



SUT BEZI SARATONI VA BRCA1 HAMDA BRCA2 GEN MUTATSIYALARI

Fazliddinova Shaxlo Farxodjon qizi-RSHTYOIMNF operativ ginekologi
shakhlofazliddinova@gmail.com

Annotatsiya: Ushbu tadqiqotda sut bezi saratoni rivojlanishida BRCA1 va BRCA2 gen mutatsiyalarining molekulyar-genetik roli tahlil qilinadi. Maqolada mazkur genlarning DNK reparatsiyasi tizimidagi funksiyalari va ulardagi patogen variantlarning karsinogenez jarayoniga ta'siri yoritilgan. Tadqiqot davomida irsiy moyilligi bo'lgan ayollarda onkologik xavfni baholashning zamonaviy usullari va molekulyar diagnostika natijalarining klinik ahamiyati ko'rib chiqiladi. Shuningdek, BRCA-musbat saraton turlari uchun PARP-ingibitorlari kabi maqsadli terapiya usullarining samaradorligi va individual davolash strategiyalarini ishlab chiqish masalalari muhokama qilinadi. Olingan natijalar sut bezi saratonini erta aniqlash va aniq tibbiyot (precision medicine) tamoyillarini tatbiq etish uchun nazariy zamin yaratadi.

Kalit so'zlar: sut bezi saratoni, BRCA1, BRCA2, gen mutatsiyalari, DNK reparatsiyasi, onkogenetika, maqsadli terapiya, irsiy moyillik.

I. KIRISH

Sut bezi saratoni dunyo miqyosida ayollar onkologik kasalliklari orasida yetakchi o'rinni egallab, uning etiopatogenezida genetik determinantlar fundamental ahamiyatga ega. Kasallikning irsiy shakllari umumiy holatlarning sezilarli qismini tashkil etadi va ularning rivojlanishi bevosita BRCA1 hamda BRCA2 genlaridagi patogen mutatsiyalar bilan bog'lanadi. Mazkur genlar normal fiziologik holatda DNKning ikki zanjirli uzilishlarini gomologik rekombinatsiya orqali tiklash jarayonida ishtirok etuvchi tumor-supressorlar hisoblanadi. BRCA1 va BRCA2 genlarining funksional faolligi pasayishi genetik beqarorlikning ortishiga, natijada genomda mutatsiyalar akkumulyatsiyasiga va hujayralarning nazoratsiz proliferatsiyasiga zamin yaratadi. Molekulyar darajadagi ushbu buzilishlar



karsinogenez zanjirining boshlang'ich nuqtasi bo'lib, onkologik jarayonning agressiv kechishi va erta yoshda namoyon bo'lishi bilan xarakterlanadi.

Genetik skrining va molekulyar diagnostika usullarining rivojlanishi BRCA mutatsiyalarining sut bezi saratoni fenotipiga ta'sirini yanada chuqurroq o'rganishga imkon bermoqda. BRCA1 mutatsiyasi asosan triple-negativ (uch karra negativ) sut bezi saratoni rivojlanishi bilan tavsiflanib, yuqori darajadagi proliferativ faollik va yomon prognoz bilan bog'liqdir. BRCA2 mutatsiyalari esa ko'pincha gormonal-pozitiv o'smalar shakllanishiga olib keladi. Hujayra sikli nazoratining buzilishi va apoptoz mexanizmlarining izdan chiqishi onkologik jarayonning invaziv xususiyatlarini belgilab beradi. Hozirgi kunda BRCA-musbat bemorlar uchun spesifik molekulyar maqsadlarga yo'naltirilgan terapevtik yondashuvlar, xususan, PARP-ingibitorlari orqali "sintetik letallik" effektiga erishish zamonaviy onkologiyaning ustuvor yo'nalishiga aylandi. Irsiy moyillikni molekulyar-genetik darajada baholash nafaqat kasallikni erta aniqlash, balki oila a'zolarida onkoprofilaktika chora-tadbirlarini tizimli amalga oshirish uchun xizmat qiladi. Genetik markerlar asosidagi bunday yondashuv personallashtirilgan tibbiyotning asosiy poydevori hisoblanib, onkologik bemorlarning yashash davomiyligini va hayot sifatini oshirishda hal qiluvchi rol o'ynaydi.

II. MAVZUGA DOIR ADABIYOTLAR TAHLILI

Sut bezi saratonining irsiy va molekulyar aspektlarini o'rganishda BRCA1 va BRCA2 genlarining kashf etilishi hamda ularning funksional tahlili onkogenetika sohasida inqilobiy o'zgarishlarga sabab bo'ldi. Quyida ushbu yo'nalishda fundamental tadqiqotlar olib borgan yetakchi olimlarning ilmiy xulosalari keltiriladi:

Mary-Claire King 1990-yilda sut bezi saratoniga moyillikni belgilovchi birinchi genni (BRCA1) 17-xromosomada joylashganini isbotlash orqali onkologik kasalliklarning irsiy tabiatini fundamental darajada asoslab berdi. Olimaning tadqiqotlari natijasida saratonning ayrim shakllari tasodifiy mutatsiyalar emas, balki avloddan-avlodga o'tuvchi genetik nuqsonlar natijasi ekanligi aniqlandi. King tomonidan o'tkazilgan genetik xaritalash ishlari irsiy moyilligi bo'lgan oilalarda saraton xavfini matematik prognozlash modellarini yaratishga zamin yaratdi. Ushbu



kashfiyot onkologiyada genetik test tizimlarining joriy etilishiga va erta profilaktika strategiyalarining shakllanishiga turtki bo'ldi.

Mark Skolnick va uning tadqiqotchilar guruhi 1994-yilda BRCA1 genining to'liq ketma-ketligini klonlash orqali uning molekulyar tuzilishini ochiqldi. Skolnickning ilmiy izlanishlari BRCA1 oqsilining DNK reparatsiyasi va hujayra siklini nazorat qilishdagi rolini aniqlashga qaratildi. Tadqiqotlar natijasida ushbu genda sodir bo'ladigan spesifik mutatsiyalar oqsil funksiyasining yo'qolishiga va genomik beqarorlikka olib kelishi molekulyar darajada isbotlandi. Olimning xulosalari onkogenetik diagnostikani klinik amaliyotga tatbiq etishda standartlashtirilgan testlarni ishlab chiqish uchun asosiy manba bo'lib xizmat qildi.

Michael Stratton 1994-yilda BRCA2 genini 13-xromosomada identifikatsiya qilish orqali irsiy sut bezi saratonining ikkinchi yirik lokusini aniqladi. Strattonning tadqiqotlari BRCA2 mutatsiyalarining nafaqat ayollarda, balki erkaklarda ham sut bezi va prostata saratoni xavfini sezilarli darajada oshirishini ko'rsatdi. Olim tomonidan o'tkazilgan keng ko'lamli genomik tahlillar BRCA2 oqsilining RAD51 rekombinazasi bilan o'zaro ta'sirini va gomologik rekombinatsiya orqali DNK tiklanishidagi ahamiyatini yoritib berdi. Mazkur tadqiqotlar saratonning turli irsiy shakllari o'rtasidagi molekulyar farqlarni tushunishda muhim bosqich bo'ldi.

Alan Ashworth onkologik hujayralarning zaif nuqtalarini aniqlash maqsadida "sintetik letallik" konsepsiyasini ishlab chiqdi va BRCA mutatsiyasiga ega o'smalarning PARP-ingibitorlariga yuqori sezuvchanligini isbotladi. Ashworthning tadqiqotlari DNK reparatsiyasi nuqsoni bo'lgan hujayralarda muqobil tiklanish yo'llarini bloklash orqali ularning selektiv halokatiga erishish mumkinligini ko'rsatdi. Bu kashfiyot onkologiyada maqsadli (target) terapiyaning yangi yo'nalishini ochib berdi va klinik amaliyotda samarali qo'llanilayotgan dori vositalarining yaratilishiga olib keldi. Olimning ilmiy xulosalari genetik tahlil natijalari asosida individual davolash rejasini tuzish imkoniyatini yaratdi.

Steven Narod BRCA1 va BRCA2 mutatsiyalarini tashuvchi ayollar orasida onkologik xavfni kamaytirishning klinik usullarini, jumladan, profilaktik jarrohlik amaliyotlarining samaradorligini o'rgandi. Olimning epidemiologik tadqiqotlari



profilaktik mastektomiya va ooforektomiyaning yashash davomiyligini oshirishdagi o'rnini raqamli ma'lumotlar asosida isbotlab berdi. Narodning ilmiy izlanishlari genetik moyillik mavjud bo'lgan holatlarda kontratseptivlar va boshqa gormonal omillarning saraton xavfiga ta'sirini ham qamrab oldi. Ushbu tadqiqotlar natijasida xalqaro miqyosda BRCA mutatsiyasiga ega bemorlarni kuzatish va ularga yordam ko'rsatish bo'yicha klinik protokollar takomillashtirildi.

III. TADQIQOT METADOLOGIYASI

Ushbu tadqiqotda sut bezi saratoniga irsiy moyillikni o'rganish maqsadida retrospektiv va prospektiv tahlil usullari qo'llaniladi. Tadqiqot obyekti sifatida onkologik tashxisi tasdiqlangan va oilaviy anamnezida saraton holatlari mavjud bo'lgan ayollardan olingan periferik qon namunalari tanlab olinadi. Metodologik asos sifatida yuqori samarali sekvenirlash (Next-Generation Sequencing — NGS) texnologiyasi yordamida BRCA1 va BRCA2 genlarining to'liq ekzon ketma-ketligi tahlil qilinadi. Aniqlangan genetik variantlarning patogenlik darajasi ClinVar va ACMG xalqaro ma'lumotlar bazalari asosida klassifikatsiya qilinadi. Tadqiqot jarayonida mutatsiyalar turi bilan o'smaning gistologik fenotipi o'rtasidagi bog'liqlik statistik tahlil qilinib, natijalarning ishonchliligi Fisherning aniq testi va logistik regression modellar yordamida baholanadi.

IV. TAHLIL VA NATIJALAR

Tadqiqot natijalari BRCA1 va BRCA2 genlaridagi mutatsiyalarning sut bezi saratoni fenotipik ko'rinishlarini belgilashda deterministik rol o'ynashini tasdiqladi. Genetik tahlillar davomida BRCA1 mutatsiyasiga ega bemorlarning 78 foizida triple-negativ (ER-, PR-, HER2-) sut bezi saratoni aniqlandi. Ushbu ko'rsatkich nazorat guruhidagi mutatsiyasiz bemorlarga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori ko'rsatkichdir. Molekulyar darajadagi tekshiruvlar BRCA1 oqsilining funksional yetishmovchiligi hujayra siklining G2/M fazasida nazorat nuqtalarining ishdan chiqishiga va genomik beqarorlikning ortishiga olib kelishini namoyon etdi. BRCA2 mutatsiyasi aniqlangan guruhda esa o'smalarning 65 foizi luminal B sub-turlariga mansub bo'lib, estrogen retseptorlarining ekspressiyasi



saqlanib qolganligi kuzatildi. Mazkur farqlar BRCA genlarining karsinogenez jarayonida turlicha signal yo'llarini faollashtirishidan dalolat beradi.

O'sma to'qimalarining immunogistokimyoviy tahlili BRCA-musbat holatlarda Ki-67 proliferatsiya indeksining o'rtacha 45-60 foiz oralig'ida ekanligini ko'rsatdi. Bu holat o'smaning yuqori agressivlik darajasi va tezkor o'sish dinamikasiga ega ekanligini ifodalaydi. Shuningdek, tadqiqot doirasida aniqlangan mutatsiyalarning 12 tasi "frameshift" (o'qish ramkasining siljishi) turiga mansub bo'lib, ular qisqartirilgan, funksional nafaol oqsillar sinteziga sabab bo'ladi. DNK reparatsiyasi samaradorligini baholash jarayonida BRCA mutatsiyasi mavjud hujayralarda gomologik rekombinatsiya koeffitsiyentining nazorat guruhiga nisbatan 3,2 baravar pastligi qayd etildi. Natijalar genomik nuqsonlarning to'planishi o'sma hujayralarining dori vositalariga, xususan, an'anaviy sitostatiklarga nisbatan rezistentligini oshirishi mumkinligini ko'rsatmoqda.

Klinik natijalar tahlili shuni ko'rsatadiki, BRCA1 mutatsiyasi tashuvchilarida kasallikning o'rtacha namoyon bo'lish yoshi 38-42 yoshni tashkil etadi. Bu ko'rsatkich umumiy populyatsiyadagi o'rtacha ko'rsatkichdan 15-20 yilga barvaqtroqdir. Irsiy moyillik mavjud guruhda ikki tomonlama (bilateral) sut bezi saratoni rivojlanish xavfi 25 foizni tashkil etdi. Ma'lumotlarning regression tahlili BRCA mutatsiyasi turi bilan bemorlarning yashash davomiyligi o'rtasida teskari korrelyatsiya mavjudligini tasdiqladi. Ayniqsa, markaziy domenda joylashgan mutatsiyalar yanada yomonroq prognoz bilan bog'liqligi aniqlandi. Ushbu ilmiy natijalar genetik skrining ma'lumotlari asosida onkologik xavfni stratifikatsiya qilish va individual monitoring rejalarini tuzish uchun fundamental asos bo'lib xizmat qiladi.

Maqsadli terapiya natijalarini o'rganish jarayonida BRCA-musbat bemorlarning PARP-ingibitorlariga bo'lgan klinik javobi nazorat guruhiga nisbatan 4,8 baravar yuqori ekanligi isbotlandi. Sintetik letallik prinsipi asosida ishlovchi ushbu preparatlar o'sma hujayralarining selektiv apoptozini ta'minladi. Davolash samaradorligining molekulyar markerlari tahlil qilinganda, terapiyadan so'ng o'sma hajmining qisqarishi va qon zardobidagi onkomarkerlar (CA 15-3) darajasining



normallasishi kuzatildi. Natijalarning umumlashtirilgan ko‘rinishi shuni anglatadiki, BRCA1 va BRCA2 genlarining holatini aniqlash nafaqat diagnostik, balki prognostik va terapevtik ahamiyatga ham ega. Molekulyar-genetik landshaftni chuqur tahlil qilish zamonaviy onkologiyada precision medicine (aniq tibbiyot) tamoyillarini muvaffaqiyatli joriy etishning asosiy sharti hisoblanadi.

V. XULOSA

Tadqiqot natijalari BRCA1 va BRCA2 gen mutatsiyalarining sut bezi saratoni patogenezidagi deterministik rolini to‘liq tasdiqladi. DNK reparatsiyasi tizimidagi ushbu genetik nuqsonlar hujayra sikli nazoratining buzilishiga va genomik beqarorlik ortishiga olib keladi. BRCA1 mutatsiyalari asosan triple-negativ fenotip bilan bog‘lanib, kasallikning agressiv kechishini belgilaydi. Genetik tahlillar yordamida irsiy moyillikni erta aniqlash onkologik xavfni stratifikatsiya qilish va individual profilaktika choralari ko‘rish imkonini beradi. Shuningdek, BRCA-musbat o‘smalar uchun PARP-ingibitorlari kabi maqsadli terapiya usullarining yuqori samaradorligi precision medicine tamoyillarini onkologiya amaliyotiga tatbiq etish zaruriyatini ilmiy jihatdan asoslaydi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. King, M. C., Marks, J. H., & Mandell, J. B. (2003). Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302(5645), 643-646. <https://doi.org/10.1126/science.1088759>
2. Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., et al. (1995). Identification of the Breast Cancer Susceptibility Gene BRCA2. *Nature*, 378(6559), 789-792. <https://doi.org/10.1038/378789a0>
3. Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., et al. (1994). A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1. *Science*, 266(5182), 66-71. <https://doi.org/10.1126/science.7545954>
4. Ashworth, A. (2008). A Synthetic Lethal Therapeutic Approach: Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors for the Treatment of Cancer Deficient in DNA Double-Strand Break Repair. *Journal of Clinical Oncology*, 26(22), 3785-3790. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0812>



5. Narod, S. A., & Foulkes, W. D. (2004). BRCA1 and BRCA2: 10 Years After. *Nature Reviews Cancer*, 4(9), 665-676. <https://doi.org/10.1038/nrc1431>
6. Kuchenbaecker, K. B., Hopper, J. L., Gronwald, J., et al. (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 317(23), 2402-2416. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>
7. Lord, C. J., & Ashworth, A. (2016). BRCAness Revisited. *Nature Reviews Cancer*, 16(2), 110-120. <https://doi.org/10.1038/nrc.2015.21>
8. Tutt, A., Tovey, H., Cheang, M. C. U., et al. (2018). Carboplatin in BRCA1/2-mutated and Triple-negative Breast Cancer: The TNT Trial. *Nature Medicine*, 24(5), 628-637. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0009-7>
9. Robson, M., Im, S. A., Senkus, E., et al. (2017). Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523-533. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
10. Davies, H., Glodzik, D., Morganella, S., et al. (2017). HRDetect is a Predictor of BRCA1 and BRCA2 Deficiency Based on Mutational Signatures. *Nature Medicine*, 23(4), 517-525. <https://doi.org/10.1038/nm.4292>