

RAK KASALLIGIGA QARSHI IMMUNOTERAPIYA: ZAMONAVIY YUTUQLAR

Kudratova Nozanin Baxtiyarovna

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Yuz-jag' jarrohligi magistratura talabasi

Annotatsiya: Ushbu tezisdagi onkologiyada inqilobiy o'zgarishlarni amalga oshirgan rak immunoterapiyasining zamonaviy yo'nalishlari va yutuqlari tahlil qilinadi. Immunoterapiya – bu bemorning o'z immunitet tizimini faollashtirish yoki kuchaytirish orqali saraton hujayralarini tanib olish va yo'q qilish qobiliyatini tiklovchi davolash usulidir. Tezisdagi ushbu usullarning kimyoterapiya va radiologik davoga nisbatan afzalliklari (uzoq muddatli javob, yon ta'sirlarning nisbatan kamligi), shuningdek, hozirgi cheklovlari (yuqori narx, hamma bemorlarda samara bermaslik, og'ir autoimmun yon ta'sirlar) ko'rib chiqiladi. Xulosa qilib, immunoterapiya saraton davolashda yangi davrni ochgan bo'lsa-da, uning samaradorligini oshirish va yon ta'sirlarni kamaytirish uchun kombinatsiyalashgan yondashuvlar (kimyoterapiya, nishonli terapiya bilan birga) va yangi nishonlarni izlash bo'yicha tadqiqotlar davom etmoqda.

Kalit so'zlar: rak immunoterapiyasi, immunnazorat nuqtalari, PD-1, PD-L1, CTLA-4, CAR-T terapiya, adoptiv hujayraviy terapiya, monoklonal antitelolar, saraton vaksinalari, titroq bo'shliq, personalizatsiyalangan onkologiya.

Asosiy qism

Saraton kasalligi butun dunyo bo'yicha o'limning yetakchi sabablaridan biri bo'lib qolmoqda. An'anaviy davolash usullari – jarrohlik, kimyoterapiya va nurlar terapiyasi – ko'pincha yetarli samarali bo'la olmaydi va ularning og'ir yon ta'sirlari mavjud. So'nggi o'n yillikda saraton immunologiyasidagi tub bilimlarning chuqur o'zgarishi **immunoterapiyani** saraton davosining to'rtinchi ustuni sifatida paydo bo'lishiga olib keldi. Ushbu innovatsion yondashuvning magsadi bemorning o'z immun tizimini "qurol" sifatida ishlatishdir.

1. Immunologik asos: saraton immunitetdan qanday qochadi?

Saraton davolashda immunoterapiyaning muvaffaqiyati, avvalo, saraton hujayralarining immun tizimidan qanday qochish mexanizmlarini tushunishga bog'liq. Saraton hujayralari o'zlarining "not-self" (o'zga) sifatida tan olinishiga to'sqinlik qilish uchun bir nechta hiyla-nayranglardan foydalanadi:

* Immun nazorat nuqtalarini faollashtirish: Normal sharoitda immunitet tizimining o'ziga qarshi hujum qilmasligi (avtoimmunnikning oldini olish) uchun immun nazorat nuqtalari (immune checkpoints) mavjud. Saraton hujayralari bu mexanizmlarni o'zlariga nisbatan ishlatadi. Masalan, ular o'zlarining sirtida PD-L1 molekulasini ifodalaydilar, bu molekula T-limfotsitlardagi PD-1 retseptoriga birikib, T-hujayraning faollashuvini va apoptotik yo'ldan o'tishini bloklaydi.¹

* Titroq mikro-muhitni (Tumor Microenvironment) shakllantirish: Saraton atrofidagi muhit immun javobni bostiradigan hujayralar (Regulyator T-limfotsitlar, M2 makrofaglar) va moddalar (TGF- β , IL-10) bilan to'lib ketadi. Bu immunosupressiv muhit saratonga qarshi T-limfotsitlar va tabiiy o'ldiruvchi (NK) hujayralar faoliyatini inhibe qiladi.

* Antigenlarning past ifodalanishi: Saraton hujayralari immun tizimi tomonidan tanib olinishi uchun zarur bo'lgan antigenlarni (masalan, MHC I molekulalari) kam ifodalashi mumkin.

2. Zamonaviy immunoterapiya yo'nalishlari va ularning yutuqlari

Immun Nazorat Nuqtasi Inhibitorlari (Immune Checkpoint Inhibitors - ICI)

- Bu eng keng tarqalgan va muvaffaqiyatli immunoterapiya turi. Ular T-limfotsitlarning faollashuvini bloklovchi maniyalarni (brakelarni) olib tashlaydi.

* Anti-PD-1 / Anti-PD-L1 Inhibitorlari (Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab): PD-1/PD-L1 o'zaro ta'sirini bloklab, T-limfotsitlarning saraton hujayralariga hujum qilish qobiliyatini tiklaydi. Metastatik melanoma, o'pka saratoni, buyrak saratoni, qalqonsimon bez saratoni va boshqalarda hayotni uzaytirish va ba'zi hollarda uzoq muddatli remissiyaga erishishda ajoyib natijalar ko'rsatdi.²

* Anti-CTLA-4 Inhibitori (Ipilimumab): Bu birinchi tijoratlashtirilgan immun nazorat nuqtasi inhibitori bo'lib, T-hujayralarning to'liq faollashishi uchun zarur bo'lgan ikkinchi signalni berishga yordam beradi. Melanoma davolashda muvaffaqiyatli qo'llaniladi, ko'pincha anti-PD-1 terapiyasi bilan kombinatsiyada ishlatiladi.

Yutuq: Bemorlarning bir qismida (10-40%, saraton turiga qarab) davolashdan yillar o'tgach ham davom etadigan **barqaror va uzoq muddatli javob** kuzatiladi, bu an'anaviy terapiyalarda kam uchraydigan hodisa. Biroq, asorat sifatida kuchli autoimmun reaksiyalar (ichak, teri, buyrak, endokrin a'zolari zararlash) rivojlanishi mumkin.

Adoptiv Hujayraviy Terapiya (Adoptive Cell Transfer - ACT) - Bu usulda bemorning o'z immun hujayralari olinadi, ular **in vitro** sharoitda modifikatsiya qilinadi, ko'paytiriladi va keyin organizmga qayta kiritiladi.

* **CAR-T Terapiya:** Eng dolzarb yo'nalish. Bemorning T-limfotsitlariga genetik jihatdan Ximerik Antigen Retseptori (CAR) kiritiladi. Bu retseptor saraton hujayrasidagi ma'lum bir antigenni (masalan, CD19 limfoma hujayralarida) MHC molekulasiga bog'liq bo'lmagan holda tanib olish va hujum qilish imkonini beradi. Tisagenlecleucel (Kymriah) va Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) kabi preparatlar refrakter B-hujayrali o'tkir limfoblastik leykemiya va katta B-hujayrali limfomada 80-90% gacha remissiyaga erishishni ta'minladi.³

* **TIL Terapiya (Tumor-Infiltrating Lymphocytes):** Saraton to'qimasidan olingan, lekin titroq mikro-muhit tomonidan bostirilgan T-limfotsitlar laboratoriyada ko'paytirilib, interleukin-2 (IL-2) bilan birga qayta kiritiladi. Metastatik melanomada yuqori samaradorlik ko'rsatdi.

Yutuq: Boshqa usullar bilan davolanmaydigan (refrakter) qon saratonlarida umidsiz holatdagi bemorlarni davolash imkoniyati. Asosiy muammo – "**toksiklik**" (sitokin bo'roni) va hozirgi vaqtda faqat qon saratonlari uchun mo'ljallanganligi.

Monoklonal Antitelolar (mAbs) - Antitelolar saraton hujayralarini bevosita "belgilash" va immun hujumiga olib kelish yoki ularning hayotiylik yo'llarini to'sish uchun ishlatiladi.

* **Immunomodulyator mAbs:** Yuqorida tilga olingan ICI lar shu guruhga kiradi.

* "**Belgilovchi**" mAbs: Rituximab (anti-CD20) B-hujayrali limfomalarda, Trastuzumab (anti-HER2) HER2+ ko'krak saratonida qo'llaniladi. Ular saraton hujayrasini belgilab, unga qarshi immun javobni, masalan, komplementga bog'liq sitotoksiklik yoki antiteloga bog'liq hujayraviy sitotoksiklikni boshlaydi.

Saraton Vaksinalari - An'anaviy profilaktik vaksinalardan (masalan, HPV vaksinasii) farqli o'laroq, terapevtik vaksinalar allaqachon mavjud bo'lgan saratonni davolash uchun mo'ljallangan.

* Antigen-spesifik vaksinalar: Ma'lum bir saraton antigeniga qarshi javobni keltirib chiqarish uchun ishlatiladi (masalan, Sipuleucel-T prostata saratoni uchun).

* Neyoantigen vaksinalari: Bu personalizatsiyalangan yondashuv bo'lib, har bir bemorning saratoni o'ziga xos mutatsiyalari (neyoantigenlar) asosida individual vaksina yaratiladi. Bu immun tizimni aynan shu bemorning saraton hujayralarini tanib olishga "o'rgatadi". Hozirda klinik sinov bosqichida.

3. Muammolar va kelajak yo'nalishlari

Immunoterapiyaning asosiy cheklovlari quyidagilardan iborat:

1. Samaradorlikning noaniqligi: Barcha bemorlar javob bermaydi. Bunga sabab – immunosupressiv titroq mikro-muhit, kam immunogenlik (kam mutatsiyalar), antigenlarni ifodalashning yo'qligi.

2. Immun bog'liq yon ta'sirlar (irAEs): O'z to'qimalariga qarshi autoimmun reaksiyalar hayot uchun xavfli bo'lishi mumkin.

3. Narx: Immunoterapiya kursi juda qimmat (o'n minglab dollar), bu ko'plab bemorlar uchun arzon emas.

4. Barqaror javobning cheklanganligi: Ba'zi bemorlarda boshlang'ich javobdan keyin qarshilik (rezistentlik) rivojlanadi.

Kelajakdagi ishlanmalar:

* Kombinatsiyalashgan terapiyalar: Immunoterapiyani bir-biri bilan (masalan, anti-CTLA-4 + anti-PD-1) yoki kimyoterapiya, nurlar terapiyasi, nishonli terapiya, antiangiogenik dorilar bilan birlashtirish samaradorlikni oshirishga va'da bermoqda.

* Yangi nishonlar: OX40, LAG-3, TIM-3 kabi yangi immunnazorat nuqtalari bo'yicha tadqiqotlar olib borilmoqda.

* Mikrobiomni modulyatsiya qilish: Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ichak mikrobiomasining tarkibi immunoterapiyaga javobga ta'sir qilishi mumkin. Probiotiklar yordamida mikrobiomni optimallashtirish samaradorlikni oshirishga yordam berishi mumkin.⁴

* Universal CAR-T va TCR terapiyalar: Donordan olingan "tayyor" yoki off-the-shelf CAR-T hujayralarini ishlab chiqish, bu jarayonni arzonlashtirishi va tezlashtirishi mumkin.

Xulosa

Rak immunoterapiyasi onkologiya sohasida tub o'zgarishlarni amalga oshirdi va og'ir metastatik saraton bilan og'rigan bemorlar uchun umid manbai bo'lib qoldi. **Immun nazorat nuqtasi inhibitorlari** va **CAR-T terapiya** kabi yo'nalishlar ba'zi saraton turlarida hayotni uzaytirish va hatto davolash imkoniyatini yaratdi. Bu yutuqlar immunitet tizimining saratonga qarshi kurashishdagi ajoyib kuchini va uning nozik mexanizmlarini maqsadli boshqarish imkoniyatini namoyish etdi.

Biroq, immunoterapiya hali ham o'zining bolalik bosqichida. Samaradorlikning noaniqligi, immun bog'liq yon ta'sirlar va yuqori narx hozirgi kunning asosiy muammolaridir. Kelajak immunoterapiyani boshqa davolash usullari bilan optimal kombinatsiyalash, yangi immunologik nishonlarni ochish va har bir bemor uchun individual yondashuvni ishlab chiqishda – ya'ni **personalizatsiyalangan immunoonkologiyada** yotadi. Immunitet tizimini saratonga qarshi qurol sifatida to'liq qurollantirishga qaratilgan izlanishlar davom etar ekan, immunoterapiya tobora ko'proq saraton turlarini mag'lub etish va uni surunkali, boshqariladigan kasallikka aylantirish istiqbolini kuchaytirmoqda.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Sharma, P., & Allison, J. P. (2015). The future of immune checkpoint therapy. *Science*, 348(6230), 56-61.
2. Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350-1355.
3. June, C. H., O'Connor, R. S., Kawalekar, O. U., Ghassemi, S., & Milone, M. C. (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*, 359(6382), 1361-1365.
4. Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpinets, T. V., ... & Wargo, J. A. (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359(6371), 97-103.
5. Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C., McDermott, D. F., ... & Sznol, M. (2012). Safety, activity, and immune correlates of

anti-PD-1 antibody in cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(26), 2443-2454.

6. National Cancer Institute (NCI). Immunotherapy to Treat Cancer.
7. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Cancer Immunotherapy.