INNOVATIONS IN TECHNOLOGY AND SCIENCE EDUCATION
ISSN 2181-371X
https://sr-journals.org/index.php/ITSE

DYUSHEN MUSHAK DISTROFIYASI: PATOGENEZ, DIAGNOSTIKA VA ZAMONAVIY TERAPIYA USULLARI

Maxkamboyeva Shaxrinoz Soxidjon qizi,
Erkinova Mehrangiz Ulug'bek qizi
Ilmiy rahbar: Ne'matjonov Shuxratjon Rustamjon o'g'li
University of Business and Science, Tibbiyot fakulteti, Namangan, O'zbekiston

Annotatsiya. Neyromushak kasalliklari mushaklar, motor neyronlar, periferik nervlar va neyromushak birikmalari funksiyasini buzadigan geterogen kasalliklar guruhini o'z ichiga oladi. Mushak distrofiyasining eng keng tarqalgan turi bo'lgan Dyushen mushak distrofiyasi (DMD), X-xromosomaga birikkan distrofin genidagi mutatsiyalar natijasida yuzaga keladi. Ushbu maqolada DMD patogenezi, mutatsiyalar spektri, zamonaviy diagnostika vositalari va gen terapiyasi kabi ilg'or davolash strategiyalari ko'rib chiqiladi.

Kalit so'zlar: Dyushen mushak distrofiyasi, distrofin defitsiti, hujayra transplantatsiyasi, distrofinni tiklash, gen terapiyasi, patogenez.

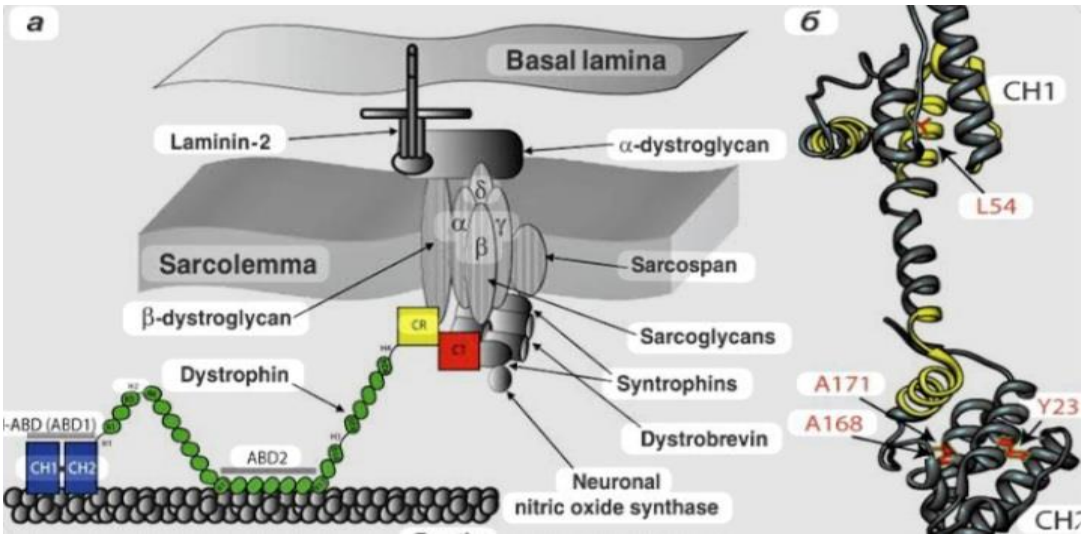
Аннотация. Нервно-мышечные заболевания представляют собой гетерогенную группу расстройств, нарушающих функцию мышц, мотонейронов, периферических нервов и нервно-мышечных соединений. Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД), наиболее распространенный тип мышечной дистрофии, возникает в результате мутаций в гене дистрофина, сцепленном с Х-хромосомой. В данной статье рассматриваются патогенез МДД, спектр мутаций, современные средства диагностики и передовые стратегии лечения, такие как генная терапия.

Ключевые слова: Мышечная дистрофия Дюшенна, дефицит дистрофина, трансплантация клеток, восстановление дистрофина, генная терапия, патогенез.

Abstract. Neuromuscular diseases encompass a heterogeneous group of disorders that impair the function of muscles, motor neurons, peripheral nerves, and neuromuscular junctions. Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), the most prevalent type of muscular dystrophy, results from mutations in the X-linked dystrophin gene. This article reviews the pathogenesis of DMD, the spectrum of mutations, modern diagnostic tools, and advanced treatment strategies, including gene therapy.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, dystrophin deficiency, cell transplantation, dystrophin restoration, gene therapy, pathogenesis.

Kirish. Dyushen mushak distrofiyasi (DMD) - dunyo bo‘ylab har 5000 nafar yangi tug‘ilgan o‘g‘il boladan biriga ta’sir ko‘rsatadigan o‘lim bilan yakunlanuvchi pediatrik mushak kasalligi hisoblanadi. Kasallik mushaklarning progressiv zaiflashishi va atrofiyasiga sabab bo’ladi. Ko‘pchilik bemorlar 30 yoshga yetmasdan yurak-nafas yetishmovchiligi tufayli vafot etadilar. Zamonaviy kardiologik yordam va o'pka ventilyatsiyasi umr ko'rish davomiyligini biroz oshirgan bo’lishiga qaramay, radikal davolash usullari hali ham tadqiqot bosqichida.



1-rasm. Ushbu rasmda mushak hujayrasining muhim tarkibiy qismi bo'lgan Distrofin-glikoprotein kompleksi (DGC) va uning hujayra tuzilmasidagi o'rni tasvirlangan.

Bu komleks mushak tolalarini tashqi muhit bilan bog'lab, ularni jismoniy zo'riqish paytida shikastlanishdan saqlaydi.

1. Distrofin

Bu molekula "amortizator" vazifasini bajaradi. U hujayra ichidagi aktin skeletini hujayra membranasidagi oqsillar bilan bog'laydi.

- CH1 va CH2: Distrofinning aktin bilan bog'lanadigan qismlari.
- ABD1 va ABD2**:** Aktin bilan bog'lanuvchi domenlar.

2. Sarkolemma

Bu mushak hujayrasining plazmatik membranasi hisoblanadi. Barcha muhim oqsil komplekslari aynan shu yerda joylashgan.

3. Glikoprotein kompleksi

Membranada joylashgan va distrofinni tashqi muhit bilan bog'lovchi qismlar:

- Betta distroglikan: Membranani teshib o'tuvchi oqsil, u ichkarida distrofin bilan, tashqarida esa \alpha-distroglikan bilan bog'lanadi.
- Alfa distroglikan: Hujayra tashqarisida joylashgan bo'lib, u Laminin-2 orqali Basal lamina (hujayra tashqarisidagi qobiq) bilan tutashadi.
- Sarkoglikan (alfa,betta,gamma,delta): Membranada barqarorlikni ta'minlovchi kichik oqsillar guruhi.

1-jadval. DMD mutatsiyalarining umumiy taqsimoti, barcha DMD holatlarining mutatsiya turlari bo'yicha foiz ko'rsatgichlari

Mutatsiya turi	Ulushi (%)	Tavsifi
Yirik deletsiyalar	68%	Bir yoki bir nechta ekzonning butunlay yo'qolishi.
Yirik duplikatsiyalar	11%	Ekzonlarning nusxalanishi (ko'payishi)
Nonsens mutatsiyalar	10.5%	Dnkda erta to'xtash (stop kodon)ning hosil bo'lishi
Kichik deletsiyalar	5%	Bir nechta nukleotidning tushib qolishi
Splaysing mutatsiyalari	3%	Genning ulanish sohalaridagi nuqsonlar
Kichik inversiyalar	2%	Nukleotidlarning qo'shilib qolishi

DMD(Dyushen mushak distrofiyasi) -bu DMD genidagi mutatsiyalar oqibatida yuzaga keladigan kasallik bo'lib, nasldan naslga o'tadi X xromosomada joylashgan DMD geni inson genomidagi eng yirik gen hisoblanadi .79 ta ekzondan tashkil topgan va 3685 ta aminokislotadan iborat distrofin oqsilini kodlaydi.

Distrofin -hujayra ichki s-aktin sitoskeletini distrofin bilan bog'langan oqsil kompleksi (DAPC) bilan tutashtiruvchi strukturaviy sitoskelet oqsil hisoblanadi. Ushbu oqsil to'rtta funksional domenni o'z ichiga oladi.

1. Aktin bilan bog'lanuvchi amino-terminal domen (ABD);
2. Markaziy tayoqchasimon domen;
3. Sisteinga boy domen;
4. Karboksi-terminal domen .

DMD mutatsiyalari distrofin defitsitiga (yetishmovchiligiga) sabab bo'lishini inobatga olib, hozirgi vaqtda klinik ehtiyojlarni qondirish maqsadida distrofin ekspressiyasini qayta tiklashga qaratilgan terapevtik usullar faol ishlab chiqilmoqda.

Mutatsiyalarning dunyo bo'ylab geografiyasiga ko'ra, yirik deletsiyalarning turli hududlarda uchrash darajasi , Afrikada 88%, Osiyoda 72%, Amerikada 70%, Yevropada 66%, Okeaniyada 64% ni tashkil etadi.

2. DMD Genetik Patogenezi

2.1. Distrofin geni mutatsiyalarining umumiy ko'rinishi - turlari va joylashuvi

1987-yilda DMD geni kashf etilgandan buyon mutatsiyalarning ko'plab turlari aniqlangan. 7149 nafar DMD bemorini o'z ichiga olgan so'nggi tahlilda bemorlarning taxminan 79 foizida yirik mutatsiyalar (birdan ortiq ekzon zararlangan) aniqlangan bo'lib, bunda yirik deletsiyalar 68 foizni, yirik duplikatsiyalar esa qolgan 11 foizni tashkil etadi. Qolgan 21 foiz bemorlar kichik mutatsiyalarni tashiydi, ularning yarmi nonsens-mutatsiyalardir. Kichik deletsiyalar, kichik qo'shilishlar va ulanish sohasi mutatsiyalari mos ravishda
umumiy bemorlar populyatsiyasining 5%, 2% va 3% ini tashkil qiladi.

Qiziqarlisi shundaki, o'chib ketgan (deletsiyaga uchragan) ekzonlar 43-ekzondan 55-ekzongacha bo'lgan hududda to'planishga moyil. Ushbu "qaynoq nuqta" sohalaridagi mutatsiyalar bemorlarning taxminan 60–65 foizida uchraydi. Ushbu keng ko'lamli tadqiqotga ko'ra, eng ko'p zararlangan top-5 ekzonlar quyidagilardir: 51-ekzon (mutatsiya darajasi 14%), 53-ekzon (10,1%), 45-ekzon (9%), 43-ekzon (7,5%) va 44-ekzon (7,1%).

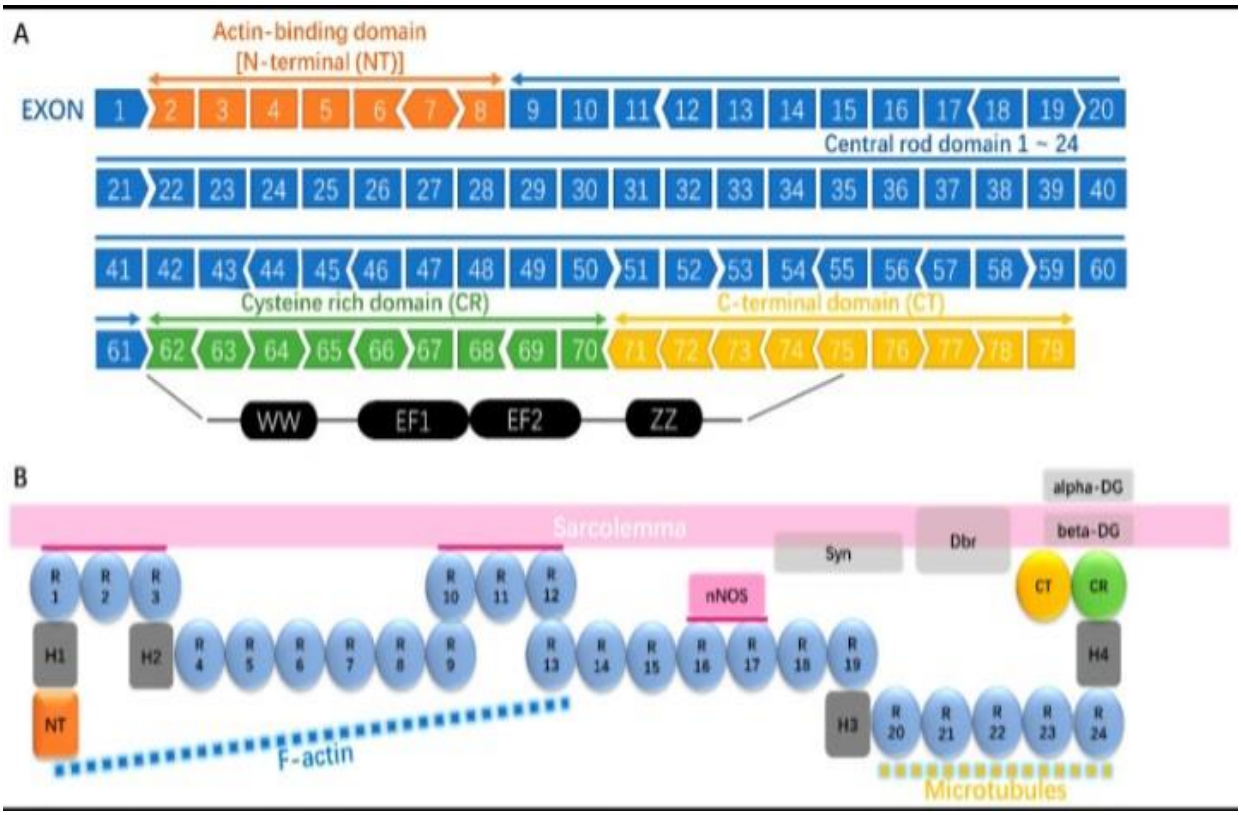
2-jadval. DMD kasalligini davolashda qo'llaniladigan zamonaviy genetik strategiyalar

Strategiya	Maqsadi
Micro Distrofin	Gen juda katta bo‘lgani uchun, faqat eng muhim domenni saqlab, qolgan qisqartirilgan variantni yetkazish
Exon skipping	Mutatsiyaga uchragan ekzonni tushirib qoldirib, oqsilning funksional qismlarini saqlab qolish
Dapc stabillashtirish	Distofin yo’qligida boshqa yordamchi oqsillar (masalan, utrofin) orqali komleksni saqlash

2.2. Mutatsiyalar va kasallik og‘irligi o‘rtasidagi bog‘liqlik

DMD geni mutatsiyalarining oqibatlari, birinchi navbatda, ushbu variantlar mutatsiyadan keyingi o‘qish ramkasini buzishi yoki buzmasligi bilan belgilanadi. O‘qish ramkasi buzilgan mutatsiyalar holatida, DMD genining ochiq o‘qish ramkasi izdan chiqadi, bu distrofin yetishmovchiligiga va og‘ir DMD fenotipiga olib keladi.

Shu bilan birga o’qish ramkasi saqlangan mutatsiyalar, o’qish ramkasini saqlab qoladi, bu qisman funksional distrofin oqsilini hosil qiladi va nisbatan yengilroq hisoblangan Bekker mushak distrofiyasi (BMD) kasalligi kelib chiqishiga sabab bo’ladi. Ta’kidlash joizki, BMD fenotiplari mutatsiya turiga qarab, simptomlarsiz holatdan chegaradosh DMD holatigacha juda o’zgaruvchan bo’lishi mumkin.



2-rasm. Ushbu rasmda Distrofin oqsilining genetik tuzilishi va uning funksional qismlari ko’rsatilgan

(A) Distrofin genining tuzilishi.
Distrofin geni 79 ta ekzondan tashkil topgan.
N-terminal domen (NT): 2–8 ekzonlar;
Markaziy tayoqchasimon domen: 9–61 ekzonlar;
Sisteinga boy domen (CR): 64–70 ekzonlar;
C-terminal domen (CT): 71–79 ekzonlar.

Yondosh ekzonlarning o‘qsimon shakli ochiq o‘qish ramkasining mosligini ko‘rsatadi. CR va CT domenlari o‘z ichiga WW-domen, va ZZ-domen ya’ni qismlarni oladi.

(B) Distrofin oqsili tuzilishi va distrofin-sarkolemma o‘zaro ta’sirining sxemasi.

Skelet mushaklarida markaziy tayoqchasimon domenning 1–3 va 10–12 qismlari, shuningdek, CR va CT domenlari sarkolemma bilan bog‘lanadi; bular membranani bog‘lovchi domenlar (MBDs) deb ataladi. Yurak mushagida esa R10–12 qismlari sarkolemma bilan bog‘lanmaydi.

N-terminal domen: F-aktin bilan bog‘lanuvchi asosiy aktin bog‘lovchi domenni o‘z ichiga oladi.

CR va CT domenining birinchi yarmi: Transmembran \beta-distroglikan bilan bog‘lanadi.

CT domen: Sarkolemmadagi ikkita transmembran oqsil bilan bog‘lanuvchi distrobrevin va sintrofin bog‘lanish sohalarini o‘z ichiga oladi.

NT, CR va CT domenlari distrofin funksiyasi uchun muhim (hayotiy zarur) hisoblanadi.

3. Poyali hujayralar bilan bog‘liq DMD patogenezi Garchi DMD asosan mushak buzilishi sifatida tasniflansa-da, u poyali hujayra kasalligi sifatida ham qaraladi. DMD mutatsiyalari bemorlarda mushaklarning progressiv va qaytmas yo‘qolishiga olib keladi. Kasallik holatini "ortga qaytarish"ning yagona umidi mushak tolalarini regeneratsiya qilish (qayta tiklash) uchun genetik jihatdan butun bo‘lgan mushak poyali hujayralarini faollashtirishda yotadi. Shuning uchun, so‘nggi yillarda poyali hujayralar bilan bog‘liq patogenez va terapiyalar tobora ko‘proq e’tibor tortmoqda. Bundan tashqari, distrofin yetishmovchiligi bilan bog‘liq mitoz nuqsonlari - masalan, sentrosoma amplifikatsiyasi (ko‘payishi), urchuq yo‘nalishining xatolari va hujayra siklining uzayishi ham nuqsonli asimmetrik bo‘linishni kuchaytiradi. Yaqinda o‘tkazilgan tadqiqotda, CRISPR/Cas9 yordamida distrofin qayta tiklanganda, poyali hujayralar endoplazmatik retikulum stressi va oksidlovchi stressga nisbatan chidamliligi oshgani, hujayralarning yashab qolishi, ko‘payishi (proliferatsiyasi) va differensiatsiyasi yaxshilangani aniqland. Xulosa qilib aytganda, distrofinning yo‘qolishi nafaqat shakllangan miyofibrillarga (mushak tolalariga) o'z ta’sirini o’tkazadi, balki poyali hujayralarning hayotiyligi va funksiyalarini ham boshqaradi.

4. DMD uchun terapevtik strategiyalar

Mutatsiya turlariga asoslanib, distrofinni tiklashga qaratilgan bir necha strategiyalar ko'p yillar oldin taklif qilingan va hozirda tadqiq qilinmoqda. Stop-kodonlarni o'qish strategiyasi ma'lum dori vositalari yoki kimyoviy moddalardan foydalanib, ribosomalarning muddatidan oldin paydo bo'lgan stop-kodonlardan tanlab o'tishini ta'minlaydi. Nazariy jihatdan, bu usul barcha nonsens-mutatsiyalarga nisbatan qo'llanilishi mumkin, bu esa barcha DMD holatlarining 10% ini tashkil qiladi. Ekzonlarni o'tkazib yuborish - bu distrofinning kalta, lekin ishlaydigan versiyasini yaratish uchun maxsus ishlab chiqilgan antisense oligonukleotidlar (AON) yordamida zararlangan ekzonlarni nishonga oluvchi yondashuv bo'lib, u DMD bilan og'rigan bemorlarning 55% ini davolashi mumkin. Vektor-vositachiligidagi gen terapiyasi distrofin oqsili yetishmayotgan hujayralarga funksional DMD genini yetkazib beradi.Yana bir rivojlanayotgan strategiya - CRISPR/Cas9-vositachiligidagi gen tahrirlash. Yaqinda o'tkazilgan bir qancha tadqiqotlar yanada sezilarli va doimiy terapevtik samaraga erishish uchun CRISPR/Cas9 gen tahrirlashni hujayra terapiyasi bilan birlashtirdi. Bundan tashqari, muqobil yondashuv sifatida funksional distrofin oqsili ishlab chiqarishga qodir bo'lgan miyogen hujayralarni transplantatsiya qilish ham o'rganilmoqda.

5. **Muhokama va kelajakdagi yo‘nalishlar**

DMD genidagi mutatsiyalar ham yetilgan mushak tolalarida, ham mushak poyali hujayralarida distrofin ekspressiyasini yo‘q qiladi, bu esa mushaklarning yemirilishiga va sun’iy yo‘ldosh hujayralari funksiyasining buzilishiga olib keladi.

Ushbu o‘limga olib keluvchi kasallik diagnostikasini yaxshilash va uni davolashning terapevtik usullarini o‘rganish bo‘yicha doimiy sa’y-harakatlar olib borilmoqda. Hozirgi kunda eng ilg‘or terapiya - AON-vositachiligidagi ekzonlarni o‘tkazib yuborish usulidir va bir nechta ekzonlarni o‘tkazib yuboruvchi dori vositalari klinik amaliyotda qo‘llanilmoqda. Gen tahrirlash va hujayra terapiyasi hozirda o‘rganilayotgan va takomillashtirilayotgan yangi strategiyalar hisoblanadi.

Davolash usullari

Ekzonlarni o‘tkazib yuborish terapiyasi o‘n yillar oldin taklif qilingan va bir necha yildan beri bemorlar foydalanishi uchun mavjud. Arginga boy peptidlarning PMO bilan birikishi (kon’yugatsiyasi) uning zardobdagi barqarorligini oshiradi. Hayvonlar modellarida o‘tkazilgan ko‘plab tadqiqotlar PPMO’larning PMO’larga nisbatan afzalliklarini ko‘rsatdi: hujayra ichiga kirishning yaxshilanishi, pastroq dozalarda yuqori faollik, skelet, nafas olish va yurak mushaklariga samarali yetkazib berish hamda nishon to‘qimalarda distrofin ishlab chiqarishning davomiyligi.

PPMO yordamida ekzonlarni o‘tkazib yuborish - bu DMD bemorlarining ko‘pchiligi uchun qo‘llanilishi mumkin bo‘lgan inqilobiy terapiyadir.

Biroq, PPMO’larning asosiy muammosi ularning hali to‘liq o‘rganilmagan toksikligidir (zaharliligi). Davom etayotgan tadqiqotlar PPMO’larning foydali mexanizmlarini yoritib beradi va to‘qimalar tomonidan maksimal darajada o‘zlashtiriladigan hamda minimal sitotoksiklikka (hujayra uchun zaharlilikka) ega bo‘lgan yangi PPMO’larni sintez qilishga yordam beradi.

Xulosa. DMD hozirgi kunda to‘liq davolab bo‘lmaydigan xastalik bo’lishiga qaramay, diagnostika va molekulyar terapiyadagi so‘nggi yutuqlar (xususan, Elevidys kabi mikro-distrofin gen terapiyalari) bemorlarning hayot sifatini yaxshilash va umr ko‘rish davomiyligini uzaytirishda inqilobiy qadam bo‘ldi. Kelajakda gen tahrirlash va poya hujayralari transplantatsiyasini birlashtirish ushbu kasallik ustidan to‘liq g‘alaba qozonishga imkon berishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. Rodgers, B.D.; Bishaw, Y.; Kagel, D.; Ramos, J.N.; Maricelli, J.W. Micro-dystrophin Gene Therapy Partially Enhances Exercise Capacity in Older Adult mdx Mice. Mol. Ther. Methods Clin. Dev. 2020, 17, 122–132.
DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909085/
2. Neri, M.; Rossi, R.; Trabanelli, C.; Mauro, A.; Selvatici, R.; Falzarano, M.S.; Spedicato, N.; Margutti, A.; Rimessi, P.; Fortunato, F.; et al. The Genetic Landscape of Dystrophin Mutations in Italy: A Nationwide Study. Front. Genet. 2020, 11, 131. DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194622/
3. Petrany, M.J.; Song, T.; Sadayappan, S.; Millay, D.P. Myocyte-derived Myomaker expression is required for regenerative fusion but exacerbates membrane instability in dystrophic myofibers. JCI Insight 2020, 5.
DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310830/
4. Grages, S.M.; Bell, M.; Berlau, D.J. New and emerging pharmacotherapy for duchenne muscular dystrophy: A focus on synthetic therapeutics. Expert Opin. Pharmacother. 2020, 21, 841–851.
DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133879/
5. Mercuri, E.; Muntoni, F.; Osorio, A.N.; Tulinius, M.; Buccella, F.; Morgenroth, L.P.; Gordish-Dressman, H.; Jiang, J.; Trifillis, P.; Zhu, J.; et al. Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. J. Comp. Eff. Res. 2020, 9, 341–360.
DOI: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37115359/
6. Duan, D., et al. (2021). “Duchenne muscular dystrophy”. Nature Reviews Disease Primers. DOI: https://www.nature.com/articles/s41572-021-00248-3
7. Mendell, J. R., et al. (2023). “Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy”. JAMA Neurology.

8. Verhaart, I. E. C., & Aartsma-Rus, A. (2022). “Therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy”. Nature Reviews Neurology. DOI:https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7463903/
9. Hanson, B., et al. (2023).“CRISPR/Cas9 gene editing for Duchenne muscular dystrophy”. Molecular Therapy. DOI:https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35165856/
10. Guglieri, M., et al. (2022). “Effect of Viltolarsen on Muscular Function in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy”. JAMA Care.
DOI: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10200237/