

IMMUNOTERAPIYA YORDAMIDA YANGI PAYDO BO‘LADIGAN O‘SMALAR VA BOSHQA OG‘IR KASALLIKLARGA QARSHI KURASH

Abdukarimova Gavharoybonu G‘ayratbek kizi

Andijon Davlat universiteti

Ilmiy rahbar: M.K Sultanqulova

Annotatsiya: *Immun tizimining o‘zgargan yoki anomaliyaga uchragan hujayralarni aniqlash va yo‘q qilish qobiliyati turli turdagi saraton rivojlanishiga to‘sqinlik qilishi mumkin. Immun tizimdan neoplastik bo‘lmagan holatni saqlash va saratonga qarshi immunoterapiyani rivojlantirish vositasi sifatida foydalanish g‘oyasi keng o‘rganilgan. Biroq ma‘lum vaziyatlarda immun tizim onkogen jarayonni kuchaytirishi ham mumkin. Mezbonning immun javobi o‘smalarning o‘sishi va tarqalishini to‘xtata olmagani shuni ko‘rsatadiki, immunologik va noimmunologik omillar birgalikda o‘sma hosil bo‘lishiga ta‘sir qiladi. Shuning uchun mezbon immun tizimi va o‘sma o‘rtasidagi murakkab o‘zaro ta‘sirlarni o‘rganuvchi o‘sma immunologiyasining jihatlarini chuqur anglash nihoyatda muhim.*

Kalit so‘zlar: *immunoterapiya; T-limfotsit; CTLA-4; PD-1/PD-L1; o‘sma mikro-muhiti; kombinatsiyalangan terapiya; xotira T-hujayralari; sitokinlar (IL-2, IL-7, IL-15)*

Ushbu tadqiqot dasturining maqsadi immun tizimi va o‘smalar o‘rtasidagi o‘zaro ta‘sirni chuqur tushunish hamda ushbu bilimlarni diagnostika va davolash strategiyalarini ishlab chiqishda qo‘llashdir. Yangi konsepsiyalar sichqon modellarida hamda bemor ma‘lumotlarining bioinformatik tahlili orqali ishlab chiqiladi va sinovdan o‘tkaziladi. Asosiy e‘tibor adaptiv immun javobga, xususan sitotoksik T-hujayralar javobiga va ularning CD4+ yordamchi T-hujayralar tomonidan boshqarilishiga qaratiladi.

Tarkib / asosiy nuqtalar

Immunomodulyator antitanachalar samaradorligi o‘sma modellarida aniq T-hujayra javoblari bilan bog‘liq ekanligi ko‘rsatiladi.

Immunoterapiya bilan bog‘liq T-hujayra «tayyorgarligi»ni (fitness) baholash muhimligi ta‘kidlanadi.

CD4 T-hujayralar sitotoksik T-javobni qanday qo‘llab-quvvatlashi ochib beriladi va bu jarayonlar saraton va surunkali infeksiyada kuzatiladigan T-hujayra disfunktsiyasi bilan bog‘lanadi.

Ish rejasi

CD4 yordamiga tayanadigan sitotoksik T-javobning boshlanishi odam va sichqonlarda hujayraviy va molekulyar darajada o‘rganiladi. Maqsad — effektor va xotira T-hujayralar javobini shakllantiradigan yangi mexanizmlarni aniqlash. Regulyator va odatiy T-hujayralarda signal transduktsiyasi ko‘p-omikli (multi-omics) yondashuvlar yordamida

tahlil qilinadi. Bu ishning yakuniy maqsadi — immunoterapevtik aralashuvlar uchun yangi molekulyar nishonlar yoki hujayra populyatsiyalarini aniqlash.

O‘sma mikro-muhiti va umumiy tizimli immunitet hujayraviy va molekulyar detallar darajasida tahlil qilinadi. T-hujayralarning turli subpopulyatsiyalari, miyeloid kelib chiqishdagi hujayralar va immunosuppressiv sitokinlar o‘rganiladi. Mumkin bo‘lgan joylarda, klinik saraton ma‘lumotlari bilan bog‘langan sichqon modellarida kombinatsiyalangan terapiyalar sinovdan o‘tkaziladi. Mexanistik tadqiqotlar TNFR oilasiga yo‘naltirilgan agonistik antitanachalar hamda PD-1 va/yoki CTLA-4 ga qarshi bloklovchi antitanachalarni qo‘shib qo‘llashning optimal strategiyalarini aniqlashga qaratiladi. Ushbu yondashuvlarni vaksinalar, radioablatsiya, kimyoterapiya yoki adoptiv T-hujayra terapiyasi bilan oqilona birlashtirish yo‘llari o‘rganiladi.

Kirish

O‘sma immunologiyasi — bu mezbon organizm va yangi hosil bo‘lgan neoplazma o‘rtasidagi murakkab o‘zaro ta’sirlarni o‘rganish sohasidir; ushbu jarayon yetarli davolanmasa, mezbonning o‘limi bilan yakunlanishi mumkin.

Mezbonning immun javoblari ko‘pincha o‘smaning o‘sishi va tarqalishini cheklay olmasligi, onkogenezga bir vaqtning o‘zida immunologik va noimmunologik omillar ta’sir ko‘rsatishini anglatadi.

Ko‘plab tadqiqotlar immun tizimdan neoplastik bo‘lmagan holatni saqlash strategiyasi sifatida hamda saraton immunoterapiyasini ishlab chiqish imkoniyati sifatida foydalanishga bag‘ishlangan.

Ba’zi hollarda immun tizim himoyalovchi rol o‘ynaydi, ammo boshqa holatlarda u onkogen jarayonni modulyatsiya qilish nuqtai nazaridan zararli yoki noo‘rin bo‘lishi mumkin.

Antigen bilan faollashgandan keyingi periferik T-hujayralar taqdiri

Dam olayotgan T-hujayralar mos antigen va antigenamoyish qiluvchi hujayra bilan, shuningdek kostimulyator signallar bilan to‘qnashganda faollashadi. Faollashgan T-hujayralar IL-2, IL-4 va IL-7 kabi ko‘payish va yashab qolishni qo‘llab-quvvatlovchi sitokinnlarni ishlab chiqaradi va iste’mol qiladi hamda son jihatdan kengayishni boshlaydi.

Agar CD4+CD25+ regulyator T-hujayralar (Treg) mavjud bo‘lsa, ular ayniqsa IL-2 ni «tortib olish» orqali sikllanuvchi T-hujayralarni ko‘payish va yashab qolish sitokinlaridan mahrum qiladi va bu ularning apoptozga uchrashiga olib keladi.

Tez ko‘payish bosqichiga o‘tgach, keyingi taqdir atrof-muhitga bog‘liq bo‘ladi. Kuchli va qisqa muddatli antigen stimulyatsiyasi, ayniqsa takroriy bo‘lsa, qayta stimulyatsiya bilan bog‘liq hujayra o‘limiga olib keladi. Aksincha, surunkali va kuchsiz stimulyatsiyada hujayralar tirik qoladi, ammo «T-hujayra charchashi» deb ataluvchi, javob bermaydigan transkripsion holatga qayta dasturlanadi.

Patogen tozalangach immun javob susayishi bilan antigen va sitokin stimulyatsiyasi kamayadi; shunda ko‘paygan antigen-spesifik T-hujayralar populyatsiyasi sitokin

yetishmovchiligi tufayli pasayadi. Kichik bir qismi IL-7 va IL-15 ta’sirida xotira fenotipiga o‘tadi. Xotira T-hujayralari immun tizimda saqlanib qoladi va tezkor («anamnestik») javobning asosini tashkil etadi. Bu regulyator jarayonlarda T-hujayralar o‘limi odatda apoptoz ko‘rinishida kechadi.

T-hujayralarni faollashtirish va tartibga solish mexanizmlari

Faollashuvdan avval antigennamoyish qiluvchi hujayralar (APC) MHC molekulalariga antigeni yuklaydi va T-hujayraning mos T-retseptori (TCR) bilan kontaktda bo‘lishga tayyorlaydi; shu bilan birga B7-1 va B7-2 kostimulyator ligandlarini taqdim etadi. Sitotoksik T-limfotsit antigeni-4 (CTLA-4) naiv T-hujayralarda hujayra ichida saqlanadi, CD4+CD25+ regulyator T-hujayralarda esa doimiy ravishda hujayra yuzasida ifodalanadi. Har ikki sinfdagi T-hujayralar kostimulyator retseptor CD28 ni ifodalaydi.

Lifoid to‘qimada erta bosqichda T-hujayralar TCR larining mos antigen bilan bog‘lanishi va CD28 ning B7-1/B7-2 bilan tutashishi orqali faollashadi. Shu bilan birga faollashgan T-hujayralarda CTLA-4 yuzaga chiqishni boshlaydi. Periferik to‘qimalarda esa T-hujayralar faollashuvning erta bosqichidayoq PD-1 ni mRNK darajasida ko‘taradi.

Kech bosqichda lifoid to‘qimalarda faollashgan T-hujayralardagi CTLA-4 APC dagi B7-1 va B7-2 bilan bog‘lanadi va ularning CD28 bilan o‘zaro ta’sirini cheklab, T-hujayra faollashuvini pasaytirish orqali anergiyani rag‘batlantiradi. Shu bilan bir vaqtda Treg hujayralarda doimiy CTLA-4 ifodasi B7 ligandlarining trans-endotsitoziga va CD28 orqali kostimulyatsiya qobiliyatining susayishiga olib keladi. Periferik to‘qimalarda faollashuvning kech bosqichida PD-1 yanada kuchli yuzaki ifodalanadi va u PD-L1 hamda PD-L2 bilan bog‘lanib, infeksiya o‘choqlarida yoki o‘sma bilan to‘qnashuv joylarida T-hujayra charchashini kuchaytiradi.

CTLA-4 ni bloklovchi antitanachalarning ta’siri

CTLA-4 ga qarshi antitanachalar (α -CTLA-4), ayniqsa ular APC dagi Fc-retseptorlar (FcR) bilan bog‘langanda, antitana vositachiligidagi hujayra sitotoksikligini (ADCC) yuzaga keltirishi mumkin. CD4+CD25+ regulyator T-hujayralar odatiy T-hujayralarga qaraganda ko‘proq CTLA-4 ni ifodalaydi va shu bois α -CTLA-4 orqali yuzaga keladigan ADCC ga sezgirroq. Bundan tashqari, α -CTLA-4 T-hujayra yuzasidagi CTLA-4 bilan bog‘lanib, CD28 vositachiligidagi kostimulyator yo‘llarni qarshi-regulyatsiyalashni cheklaydi va T-hujayra faollashuvini kuchaytiradi. Shu bilan bir qatorda, u odatiy T-hujayralarda faollashuv paytida CTLA-4 ni bloklab, T-javobni qo‘llab-quvvatlashi mumkin.

PD-1 o‘qi (PD-1/PD-L1/PD-L2) ni bloklash mexanizmlari

Faollashgan T-hujayralar PD-1 ni ifodalaydi; u o‘zining ligandlari PD-L1 yoki PD-L2 bilan o‘zaro ta’sirlashib, faollashuvni susaytiradi. PD-1 ga qarshi antitanacha (yoki PD-L1/PD-L2 ga qarshi antitanacha) kiritilishi ushbu tormozlovchi o‘zaro ta’sirni to‘sadi va T-limfotsitlarning antio‘sma faolligini «bo‘shatadi»: T-hujayralarning faollashuvi va proliferatsiyasi ortadi, effektor funksiyalari kuchayadi, xotira hujayralari shakllanishi qo‘llab-quvvatlanadi. Natijada ko‘proq T-hujayralar o‘sma antigenlari bilan MHC orqali

namoyish etilgan holda TCR lariga bog‘lanadi va perforin hamda granzimlar kabi sitolitik mediatorlar ajralishi kuchayadi; bu o‘smanni yo‘q qilishni jadallashtiradi.

Xulosa

Immunoterapiya zamonaviy onkologiyada asosiy yo‘nalishga aylandi. U bemorning o‘z immun tizimini o‘zma hujayralarini tanish va yo‘q qilishga yo‘naltiradi. Bir qator xavfli o‘smalarda u uzoq remissiya va umumiy omon qolishning oshishiga olib kelmoqda hamda jarrohlik, kimyo va nurlanish usullarini to‘ldirmoqda.

Asosiy muvaffaqiyat omili T-hujayra javobini maqsadli modulyatsiya qilishdir. Nazorat nuqtalarini bloklash (CTLA-4, PD-1/PD-L1) «charchagan» T-limfotsitlarning funksiyasini tiklaydi va ularning sitotoksik faoliyatini kuchaytiradi. CD4+ yordamchi T-hujayralar effektor va xotira populyatsiyalarining shakllanishini qo‘llab-quvvatlaydi. Kombinatsiyalangan yondashuvlar, masalan, nazorat nuqtasi ingibitorlari bilan vaksina, sitokinlar, radioablatsiya, kimyoterapiya yoki adoptiv T-hujayra terapiyasini qo‘shib qo‘llash sinergiya beradi va o‘zma mikro-muhitining immunosupressiv ta‘sirini yengishga yordam beradi.

Kelgusidagi taraqqiyot o‘zma mikro-muhitini chuqur profillash, molekulyar nishonlarni aniqlashtirish va immunogenetik ko‘rsatkichlarga tayangan holda terapiyani shaxsiylashtirish bilan bog‘liq. Kombinatsiyalarning optimal sxemalarini ishlab chiqish, javob prediktorlarini topish va toksiklikni boshqarish immunoterapiyani kelajakdagi saratonga qarshi yordamning tayanchiga aylantiradi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati

1. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):252–264.
2. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., va boshq. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(26):2443–2454.
3. Hodi F.S., O’Day S.J., McDermott D.F., va boshq. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711–723.
4. Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1–10.
5. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*. 2018;359(6382):1350–1355.
6. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell biology to clinical benefit. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(11):651–668.
7. June C.H., O’Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018;359(6382):1361–1365.