуін белсендіреді.



Иммунитетті басатын факторлар:

1. Супрессорлық заттар
2. Простагландиндер
3. Интерлейкин-10
4. Айналымдағы иммундық кешендер

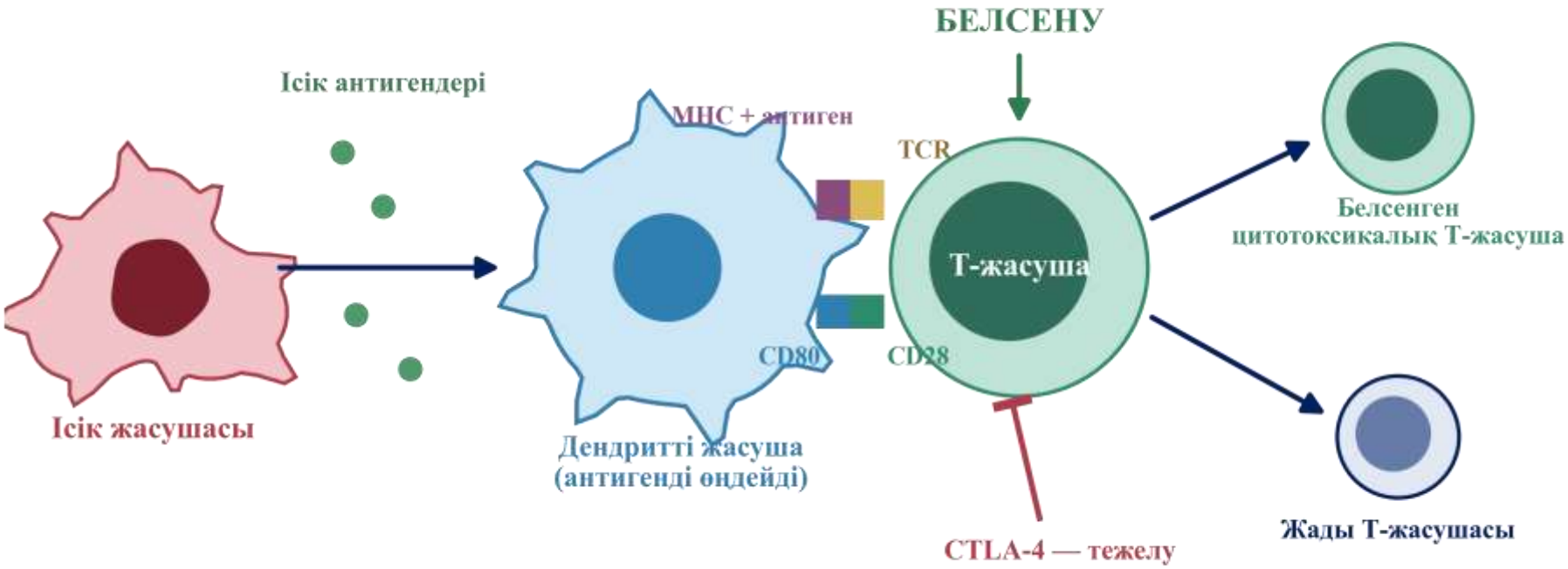
ПРОБЛАСТОМДЫҚ ФАКТОРЛАР: ІСІК ӨСУІН БЕЛСЕНДІРЕТІНДЕР



Ісік өсуін белсендіретін факторлар:

1. Интерлейкин-2 және интерлейкин-6
2. Гамма-интерферон
3. Тамыр эндотелийінің өсу факторы (VEGF)
4. Иммун тапшылық жағдай
5. Т-киллерлердің жетілуінің бұзылуы

ДЕНДРИТТІ ЖАСУША АРҚЫЛЫ Т-ЖАСУШАЛАРДЫҢ БЕЛСЕНУІ



1-сигнал: MHC + ісік антигені ↔ TCR

2-сигнал: CD80 ↔ CD28 (костимуляция)

Тежеу: CTLA-4 белсенуді бәсеңдетеді

ҚАТЕРЛІ ІСІК КЕЗІНДЕГІ ИММУНОТЕРАПИЯ



ҚАТЕРЛІ ІСІКТІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ЕМІ

Қазіргі онкологияда биопрепараттар қолданылады: **интерлейкиндер, интерферондар, моноклоналды антиденелер,** жасуша өсуін қоздыратын заттар.

Интерлейкин-2

- Лимфоциттерден өндіріледі
- Иммундық жүйеге жан-жақты қоздырғыш әсер етеді
- Препараттары: ронколейкин (Ресей), пролейкин (АҚШ, Еуропа)
- Бүйрек обырында интерферонмен бірге ұсынылады

Интерферондар

- Белок; бөгде антигенге (вирус, микроб, ісік) төзімділікті күшейтеді, қан және сүйек кемігі жасушаларынан түзіледі
- Онкологияда α-интерферон жиі қолданылады (Роферон-А, интерферон альфа-2b)
- Тиімді: миелоидты лейкоз, Капоши саркомасы, төмен дәрежелі В-жасушалы лимфома
- Бүйрек, қуық, тік ішек ісіктері мен меланомада жиі ісікке қарсы дәрілермен бірге қолданылады

ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕНІҢ ІСІКТІ АНЫҚТАУ ЖӘНЕ ЖОЮДАҒЫ РӨЛІ

Иммундық жүйе ісікке қарсы бақылау жүргізеді – **иммуноредакция** («үш Э» теориясы)

1. Элиминация	2. Тепе-теңдік	3. Иммундық қашу
Ісік жасушаларын иммундық жүйе анықтап, жоюға тырысады. Бұл кезеңде Т-жасушалар мен табиғи киллерлер (NK) маңызды рөл атқарады.	Ісік жасушалары толық жойылмай, тұрақты күйге өтеді. Иммундық жүйе ісік өсуін бәсеңдетеді немесе тоқтатады; кезең жылдарға созылуы мүмкін.	Ісік жасушалары «жасырыну» механизмдерін белсендіреді: антигендерін азайтады, иммундық бақылау нүктелерін (PD-1/PD-L1) пайдаланады.

ІСІККЕ ҚАРСЫ ИММУНДЫҚ ЖАУАП

Ісік антигендері

Ісік жасушалары өз антигендерін экспрессиялайды, иммундық жүйе оларды бөтен зат ретінде таниды.

Ісікке тән антигендер (TSA)

Тек қатерлі жасушаларда болады.

Ісікпен байланысты антигендер (TAA)

Қалыпты жасушаларда да кездеседі, бірақ ісікте атипиялық мөлшерде немесе жағдайда түзіледі.

Иммундық жасушалардың рөлі

Т-жасушалар

CD8+ цитотоксикалық жасушалар ісікті тікелей жояды; CD4+ хелперлер жауапты күшейтеді

NK-жасушалар

Антигенді танымай-ақ атипиялық жасушаларды жояды

Дендритті жасушалар

Ісік антигендерін Т-жасушаларға таныстырады

Цитокиндер

Интерферондар мен интерлейкиндер иммундық жауапты күшейтеді

ІСІК ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕДЕН ҚАШУ МЕХАНИЗМДЕРІ

Антигендік өзгерістер

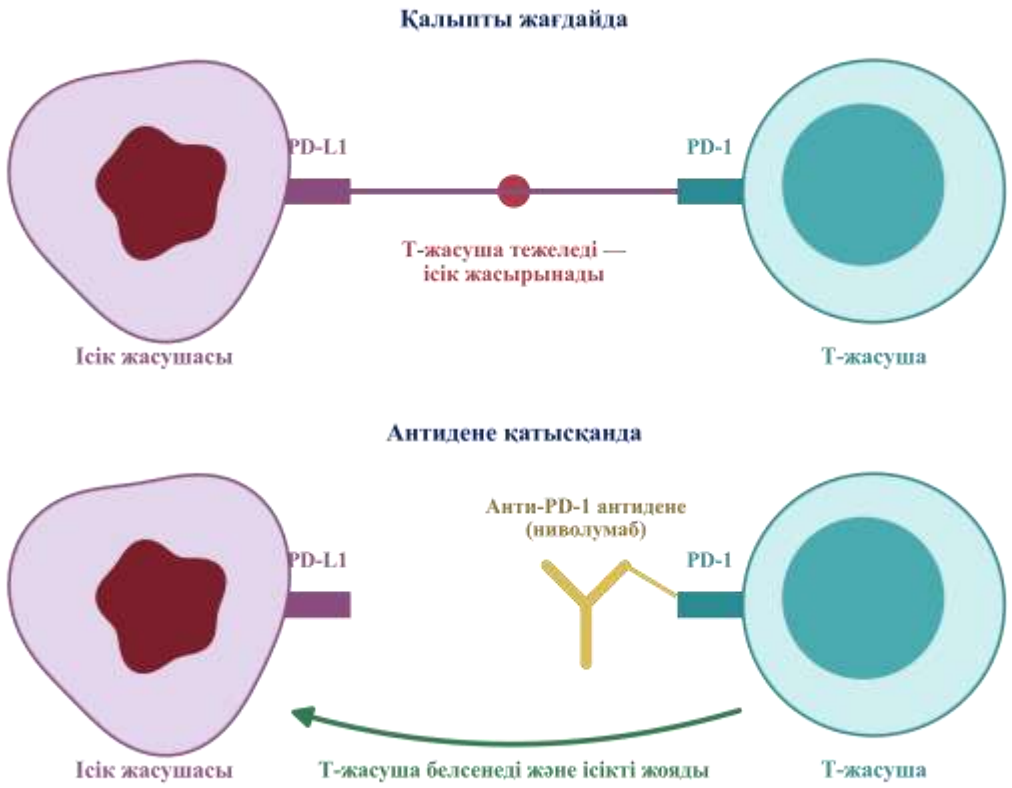
Ісік жасушалары иммундық жүйе анықтай алмауы үшін антигендерін азайтады немесе мүлде жояды.

Бақылау нүктелерін белсендіру

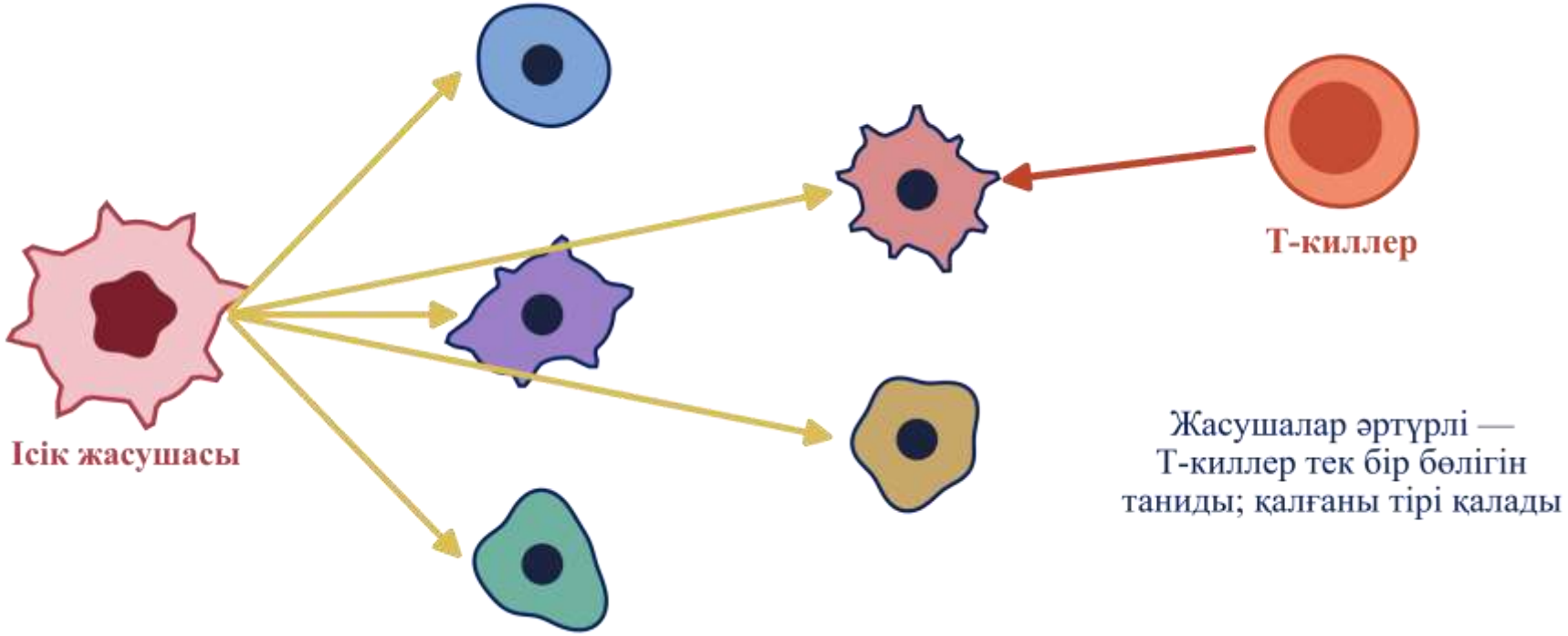
PD-1/PD-L1 және CTLA-4 молекулалары иммундық жауапты бәсеңдетеді; ісік оларды жасырыну үшін қолданады.

Қабыну процестері

Ісік микроортасы қабынуды қолдайтын цитокиндер бөліп, ісікке қарсы иммундық әрекетті тежейді.

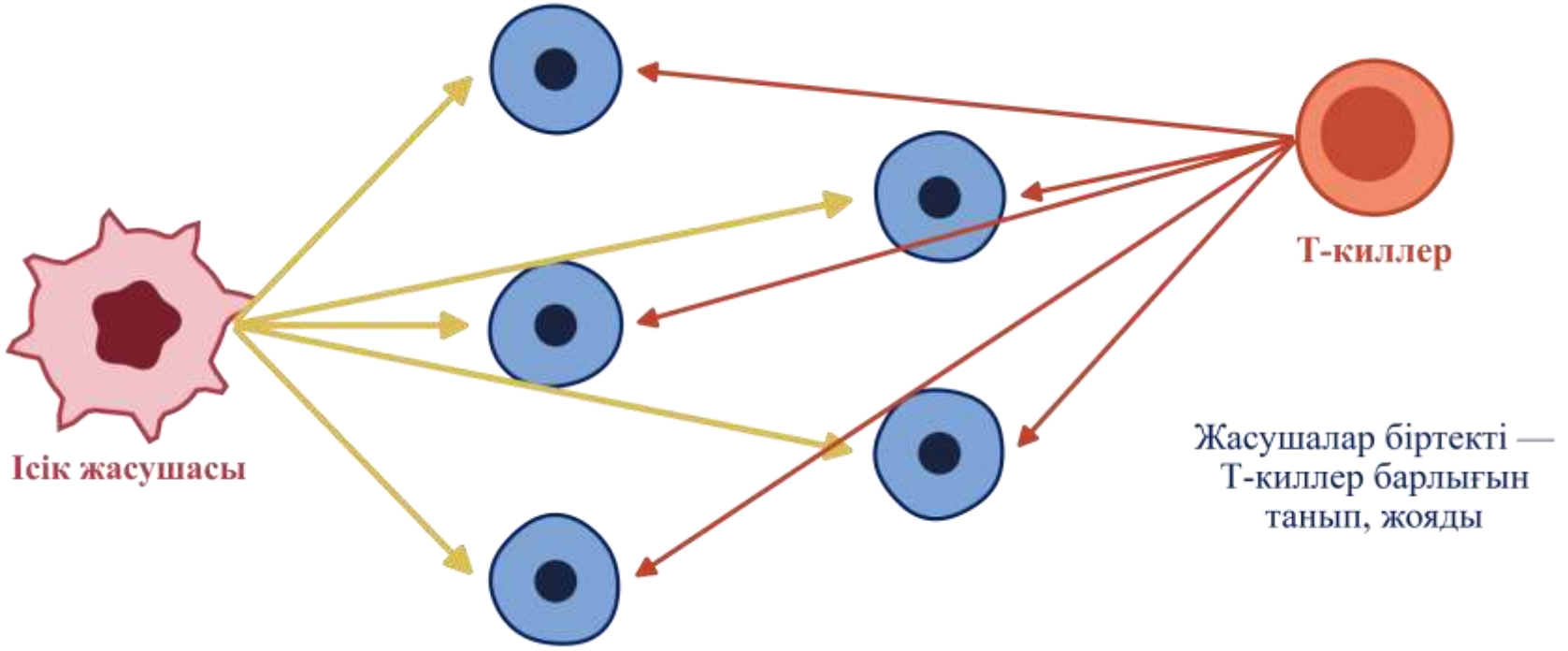


ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕНІҢ РӨЛІ: ПОЛИМОРФТЫ ЖАСУШАЛЫ ІСІК



Ісік жасушалары антигендік құрамы бойынша әртүрлі болса, Т-киллерлер олардың бір бөлігін ғана таниды – қалған клондар тірі қалып, ісік өсе береді.

ИММУНДЫҚ ЖҮЙЕНІҢ РӨЛІ: МОНОМОРФТЫ ЖАСУШАЛЫ ІСІК



Ісік жасушалары біртекті болса, Т-киллерлер барлық жасушаларды бірдей танып, ісікті тиімді жоя алады.

ҚОРЫТЫНДЫ

Қатерлі ісіктің дамуы генетикалық өзгерістер мен иммундық жүйе арасындағы күрделі өзара әрекеттесудің нәтижесі. Иммундық қадағалау механизмдерін түсіну қатерлі ісіктің алдын алу, ерте анықтау және тиімді емдеу стратегияларын әзірлеудің маңызды негізі болып табылады.

1. Қатерлі ісіктің дамуы жасуша циклін реттейтін гендердің бұзылуымен, протоонкогендердің белсендірілуімен және антионкогендердің инактивациясымен байланысты.
2. Апоптоздың бұзылуы зақымдалған жасушалардың жойылуына кедергі келтіріп, мутациялардың жинақталуына және ісік жасушаларының көбеюіне жағдай жасайды.
3. Иммундық жүйе ісік жасушаларын Т-лимфоциттер, NK-жасушалар, макрофагтар, антиденелер және цитокиндер арқылы танып, жоюға қатысады.
4. Ісік жасушалары иммундық бақылаудан жалтаруға қабілетті. Бұл үдерісте антигендердің азаюы, иммундық бақылау нүктелерінің (PD-1/PD-L1) белсендірілуі және ісік микроортасының иммундық жауапты тежеуі маңызды рөл атқарады.
5. Иммунотерапия иммундық жүйенің ісікке қарсы белсенділігін арттыруға бағытталған заманауи емдеу әдісі болып табылады. Оның негізгі бағыттарына иммундық бақылау нүктелерінің тежегіштері, вакцинотерапия және адоптивті жасушалық терапия жатады.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. Қатерлі ісік пен иммундық жүйенің өзара байланысын түсіндіріңіз.
2. Жасуша циклін реттейтін гендердің негізгі топтарын атаңыз.
3. Протоонкогендер мен антионкогендердің зақымдануы қалай жүреді?
4. Канцерогенездегі p53 және апоптоздың рөлі қандай?
5. Иммунологиялық қадағалау гипотезасын кім ұсынды?
6. Ісікке қарсы жасушалық және гуморальдық факторларды атаңыз.
7. Иммуноредакцияның үш кезеңін сипаттаңыз.
8. Иммунотерапияның түрлерін және PD-1/PD-L1 блокадасын түсіндіріңіз.

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. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. – 2012. – Vol. 12, № 4. – P. 252–264.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.