

PARKINSONNI DAVOLASHDA YANGI GEN TERAPIYASI VA NEYROPROTEKTIV DORI VOSITALARI.

Anorov Sirojiddin

Alfraganus Universiteti Tibbiyot fakulteti

Davolash ishi yo'nalishi talabasi

Annotatsiya: *Parkinson kasalligi – dopaminergik neyronlarning nigrostriatal tizimda degeneratsiyalanishi bilan xarakterlanuvchi surunkali neyrodegenerativ kasallikdir. An'anaviy simptomatik terapiyalar kasallikning faqat klinik alomatlarini yengillashtiradi, ammo uning patogeneziga ta'sir ko'rsatmaydi. So'nggi yillarda gen terapiyasi va neyroprotektiv dori vositalari Parkinson kasalligini patogenetik jihatdan davolash yo'nalishida muhim ilmiy yutuqlarni namoyon etmoqda. Ushbu maqolada AAV asosidagi gen terapiyalari, alpha-sinuklein patologiyasiga yo'naltirilgan immunoterapiyalar, shuningdek LRRK2 va GBA genlariga asoslangan individual yondashuvlar tahlil qilinadi. Neyroinflammasiyani kamaytiruvchi vositalar va sun'iy intellekt asosidagi individual terapiya strategiyalari Parkinson kasalligini kompleks davolashda istiqbolli yondashuvlar sifatida ko'rib chiqiladi.*

Kalit so'zlar: *Parkinson kasalligi, gen terapiyasi, neyroproteksiya, AAV vektori, alpha-sinuklein, LRRK2, GBA, immunoterapiya, neyroinflammasiya, sun'iy intellekt.*

Parkinson kasalligi – asosan keksa yoshdagi insonlarda uchraydigan va dopaminergik neyronlarning degeneratsiyasi bilan bog'liq bo'lgan neyrodegenerativ holatdir. Kasallik global miqyosda millionlab insonlarning hayot sifati va mehnat faoliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Parkinsonning asosiy klinik belgilari orasida tremor, bradikineziya, mushak rigidligi va harakat muvozanatining buzilishi mavjud. Hozirgi davolash usullari asosan simptomatik bo'lib, ular kasallikning chuqur biologik mexanizmlariga ta'sir eta olmaydi. Shu sababli, so'nggi yillarda patogenezga yo'naltirilgan gen terapiyasi, neyroprotektiv dori vositalari va individuallashtirilgan tibbiy yondashuvlar ilmiy jamoatchilik e'tiborida. Ushbu maqola aynan ushbu innovatsion strategiyalarni tahlil qilishga bag'ishlanadi.

Parkinson kasalligi markaziy asab tizimining eng keng tarqalgan harakat buzilishlariga olib keluvchi neyrodegenerativ kasalliklaridan biridir. U nigrostriatal dopaminergik neyronlarning progressiv degeneratsiyasi bilan xarakterlanadi. Klinik jihatdan esa tremor, bradikineziya, mushak rigidligi va holat barqarorligining buzilishi kabi belgilar bilan namoyon bo'ladi. Parkinson kasalligini to'liq davolash hozircha imkonsiz bo'lsa-da, zamonaviy tadqiqotlar simptomlarni yengillashtirish va kasallik jarayonini sekinlashtirish maqsadida yangi gen terapiyalari hamda neyroprotektiv dori vositalarini ishlab chiqishga qaratilmoqda.

Kasallik patogenezida dopamin ishlab chiqaruvchi neyronlarning nigra pars kompakta hududida yo‘qolishi asosiy rol o‘ynaydi. Shu sababli, an’anaviy davolash asosan dopamin yetishmovchiligini bartaraf etishga qaratilgan bo‘lib, levodopa, dopamin agonistlari, MAO-B inhibitörlari va COMT inhibitörlari asosiy simptomatik terapiya sifatida qo‘llaniladi. Biroq bu usullar vaqt o‘tishi bilan samaradorligini yo‘qotadi va motorik fluktuatsiyalar, diskineziya kabi nojo‘ya ta’sirlarni keltirib chiqaradi. Shu sababli, zamonaviy biotibbiyot genetik va molekulyar mexanizmlarni nishonga oluvchi yangi yondashuvlarni ishlab chiqishga intilmoqda.

So‘nggi yillarda gen terapiyasi Parkinson kasalligini davolashda istiqbolli yo‘nalish sifatida rivojlanmoqda. Ushbu terapiya usulida virus vektorlari (asosan adeno-assosiyatsiyalangan viruslar – AAV) orqali neyronlarga terapevtik genlar kiritiladi. Maqsad bu neyronlarda dopamin sintezi yoki sinaptik uzatishni yaxshilovchi oqsillarni ishlab chiqarishdir. Masalan, AAV2-GAD (glutamat dekarboksilaza) gen terapiyasi subtalamik yadroga yuborilib, GABA sintezini oshiradi va bu orqali bazal gangliyalarning faoliyatini normallashtirishga xizmat qiladi. 2011-yilda o‘tkazilgan randomizatsiyalangan sinovlarda bu yondashuv klinik simptomlarni yengillashtirishda ijobiy ta’sir ko‘rsatgan.

Yana bir istiqbolli gen terapiyasi bu AAV-GDNF (glial hujayralardan kelib chiqqan neyrotrofik omil) bo‘lib, nigrostriatal tizimdagi dopamin neyronlarining omon qolishini rag‘batlantiradi. GDNF terapiyasi orqali neyronlarning hayotiylikini oshirish va degeneratsiyani sekinlashtirish maqsad qilingan. Biroq bu terapiya hali keng klinik qo‘llanishga kiritilmagan, chunki GDNF’ning noto‘g‘ri ekspressiyasi noxush immun javoblarga olib kelishi mumkin. Shu bois dozani, nishon to‘qimani va ekspressiya davomiyligini nazorat qilish mexanizmlari ishlab chiqilmoqda.

Gen terapiyasining yana bir turi – dopamin sintezida ishtirok etuvchi fermentlarni kodlovchi genlarni yuborishga asoslangan. AAV-TH (tirozin gidroksilaza), AADC (aromatik aminokislota dekarboksilaza) va CH1 (GTP siklogidrolaza 1) genlarini o‘z ichiga olgan vektorlar yordamida neyronlar endogen dopamin sintez qilishga qodir bo‘ladi. Bu yondashuv “ProSavin” deb nomlangan klinik nom ostida sinovdan o‘tgan va erta bosqich Parkinson bemorlarida simptomlarni yengillashtirishga yordam bergan. Hozirda ushbu terapiyaning rivojlangan versiyasi bo‘lgan “OXB-102” ustida faza II klinik sinovlar olib borilmoqda.

Gen terapiyasidan tashqari, neuroprotektiv vositalar ham Parkinson kasalligida muhim rol o‘ynaydi. Ularning asosiy vazifasi neyronlarning degeneratsiyasini to‘xtatish, oksidlovchi stressni kamaytirish va mitoxondrial disfunktsiyani normallashtirishdir. Koenzim Q10, kreatin, rasagilin, isradipin kabi vositalar dastlabki tadqiqotlarda ijobiy natijalar bergan bo‘lsa-da, ko‘plari keyingi bosqichda samaradorligini isbotlay olmagan.

So‘nggi yillarda alpha-sinuklein patologiyasiga qaratilgan neuroprotektiv yondashuvlar katta e’tiborda. Parkinson kasalligida alpha-sinuklein oqsili noto‘g‘ri

buklanib, Lewy tanachalari ko‘rinishida to‘planadi va neyronlarda toksik ta’sir ko‘rsatadi. Immunoterapiya orqali ushbu oqsilni tanib, yo‘q qilishga qaratilgan antitanalar (masalan, prasinezumab, cinpanemab) klinik tadqiqotlarda sinovdan o‘tmoqda. Bu yondashuvlar hali keng amaliyotga kiritilmagan bo‘lsa-da, potensial neyroprotektiv ta’siri mavjud.

Shuningdek, LRRK2 va GBA genlarida kuzatiladigan mutatsiyalar bilan bog‘liq Parkinson holatlarida aniqlangan molekulyar nishonlarga yo‘naltirilgan dori vositalari ishlab chiqilmoqda. Masalan, LRRK2 inhibitörlari (DNL201, DNL151) va GBA agonistlari bu genetik shakllarda neyroprotektiv yondashuv sifatida baholanmoqda. Bu terapiyalar genetik asosli Parkinsonda individual yondashuvni ta’minlashi mumkin.

Neyroinflammasiyani kamaytirishga qaratilgan vositalar ham neyroprotektiv strategiyalarning muhim bo‘lagi hisoblanadi. TNF-alfa inhibitörlari, mikroglia faoliyatini tartibga soluvchi modulyatorlar, NLRP3 inflammasoma blokatorlari kabi preparatlar Parkinson patogeneziga aralashishga urinmoqda. Biroq bu yondashuvlarning klinik samaradorligi hali to‘liq isbotlanmagan.

Yangi yondashuvlar orasida sun’iy intellekt va biomarkerlar asosida kasallikni erta aniqlash va terapiyani individuallashtirish usullari ham alohida o‘rin tutadi. Neyroimaging texnologiyalari (PET, fMRI), suyuqlik biomarkerlari (alpha-sinuklein, neurofilament), genomik va proteomik tahlillar asosida Parkinsonni erta bosqichda aniqlab, genetik profilga mos terapiya tanlash imkoniyati paydo bo‘lmoqda.

Parkinson kasalligini davolashda an’anaviy simptomatik terapiyadan tashqari, gen terapiyasi va neyroprotektiv yondashuvlar yangi davrni boshlab bermoqda. Hozirgi kunda olib borilayotgan klinik sinovlar bu usullarning samaradorligi va xavfsizligini aniqlashga xizmat qilmoqda. Yaqin yillarda shaxsga yo‘naltirilgan va kasallik patogeneziga chuqur aralashuvchi terapiyalar Parkinsonni nazorat qilishda muhim burilish yasashi kutilmoqda.

Parkinson kasalligi neyrodegenerativ kasalliklar ichida eng keng tarqalganlaridan biri bo‘lib, hozirgi kungacha uni to‘liq davolashga imkon beruvchi vosita mavjud emas. An’anaviy simptomatik terapiyalar vaqtinchalik yengillik berishi mumkin, ammo ularning samaradorligi vaqt o‘tishi bilan pasayadi va nojo‘ya ta’sirlar kuchayadi. Shu bois, gen terapiyasi va neyroprotektiv yondashuvlar Parkinsonni davolashda muqobil va istiqbolli yo‘nalish sifatida e’tirof etilmoqda. AAV asosidagi gen terapiyalari, dopamin sinteziga ta’sir qiluvchi genlarning neyronlarga yetkazilishi, GDNF kabi neyrotrofik omillar orqali hujayra omon qolishini rag‘batlantirish bo‘yicha o‘tkazilgan tadqiqotlar ijobiy natijalar bermoqda. Bundan tashqari, alpha-sinuklein patologiyasiga qaratilgan immunoterapiya, LRRK2 va GBA mutatsiyalariga asoslangan individual terapiyalar, shuningdek neyroinflammasiyani nazorat qiluvchi vositalar zamonaviy ilm-fan tomonidan ishlab chiqilmoqda. Shaxsga yo‘naltirilgan tibbiyot va sun’iy intellekt asosidagi diagnostika usullarining rivojlanishi esa bemorlar

uchun moslashtirilgan, samarali va xavfsiz davolash rejalarini tuzish imkoniyatini kengaytirmoqda. Kelgusida Parkinson kasalligini davolashda ushbu yondashuvlarning kombinatsiyalashgan holda qo'llanilishi kasallik rivojlanishini sekinlashtirish, hatto to'xtatish imkonini yaratishi mumkin.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996), 896–912.
2. Palfi, S., Gurruchaga, J. M., Ralph, G. S., et al. (2014). Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet*, 383(9923), 1138–1146.
3. Bartus, R. T., Weinberg, M. S., & Samulski, R. J. (2014). Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy. *Molecular Therapy*, 22(3), 487–497.
4. Mullin, S., Schapira, A. H. V. (2015). The genetics of Parkinson's disease. *British Medical Bulletin*, 114(1), 39–52.
5. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., et al. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17013.
6. Brundin, P., Dave, K. D., & Kordower, J. H. (2017). Therapeutic approaches to target alpha-synuclein pathology. *Experimental Neurology*, 298, 225–235.
7. Dorsey, E. R., Sherer, T., Okun, M. S., & Bloem, B. R. (2018). The emerging evidence of the Parkinson pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, 8(s1), S3–S8.