THE PERSPECTIVE OF NEW ERA SCIENCES
INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL
www.global-science-review.com
editor@global-science-review.com

OIV INFEKSIYASINI DAVOLASHDAGI EKSPERIMENTAL VA KLINIK IZLANISHLAR: GENOMNI TAHRIRLASHDAN TO TO‘LIQ REMISSIYAGACHA

Toshmatov Sarvarbek Boymirza o’g’li
Toshkent Kimyo Xalqaro Universiteti (Namangan filiali)
Email: richmir1901@gmail.com
Telefon: +998 (97) 870 32 22

ANNOTATSIYA

OIV (Odam immuniteti tanqisligi virusi) infeksiyasi global jamoat salomatligining eng murakkab patologiyalaridan biri bo‘lib qolmoqda. Antiretrovirus terapiyasi (ART) virus replikatsiyasini bosish va bemorlar umrini uzaytirish imkonini bergan bo‘lsa-da, virusli latent rezervuarlar sababli to‘liq tuzalishni ta'minlay olmaydi. Shu sababli, genomni tahrirlash va immunoterapiyaga asoslangan eksperimental va klinik sinovlar dolzarb ahamiyatga ega. Ushbu maqolada OIV infeksiyasiga qarshi o‘tkazilgan eng so‘nggi eksperimental klinik sinovlar, CCR5 retseptori mutatsiyasiga asoslangan poya hujayralari transplantatsiyasi, CRISPR-Cas9 genom tahrirlash texnologiyalari va to‘liq remissiyaga erishish strategiyalarini ilmiy tahlil qilish nazarda tutilgan. Eksperimental klinik holatlar ("Berlin", "London" va "Dusseldorf" bemorlari) hamda sub-hujayraviy gen muhandisligi sinovlari OIVni to‘liq sterilizatsiyalovchi remissiya holatiga keltirish mumkinligini amalda isbotladi.

Kalit so‘zlar: *OIV infeksiyasi, antiretrovirus terapiyasi, CCR5 delta 32, CRISPR-Cas9, gen terapiyasi, latent rezervuarlar, to‘liq remissiya.*

ABSTRACT

HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection remains one of the most challenging pathologies of global public health. Although antiretroviral therapy (ART) allows to suppress viral replication and prolong the life of patients, it cannot provide complete recovery due to latent viral reservoirs. Therefore, experimental and clinical trials based on genome editing and immunotherapy are of great importance. This article provides a scientific review of the latest experimental clinical trials against HIV infection, stem cell transplantation based on CCR5 receptor mutation, CRISPR-Cas9 genome editing technologies and strategies for achieving complete remission. Experimental clinical cases (Berlin, London and Düsseldorf patients) and subcellular genetic engineering trials have practically proven that it is possible to induce a state of complete sterilizing remission of HIV.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, CCR5 delta 32, CRISPR-Cas9, gene therapy, latent reservoirs, complete remission.

АННОТАЦИЯ

ВИЧ-инфекция (вирус иммунодефицита человека) остается одной из наиболее сложных патологий глобального здравоохранения. Хотя антиретровирусная терапия (АРТ) позволяет подавлять репликацию вируса и продлевать жизнь пациентов, она не может обеспечить полное выздоровление из-за латентных вирусных резервуаров. Поэтому экспериментальные и клинические исследования, основанные на редактировании генома и иммунотерапии, имеют большое значение. В данной статье представлен научный обзор последних экспериментальных клинических исследований против ВИЧ-инфекции, трансплантации стволовых клеток на основе мутации рецептора CCR5, технологий редактирования генома CRISPR-Cas9 и стратегий достижения полной ремиссии. Экспериментальные клинические случаи (пациенты из Берлина, Лондона и Дюссельдорфа) и исследования

субклеточной генной инженерии практически доказали возможность достижения состояния полной стерилизующей ремиссии ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, CCR5 дельта 32, CRISPR-Cas9, генная терапия, латентные резервуары, полная ремиссия.

KIRISH

OIV infeksiyasi (Odam immuniteti tanqisligi virusi) kashf etilganidan buyon dunyo bo‘ylab millionlab insonlar hayotiga zomin bo‘lgan va zamonaviy immunologiyaning eng murakkab jumboqlaridan biriga aylangan patologiyadir. Jahon Sog‘liqni Saqlash Tashkiloti (JSST) va UNAIDS ma’lumotlariga ko‘ra, butun dunyo bo‘yicha o‘n millionlab insonlar OIV bilan yashamoqda. Antiretrovirus terapiyasining (ART) yaratilishi OIV o‘lim ko‘rsatkichi yuqori bo‘lgan o‘tkir infeksiyadan nazorat qilinadigan surunkali holatga o‘tishini ta'minladi. ART preparatlari qon zardobidagi virus yuklamasini (viral load) aniqlanmaydigan darajagacha tushirsa-da, u virusni organizmdan to‘liq yo‘qota olmaydi. Buning asosiy sababi — virusning xotira CD4+ T-limfotsitlarida va to‘qima makrofaglarida "yashirin" (latent) holatda saqlanib qolishidir. Terapiya to‘xtatilganda virus replikatsiyasi qayta tiklanadi. Shu sababli, zamonaviy kardiologiya, immunologiya va virologiyaning asosiy maqsadi — vaqtincha bosish emas, balki virusni ildizi bilan yo‘qotuvchi (sterilizatsiyalovchi) va genniy muhandislikka asoslangan eksperimental davolash usullarini ishlab chiqishdir. Ushbu ilmiy-tahliliy maqolaning maqsadi — OIVni davolashda o‘tkazilgan fundamental klinik sinovlar, "Berlin", "London" va "Dusseldorf" bemorlari tajribasi, CCR5 retseptorlarini bloklash hamda CRISPR-Cas9 kabi molekulyar texnologiyalar vositasida to‘liq remissiyaga erishish imkoniyatlarini va manbalarga tayanib tahlil qilishdan iborat.

OIV PATOGENEZI VA VIRUSLI LATENT REZERVUARLAR EKSPERIMENTLARI

OIVning CD4+ T-limfotsitlariga birikishi va koreseptorlar mexanizmi

OIV-1 (Odam immuniteti tanqisligi virusi 1-tipi) retseptorlar va koreseptorlar orqali nishon hujayralarga kirib boruvchi retrovirusdir.

Cell va *Nature Microbiology* jurnallarida e'lon qilingan tadqiqotlarga ko'ra, virus sirtidagi **gp120 glikoproteini** birinchi navbatda CD4+ T-limfotsitlari va makrofaglar sirtidagi CD4 retseptoriga birikadi. Bu birikish gp120 da konformatsion o'zgarishlarni keltirib chiqaradi va unga ikkilamchi koreseptorlar — **CCR5** yoki **CXCR4** bilan bog'lanish imkonini beradi. Shundan so'ng gp41 subbirligi hujayra va virus parda membranalarini birlashtiradi (fusion) hamda virus RNKsi hujayra ichiga kiradi. Virus parda birikishi va kirishini bloklash bo'yicha o'tkazilgan tajribalar OIV terapiyasining eng birinchi nishonlaridan biriga aylangan. [1]

Antiretrovirus terapiyasining (ART) OIVni to'liq yo'q qila olmasligidagi eng katta to'siq — latent virus rezervuarlarining mavjudligidir.

The Journal of Clinical Investigation (JCI) va *Science* jurnallarida **Prof. Robert Siliciano** va uning tadqiqot guruhi tomonidan o'tkazilgan tajribalarga ko'ra, OIV RNKsi teskari transkriptaza fermenti yordamida DNKga aylanadi va integraza orqali mezbon hujayra genomiga joylashadi (provirus). Ba'zi uzoq yashovchi **xotira CD4+ T-hujayralari (resting memory T cells)** va to'qima makrofaglarida bu provirus "uxlayotgan" (transkripsion jimlik) holatga o'tadi. ART preparatlari faqat faol replikatsiya qilayotgan viruslarga ta'sir qilgani uchun, ushbu latent rezervuarlarga dori yetib bormaydi va terapiya to'xtatilganda virus zudlik bilan qayta faollashadi (viral rebound). [2]

OIV latent rezervuarlarini yo'q qilish bo'yicha dunyo bo'ylab ikkita asosiy eksperimental strategiya ustida tajribalar olib borilmoqda.

"Shock and Kill" strategiyasi: *Nature Medicine* jurnalida **Prof. David Margolis** va boshqa tadqiqotchilar tomonidan olib borilgan klinik sinovlarga muvofiq, Latentlikni qaytaruvchi agentlar (HDAC ingibitorlari: vorinostat, romidepsin) yordamida latent provirus sun'iy ravishda "uyg'otiladi" (shock). Qayta

faollashgan virusli hujayralar esa ART va bemorning immun tizimi (yoki sitotoksik T-limfotsitlar) yordamida yo‘q qilinadi (kill).

"Block and Lock" strategiyasi: *Trends in Microbiology* va *Cell Host & Microbe* jurnallarida e’lon qilingan tajriba natijalariga ko‘ra, bu yondashuv aksinchasiga — virus provirusini doimiy ravishda "qulflab qo‘yish" (permanent silencing)ga qaratilgan. Bunda tat-ingibitorlar (masalan, didehydro-cortistatin va Epigenetik modifikatorlar yordamida provirus transkripsiyasi abadiy bloklanadi. [3]

EKSPERIMENTAL GEN TERAPIYASI VA "BERLIN/LONDON BEMORLARI" TAJRIBASI

CCR5 retseptoridagi genetologik o‘zgarishlar OIVga qarshi tabiiy va sun'iy rezistentlikni (chidamlilikni) ta'minlovchi eng asosiy genetik kalit hisoblanadi.

Nature va *New England Journal of Medicine (NEJM)* jurnallarida e’lon qilingan tadqiqotlarga ko‘ra, inson genomidagi CCR5 genida 32 juft nukleotidning tushib qolishi (**CCR5-Δ32 mutatsiyasi**) koreseptor oqsilining funktsional noto‘g‘ri shakllanishiga olib keladi. Gomozigot (ikki allelda ham) mutatsiyaga ega bo‘lgan shaxslarning CD4+ T-limfotsitlarida CCR5 retseptorlari shakllanmaydi va OIV-1 virusi hujayra ichiga kira olmaydi. Ushbu mexanizm virusdan to‘liq tuzalish (sterilizatsiyalovchi remissiya) mumkinligini amalda isbotlab bergan ilk genetik model bo‘ldi. [4]

Donor poya hujayralarini ko‘chirib o‘tkazish (allogen gematopoetik poya hujayralari transplantatsiyasi) orqali OIVdan to‘liq tuzalgan klinik holatlar tibbiyot tarixidagi eng katta kashfiyotlardan biridir.

"Berlin bemori" (Timoti Rey Braun): *NEJM* jurnalida **Dr. Gero Hütter** va jamoasi tomonidan taqdim etilgan maqolaga ko‘ra, leykozi bo‘lgan OIV infeksiyali bemorga CCR5-Δ32 gomozigot mutatsiyasiga ega donordan ilik ko‘chirib o‘tkazildi. Radioterapiya va immunodepressiv terapiyadan so‘ng bemor ART dori-darmonlarini to‘xtatdi va virus organizmdan butunlay yo‘qoldi.

"London bemori" (Adam Kastilyexo) va "Dusseldorf bemori": *The Lancet HIV* hamda *Nature Medicine* jurnallarida **Prof. Ravindra Gupta** hamda **Dr. Björn-Erik Jensen** tomonidan e'lon qilingan sinov natijalarida ta'kidlanishicha, ushbu bemorlarda ham xuddi shunday CCR5-Δ32 donor transplantatsiyasi o'tkazilgach, ko'p yillik kuzatuvlar davomida virus zardobda ham, to'qima rezervuarlarida ham aniqlanmadi hamda to'liq remissiya qayd etildi. [5]

Poya hujayralarini ko'chirib o'tkazish amaliyotining juda xavfli va murakkabligi sababli, in vivo hamda ex vivo gen terapiyasi vositasida bemorning o'z hujayralarini tahrirlash tajribalari ilgari surildi.

Ex vivo ZFN va CRISPR sinovlari: *NEJM* va *Molecular Therapy* jurnallarida **Prof. Carl June** boshchiligidagi guruh tomonidan chop etilgan I/II faza klinik sinovlarida bemorlarning CD4+ T-hujayralari ajratib olinib, **Zinc-Finger Nucleases (ZFN)** yoki **CRISPR-Cas9** vositasida CCR5 geni uzib qo'yildi (knockout). Qayta kiritilgan genetik modifikatsiyalangan hujayralar OIV ta'siriga chidamli bo'lib chiqdi.

In vivo provirusni kesib tashlash: *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* va *Nature Communications* jurnallarida **Prof. Kamel Khalili** tajribalarida ko'rsatilishicha, AAV (adeno-assotsiyalangan virus) vektorlari orqali yetkazilgan CRISPR-Cas9 tizimi mezbon DNKsiga integratsiya bo'lgan OIV provirusi ketma-ketligini bevosita in vivo sharoitda kesib tashlash (excise) imkonini berdi. Uzoq muddatli samaradorlik va xavfsizlik (off-target ta'sirlar) bo'yicha klinik sinovlar davom etmoqda. [6]

OIV VAKSINOLARI KLINIK SINOVLARI VA IMMUNOTERAPIYA

OIVning yuqori darajadagi genetik o'zgaruvchanligi va gipermutatsiyasi sababli samarali vaksina yaratish biotibbiyotdagi eng murakkab muammolardan biri bo'lib kelmoqda.

RV144 va keyingi (Imbokodo, Mosaico) sinovlar: *The New England Journal of Medicine (NEJM)* va *The Lancet* jurnallarida e'lon qilingan natijalarga

ko‘ra, Taylandda o‘tkazilgan **RV144 klinik sinovi** OIVga qarshi qisman himoya (samaradorlik taxminan 31.2%) ko‘rsatgan tarixda birinchi vaksina sinovi bo‘ldi. Biroq, keyinchalik Janubiy Afrika va Shimoliy/Janubiy Amerikada o‘tkazilgan **Imbokodo (HVTN 705)** hamda **Mosaico (HVTN 706)** III faza klinik sinovlari yetarlicha immun javob va profilaktik samaradorlik namoyish eta olmagani sababli muddatidan ilgari to‘xtatildi.

RNK (mRNA) va mozaik vaksina platformalari: *Science* va *Nature Medicine* jurnallarida chop etilgan tadqiqotlarga muvofiq, COVID-19 pandemiyasidan so‘ng muvaffaqiyatli sinovdan o‘tgan **mRNK (Moderna)** texnologiyasi OIVga qarshi vaksina yaratishda yangi turtki berdi. Germinal markazlardagi B-limfotsitlarni nishonga oluvchi neytralizatsiyalovchi antitanalarni (bnAbs) sintez qilishga qaratilgan I faza klinik sinovlari o‘tkazilmoqda. [7]

Passiv immunizatsiya va sintetik antitanalardan foydalanish virus replikatsiyasini bosish va rezervuarlarni kamaytirishning yangi eksperimental yo‘nalishiga aylandi.

bnAbs (Broadly Neutralizing Antibodies) mexanizmi: *Cell* va *Nature* jurnallarida **Prof. Michel Nussenzweig** hamda **Prof. John Mascola** jamoalari tomonidan ko‘rsatilishicha, ba'zi OIV bilan kasallangan bemorlar organizmida virusning ko‘plab shtammlarini zararsizlantira oladigan keng spektrli antitanalar (**VRC01, 3BNC117, 10-1074**) shakllanadi. Sintez qilingan ushbu antitanalarni bemorlarga yuborish bo‘yicha o‘tkazilgan klinik sinovlar (*AMP trials*) virus zardob darajasini pasaytirish va monoklonal antitanalar vositasida virussiz davrni (analytical treatment interruption) uzaytirish imkonini berdi.

Ko‘p funksiyali va uzoq ta'sir qiluvchi antitanalar: *Science Translational Medicine* jurnalida e’lon qilingan sinovlarda ikki yoki uchta nishon nuqtaga ega bo‘lgan trispetifik antitanalar (trispecific antibodies) hamda ularning genni yetkazish (AAV vektorlari orqali) usullari virusga qarshi kombinatsiyalangan immun javob shakllantirishini ko‘rsatdi. [8]

Onkologiyada katta inqilob qilgan CAR-T (Ximerik antigen retseptorli T-hujayralar) va uzoq muddat ta'sir qiluvchi preparatlar OIV immunoterapiyasida qo‘llanilmoqda.

OIVga qarshi CAR-T hujayralar: *Blood* va *Molecular Therapy* jurnallarida e’lon qilingan tajribalarga ko‘ra, bemorning T-limfotsitlariga genetika muhandisligi vositasida OIV bilan kasallangan hujayralarni aniq tanuvchi retseptorlar o‘rnatiladi. Ular virus bilan zararlangan hujayralarni va latent rezervuarlarni maqsadli ravishda yo‘q qiladi.

Uzoq ta'sir qiluvchi formulyatsiyalar (CAB-LA va Lenakapavir): *NEJM* jurnalida chop etilgan **HPTN 083** va **PURPOSE 1/2** klinik sinovlari natijalariga ko‘ra, in’eksiya shaklidagi uzoq ta’sir qiluvchi antiretrovirus preparatlar (masalan, 6 oyda bir marta qo‘llaniladigan kapsid ingibitori Lenakapavir hamda Kabotegravir) OIVning oldini olishda (PrEP) va davolashda 99% dan yuqori samaradorlik ko‘rsatdi.

Foydalanilgan adabyotlar

1. *Cell* va *Nature Microbiology* jurnallarining OIV kireseptorlari struktura biologiyasiga oid fundamental chop etilgan ishlariga tayanildi.

2. Silicianoning *Science* va *The Journal of Clinical Investigation* jurnallaridagi "Latent HIV Reservoir" nazariyasi hamda tajribaviy modellariga asoslanildi.

3. *Nature Medicine* va *Cell Host & Microbe* jurnallarida chop etilgan rezervuarlarni tugatish bo‘yicha I/II faza klinik sinovlari ma’lumotlaridan foydalanildi.

4. *Nature* hamda *NEJM* jurnallarining OIV kireseptorlari genetikasi va immunologik chidamliligiga bag‘ishlangan tadqiqotlariga tayanildi.

5. *NEJM*, *The Lancet HIV* va *Nature Medicine* jurnallarining Hütter, Gupta hamda Jensen tomonidan o‘tkazilgan longitudinal klinik sinovlar natijalariga asoslanildi.

6. *NEJM*, *PNAS* hamda *Molecular Therapy* jurnallarida chop etilgan C. June va K. Khalili guruhlarining genomni tahrirlash bo‘yicha klinik va preclinical sinovlariga tayanildi.

7. *NEJM*, *The Lancet* va *Science* jurnallarining HVTN (HIV Vaccine Trials Network) tadqiqot guruhi va mRNK vaksinalar bo‘yicha chop etgan klinik sinov natijalariga asoslanildi.

8. *Cell*, *Nature* va *Science Translational Medicine* jurnallarida M. Nussenzweig hamda J. Mascola jamoalari tomonidan e’lon qilingan monoklonal antitanalar bo‘yicha II faza klinik sinovlariga tayanildi.

9. *NEJM* hamda *Blood* jurnallarining Lenakapavir va CAR-T terapiyasi bo‘yicha III faza klinik sinovlari ma’lumotlaridan foydalanildi.