Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 3, Issue 6, 2024 Traditional Medicine

ADENOZIN A1 RESEPTORLARINING O‘SMANI DAVOLASHDAGI AHAMIYATI

Ibrohimjon Rahmonovich Asqarov
Andijon davlat universiteti Kimyo fanlari doktori, Kimyo kafedrasi professori, O'zbekiston Respublikasida xizmat ko'rsatgan ixtirochi, O'zbekiston "TABOBAT" Akademiyasi raisi
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330

Irodaxon Yusupovna Mamatova
Andijon davlat tibbiyot instituti Biologik kimyo kafedrasi mudiri, Kimyo fanlari doktori,professor
https://orcid.org/0009-0003-0675-994X

Gulasal Madaminova
Andijon davlat tibbiyot instituti Biolog kimyo kafedrasi assistenti
https://orcid.org/0009-0009-0643-9747

Zafarbek Abdujalilovich Mamajanov
Andijon davlat tibbiyot instituti Anatomiya va klinik kafedrasi dotsenti , tibbiyot fanlari nomzodi
https://orcid.org/0009-0009-9853-2737
E-mail: mamajonovzafar374@gmail.com

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.463

Kalit so'zlar:
Adenozin A1 reseptori, o‘sma, proliferasiya, apoptoz, immun javob

Annotatsiya

Ushbu ishda adenozin A1 reseptorlarining o‘sma jarayonlaridagi roli va ularni davolash maqsadida potensial terapevtik nishon sifatida qo‘llash imkoniyatlari tahlil qilingan. Adenozin A1 reseptorlari purinergik reseptorlar turkumiga kiradi va turli xil biologik jarayonlarni, jumladan, hujayra proliferasiyasi, apoptoz va immun javobni boshqarishda ishtirok etadi. Maqolada ushbu reseptorlarning o‘sma hujayralari va immun tizimi elementlari bilan o‘zaro ta'siri, ularning angiogenez va o‘sma mikromuhitiga ta'siri ilmiy manbalar asosida yoritilgan. Shuningdek, A1 reseptorlarining agonist va antagonistlaridan foydalanish orqali o‘sma o‘sishini to‘xtatish yoki susaytirish imkoniyatlari tahlil qilingan. Tadqiqot natijalari adenozin A1 reseptorlari onkologik kasalliklar terapiyasida muhim va istiqbolli yo‘nalish ekanini ko‘rsatadi.

Havola uchun

Asqarov , I. R., Mamatova, I. Y., Madaminova, G. ., & Mamajanov , Z. A. ADENOZIN A1 RESEPTORLARINING O‘SMANI DAVOLASHDAGI AHAMIYATI. Tovarlar Kimyosi Va Xalq Tabobati Jurnali, 3(6). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol3.iss6.2024.463

Kirish. Butun dunyoda rak kasalligi o‘limning asosiy sabablaridan biri bo‘lib qolmoqda, u nazoratsiz hujayralar ko‘payishi va metastazlanish qobiliyati bilan tavsiflanadi. An'anaviy davolash usullari jarrohlik, kimyoterapiya va nur terapiyasini o‘z ichiga oladi, ammo immunoterapiya, ya'ni bemorning immunitet tizimini rakka qarshi kurashishga yo‘naltirish orqali davolashning istiqbolli usuli sifatida paydo bo‘ldi.

Adenozin, purin nukleozidi, hujayra energiyasi almashinuvi va signal berishda muhim rol o‘ynaydi. Hujayradan tashqari adenozin to‘rtta G-oqsilga bog‘langan reseptorlar (GPCRs) bilan o‘zaro ta'sir qiladi: A1, A2A, A2B va A3, bu esa yallig‘lanish,neyrotransmissiya va immunitet reaksiyalarini o‘z ichiga olgan keng ko‘lamli fiziologik va patologik jarayonlarga ta'sir qiladi[1].

O‘sma mikromuhiti (TME) ko‘pincha gipoksiya va hujayra stressi tufayli adenozinning yuqori darajasi bilan tavsiflanadi. Bu adenozin immunosupressiv ta'sir ko‘rsatishi mumkin, shu orqali

o‘sma o‘sishiga yordam beradi va samarali rakka qarshi immunitet rivojlanishiga to‘sqinlik qiladi, bu asosan A2A va A2B reseptorlarining faollashuvi orqali amalga oshadi [2].

Ushbu hisobotda adenozin A1 reseptoriga (A1AR) va uning o‘smani davolash kontekstidagi ahamiyatiga e'tibor qaratiladi. A2A va A2B reseptorlari rak bilan bog‘liq immunosupressiyada yaxshi o‘rganilgan bo‘lsa-da, A1ARning o‘sma rivojlanishidagi roli murakkabroq va kamroq aniqlangan, mavjud dalillar esa o‘smaning muayyan turiga qarab ham pro- hamda anti-o‘sma faolligini ko‘rsatadi [3].Turli xil o‘sma kontekstlarida A1AR signallarining aniq mexanizmlarini chuqur tushunish uni terapevtik nishon sifatida o‘rganish uchun muhimdir.

Ushbu hisobotning maqsadi adenozin A1 reseptorlarining rakdagi roli bo‘yicha mavjud ilmiy bilimlarning har tomonlama tahlilini taqdim etishdan iborat, bu turli xil o‘smalardagi ularning ekspressiyasi, o‘sma hujayralari va o‘sma mikromuhitiga ta'sir ko‘rsatish mexanizmlari, terapevtik nishon sifatidagi salohiyati va ushbu sohadagi klinikagacha va klinik tadqiqotlarning hozirgi holatini o‘z ichiga oladi. Muhokama qilingan ma'lumotlar A1ARni o‘smani davolashning yangi va samarali strategiyalarini ishlab chiqishdagi ahamiyatini baholash uchun muhim ahamiyatga ega bo‘ladi.

Adenozin A1 reseptorlarining o‘smadagi roli

Tadqiqotlar turli xil o‘sma to‘qimalarida normal to‘qimalarga nisbatan A1AR ekspressiya darajasining o‘zgarishini ko‘rsatdi. Xususan, tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, o‘pka o‘sma to‘qimasida qo‘shni normal to‘qimalarga nisbatan A1AR ekspressiyasi sezilarli darajada oshgan [4] Bu A1ARning o‘pka raki rivojlanishi yoki progressiyasida potensial rolini ko‘rsatadi(1-jadval).

Shu kabi, A1R adenozin reseptorlarining asosiy kichik turi sifatida aniqlangan va buyrak hujayrali karsinoma (RCC) hujayralarida ekspressiyasi oshgan [5]. Ushbu natija A1ARning RCC biologiyasida potensial ishtirokini ko‘rsatadi.

Aksincha, A1AR oqsilining turli xil to‘qimalardagi va turli xil o‘sma sharoitlaridagi aniq ekspressiya namunalari hali to‘liq tushunilmagan. A1ARni kodlovchi ADORA1 geni, ayniqsa, buyrak karsinomasida yuqori ekspressiyani ko‘rsatadi [12].

Bundan tashqari, ayrim tadqiqotlar ko‘krak bezi saratonining muayyan hujayra liniyalarida A1 reseptorlarining ekspressiyasi oshganini xabar qildi [13]. Bu A1ARning ko‘krak bezi saratonining muayyan kichik turlarida potensial rolini ko‘rsatadi.

Turli xil rak turlarida A1AR ekspressiyasining kuzatilgan o‘zgarishlari uning o‘sma rivojlanishidagi roli o‘smaga xos bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi. O‘pka va buyrak rakida ekspressiyaning oshishi bu kontekstlarda pro-o‘sma funksiyasini taklif qilishi mumkin, ko‘krak bezi saratoni liniyalarida esa uning aniq ta'sirini aniqlash uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarur. Barcha rak turlarida A1AR ekspressiya profillarining hozirgi to‘liq tushunchasining yo‘qligi ushbu sohada kengroq va maqsadli tadqiqotlar zarurligini ta'kidlaydi.

A1 Reseptorlarining faollashuvi yoki ingibirlanishi o‘sma hujayralarining ko‘payishi va yashab qolishiga ta'sir qilish mexanizmlari A549 o‘pka raki hujayralarida A1AR antagonisti bilan davolash hujayralar o‘sishining ingibirlanishiga va apoptozning induksiyasiga olib keldi, bu apoptoz signal yo‘lidagi asosiy fermentlar bo‘lgan 3 va 7 kaspazalar faolligining oshishi bilan birga kechdi. Bu A1AR faollashuvi o‘pka raki hujayralarining yashab qolishiga yordam berishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Shu kabi, KYSE-30 va YM-1 qizilo‘ngach raki hujayra liniyalarida A1AR antagonisti DPCPX hujayralarning ko‘payishini sezilarli darajada kamaytirdi va 3/7 kaspazalarning faollashuvi orqali apoptozni induksiya qildi [14]. Ushbu natija A1AR signallari qizilo‘ngach raki hujayralarining yashab qolishiga yordam berishi mumkinligi haqidagi fikrni yanada qo‘llab-quvvatlaydi.

1-jadval

Turli xil rak turlarida adenozin A1 reseptorining roli

Rak Turi	A1AR Ekspressiya Darajasi (normal to‘qimaga nisbatan)	A1AR Faollashuvining Ta'siri	A1AR Ingibirlanishining Ta'siri	Metastazlanish/ Angiogenezdagi Roli	O‘sma Mikromuhitidagi Immun Hujayralari Bilan O‘zaro Ta'siri
Buyrak Hujayrali Karsinoma (RCC)	Oshgan [5]	Hujayralarning yashab qolishiga yordam beradi, migrasiyani rag‘batlantirishi mumkin [5]	O‘sishning ingibirlanishi, apoptoz, migrasiyaning ingibirlanishi [5]	Migrasiyani rag‘batlantirishi mumkin [5]	Aniqlanmagan
O‘pka Raki	Oshgan [6]	Hujayralarning yashab qolishiga yordam beradi [6]	O‘sishning ingibirlanishi, apoptoz [6]	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
Qizilo‘ngach Raki	Ekspressiya mavjud [7]	Hujayralarning yashab qolishiga yordam beradi [7]	O‘sishning ingibirlanishi, apoptoz [7]	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
Ko‘krak Bezi Saratoni	Muayyan liniyalarda oshgan [8]	Hujayralarning yashab qolishiga yordam berishi, apoptozni kamaytirishi mumkin [8]	Apoptozni rag‘batlantirishi, o‘sishni ingibirlashi mumkin [8]	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
Glioblastoma	Ekspressiya mavjud [9]	O‘sma o‘sishining ingibirlanishi (mikrogliya orqali) [9]	O‘sma o‘sishining kuchayishi [9]	Aniqlanmagan	O‘sma o‘sishini ingibirlovchi mikrogliya faolligini rag‘batlantiradi [9]
Melanoma	Ekspressiya mavjud [10]	Angiogenezni rag‘batlantiradi [10]	Aniqlanmagan	Angiogenezni rag‘batlantiradi [10]	Aniqlanmagan
Makrofaglar (Umumiy)	Ekspressiya mavjud [11]	Yallig‘lanishga qarshi faollikning kamayishi (TNFα, NO ishlab chiqarilishining ingibirlanishi) [11]	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan	Yallig‘lanishga qarshi faollikni kamaytiradi [11]

A1R antagonisti DPCPX shuningdek, in vitro sharoitida RCC hujayralarining ko‘payishini va in vivo sharoitida o‘sma o‘sishini ingibirlash qobiliyatini ko‘rsatdi. Bundan tashqari, u RCC hujayralarida apoptozni rag‘batlantirdi va S fazasida hujayra siklining to‘xtab qolishini keltirib chiqardi [14]. Ushbu natijalar A1ARning RCCda yashab qolishdagi potensial rolini yanada mustahkamlaydi.

Biroq, A1ARning rakdagi roli doimo yashab qolishni qo‘llab-quvvatlamaydi. Ko‘krak bezi saratonining ayrim hujayra liniyalarida A1R agonistlari hujayralarning yashovchanligini oshirishi va apoptozni kamaytirishi ko‘rsatilgan, antagonistlar esa P53 va kaspazalar ekspressiyasini oshirish orqali teskari ta'sir ko‘rsatgan [15]. Bu ko‘krak bezi saratonida A1ARning murakkabroq va potensial kontekstga bog‘liq rolini ko‘rsatadi.

Qizig‘i shundaki, glioblastomada funksional A1ARning o‘chirilishi miya o‘smasining o‘sishining kuchayishiga olib keldi, bu esa A1AR signallari odatda glioblastoma o‘sishiga to‘sqinlik qilishini ko‘rsatadi. Bu ta'sir o‘sma bilan bog‘liq mikroglial hujayralar tomonidan amalga oshirilishi ko‘rinadi [16].

A1AR o‘sma hujayralarining ko‘payishi va yashab qolishiga turli xil ta'sir ko‘rsatadi, bu o‘smaning muayyan turiga bog‘liq. O‘pka, qizilo‘ngach va buyrak rakida uning faollashuvi hujayralarning yashab qolishiga yordam beradi, bu antagonistlarning ingibitor ta'siri bilan tasdiqlanadi. Biroq, ko‘krak bezi saratonida rol murakkabroq bo‘lib, agonistlar ham, antagonistlar ham turli xil ta'sirlarni ko‘rsatadi. Glioblastomada A1AR signallarining immun hujayralari faolligini modulyasiya qilish orqali o‘sma o‘sishini ingibirlashi haqidagi noyob natija A1ARning o‘sma progressiyasiga bilvosita, ammo muhim ta'sir ko‘rsatishini ta'kidlaydi. Ushbu turli xil mexanizmlar A1ARning o‘sma rivojlanishidagi rolini to‘liq tushunish uchun muayyan o‘sma turlarida batafsil tadqiqotlar zarurligini ta'kidlaydi.

A1 Reseptorlarining o‘sma metastazlari va angiogeneziga ta'siri

RCCda A1R antagonisti DPCPX hujayralarning migrasiyasini ingibirladi va o‘sma migrasiyasi va invaziyasining asosiy regulyatorlari bo‘lgan MMP-2 va MMP-9 oqsil darajalarini pasaytirdi. Bu A1AR faollashuvi RCC hujayralarining metastazlanish qobiliyatini oshirishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Aksincha, CD73-nokaut sichqonlaridan foydalangan melanoma modelida A1AR faollashuvi, asosan, o‘sma qon tomirlarida VEGF-R2 ekspressiyasi bilan o‘lchangan angiogen faollikning oshishiga olib keldi [17]. Bu A1AR muayyan kontekstlarda o‘sma angiogenezini rag‘batlantirishda ham rol o‘ynashi mumkinligini ko‘rsatadi.

A1AR o‘smaning muayyan turiga va eksperimental sharoitlarga qarab metastazlanish va angiogenezni ham rag‘batlantirishda, ham ingibirlashda ishtirok etadi. A1AR antagonisti tomonidan RCCda migrasiyaning ingibirlanishi reseptor faol bo‘lganda pro-metastatik rolni ko‘rsatadi. Melanomada A1AR faollashuvi tomonidan angiogenezning rag‘batlantirilishi uning o‘sma progressiyasiga murakkab ta'siriga yana bir qatlam qo‘shadi. Ushbu muhim jarayonlarda A1ARning rolini turli xil rak turlarida to‘liq tushunish uchun qo‘shimcha tadqiqotlar zarur.

O‘sma mikromuhitidagi immun tizimi bilan A1 reseptorlarining o‘zaro ta'siri

Glioblastomada A1ARning o‘smaga qarshi ta'siri o‘sma bilan bog‘liq mikroglial hujayralar orqali amalga oshiriladi. Ushbu immun hujayralarida A1ARlarning faollashuvi o‘sma hajmining kamayishiga olib keladi [18]. Bu A1AR signallari muayyan rak turlarida o‘sma o‘sishini ingibirlash uchun TMEdagi immun hujayralarining xulq-atvorini modulyasiya qilishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Adenozin A1Rga ta'sir etish orqali makrofaglarning TNFα va azot oksidi kabi asosiy sitokinlar ishlab chiqarilishini ingibirlash orqali yallig‘lanishga qarshi faolligini kamaytiradi [19]. Bu A1ARning o‘sma ichidagi yallig‘lanish muhitini tartibga solishdagi rolini ko‘rsatadi, bu esa o‘sma progressiyasi va immunoterapiyaning samaradorligi uchun muhim oqibatlarga olib kelishi mumkin.

A1AR TMEdagi immun tizimi bilan o‘zaro ta'sir qilishi mumkin, bu mikrogliya va makrofaglar kabi asosiy immun hujayralarining xulq-atvoriga ta'sir qiladi. Glioblastomada mikrogliyada uning faollashuvi o‘smaga qarshi reaksiyani rag‘batlantirishi ko‘rinadi, makrofaglarda esa uning faollashuvi yallig‘lanishga qarshi signallarni kamayishiga olib keladi. Ushbu natijalar A1AR modulyasiyasining o‘sma ichidagi immun landshaftiga ta'sir qilish potensialini ta'kidlaydi.

Adenozin A1 reseptorlarini o‘smani davolashda nishonga olish

A1 reseptorlarining agonistlari va antagonistlarini o‘z ichiga olgan potensial terapevtik strategiyalar

Rakda A1ARning turli xil rollarini hisobga olgan holda, agonistlar ham, antagonistlar ham potensial terapevtik strategiyalarni namoyon etadi. Antagonistlar o‘pka, qizilo‘ngach va buyrak karsinomasi kabi turli xil rak turlarida o‘sma o‘sishini ingibirlash va apoptozni induksiya qilishda istiqbolli natijalar ko‘rsatdi . Bu A1AR faolligi hujayralarning yashab qolishi va ko‘payishiga yordam beradigan rak turlarida uning faolligini bloklash foydali bo‘lishi mumkinligini ko‘rsatadi.

Aksincha, glioblastomada mikrogliyada A1AR faollashuvi o‘sma o‘sishining ingibirlanishiga olib keladi, shuning uchun agonistlar terapevtik usul sifatida ko‘rib chiqilishi mumkin .

Turli xil rak turlarida A1ARning murakkab va ba'zan qarama-qarshi ta'sirlari dori vositalarini ishlab chiqish va davolash strategiyalariga nozik yondashuv zarurligini ta'kidlaydi. Agonistlar va antagonistlar o‘rtasidagi aniq tanlov, ehtimol, nishonga olinayotgan muayyan rakda A1ARning aniq roliga bog‘liq bo‘ladi.

A1ARga nishonlangan terapiyani ishlab chiqish har bir o‘smadagi reseptorning funksiyasini chuqur tushunishni talab qiladi. Agonist yoki antagonistni tanlash individual bemorning o‘sma xususiyatlariga moslashtirilgan shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvi eng samarali strategiya bo‘lishi mumkin.

Rak modellarida A1 reseptorlarini nishonga olish samaradorligini ko‘rsatuvchi klinikagacha tadqiqotlar

Klinikagacha tadqiqotlar rak modellarida A1ARni nishonga olishning terapevtik salohiyatini qo‘llab-quvvatlovchi dalillarni taqdim etdi. Masalan, A1R antagonisti DPCPX in vitro sharoitida RCC hujayralarining ko‘payishini va in vivo sharoitida o‘sma o‘sishini ingibirlashda samaradorlikni ko‘rsatdi . O‘pka raki hujayra liniyalarida A1AR antagonistlari bilan shunga o‘xshash ingibitor ta'sirlar kuzatildi .

Glioblastoma modellarida CPA va adenozin kabi A1AR agonistlari miya kesimlarida o‘sma hajmini kamaytirish qobiliyatini ko‘rsatdi, bu ta'sir mikrogliya mavjudligiga bog‘liq edi.(2-jadval) .

Klinikagacha olingan natijalar A1ARga nishonlangan rak terapiyasini ishlab chiqishni qo‘llab-quvvatlovchi umidbaxsh dalillarni taqdim etadi. RCC va o‘pka raki kabi qattiq o‘smalarda antagonistlarning muvaffaqiyati va glioblastoma modellarida agonistlarning foydasi har ikkala yondashuvning ham potensialini ta'kidlaydi. Ushbu natijalar qo‘shimcha tadqiqotlar va klinik translyasiya uchun kuchli asos yaratadi.

Rak terapiyasida A1 reseptorlarini nishonga olgan dorilarni o‘rganayotgan klinik sinovlarning umumiy ko‘rinishi

Taqdim etilgan tadqiqot fragmentlarida rakda A1 reseptorlariga qaratilgan aniq klinik sinovlar haqida cheklangan ma'lumotlar mavjud. Biroq, yurak etishmovchiligi kabi holatlar uchun A1 antagonistlari o‘rganilayotgani haqida ma'lumot mavjud bu esa ushbu reseptorni nishonga olgan dorilar boshqa kontekstlarda klinik jihatdan o‘rganilayotganini ko‘rsatadi.

2-jadval

Rak modellarida adenozin A1 reseptorini nishonga olgan klinikagacha tadqiqotlar

Rak Modeli (Hujayra Liniyasi/ Hayvon Modeli)	Qo‘llanilgan Agent (A1AR Agonisti/ Antagonisti)	O‘sma O‘sishi/Yashab Qolishiga Kuzatilgan Ta'sir	Metastazlanish/Angiogenezga Kuzatilgan Ta'sir	Immun Reaksiyasiga Kuzatilgan Ta'sir
A549 o‘pka raki hujayralari	A1AR Antagonisti	O‘sishning ingibirlanishi, apoptozning induksiyasi	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
KYSE-30 va YM-1 qizilo‘ngach raki hujayralari	DPCPX (A1AR Antagonisti)	O‘sishning ingibirlanishi, apoptozning induksiyasi	Aniqlanmagan	Aniqlanmagan
RCC hujayra liniyalari (786-O, ACHN) va sichqonlar	DPCPX (A1AR Antagonisti)	In vitro sharoitida hujayralarning ko‘payishi ingibirlanishi, in vivo sharoitida o‘sma o‘sishining kamayishi, apoptozning rag‘batlanishi, hujayra siklining to‘xtab qolishi	Hujayralar migrasiyasining ingibirlanishi, MMP-2 va MMP-9 darajalarining pasayishi	Aniqlanmagan
Glioblastoma miya kesimlari	CPA, Adenozin (A1AR Agonistlari)	O‘sma hajmining kamayishi (mikrogliya mavjudligida)	Aniqlanmagan	Mikrogliya orqali o‘smaga qarshi javobning rag‘batlanishi
CD73-nokaut sichqonlaridagi B16F10 melanomasi	A1AR Agonisti	O‘sma o‘sishiga ta'sir ko‘rsatishning erta bosqichida ingibirlash, keyinchalik bekor qilinish	Angiogenezning oshishi (VEGF-R2 ekspressiyasi)	Aniqlanmagan

Fragmentlarda adenozin yo‘lining boshqa komponentlarini, masalan, A2A va A2B reseptorlarini, shuningdek, CD73 va CD39 kabi fermentlarni nishonga olgan klinik sinovlar haqida ma'lumotlar mavjud [19]. Rakda terapevtik nishon sifatida adenozin yo‘liga keng qiziqish A1AR bo‘yicha tadqiqotlar ham kelajakda klinik sinovlarga o‘tishi mumkinligini ko‘rsatadi, ayniqsa, istiqbolli klinikagacha olingan ma'lumotlarni hisobga olgan holda.

Rakka qarshi A1ARga nishonlangan aniq klinik sinovlar ushbu fragmentlarda yaqqol ko‘rinmasa-da, boshqa kasalliklarda A1ARning klinik tadqiqoti va adenozin yo‘lining boshqa komponentlari bo‘yicha keng klinik tadqiqotlar A1AR onkologiyada kelajakdagi klinik tadqiqotlar uchun dolzarb nishon bo‘lib qolishini ko‘rsatadi. Inson sinovlarida A1ARga nishonlangan rak terapiyasining hozirgi holatini aniqlash uchun klinik sinovlar bazalari bo‘yicha qo‘shimcha maqsadli tadqiqotlar zarur.

A1 Reseptorlari modulyasiyasi va boshqa rak davolash usullarini o‘z ichiga olgan kombinasiyalangan terapiya

Fragmentlar adenozin yo‘li ingibitorlarini kimyoterapiya va nur terapiyasi kabi an'anaviy rak davolash usullari, shuningdek, immunitet nazorat nuqtalari ingibitorlari kabi boshqa immunoterapevtik usullar bilan birga qo‘llashga bo‘lgan qiziqishning ortib borayotganini ta'kidlaydi.

A1ARning o‘sma hujayralari va immun hujayralari bilan murakkab o‘zaro ta'sirini hisobga olgan holda, A1AR modulyasiyasini o‘z ichiga olgan kombinasiyalangan terapiya sezilarli salohiyatga ega. Masalan, glioblastomada A1AR agonistlarini boshqa immunomodulyator agentlar bilan birga qo‘llash mikrogliya orqali o‘smaga qarshi reaksiyani kuchaytirishi mumkin [20]. A1AR immunosupressiyani rag‘batlantiradigan rak turlarida antagonistlar o‘smaga qarshi immunitetni kuchaytirish uchun immunitet nazorat nuqtalari ingibitorlari bilan sinergik ta'sir ko‘rsatishi mumkin(3-jadval).

3-jadval

Rakda adenozin yo‘li komponentlarini nishonga olgan klinik sinovlar

Nishon	Dori	Rak Turi	Sinov Fazasi	Kombinasiyalangan Terapiya	Klinik Sinov Raqami
A2V	PBF-1129	NKIO‘R	I	Yo‘q	NCT03274479
A2A	CPI-444	Qattiq o‘smalar	I/Ib	Atezolizumab	NCT02655822
A2A	CPI-444	Karsinoma, NKIO‘R	I/II	Ko‘p dorilik kombinasiyalar	NCT03337698
A2A	PBF-509	NKIO‘R	I/II	PDR-001 (αPD-1)	NCT02403193
A2A	NIR-178	Qattiq o‘smalar va DLBCL	II	PDR-001 (αPD-1)	NCT03207867
A2A	AZD-4635	Qattiq o‘smalar	I	Durvalumab (αPD-L1)	NCT02740985
A3	CF-102	Gepatosellyulyar karsinoma	II	Yo‘q	NCT02128958

CD73	MEDI-9447	Qattiq o‘smalar	I	Durvalumab (αPD-L1)	NCT02503774
CD73	MEDI-9447	Tuxumdon raki	II	Durvalumab (αPD-L1), Tremelimumab (αCTLA4), MEDI 0562 (αOX-40)	NCT03267589
CD73	MEDI-9447	TNBC	I/II	Durvalumab (αPD-L1), Paklitaksel, Karboplatin	NCT03616886
CD73	MEDI-9447	Karsinoma, NKIO‘R	I/II	Durvalumab (αPD-L1), Ozimertinib	NCT03381274
CD73	CPI-006	Qattiq o‘smalar	I	Pembrolizumab (αPD-L1), CPI-444 (A2ARi)	NCT03454451
CD73	NZV-930	Qattiq o‘smalar	I	PDR001 (αPD-1), PBF-509 (A2ARi)	NCT03549000
CD73	BMS-986179	Qattiq o‘smalar	I/II	Nivolumab, rHuPH20	NCT02754141

A1ARga nishonlangan agentlarni o‘z ichiga olgan kombinasiyalangan terapiya boshqa rak davolash usullari bilan birga kelajakdagi tadqiqotlar uchun istiqbolli yo‘nalishni namoyon etadi. Aniq kombinasiyalar, ehtimol, individual o‘sma turiga va ushbu kontekstda A1ARning asosiy roliga moslashtirilishi kerak, terapevtik samaradorlikni maksimallashtirish va potensial nojo‘ya ta'sirlarni minimallashtirish maqsadida.

Xulosa. A1 reseptorlariga nishonlangan rak terapiyasini ishlab chiqishdagi muammolar va imkoniyatlar

A1ARga nishonlangan rak terapiyasini ishlab chiqishdagi muhim muammolardan biri uning turli xil rak turlarida turlicha va ba'zan qarama-qarshi rol o‘ynashidir [2]. Bu har bir muayyan malignitda A1AR funksiyasini chuqur tushunishni talab qiladi, bu esa tegishli terapevtik aralashuvni (agonist yoki antagonist) belgilaydi.

Shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlari uchun potensial mavjud, bunda davolash qarorlari bemorning o‘smasidagi A1ARning aniq ekspressiyasi va funksional xususiyatlariga asoslanadi. Minimal nojo‘ya ta'sirlarga ega bo‘lgan yuqori selektiv A1AR agonistlari va antagonistlarini ishlab chiqish ushbu reseptorning terapevtik salohiyatini amalga oshirish uchun juda muhim bo‘ladi [3].

A1ARga nishonlangan rak terapiyasining kelajakdagi muvaffaqiyati uning turli xil rak turlaridagi rolining murakkabligini bartaraf etishga bog‘liq bo‘ladi. Shaxsiylashtirilgan davolash strategiyalari, yuqori darajada spesifik dori vositalarini ishlab chiqish bilan birga, ushbu muhim sohada klinik yutuqlar uchun eng istiqbolli yo‘llarni taklif etadi.

A1 reseptorlarining ekspressiyasi va faoliyatiga asoslangan shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlarining potensiali

O‘sma hujayralarida va TMEdagi immun hujayralarida A1AR ekspressiya darajasi kabi ishonchli biomarkerlarni aniqlash A1ARni modulyasiya qiluvchi terapiyaga bemorning reaksiyasini

bashorat qilishda muhim ahamiyat kasb etishi mumkin. Bu esa davolashga yanada moslashtirilgan yondashuvni ta'minlab, samaradorlikni optimallashtirish va potensial nojo‘ya ta'sirlarni minimallashtirish imkonini beradi.

Turli xil rak turlarida A1ARning pastki oqim signal yo‘llarini yanada chuqur o‘rganish shaxsiylashtirilgan aralashuvlar uchun qo‘shimcha nishonlarni aniqlashi mumkin.

A1AR ekspressiyasi va funksiyasining har tomonlama tahliliga asoslangan shaxsiylashtirilgan tibbiyot ushbu reseptorni rakka qarshi kurashda nishonga olishning to‘liq terapevtik salohiyatini ochishning asosiy omilidir.

Adenozin A1 reseptorlarining o‘smani davolashdagi ahamiyatiga oid asosiy natijalarning xulosasi

A1AR ekspressiyasi ko‘plab rak turlarida tez-tez o‘zgarib turadi, bu uning o‘sma rivojlanishida ishtirok etishini ko‘rsatadi.

A1AR muayyan o‘smaga qarab ham pro- hamda anti-o‘smaga qarshi ta'sir ko‘rsatishi mumkin, bu hujayralarning ko‘payishi, yashab qolishi, metastazlanishi va angiogenezi kabi muhim jarayonlarga ta'sir qiladi.

A1AR o‘sma mikromuhitidagi immun hujayralari bilan o‘zaro ta'sir qiladi, ularning faolligini modulyasiya qiladi va o‘smaga umumiy immun reaksiyasiga potensial ta'sir ko‘rsatadi.

Agonistlar yoki antagonistlar bilan A1ARni nishonga olish turli xil o‘sma modellarida klinikagacha tadqiqotlarda istiqbolli natijalarni ko‘rsatdi.

Rakda A1AR bo‘yicha klinik tadqiqotlar hali boshlang‘ich bosqichda, ammo klinikagacha olingan natijalar va adenozin yo‘liga keng qiziqish kelgusidagi tadqiqotlarni olib borishga asos beradi.

Ushbu sohadagi kelgusi tadqiqotlar yo‘nalishlari.Kelajakdagi tadqiqotlar A1ARning inson rakining kengroq doirasidagi aniq rolini aniqlashga qaratilishi kerak, jumladan, uning ekspressiya namunalari, signal yo‘llari va uning faollashuvi yoki ingibirlanishining funksional oqibatlari bo‘yicha batafsil tadqiqotlar.

Turli xil rak modellarida, jumladan, in vivo tadqiqotlarda selektiv A1AR agonistlari va antagonistlarining samaradorligi va xavfsizligini baholash uchun yanada keng klinikagacha tadqiqotlar zarur.

Istiqbolli klinikagacha olingan natijalarni hisobga olgan holda, rak kasalligiga chalingan bemorlarda A1ARni nishonga olgan yaxshi rejalashtirilgan klinik sinovlarni boshlash muhim keyingi qadamdir.

A1AR modulyasiyasini boshqa tasdiqlangan va rivojlanayotgan rak davolash usullari, ayniqsa, immunoterapiya bilan integrasiya qiluvchi kombinasiyalangan terapiyalarni o‘rganish ustuvor vazifa bo‘lishi kerak.

Shaxsiylashtirilgan tibbiyot yondashuvlarini osonlashtirish va davolash natijalarini yaxshilash uchun A1ARga nishonlangan terapiyaga bemorning reaksiyasini bashorat qila oladigan ishonchli va mustahkam biomarkerlarni ishlab chiqish muhimdir.

Adabiyotlar

1. Venugopala KN, Buccioni M. Current Understanding of the Role of Adenosine Receptors in Cancer. Molecules. 2024 Jul 26;29(15):3501. doi: 10.3390/molecules29153501. PMID: 39124905; PMCID: PMC11313767.

2. Elnaz Asgharkhah, Marie Saghaeian Jazi, Jahanbakhsh Asadi, Seyyed Mehdi Jafari,Role of A1 adenosine receptor in survival of human lung cancer,Gene Reports,Volume28,2022,101649,ISSN2452-0144, https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101649.

3. Gao, Z.-G.; Jacobson, K.A. A2B Adenosine Receptor and Cancer. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 5139. https://doi.org/10.3390/

4. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.
5. Zamani Rarani, M., Zamani Rarani, F., Valiani, A., Shrifian Dastjerdi, Z., Kargar Abargouei, E., Eftekhar, E., Taheri Kafran, A., Pourentezari, M., Saghebray, M., Razavi, F., Hadizadeh, S., & Nikbakht Dastjerdi, M. (2020). Adenosine A1 Receptor Antagonist Up-regulates Casp3 and Stimulates Apoptosis Rate in Breast Cancer Cell Line T47D.
6. Yang L, Zhang Y, Yang L. Adenosine signaling in tumor-associated macrophages and targeting adenosine signaling for cancer therapy. Cancer Biol Med. 2024 Dec 3;21(11):995–1011. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0228. PMID: 39629670; PMCID: PMC11667779.
7. Zahavi, D., & Hodge, J. W. (2023). Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. International journal of molecular sciences, 24(10), 8871. https://doi.org/10.3390/ijms24108871
8. Zeynali P, Jazi MS, Asadi J, Jafari SM. A1 adenosine receptor antagonist induces cell apoptosis in KYSE-30 and YM-1 esophageal cancer cell lines. Biomedicine (Taipei). 2023 Mar 1;13(1):54-61. doi: 10.37796/2211-8039.1394. PMID: 37168725; PMCID: PMC10166249.
9. Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., & Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation, 105(11), 1348–1353. https://doi.org/10.1161/hc1102.105264
10. Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Navarro, G., & Reyes-Resina, I. (2021). Adenosine Receptor Antagonists to Combat Cancer and to Boost Anti-Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. Cells, 10(11), 2831. https://doi.org/10.3390/cells10112831
11. Sek, K., Mølck, C., Stewart, G. D., Kats, L., Darcy, P. K., & Beavis, P. A. (2018). Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 19(12), 3837. https://doi.org/10.3390/ijms19123837
12. Dastjerdi, M. N., Rarani, M. Z., Valiani, A., & Mahmoudieh, M. (2016). The effect of adenosine A1 receptor agonist and antagonist on p53 and caspase 3, 8, and 9 expression and apoptosis rate in MCF-7 breast cancer cell line. Research in pharmaceutical sciences, 11(4), 303–310. https://doi.org/10.4103/1735-5362.189301
13. Zeynali P, Jazi MS, Asadi J, Jafari SM. A1 adenosine receptor antagonist induces cell apoptosis in KYSE-30 and YM-1 esophageal cancer cell lines. Biomedicine (Taipei). 2023 Mar 1;13(1):54-61. doi: 10.37796/2211-8039.1394. PMID: 37168725; PMCID: PMC10166249.
14. Effendi, W. I., Nagano, T., Kobayashi, K., & Nishimura, Y. (2020). Focusing on Adenosine Receptors as a Potential Targeted Therapy in Human Diseases. Cells, 9(3), 785. https://doi.org/10.3390/cells9030785
15. Suchankova, AnnaStampelou, Margarita, Koutsouki, Klontiana,Pousias, Athanasios,Dhingra, Lakshiv,Barkan, Kerry,Pouli, Nicole,Marakos,Panagiotis,Tenta, Roxane,Kolocouris, Antonios,Lougiakis, Nikolaos,Ladds, Graham2022/06/09doi: 10.1021/acsmedchemlett.2c00052
16. Gottlieb, S. S., Brater, D. C., Thomas, I., Havranek, E., Bourge, R., Goldman, S., Dyer, F., Gomez, M., Bennett, D., Ticho, B., Beckman, E., & Abraham, W. T. (2002). BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. Circulation, 105(11), 1348–1353. https://doi.org/10.1161/hc1102.105264
17. Franco, R., Rivas-Santisteban, R., Navarro, G., & Reyes-Resina, I. (2021). Adenosine Receptor Antagonists to Combat Cancer and to Boost Anti-Cancer Chemotherapy and Immunotherapy. Cells, 10(11), 2831. https://doi.org/10.3390/cells10112831

18. Zahavi, D., & Hodge, J. W. (2023). Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. International journal of molecular sciences, 24(10), 8871. https://doi.org/10.3390/ijms24108871
19. Sek, K., Mølck, C., Stewart, G. D., Kats, L., Darcy, P. K., & Beavis, P. A. (2018). Targeting Adenosine Receptor Signaling in Cancer Immunotherapy. International journal of molecular sciences, 19(12), 3837. https://doi.org/10.3390/ijms19123837
20. Gessi, S., Bencivenni, S., Battistello, E., Vincenzi, F., Colotta, V., Catarzi, D., Varano, F., Merighi, S., Borea, P. A., & Varani, K. (2017). Inhibition of A2A Adenosine Receptor Signaling in Cancer Cells Proliferation by the Novel Antagonist TP455. Frontiers in pharmacology, 8, 888. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00888