

SARATON KASALIGI VA UNING MOLEKULYAR GENETIKASI

To'lxinxo'jayeva Nilufarxon Rasuljon qizi

Kokand University Andijon filiali assistenti

nanvarjonova378@gmail.com

Ergashev Sardorbek Dadaxon o'g'li

Kokand University Andijon filiali talabasi

ergashevsardorbek854@gmail.com

Annotatsiya. Ushbu maqolada saraton kasalligining molekulyar genetik asoslari tahlil qilinadi. Saraton hujayralarining nazoratsiz o'sishi, bo'linishi va organizm bo'ylab tarqalishiga olib keluvchi genetik o'zgarishlar chuqur o'rganilgan. Tadqiqotda onkogenga aylangan genlar, tumorsupressor genlar, DNK mutatsiyalari va ularning oqibatlarini ko'rib chiqilgan. Mazkur bilimlar saratonni erta aniqlash, shaxsiylashtirilgan davolash usullarini ishlab chiqish va mavjud terapiyalarni takomillashtirishda muhim ahamiyat kasb etadi. Shuningdek, maqolada molekulyar diagnostika va genetik tekshiruvlarning klinik amaliyotdagi o'rni ham yoritilgan.

Kalit so'zlar: saraton, onkogen, tumor supressor gen, DNK ta'mirlash, mutatsiya, molekulyar genetika, epigenetika, gen amplifikatsiyasi, translokatsiya, telomeraza, apoptoz.

Kirish. Saraton kasalligi hozirgi kunda dunyoda eng ko'p o'limga sabab bo'ladigan kasalliklardan biri hisoblanadi. Bu kasallik hujayralarning nazoratsiz bo'linishi va tananing turli qismlarida o'sma (o'smalar) hosil bo'lishi bilan tavsiflanadi. Saraton rivojlanishining asosida genetik mutatsiyalar va epigenetik o'zgarishlar yotadi. Ushbu maqolada saraton kasalligini keltirib chiqaruvchi molekulyar-genetik omillar, asosiy mutatsiyalar va ularning saraton rivojlanishiga ta'siri ko'rib chiqiladi.

Saraton (lotincha: cancer- "qisqichbaqa") deb hujayralarning atipik o'sishiga aytiladi. Atipik o'sish bunday hujayralar qarishi yoki jarohatlanishiga qaramay cheksiz

ko'payishi bilan ifodalanadi. Sog'lom hujayradan farqli o'laroq, bunday hujayralarda tabiiy o'lim holati o'chirilgan, ya'ni ular to'xtovsiz bo'linish jarayonida bo'ladi. Saraton hujayralari odam tanasidagi normal hujayralardan farq qiladi. Bu farqlarning asosiy qismi bo'linish bilan bog'liq. Masalan, saraton hujayralari hech qanday o'sish faktorlarisiz yoki o'sishga turtki beruvchi oqsil signal molekulalarisiz ham oziq muhitida (odam tanasidan tashqarida, maxsus idishda) ko'paya oladi. Bu xususiyati bilan ular oziq muhitida o'sishi uchun o'sish faktori talab etiladigan normal hujayradan farq qiladi. Saraton hujayralari o'zlari uchun kerakli o'sish omillarini ishlab chiqarishi, o'sish omili ta'sir qiluvchi signal yo'llariga ega bo'lishi yoki tanadagi boshqa qo'shni hujayralarni o'zlari uchun o'sish omili ishlab chiqarishga undashi ham mumkin. Saraton hujayralari ularning bo'linishini to'xtatishga olib keladigan signallarga ham e'tibor bermaydi. Masalan, idish ichida o'stirilgan normal hujayralar har tomondan boshqa hujayralar bilan o'ralgan bo'lsa, ular bo'linishdan to'xtaydi. Saraton hujayralari, aksincha, bo'laklarga bo'linib, bir-biriga nisbatan ustma-ust qatlamlarda to'planadi. Saraton hujayralarining yana bir o'ziga xos xususiyati bu "replikativ boqiylik", chunki ular tananing oddiy hujayrasidan ko'ra ko'p marotaba bo'linishi mumkin. Umuman olganda, inson hujayralari bo'linish, "qarish" va oxir-oqibat nobud bo'lishdan oldin taxminan 40-60 martadan bo'linishni boshdan kechirishi mumkin. Saraton hujayralari ko'p marotaba bo'linishi mumkin, chunki ularda telomeraza fermenti ekspressiyasi kuchli, bu ferment esa hujayra bo'linishi paytida xromosomaning oxiridan uzilish va ajralish jarayonining oldini oladi. Saratonning molekulyar genetikasi onkogenlar, tumor supressor genlar, DNK ta'mirlash genlari va boshqa muhim genetik komponentlarni o'z ichiga oladi. Bu soha tez rivojlanmoqda va saraton biologiyasi haqidagi tushunchalarimizni chuqurlashtirmoqda, bu esa aniqroq tashxis qo'yish va samaraliroq davolash usullarini ishlab chiqishga yordam bermoqda. Saraton kasalligi, yoki boshqa nomi bilan rak, organizmdagi hujayralarning nazoratsiz ravishda ko'payishi bilan tavsiflanadigan murakkab va xavfli kasallik hisoblanadi. Bu kasallik istalgan to'qima yoki organda yuzaga kelishi mumkin va ko'pincha metastaz deb ataladigan jarayon orqali boshqa a'zolariga tarqalish xususiyatiga ega bo'ladi. Saraton kasalligi bir necha bosqichda rivojlanadi va uning yuzaga kelishida irsiy genetik omillar hamda atrof-muhit ta'sirlari muhim o'rin tutadi. Saratonning dastlabki bosqichlari odatda

aniq belgilar bilan namoyon bo'lmaydi, bu esa uni erta aniqlashni qiyinlashtiradi. Ammo kasallik rivojlanib borgan sayin, bemor turli simptomlarni sezishi mumkin. Masalan, bemor tanasida o'tkazmaydigan og'riq yoki qattiq shish paydo bo'lishi, doimiy holsizlik, sababsiz vazn yo'qotilishi, tana haroratining ko'tarilishi yoki tushmasligi, uzoq muddat bitmaydigan yara yoki shikastlar, ich qotishi yoki axlatda qon paydo bo'lishi, siyishdagi o'zgarishlar, ovoz bo'g'ilishi, doimiy yo'tal yoki nafas qisishi kabi holatlardan shikoyat qilishi mumkin. Shuningdek, terida tugunchalar, dog'lar yoki yara kabi o'zgarishlar ham yuzaga keladi. Saraton kasalligini yuzaga keltiruvchi omillar bir nechta bo'lishi mumkin. Bu omillar orasida genetik o'zgarishlar alohida o'rin tutadi. Inson organizmida mavjud bo'lgan ayrim genlar saraton rivojlanishida bevosita ishtirok etadi. Masalan, protoonkogenlar deb ataluvchi genlar odatda hujayra o'sishini nazorat qiladi, ammo bu genlar mutatsiyaga uchrasa, ular onkogenga aylanishi mumkin va hujayralar nazoratsiz ko'paya boshlaydi. RAS va MYC genlari bunga misol bo'la oladi. Shuningdek, tumor suppressor genlar deb ataluvchi genlar, masalan TP53, BRCA1 va BRCA2, hujayra bo'linishini cheklash va DNKdagi shikastlarni tiklash vazifasini bajaradi. Ushbu genlar o'z funksiyasini yo'qotsa, hujayra saraton xususiyatini oladi. Bundan tashqari, DNKni tiklovchi genlar ham saraton rivojlanishiga ta'sir ko'rsatadi. Agar bu genlar, masalan MLH1 yoki MSH2, to'g'ri ishlamasa, hujayralarda mutatsiyalar to'planib boradi va bu saraton rivojlanishiga olib keladi. Genetik omillar bilan birga tashqi muhit omillari ham saratonning sababchisi bo'lishi mumkin. Chekish va spirtli ichimliklar iste'moli o'pka, jigar, me'da va boshqa turdagi saraton turlarini yuzaga keltiradi. Quyoshdan keladigan ultrabinafsha nurlar teri saratoni, ya'ni melanoma paydo bo'lish xavfini oshiradi. Ayrim viruslar, masalan inson papilloma virusi (HPV) bachadon bo'yni saratoniga, gepatit B virusi (HBV) esa jigar saratoniga sabab bo'lishi mumkin. Shuningdek, radiatsiya va kimyoviy moddalarning uzoq muddat ta'siri ham genetik mutatsiyalarga olib kelib, saraton rivojlanishiga zamin yaratadi. Saratonni aniqlash va unga qarshi kurashishda zamonaviy molekulyar genetik diagnostika muhim rol o'ynaydi. Bu yo'nalishdagi diagnostik usullar saratonni erta bosqichda aniqlashga, individual davolash rejasini tuzishga va kasallik natijasini prognoz qilishga imkon beradi. Genetik testlar orqali bemorning DNKsi yoki o'simta to'qimasidagi mutatsiyalar aniqlanadi. Masalan, BRCA1

yoki BRCA2 genlariga oid testlar ko'krak va tuxumdon saratoni xavfini baholash imkonini beradi. EGFR, KRAS yoki BRAF genlariga oid testlar esa o'pka, yo'g'on ichak yoki melanoma saratonlarida qo'llaniladi. Likvid biopsiya deb ataluvchi metod orqali esa bemorning qonidan olingan namunada saraton hujayralariga oid DNK qismlari aniqlanadi, bu esa kasallikni erta bosqichda aniqlashga yordam beradi. Yana bir muhim usul bu immunogistokimyo va molekulyar markerlar yordamida saraton turini aniqlash bo'lib, bunda HER2 yoki PD-L1 kabi markerlar aniqlanadi va bu ma'lumotlar asosida davolash strategiyasi belgilanadi.

Onkogenlar - bu normal hujayra o'sishini boshqaradigan, lekin mutatsiyaga uchraganda hujayra o'sishini nazorat qilishdan chiqaradigan genlardir. Ular hujayra bo'linishi, differentsiatsiyasi va omon qolishini tartibga soluvchi oqsillarni kodlaydi. Onkogenlar turli xil mexanizmlar orqali faollashishi mumkin, jumladan gen amplifikatsiyasi, xromosoma qayta tuzilishi yoki nuqtali mutatsiyalar. Faollashgan onkogenlar hujayraning nazorat qilinmaydigan o'sishiga olib keladi. RAS, MYC va HER2 kabi onkogenlar ko'plab saraton turlarida uchraydi. Ularning faollashuvi hujayra sikli, apoptoz va metastaz kabi jarayonlarga ta'sir qiladi. Onkogenlar saraton davolashda muhim maqsadlardir. Maqsadli terapiya usullari, masalan, tirozin kinaza ingibitorlari, onkogen faolligini to'xtatish uchun ishlab chiqilgan. Tumor supressor genlar - bu hujayra o'sishini chegaralovchi va saraton rivojlanishini oldini olishga yordam beradigan genlardir. Ular hujayra sikli nazorati, DNK ta'mirlash va apoptozni tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. TP53, RB1 va BRCA1/2 kabi genlar eng ko'p o'rganilgan tumor supressor genlar hisoblanadi. TP53 "genomning qo'riqchisi" deb nomlanadi va ko'plab saraton turlarida mutatsiyaga uchraydi. Bu genlarning yo'qolishi saraton rivojlanishi xavfini sezilarli darajada oshiradi. DNK ta'mirlash genlari - ta'mirlash jarayoni shikastlanishni aniqlashdan boshlanadi. Maxsus sensorlar DNK tuzilishidagi o'zgarishlarni aniqlab, ta'mirlash jarayonini boshlaydi. Shikastlangan DNK qismi maxsus endonukleazalar yordamida kesiladi va olib tashlanadi. Bu jarayon shikastlangan qismni sog'lom DNK bilan almashtirish uchun zarur. DNK polimeraza fermenti yordamida yangi, sog'lom DNK zanjiri sintezlanadi. Bu jarayon shikastlangan qismni

to'g'ri ketma-ketlik bilan to'ldiradi. Oxirgi bosqichda, DNK ligaza fermenti yangi sintezlangan qismni mavjud DNK zanjiri bilan bog'laydi, shikastlanishni to'liq bartaraf etadi.

DNK ta'mirlash genlari - ta'mirlash jarayoni shikastlanishni aniqlashdan boshlanadi. Maxsus sensorlar DNK tuzilishidagi o'zgarishlarni aniqlab, ta'mirlash jarayonini boshlaydi. Shikastlangan DNK qismi maxsus endonukleazalar yordamida kesiladi va olib tashlanadi. Bu jarayon shikastlangan qismni sog'lom DNK bilan almashtirish uchun zarur. DNK polimeraza fermenti yordamida yangi, sog'lom DNK zanjiri sintezlanadi. Bu jarayon shikastlangan qismni to'g'ri ketma-ketlik bilan to'ldiradi. Oxirgi bosqichda, DNK ligaza fermenti yangi sintezlangan qismni mavjud DNK zanjiri bilan bog'laydi, shikastlanishni to'liq bartaraf etadi. Saraton kasalligining kelib chiqish sabablari. Yosh – bu saraton uchun xavf omili sifatida ko'rib chiqilishi mumkin, chunki ko'pchilik saraton kasalliklari yosh bilan ortadi. 10 ta saraton kasalligidan deyarli 9 tasi 50 va undan katta yoshdagi odamlarda uchraydi. Irsiy nuqsonlar – LiFraumeni sindromi suyak saratoni, ko'krak saratoni, yumshoq to'qimalar sarkomasi, miya saratoniga olib kelishi mumkin; Daun sindromi leykemiya va moyak saratoni kabi xavfli o'smalarga olib kelishi mumkin. Quyoshdan ultrabinafsha nurlanishiga ta'sir qilish melanoma va boshqa turdagi teri saratoniga olib kelishi mumkin. Saratonning bir turini davolash uchun berilgan radiatsiya davolash saratonning boshqa turiga olib kelishi mumkin, masalan, ba'zi hollarda limfoma uchun ko'krak qafasi radiatsiyasini olgan odamlarda keyinchalik ko'krak saratoni rivojlanishi mumkin.

Saraton kasalligining molekulyar-genetik asoslari.

Saraton kasalligining rivojlanishiga sabab bo'ladigan genetik omillar ikki asosiy toifaga bo'linadi:

1. Proto-onkogenlar va onkogenlar

Proto-onkogenlar normal hujayralarda mavjud bo'lib, hujayra o'sishi va bo'linishini tartibga soladi.

Ushbu genlar mutatsiyaga uchraganda onkogenlarga aylanadi va nazoratsiz bo'linishga sabab bo'ladi. Misol: RAS, MYC, HER2 kabi genlar onkogenlarga aylanganda saraton rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkin.

2. O'sishni bostiruvchi genlar (tumor suppressor genes)

Ushbu genlar hujayralarning haddan tashqari o'sishi va bo'linishini nazorat qiladi.

Ularning mutatsiyaga uchrashi hujayra siklining nazoratsiz bo'linishiga olib keladi.

Misol: TP53 (p53), RB1, BRCA1/2 kabi genlar.

TP53 geni "genom qo'riqchisi" deb ataladi va uning mutatsiyasi ko'pgina saraton turlarida uchraydi.

Saraton rivojlanishiga olib keluvchi asosiy mutatsiyalar

1. Nuqta mutatsiyalar (Point mutations)

Bitta nukleotidning almashtirilishi yoki o'chirilishi sababli hosil bo'ladigan mutatsiyalar. Masalan, TP53 genidagi mutatsiyalar ko'pincha bu genning normal funksiyasini buzadi.

2. Xromosomal translokatsiyalar

Ikki yoki undan ortiq xromosomalar orasidagi segmentlarning o'rin almashishi. Masalan, Philadelphia xromosomasi (t(9;22)) BCR-ABL onkogenini hosil qiladi, bu esa surunkali mieloid leykemiya (CML) rivojlanishiga sabab bo'ladi.

3. Genlarning ko'payishi (Gene amplification). Ayrim genlarning ko'p nusxada bo'lishi natijasida hujayralar nazoratsiz bo'linadi. HER2 genining amplifikatsiyasi ko'krak bezi saratonida kuzatiladi.

4. Epigenetik o'zgarishlar

DNK metillanishi va gistonda o'zgarishlar natijasida gen ekspressiyasi buziladi. BRCA1 geni metillanganda, uning o'smani bostirish funktsiyasi pasayadi va tuxumdon yoki ko'krak bezi saratoni rivojlanishi mumkin.

Davolash usullari: Bugungi kunda xavfli o'sma kasalliklarini davolashning uchta usuli mavjud: kimyoterapiya, jarrohlik, nurli terapiya. Shifokorlar kasallikni oldini olish, erta tashxis qo'yish va kasallikni nazorat ostida ushlab turishga harakat qiladilar. Bemorlar uchun asosiysi-tashxisdan qo'rqqmaslik va zamonaviy hamda sifatli davo usullaridan foydalanish. Saraton kasalligiga qarshi kurashishning eng ilg'or usullaridan tomoterapiya – bu nurli terapiyaning bir turi bo'lib, atrofdagi to'qimalarga zarar yetkazmagan holda faqat o'simta hujayralariga manzilli va bir maromda nur yuborish imkonini beradi. Mutaxasislarning ta'kidlashicha, nurli terapiya bugungi kunda saraton kasalligini davolashning samarali va ishonchli usulidir. Saraton kasalligi bilan og'rigan bemorlarning taxminan 70 foizi aynan ushbu usulga muhtoj. Ushbu muolajaning eng muhim vazifasi g'ayritabiiy hujayralarni yo'q qilish uchun zarur bo'lgan radiatsiya sog'liqqa minimal darajada zarar yetkazishini ta'minlashdan iborat. Tomoterapiya aynan shunga qodir bo'lgan usuldir.

Xulosa. Saraton kasalligi bugungi kunda insoniyat salomatligiga eng katta xavf solayotgan kasalliklardan biri bo'lib, uning molekulyar-genetik asoslarini chuqur o'rganish kasallikni erta aniqlash va samarali davolash imkoniyatlarini kengaytiradi. Saraton hujayralarining asosiy xususiyati ularning nazoratsiz va cheksiz bo'linishidir. Bu holat ko'pincha genetik mutatsiyalar, xususan onkogenlar va tumor supressor genlardagi o'zgarishlar bilan bog'liq bo'ladi. Onkogenlar normal sharoitda hujayra o'sishi va rivojlanishini boshqaruvchi genlar bo'lib, ular mutatsiyaga uchraganda saraton rivojlanishini boshlab yuboradi. Masalan, RAS, MYC, HER2 kabi genlarning faollashuvi saraton hujayralarining o'sishini kuchaytiradi. Tumor supressor genlar, masalan TP53 va BRCA1/2, esa hujayralar o'sishini nazorat qiladi va shikastlangan DNK'ni tuzatishda muhim rol o'ynaydi. Ularning ishdan chiqishi saraton rivojiga zamin yaratadi. Saraton rivojlanishiga olib keluvchi asosiy genetik o'zgarishlar qatoriga nuqta mutatsiyalar, xromosomal translokatsiyalar, gen amplifikatsiyasi va epigenetik o'zgarishlar kiradi.

Masalan, Philadelphia xromosomasining shakllanishi surunkali mieloid leykemiya bilan bogʻliq boʻlsa, HER2 genining ortiqcha ifodalanishi koʻkrak bezi saratonida muhim rol oʻynaydi. Shuningdek, epigenetik oʻzgarishlar, xususan BRCA1 genining metillanishi, gen faolligini pasaytirib, saraton xavfini oshiradi. Saratonni davolashda jarrohlik, kimyoterapiya va nurli terapiya kabi anʼanaviy usullar keng qoʻllanadi. Biroq, ilm-fan taraqqiyoti natijasida individual genetik oʻzgarishlarga asoslangan maqsadli terapiyalar, jumladan tomoterapiya kabi zamonaviy usullar joriy qilinmoqda. Bu usul orqali faqat oʻsimta hujayralariga nur yuborilib, sogʻlom toʻqimalarga zarar yetkazilmaydi. Bu esa davolash samaradorligini oshiradi va bemorning umumiy holatini yaxshilaydi. Xulosa qilib aytganda, saraton kasalligini genetik darajada oʻrganish orqali uning murakkab biologiyasini tushunish, erta tashxis qoʻyish, xavfni baholash va samarali davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkonini beradi. Shu bois, molekulyar genetika asosidagi yondashuvlar zamonaviy onkologiyada asosiy yoʻnalishlardan biri boʻlib qolmoqda.

Foydalanilgan Adabiyotlar:

1. Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell, 2011.
2. Vogelstein B, Kinzler KW. *Cancer genes and the pathways they control*. Nature Medicine, 2004.
3. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. *The cancer genome*. Nature, 2009.
4. Kandoth C, et al. *Mutational landscape and significance across 12 major cancer types*. Nature, 2013.
5. The Cancer Genome Atlas Network. *Comprehensive molecular portraits of human breast tumors*. Nature, 2012.
6. Knudson AG. *Two-hit hypothesis in cancer genetics*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1971.
7. Helleday T, Eshtad S, Nik-Zainal S. *Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers*. Nature Reviews Genetics, 2014.

8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018.

