

ЗАМАНАУИ ІСІККЕ ҚАРСЫ ВАКЦИНА

ОРЫНДАҒАН: ҚЫРЫҚБАЕВА ДИНАРА .

ТЕКСЕРГЕН: ДИНАРА КУДРЕТИЛАЕВНА.

ЖОСПАР

- Кіріспе
- Ісікке қарсы вакцина
- Ісік жасушалары негізіндегі вакциналар
 - Аутологиялық вакциналар
 - Аллогенді вакциналар
- Антигендік вакциналар
 - ДНҚ-вакциналар;
 - антиидиотиптік вакциналар.
 - дендритті жасушалар негізіндегі вакциналар
- Қорытынды

Ісік- деп соматикалық жасушалардың мутацияға байланысты тоқтаусыз және бақылаусыз көбейіп кетуі нәтижесінде пайда болатын патологиялық үрдісті атайды.

Ісіктер қазіргі таңда ауру адамдар өлімінің негізгі себебі ретінде жүрек-қан тамырлар ауруларынан кейінгі екінші орында тұр. Адамдардың әрбір бесінші немесе алтыншы осы қатерлі ісіктен өледі. Сол үшін ісіктердің пайда болу себептерін, оның таралу жолдарын, морфологиялық өзгешіліктерін білу және үйрену медицина тәжірибесі үшін өте маңызды мәселе.

Француздың ұлы ғалымы Л.Пастер 100 жыл бұрын вакцинацияның ғылыми негіздерін ашты және “вакцина” деген терминді енгізді. Вакцинация арқасында бүкіл әлем шешек, құтыру, күйдіргі, күл, сал, көк жөтел, қызылша, сіреспе, газды гангрена сияқты жұқпалы аурулармен, соның ішінде аса қауіпті жұқпалармен де күресуде үлкен жетістіктерге жетті.

Вакцинацияның негізгі мақсаты- жасанды иммунитетті қалыптастыру



Ісікке қарсы вакциналар

Қатерлі ісіктер вакцина жасауға 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:

I. Ісік жасушалар негізіндегі вакциналар:

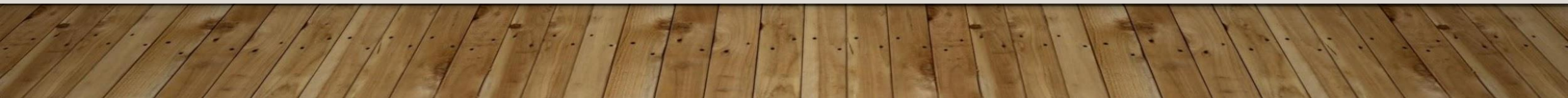
- аутологиялы;
- аллогенді.

I. Антигендік ісікке қарсы вакциналар:

- ісік жасушалардың нәруыздары мен нәруыздар фрагменттерінен құралған;
- ДНК-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 виһустармен және жасуша ішілік 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 мүмкіншілігін 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 рақтың 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-НLA-иммунды жауапты шақыру мақсатымен НLA-антигендерін аластатылған болуы маңызды.

Тазаланған ганглиозидтерге жүргізілген зерттеулер олардың бетінде айқын иммунды жауаптың шақырылғандығын көрсетіді. 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 ДНК-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.

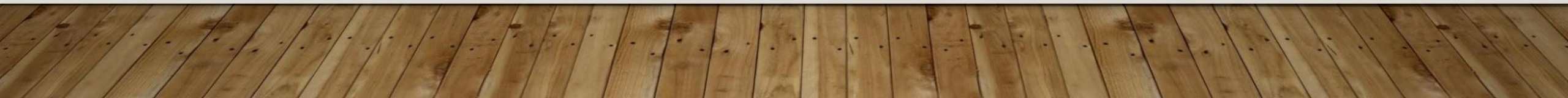
ДНК-вакциналарының иммуногендігін антигеннің мөлшерін көтеру арқылы жоғарлатуға болады, өйткені адамдарда лабораториялық жануарларға қарағанда, адаптивті иммунды жауапты шақырыру үшін жоғары дозаларды қолдану керек. Құрамына бірнеше антиген детерминанталарын және иммунды жауапты шақыратын биологиялық 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.

Қорытынды

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.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР

- best-immunotherapy.com
- Stud24.ru