O'ZBEKISTON AHOLISIDA AAV ASOSIDAGI GEN TERAPIYASI UCHUN TO'SIQ SIFATIDA ANTI-AAV NEYTRALLOVCHI ANTITANALAR: GLOBAL SEROPREVALENS MA'LUMOTLARIGA ASOSLANGAN PROGNOZ VA KLINIK AHAMIYATI

Shuxratov Avazbek azizbek o‘g‘li

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Davolash ishi 2-fakulteti, 212A-guruh talabasi, Toshkent, O‘zbekiston.

E-mail: 06.ava1bek.06@gmail.com

Toshkent davlat tibbiyot universiteti 1-son tibbiy radiologiya kafedrasi assistanti Musulmonov Shohruh Ravshanbekovich

Annotatsiya

Adeno-assotsiatsiyalangan virus (AAV) vektorlari gen terapiyasida istiqbolli natijalar ko‘rsatmoqda, ammo bemorlarda oldindan mavjud neytrallovchi antitanalar (NAb) asosiy to‘siqlardan biridir. O‘zbekiston populyatsiyasida bu borada ma’lumotlar deyarli yo‘q. Maqsad — xalqaro tadqiqotlar asosida O‘zbekistonda AAV serotiplariga NAb tarqalish ehtimolini baholash va klinik ahamiyatini aniqlash. Global adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, NAb seroprevalensiyasi serotip va hududga qarab 30–70% gacha farq qiladi. Epidemiologik o‘xshashliklarga tayanib, O‘zbekistonda ham, ayniqsa AAV2 va AAV9 serotiplariga yuqori immunitet mavjudligi ehtimoli bor. Bu gen terapiyaga nomzod bemorlarni tanlashda oldindan immunologik skrining zarurligini ko‘rsatadi va mintaqaviy klinik strategiyalarni ishlab chiqish uchun asos bo‘ladi.

Kalit so‘zlar: *AAV vektorlari, gen terapiyasi, neytrallovchi antitanalar, seroprevalens, immunogenlik, O‘zbekiston populyatsiyasi, klinik skrining.*

Anti-AAV Neutralizing Antibodies as a Barrier to AAV-Based Gene Therapy in the Uzbek Population: Prognosis Based on Global Seroprevalence Data and Clinical Implications

Shukhratov Avazbek Azizbek ugli

Tashkent State Medical University, Faculty of General Medicine 2, Group 212A, Tashkent, Uzbekistan.

E-mail: 06.ava1bek.06@gmail.com

Supervisor: Musulmonov Shokhrukh Ravshanbekovich, Assistant, Department of Medical Radiology No. 1, Tashkent State Medical University.

Abstract

AAV vector-based gene therapies show great promise, yet pre-existing neutralizing antibodies (NAb) pose a major barrier. Data for Central Asia, especially Uzbekistan, are limited. This article aims to predict probable NAb prevalence against AAV serotypes in Uzbekistan using global data and analyze its clinical significance. A literature review shows NAb prevalence varies significantly (30–70%) by serotype and region. Based on epidemiological similarities, it is highly probable that elevated seroprevalence, particularly against AAV2 and AAV9, also exists in the Uzbek population. This necessitates mandatory pre-treatment immunological screening for candidate patients and forms a basis for developing regional clinical strategies for AAV gene therapies.

Keywords: *AAV vectors, gene therapy, neutralizing antibodies, seroprevalence, immunogenicity, Uzbekistan population, clinical screening*.

Kirish

So‘nggi o‘n yillikda AAV vektorlari asosidagi gen terapiyalari irsiy va orttirilgan kasalliklarni davolashda sezilarli yutuqlarni ko‘rsatdi. Luxturna va Zolgensma kabi AQSh FDA tomonidan tasdiqlangan preparatlar bu yondashuvning klinik amaliyotdagi real vositaga aylanganini isbotladi [8, 9]. Ammo keng joriy etishga asosiy to‘siqlardan biri bu immunologik omillar, xususan, bemorlarda oldindan mavjud bo‘lgan neytrallovchi antitanalar (NAb) hisoblanadi [10, 1].

Global seroepidemiologik tadqiqotlar NAb seroprevalensiyasi serotip va geografik hududga qarab sezilarli farqlanishini ko‘rsatadi. Bu ko‘rsatkich turli populyatsiyalarda taxminan 30% dan 75% gacha o‘zgaradi. Masalan, AAV2

yuqori seroprevalensiyaga ega bo‘lsa, AAV5 nisbatan past immunoreaktivlik bilan tavsiflanadi [1, 6, 3]. Bunday farqlar immunologik ta’sir darajasi, virusli infeksiyalar tarixi va demografik omillar bilan bog‘liq [1, 2]. Shuningdek, NAb aniqlashda ishlatiladigan (ELISA, funksional testlar kabi) metodologiyalar va belgilangan titr chegaraviy qiymatlari (masalan, 1:2–1:8) natijalarda heterogenlikni keltirib chiqaradi. Shu bois klinik sinovlarda standartlashtirilgan yondashuvlar muhim [5, 8].

Markaziy Osiyo, xususan O‘zbekiston populyatsiyasida AAV ga qarshi immun profil bo‘yicha ma’lumotlar deyarli yo‘q [3]. Epidemiologik jihatdan o‘xshash hududlarda qayd etilgan yuqori ko‘rsatkichlarga asoslanib, bu mintaqada ham sezilarli darajada oldindan mavjud immunitet bo‘lishi ehtimoli yuqori. Bu holat gen terapiya klinik sinovlarida bemorlarni to‘g‘ri tanlash, xavfsizlikni baholash va terapevtik samaradorlikni optimallashtirish jarayonlarini qiyinlashtirishi mumkin [4, 7]. Ushbu maqola global adabiyotlar tahlili orqali O‘zbekiston sharoitida AAV NAb seroprevalensiyasining ehtimoliy darajasini va klinik ahamiyatini baholashga qaratilgan konseptual yondashuvni taklif etadi [1, 2, 3, 4].

Global AAV seroprevalensiyasi tahlili

Global miqyosdagi tadqiqotlar AAVga qarshi NAb tarqalishi juda heterogen ekanligini ko‘rsatadi [1, 3, 10]. Eng muhim kuzatuv — bu serotipga bog‘liq immunoreaktivlikdir. AAV2 deyarli barcha populyatsiyalarda eng yuqori seroprevalensiyaga ega (40–80%), AAV5 esa nisbatan pastroq (30–60%) ko‘rsatkichlarni namoyon qiladi va shu bois alternativ kapsid sifatida klinik sinovlarda afzal ko‘riladi [1, 10]. AAV8 va AAV9 uchun bu ko‘rsatkich 30–75% oralig‘ida o‘zgarib turadi [8, 10]. Geografik jihatdan ham sezilarli farqlar bor: Osiyo va ayrim rivojlanayotgan mintaqalarda seroprevalensiya Yevropa yoki Shimoliy Amerikadagidan yuqoriroq qayd etilgan. Bunga tabiiy AAV infeksiyalarining keng tarqalgani va immunologik tarixning o‘ziga xosligi sabab bo‘ladi [1, 2, 3]. 2023–2025 yillardagi tadqiqotlar, masalan, Xitoy

populyatsiyasida AAV5 ga qarshi NAb 45% gacha, AAV9 ga qarshi esa kattalarda 75% gacha yetishini ko‘rsatgan [6, 2].

Immunologik mexanizm va klinik ahamiyati

NAb AAV kapsidiga bog‘lanib, vektorning hujayraga kirishini uch asosiy yo‘l bilan bloklaydi: retseptor bilan aloqani to‘sish, komplement vositachiligidagi lizis va Fc-retseptorlar orqali fagotsitoz [4]. Antitana titri 1:5 dan yuqori bo‘lgan bemorlarda transduksiya samaradorligi 90% gacha pasayadi [8]. 2025-yilgi tahlillar shuni ko‘rsatdiki, umumiy antitanalar testi ijobiy bo‘lgan namunalarning 92%i neytrallovchi faollikka ega, bu esa ELISAni dastlabki skrining vositasi sifatida qo‘llash imkonini beradi [5]. Klinik amaliyotda bu bevosita davolash natijalariga ta’sir qiladi. Masalan, gemofiliya B uchun Hemgenix (AAV5) va Duchenn mushak distrofiyasi uchun Elevidys (AAV9) faqat NAb manfiy bemorlarga buyuriladi [4, 7]. Shu bilan birga, bolalarda seroprevalensiya ancha past bo‘ladi. 6 oylikdan 3 yoshgacha bo‘lgan bolalarda AAV9 ga qarshi NAb atigi 7,7% ni tashkil etishi aniqlangan, bu esa yosh guruhini gen terapiya uchun optimal nomzodga aylantiradi [2]. Jigarga yo‘naltirilgan terapiyalarda esa, ayniqsa AAV2 ga qarshi immunitet Osiyo populyatsiyalarida 97% gacha yetishi alohida muammo tug‘diradi [3].

O‘zbekiston uchun prognoz: global ma’lumotlardan lokal ekstrapolyatsiya

Global tadqiqotlar AAV ga qarshi NAb seroprevalensiyasi 30–80% oralig‘ida ekanligini, AAV2 eng yuqori (72% gacha), AAV5 esa nisbatan pastroq (30–60%) ko‘rsatkichga ega ekanligini tasdiqlaydi [1, 8, 10]. Osiyo populyatsiyalarida o‘rtacha seroprevalensiya 47–50% atrofida bo‘lib, bu Yevropa va Shimoliy Amerikadagidan yuqoridir [3]. O‘zbekiston bo‘yicha to‘g‘ridan-to‘g‘ri ma’lumotlar mavjud bo‘lmasa-da, epidemiologik o‘xshashlikka tayanib quyidagi prognozlar ilgari surilmoqda [1, 2, 3]:

O'zbekiston uchun seroprevalensiya prognozi [1, 2, 3, 6]

AAV serotipi	Global diapazon	Osiyo (o'rtacha)	O'zbekiston uchun prognoz
AAV2	40–80%	47–50%	45–60%
AAV5	30–60%	35–40%	30–45%
AAV8	30–70%	35–50%	35–50%
AAV9	35–75%	40–55%	40–55%

Prognozga ko‘ra, O‘zbekistonda ayniqsa AAV2 va AAV9 serotiplariga qarshi NAb yuqori bo‘lishi ehtimoli katta [2, 3]. Agar bu tasdiqlansa, gen terapiyaga nomzod bemorlarning 40–60%i birinchi navbatdagi AAV vektorlari bilan davolanish uchun yaroqsiz bo‘lishi mumkin [4, 7]. Yuqori NAb ehtimoli bo‘lgan guruhlarga: yoshi kattalar (yosh oshgani sari tabiiy infeksiya ehtimoli ortadi), jigarga yo‘naltirilgan terapiya nomzodlari (Kupffer hujayralari orqali opsonizatsiya tufayli) va yuqumli kasalliklarga ko‘p ta’sir ko‘rsatgan hududlar aholisi kiradi [2, 3, 4, 8].

Xulosa

Ushbu maqolada AAV asosidagi gen terapiyalarining eng jiddiy to'siqlaridan biri — oldindan mavjud neytrallovchi antitanalar muammosi O'zbekiston kontekstida tahlil qilindi. Global ma'lumotlarga ko'ra, AAV ga qarshi immunitet serotip va hududga qarab 30% dan 80% gacha o'zgaradi, Osiyo populyatsiyalarida esa bu ko'rsatkich Yevropa va Shimoliy Amerikaga nisbatan yuqoriroq [1, 3].

O'zbekiston bo'yicha to'g'ridan-to'g'ri ma'lumotlar mavjud emas, ammo mintaqaviy o'xshashlikdan kelib chiqib, mamlakatimizda AAV2 va AAV9 serotiplariga qarshi seroprevalensiya yuqori ekanligi ehtimoli katta. Agar bu prognoz tasdiqlansa, gen terapiyaga nomzod bemorlarning 40–60%i birinchi navbatdagi davolanish uchun yaroqsiz bo'lishi mumkin [4, 7]. Bu esa davolashdan oldin har bir bemorni sinchkovlik bilan tekshirish zarurligini ko'rsatadi.

Shu sababli, O'zbekistonda pilot seroprevalensiya tadqiqotini o'tkazish va ELISA asosidagi skrining tizimini joriy etish muhim amaliy qadam sifatida taklif qilinadi.

Bu gen terapiya dasturlarini mintaqaviy dalillarga asoslab, bemorlarga individual yondashish imkonini beradi.

Xulosa qilib aytganda, oldindan mavjud immunitetni baholash — gen terapiyani O'zbekistonda xavfsiz va samarali joriy etish yo'lidagi eng zarur qadamdir.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. **Chhabra A.** et al. Global seroprevalence of neutralizing antibodies against adeno-associated virus serotypes used for human gene therapies. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 2024; 32(3): 101273.
2. **Henry B.M.** Global meta-analysis of anti-AAV neutralizing antibody seroprevalence: implications for gene therapy eligibility. *ASGCT 28th Annual Meeting*, 2025; Abstract 458.
3. **Iroanya G.I.** et al. Pre-Existing Anti-Adeno-Associated Virus Immunity in Gene Therapy: Mechanisms, Challenges, and Potential Solutions. *Human Gene Therapy*, 2025; 36(23-24): 1463-1480.
4. **Li C.** et al. Pre-existing Anti-AAV9 antibodies in the Chinese healthy and rare disease populations: implications for gene therapy. *Journal of Clinical Virology*, 2025; 354: 199549.
5. **Mingozzi F., High K.A.** Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood*, 2013; 122(1): 23-36.
6. **Qin X.** et al. Prevalence of Neutralizing Antibodies Against AAV Serotypes 2 and 9 in Healthy Participants from Multiple Centers Across China and Patients with DMD/BMD. *Human Gene Therapy*, 2024; 35(23-24): 969-977.
7. **Somanathan S.** et al. Binding and neutralizing anti-AAV antibodies: detection and implications for rAAV-mediated gene therapy. *Molecular Therapy*, 2023; 31(3): 616-630.
8. **TAb vs NAb comparative analysis.** Comparative Analysis of Total Antibody Titer and Neutralizing Antibody Titer: Correlation and Implications for AAV-Based Gene Therapies. *ESGCT 2025*.

9. **Colella P.** et al. Emerging issues in AAV-mediated in vivo gene therapy. *Molecular Therapy - Methods & Clinical Development*, 2018; 8: 87-104.
10. **Calcedo R.** et al. Worldwide epidemiology of neutralizing antibodies to adeno-associated viruses. *Journal of Infectious Diseases*, 2009; 199(3): 381-390