



TARGET TERAPIYA TA'SIRIDA O'TKIR LIMFOBLAST LEYKEMIYADA SHAKLLANUVCHI MOLEKULAR VA HUJAYRAVIY REZISTENTLIK MEXANIZMLAR

Xaqqulova Marta Alisherovna

TDTU Normal va Patologik fiziologiya kafedrası asisstanti

Rahmonova Umida Tohir qizi

Abdumannonova Xidoyatxon G'anisher qizi

Toshkent Davlat tibbiyot Unversiteti talabalari

Annotatsiya

Ushbu maqolada o'tkir limfoblast leykemiya (OLL)da qo'llaniladigan target (maqsadli) terapiya vositalarining molekulyar ta'sir mexanizmlari hamda organizmda dori rezistentligining shakllanish jarayonlari tahlil qilingan. Hujayra ichidagi signal yo'llari, genetik mutatsiyalar va mikroatmosfera o'zgarishlari asosida rezistentlikning rivojlanish sabablari yoritilgan. Shuningdek, target terapiyaga nisbatan ikkilamchi chidamlilikni yengish bo'yicha zamonaviy strategiyalar muhokama etilgan.

Kalit so'zlar: O'tkir limfoblast leykemiya, target terapiya, tirozin kinaza ingibitorlari, molekulyar rezistentlik, hujayraviy mexanizmlar, BCR-ABL1 mutatsiyasi, signal yo'llari.

Kirish

O'tkir limfoblast leykemiya (OLL) — qon yaratuvchi to'qimalarning malign kasalligi bo'lib, limfoid hujayralarning nazoratsiz proliferatsiyasi va differensiasiya buzilishi bilan kechadi. Kasallikning asosiy patogenezida BCR-ABL1 genetik translokatsiyasi, JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR va RAS/RAF/MEK/ERK kabi signal yo'llarining disbalansi asosiy rol o'ynaydi.

So'nggi yillarda OLL davosida target terapiya — ya'ni molekulyar darajada aniq nishonga yo'naltirilgan dori vositalari keng qo'llanilmoqda. Biroq davolash jarayonida ayrim bemorlarda dastlabki ijobiy javobdan so'ng rezistentlik (chidamlilik) rivojlanishi kuzatiladi. Bu holat kasallikning qaytalanishiga va terapiya samaradorligining pasayishiga olib keladi.





Shu sababli OLLda target terapiyaga nisbatan rezistentlik mexanizmlarini chuqur tahlil qilish zamonaviy gemato-onkologiyada eng muhim ilmiy yo‘nalishlardan biridir.

1. Target terapiyaning molekulyar asoslari

Target terapiya o‘smali hujayralardagi aniq genetik yoki oqsillik nishonlarni bloklashga asoslanadi. OLLda eng keng qo‘llaniladigan target preparatlar quyidagilardir:

- Tirozin kinaza ingibitorlari (TKI): Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib — BCR-ABL1 oqsilini bloklaydi;
- Monoklonal antitanachalar: Rituksimab, Blinatumomab, Inotuzumab ozogamicin — CD19, CD20, CD22 antigenlariga ta’sir etadi;
- Immuno-onkologik vositalar: CAR-T hujayra terapiyasi — bemorning o‘z T-limfotsitlarini o‘zgartirib, leykemik blastlarga yo‘naltiradi.

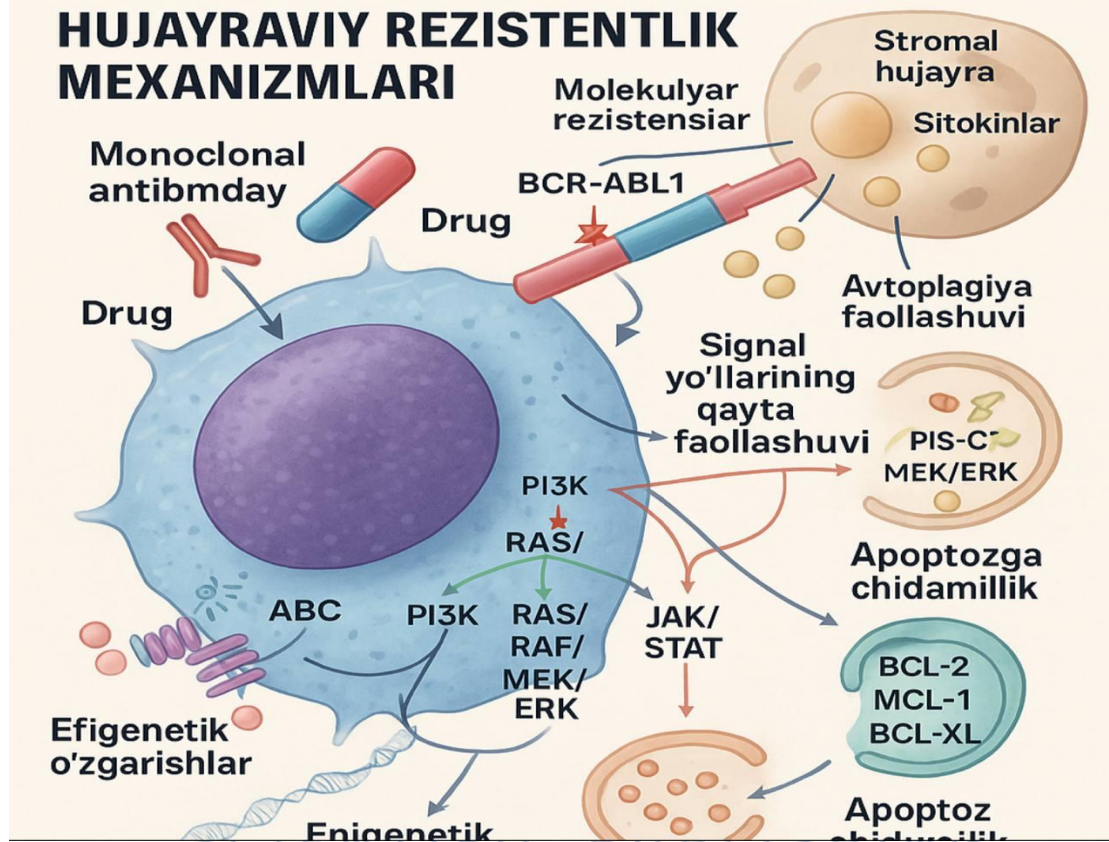
Bu dorilar o‘smali hujayralarning o‘shish, bo‘linish va apoptotik jarayonlarini to‘xtatib, sog‘lom hujayralarga minimal zarar yetkazadi. Ammo hujayra ichida genetik va epigenetik o‘zgarishlar tufayli bu ta’sirga qarshi rezistentlik shakllanishi mumkin.

2. Molekulyar rezistentlik mexanizmlari

Genetik mutatsiyalar. Eng keng tarqalgan mexanizm — bu BCR-ABL1 genidagi T315I, E255K, Y253H kabi nuqtaviy mutatsiyalar. Ushbu o‘zgarishlar tirozin kinaza ingibitorlarining bog‘lanish joyini o‘zgartirib, ularning ta’sirini yo‘qotadi. Masalan, Imatinib T315I mutatsiyasiga nisbatan butunlay samarasiz hisoblanadi. Signal yo‘llarining qayta faollashuvi. Ba’zi hollarda ABL1 bloklanganidan so‘ng hujayra o‘zining o‘shishini boshqa yo‘llar — PI3K/AKT, RAS/RAF/MEK/ERK yoki JAK/STAT signallari orqali davom ettiradi. Bu esa dori ta’sirini aylanib o‘tuvchi mexanizmni yuzaga keltiradi.



SHAKLLANUVCHI MOLEKULAR VA HUJAYRAVIY REZISTENTLIK MEXANIZMLARI



Gen ekspressiyasi va epigenetik o'zgarishlar. DNK metilatsiyasi, histonlarning deasetilatsiyasi va mikroRNK-larning o'zgarishi dori nishonlari ekspressiyasini pasaytiradi. Natijada target oqsilning darajasi kamayadi yoki u mutlaqo yo'qoladi.

Dori chiqib ketish (drug efflux) mexanizmi. Leukemik hujayralar ABCB1 (P-gp) va ABCG2 transport oqsillarini ko'paytiradi, bu esa dori molekulalarini hujayra ichidan tashqariga chiqarib, ta'sir konsentratsiyasini kamaytiradi.

3. Hujayra viy rezistentlik mexanizmlari

Apoptozga chidamlilik. OLL hujayralarida BCL-2, MCL-1 va BCL-XL antiapoptotik oqsillarning ko'payishi kuzatiladi. Bu o'smali hujayralarni o'limdan saqlab qoladi. Shu sababli BCL-2 ingibitorlari (masalan, Venetoclax) bilan kombinatsiyalangan terapiya samaradorlikni oshiradi.





Mikromuhit ta'siri. Suyak iligi stromal hujayralari (BMSC) leykemik hujayralarga IL-6, CXCL12, VEGF kabi sitokinlar orqali himoya signallarini uzatadi. Bu mikromuhit "xavfsiz zona"ni hosil qilib, dorilarga chidamni mustahkamlaydi.

Autotofagiya faollashuvi. Hujayra stress holatida (masalan, TKI ta'sirida) o'zining zararli oqsillarini utilizatsiya qilib, hayot faoliyatini saqlab qoladi. Bu jarayon LC3-II va Beclin-1 oqsillari orqali amalga oshadi va dori ta'sirini kamaytiradi.

4. Ikkilamchi va ko'p dori rezistentligi

Ba'zi bemorlarda dastlabki remissiyadan so'ng qayta kasallik rivojlanadi. Bu ikkilamchi (secondary) rezistentlik deb ataladi.

Ko'p hollarda u:

- dori nishonining mutatsiyalanishi,
- kompensator signal yo'llarining faollashuvi,
- immun tizimning tanib olish qobiliyatining pasayishi bilan bog'liq.

Shuningdek, OLLda ko'p dori rezistentligi (MDR) holatlari kuzatiladi. Bu holatda hujayralar bir necha turdagi dori sinflariga nisbatan chidamli bo'ladi. Asosiy sababi — yuqorida ta'kidlangan effluks oqsillari (P-gp, MRPs) ning ortiqcha faolligidir.

5. Rezistentlikni yengish strategiyalari

1. Yangi avlod kinaza ingibitorlari – Ponatinib, Asciminib kabi preparatlar T315I va boshqa muhim mutatsiyalarga qarshi samarali.

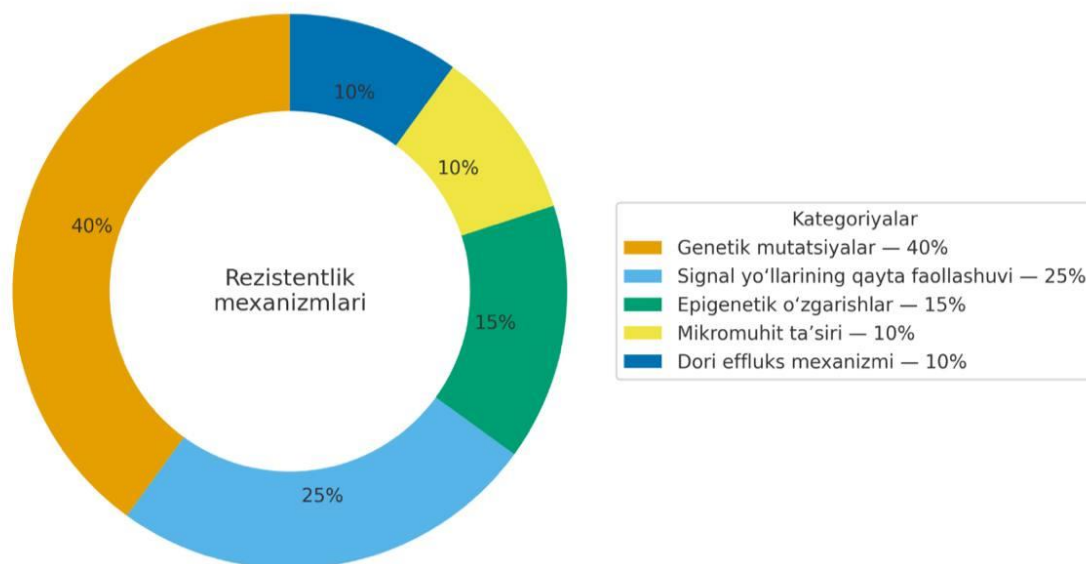
2. Kombinatsiyalangan terapiya – TKI + BCL-2 ingibitori (Imatinib + Venetoclax) yoki TKI + PI3K ingibitori birgalikda qo'llanadi.

3. Epigenetik terapiya – Azatsitidin, Vorinostat kabi DNK metiltransferaza va HDAC ingibitorlari gen ekspressiyasini tiklaydi.

4. Immunoterapiya – Blinatumomab (CD19 BiTE) va CAR-T hujayralar rezistent holatlarda ham o'smali hujayralarni yo'q qilishda yuqori natija beradi.

5. Mikromuhitni nishonga oluvchi terapiya – stromal hujayralar bilan aloqa bloklovchi CXCR4 antagonistlari (masalan, Plerixafor) qo'llanadi.





Xulosa

O'tkir limfoblast leykemiyada target terapiya molekulyar onkologiyaning muhim yutug'idir, biroq dori rezistentligining shakllanishi uning samaradorligini chegaralaydi. Rezistentlikning asosida genetik mutatsiyalar, signal yo'llarining qayta faollashuvi, epigenetik o'zgarishlar va hujayra mikromuhiti bilan murakkab o'zaro ta'sirlar yotadi.

Kelajakdagi tadqiqotlar ushbu mexanizmlarni chuqur o'rganish, shaxsga yo'naltirilgan kombinatsiyalangan terapiya modellarini ishlab chiqish va yangi avlod anti-rezistent preparatlarni yaratish yo'nalishida olib borilishi zarur.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Pui C.H., Evans W.E. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med, 2006; 354(2): 166–178.
2. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors. Blood, 2020; 135(21): 1624–1631.
3. Konopleva M., et al. Mechanisms of Resistance to BCL-2 Inhibition in Leukemia. Blood, 2022; 140(10): 1125–1138.





4. Zhou J., et al. Microenvironment-Mediated Drug Resistance in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Oncol*, 2021; 11: 636251.
5. Burger J.A., Peled A. CXCR4 Antagonists in Leukemia Therapy. *Leukemia*, 2009; 23: 43–52.
6. Cortes J., et al. Ponatinib in Refractory Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *J Clin Oncol*, 2019; 37(5): 400–407.



GLOBAL SCHOLARS
SCIENTIFIC PUBLISHING

