

OSTEOSARKOMADA IMMUN MIKRO-MUHIT: PROGNOZ VA TERAPEVTIK JAVOBNI
BELGILOVCHI OMILLAR BO'YICHA ZAMONAVIY SHARH

G'afur-Oxunov Mirza Allayorovich – DSc., Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti professori
Sabirov Djaxongir Ruziyevich – DSc., Toshkent Davlat tibbiyot universiteti kafedrası professori,
Milliy tibbiyot markazi direktorining o'rinbosari
Iskandarov Kamol Zayniddinovich – Bolalar milliy tibbiyot markazi, onkologiya, gematologiya
va klinik iimmunologiya bo'limi mudiri

Annotatsiya. Tadqiqot maqsadi. 2019–2026 yillardagi adabiyotlar asosida osteosarkomada immun mikro-muhitning tarkibi, funksional holati va fazoviy arxitekturası prognoz hamda terapevtik javobni qanday belgilashini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. Scopus, Web of Science va PubMed bazalarida osteosarkoma, immune microenvironment, PD-L1, CD8, T-cell exhaustion, single-cell RNA sequencing, spatial transcriptomics va immunotherapy kalit so'zlari bo'yicha zamonaviy klinik qo'llanmalar, translatsion ishlar, metaanalizlar va II faza tadqiqotlari tanlab olindi.

Xulosa. Osteosarkoma klassik ma'noda to'liq "immun sovuq" o'sma emas; u kuchli heterogen, ko'pincha mioeloid-supressiv va T-hujayra funksiyasi cheklangan immun landshaftga ega. CD8+ va CD4+ limfotsitlarning oddiy miqdoriy bahosi yetarli emas: ularning fazoviy joylashuvi, Treglar bilan nisbati, exhausted fenotipi va PD-1/PD-L1 o'qi bilan aloqasi prognostik ahamiyatni belgilaydi. Osteosarkomada immun kontekst yakka molekuladan muhimroq bo'lgani uchun PD-L1, CD8 va CD4 ni integrallashgan morfologik va klinik model tarkibida baholash eng mantiqiy yondashuvdir.

Kalit so'zlar. Osteosarkoma, immun mikro-muhit, PD-L1, CD8 T-limfotsitlar, T-hujayra charchashi, single-cell transkriptomika, fazoviy transkriptomika, immunoterapiya.

Аннотация. Цель исследования: на основе литературы 2019–2026 годов проанализировать, как состав, функциональное состояние и пространственная архитектура иммунного микроокружения остеосаркомы определяют прогноз и ответ на терапию.

Материалы и методы. В базах Scopus, Web of Science и PubMed по ключевым словам osteosarcoma, immune microenvironment, PD-L1, CD8, T-cell exhaustion, single-cell RNA sequencing, spatial transcriptomics и immunotherapy отобраны современные клинические руководства, трансляционные работы, метаанализы и исследования II фазы.

Заключение. Остеосаркома не является в классическом смысле полностью «иммунологически холодной» опухолью; ей свойствен выразенно гетерогенный, нередко миелоидно-супрессивный иммунный ландшафт с ограниченной функцией Т-клеток. Простой количественной оценки CD8+ и CD4+ лимфоцитов недостаточно: прогностическую значимость определяют их пространственное расположение, соотношение с Treg, истощенный (exhausted) фенотип и связь с осью PD-1/PD-L1. При остеосаркоме иммунный контекст важнее отдельной молекулы, поэтому для прогностической и терапевтической стратификации наиболее логична интегрированная оценка PD-L1, CD8 и CD4 в составе морфологической и клинической модели.

Ключевые слова. Остеосаркома, иммунное микроокружение, PD-L1, CD8 Т-лимфоциты, истощение Т-клеток, одноклеточная транскриптомика, пространственная транскриптомика, иммунотерапия.

Abstract. Purpose of the study: to analyze, based on the 2019–2026 literature, how the

composition, functional state and spatial architecture of the osteosarcoma immune microenvironment determine prognosis and therapeutic response.

Materials and methods. Scopus, Web of Science and PubMed were searched using the keywords osteosarcoma, immune microenvironment, PD-L1, CD8, T-cell exhaustion, single-cell RNA sequencing, spatial transcriptomics and immunotherapy; current clinical guidelines, translational studies, meta-analyses and phase II trials were selected.

Conclusion. Osteosarcoma is not uniformly immune-cold; it displays marked heterogeneity, frequently with myeloid suppression and dysfunctional T-cell states. The value of CD8+ and CD4+ infiltrates depends not on density alone but on localization, Treg balance, exhaustion programs and their relationship with PD-1/PD-L1 signaling. Because immune context outweighs any single marker, an integrated tissue model combining PD-L1, CD8 and CD4 is the most informative approach.

Key words: Osteosarcoma, immune microenvironment, PD-L1, CD8 T cells, T-cell exhaustion, single-cell RNA sequencing, spatial transcriptomics, immunotherapy.

Kirish. Osteosarkoma bolalar va o'smirlar onkologiyasida klinik yuklamasi yuqori bo'lgan, biroq biologik jihatdan nihoyatda heterogen o'smalardan biridir. U suyak to'qimasidan kelib chiqadigan eng agressiv birlamchi malign o'smalar qatoriga kiradi va ko'pincha tez o'sish, erta gematogen metastazlanish, ayniqsa o'pka metastazlari bilan tavsiflanadi. Lokal shakllarda zamonaviy ko'p komponentli kimyoterapiya va radikal jarrohlik natijalarni sezilarli darajada yaxshilagan bo'lsa-da, metastatik, qaytalanuvchi va davoga rezistent holatlarda uzoq muddatli nazorat hanuz cheklangan. Shu sababli osteosarkomada davolash samaradorligini oshirish faqat yangi sitostatik preparatlarni qo'shish bilan emas, balki o'smaning biologik xulqini chuqurroq tushunish va bemorlarni molekulyar-immunologik belgilar asosida stratifikatsiya qilish bilan bog'liqdir.

So'nggi yillardagi klinik tavsiyalar va prognoz tadqiqotlari osteosarkomada keyingi real yutuq dori ro'yxatini mexanik kengaytirish emas, balki biologik stratifikatsiyani chuqurlashtirish bilan bog'liq ekanini ko'rsatdi. Ayniqsa, neoad'yuvant kimyoterapiyaga javob, o'sma nekrozi darajasi, metastatik holat, retsidiv xavfi va rezidual kasallik biologiyasi o'rtasidagi bog'liqlik har doim ham bir xil emas. Bir xil klinik bosqichdagi bemorlarda turlicha davolash natijalari kuzatilishi osteosarkomaning faqat gistologik tashxis emas, balki murakkab biologik tizim ekanini ko'rsatadi. [1; 17]

Aynan shu nuqtada immun mikro-muhit konsepsiyasi markaziy ahamiyat kasb etadi. O'sma hujayralari suyak nishasi, mioeloid hujayralar, T-limfotsitlar, endotelial komponentlar, stromal elementlar va metabolik stress bilan o'zaro ta'sirga kirishib, prognoz va terapevtik javobni belgilovchi murakkab immun landshaftni hosil qiladi. Ushbu landshaftda antitumor immun javob va immunosuppressiv mexanizmlar bir vaqtning o'zida mavjud bo'lishi mumkin. Shuning uchun osteosarkomani shunchaki gisto-morfologik yoki genomik birlik sifatida emas, balki immunologik kontekstga kuchli bog'langan dinamik tizim sifatida ko'rish zarur. [5; 16; 20]

Osteosarkoma immun mikro-muhitining o'ziga xos jihati shundaki, unda klassik "immun sovuq" yoki "immun issiq" o'sma tushunchalari har doim ham yetarli izoh bermaydi. Ayrim o'smalarda T-limfotsitlar infiltratsiyasi mavjud bo'lsa-da, ular funksional jihatdan charchagan, fazoviy jihatdan cheklangan yoki mioeloid-suppressiv fon ta'sirida samarali antitumor javob bera olmaydigan holatda bo'ladi. Bunday sharoitda CD8+, CD4+, Treg, TAM, MDSC va PD-1/PD-L1 o'qi kabi komponentlarni alohida-alohida emas, balki yagona immun kontekst doirasida baholash muhimdir.

Shu bois mazkur sharhning asosiy maqsadi 2019–2026-yillarda chop etilgan zamonaviy adabiyotlar asosida osteosarkomada immun mikro-muhitning tarkibi, funksional holati va fazoviy tashkil topishini tahlil qilish, ularning prognoz hamda terapevtik javob bilan bog'liqligini

yoritishdan iborat. Alohida e'tibor PD-L1, CD8 va CD4 markerlarining integrallashgan bahosiga, T-hujayra charchashi, mioeloid supressiya va single-cell hamda spatial transkriptomika natijalarining klinik ahamiyatiga qaratildi.

Adabiyotlarni tanlash strategiyasi

Mazkur maqola narrativ-tahliliy sharh sifatida tayyorlandi. 2019-yil yanvaridan 2026-yil apreliga qadar Scopus, Web of Science va PubMed bazalarida osteosarcoma, immune microenvironment, tumor microenvironment, PD-L1, PD-1, CD8, CD4, T-cell exhaustion, regulatory T cells, macrophage polarization, MDSC, single-cell RNA sequencing, spatial transcriptomics, immunotherapy va checkpoint blockade kalit so'zlari bo'yicha izlangan manbalar saralandi. Qidiruv strategiyasi osteosarkoma immun biologiyasiga oid klinik, translatsion va eksperimental ma'lumotlarni qamrab olishga yo'naltirildi.

Ustuvorlik klinik qo'llanmalar, metaanalizlar, sistematik sharhlar, yuqori sifatli translatsion ishlar, immunogistokimyoviy tahlillar, single-cell/spatial tadqiqotlar va II faza klinik sinovlariga berildi. Ayniqsa, osteosarkomada immun infiltratsiya tarkibi, PD-1/PD-L1 o'qi, T-hujayra charchashi, TAM/MDSC ustunligi, CD8/CD4/Treg muvozanati va immunoterapiyaga javobni yoritgan tadqiqotlar asosiy tahlilga kiritildi. [1; 12; 16; 17; 20]

Manbalarni saralash bir necha bosqichda amalga oshirildi. Dastlab maqolalar sarlavha va annotatsiya asosida baholandi. Keyingi bosqichda to'liq matnlar ko'rib chiqilib, ularning osteosarkoma immun mikro-muhiti, prognoz yoki davolash javobi bilan bevosita bog'liqligi aniqlashtirildi. Klinik ahamiyati past, faqat alohida molekulyar mexanizmni immunologik yoki prognostik kontekstsiz yoritgan ishlar, boshqa suyak yoki yumshoq to'qima sarkomalariga bag'ishlangan, biroq osteosarkoma bo'yicha alohida tahlil bermagan maqolalar asosiy sharhga kiritilmadi.

Shuningdek, ayrim preklinik tadqiqotlar faqat ular osteosarkoma immun mikro-muhitining klinik talqiniga yoki kelgusidagi terapevtik strategiyalarga bevosita aloqador bo'lgan hollarda tahlil qilindi. Masalan, makrofaglarni qayta dasturlash, myeloid-targeting yondashuvlari, T-hujayra charchashini kamaytiruvchi strategiyalar, ko'p checkpointli blokada yoki mikro-muhitni modulyatsiya qiluvchi nanoplatformalar bilan bog'liq ishlar ushbu mezon asosida ko'rib chiqildi.

Tanlangan adabiyotlar osteosarkomada immun mikro-muhitni uch asosiy darajada baholash imkonini berdi: birinchidan, hujayraviy tarkib - CD8+, CD4+, Treg, TAM, MDSC, NK va dendrit hujayralar; ikkinchidan, funksional holat - exhausted fenotip, checkpoint ekspressiyasi, sitokin muhit va mioeloid supressiya; uchinchidan, fazoviy arxitektura - immun hujayralarning o'sma markazi, invaziv chekka va metastatik o'choqlardagi joylashuvi. Shu yondashuv maqolaning keyingi bo'limlarida immun mikro-muhitni oddiy hujayra sanog'i emas, balki klinik natijaga ta'sir qiluvchi murakkab biologik tizim sifatida tahlil qilishga asos bo'ldi.

Osteosarkomaning immun landshafti: "immun sovuq" tushunchasidan funksional heterogenlikka

Osteosarkoma ko'p hollarda "immunologik sovuq" o'sma sifatida tavsiflanadi, biroq bu ta'rif nisbiy va ko'pincha soddalashtirilgan. "Immun sovuq" atamasi odatda T-limfotsitlar infiltratsiyasi past, neoantigen yuklamasi cheklangan va checkpoint blokadaga javob ehtimoli past bo'lgan o'smalarni anglatadi. Biroq osteosarkomada vaziyat bundan murakkabroq: ayrim o'smalarda immun hujayralar soni yetarli bo'lishi mumkin, lekin ularning antitumor faoliyati mioeloid-supressiv fon, T-hujayra charchashi yoki fazoviy eksklyuziya sababli cheklangan bo'ladi. [15; 16; 20]

Zamonaviy sharhlar va transkriptomik tahlillar osteosarkomada immun infiltratsiya mavjud bo'lsa ham, uning antitumor samarasi ko'pincha mioeloid ustunlik, T-hujayralarning funksional cheklanishi va fazoviy eksklyuziya sababli sustlashishini ko'rsatmoqda. Shuning uchun asosiy savol "immun hujayralar bormi-yo'qmi?" emas, balki "ular qaysi holatda, qayerda

va qanday tarmoq ichida ishlayapti?" degan savoldir. Bu yondashuv osteosarkomani immunologik jihatdan statik emas, balki davolash bosimi, o'sma evolyutsiyasi va metastatik jarayonlar ta'sirida o'zgarib boruvchi dinamik tizim sifatida baholashni talab qiladi.

Immun fenotiplar o'rtasidagi farq klinik jihatdan muhimdir. Bir guruh o'smalarda CD8+ limfotsitlar va interferon bilan bog'liq signallar nisbatan yuqori bo'lishi mumkin; boshqalarida esa TAM, MDSC va supressiv sitokinlar ustun bo'ladi. Bu tafovutlar bir xil klinik bosqichdagi bemorlarda ham turlicha patomorfoz, erta metastazlanish va keyingi retsidiv xavfiga olib keladi. [12; 13]

Osteosarkoma immun landshaftining yana bir muhim jihati — birlamchi o'sma, neoad'yuvant kimyoterapiyadan keyingi rezidual o'sma va metastatik o'choqlar o'rtasidagi farqlardir. Kimyoterapiya o'sma hujayralarini bevosita yo'q qilish bilan birga immun mikro-muhitni ham qayta shakllantirishi mumkin. Ayrim holatlarda immunogen hujayra o'limi antitumor javobni kuchaytiradi, boshqa holatlarda esa davodan keyin mioeloid-supressiv hujayralar, charchagan T-limfotsitlar va rezistent klonlar ustunlik qilishi mumkin. Bu esa osteosarkomada faqat davolashdan oldingi biopsiya emas, balki davolashdan keyingi rezidual to'qima immun profilini ham baholash zarurligini ko'rsatadi.

Shuningdek, osteosarkoma ko'pincha o'pkaga metastazlanishi sababli immun mikro-muhitni faqat birlamchi suyak o'smasi doirasida tahlil qilish yetarli emas. O'pka metastatik nishasi o'zining endotelial, makrofagal va stromal komponentlari orqali o'sma hujayralarining saqlanib qolishi va ko'payishiga sharoit yaratishi mumkin. Shu sababli metastatik osteosarkomada immun javobning yetarli bo'lmasligi faqat birlamchi o'sma xususiyatlari bilan emas, balki metastatik mikro-muhit bilan ham bog'liq bo'lishi ehtimoldan xoli emas.

Demak, osteosarkomaning immun landshafti "issiq" yoki "sovuq" degan ikki tomonlama tasnifdan ko'ra murakkabroqdir. Uni kamida uchta o'zaro bog'liq holat orqali baholash mantiqiy: immun infiltratsiya mavjud, lekin funksional charchagan fenotip; mioeloid-supressiv va T-hujayra faolligi cheklangan fenotip; hamda fazoviy eksklyuziya bilan kechuvchi, ya'ni T-limfotsitlar o'sma markaziga kira olmaydigan fenotip. Bunday tasnif kelgusida immunoterapiya yoki kombinatsion davolash strategiyalarini tanlashda klinik ahamiyatga ega bo'lishi mumkin.

Effektor va supressiv immun hujayralar: son emas, funksional holat muhim

CD8+ T-limfotsitlar osteosarkomadagi asosiy effektor populyatsiya sifatida qaraladi. Ular o'sma hujayralarini bevosita sitotoksik mexanizmlar orqali yo'q qilish, interferon- γ va boshqa yallig'lanish mediatorlarini ishlab chiqarish, antitumor immun javobni saqlab turishda muhim rol o'ynaydi. Ammo ularning prognostik roli faqat zichlik bilan belgilanmaydi. Single-cell ishlar shuni ko'rsatdiki, CD8+ infiltratsiya yuqori bo'lgan o'smalarda ham TIM-3, LAG-3, TIGIT va boshqa inhibitor retseptorlar ko-ekspressiyasi natijasida exhausted holat shakllanishi mumkin. Demak, CD8 yuqoriligi har doim ham faol antitumor immunitetni anglatmaydi. [3; 4; 13]

T-hujayra charchashi osteosarkomada immun javob yetishmovchiligining asosiy mexanizmlaridan biri hisoblanadi. Exhausted CD8+ T-limfotsitlar son jihatdan saqlangan bo'lishi mumkin, biroq ularning proliferatsiya qobiliyati, sitotoksik faolligi va sitokin ishlab chiqarish imkoniyati pasayadi. Bu holat ayniqsa surunkali antigen stimulyatsiyasi, o'sma mikro-muhitidagi gipoksiya, metabolik stress, TGF- β va IL-10 kabi supressiv mediatorlar hamda PD-1/PD-L1, TIM-3, LAG-3 kabi tormozlovchi signal yo'llari fonida kuchayadi. Shuning uchun CD8+ infiltratsiyani baholashda faqat hujayralar soni emas, balki ularning funksional holati va chekpoint profili ham hisobga olinishi kerak.

CD4+ T-hujayralar kontekstida ham shu qonuniyat amal qiladi. Th1 yordamchi fenotip antitumor javobni kuchaytirishi, CD8+ T-limfotsitlar faolligini qo'llab-quvvatlashi va interferon bilan bog'liq immun javobni rag'batlantirishi mumkin. Biroq CD4+ populyatsiya tarkibida Treglar ustun bo'lsa, immun javob aksincha susayadi. Treglar o'sma mikro-muhitida effektor T-hujayralarni bostirish, antigen taqdimotini cheklash va immun tolerantlikni kuchaytirish orqali

o'sma progressiyasiga yordam berishi mumkin. Shu sababli CD4 populyatsiyasini "foydali" yoki "zararli" deb soddalashtirish noto'g'ri; amaliy nuqtai nazardan CD8/Treg yoki effektor CD4/Treg nisbatlari ko'proq ma'lumot beradi. [19]

Bu holat immunogistokimyoviy baholashda ham muhim. Masalan, umumiy CD4+ infiltratsiyaning yuqori bo'lishi antitumor immun javob kuchli ekanini anglatmasligi mumkin, chunki ushbu infiltratning muhim qismi FoxP3+ Treglardan iborat bo'lishi ehtimoli bor. Xuddi shuningdek, CD8+ hujayralarning o'sma chekkasida to'planib, o'sma markaziga kira olmasligi immun eksklyuziya belgisi sifatida baholanishi mumkin. Shuning uchun CD8 va CD4 markerlarini talqin qilishda ularning zichligi, joylashuvi, Treglar bilan nisbati va PD-1/PD-L1 o'qi bilan aloqasi birgalikda ko'rib chiqilishi zarur.

Mioeloid blok osteosarkoma immun mikro-muhitining eng barqaror supressiv qatlami hisoblanadi. TAMlar, ayniqsa M2-ga moyil qayta dasturlangan makrofaglar, o'sma o'sishi, invaziya, angiogenez, immun qochish va o'pkaga metastazlanishni qo'llab-quvvatlaydi. Anti-MARCO orqali makrofaglarni qayta yo'naltirish, CCL2 bilan bog'liq rekrutman yo'llari va LIPA bilan bog'liq makrofag qayta dasturlanishi bo'yicha ishlar TAMlarning passiv "fon" emas, balki biologik drayver ekanini tasdiqlaydi. [6; 15; 20]

TAMlarning klinik ahamiyati ularning faqat sonida emas, balki funksional polarizatsiyasidadir. M1-ga moyil makrofaglar antitumor yallig'lanish javobini qo'llab-quvvatlashi mumkin, M2-ga moyil fenotip esa to'qima remodelatsiyasi, angiogenez, immunosuppressiya va metastatik invaziya bilan bog'liq. Osteosarkomada makrofaglar ko'pincha aralash yoki qayta dasturlangan holatda bo'ladi, bu esa klassik M1/M2 tasnifini cheklaydi. Shu bilan birga, mavjud dalillar mioeloid komponentni nishonga olish osteosarkomada immunoterapiya samaradorligini oshirish uchun istiqbolli yo'nalishlardan biri ekanini ko'rsatmoqda.

MDSC va boshqa mioeloid supressiv populyatsiyalar T-hujayra faolligini arginaza, reaktiv kislorod shakllari, IL-10 va TGF- β singari vositachilar orqali bostiradi. Bu jarayon checkpoint blokadaga nisbatan kuzatiladigan cheklangan javobning muhim, lekin ko'pincha kam e'tirof etiladigan sabablaridan biri bo'lishi mumkin. Agar o'sma mikro-muhitida CD8+ T-limfotsitlar mavjud bo'lsa ham, kuchli MDSC/TAM foni ularning sitotoksik salohiyatini pasaytiradi va immunoterapiyaga funksional rezistentlik holatini shakllantiradi. [7; 15; 16; 20]

NK va dendrit hujayralar haqidagi ma'lumotlar nisbatan kamroq, biroq mavjud dalillar ularning son va funksiyasidagi kamchiliklar antitumor nazoratni yana ham susaytirishini ko'rsatadi. Dendrit hujayralar antigen taqdimoti va T-hujayra javobini boshlashda muhim bo'lsa, NK hujayralar MHC ekspressiyasi pasaygan o'sma hujayralarini yo'q qilishda ishtirok etadi. Osteosarkoma mikro-muhitida ushbu hujayralarning yetarli faollashmasligi yoki supressiv mediatorlar ta'sirida funksional cheklanishi antitumor immun nazoratning zaiflashishiga olib kelishi mumkin.

Umuman olganda, osteosarkomada immun mikro-muhitni baholashda hujayralarning oddiy miqdoriy ko'rsatkichi yetarli emas. CD8+, CD4+, Treg, TAM, MDSC, NK va dendrit hujayralar o'zaro bog'langan tarmoq sifatida ishlaydi. Shuning uchun prognostik va terapevtik nuqtai nazardan eng muhim savol alohida markerning yuqori yoki pastligi emas, balki antitumor va supressiv komponentlar o'rtasidagi nisbat, ularning funksional holati va fazoviy joylashuvidir.

Jadval 1. Osteosarkoma immun mikro-muhitining asosiy komponentlari va ularning klinik ahamiyati

Komponent	Biologik roli	Prognoz bilan bog'liqligi	Terapevtik implikasiya
CD8+ T-limfotsitlar	Sitotoksik antitumor javobning asosiy effektor populyatsiyasi	Yuqori infiltratsiya foydali bo'lishi mumkin, lekin exhausted holatda prognostik qiymat pasayadi	Faollikni oshirish uchun checkpoint va co-stimulatory kombinatsiyalar zarur
CD4+ T-hujayralar / Treg	Yordamchi yoki supressiv funksiyalarni bajaradi	Effektor CD4/Treg yoki CD8/Treg nisbati oddiy zichlikdan informativroq	Treg-dominant fenotip kombinatsion immunomodulyatsiyani talab qiladi
TAM va MDSC	Mioeloid-supressiv fonni shakllantiradi, metastaz va rezistentlikni qo'llaydi	Ko'pincha noqulay prognoz bilan bog'liq	Makrofag reprogramming va myeloid-targeting strategiyalarini asoslaydi
PD-1/PD-L1 o'qi	Adaptiv immun qarshilik va T-hujayra tormozlanishining markaziy yo'li	PD-L1 ko'pincha yomon biologiya markeri, ammo yakka prediktor emas	Monoterapiyadan ko'ra biomarker-boshqariladigan kombinatsiyalar muhim
Exhausted T-cell dasturlari	TIM-3, LAG-3, TIGIT va boshqa tormozlovchi receptorlar ko-ekspressiyasi	Funksional cheklanish prognozga salbiy ta'sir qiladi	Ko'p checkpointli strategiyalar va T-hujayra qayta faollashtirish zarur
Fazoviy immun arxitektura	Immun hujayralarning o'sma markazi, invaziv chekka va metastatik zonalaridagi joylashuvi	Bir xil marker zichligida ham klinik natijalarni farqlashi mumkin	Biopsiya va patologik interpretatsiyada fazoviy kontekstni hisobga olish kerak

PD-1/PD-L1 o'qi: prognostik qiymat va prediktiv cheklanish o'rtasidagi tafovut

Osteosarkomada eng ko'p o'rganilgan checkpoint yo'li PD-1/PD-L1 o'qidir. Qator ishlar PD-L1 yuqori ekspressiyasini agressiv biologiya, metastazlanish xavfi va omon qolish ko'rsatkichlarining yomonlashuvi bilan bog'lagan. Biroq bu topilmalar checkpoint blokada monoterapiyasining avtomatik ravishda samarali bo'lishini anglatmaydi. [8; 18]

PD-L1ning prognostik va prediktiv qiymati bir xil emas. Pembrolizumab bilan o'tkazilgan II faza sinovida klinik jihatdan sezilarli antitumor faollik kuzatilmagan, bu esa osteosarkomada checkpoint blokadan belgilovchi omil bitta ligandning mavjudligi emas, balki immun kontekst, T-hujayra charchashi, mioeloid supressiya va fazoviy tashkil topish ekanini ko'rsatdi. [2]

Yangi tadqiqotlar PD-1/PD-L1 ekspressiyasi osteosarkomaning markazi, invaziv chekkasi va metastatik o'choqlari bo'yicha farq qilishi mumkinligini ko'rsatmoqda. Single-cell va spatial tahlillar PD-L1 yuqori miyeloid zonalar bilan exhausted CD8+ limfotsitlar yaqin joylashgan hududlarda immun eksklyuziya kuchayishini ko'rsatdi. Bu patologik baholashda bitta kichik biopsiya namunasining cheklanishlarini hisobga olish zarurligini anglatadi. [4; 10; 18]

Shunday qilib, PD-L1 osteosarkomada muhim, ammo yakka holda yetarli bo'lmagan biomarkerdir. Uning real klinik qiymati CD8 va CD4 infiltratsiyasi, exhausted dasturlar va

mioeloid fon bilan bog'liq holda ochiladi. Demak, checkpoint biologiyasini to'g'ri talqin qilish uchun molekula emas, tizimni baholash kerak. [12; 13]

Bir hujayrali va fazoviy transkriptomika: hujayra sanog'idan biologik opografiyaga

Single-cell RNA sequencing va fazoviy transkriptomika osteosarkoma immunologiyasidagi eng katta metodologik burilishlardan biri bo'ldi. Ushbu yondashuvlar T-hujayra subpopulyatsiyalarining exhausted holatlari, qayta dasturlangan TAM klasterlari va kimyoterapiyadan keyingi immun qayta qurilishni bir to'qima ichida aniq ko'rsatib berdi. Natijada bulk-ekspressiya ma'lumotlari bilan ko'rinmaydigan yashirin biologik qatlamlar amaliy muhokamaga kirib keldi. [4; 10]

Pairlangan pre- va post-kimyoterapiya atlaslari ayniqsa muhimdir. Ular neoad'yuvant davodan keyin ayrim o'smalarda antitumor infiltratsiya kuchayishi, boshqalarida esa aksincha exhausted T-hujayralar va mioeloid ustunlik saqlanib qolishini ko'rsatdi. Demak, nekroz foizi bir xil bo'lgan ikki bemorda ham rezidual kasallikning biologiyasi turlicha bo'lishi mumkin. [10; 12]

Fazoviy omiks ma'lumotlari immun mikro-muhitni "qaysi hujayra nechta?" darajasidan "qaysi hujayra qaysi zonada va qaysi qo'shni bilan?" darajasiga olib chiqdi. O'pkadagi metastatik o'choqlar bo'yicha ishlar ham mahalliy immun landshaft bilan metastatik nishaning o'zaro moslashuvi kasallik evolyutsiyasining muhim qismi ekanini tasdiqlaydi. [11; 14; 18]

Terapevtik oqibatlar: nima uchun kombinatsion strategiyalar zarur?

Osteosarkomada immunoterapiyaning hozirgi tajribasi bir necha aniq xulosaga olib keldi. Birinchidan, tanlanmagan bemorlar populyatsiyasida checkpoint blokada monoterapiyasi etarli emas. Ikkinchidan, makrofaglarni qayta dasturlash, T-hujayra charchashini kamaytirish, CAR-T va boshqa hujayraviy yondashuvlar hamda mahalliy mikro-muhitni modulyatsiya qiluvchi fizik yoki nanoplatformalar ko'proq biologik asosga ega. [2; 6; 9]

TIM-3, LAG-3 va boshqa qo'shimcha checkpointlar, shuningdek, myeloid reprogramming strategiyalari osteosarkomada keyingi translatsion bosqich uchun eng istiqbolli yo'nalishlardan hisoblanadi. Yengil gipertermiya bilan birgalikdagi PD-1 blokada yoki TME-ni o'zgartiruvchi nanosistemalar bo'yicha preklinik dalillar shuni ko'rsatadiki, muammo immun javobni "yoqish" emas, balki uni ishlashi mumkin bo'lgan kontekstni yaratishdir. [7; 9]

Shu nuqtai nazardan, klinik va patologik stratifikatsiyada PD-L1, CD8 va CD4ni birgalikda baholash amaliy jihatdan nihoyatda muhim. Bu yondashuv yuqori o'lchamli omiks natijalarini rutindagi immunogistokimyo tiliga tarjima qilish imkonini beradi va kelgusida bemorlarni biologik jihatdan boyitilgan klinik sinovlarga tanlash uchun asos yaratadi. [7; 12]

Xulosa

Osteosarkomada immun mikro-muhit prognoz va terapevtik javobning markaziy determinantidir. CD8+ va CD4+ infiltratsiya, T-hujayra charchashi, TAM/MDSC ustunligi hamda PD-1/PD-L1 o'qining fazoviy ifodalanishi o'smaning biologik xulqini birgalikda belgilaydi. Eng muhim xulosa shuki, osteosarkomada immun kontekst yakka markerlardan ustundir. [12; 16; 18; 20]

Shuning uchun osteosarkomani kelgusida samarali stratifikatsiya qilish va kombinatsion davolashni asoslash uchun integrallashgan to'qimaviy model zarur. PD-L1, CD8 va CD4ga asoslangan pragmatik panel aynan shu vazifani bajarishi va yuqori texnologik transkriptomik topilmalarni kundalik patologiya amaliyotiga yaqinlashtirishi mumkin. [1; 7; 10; 17]

Qo'shimcha ma'lumotlar

Manfaatlar to'qnashuvi: mualliflar manfaatlar to'qnashuvi yo'qligini bildiradilar.

Moliyalashtirish: maqola dissertatsiya mavzusi doirasida tayyorlangan; maxsus tashqi grant ko'rsatilmagan.

Mualliflar hissi: konseptualizatsiya, adabiyotlarni tahlil qilish va matn tayyorlash barcha mualliflar ishtirokida amalga oshirildi.

ADABIYOTLAR

1. Biermann JS, et al. Bone Cancer, Version 2.2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(4):e250017.
2. Boye K, et al. Pembrolizumab in advanced osteosarcoma: results of a single-arm, open-label, phase 2 trial. *Cancer Immunol Immunother*. 2021;70(9):2617-2624.
3. Cao Q, et al. Multiomic analysis reveals the potential of LAG3 as a biomarker in osteosarcoma. 2025. PMC12254381.
4. Cheng D, et al. Unraveling T-cell exhaustion in the immune microenvironment of osteosarcoma via single-cell RNA transcriptome. 2024. PMID: 38280005.
5. Corre I, et al. The osteosarcoma microenvironment: a complex but targetable ecosystem. *Cells*. 2020;9(4):976.
6. Ding L, et al. Modulating tumor-associated macrophage polarization by anti-MARCO antibody in osteosarcoma. *J Orthop Surg Res*. 2024;19:453.
7. Duan L, et al. Harnessing the immune system against osteosarcoma: from biological understanding to translational opportunity. 2026.
8. Hashimoto K, et al. Prognostic meaning of PD-L1 expression in musculoskeletal tumors including osteosarcoma. 2025. PMC11843085.
9. Liang G, et al. Nanoparticles targeting the tumor microenvironment for the treatment of osteosarcoma. 2026. PMC12922965.
10. Liu Y, et al. Paired pre- and post-chemotherapy single-cell atlas of the osteosarcoma tumor immune microenvironment. *Heliyon*. 2024;10(2):e23601.
11. McGee LE, et al. The tumor microenvironment of metastatic osteosarcoma in the lung. *Commun Biol*. 2025;8:756.
12. Palmerini E, et al. Tumor immune microenvironment-associated prognostic signature in osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2025;31:3932-3943.
13. Sun CY, et al. T cell exhaustion drives osteosarcoma pathogenesis. *Ann Transl Med*. 2021;9:1447.
14. Tang H, et al. Single-cell and spatial transcriptomics reveals the key role of tip-like endothelial cells in osteosarcoma metastasis. *npj Precis Oncol*. 2025;9:104.
15. Taylor AM, et al. Immunosuppressive tumor microenvironment of osteosarcoma. 2025. PMID: 40647416.
16. Tian H, et al. Managing the immune microenvironment of osteosarcoma. *Bone Res*. 2023;11:11.
17. van Ewijk R, et al. European standard clinical practice recommendations for children and adolescents with primary and recurrent osteosarcoma. *EJC Paediatric Oncology*. 2023;2:100029.
18. Yang C, et al. Spatial heterogeneity of PD-1/PD-L1-defined immune context in osteosarcoma. *Lab Invest*. 2024;104(11):102143.
19. Zhang Y, et al. CD8+ T cells, Treg balance and immune crosstalk in osteosarcoma. 2025. PMC12174160.
20. Zhang Y, et al. Osteosarcoma immune microenvironment: cellular struggle and novel therapeutic insights. *Front Immunol*. 2025;16:1584450.