

IRSIY KASALLIKLARNI BARVAQT ANIQLASH VA DAVOLASHDA ZAMONAVIY GEN TAHRIRLASH (CRISPR/CAS) TEXNOLOGIYASINING O'RNI VA ISTIQBOLLARI

Noriboyeva Ruxshona

O'zbekiston Milliy Universitetining Biologiya fakulteti 2-kurs talabasi.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.21256075>

Annotatsiya. Mazkur ilmiy sharhda irsiy va tug'ma patologiyalarni barvaqt aniqlash hamda davolashda zamonaviy CRISPR/Cas9 genomni tahrirlash texnologiyasining o'rni va uning klinik istiqbollari tahlil qilingan. O'zbekiston aholisining genetik tuzilishi, xususan, ayrim hududlarda yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikohlar (endogamiya) oqibatida autosomal-retsessiv kasalliklarning uchrash dinamikasi ko'rib chiqilgan.

Maqolada CRISPR/Cas9 tizimining molekulyar mexanizmlari (Cas9 endonukleazasi, gid RNK navigatori, PAM ketma-ketligi va NHEJ hamda HDR reparatsiya yo'llari) hamda amaliy tibbiyotdagi ilk inqilobiy yutuqlari (o'roqsimon hujayrali anemiya va beta-talassemiyaga qarshi tasdiqlangan "Casgevy" gen terapiyasi) yoritilgan. Shuningdek, texnologiyaning hozirgi kundagi "off-target" (mo'ljaldan adashish) kabi texnik cheklovlari va "dizaynerlik chaqaloqlari" (designer babies) bilan bog'liq jiddiy bioetika muammolari tahlil etilgan.

Kalit so'zlar: CRISPR/Cas9, irsiy kasalliklar, genomni tahrirlash, Casgevy, yaqin qarindoshlar nikohi, off-target, bioetika.

Abstract. This scientific review analyzes the role and clinical perspectives of modern CRISPR/Cas9 genome editing technology in the early detection and treatment of hereditary and congenital pathologies. The genetic structure of the population of Uzbekistan, particularly the dynamics of autosomal-recessive disorders caused by consanguineous marriages (endogamy) in specific regions, is evaluated. The paper elucidates the molecular mechanisms of the CRISPR/Cas9 system (Cas9 endonuclease, guide RNA, PAM sequence, NHEJ, and HDR repair pathways) alongside its pioneering breakthroughs in clinical medicine (the approved "Casgevy" gene therapy for sickle cell disease and beta-thalassemia). Furthermore, the current technical limitations of the technology, such as "off-target" effects, and profound bioethical concerns regarding "designer babies" are comprehensively addressed.

Keywords: CRISPR/Cas9, hereditary diseases, genome editing, Casgevy, consanguineous marriage, off-target, bioethics.

1-BOB. KIRISH

Genetik kasalliklar bugungi kunda jahon sog'liqni saqlash tizimi va zamonaviy tibbiyot oldida turgan eng dolzarb hamda global muammolardan biri hisoblanadi. Har yili dunyo miqyosida millionlab bolalar turli xil irsiy va tug'ma patologiyalar bilan dunyoga kelmoqda.

Tibbiyotning rivojlanishiga qaramasdan, an'anaviy davolash usullari inson organizmidagi genetik nuqsonlarni ildizi bilan bartaraf etishda yetarli samara bermayapti. Aksariyat hollarda qo'llaniladigan amaliyotlar faqatgina kasallik simptomlarini yengillashtirish (palliativ yordam) bilan cheklanib qolmoqda.

Buning asosiy sababi shundaki, muammoning o'zagi inson genomidagi nukleotidlar ketma-ketligining buzilishi, ya'ni mutatsiyalar bilan bevosita bog'liqdir. Mazkur holat nafaqat individual oilalar, balki butun jamiyat uchun ijtimoiy va iqtisodiy qiyinchiliklarni keltirib chiqarmoqda hamda bolalar o'rtasida tug'ma nogironlik ko'rsatkichlarining ortishiga sabab bo'lmoqda. Rasmiy statistik ma'lumotlarga ko'ra, dunyo miqyosida tug'ma nuqsonlar va irsiy kasalliklar bilan tug'ilgan bolalar ulushi umumiy tug'ilishning taxminan 2-3 foizini tashkil etadi.

Biroq, Markaziy Osiyo, xususan O'zbekiston hududida bu ko'rsatkichlar o'ziga xos dinamikaga ega. Mamlakatimizda ushbu muammoning chuqurlashishiga sabab bo'luvchi asosiy omillardan biri – yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikohlar (endogamiya) ulushining yuqoriligidir (Asimova & Rasulov, 2021). Ayrim hududlarda, xususan Surxondaryo (31,6%) va Qashqadaryo (26%) viloyatidarda yaqin qarindoshlar o'rtasidagi nikohlar ko'rsatkichi respublika o'rtacha darajasidan sezilarli darajada yuqori hisoblanadi. Genetik qonuniyatlarga ko'ra, yaqin qarindoshlik nikohlari organizmda yashirin (retsessiv) holda bo'lgan patologik genlarning gomozigot holatga o'tishi va fenotipda namoyon bo'lish xavfini keskin oshiradi. Natijada, ushbu hududlarda autosomal-retsessiv turdagi og'ir irsiy kasalliklar (kistik fibroz, fenilketonuriya, talassemiya) bilan tug'ilayotgan bolalar soni ortib bormoqda. Mazkur salbiy ko'rsatkichlarning oldini olish va irsiy patologiyalarga qarshi radikal choralar ko'rish maqsadida zamonaviy molekulyar biologiyada CRISPR/Cas9 texnologiyasi ishlab chiqildi.

2-BOB. CRISPR/Cas9 TIZIMINING MOLEKULYAR MEXANIZMI

Bugungi kunda jahon olimlari va tibbiyot muassasalari tomonidan CRISPR/Cas9 texnologiyasiga bo'lgan talab hamda qiziqish to'xtovsiz ortib bormoqda. CRISPR/Cas9 – bu genomni yuqori aniqlikda tahrirlash (gene editing) texnologiyasi bo'lib, u tadqiqotchilarga tirik organizm DNK zanjiridagi nuqsonli yoki shikastlangan qismlarni o'ta aniqlik bilan topish va ularni korreksiya qilish (tuzatish) imkoniyatini beradi (Jinek et al., 2012). Ilmiy adabiyotlarda ushbu tizim ko'pincha "genetik qaychi" deb ham yuritiladi. CRISPR/Cas9 majmuasi asosan ikki komponentning o'zaro birkishidan hosil bo'ladi: yo'naltiruvchi gRNK (guide RNA) molekulasini va nukeaza faolligiga ega bo'lgan Cas9 oqsili. Cas9 oqsili maqsadli DNK zanjirini aniq belgilangan joydan kesish vazifasini bajaruvchi ferment — endonukleaza hisoblanadi. Yo'naltiruvchi gRNK esa Cas9 fermentini tahrir qilinishi kerak bo'lgan maqsadli DNK sohasiga boshlab boruvchi o'ziga xos navigatorlik funksiyasini bajaradi. Majmua hujayra ichiga kiritilgandan so'ng, gRNK yordamida DNK zanjiridan kerakli mutatsiyaga uchragan gen sohasini qidirib topadi. Cas9 fermenti maqsadli DNK ketma-ketligini tanib olishi va kesishni boshlashi uchun aynan o'sha soha yonida PAM (Protospacer Adjacent Motif) deb nomlanuvchi qisqa nukleotidlar ketma-ketligi mavjud bo'lishi shart. PAM ketma-ketligi aniqlangach, Cas9 fermenti faollashadi va DNKning ikkala zanjirini ham qat'iy belgilangan nuqtadan kesib tashlaydi. DNK zanjiri kesilgandan so'ng, hujayraning o'ziga xos tabiiy tiklanish (reparatsiya) mexanizmlari ishga tushadi. Bu jarayonda asosan ikki xil yo'l mavjud: NHEJ (gomologik bo'lmagan uchlarni birlashtirish) va HDR (gomologiyaga asoslangan reparatsiya) yo'llari. Agar hujayra NHEJ yo'lini tanlasa, DNK uchlari shoshilinch ravishda o'zaro yopishtiriladi, bu esa gen faoliyatining bloklanishiga (nokautga) olib keladi. Tibbiy genetikada kasalliklarni davolash uchun asosan HDR yo'li qo'llaniladi.

Bunda kesilgan DNK sohasi bilan birgalikda hujayraga sogʻlom gen andozasi yuboriladi va hujayra oʻzini tiklash jarayonida ushbu andozadan nusxa olib, nuqsonli genni sogʻlom variantga almashtiradi.

3-BOB. CRISPR/Cas9 TEXNOLOGIYASINING IRSIY KASALLIKLARNI DAVOLASHDAGI SOʻNGGI YUTUQLARI

Insoniyat tarixi davomida jahon olimlari irsiy kasalliklarni batamom davolash imkonsiz degan xulosaga kelishgan edi. Biroq, CRISPR/Cas9 texnologiyasining kashf etilishi ushbu murakkab tibbiy jumboqlarni radikal yechish uchun yangi imkoniyatlar eshigini ochdi. Xususan, global miqyosda gomeopatologiyalarga qarshi ishlab chiqilgan dunyodagi ilk rasmiy gen terapiyasi dori vositasi — "Casgevy"ning yaratilishi tibbiyot tarixidagi eng ulkan inqilobiy qadamlardan biri boʻldi. Uning dastlabki klinik sinov natijalari ilmiy jamoatchilikka birinchi marta taqdim etilgan (Frangoul et al., 2021), soʻngra ushbu terapiya AQShning oziq-ovqat va dori-darmonlar sifati ustidan nazorat qilish boshqarmasi (FDA) tomonidan 2023-yil dekabr oyida, Yevropa tibbiyot agentligi (EMA) tomonidan esa 2024-yil boshida rasman tasdiqlandi. Ushbu dori vositasi inson organizmidagi eng ogʻir monogen qon kasalliklarini (oʻroqsimon hujayrali anemiya va beta-talassemiya) ildizi bilan davolash imkonini bermoqda. Casgevy gen terapiyasidan tashqari, amaliy tibbiyotda koʻrlik va ogʻir jigar xastaliklarini davolashda ham ushbu texnologiyadan keng foydalanilmoqda. Xususan, Leberning tugʻma amavrozi (koʻrlik) bilan ogʻrigan bemorlarning koʻz toʻr pardasi ostiga CRISPR komponentlarini toʻgʻridan-toʻgʻri inʼeksiya qilish orqali patologik genlarni korreksiyalashga erishildi va klinik sinovlarda bemorlarning koʻrish qobiliyati qisman tiklandi. Shuningdek, jigarda notoʻgʻri oqsillar sintezlanishi natijasida yurak yetishmovchiligini keltirib chiqaruvchi transtiretin amiloidozi kasalligida ham CRISPR/Cas9 tizimi mitti lipid zarrachalari orqali maqsadli hujayralarga yetkazilib, nuqsonli genlar muvaffaqiyatli nokaut qilindi.

4-BOB. CRISPR/Cas9 TEXNOLOGIYASINING HOZIRGI KUNDAGI CHEKLOVLARI VA BIOETIKA MUAMMOLARI

CRISPR/Cas9 tizimi tibbiyotda inqilobiy yutuqlarga sabab boʻlayotgan boʻlsa-da, hozirgi kunda uning amaliy qoʻllanilishida muayyan texnik cheklovlar va xavflar mavjud. Ushbu texnologiyaning eng asosiy kamchiliklaridan biri – "off-target" (moʻljaldan adashish) effektidir (Zhang et al., 2015). Yaʼni, Cas9 fermenti maqsadli nuqtani aniqlashda xatolikka yoʻl qoʻyib, organizmdagi sogʻlom va hayotiy muhim boʻlgan boshqa genlar ketma-ketligini kesib yuborishi mumkin. Bu esa hujayrada kutilmagan yangi mutatsiyalar, genetik patologiyalar yoki onkologik (saraton) kasalliklarning rivojlanish xavfini yuzaga keltiradi. Demak, bugungi kunda CRISPR texnologiyasini toʻliq xavfsiz deb boʻlmaydi va tizimning spetsifikligini yanada oshirish boʻyicha qoʻshimcha tadqiqotlar oʻtkazish talab etiladi. Texnik muammolardan tashqari, ushbu sohada bioetika qonuniyatlari eng dolzarb masalalardan biri boʻlib qolmoqda. Xalqaro huquqiy va ilmiy normalarga koʻra, inson embrionlari (tugʻilmagan bolalar) genomini tahrirlash hamda ular ustida genetik tajribalar oʻtkazish qatʼiyan taqiqlangan. Xususan, bioetika sohasida eng koʻp bahs-munozaralarga sabab boʻlayotgan masala – bu tibbiy zaruratsiz, shunchaki ota-onalarning xohishiga koʻra "dizaynerlik chaqaloqlari"ni (designer babies), yaʼni oldindan belgilangan tashqi fenotipik (masalan, koʻz rangi, boʻyi) yoki intellektual xususiyatlarga ega boʻlgan embrionlarni

yaratish tendensiyasidir. Tabiat tomonidan insoniyatga in'om etilgan tabiiy genetik xilma-xillikni sun'iy ravishda o'zgartirishga urinish kelajakda jamiyatda jiddiy axloqiy inqirozlarga olib kelishi mumkin. Shu sababli, ilmiy hamjamiyat CRISPR/Cas9 texnologiyasidan faqatgina inson hayotiga xavf soluvchi va davolashning boshqa iloji bo'lmagan og'ir irsiy kasalliklarni bartaraf etishda foydalanishni qat'iy nazorat qilishi zarur.

5-BOB. XULOSA

Ilmiy tahlil qilingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, bugungi kunda juda ko'plab adabiyotlarda ham qayd etilganidek, dunyoda va mamlakatimizda bolalar hali tug'ilmasdan turib og'ir tug'ma nogironlik yoki irsiy kasalliklar bilan tug'ilmoqda. Afsuski, bunday genetik kasalliklar ko'rsatkichlari tobora yuqorilab bormoqda. Ushbu salbiy ko'rsatkichlarni kamaytirish maqsadida ishlab chiqilgan zamonaviy CRISPR/Cas9 texnologiyasi bu kabi murakkab gen muammolarini molekulyar darajada radikal hal qilishda eng samarali va inqilobiy yechim hisoblanadi. Ammo shuni unutmasligimiz kerakki, har qanday yangi texnologiyada bo'lgani kabi, CRISPR tizimining ham hozirgi kunda muayyan kamchiliklari, ayniqsa "off-target" xavflari ko'zga tashlanmay qolmadi. Shunday bo'lsa-da, kelajakda ilm-fanni yanada rivojlantirish orqali ushbu kamchiliklarni bartaraf etish va yaqin yillarda to'liq xavfsiz gen terapiyalariga erishish mutlaqo real haqiqatdir.

Eng asosiysi, bunday og'ir gen kasalliklariga qarshi kurashish va ularni butunlay davolash nafaqat kompyuter texnologiyalari yoki laboratoriya dasturlari qo'lida, balki birinchi navbatda jamiyatimizning tibbiy-genetik madaniyatini oshirish hamda o'z sog'lig'imizga befarq bo'lmasligimiz, ya'ni o'z qo'limizda ekanligini aslo unutmasligimiz zarur.

Foydalanilgan adabiyotlar (references)

1. Asimova, G. A., & Rasulov, S. A. (2021). Genetic structure and consanguineous marriages in Uzbekistan population. *Central Asian Journal of Medicine*, 2021(2), 45-53.
2. Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337(6096), 816-821.
3. Frangoul, H., Altshuler, D., & Cappellini, M. D. (2021). CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and β -thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, 384(3), 252-260.
4. Zhang, X. H., Tee, L. Y., Wang, X. G., Huang, Q. S., & Yang, S. H. (2015). Off-target effects in CRISPR/Cas9-mediated genome engineering. *Molecular Therapy — Nucleic Acids*, 4, e264.