

ONKOLOGIYADA GEN TERAPIYASINING ISTIQBOLLARI

Daminov A.O¹¹ TTA, gistologiya va tibbiy biologiya kafedrası dotsenti, PhD**Umbetova E.Y**¹¹ TTA, 1-son davolash fakulteti talabasi**Izzatulayeva Z.X**¹¹ TTA, 1-son davolash fakulteti talabasi**Odilova S.B**¹¹ TTA, 1-son davolash fakulteti talabasi**MAQOLA
MALUMOTI****ANNOTATSIYA:****MAQOLA TARIXI:**

Received:05.05.2025

Revised: 06.05.2025

Accepted:07.05.2025

KALIT SO'ZLAR:

gen terapiyasi,
onkologiya, CRISPR,
virusli vektorlar, CAR-
T, immunoterapiya,
klinik tadqiqotlar.

Gen terapiyasi so'nggi yillarda onkologiyada keng tadqiq qilinayotgan istiqbolli yo'nalishlardan biriga aylandi. U o'sma hujayralarini molekulyar darajada nishonga olish imkonini beradi. Ushbu adabiyotlar sharhida gen terapiyasining asosiy prinsiplari, turli vektorlar orqali genlarni etkazish usullari, klinik tadqiqotlar, CRISPR/Cas9 texnologiyasi va immunoterapiya bilan kombinatsiyalangan yondashuvlar yoritilgan. Shuningdek, gen terapiyasining cheklovlari va xavfsizlik jihatlari ham ko'rib chiqildi. Tadqiqotlar ushbu terapiya usulining individual onkologik davolashda keng qo'llanilish istiqbolini tasdiqlamoqda.

KIRISH. Onkologik kasalliklar butun dunyo bo'yicha o'lim ko'rsatkichlari orasida yetakchi o'rinlardan birini egallaydi. An'anaviy davolash usullari (jarrohlik, kimyo va radioterapiya) ba'zan yetarli natija bermaydi yoki bemorlar uchun og'ir nojo'ya ta'sirlarga olib keladi. Shu sababli, gen terapiyasi kabi innovatsion usullarga bo'lgan qiziqish ortib bormoqda. Onkologik kasalliklarni davolash muammosi nazariy va amaliy tibbiyot oldida turgan eng muhim masalalardan biridir [1]. Gen terapiyasi o'simtalarni genetik darajada

davolash imkonini beruvchi istiqbolli usul bo'lib, u genlarni to'g'ridan-to'g'ri o'sma hujayralariga yo'naltirishni nazarda tutadi [24]. Gen terapiyasining asosiy maqsadi – hujayralarning genetik tarkibiga terapevtik genlarni kiritib, patologik jarayonni to'xtatishdir. Onkoterapiyaning muhim kamchiliklari ko'plab yon ta'sirlar bilan bog'liq bo'lgan past selektivlikdir. Bularning barchasi rivojlangan mamlakatlar aholisining onkologik kasalliklardan o'lim darajasining oshishi bilan bir qatorda, xavfli o'smalarni davolash va davolashning muqobil, "biologik" strategiyalarining paydo bo'lishi uchun old shart-sharoitlarni yaratdi [20].

Bunday strategiyalardan biri gen terapiyasi bo'lib, uning asosiy vositasi nukleotidlar ketma-ketligi yoki gen bo'lib, monogen kasalliklar, o'smalar va infeksiyalarni davolash uchun vosita sifatida ishlaydi. Birinchidan, nuklein kislotalardan foydalanish o'ziga xosdir: antisens nukleotidlar hatto o'simta maqsadli DNKsidagi bitta nukleotid farqini ham tan oladi. Ikkinchidan, "suitsid" genlarini qo'llash orqali o'simtada mahalliy darajada faol moddaning shunday yuqori kontsentratsiyasini yaratish mumkin, bunga standart terapiya usullari yordamida erishib bo'lmaydi. Uchinchidan, masalan, ishlamaydigan oshqozon osti bezi o'smalari bo'lsa, gen terapiyasi an'anaviy tibbiyot kuchsiz bo'lgan hollarda ta'sir qiladi. Oxirgi uch yil ichida yuz bergan bir qator voqealar genoterapevtik aralashuv bilan bog'liq jiddiy nojo'ya ta'sirlarni ochib berdi. Irsiy kasallik — ornitin-transkarbamoilaza fermenti yetishmovchiligi bilan og'rikan yosh bemor adenovirus vektorining yuqori dozasini yuborilgandan so'ng vafot etdi [11].

Onkologiyada genlar terapiyasi quyidagicha amalga oshiriladi:

- tumor suppressor genlarni (masalan, TP53) tiklash [15];
- onkogenlarni bloklash (masalan, RAS, MYC) [14];
- o'sma hujayralarini immun tizimga tanitish uchun sitokin yoki antigen kodlovchi genlarni joriy etish [8].

Gen terapiyasida genlarni hujayraga yetkazish uchun virusli va virus bo'lmagan vektorlar qo'llaniladi:

- Adenovirus va lentiviruslar: yuqori transduksiya samaradorligiga ega, ammo immunogenlik darajasi yuqori [9];
- Liposoma va polimer asosidagi vektorlar: xavfsizroq, lekin samaradorligi pastroq [16];
- CRISPR/Cas9 texnologiyasi esa genlarni aniq tahrirlash imkonini beradi [6].

Gen terapiyasi immunoterapiya bilan birgalikda qo'llanganda samaradorligi oshadi. Masalan, CAR-T hujayra terapiyasi — bemorning T-hujayralari o'smaga qarshi kurashish uchun genetik modifikatsiya qilinadi [12]. Shuningdek, gen terapiyasi PD-L1 yoki CTLA-4

kabi immun “checkpoint”larni, ya’ni immun tizimidagi T-hujayralarning faolligini nazorat qiluvchi molekulayra signal tizimini nishonga oluvchi dori vositalari bilan kombinatsiyalanmoqda [19].

Klinik tadqiqotlar shuni ko’rsatadiki, markaziy asab tizimi o’smalari bo’lgan sichqonlarda, HSV-tfc genomining adenovirus vektori tarkibida olib borilgan terapiyasidan so’ng, yuborilgan joyga yaqin joylashgan nervlarda demielinizatsiya aniqlangan. Virusli vektorlardan foydalanish bilan bog’liq xavfsizlik muammolari liposomalar, polikationlar va boshqa virus bo’lmagan tashuvchi tizimlardan foydalanish orqali bartaraf etilishi mumkin. Virus bo’lmagan tashuvchilarga xos past transfeksiya samaradorligi esa “suitsid” genlar strategiyasini qo’llash orqali yengib o’tilishi mumkin, bunday hollarda hatto 10% transfeksiya samaradorligi o’smali hujayralarning 75–80% ini nobud qilish uchun yetarli bo’ladi [5d]. Turli xil kasalliklarni davolash va davolashda gen terapiyasi yondashuvlarini qo’llash bilan bog’liq ko’plab qiyinchiliklarga qaramay [4, 18, 21, 23, 25], bu yo’nalish ham nazariyotchilar, ham klinitsistlarning e’tiborini jalb qilishda davom etmoqda. Onkologik kasalliklarni davolashda gen terapiyasi yondashuvi kimyoterapiyaning asosiy toshlaridan birini – o’smaga qarshi vositalarni yetkazib berishning selektivligini yoki o’simta hujayralarida sitotoksik ta’sir yo’nalishini hal qilishi mumkin. Selektiv sitotoksiklik usullaridan biri turli xil ksenobiotiklarning, shu jumladan, dori vositalarining ko’plab biotransformatsiya reaksiyalarida ishtirok etadigan sitoxrom P450 genlaridan foydalanish mumkin [2]. Sitoxrom P450 oilasi oqsillari dorilarning metabolik faollashuvi yoki parchalanishi reaksiyalarini katalizlaydi. Bu borada klinikada bir qator o’smalarni davolashda keng qo’llaniladigan siklofosfamid o’smaga qarshi vositani faollashtiruvchi P450 2B6 sitoxromi alohida qiziqish uyg’otadi. Ayni paytda bir nechta gen terapiyasi asosidagi dori vositalari klinik amaliyotda tadbiiq qilinmoqda:

- Gendicine – Xitoyda ro’yxatdan o’tgan adenovirus asosidagi TP53 genini tashuvchi vosita [17];
- Talimogene laherparepvec (T-VEC) – herpes simplex virus asosida yaratilgan onkolitik virus, FDA tomonidan melanomaga qarshi tasdiqlangan [3];
- Toca 511 – glioblastomada sinovdan o’tayotgan retrovirus asosli dori [5].

Gen terapiyasining ijobiy tomonlari bilan bir qatorda, gen terapiyasining bir qancha kamchiliklari mavjud bo’lib, jumladan: kiritilgan genning noto’g’ri joylashuvi sog’lom hujayralarga zarar yetkazishi mumkin [10], immun tizimning kuchli javobi virusli vektorlarga qarshi bo’lishi [22], texnologiyaning yuqori narxi va ommaviy joriy etishdagi qiyinchiliklar [7] yuzaga kelishi mumkin.

Xulosa. Gen terapiyasi — onkologiyaning yangi asr davolash strategiyasi sifatida qaralmoqda. Genetik darajadagi nishonli yondashuv, ayniqsa CRISPR kabi texnologiyalar yordamida, o'smalarni aniq va samarali nazorat qilish imkonini bermoqda. Immunoterapiya bilan uyg'unlikda gen terapiyasi kasallikning individuallashtirilgan davolanishi sari yo'l ochmoqda. Shu bilan birga, xavfsizlik, samaradorlik va iqtisodiy jihatlar bo'yicha izlanishlar davom etmoqda. Olib borilayotgan tadqiqotlardan olingan natijalarga qaraganda, yaqin yillarda gen terapiyasi onkologik amaliyotda muhim o'ringa ega bo'ladi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. American Cancer Society. 1973-1999 Annual Reports.
2. Abakumova O.Yu., Podobed O.V., Tsvetkova T.A., Yakusheva I.V., Moskvitina T.A., Kondakova L.I., Navasardiyantz D.G., Medvedev A.E. J. Neural. Transm. Suppl; 52:87-91, 1998.
3. Andtbacka RH, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate. J Clin Oncol. 2015
4. Bartlett J.S. et al. Targeted adeno-associated virus vector transduction of nonpermissive cells mediated by a bispecific F (ab' gamma)2 antibody. NatBiotechnol, 171: 181-186, 1999.
5. Cloughesy TF, et al. First-in-human trial of Toca 511 and Toca FC. Neuro Oncol. 2018
6. Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering. Science. 2014
7. Dunbar CE, et al. Gene therapy comes of age. Science. 2018
8. Fousek K, et al. CAR T-cells for solid tumors: new strategies. Front Immunol. 2021
9. Ginn SL, et al. Gene therapy clinical trials worldwide. J Gene Med. 2018
10. Hacein-Bey-Abina S, et al. Insertional oncogenesis in gene therapy. Science. 2003
11. Hollon T. Researchers and regulations on first gene therapy death. Nat. Med. 6 (6), 2000.
12. June CH, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer. Science. 2018
13. Karle P., Renner M., Salmons B., Gunzburg W.H. Necrotic rather than apoptotic cell death caused by cytochrome P450-activated ifosfamide. Cancer Gene Ther., 8 (3): 220-230, 2001.
14. Maeder ML, Gersbach CA. Genome-editing technologies for gene and cell therapy. Mol Ther. 2016
15. Naldini L. Gene therapy returns to centre stage. Nature. 2015

- =====
16. Niidome T, Huang L. Gene therapy progress and prospects. *Gene Ther.* 2002
 17. Peng Z. Current status of Gendicine in China. *Curr Opin Mol Ther.* 2005
 18. Promega. Transfection guide. Pp.60. 1999.
 19. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science.* 2018
 20. Roth J.A. Gene therapy for cancer. *Am. Cancer Soc.*, 37: 1234-1245, 1999.
 21. Sylvius R., Leventis J.R. Interactions of mammalian cells with lipid dispersions containing novel metabolizable cationic amphiphiles. *Biochim. Biophys. Acta*, v.1023 (1): 124-132, 1997.
 22. Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors. *Nat Rev Genet.* 2003
 23. Templeton N.S., basic D.D. New directions in liposome gene delivery. *Mol Biotechnol.*; v. 11 (2): 175-180, Apr, 1999.
 24. Verma IM, Weitzman MD. Gene therapy: twenty-first century medicine. *Annu Rev Biochem.* 2005.
 25. Wiethoff C.M., Gill M.L., Koe G.S., Koe J.G., Middaugh C.R. The structural organization of cationic lipid/DNA complexes. *J. Biol. Chem.* 2002 Sep 23; v.140, p.567-580, 2002.26. basic D. D. Liposomes in Gene Delivery, CRC Press, Boca Raton, FL, 1997.