

**VIRUSLARNING ONKOGENEZ BILAN BOG’LIQLIGI: HPV, EBV VA HBV
MISOLLARI**

Raxmatullayeva Aziza Sherzod qizi

Egamberdiyeva Bahora Eldor qizi

Sulaymonova Shahnoza Rustam qizi

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti talabasi

Ilmiy rahbar: assistant. Mamarasulova Nafisa Isrofilovna

KIRISH

Mavzuning dolzarbligi. Saraton kasalligi jahon miqyosidagi eng muhim tibbiy muammolardan biri bo'lib, har yili millionlab odamning hayotiga xavf solmoqda. Xalqaro saraton tadqiqot agentligi (IARC) ma'lumotlariga ko'ra, barcha saraton holatlari ichida 15-20% viral infeksiyalar bilan bevosita bog'liq. Bu raqam ayniqsa quyi va o'rta daromadli mamlakatlarda yuqori ko'rsatkichlarga ega.

Onkogen viruslar deb ataladigan bu patogenlar hujayralarning genetik materialiga ta'sir o'tkazib, kontrolsiz ko'payishga, apoptoz (dasturlangan o'lim) mexanizmlarining inaktivatsiyasiga va oxir-oqibat malign transformatsiyaga olib keladi. Ushbu viruslar o'z onkogen oqsillarini kodlashi yoki hujayra proto-onkogenlarini faollashtirishi orqali saraton rivojlanishiga sabab bo'ladi.

Hozirgi kunga qadar bir nechta viruslar aniq onkogen xususiyatga ega ekanligi isbotlangan: inson papillomavirus (HPV), Epshteyn-Barr virusi (EBV), gepatit B virusi (HBV), gepatit C virusi (HCV), inson T-limfotropik virusi 1 (HTLV-1), Kaposhi sarkomasi bilan bog'liq herpesvirusu (KSHV/HHV-8) va Merkel hujayra poliomavirusi (MCPyV). Ushbu maqolada eng klinik ahamiyatli uchta vakilli — HPV, EBV va HBV — batafsil ko'rib chiqiladi.

Asosiy qism:

1. Viruslar va onkogenez.

Viruslar ikki yo'l bilan saraton rivojlanishiga olib keladi: to'g'ridan-to'g'ri mexanizm (viral onkogenlar hujayra genlarini modulyatsiya qiladi) va bilvosita mexanizm (surunkali yallig'lanish, immunosuppressiya).

1.1. To'g'ridan-to'g'ri mexanizmlar

Proto-onkogenlarning aktivatsiyasi — viruslar o'zlarining onkogen oqsillarini ifodalaydiki, ular hujayra sikl regulyatorlarini imitatsiya qiladi.

Tumor suppressor genlarning inaktivatsiyasi — ko'pgina onkogen viruslar p53 va Rb kabi muhim saraton oldini oluvchi oqsillarni degeneratsiyaga uchratadi. Xromosoma integratsiyasi — viral DNK hujayra genomiga kirib, muhim genlarni buzadi yoki faollashtiradi.

Telomeraz aktivatsiyasi — hujayralar amortallik xususiyatini qo'lga kiritadi.

1.2. Bilvosita mexanizmlar.

Surunkali yallig'lanish — oksidativ stress va mutagenlarning hosil bo'lishi. Immunosuppressiya — viruslar NK va T-hujayralari faoliyatini susaytiradi.

Epigenetik o'zgarishlar — DNA metillanish naqshlarini o'zgartiradi.

2. Inson Papilomavirusi (HPV)

2.1. Umumiy ma'lumot va epidemiologiya

HPV — papillomaviridae oilasiga mansub, ikki zanjirli dumaloq DNK viruslari guruhi. 200 dan ortiq HPV genotipi aniqlangan bo'lib, ular orasida 40 dan ziyodi anogenital trakti zararlab, saraton rivojlanishiga olib kelishi mumkin. IARC tasnifiga ko'ra, 12 ta HPV turi (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 va boshqalar) birinchi darajali karsinogenlar (1-guruh) sifatida tasniflanadi.

HPV infeksiyasi jinsiy yo'l orqali tarqalib, global miqyosda eng keng tarqalgan jinsiy yo'l bilan yuqadigan infeksiyalardan biri hisoblanadi. Taxminan 80% jinsiy faol aholi hayotida kamida bir marta HPV bilan zararlangan. Sarviq saratoni jahon bo'yicha ayollarda to'rtinchi o'rinda turuvchi saraton bo'lib, har yili 600 000 dan ortiq yangi holat qayd etiladi. HPV 16 va 18 turlari sarviq saratonlarining 70% ni tashkil etadi.

2.2. HPV onkogenez mexanizmlari.

HPV onkogenezining markazida ikki viral onkogen oqsili — E6 va E7 — yotadi. E6 oqsilining roli: E6 onkoprotein p53 tumor suppressor oqsilining proteosomal degradatsiyasini boshqarish orqali amalga oshiriladi. E6 oqsili E6AP ubiquitin ligazasi bilan kompleks hosil qilib, p53 ni ubikvitinlaydi va proteosomada parchalaydi. Natijada: Hujayraning DNK shikastlanishiga javob mexanizmi o'chiriladi. Apoptoz yo'li bloklanadi. Mutagenlangan hujayralar elimine qilinmaydi.

Telomeraz faollashtirilib, hujayra immortallashadi.

2.3 E7 oqsilining roli.

E7 onkoprotein Retinoblastoma oqsili (pRb) bilan bog'lanib uni inaktivatsiya qiladi.

Odatda pRb E2F transkripsiya omillari bilan kompleks holida ularni inhibirleydi va hujayraning S-fazaga o'tishini to'sqinlik qiladi. E7 pRb ni ajratib, E2F ozod bo'ladi va hujayra sikli kontrolsiz davom etadi:

CDK inhibitorlari (p16INK4A) ortiqcha ekspressiyalanadi. Sentiollar duplikatsiyasida xatolik yuzaga keladi — aneuploidiaga olib keladi Mitotik spindle nosog'liqlilari paydo bo'ladi

2.4. Profilaktika va klinik ahamiyati

HPV bilan kurashda eng samarali usul — profilaktik vaktsinatsiya. Hozirda uchta vaksin mavjud: bivalent (Cervarix, HPV 16/18), to'rtvalent (Gardasil, HPV 6/11/16/18) va to'qqizvalent (Gardasil-9, HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58). To'qqizvalent vaksin sarviq saratonlarining 90% ga yaqiniga qarshi himoya beradi.

3. Epshteyn-barr virusi (EBV)

3.1. Umumiy ma'lumot va epidemiologiya

EBV (Human herpesvirus 4, HHV-4) — herpesviridae oilasiga mansub, ikki zanjirli DNK virusi. U birinchi marta 1964 yilda Epshteyn va Barr tomonidan Burkitt limfomasining hujayra liniyalarida aniqlandi. Dunyo aholisining 90-95% hayotida EBV bilan zararlanadi va virus umrbod laten holatda B-limfositlarda saqlanadi.

3.2. EBV laten dasturlari va onkogenez

Latentlik I — Burkitt limfomasi
Faqat EBNA1 oqsili ifodalanadi. EBNA1 viral genomni epichromosom sifatida saqlab, hujayra bo'linishida taqsimlanishini ta'minlaydi. Burkitt limfomasida c-MYC proto-onkogenining xromosomal translokatsiyasi t(8;14) ham muhim rol o'ynaydi.

Latentlik II — Xochjkin limfomasi va NPC
EBNA1, LMP1 va LMP2A/B oqsillari ifodalanadi. LMP1 (Latent Membrane Protein 1) EBV ning asosiy onkoproteini hisoblanadi:

LMP1 TNF-reseptorining funksional analogidir — doimiy NF-kB signalini yoqadi NF-kB faolligi antiapoptotik genlar (BCL-2, BCL-XL) ekspressiyasini oshiradi LMP1 JAK/STAT3 yo'lini ham faollashtiradi — proliferatsiya va immunosuppressiyaga olib keladi LMP2A BCR signalingini imitatsiya qilib, B-hujayralar omon qolishini ta'minlaydi

Latentlik III — immunosuppressiv bemorlarda limfomalar
9 ta EBNA va 3 ta LMP oqsillari ifodalanadi. Organ transplantatsiyasi yoki OIV/OITS bilan og'rigan bemorlarda kuzatiladi.

3.3. EBV bilan bog'liq saraton turlari

Burkitt	limfomasi	(95-100%	EBV	bilan	bog'liq)
Klassik	Xochjkin	limfomasi	(40-60%		hollarda)
Nofaringeal		karsinoma			(NPC)
EBV bilan bog'liq mide saratoni	(barcha oshqozon saraton holatlarining 10%)				
Posttransplantatsion	limfoproliferativ			kasallik	(PTLD)
Diffuz yirik B-hujayra				limfomasi	(DLBCL)

4. Hepatit B virusi (HBV)

4.1. Umumiy ma'lumot va epidemiologiya
HBV — hepadnaviridae oilasiga mansub, qisman ikki zanjirli dumaloq DNK virusi. Dunyo bo'yicha 250-296 million kishi surunkali HBV infeksiyasidan aziyat chekmoqda. Har yili 820 000 kishi HBV ga bog'liq jigar sirozi va jigar hujayra saratoni (gepatosellyulyar karsinoma, HCC) dan vafot etmoqda.

HBV parenteral yo'l, jinsiy aloqa va vertikal yo'l (ona-bola) orqali tarqaladi. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda surunkali infeksiyaga o'tish ehtimoli 90%, kattalar esa 5% dan kam hollarda surunkali kasallikka duchor bo'ladi.

4.2. HBV onkogenezi mexanizmlari

4.2.1. Xromosomal integratsiya

HBV genomi hujayra xromosomalari integratsiya bo'lib, genomik beqarorlikni keltirib chiqaradi. TERT promoter mutatsiyasi HCC da eng keng tarqalgan somatik mutatsiya hisoblanadi.

4.2.2. HBx oqsilining roli

HBV X oqsili (HBx) — virusning asosiy onkoproteini: p53 bilan bog'lanib uning apoptotik funksiyasini ingibirleydi NF-kB, Src kinaza va Ras/MAPK signallarini faollashtiradi DNA ta'mirlash mexanizmlarini buzib, genotoksik stressga hissiyotni oshiradi Mitoxondriyaga ta'sir o'tkazib, reaktiv oksigen turlarini (ROS) hosil qiladi Epigenetik o'zgarishlarni keltirib chiqaradi

Surunkali yallig'lanish fonda qayta-qayta gepatosit nekrozi va regeneratsiya sikli replikativ xatolar ehtimolini oshiradi. Sirrotik jigar zeminida HCC rivojlanish xavfi yiliga 1-5% ni tashkil etadi.

4.3. Diagnostika va profilaktika

Rekombinant gepatit B vaktsinasi (1982 yildan mavjud) eng muhim profilaktika vositasidir. Antiviral terapiya (entekavir, tenofovir) surunkali infeksiyada HCC xavfini ham kamaytiradi.

5. HPV, EBV va HBV: Qiyosiy tahlil

Ko'rsatkich	HPV
Virus oilasi	Papillomaviridae
Nukleotid turi	dsDNA (dumaloq)
Asosiy saraton turi	Sarviq saratoni
Asosiy onkoproteinlar	E6, E7
Asosiy target gen	p53, pRb
Tarqalish yo'li	Jinsiy, kontakt
Vaksin mavjudligi	Ha (HPV 9v)
Antiviral terapiya	Bevosita yo'q

HBV
Hepadnaviridae
Qisman dsDNA
Gepatosellyulyar karsinoma
HBx
p53, TERT
Parenteral, jinsiy
Ha (HBsAg)
Entekavir, Tenofovir

6.Xulosa HPV, EBV va HBV viruslari turli molekulyar mexanizmlar orqali onkogenezni keltirib chiqaradi, ammo ular o'rtasida umumiy tamoyillar ham mavjud: tumor suppressor oqsillarning ingibilanishi, proliferativ signallarning doimiy faollanishi va apoptoz mexanizmlarining buzilishi.

HPV va HBV uchun mavjud bo'lgan profilaktik vaktsinalar onkogen viruslarga qarshi kurashning eng samarali vositasi ekanligini isbotlab bo'ldi. EBV uchun hali keng qo'llaniladigan vaksin mavjud bo'lmagani holda, ushbu yo'nalish faol tadqiqot sohasiga aylangan.

Kelajakda viral onkoproteinga yo'naltirilgan kichik molekulalar, immunoterapiya va gen terapiyasi — saraton bilan kurashda yangi imkoniyatlar ochishi kutilmoqda.

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of HPV types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(6):518-527.
2. Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F55-70.
3. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(5):342-350.
4. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):757-768.
5. Macsween KF, Crawford DH. Epstein-Barr virus-recent advances. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(3):131-140.
6. Levrero M, Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016;64(1 Suppl):S84-S101.
7. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer. Geneva: WHO; 2020.