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

ДӘРІС №7
ТАБИҒИ КИЛЛЕРЛЕР (NK)

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

Алматы, 2026

ЖОСПАР

I

Кіріспе

- NK жасушалардың анықтамасы
- Ашылу тарихы
- Негізгі сипаттамалары

II

Негізгі бөлім

- «Missing self» гипотезасы
- NK жасушалардың рецепторлары
- NK жасушалардың түзілу жолы
- Жетілген NK жасушалардың фенотипі
- Ісікке қарсы иммунитеттегі рөлі
- Ісік микроортасының әсері
- NK-жасушалардың тиімділігін арттыру

III

Қорытынды

- Негізгі тұжырымдар
- Бақылау сұрақтары
- Әдебиеттер

ДӘРІСТІҢ МАҚСАТЫ МЕН МІНДЕТТЕРІ

МАҚСАТЫ

Табиғи өлтіруші (NK) жасушалардың құрылысын, түзілуін және ісікке қарсы иммунитеттегі рөлін түсіну, NK-жасушаларға негізделген иммунотерапияның принциптерімен танысу.

МІНДЕТТЕРІ

1. NK-жасушалардың туа біткен иммунитеттегі орнын анықтау
2. «Missing self» гипотезасы мен рецепторлық реттелуді түсіндіру
3. NK-жасушалардың түзілу жолы мен фенотиптік топтарын сипаттау
4. Ісік жасушаларын жою механизмдерін талдау
5. Ісік микроортасының тежегіш әсерін бағалау
6. NK-негізіндегі иммунотерапия әдістерімен танысу

Нәтижесі: NK-жасушалардың ісікке қарсы иммунитеттегі рөлін түсіндіре алу

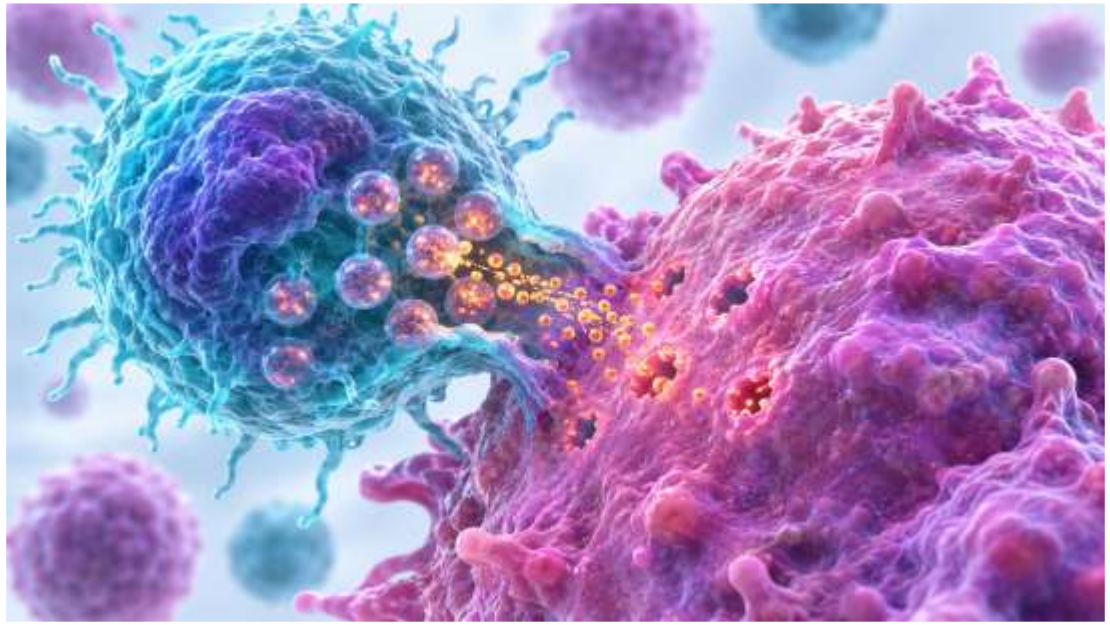
NK ЖАСУШАЛАР: АНЫҚТАМАСЫ ЖӘНЕ АШЫЛУ ТАРИХЫ

Табиғи киллер жасушалары (ағылш. *natural killer cells*, NK) – туа біткен иммунитеттің жұмысына қатысатын цитотоксикалық лимфоциттер. Олар туа біткен лимфоидты жасушалар (ILC) тобына жатады.

1975 Р. Кисслинг, Е. Кляйн, Х. Вигцелл (Швеция) және Р. Херберман (АҚШ) бір-бірінен тәуелсіз тышқандарда алдын ала сенсибилизациясыз ісік жасушаларын жоятын лимфоциттерді сипаттады

1986 К. Кэрре мен Х. Юнггрен «missing self» гипотезасын ұсынды: NK-жасушалар MHC-I молекуласы жоқ жасушаларды жояды

2000 ж. NK-рецепторлардың (KIR, NKG2D, NCR) лигандтары анықталып, NK-негізіндегі терапия дами бастады



NK-жасушалар перифериялық қандағы лимфоциттердің **5–20%-ын** құрайды

Олардың саны азайса немесе қызметі бұзылса, ағзада қатерлі ісіктер мен ауыр вирустық инфекциялар қаупі артады

NK ЖАСУШАЛАРДЫҢ НЕГІЗГІ СИПАТТАМАЛАРЫ

1 Құрылысы

Үлкен гранулярлы лимфоциттер; цитоплазмасында перфорин мен гранзимдер бар литикалық гранулалар

2 Түзілуі мен орналасуы

Сүйек кемігінде түзіледі; қанда, көкбауырда, бауырда, лимфоидты тіндерде және жатыр эндометрийінде болады

3 Тану принципі

«Өзінікі» мен «бөтен антигендерді» беткі рецепторлар арқылы ажыратады

4 Жауап жылдамдығы

Алдын ала сенсибилизацияны қажет етпейді – жауап бірден басталады

5 Екі негізгі қызметі

1) нысана жасушаны тікелей жою; 2) цитокиндер өндіру арқылы иммундық жауапты реттеу

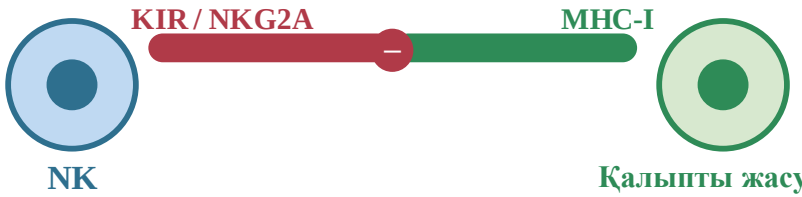
6 Белсену кезінде

Жасуша өлшемі 7–8 мкм-ден 10–12 мкм-ге дейін ұлғаяды

«MISSING SELF» ГИПОТЕЗАСЫ

NK-жасушаның әрекеті **белсендіруші** және **тежегіш** рецепторлардан келетін сигналдардың тепе-теңдігімен анықталады (К. Кэрре, 1986).

Қалыпты жасуша



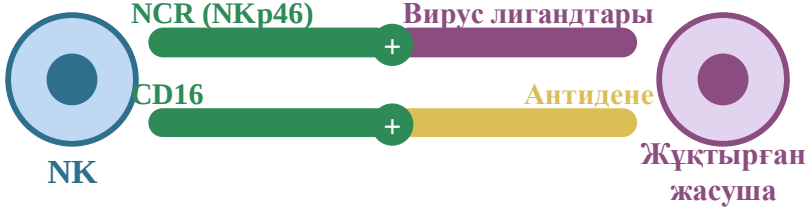
Тежеу басым → жойылмайды

Ісік жасушасы



Тежеу жоқ → жойылады

Вирус жұқтырған жасуша



Белсендіру басым → жойылады

NK ЖАСУШАЛАРДЫҢ РЕЦЕПТОРЛАРЫ

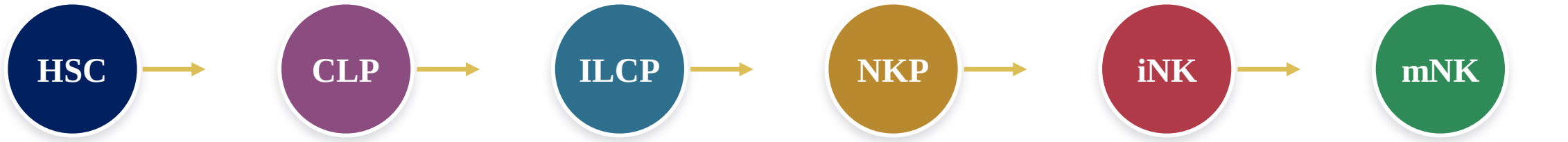
Отбасы	Белсендіруші	Тежегіш	Лигандтары
Табиғи цитотоксикалық рецепторлар (NCR)	**NKp30, NKp44, NKp46**	—	Вирустық және ісік лигандтары (B7-H6, гепарансульфат)
С-типті лектин рецепторлары	**NKG2D, CD94/NKG2C**	**CD94/NKG2A**	NKG2D: MICA, MICB, ULBP; NKG2A: HLA-E
Иммуноглобулин тәрізді рецепторлар (KIR)	**KIR2DS1, KIR3DS1**	**KIR2DL1, KIR2DL2/3, KIR3DL1**	HLA-A, HLA-B, HLA-C молекулалары
Басқа рецепторлар	**CD16 (FcγRIII), DNAM-1 (CD226), 2B4**	**TIGIT, PD-1**	CD16: IgG Fc-фрагменті; DNAM-1: CD112, CD155

Белсендіруші рецепторлар стресс немесе трансформация лигандтарын танып, жоюды бастайды

Тежегіш рецепторлар MHC-I-ді танып, сау жасушаларды қорғайды

NK ЖАСУШАЛАРДЫҢ ТҮЗІЛУ ЖОЛЫ

NK-жасушалар сүйек кемігіндегі **гемопоэздік бағаналы жасушадан (HSC)** жалпы лимфоидты ізашар (CLP) арқылы дамиды.



Гемопоэздік бағаналы жасуша	**Жалпы лимфоидты ізашар**	**Туа біткен лимфоидты жасуша ізашары**	**NK-жасуша ізашары**	**Жетілмеген NK-жасуша**	**Жетілген NK-жасуша**
CD34+ CD133+ CD38dim	CD34+ CD45RA+ CD7+ CD10+	CD34+ CD117+	CD122+ (IL-2Rβ)	CD56+ NKp46+	CD56+ CD16± KIR+

Жетілу орны: негізінен **сүйек кемігі**, сондай-ақ бадамша бездер, лимфа түйіндері, бауыр

Ұрықта: кіндік қаны, ұрық тіндері және жатырдың **децидуалды қабығы**

Әр кезеңді цитоплазмалық мембранадағы маркерлер арқылы бақылауға болады

NK ЖАСУШАЛАРДЫҢ ЖЕТІЛУІНЕ ӘСЕР ЕТЕТІН ЦИТОКИНДЕР

NK-жасушалардың дамуы сүйек кемігінің строма жасушалары, дендритті жасушалар және макрофагтар бөлетін цитокиндерге тәуелді.

IL-15

Ең маңызды цитокин: NK-жасушалардың дамуын, тіршілігін және жетілуін қамтамасыз етеді

IL-2

Белсендірілген NK-жасушалардың пролиферациясын және цитотоксикалылығын күшейтеді

IL-21

Жетілуін аяқтауға және перфорин мен гранзимдер синтезіне ықпал етеді

IL-7

Ерте даму сатыларында лимфоидты ізашарлардың тіршілігін қолдайды

SCF, Flt3-L

Жас NK-жасушалардың тіршілігі мен пролиферациясын бақылайды; IL-2/IL-15 рецепторларының β-тізбегін индукциялайды

CXCL12 → CXCR4

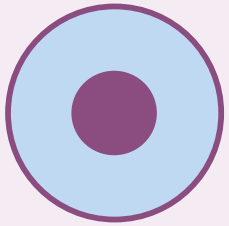
Хемокин: NK-жасушалардың сүйек кемігінде ұсталуын қамтамасыз етеді

Жетілген NK-жасушалардың сүйек кемігінен шығуын **S1P5** рецепторы реттейді

ЖЕТІЛГЕН NK ЖАСУШАЛАРДЫҢ ФЕНОТИПІ

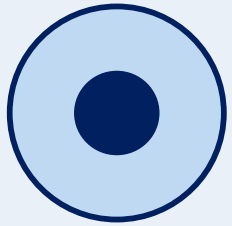
Жетілген NK-жасушалар екі функционалды топқа бөлінеді: **CD56bright CD16−** және **CD56dim CD16+**.

$CD56^{bright}$ CD16−



- Негізінен **цитокиндер өндіреді** (IFN-γ, TNF-α)
- Перфорин мен гранзимдер аз
- Цитотоксикалылығы төмен
- Негізінен **лимфа түйіндері** мен тіндерде
- NK-жасушалардың ~10%-ы
- Реттеуші қызмет атқарады

$CD56^{dim}$ CD16+



- Жоғары **цитотоксикалық белсенділік**
- Литикалық гранулалар көп
- CD16 арқылы **ADCC** жүргізеді
- Негізінен **перифериялық қанда**
- NK-жасушалардың ~90%-ы
- Эффекторлық қызмет атқарады

NK ЖАСУШАЛАР МЕН Т-ЛИМФОЦИТТЕР: САЛЫСТЫРУ

Көрсеткіш	NK-жасушалар	Цитотоксикалық Т-лимфоциттер
Иммунитет түрі	Туа біткен	Жүре пайда болған
Антиген тану	Антигенге тән рецептор жоқ; рецепторлар тепе-теңдігі арқылы	TCR арқылы антигенді нақты таниды
MHC-ке тәуелділігі	MHC-I жоқ болса белсенеді	MHC-I бар болса ғана белсенеді
Алдын ала сенсибилизация	Қажет емес – жауап бірден	Қажет: прайминг пен клондық көбею
Жады жасушалары	Шектеулі («адаптивті» NK)	Айқын иммунологиялық жады
Жою құралдары	Перфорин, гранзимдер, FasL, TRAIL, ADCC	Перфорин, гранзимдер, FasL

NK-жасушалар – ісікке қарсы қорғаныстың «алдыңғы шебі», Т-лимфоциттер – нақты бағытталған кейінгі жауап

ІСІК ЖАСУШАЛАРЫН ТАНУ

Ісік жасушалары CD8+ Т-лимфоциттерден «жасырыну» үшін **MHC-I экспрессиясын төмендетеді**. Бірақ дәл осы өзгеріс оларды NK-жасушалар үшін **нысанаға айналдырады**.

1

MHC-I жоғалуы

Тежегіш KIR/NKG2A сигналы жоғалады – NK-жасуша «бос» қалады

2

Стресс лигандтары

Трансформацияланған жасуша MICA, MICB, ULBP түзеді – NKG2D оларды таниды

3

Адгезия

LFA-1 және Mac-1 молекулалары арқылы иммунологиялық синапс түзіледі

4

Антидене

Ісік антигеніне қарсы IgG антиденесін CD16 рецепторы таниды (ADCC)

Белсендіруші сигналдар тежегіш сигналдардан басым болғанда ғана NK-жасуша нысананы жояды

Бұл механизм иммундық бақылаудың (immune surveillance) маңызды бөлігі болып табылады

NK ЖАСУШАЛАРДЫҢ ЦИТОТОКСИКАЛЫҚ МЕХАНИЗМДЕРІ

1. Перфорин және гранзимдер

Литикалық гранулалар нысана жасушаға бағытталып босатылады. **Перфорин** мембранада тесіктер түзеді, солар арқылы енген **гранзимдер** каспазаларды белсендіріп, апоптозды бастайды.

2. Өлім рецепторлары

NK-жасушадағы **FasL** және **TRAIL** нысана жасушадағы Fas және TRAIL-R рецепторларымен байланысып, сыртқы жолмен апоптозды іске қосады.

3. ADCC

CD16 (FcγRIII) рецепторы ісік жасушасына жабысқан IgG антиденесінің Fc-фрагментін танып, нысананы жоюды бастайды.

4. Цитокиндер өндіру

IFN-γ және **TNF-α** макрофагтарды белсендіреді, антиген ұсынуды жақсартады және Т-жасушалық жауапты күшейтеді.

АНТИДЕНЕГЕ ТӘУЕЛДІ ЖАСУШАЛЫҚ ЦИТОТОКСИКАЛЫЛЫҚ (ADCC)

ADCC – NK-жасуша антиденемен «белгіленген» нысана жасушаны CD16 рецепторы арқылы танып жоятын механизм.



1. В-лимфоциттер ісік антигеніне қарсы IgG өндіреді
2. Антиденелер ісік жасушасының бетіне жабысады
3. CD16 Fc-фрагментті танып, NK-жасушаны белсендіреді
4. Гранулалар босатылып, нысана жасуша апоптозға ұшырайды

ІСІК МИКРООРТАСЫНЫҢ NK ЖАСУШАЛАРҒА ӘСЕРІ

Ісік микроортасы (*tumor microenvironment*, TME) NK-жасушалардың қызметін тежейтін бірқатар механизмдерді қамтиды.

Иммуносупрессиялық цитокиндер

Ісік жасушалары **TGF-β**, **IL-10** бөліп, NKG2D экспрессиясын және цитотоксикалылықты төмендетеді

Метаболиттік тежелу

IDO ферменті триптофанды ыдыратады; аденозин мен лактат жинақталып, NK-жасушалардың энергиясын шектейді

Тежегіш лигандтар

Ісік **HLA-E**, **HLA-G**, **PD-L1** экспрессиялап, NKG2A және PD-1 арқылы тежегіш сигнал береді

Физикалық тосқауыл

Тығыз жасушадан тыс матрикс пен фиброзды тін NK-жасушалардың ісікке енуін қиындатады

Супрессор жасушалар

Treg және **MDSC** жасушалары IL-2-ні тартып алып, NK-жасушаларды тежейді

Гипоксия

Оттегі тапшылығы NK-жасушалардың белсенділігі мен тіршілігін төмендетеді

Нәтижесінде ісік ішіндегі NK-жасушалар «қажыған» (exhausted) фенотипке ауысады

NK ЖАСУШАЛАРДЫҢ ІСІККЕ ҚАРСЫ ТИІМДІЛІГІН АРТТЫРУ

1 Цитокиндермен белсендіру

IL-2 және **IL-15** NK-жасушалардың пролиферациясы мен цитотоксикалылығын арттырады; IL-15 суперагонистері клиникалық сынақта

2 Генетикалық модификация

CAR-NK жасушалары: химерлік антиген рецепторы енгізіліп, нысанаға дәл бағытталған белсенділік қамтамасыз етіледі

3 Тежегіш сигналдарды бөгеу

Анти-NKG2A (**монализумаб**), анти-PD-1 және анти-KIR антиденелері тежелуді алып тастайды

4 Адоптивті тасымалдау

Донордан немесе кіндік қанынан алынған NK-жасушалар зертханада көбейтіліп, науқасқа енгізіледі

5 Антиденелермен біріктіру

Ісікке қарсы моноклоналды антиденелер **ADCC** арқылы NK-жасушалардың әсерін күшейтеді

6 Биспецификалық молекулалар

BiKE / TriKE молекулалары NK-жасуша мен ісік жасушасын бір-біріне жақындатады

CAR-NK ЖАСУШАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ

CAR-NK – NK-жасушаға ісік антигенін танитын химерлік антиген рецепторы (CAR) енгізілетін жасушалық терапия әдісі.



CAR құрылымы:

- scFv – антигенді танитын бөлік
- Трансмембраналық домен
- CD3ζ + ко-стимуляторлық домен
- Кейбір құрылымдарда – IL-15 гені

CAR-NK жасушаларының көздері:

Кіндік қаны	**Перифериялық қан**	**iPS жасушалары**	**NK-92 жасушалық желісі**

2020 ж. CD19-CAR-NK жасушаларының алғашқы клиникалық сынағы жарияланды: 11 науқастың 8-інде жауап алынды (Liu E. et al., N Engl J Med)

CAR-NK аллогенді («дайын») препарат ретінде қолданыла алады – бұл оның CAR-T алдындағы басты артықшылығы

CAR-NK ЖӘНЕ CAR-T: САЛЫСТЫРУ

Көрсеткіш	CAR-NK	CAR-T
Жасуша көзі	Аллогенді: кіндік қаны, донор қаны, iPS	Негізінен аутологиялық (науқастың өзінікі)
«Дайын» препарат	Мүмкін	Қиын, әр науқасқа жеке дайындалады
Трансплантатқа қарсы ауру (GvHD)	Қаупі өте төмен	Аллогенді жағдайда қаупі жоғары
Цитокиндік дауыл	Сирек, жеңіл өтеді	Жиі, ауыр өтуі мүмкін
CAR-дан тәуелсіз әсер	Бар: табиғи рецепторлар мен ADCC сақталады	Жоқ: тек CAR арқылы
Ағзада сақталуы	Қысқа (апталар)	Ұзақ (айлар–жылдар)
Тіркелген препараттар	Жоқ, клиникалық сынақ сатысында	Бар (2017 жылдан бастап)

CAR-NK – қауіпсіздігі жоғары, бірақ тиімділігі мен ағзада сақталуы әлі зерттелуде

КЛИНИКАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӘНЕ БОЛАШАҒЫ

Гематологиялық ісіктер. CD19-CAR-NK жасушалары B-жасушалы лимфома мен созылмалы лимфолейкозды емдеуде үміт беретін нәтижелер көрсетті. Жедел миелоидты лейкозда донорлық NK-жасушаларды тасымалдау қолданылуда.

Қатты ісіктер. Тиімділігі әзірге шектеулі: NK-жасушалардың ісік ішіне енуі қиын, микроорта оларды тежейді. Шешім жолдары – хемокин рецепторларын енгізу және TME-ні өзгерту.

Негізгі даму бағыттары:

1

Комбинациялық терапия

Checkpoint-ингибиторлармен және моноклоналды антиденелермен біріктіру

2

Тіршілігін ұзарту

IL-15 генін қоса енгізу арқылы ағзада ұзағырақ сақтау

3

TME-ні жеңу

Хемокин рецепторларын (CXCR2, CCR7) енгізу арқылы ісікке енуді жақсарту

4

Стандарттау

iPS жасушаларынан біркелкі «дайын» NK-препараттарын өндіру

NK-негізіндегі терапия – онкоиммунологияның қарқынды дамып келе жатқан бағыты; көптеген препараттар клиникалық сынақ сатысында

ҚОРЫТЫНДЫ

1

Табиғи қорғаныс

NK-жасушалар – туа біткен иммунитеттің цитотоксикалық лимфоциттері. Олар алдын ала сенсибилизациясыз, MHC-I жоғалған және стресс лигандтарын көрсететін жасушаларды танып жояды.

2

Механизмдері

Перфорин мен гранзимдер, FasL және TRAIL арқылы апоптоз, CD16 арқылы ADCC, сондай-ақ IFN-γ өндіру – бұл механизмдер ісікке қарсы иммундық бақылауды қамтамасыз етеді.

3

Терапиялық әлеуеті

Ісік микроортасы NK-жасушаларды тежейді. Цитокиндер, checkpoint-ингибиторлар және CAR-NK технологиясы олардың ісікке қарсы тиімділігін арттырудың негізгі жолдары.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. Табиғи өлтіруші (NK) жасушалар дегеніміз не? Олар туа біткен иммунитеттің басқа лимфоциттерінен немен ерекшеленеді?
2. «Missing self» гипотезасының мәні неде? Оны кім және қашан ұсынды?
3. NK-жасушалардың белсендіруші және тежегіш рецепторларының негізгі отбасыларын атаңыз.
4. NK-жасушалардың сүйек кемігіндегі түзілу жолын сипаттаңыз. Қандай цитокиндер маңызды?
5. CD56bright және CD56dim топтары бір-бірінен қандай қасиеттерімен ерекшеленеді?
6. NK-жасушалар ісік жасушаларын қандай механизмдер арқылы жояды? ADCC дегеніміз не?
7. Ісік микроортасының қандай факторлары NK-жасушалардың белсенділігін тежейді?
8. CAR-NK терапиясының CAR-T алдындағы артықшылықтары қандай?

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. Хаитов Р.М. Иммунология : учебник - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 520 с.
4. Freud A.G., Mundy-Bosse B.L., Yu J., Caligiuri M.A. The broad spectrum of human natural killer cell diversity // Immunity. – 2017. – Vol. 47, № 5. – P. 820–833.
5. Myers J.A., Miller J.S. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy // Nat Rev Clin Oncol. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 85–100.