# QATTIQ O'SMALARGA QARSHI KURASHISH UCHUN CAR-T HUJAYRALARINING HIMOYA MEXANIZMLARINI GENETIK MODIFIKATSIYA ORQALI KUCHAYTIRISH STRATEGIYALARI

**Berdikulova Mushtariybegim Shavkat qizi**
Toshkent davlat tibbiyot universiteti 3-bosqich talabasi, Toshkent shahri
**DOI:**https://doi.org/10.5281/zenodo.22904825

**Mavzuning dolzarbligi.** Ushbu mavzuning dolzarbligi shundaki, saraton kasalliklarining aksariyati (ko'krak, miya, o'pka va boshqalar) aynan qattiq o'smalar shaklida uchraydi va mavjud davolash usullari ko'pincha yetarli samara bermaydi. Suyuq saratonlardagi muvaffaqiyatli CAR-T terapiyasi qattiq o'smalardagi cheklovlar (immunosupressiv muhit, antigen xilma-xilligi) tufayli kutilganidek natija bermadi. CAR-T hujayralarining himoya mexanizmlarini genetik modifikatsiya yordamida kuchaytirish, ularning faolligini saqlab qolish zamonaviy onkologiyaning eng muhim tadqiqot yo'nalishlaridan biridir.

**Maqsad va vazifalari.** Qattiq o'smalar bilan bog'liq CAR-T hujayralarini disfunksiyasini aniqlash, ularni bartaraf etish uchun genetik modifikatsiya usullarini ishlab chiqish va shu orqali o'sma hujayralarini yo'qotish qobiliyatiga ega bo'lgan CAR-T hujayralarini yaratish.

**Material va uslublar**. Qattiq o'smalarga qarshi CAR-T hujayralarining himoya mexanizmlarini kuchaytirish genetik modifikatsiya usullari yordamida amalga oshiriladi. Asosiy uslub inson T-hujayralarini lentivirus vektorlari orqali CAR konstruksiyalari va qo'shimcha genlar bilan transduksiya qilishdir. CAR konstruksiyalarida T-hujayralarning uzoq muddat omon qolishi uchun CD28 yoki 4-1BB kabi ikkinchi va uchinchi avlod qo'shimcha qo'zg'atuvchi domenlari qo'llaniladi. O'sma mikro-muhiti (O'MM) sababli kelib chiqadigan charchashni bartaraf etish uchun esa PD-1 genini CRISPR-Cas9 orqali buzish yoki anti-PD-L1 antitanalarni CAR-T hujayralari tomonidan ajratib chiqarish yo'llari qo'llaniladi. O'MMning immunosupressivligini o'zgartirish maqsadida, CAR-T hujayralari IL-12 sitokini kabi faollashtiruvchi moddalarni ajratishga ("Armored CAR-T" strategiyasi) yo'naltiriladi. Antigen yo'qolishi xavfini kamaytirish uchun ikki xil antigenlarga qarshi CAR strategiyalari o'rganiladi. Olingan CAR-T hujayralarining faoliyati avval Flow Sitometriya yordamida tasdiqlanadi. Yakuniy samaradorlik sitotoksiklik tahlillari orqali in vitro sharoitda va ksenograft (immuno-yetishmovchilikka ega sichqonlar) modellarida in vivo sharoitda bahaolanadi.

**Kutilayotgan natijalar.** Kuchaytirilgan qo'zg'atuvchi domenlar va PD-1 blokadasi tufayli CAR-T hujayralarining organizmda uzoq muddat saqlanib qolish qobiliyati oshadi. "Armored" CAR-T hujayralari (masalan, IL-12 ajratuvchilar) dushmanlik mikro-muhitini faol ravishda immuno-stimulyator muhitga aylantiradi va o'sma mikro-muhitiga chidamlillikni ta'minlaydi. Yuqoridagi yaxshilanishlar sababli, klinik hayvon modellarida o'sma o'sishining sezilarli darajada to'xtashi va umumiy yashash muddatining uzayishi kuzatiladi.

**Xulosa.** Qattiq o'smalarni CAR-T hujayra terapiyasi bilan muvaffaqiyatli davolashning kaliti — bu hujayralarning immuno-supressiv muhitda o'z himoya mexanizmlarini saqlab qolish va kuchaytirish qobiliyatidir. Genetik muhandislik yordamida CAR-T hujayralari nafaqat kuchli sitotoksiklik, balki O'MMning salbiy ta'siriga chidamlilik xususiyatini ham egallamoqda. Ikkinchi va uchinchi avlod CAR konstruksiyalarini, immun nazorat nuqtasi blokadalarini va "Armored CAR-T" strategiyalarini birlashtirish orqali esa qattiq o'smalarni davolashda CAR-T terapiyasining terapevtik salohiyati sezilarli darajada oshiriladi. Bu tadqiqotlar kelajakda qattiq o'smalarga qarshi samarali va xavfsiz klinik davolash usullarini yaratish uchun fundamental asos bo'lib xizmat qiladi.



© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.