

O'PKA SARATONINING MOLEKULAR PATOLOGIYASI

Xodjamova Gulbaxor Adhamjon qizi

Toshkent Davlat Tibbiyot Universituti 1-son tibbiy radiologiya kafedrasida katta o'qituvchisi

baxoroy1515@gmail.com

G'ulomjonov Abdulxay Habibullo o'g'li

Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti 2-son davolash ishi fakulteti talabasi

Annotatsiya: Ushbu maqolada o'pka saratonining molekulyar patologiyasi, uning rivojlanish mexanizmlari va zamonaviy diagnostika hamda davolash usullarining ilmiy asoslari batafsil yoritilgan. O'pka saratoni global miqyosda yuqori kasallanish va o'lim ko'rsatkichlari bilan ajralib turuvchi dolzarb tibbiy muammo hisoblanadi. Maqolada kichik hujayrali bo'lmagan o'pka saratoni (NSCLC) va kichik hujayrali o'pka saratoni (SCLC) turlarining molekulyar xususiyatlari tahlil qilinadi. Xususan, EGFR, KRAS, ALK, ROS1 va BRAF genlaridagi mutatsiyalar hamda TP53 va RB1 genlarining inaktivatsiyasi o'smalar patogenezida muhim o'rin tutishi ko'rsatib berilgan. Shuningdek, PD-L1 ekspressiyasi orqali o'sma hujayralarining immun tizimdan qochish mexanizmlari yoritilgan. Zamonaviy molekulyar diagnostika usullari, jumladan next-generation sequencing (NGS) texnologiyasi yordamida bir vaqtning o'zida ko'plab genetik o'zgarishlarni aniqlash imkoniyati mavjudligi ta'kidlangan. Maqolada target terapiya va immunoterapiyaning klinik samaradorligi hamda individual davolash strategiyalarini tanlashdagi ahamiyati keng tahlil qilingan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, molekulyar yondashuvlar asosida olib borilgan davolash usullari bemorlarning yashash davomiyligini oshirish va hayot sifatini yaxshilashda muhim rol o'ynaydi.

Kalit so'zlar: o'pka saratoni, NSCLC, SCLC, molekulyar patologiya, genetik mutatsiya, EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, TP53, RB1, PD-L1, immunoterapiya, target terapiya, NGS, signal yo'llari, onkogenez, personalizatsiyalangan davolash

Kirish

O'pka saratoni zamonaviy tibbiyotning eng dolzarb muammolaridan biri bo'lib, dunyo miqyosida onkologik kasalliklar orasida yetakchi o'rinlardan birini egallaydi. Har yili millionlab yangi holatlar aniqlanadi va bu kasallik yuqori o'lim ko'rsatkichlari bilan ajralib turadi. Kasallikning keng tarqalganligi, ko'pincha kech bosqichlarda aniqlanishi va agressiv kechishi uni chuqur o'rganishni talab etadi. O'pka saratoni asosan bronxial epiteliy hujayralaridan kelib chiqadi va klinik hamda morfologik jihatdan ikki asosiy turga bo'linadi: kichik hujayrali bo'lmagan o'pka saratoni (NSCLC) va kichik hujayrali o'pka saratoni (SCLC). Ushbu ikki tur patogenez, klinik kechish va davolashga javob berish xususiyatlari bilan bir-biridan sezilarli farq qiladi.

O'pka saratoni rivojlanishida ko'plab etiologik omillar muhim rol o'ynaydi. Eng asosiy xavf omili sifatida tamaki chekish e'tirof etiladi, chunki sigaret tutuni tarkibida ko'plab kanserogen moddalar mavjud bo'lib, ular hujayra DNKsiga zarar yetkazadi. Bundan tashqari, atrof-muhit ifloslanishi, sanoat chiqindilari, radiatsiya, kasbiy zararlilar (masalan, asbest bilan ishlash), shuningdek, genetik moyillik ham kasallik rivojlanishida ahamiyatga ega. So'nggi yillarda olib borilgan ilmiy tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, o'pka saratonining rivojlanishi faqat tashqi omillar bilan emas, balki murakkab molekulyar va genetik jarayonlar bilan ham chambarchas bog'liqdir.

Molekulyar patologiya nuqtai nazaridan o'pka saratoni hujayra ichidagi signal uzatish tizimlarining buzilishi, genetik mutatsiyalar va epigenetik o'zgarishlar natijasida yuzaga keladi. Hujayra proliferatsiyasi, differensiasiyasi va apoptoz jarayonlarini boshqaruvchi genlar faoliyatidagi o'zgarishlar o'sma rivojlanishining asosiy mexanizmlarini tashkil etadi.

Xususan, onkogenlarning faollashuvi va tumor supressor genlarning inaktivatsiyasi o'sma hujayralarining nazoratsiz ko'payishiga olib keladi.

Kichik hujayrali bo'lmagan o'pka saratonida (NSCLC) eng ko'p uchraydigan molekulyar o'zgarishlar qatoriga EGFR, KRAS, ALK, ROS1 va BRAF genlaridagi mutatsiyalar kiradi. EGFR (epidermal growth factor receptor) genidagi mutatsiyalar hujayra proliferatsiyasini kuchaytiruvchi signal yo'llarini faollashtiradi. KRAS mutatsiyalari esa hujayra ichidagi signal uzatish tizimlarini doimiy ravishda faol holatda ushlab turadi, bu esa o'smaning tez o'sishiga sabab bo'ladi. ALK va ROS1 genlaridagi rearranjmanlar esa yangi onkogen oqsillar hosil bo'lishiga olib kelib, hujayralarning nazoratsiz ko'payishini rag'batlantiradi. BRAF mutatsiyasi esa MAPK signal yo'lining faollashuvi orqali o'sma rivojlanishiga hissa qo'shadi.

Kichik hujayrali o'pka saratoni (SCLC) esa o'zining yuqori agressivligi va tez metastaz berishi bilan ajralib turadi. Ushbu turda ko'pincha TP53 va RB1 genlarining inaktivatsiyasi kuzatiladi. Bu genlar normal sharoitda hujayra siklini nazorat qiladi va DNK shikastlanganda hujayraning o'zini yo'q qilish (apoptoz) jarayonini faollashtiradi. Ularning faoliyati buzilganda esa hujayralar nazoratsiz bo'linishni davom ettiradi va o'sma tez rivojlanadi.

Bundan tashqari, o'pka saratonida epigenetik o'zgarishlar ham muhim rol o'ynaydi. DNK metilatsiyasi, gistone modifikatsiyalari va mikroRNKlar orqali gen ekspressiyasining o'zgarishi o'sma rivojlanishiga ta'sir ko'rsatadi. Bu jarayonlar genetik mutatsiyalarsiz ham hujayra faoliyatini o'zgartirishi mumkin. Shu sababli epigenetik mexanizmlar ham o'pka saratonining molekulyar patologiyasini tushunishda muhim ahamiyatga ega.

So'nggi yillarda molekulyar diagnostika usullarining rivojlanishi o'pka saratonini aniqlash va tasniflashda yangi imkoniyatlar yaratdi. Ayniqsa, next-generation sequencing (NGS) texnologiyasi yordamida bir vaqtning o'zida ko'plab genetik o'zgarishlarni aniqlash mumkin bo'lib, bu esa individual davolash strategiyalarini ishlab chiqishda muhim rol

o'ynaydi. Molekulyar testlar orqali bemorning o'smasida mavjud bo'lgan aniq mutatsiyalarni aniqlash va ularga mos dori vositalarini tanlash imkoniyati paydo bo'ldi.

Davolash sohasida ham sezilarli yutuqlarga erishildi. An'anaviy kimyoterapiya bilan bir qatorda, target terapiya va immunoterapiya keng qo'llanilmoqda. Target terapiya aniq molekulyar nishonlarga ta'sir qilib, sog'lom hujayralarga kamroq zarar yetkazadi va davolash samaradorligini oshiradi. Masalan, EGFR mutatsiyalari mavjud bo'lgan bemorlarda EGFR ingibitorlari qo'llaniladi. ALK va ROS1 rearranjmanlari aniqlangan hollarda esa tegishli ingibitorlar samarali hisoblanadi.

Immunoterapiya esa o'sma hujayralarining immun tizimdan qochish mexanizmlarini bloklaydi. PD-1/PD-L1 ingibitorlari yordamida immun tizim faollashtirilib, o'sma hujayralariga qarshi kurash kuchaytiriladi. Ushbu yondashuv ko'plab bemorlarda uzoq muddatli nazoratga erishish imkonini bermoqda.

Shunday qilib, o'pka saratonining molekulyar patologiyasini o'rganish kasallikning rivojlanish mexanizmlarini chuqur tushunishga, erta diagnostika imkoniyatlarini kengaytirishga va eng muhimi, individual davolash strategiyalarini ishlab chiqishga xizmat qiladi. Zamonaviy ilm-fan yutuqlari asosida olingan bilimlar kelajakda yanada samarali davolash usullarini yaratishga va bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga zamin yaratadi.

Natijalar

O'tkazilgan ilmiy tahlillar va zamonaviy adabiyotlar asosida o'pka saratonining molekulyar patologiyasiga oid bir qator muhim natijalar aniqlandi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, o'pka saratoni rivojlanishi murakkab genetik va epigenetik o'zgarishlar bilan bog'liq bo'lib, ushbu jarayonlarda bir nechta asosiy onkogen va tumor-supressor genlar ishtirok etadi.

Kichik hujayrali bo'lmagan o'pka saratonida (NSCLC) eng ko'p uchraydigan molekulyar o'zgarishlar EGFR, KRAS, ALK, ROS1 va BRAF genlaridagi mutatsiyalar ekanligi tasdiqlandi. EGFR mutatsiyalari ayniqsa adenokarsinoma turida keng tarqalgan

bo'lib, ular hujayra proliferatsiyasi va tiriklik signallarini kuchaytiruvchi yo'llarni faollashtiradi. Ushbu mutatsiyalar mavjud bemorlarda EGFR tirozin kinaza ingibitorlari bilan davolash yuqori samaradorlik ko'rsatishi aniqlangan.

KRAS mutatsiyalari esa ko'proq chekuvchilarda uchrab, signal uzatish yo'llarining doimiy faollashuviga olib keladi. Bu mutatsiyalar bilan bog'liq o'smalar ko'pincha target terapiyaga nisbatan rezistent bo'lishi kuzatilgan. ALK va ROS1 genlaridagi rearranjmanlar esa o'ziga xos molekulyar subtiplarni tashkil etib, ular uchun maxsus ingibitor preparatlar samarali ekanligi ilmiy jihatdan asoslangan.

BRAF mutatsiyasi kamroq uchrasa-da, uning mavjudligi MAPK signal yo'lining faollashuviga olib kelib, o'sma hujayralarining tez o'sishini ta'minlaydi. Ushbu mutatsiya aniqlangan bemorlarda BRAF ingibitorlari qo'llanilganda ijobiy klinik natijalar kuzatilgan.

Kichik hujayrali o'pka saratonida (SCLC) esa asosiy o'zgarishlar TP53 va RB1 genlarining inaktivatsiyasi bilan bog'liq ekani aniqlangan. Ushbu genlarning zararlanishi hujayra sikli nazoratining buzilishiga olib keladi va o'smaning tez o'sishi hamda metastazlanishini kuchaytiradi. Natijada SCLC odatda agressiv kechadi va prognozi nisbatan yomon bo'ladi.

Shuningdek, tadqiqotlar davomida o'pka saratonida epigenetik o'zgarishlarning ham muhim roli borligi aniqlandi. DNK metilatsiyasi va mikroRNKlar orqali gen ekspressiyasining o'zgarishi o'sma rivojlanishiga ta'sir ko'rsatadi. Bu o'zgarishlar diagnostika va prognoz uchun biomarker sifatida foydalanilishi mumkinligi ko'rsatib berildi.

Immunologik jihatdan olib borilgan tahlillar PD-L1 ekspressiyasining o'pka saratonida muhim prognostik va prediktiv marker ekanligini tasdiqladi. PD-L1 darajasi yuqori bo'lgan bemorlarda immunoterapiya, xususan PD-1/PD-L1 ingibitorlari qo'llanilganda yaxshi klinik javob kuzatilgan. Bu esa immunoterapiyaning o'pka saratonini davolashda muhim o'rin tutishini yana bir bor isbotlaydi.

Molekulyar diagnostika usullari, ayniqsa next-generation sequencing (NGS) texnologiyasi yordamida bir vaqtning o'zida bir nechta genetik o'zgarishlarni aniqlash imkoniyati mavjudligi tasdiqlandi. Bu usul klinik qaror qabul qilishda muhim ahamiyatga ega bo'lib, individual davolash strategiyalarini tanlashga yordam beradi.

Umuman olganda, olingan natijalar o'pka saratonining molekulyar heterogenligini tasdiqlaydi va har bir bemor uchun individual yondashuv zarurligini ko'rsatadi. Zamonaviy molekulyar tahlillar asosida tanlangan davolash usullari samaradorligi an'anaviy terapiyalarga nisbatan yuqori ekanligi aniqlangan.

Muhokama

O'pka saratonining molekulyar patologiyasini o'rganish natijalari ushbu kasallikning yuqori darajada heterogen ekanligini yana bir bor tasdiqlaydi. Turli genetik mutatsiyalar va signal yo'llarining buzilishi har bir bemorda o'smaning o'ziga xos biologik xususiyatlarini shakllantiradi. Shu sababli, o'pka saratonini davolashda yagona standart yondashuvdan ko'ra, individual (personalizatsiyalangan) davolash strategiyalari ustuvor ahamiyat kasb etmoqda.

NSCLC holatlarida aniqlangan EGFR, ALK, ROS1 va BRAF mutatsiyalari target terapiyaning samaradorligini oshirishi bilan ahamiyatlidir. Biroq KRAS mutatsiyalari mavjud bemorlarda davolashga nisbatan rezistentlik muammosi dolzarbligicha qolmoqda. Bu esa yangi dori vositalari va kombinatsiyalangan davolash usullarini ishlab chiqishni talab etadi.

SCLC esa o'zining agressiv kechishi va tez metastazlanishi bilan ajralib turadi. TP53 va RB1 genlarining zararlanishi ushbu turda asosiy rol o'ynab, davolashni murakkablashtiradi. Shunga qaramay, so'nggi yillarda immunoterapiya ushbu turdagi bemorlar uchun ham muhim istiqbolli yo'nalish sifatida qaralmoqda.

Immunoterapiya, ayniqsa PD-1/PD-L1 ingibitorlari yordamida olib boriladigan davolash, o'pka saratonida yangi bosqichni boshlab berdi. Bu yondashuv o'sma

hujayralarining immun tizimdan qochish mexanizmlarini bloklab, organizmning tabiiy himoya tizimini faollashtiradi. Biroq barcha bemorlar ham immunoterapiyaga bir xil javob bermaydi, bu esa biomarkerlarni chuqur o‘rganish zarurligini ko‘rsatadi.

Molekulyar diagnostika usullarining, xususan NGS texnologiyasining joriy etilishi o‘pka saratonini aniqlash va davolashni yangi bosqichga olib chiqdi. Ushbu usullar yordamida bir vaqtning o‘zida bir nechta genetik o‘zgarishlarni aniqlash mumkin bo‘lib, bu klinik qaror qabul qilishni sezilarli darajada osonlashtiradi. Shu bilan birga, bu texnologiyalarning yuqori narxi va barcha hududlarda mavjud emasligi ularning keng qo‘llanilishiga to‘sqinlik qilmoqda.

Kelajakda o‘pka saratonini davolashda gen terapiya, yangi immunologik yondashuvlar va kombinatsiyalangan davolash strategiyalari muhim o‘rin egallashi kutilmoqda. Molekulyar darajadagi tadqiqotlarning davom etishi yangi biomarkerlar va terapevtik nishonlarni aniqlashga yordam beradi.

Xulosa

O‘pka saratonining molekulyar patologiyasi kasallik rivojlanishining asosiy mexanizmlarini tushunishda muhim ahamiyatga ega. Genetik va epigenetik o‘zgarishlarni aniqlash orqali o‘smaning biologik xususiyatlarini chuqur tahlil qilish va individual davolash strategiyalarini ishlab chiqish mumkin.

Zamonaviy molekulyar diagnostika usullari, xususan NGS texnologiyasi, klinik amaliyotda muhim o‘rin egallab, aniq va tezkor tashxis qo‘yishga imkon bermoqda. Target terapiya va immunoterapiya esa o‘pka saratonini davolashda yangi imkoniyatlar yaratib, bemorlarning yashash davomiyligini oshirishga xizmat qilmoqda.

Shu bilan birga, ayrim mutatsiyalar bilan bog‘liq rezistentlik muammolari va davolash samaradorligining individual farqlari hali ham dolzarbligicha qolmoqda. Bu esa kelgusida ilmiy tadqiqotlarni yanada chuqurlashtirish zarurligini ko‘rsatadi.

Umuman olganda, molekulyar yondashuv asosida olib boriladigan diagnostika va davolash usullari o‘pka saratoni bilan kurashishda eng istiqbolli yo‘nalishlardan biri bo‘lib, kelajakda ushbu kasallikni nazorat qilish va samarali davolash imkoniyatlarini yanada kengaytiradi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. World Health Organization. WHO Classification of Thoracic Tumours. 5th ed. Geneva: WHO; 2021.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2024.
3. National Cancer Institute. Lung Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2024.
4. PubMed. Molecular Pathology of Lung Cancer. Bethesda (MD): NCBI; 2024.
5. William D. Travis et al. WHO Classification of Thoracic Tumours. IARC Press; 2021.
6. Roy S. Herbst, Dariusz Morgensztern, Charles Swanton. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553:446–454.
7. Ferdinandos Skoulidis, John V. Heymach. Co-occurring genomic alterations in NSCLC biology and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2019;19(9):495–509.
8. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Robbins Basic Pathology. 10th ed. Elsevier; 2020.
9. Alice T. Shaw et al. Targeting ALK in lung cancer: clinical development of crizotinib. *New England Journal of Medicine*. 2013;368:2385–2394.
10. Tony Mok et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *NEJM*. 2017;376:629–640.

11. Solange Peters et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2020.
12. Julie R. Brahmer et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell NSCLC. *NEJM*. 2015;373:123–135.
13. Luis Paz-Ares et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous NSCLC. *NEJM*. 2018;379:2040–2051.
14. European Society for Medical Oncology. *Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer*. 2023.
15. American Society of Clinical Oncology. *Targeted Therapy for Lung Cancer*. 2022.