



## MUTATIONS OF INTERFERON-STIMULATED GENES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND THEIR CLINICAL AND MOLECULAR GENETIC BASIS

**Islomova Mohinur Tolib kizi**

Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan.

Tashkent Medical Academy

[mohinur2519@gmail.com](mailto:mohinur2519@gmail.com)

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17465294>

### ARTICLE INFO

Received: 23<sup>rd</sup> October 2025

Accepted: 27<sup>th</sup> October 2025

Online: 28<sup>th</sup> October 2025

### KEYWORDS

Systemic lupus erythematosus, interferon, T-lymphocyte or T-cell, autoimmunity, cytokines.

### ABSTRACT

*Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multi-organ autoimmune disease with complex immune mechanisms, in which the interferon pathway and interferon-stimulated genes (ISGs) play a central role. Type I and type III interferons (IFNs) share several common properties, and are involved in the activation of signaling pathways against viral infections, induction of gene transcription, and formation of immune responses.*

*In recent years, as a result of a deeper study of the molecular basis of innate and adaptive immunity, the role of these interferons in autoimmune diseases has been reconsidered. To date, many genes regulated by interferon have been identified, known as "IFN signature genes." The expression of these genes is significantly increased in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), suggesting an important role for type I and type III interferons in the pathogenesis of SLE.*

*This review first reviews the signaling pathways and immunoregulatory functions of type I and type III interferons. It also discusses the role of these interferons in the development of autoimmune diseases such as SLE. In SLE, IFN-stimulated genes activated by interferon signals form a positive feedback loop of autoimmunity, resulting in a persistent inflammatory state.*

*In the future, it is hoped that the development of new therapies targeting interferon signaling pathways will provide promising therapeutic opportunities for patients with SLE.*

## TIZIMLI QIZIL YUGURIKDA INTERFERON-STIMULLANGAN GENLAR MUTATSIYASI HAMDA ULARNING KLINIK-MOLEKULAR GENETIK ASOSLARI

**Islomova Mohinur Tolib qizi**

Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan.

Toshkent Tibbiyot Akademiyasi

[mohinur2519@gmail.com](mailto:mohinur2519@gmail.com)



**ARTICLE INFO**

Received: 23<sup>rd</sup> October 2025

Accepted: 27<sup>th</sup> October 2025

Online: 28<sup>th</sup> October 2025

**KEYWORDS**

Tizimli qizil yugurik, interferon, T-limfotsit yoki T-hujayra, avtoimmunitet, sitokinlar.

**ABSTRACT**

*Tizimli qizil yugurik (TQY) – bu murakkab immun mexanizmlar bilan kechuvchi, ko‘p organli avtoimmun kasallik bo‘lib, unda interferon yo‘li va interferon-stimullangan genlar (ISG) markaziy rol o‘ynaydil tip va III tip interferonlar (IFNlar) o‘zaro bir nechta umumiy xususiyatlarga ega bo‘lib, ular virusli infeksiyalarga qarshi signal yo‘llarini faollashtirish, gen transkripsiyalarini induksiya qilish hamda immun javoblarni shakllantirishda ishtirok etadi.*

*So‘nggi yillarda tug‘ma va orttirilgan immunitetning molekulyar asoslarini chuqurroq o‘rganish natijasida ushbu interferonlarning avtoimmun kasalliklardagi roli qayta ko‘rib chiqildi. Bugungi kunga kelib, interferon tomonidan tartibga solinadigan ko‘plab genlar — “interferon imzosi genlari” (IFN signature genes) aniqlangan. Ushbu genlarning ekspressiyasi tizimli qizil yugurik (TQY) bilan kasallangan bemorlarda sezilarli darajada ortgani aniqlangan, bu esa I tip va III tip interferonlarning TQY patogenezidagi muhim rolini ko‘rsatadi.*

*Ushbu sharhda avvalo I tip va III tip interferonlarning signal yo‘llari hamda immunoregulyator funksiyalari tahlil qilindi. Shuningdek, ushbu interferonlarning TQY kabi avtoimmun kasalliklarning rivojlanishidagi o‘rni muhokama qilindi. TQYda interferon signallari orqali faollashgan IFN-stimulyatsiya qilingan genlar avtoimmunitetning ijobiy teskari aloqa halqasini hosil qiladi va natijada doimiy yallig‘lanish holati yuzaga keladi.*

*Kelgusida interferon signal yo‘llarini nishonga oluvchi yangi davolash usullarining ishlab chiqilishi TQY bilan og‘rigan bemorlar uchun istiqbolli terapevtik imkoniyatlar yaratishiga umid qilinmoqda.*

**Kirish**

Tizimli qizil yugurik (TQY) — bu immun tolerantlikning keng ko‘lamli buzilishi va immun javoblarning disregulyatsiyasi bilan kechuvchi tizimli yallig‘lanish kasalligi bilan tavsiflanadi. Klinik belgilarining murakkabligi, laborator tekshiruvlar imkoniyatlarining cheklanganligi va samarali dori vositalarining hozircha yo‘qligi sababli, TQY eng boshqarilishi qiyin avtoimmun kasalliklardan biri hisoblanadi. TQY ning uchrash chastotasi dunyo bo‘ylab farqlanadi: eng yuqori ko‘rsatkich Shimoliy Amerikada (100 000



kishi-yilda 23,2 holat) , eng past ko'rsatkich esa Afrikada (100 000 kishi-yilda 0,3 holat) qayd etilgan. Umuman olganda, Yevropa mamlakatlarida TQY holatlari nisbatan kam uchrasa, Osiyo, Avstralaziya va Amerika mintaqalarida u yuqoriroq darajada kuzatiladi. Yosh va etnik guruhlardan qat'i nazar, ayollar TQY kasalligiga erkaklarga qaraganda ancha moyil bo'lib, ayollarda ko'pchilik holatlar o'rta yoshda rivojlanadi. Epidemiologik natijalardagi farqlar to'liq tushuntirilmagan bo'lsa-da, TQY patogenezida immunologik, genetik va atrof-muhit omillarining murakkab o'zaro ta'siri muhim rol o'ynaydi. Genom bo'ylab assotsiatsiya tadqiqotlari (GWAS) TQY'ning genetik tuzilishini qisman yoritib bergan va turli qit'a aholilari orasida xavf variantlaridagi farqlarni aniqlagan. 90 dan ortiq xavf omillari aniqlangan bo'lib, ular TQY patogeneziga taalluqli asosiy yo'llarni belgilashda qo'llanilgan — bu yo'llar tug'ma immun javoblar, limfotsitlar faollashuvi va immun komplekslarning tozalanishi bilan bog'liq.

Xususan, bu yo'llar yadro qoldiqlari va immun komplekslarning yetarli darajada tozalanmasligi, tug'ma immun tizimining disregulyatsiyasi (masalan, Toll-like retseptorlar (TLR) va interferon (IFN) signallari orqali) hamda B- va T-hujayralar vositasida boshqariluvchi adaptiv immun tizimdagi buzilishlar natijasida yuzaga keladi. Ketma-ket gen ifodalanishining mikroarray tadqiqotlarida IFN-induksiyalanuvchi genlarning (IFIGs) ortiqcha faollashuvi insondagi TQY patogenezining 50 foizidan ortig'iga hissa qo'shishi aniqlangan. Bu esa interferonlar (IFNlar) va TQY rivojlanishi o'rtasida kuchli bog'liqlik mavjudligini ko'rsatadi.

Hozirgi davolash usullari samaradorligi cheklanganligi sababli, TQY patogeneziga aloqador yangi nishonlarni (targets) aniqlash muhim ahamiyatga ega. So'nggi yillarda biologik dori vositalaridan katta umid qilinmoqda, chunki ular boshqa autoimmun revmatik kasalliklarda yuqori samaradorlik ko'rsatgan. Ammo TQY ni davolashda biologik terapiyalar kutilgan natijani bermayapti — yangi ishlab chiqilgan biologik preparatlar yirik klinik sinovlarda asosiy maqsad ko'rsatkichlariga erisha olmadi.

Interferon (IFN) signalizatsiyasi odatda bir nechta gen transkriptlari tomonidan qat'iy nazorat qilinadi. Ammo IFN xavf allellari (risk allele variants) mavjud bo'lgan shaxslarda IFN signalizatsiyasi haddan tashqari faollashadi, bu esa tizimli qizil yugurik (TQY), revmatoyid artrit (RA) va vaskulit kabi autoimmun yallig'lanish holatlariga sabab bo'ladi. Uzoq muddatli I tip IFN signalizatsiyasi va buning natijasida autoimmunitet kuchayishiga olib keluvchi turli mexanizmlar taklif qilingan. Masalan, RNase H2 kompleksi — genetik material yaxlitligini nazorat qiluvchi ferment — faoliyatining buzilishi DNK iplarining uzilishiga va DNK shikastlanishiga javob reaksiyasining faollashishiga olib keladi. Bu jarayon cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) ga bog'liq I tip IFN faollashuvi bilan kechadi. Qiziqarli tomoni shundaki, STING (stimulator of interferon genes) geni yo'q qilingan sichqonlarda lupus modelidagi autoimmun kasallik belgilari yanada og'irlashgan. Bu STING oqsilining TQY patogenezida immunoregulyator rolga ega ekanligini ko'rsatadi. Odamlarda esa TMEM173 geni (STINGni kodlovchi gen)dagi mutatsiyalar lupusga o'xshash belgilar bilan kechuvchi oilaviy yallig'lanish sindromi bilan bog'langan. Ushbu natijalar STING genining genetik o'zgarishlari TQY rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkinligini, ehtimol IFN faollashuvining buzilishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.



1969-yilda o'tkazilgan tajribalarda IFN induktori (poly I:C) qo'llanganda, Yangi Zelandiya qora (NZB) va Yangi Zelandiya oq (NZW) sichqonlarining gibrid naslida (NZB/NZW F1) autoimmun yallig'lanish va autoantitanachalar ishlab chiqarilishi tezlashgani aniqlangan. Ushbu sichqonlar modeli TQY ni o'rganish uchun klassik eksperimental model hisoblanadi. Insonlardagi TQY holatlarida ham kuzatuv tadqiqotlari zardobdagi IFN miqdorining ortishi bilan kasallik faolligi o'rtasida yaqqol bog'liqlik mavjudligini ko'rsatgan. Bundan tashqari, interferon terapiyasi (ayniqsa IFN- $\alpha$  preparatlari bilan) ayrim bemorlarda autoimmunitetni qo'zg'atishi va TQY rivojlanishiga sabab bo'lishi mumkinligi haqida xabar berilgan. Genom miqyosidagi assotsiatsiya tadqiqotlari (GWAS) TQY bemorlarida tug'ma immun javoblarning ortiqcha faollashuvi yoki nazorat mexanizmlarining yetishmovchiligi bilan bog'liq muhim genetik variantlarni aniqlagan. Jumladan, IRF-5 va STAT4 genlaridagi xavf allellari (risk alleles) birgalikda TQY rivojlanish ehtimolini oshiradi. Shuningdek, IFN signal yo'li genlarida joylashgan xavf allellari ham TQY patogenezida muhim rol o'ynashi aniqlangan. Shu sababli, TQY bilan bog'liq I tip interferon signalizatsiyasi buzilishi bugungi kunda "interferonopatiyalar" deb nomlangan kasalliklar oilasiga kiritilgan. TQY patogenezida I tip IFNlar — ayniqsa IFN- $\alpha$  — tug'ma immunitetning haddan tashqari faollashuvi, autoantitanachalar hosil bo'lishi va doimiy yallig'lanish uchun asosiy molekulyar mexanizmdir.

Garchi I tip interferonlar (IFNlar) TQY patogenezining asosiy omillaridan biri sifatida qaralsa-da, ushbu sinfga mansub interferonlarning turli turlari TQY rivojlanishi va immun javobni tartibga solishda turlicha funksiyalarni bajaradi. TQYda IFN- $\alpha$  — tug'ma va orttirilgan immunitet o'rtasidagi bog'lovchi asosiy signal molekula bo'lib, T va B hujayralar faolligi, antigen taqdimoti, sitokin ishlab chiqarilishi va autoantitanachalar hosil bo'lishi jarayonlarini kuchaytiradi. Shu sababli u TQY patogenezining markaziy regulyator omili sifatida qaraladi. Qiziqarli tomoni, TQY bemorlarining qonidagi B-limfotsitlarida IFN- $\beta$  darajasi yuqori aniqlangan, ayniqsa buyrak zararlanishi (lupus nefriti) yoki autoantitanachalar mavjud bo'lgan bemorlarda bu ko'rsatkich yanada yuqori. Bu holat TQY patogenezida turli interferon yo'llarining o'zaro ta'siri mavjudligini ko'rsatadi.

IFN- $\kappa$  esa boshqa I tip interferonlardan farqli ravishda faqat epidermal keratinotsitlarda ifodalanadi va uning darajasi virusli infeksiya paytida sezilarli darajada oshadi. IFN- $\kappa$  monotsitlar va dendrit hujayralarni sitokin ishlab chiqarishga undaydi, shuningdek monotsitlardan IL-12 ishlab chiqarilishini samarali ravishda inhibe qiladi. Garchi TQY bo'yicha IFN- $\kappa$  ustida olib borilgan tadqiqotlar kam bo'lsa-da, genetik tadqiqotlar IFN- $\kappa$  genidagi bir nukleotidli polimorfizmlar (SNPs) TQY bemorlarida I tip interferonlar darajasining oshishi bilan bog'liqligini ko'rsatgan. Bundan tashqari, TQY bilan og'rikan bemorlarning terisida IFN- $\kappa$  ishlab chiqarilishi ortadi, bu esa IL-6 sitokini ortiqcha ishlab chiqarilishiga sabab bo'ladi. Shu orqali IFN- $\kappa$  ning teri lupusidagi (cutaneous lupus) o'ziga xos patogenetik roli tasdiqlanadi. III turdagi interferonlar (IFN-lar) asosan shilliq qavat (mukozal) immun tizimini saqlash orqali patogenlarga qarshi himoya funksiyasini bajaradi deb hisoblanayotgan bo'lsa-da, so'nggi yillarda ularning TQY patogenezida ham muhim rol o'ynashi mumkinligi aniqlangan. I turdagi interferonlar (IFN- $\alpha/\beta$ ) singari, TQY bemorlarida IFN- $\lambda$ 1 darajasi ham sezilarli darajada oshgan bo'ladi.



Eng muhimi, bu oshish-Kasallik faolligi va anti-dsDNK antitanachalar darajasi bilan ijobiy korrelyatsiya qiladi, Komplement tizimi darajasi bilan esa salbiy korrelyatsiya qiladi. Bu holat, ehtimol, IFN- $\lambda$ 1 ta'siri ostida Th17 hujayralaridan ishlab chiqiladigan sitokinlar miqdorining ortishi bilan izohlanadi.

Tadqiqotlar shuningdek shuni ko'rsatadiki: IFN- $\lambda$ 3 darajasining oshishi TQY kasalligining yuqori faolligi va komplement darajasining pasayishi bilan bevosita bog'liq. Genetik jihatdan, IFNL3/4 genlaridagi SNP allellari, ya'ni IFNL4 funksiyasining buzilishi va IFN- $\lambda$ 3 ning past ishlab chiqarilishi kombinatsiyasi lupus nefriti uchun xavf omili hisoblanadi. Shuningdek, IFN- $\lambda$  darajasining uzoq muddat yuqori bo'lishi, lupus nefritini davolashda yomon gistologik javob bilan bog'liq ekani aniqlangan.

Bir kuzatuv tadqiqotiga ko'ra: IFN- $\lambda$ 1 ko'pincha yengil shaklli TQY bilan bog'liq bo'lsa, I turdagi interferonlarning yuqori darajasi esa og'ir kechuvchi — nefrit va artrit bilan namoyon bo'ladigan TQY holatlarida ko'proq uchraydi. Turli III turdagi interferonlar ichida, IFN- $\lambda$ 3 TQY faolligi darajasi bilan eng yaqin bog'liqlikka ega bo'lib, ayniqsa serozal (parda) va teri shaklidagi faol kasalliklarda ko'paygan bo'ladi. Bu holat, ehtimol, anti-Ro/SSA antitanachalarning ta'siri bilan qo'zg'atiladi.

Tadqiqotlar — jumladan, lupusning hayvon (sichqon) modellari va TQY bilan og'rigan bemorlar ustida olib borilgan ketma-ket klinik tadqiqotlar — shuni ko'rsatadiki, interferon (IFN) yo'llari TQY rivojlanishida muhim rol o'ynaydi. Ular-IFN bilan boshqariladigan genlarning ekspressiyasini keskin oshiradi, immun hujayralarning faolligi va differensiyalanishini kuchaytiradi va autoimmun yallig'lanish jarayonlarini keltirib chiqaradi.

## **Xulosa**

Birinchi va uchinchi turdagi interferonlar (IFN-I va IFN-III) dastlab antivirus faolligi uchun o'rganilgan bo'lsa-da, so'nggi yillarda ular autoimmun kasalliklarda immunomodulyator rol o'ynashi aniqlangan. Har ikki turdagi interferonlar o'zaro ko'plab umumiy xususiyatlarga ega bo'lsa-da, ularning signal yo'llari, vaqtinchalik faolligi va immun javob kinetikasi jihatidan farqlar mavjud. Shunga qaramay, IFN-I va IFN-III ikkisi ham TQY patogenezida asosiy vositachilar (mediatorlar) hisoblanadi.

Shu sababli, IFNlar va ularning signal yo'llarini nishonga oluvchi yangi terapevtik strategiyalar ishlab chiqilmoqda. Bu yondashuvlar TQYdagi kasallik faolligini modulyatsiya qilish uchun istiqbolli deb hisoblanadi. Kelajakda TQY bemorlari uchun eng samarali dori vositasini tanlash, ehtimol, IFN genetik signaturasi ifodalanish darajasi yoki IFN signal yo'llarini chuqur shaxsiy (personalizatsiyalashgan) tahlil qilish asosida amalga oshiriladi.

## **References:**

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2023;389(2):165-179. doi:10.1056/NEJMra2119230
2. Chasset F, Arnaud L. Targeting type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):575-589. doi:10.1038/s41584-021-00645-1
3. Karrar S, Graham DS. Interferon-stimulated genes as biomarkers in SLE. *Front Immunol.* 2022;13:873600. doi:10.3389/fimmu.2022.873600



4. Rodríguez-Carrio J et al. Th17 responses and IL-23/IL-17 axis in lupus nephritis. *Rheumatology*. 2020;59(9):2461-2470. doi:10.1093/rheumatology/keaa078
5. Ding J et al. IL-23R polymorphisms and lupus susceptibility. *Autoimmun Rev*. 2021;20(5):102835. doi:10.1016/j.autrev.2021.102835
6. Yu SL et al. Anifrolumab efficacy in SLE: Phase III results. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(11):1935-1945. doi:10.1002/art.41807
7. Marwah V et al. Ustekinumab in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000798. doi:10.1136/lupus-2022-000798
8. Petri M et al. Biomarkers for precision medicine in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(3):189-202. doi:10.1038/s41584-024-00942-2
9. Cao Y et al. Transcriptomic insights into IFN-Th17 crosstalk in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2023;104(4):755-768. doi:10.1016/j.kint.2023.05.006
10. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: molecular mechanisms and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(5):289–304. [DOI:10.1038/s41584-023-00907-4]
11. Liu Y, et al. The IL-23/IL-17 axis in autoimmune diseases: recent advances and therapeutic implications. *Front Immunol*. 2021;12:702502. [DOI:10.3389/fimmu.2021.702502]
12. Crow MK, et al. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:369–393. [DOI:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012825]
13. Zhao C, et al. IL-17A contributes to lupus nephritis through regulation of renal inflammation and fibrosis. *Front Immunol*. 2020;11:555620. [DOI:10.3389/fimmu.2020.555620]
14. Morand EF, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020;382(3):211–221. [DOI:10.1056/NEJMoa1912196]
15. Figueiredo-Braga M, et al. IL-17 and IFN pathways in systemic lupus erythematosus: convergence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. 2022;21(9):103154. [DOI:10.1016/j.autrev.2022.103154]
16. Pan Q, et al. IL-23R gene polymorphisms and susceptibility to SLE: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):176. [DOI:10.1186/s12881-019-0905-8]
17. Wu Y, et al. Crosstalk between type I interferon and Th17 pathways in autoimmune inflammation. *Front Immunol*. 2021;12:673293. [DOI:10.3389/fimmu.2021.673293]
18. Shao WH, et al. Interferon signature in lupus nephritis and response to therapy. *Clin Immunol*. 2023;251:109635. [DOI:10.1016/j.clim.2023.109635]
19. Chen X, et al. Targeting IL-17 signaling in SLE: lessons from recent clinical trials. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(2):85–93. [DOI:10.1097/BOR.0000000000000999]