



СӨЖ

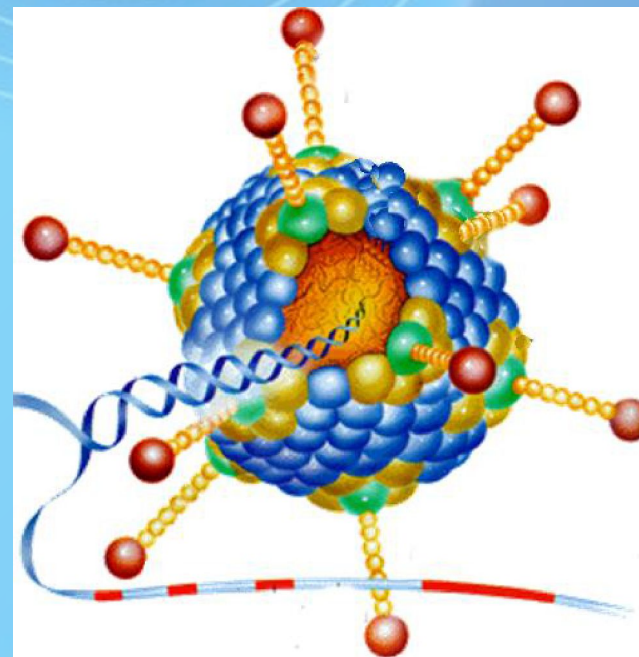
Тақырыбы: Заманауи ісікке қарсы вакциналар

- Орындаған Сабит Б
- Топ: ЖМ 14-003-1К
- Тексерген: Нажмеденова А.

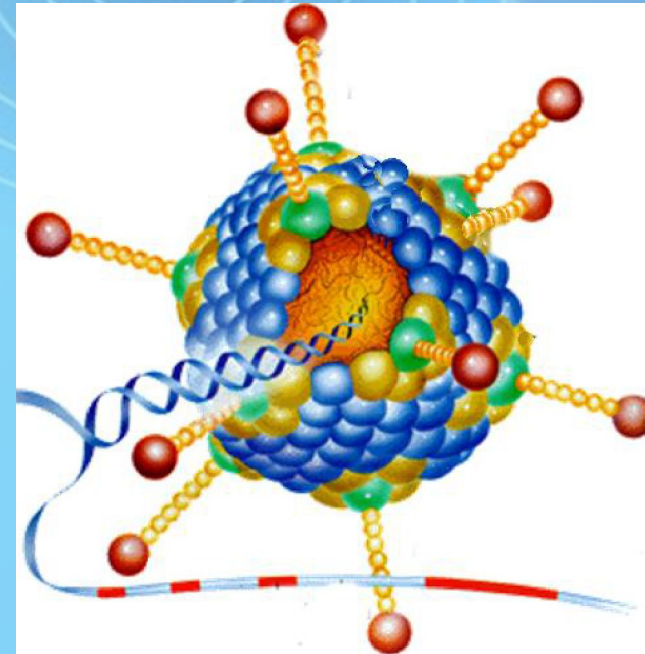
Ісік, тін өсіндісі, – өзінің қалыпты пішіні мен қызметін жойған, организмнің түрі өзгерген клеткаларынан құралған тіндердің патологиялық жайылып өсуі.

Ісік жасушалары ісікке шалдықтырған себептер тоқтаса да өсе береді. Көпшілік жағдайда ісік кәрі адамдарда пайда болатыны белгілі. Себебі адамның жасы ұлғайған сайын, оның иммундық жүйесінің жұмысы төмендеп, қауіпті ауруларға қарсы тұра алмайды. Көптеген онколог ғалымдар ісік аурулары өзінің өсу жолында екі сатыдан өтетінін дәлелдейді.

- Біріншісінде, канцерогендік заттардың әсерінен таза жасуша ісік жасушасына ауыса бастайды, бірақ ол белсенділік көрсетпей тыныш жатады.



Екіншісінде, нағыз ісік түйіні пайда болып, ол өніп-өсе бастайды. Бұл екі сатының әрқайсысы организммен екі жақты қарым-қатынаста болады. Организмнің күш қабілеті, ісікке деген төзімділігі өте жоғары болса, онда бірінші саты ұзаққа созылып, екіншісінің болмауы да мүмкін. Кейде екінші саты біріншіге көшіп, кері процесс жүруі, сондай-ақ канцерогендер тікелей иммунитетке зиянды әсерін тигізіп, ісік ауруына әкелуі мүмкін

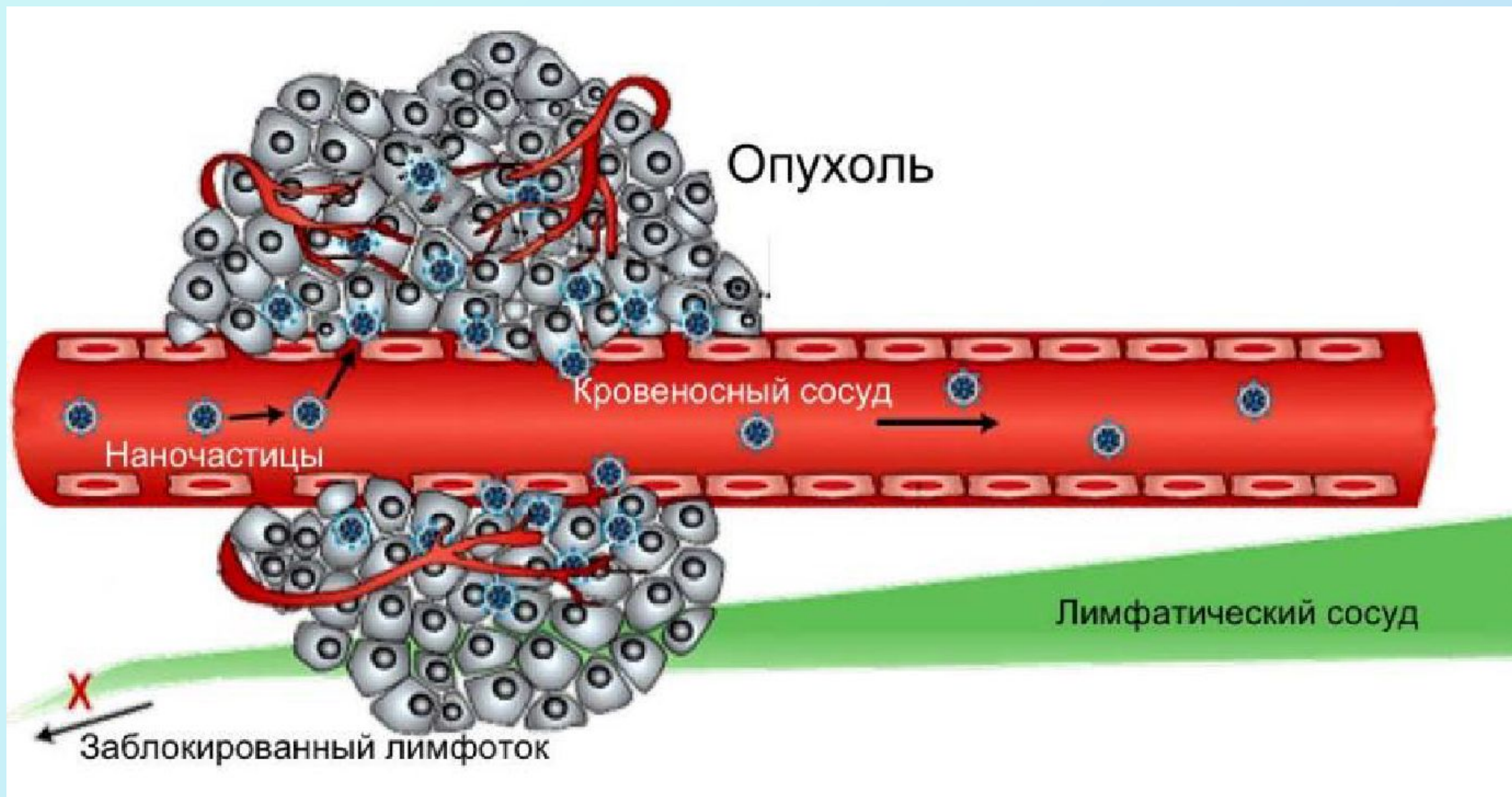


Ісік неден пайда болуы мүмкін

Өкпе қатерлі ісігінің 90%-ы темекі шегуден пайда болады екен. Темекі түтінінің құрамында өте қауіпті зат – бензоприн бар. Күніне 20-30 талын шеккен адамда ол көбейіп, өкпені зақымдайды. Содан ісік туындайды. Бензоприн қуық қатерлі ісігін де тудырады екен.

Ал енді өңеш қатерлі ісігі (оны халқымыз қылтамақ деп атаған) тағамды – шайды, кофені, майлы сорпаны өте ыстық күйінде ішкеннен, қақталған, қуырылған, тұзды, ащы және қатты тамақтарға әуестіктен, тамақты әбден шайнамай жұтудан, күйдірген майды бірнеше рет қолданудан басталатын көрінеді.

Сүт безіндегі қатерлі ісігі әйелдің жыныс мүшесінің созылмалы аурулары, тұқымқуалаушылық, жиі күйзелу мен гормондар деңгейінің бұзылуынан басталады. Сондықтан әйелдер мүмкін болса сүт бездерін айына бір рет қолмен сипап тексеруден өткізгені жөн. Қазақстанда онкологиялық аурулардың нәтижесіндегі өлім-жітім халықтың өлім-жітім себептерінде екінші орынды алады. Жыл сайын обырдан шамамен 17000 адам қайтыс болады, олардың 42%-ы — еңбекке қабілетті жастағы тұлғалар



Ісікке қарсы вакциналар

Қатерлі ісіктер вакцина жасуға күрделі нысана болып табылады, өйткені олар қалыпты жасушалармен антигендік құрамы бойынша өте ұқсас болады, сондықтан ісіккерекшелі антигендер әлсіз иммунды жауап шақырады және жиі вакцина алуға қажетті ісік жасушалар популяциясының МНС өнімдерімен ассоциациясы бұзылғандықтан танылуы қиынға соғады. Нәтижесінде иммунды жүйе ісікке қарсы жауап берсе де, ол жиі эффективтігі төмен болады.

Ісікке қарсы вакцинация – ол иммуногенді антигендері бар вакциналар енгізу арқылы ісікке қарсы белсенді арнайы иммунитет қалыптастыру әдісі.

Ісікке қарсы вакциналар құрамына толық ісік жасушалары немесе олардың антигендері кіреді. Олардың құрамына және иммунды жауап қалыптасу механизміне қарай ісікке қарсы вакциналардың келесі түрлері белгілі:

1. Ісік жасушалар негізіндегі вакциналар:

- аутологиялы;
- аллогенді.

1. Антигендік ісікке қарсы вакциналар:

- ісік жасушалардың нәруыздары мен нәруыздар фрагменттерінен құралған;
- ДНҚ-вакциналар;
- антиидиотиптік вакциналар.
- дендритті жасушалар негізіндегі вакциналар.

Ісік жасушалар негізіндегі вакциналарға тірі аллогенді және аутологиялық ісік жасушалар жатады. Жасушалардың пролиферативті қабілеттерін түрлі әдістермен тежейді: иондық сәулелендіру, С митомицин әсерімен, суықтандыру мен қайта қалпына келтіру немесе жасушаға жылыту әсерімен. Бірақ бұндай шаралар ісік антигендерінің құрылысы мен қасиеттерін бұзып, вакцинаның эффективтілігін төмендетуі мүмкін. Сонымен бірге, бұл шаралар арқылы кең спектрлі антигендерді қолдану ісіктің әр антигендік детерминантасының экспрессиясына назар аудармай, белгілі ісікті емдеуге ықпал жасайды.

Аутологиялық вакциналардың негізгі артықшылығы – олар HLA-өнімдерімен және Т-жасушалық адаптивті иммунды жауапты белсендіретін тағы басқа структуралармен бірге ісік жасушаларына ұқсас, сондықтан вакцина мен ісіктің антигендік профилінің айырмашылық проблемасы мен бөгде ісіктен тыс антигендерге аллергиялық серпілістер болмайды. Бұл жағдай асқынулардың қауіптігін және патогенді виустармен және жасуша ішкілі паразиттермен контаминациясын төмендетеді.

Аллогенді жасушаларды пайдалану кезінде вакцина мен ісіктің антигендерінің ұқсастық деңгейі төмендейді, сондықтан бұндай вакциналар (поливаленттік вакциналар) ереже бойынша бірнеше аурулардан алынған жасушалық тізбегінен дайындалады. Бірнеше ұқсас ісіктерден алынған жасушалық тізбектің қоспасы ісік антигендердің кең спектрінен құралуы мүмкін. Вакциналардың бұндай варианты вакцина мен аурудың антигендерінің ұқсастық мүмкігшілігін өте жоғарылатады. Бұл вакциналардың артықшылығы – олар пациенттен ісік жасушаларын алусыз дайындалатыны және олардың бірнеше егуге жеткілікті мөлшерін алуға мүмкіншілігі барда. Бұндай вакцинаға Morton мен әріпт. дайындаған поливалентті меланомалық жасушалық вакцина жатады.

Антигенді вакциналар құрамына бүтін жасушалар емес, ісік жасушаларының антигендері енеді. Бір ісіктің өзінде кең спектрлі антигендер болуы мүмкін. Кейбір антигендер белгілі бір ісіктерде болады, бір антиген түрі ерекше және тек белгілі бір науқаста ғана кездеседі.

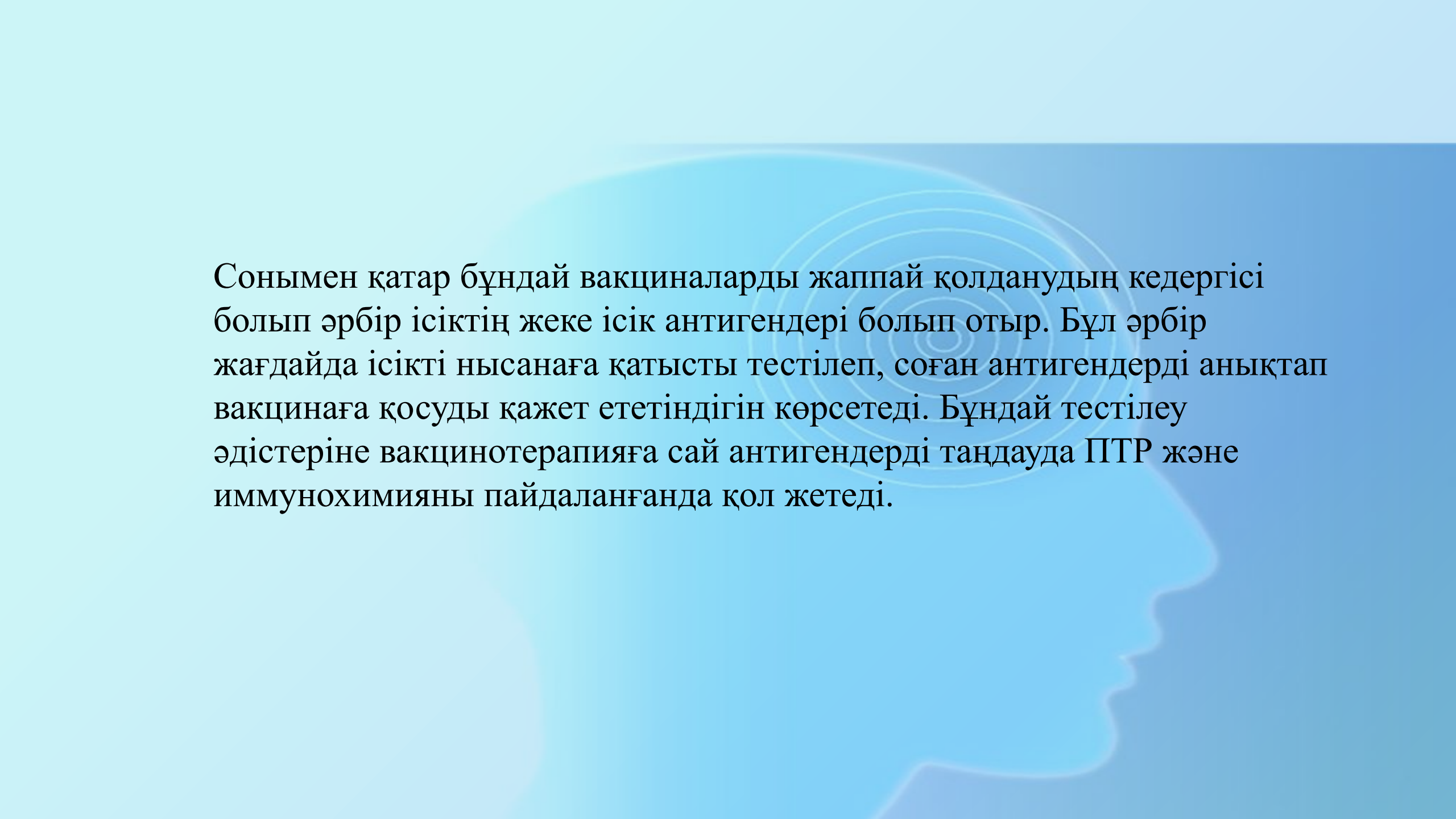
Адаптивті иммунды жауапты шақыру қабілеті бар, ісік жасушасынан бөлінетін және потенциалды антиген болып табылатын нәруыздарды бірнеше топқа бөлуге болады. Біріншіден, жасуша генімен кодталатын қалыпты нәруыздар – ісікпен ассоциацияланған антигендер. Бұл топқа қалыпты жасушаларда да, ісік жасушаларында да болатын тіннен бастау алатын тіннің арнайы нәруыздарын жатқызуға болады (тіннен бастау алатын дифференцияланған антигендер). Мысалы меланин синтезіне қатысатын нәруыз болып табылатын меланомды антигендер (тирозиназа, gp100, MART-1/Melan-A, TRP).

Қалыпты жасушалардан минималды мөлшерде ғана бөлінетін, иммунды жауапты шақыруға жетпейтін және ісік жасушаларынан гиперэкспрессияланған антигендер тобы рактің арнайы иммунотерапиясында кеңінен қолданылады. Бұған простатаның аденокарциномасы кезінде мөлшері көбейетін **простата-арнайы антигендері** (PSA, PSMA); мөлшерінің көбеюі сүт безі, тоқ ішек, ұйқы безі рагымен байланыстырылатын – **муцин**; өкпе, аналық безі, сүт безі, простата және тоқ ішек рагы кезінде анықталатын **HER-2/neu** антигендері жатады.

Жеке антигендер негізінде дайындалған вакциналар құрамына ісік жасушаларынан немесе рекомбинантты технологиялар көмегімен алынған ісік антигендері енеді. Бұндай нәруыздардың жеткілікті түрде тазаланған, сонымен қатар анти-HLA-иммунды жауапты шақыру мақсатымен HLA-антигендерін аластатылған болуы маңызды.

Тазаланған ганглиозидтерге жүргізілген зерттеулер олардың бетінде айқын иммунды жауаптың шақырылғандығын көрсетеді. Меланомамен сырқаттанған науқастардың (III дәрежелі) 50-80% GM2 және GD2 ганглиозидтері бар вакцинаны қолданған соң аурудың оң болжамды белгісі болып табылатын IgM және IgG-антиденелер титрінің көбейгендігі байқалған.

Пептидті антигендер толық нәруыздармен салыстырғанда көбірек нәтижелі болып табылады, сондықтан оларды ісікке қарсы вакцина құрамына жиі қосады. Ісік антигендерінің антигенді детерминанталарының, соның құрамында 8-9 амин қышқылдарының қалдығы бар пептидтердің идентификациясы оларды химиялық синтез жолымен алуға және ісікке қарсы вакцина жасауда қолдануға мүмкіндік туғызады.



Сонымен қатар бұндай вакциналарды жаппай қолданудың кедергісі болып әрбір ісіктің жеке ісік антигендері болып отыр. Бұл әрбір жағдайда ісікті нысанаға қатысты тестілеп, соған антигендерді анықтап вакцинаға қосуды қажет ететіндігін көрсетеді. Бұндай тестілеу әдістеріне вакцинотерапияға сай антигендерді таңдауда ПТР және иммунохимияны пайдаланғанда қол жетеді.

ДНК-вакциналар. Осы вакциналар ісік антигенді кодтайтын генетикалық реттілікке ие. Ол векторда орналасады (плазмида, вирусты вектор т.б) және эукариот жасуларда экзогенді нәруыз экспрессиясын қамтамасыз ететін промоторы бар. Бұлшық етке немесе тері астына енгізілген конструкциялар (вакцина) науқастың жасушаларының ДНҚ-ына қосылады (фибробласттар немесе миоциттер). Енгізілген геннің белсенуі арқылы қажетті антигеннің локалды концентрациясы жоғарылайды, нәтижесінде оған қарсы адаптивті иммунды жауап дамиды. Осындай генетикалық конструкцияларда бірнеше антиген детерминанталары болуы мүмкін, ол ісік антигендерімен сәйкес келу ықтималдығын жоғарылатады, яғни, ісікке қарсы арнайы иммунды жауап шақырады. Сонымен қатар, осы вакциналарды қолдану тек арнайы антиген детерминанталары арқылы жүреді (барлық арнайы антигенді вакциналары тәрізді). ДНК-вакциналарында ксеноантигендерді қолданғанда айқын көрінетін иммунды жауап туады, оны қазіргі таңда вирусты этиологиялы рақтың емінде ең қолайлы әдіс ретінде қарастырады, мысалы: адамның жатыр мойнында папиллома шақыратын вирус.

ДНК-вакциналарының иммуногендігін антигеннің мөлшерін көтеру арқылы жоғарлатуға болады, өйткені адамдарда лабораториялық жануарларға қарағанда, адаптивті иммунды жауапты шақырыру үшін жоғары дозаларды қолдану керек. Құрамына бірнеше антиген детерминанталарын және иммунды жауапты шақыратын биологиялық модификаттар, яғни ИЛ-2, ГМ-КСФ т.б. қосу арқылы вакцинаның эффективтілігін күшейтуге болады.

Антиидиотипті вакциналар. Ісікке қарсы адаптивті иммунды жауаптың индукторы ретінде антиидиотипті антиденелер (ісік антигендерінің антиденелеріне қарсы антиденелер) қолданылады, оларды ісік антигендері тудыруы мүмкін. Антиидиотипті вакциналар, біріншіден, ісік антигеніне қарсы арнайы иммунды жауап тудырады, екіншіден, адаптивті иммунитеттің эффекторлы молекулалары түрінде, иммунды жауаптың деңгейін айтарлықтай жоғарылатуы мүмкін. Осы вакциналардың ең басты қолайлы қасиеті – ісік антигендеріне төзімділікті бұзу деңгейінің жоғарылауы.

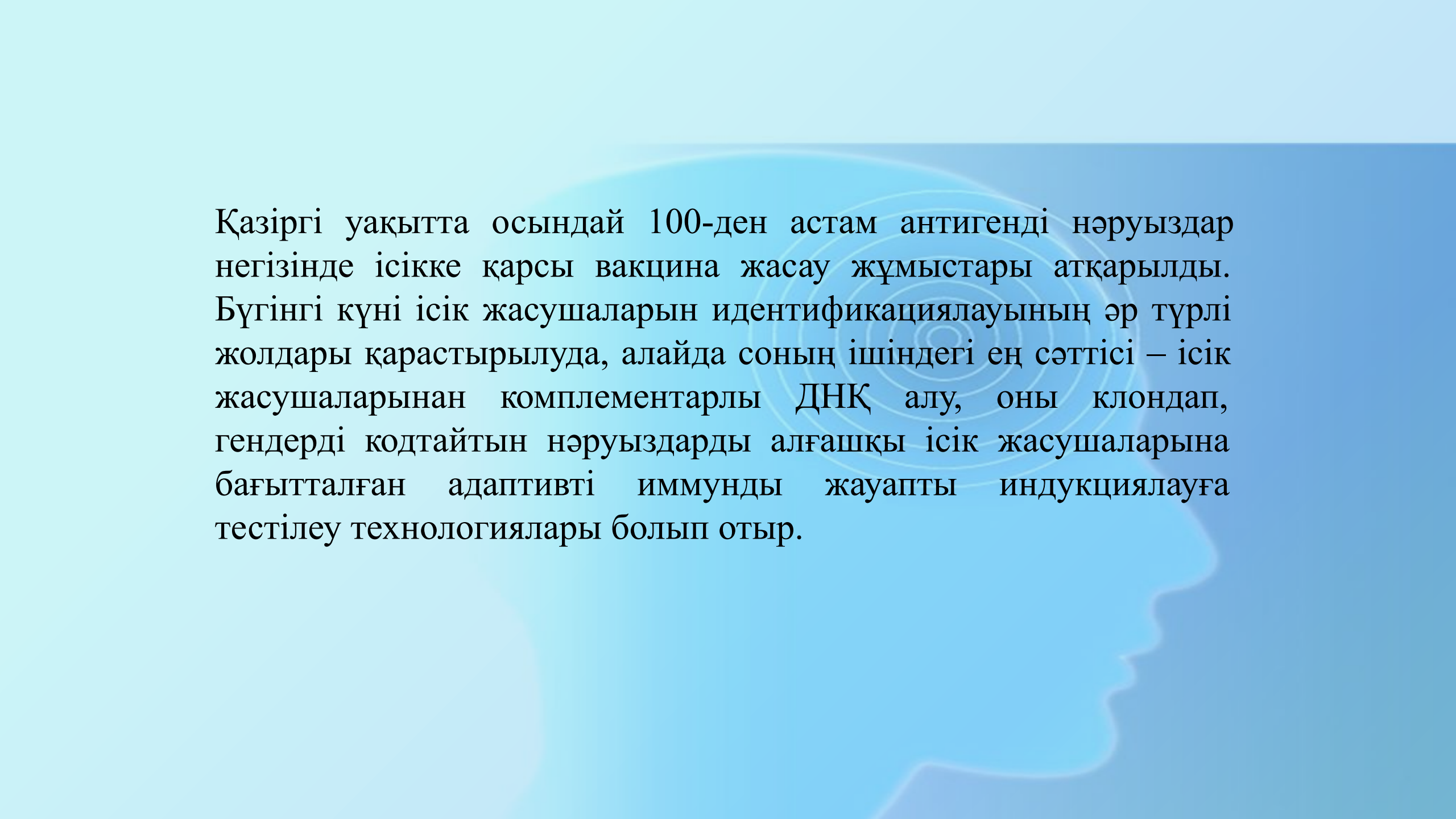
Дендритті жасушалар негізіндегі вакциналар. Соңғы он жыл көлемінде эксперименталды вакциналардың жаңа классы – дендритті жасушалар негізіндегі вакциналар (ДЖ-вакциналар) пайда болды. ДЖ-вакциналарды өндірудің негізгі принципі келесіде, шеткі қандағы моноциттерді *in vitro* жағдайында ГМ-КСФ, TNF- α және ИЛ-4-пен қосып дақылдандырады. Бұл цитокиндер көп мөлшерде дендритті жасушалардың дамуына ықпал жасайды. Кейін осы жасушаларды әртүрлі антигендермен (жиі ісікке арнайы) дақылдандырып, науқасқа қайта енгізеді. Дақылдандыру үрдісінде ДЖ-лар антигендерді (көбінесе қысқа пептидті антигендер) жұтып, оларды өндіреді, кейін науқасқа енгізілгеннен кейін МНС-белоктармен комплекс құрған күйінде Т-хелперлер және CD8⁺-цитотоксикалық лимфоциттерге презентациялайды, нәтижесінде адаптивті иммунды жауап қалыптасады. Белсендірілген ДЖ-вакциналар бірнеше цитокиндер қатарын өндіреді, соның ішінде ИЛ-12, ол адаптивті иммунды жауапты тудыратын Тх1-ді белсендіреді.

Ресей ғалымдары ойлап тапқан, ісікке қарсы терапиялық ДЖ-вакциналардың мысал ретінде простата ісігін емдеуде қолданылатын вакцинаны келтіруге болады. ДЖ-дың «жабдықталуы» үшін, ДЖ-вакциналардың бірнеше түрі жасалды, олар бір-бірінен құрамындағы ісік арнайы антигендермен ерекшелінеді. Простата ісігі дертіне қарсы, құрамында простата мембранасына арнайы антигендері және ісік MAGE-3 антигені бар антигендер жинағы қолданылды. Зерттеулер осы пептидтерді қоспа күйінде әртүрлі комбинацияларда да, M.tuberculosis-тен алынған жылулық шок белогы rHsp70 (TLR4-ң агонисті) - адьюванттармен бірге рекомбинантты комплекс күйінде де жүргізілді. Барлық жағдайларда алынған ДЖ-вакциналар ісік арнайы CD8⁺-цитотоксикалық Т-лимфоциттердің генерациясына алып келуі тіркелді, осы үрдісте ДЖ-дан тұратын қоспада rHsp70 нәруызын адьювант ретінде қолдану арқасында Т-лимфоциттердің көбеюі өте жоғарғы дәлдікпен орындалатыны дәлелденді. ДЖ-вакциналардың көбеюі арқылы ісік нысана-жасушаларының танылуы мен лизисі, көп ісіктерге арнайы CD8⁺-Т-лимфоциттердің TNF-α көп мөлшерде өндіруімен корреляциясы анықталды.

ДЖ-вакциналар колоректалды рақты емдеуге арналған, кейбір ДЖ-вакциналар лимфопролиферативті дерттерде қолданылады. Вакциналардың ДЖ-дың хромосомаларына ИЛ-23 (ИЛ-12-нің функционалды аналогы) генін енгізу арқылы адьювантты эффект байқалады, кейін модификацияланған ДЖ-ды ісік арнайы пептидтермен өңдеу жүргізілді, ДЖ тікелей ісік жасушаларына енгізді, бұл кезде цитотоксикалық лимфоциттердің көбейіп, ісіктердің көлемі төмендеуі байқалды, ДЖ-вакциналар осы ерекшелігімен қызықты.

Клиникалық сынамалардың соңғы кезеңіндегі, осы вакциналардың бірі ісіктік Mage-A3 антигені бар вакцина. Ол бірнеше типті ісік жасушаларына жоғарғы арнайылығын көрсетеді. Соның ішінде майда жасушалы емес өкпе рагы, бас рагы, мойын және зәр қуығында болады, адьювантты қоспасынмен бірге As15 бар, оның құрамына MPL, QS21 және ChG кіреді. Зерттеулер барысында майда жасушалы өкпе рагымен ауыратын науқастардың 96%-да Mage-A3 антигеніне қарсы антидене синтезі және цитотоксикалық Т-лимфоциттердің саны жоғарылаған.

Клиникалық сынамалардың екінші фазасында ісікке қарсы вакцина Melan-A, құрамында CpG-адьювант, CD8⁺ цитотоксикалық Т-лимфоциттердің көбеюі дәлелденді, ол меланома антигендеріне тән.

The background features a light blue gradient with a faint, stylized illustration of a human head in profile, facing right. Inside the head, a brain is depicted with a DNA double helix structure, symbolizing genetics and immunology.

Қазіргі уақытта осындай 100-ден астам антигенді нәруыздар негізінде ісікке қарсы вакцина жасау жұмыстары атқарылды. Бүгінгі күні ісік жасушаларын идентификациялауының әр түрлі жолдары қарастырылуда, алайда соның ішіндегі ең сәттісі – ісік жасушаларынан комплементарлы ДНҚ алу, оны клондап, гендерді кодтайтын нәруыздарды алғашқы ісік жасушаларына бағытталған адаптивті иммунды жауапты индукциялауға тестілеу технологиялары болып отыр.

Медицинаның қазіргі кездегі жетістігі -жатыр мойнының обырына қарсы вакцина бар (ЖМО)

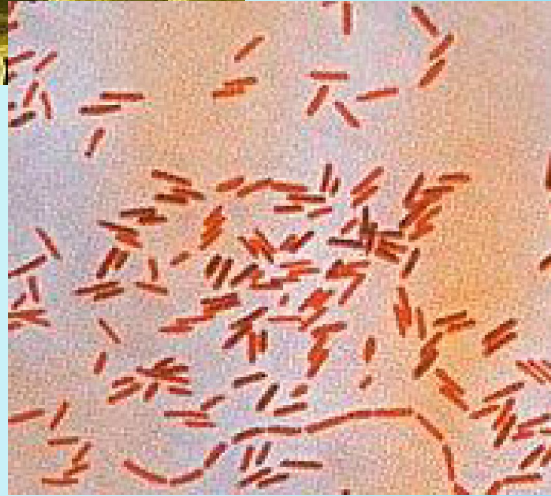
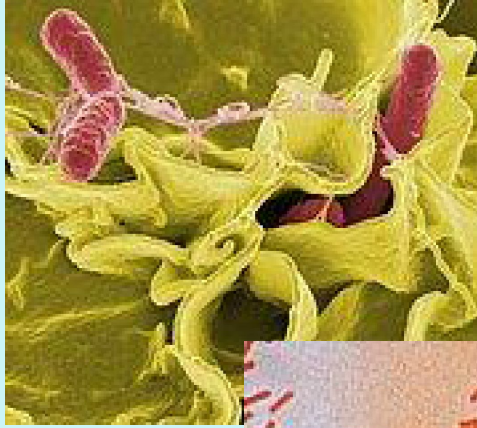
. Адамның папиллома вирусы мен жатырмойнының обырыарасындағы байланыстың ашылғандығы ғылымдағы ең үлкен марапат–Нобель сыйлығына ие болды.Бүгінгі күні шешек және обамен ауырмайтын сияқты мамандар болжамы бойынша 20 жылдан кейін әйелдер де ЖМО-мен ауырмайтын болады. ЖМО қарсы вакцина кішкентай, қауіпсіз адамның папилломавирустарының бөлшектерінен тұрады, организмге түскенде вирусты жадыда сақтайтын спецификалық антиденелер түзіліп, кейін әйел организміне вирус түскен жағдайда антиденелер оларды жойып отырады

.

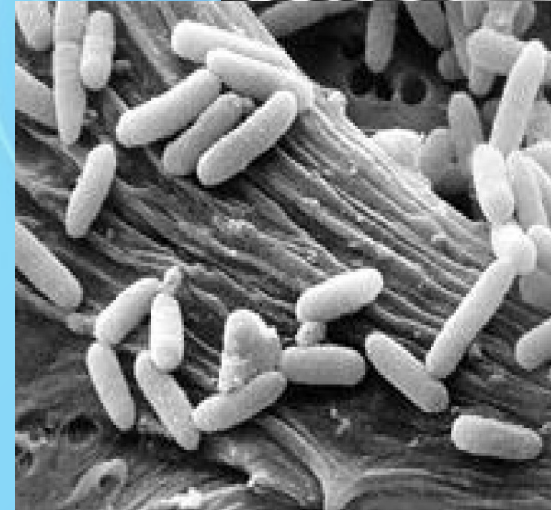
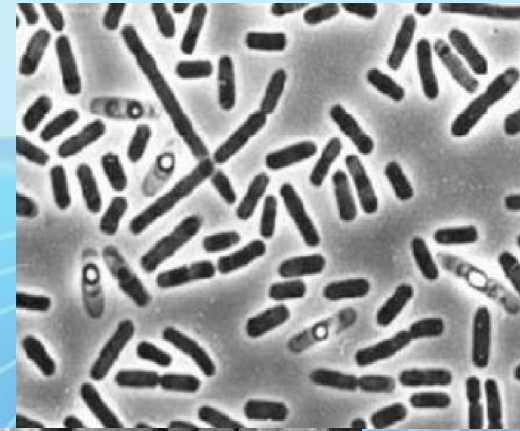
.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметіне сүйенсек, әлемде жыл сайын 10 млн. адам қатерлі іскке шалдықса, олардың 8 миллионы бақилық болады. Өлім-жітім көрсеткіші бойынша қатерлі ісік аурулары жүрек қантамырлары аурулары мен жарақаттану жағдайларынан кейін үшінші орынды иеленуде. Бірінші кезекте өңеш, асқазан, өкпе, бауыр, сүт безі мен жатыр мойны қатерлі ісіктері болып отыр. Егер ауру ерте, I-II сатысында анықталса, 80 % айығып кетуге мүмкіндік бар. Сондықтан көзбен көріп, қолмен сипап анықтау әдісін әрбір адам қолданғаны жөн. Жасы 30-дан асқан әрбір адам тік ішегін, 40-тан асқан ер адамдар жылына бір рет қуық асты және қалқанша безін, өңешін, асқазанын, 35-тен асқан әйелдер 5 жылда бір рет жатыр мойнының ісігін, 40-50 жас аралығындағы әйел-аналар екі жылда бір рет сүт безін міндетті түрде тексертіп тұруы керек.

Бактерияларды қолдану



Salmonella бактериясы



Escherichia coli

Қорытынды

Қазіргі таңда ісікке қарсы вакциналар толық зерттелінбеген, бірақ қазіргі заманауи технология арқылы ісікке қарсы ем-шаралар жасалып жатыр. Ісікке қарсы вакциналар әліде зерттеліп, эксперименттен өтіп жатыр. Себебі: вакциналар толық ісіктің орнын немесе метастаз берген жерді толыққанды жоялмайды. Қазіргі уақытта қатерлі ісікке қарсы барлық ем-шаралар тек оның өсуін тоқтатады.

