



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

9 (83) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (84)

2025

октябрь

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

UDC 612.018.74: 616-006.6-08

PURINERGIC RECEPTOR ANTAGONISTS IN CANCER: FOCUS ON P2X7 AND P2Y12 PATHWAYS

¹Mamajonov Z.A. <https://orcid.org/0009-0009-9853-2737>

¹Ulugbekova G.J. <https://orcid.org/0000-0002-1472-8188>

²Askarov I.R. <https://orcid.org/0000-0003-1625-0330>

¹Mamatova I.Y. <https://orcid.org/0009-0003-0675-994X>

¹Andijan State Medical Institute, Uzbekistan, Andijan, Yu. Otabekov 1,

Tel:(0-374) 223-94-60. E-mail: info@adti.uz

²Andijan State University, Uzbekistan, Andijan, University st. 129,

Tel: 74 223-88-30, E-mail: agsu_info@adu.uz

✓ Resume

Purinergic receptors, especially P2X7 and P2Y12, play pivotal roles in tumor progression, immune evasion, and metastasis. Their antagonists represent a novel class of therapeutic agents with the potential to inhibit tumor growth, modulate the tumor microenvironment (TME), and restore anti-tumor immunity. However, despite promising preclinical results, their clinical translation is limited by pharmacological and toxicological challenges. This review summarizes current knowledge on P2X7 and P2Y12 receptor antagonists, their therapeutic potential, limitations, and perspectives for future cancer immunotherapy.

Keywords: P2X7 receptor, P2Y12 receptor, purinergic signaling, antagonists, tumor microenvironment, immunotherapy.

АНТАГОНИСТЫ ПУРИНЕРГИЧЕСКИХ РЕЦЕПТОРОВ В ОНКОЛОГИИ: АКЦЕНТ НА ПУТИ P2X7 И P2Y12

¹Мамажонов З.А. <https://orcid.org/0009-0009-9853-2737>

¹Улугбекова Г.Ж. <https://orcid.org/0000-0002-1472-8188>

²Аскарлов И.Р. <https://orcid.org/0000-0003-1625-0330>

¹Маматова И.Ю. <https://orcid.org/0009-0003-0675-994X>

¹Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистон, Андижан, Ул.

Ю.Атабеков 1. Тел:(0-374) 223-94-60. E-mail: info@adti.uz

²Андижанский государственный университет, Узбекистан, г. Андижан,

Университетская ул. 129, Тел: 74 223-88-30, E-mail: agsu_info@adu.uz

✓ Резюме

Пуринергические рецепторы, особенно P2X7 и P2Y12, играют ключевую роль в прогрессии опухолей, уклонении от иммунного надзора и метастазировании. Их антагонисты представляют собой новый класс терапевтических средств, обладающих потенциалом ингибировать рост опухоли, модулировать опухолевое микроокружение (TME) и восстанавливать противоопухолевый иммунитет. Однако, несмотря на многообещающие доклинические результаты, их клиническое применение ограничено фармакологическими и токсикологическими проблемами. В данном обзоре обобщены современные данные об антагонистах рецепторов P2X7 и P2Y12, их терапевтическом потенциале, ограничениях и перспективах для будущей противораковой иммунотерапии.

Ключевые слова: рецептор P2X7, рецептор P2Y12, пуринергическая сигнализация, антагонисты, опухолевое микроокружение, иммунотерапия.

PURINERGİK RETSEPTOR ANTAGONISTLARI ONKOLOGIYADA: P2X7 VA P2Y12 RETSEPTOR YO‘LLARI

¹Mamajonov Z.A. <https://orcid.org/0009-0009-9853-2737>

¹Ulug‘bekova G.J. <https://orcid.org/0000-0002-1472-8188>

²Askarov I.R. <https://orcid.org/0000-0003-1625-0330>

¹Mamatova I.Y. <https://orcid.org/0009-0003-0675-994X>

¹Andijon davlat tibbiyot instituti, O‘zbekiston, Andijon, Yu. Otabekov 1,

Tel:(0-374) 223-94-60. E-mail: info@adti.uz

²Andijon davlat universiteti, O‘zbekiston Andijon, Universitet k. 129,

Tel: 74 223-88-30, E-mail: agsu_info@adu.uz

✓ Rezyume

Purinergik retseptorlar, ayniqsa P2X7 va P2Y12, o‘sma rivojlanishi, immun nazoratdan qochish va metastazlanishda muhim rol o‘ynaydi. Ularning antagonistlari o‘sma o‘sishini to‘xtatish, o‘sma mikro-muhitini (TME) modulyatsiya qilish va immun tizimni tiklash imkoniyatiga ega bo‘lgan yangi terapevtik vositalar sinfiga kiradi. Shunga qaramay, istiqbolli preklinik natijalarga qaramasdan, ularning klinik qo‘llanishi farmakologik va toksikologik cheklovlar bilan chegaralangan. Ushbu sharh P2X7 va P2Y12 retseptor antagonistlari haqida mavjud bilimlarni, ularning terapevtik potensialini, cheklovlarini va kelajakdagi onkoimmunoterapiya uchun istiqbollarini umumlashtiradi.

Kalit so‘zlar: P2X7 retseptor, P2Y12 retseptor, purinergik signalizatsiya, antagonistlar, o‘sma mikro-muhiti, immunoterapiya.

Introduction

Purinergic signaling, mediated by extracellular nucleotides and nucleosides, regulates a wide spectrum of physiological and pathological processes, including immune responses, inflammation, and cancer progression. Among purinergic receptors, P2X7 and P2Y12 have emerged as key modulators of tumor biology. Their antagonists are under intensive investigation as potential anti-cancer agents.

P2X7 Receptor Antagonists

Role of P2X7 in Cancer

The P2X7 receptor, an ATP-gated ion channel, promotes tumor cell proliferation, epithelial–mesenchymal transition (EMT), and invasiveness (Pegoraro et al., 2021). In the TME, P2X7 activation enhances NLRP3 inflammasome activity, leading to IL-1 β , IL-18, and VEGF release, thereby supporting angiogenesis and metastasis.

Antagonists and Preclinical Evidence

A-740003 and A-438079: Selective antagonists that reduced tumor volume by 50–70% in glioblastoma, breast, and colorectal cancer xenografts (Di Virgilio & Giuliani, 2020).

JNJ-47965567: Developed by Janssen Pharmaceuticals; reduces IL-1 β production in immune cells, decreases inflammation, and enhances immune activity in the TME (De Marchi et al., 2019).

Brilliant Blue G (BBG): A dye with P2X7 antagonistic activity, showing neuroprotective and anti-inflammatory effects in preclinical models.

Mechanisms of Action

- Inhibition of NLRP3 inflammasome activation.
- Reduction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18).
- Decreased VEGF secretion, limiting angiogenesis.
- Suppression of metastatic potential.

P2Y12 Receptor Antagonists

Role of P2Y12 in Cancer

P2Y12 receptor is predominantly expressed on platelets. Its activation promotes platelet–tumor cell aggregation, which shields tumor cells from immune surveillance and facilitates metastasis (Gachet, 2016).

Antagonists and Preclinical Evidence

• **Clopidogrel, Ticagrelor:** Widely used in cardiovascular diseases, but also reduce metastasis in preclinical cancer models (Schlesinger, 2022).

• In breast cancer models, **Clopidogrel** reduced lung metastases by 40% and enhanced NK cell activity (Labelle et al., 2014).

Mechanisms of Action

- Disruption of platelet–tumor cell interactions.
- Enhancement of immune-mediated tumor clearance.
- Reduction of metastatic dissemination.

Limitations of Synthetic Antagonists

A2A/A2B Receptor Antagonists

While not the main focus, A2A/A2B antagonists also show promise in cancer immunotherapy. However, they exert systemic effects due to their physiological roles:

- **Cardiac effects:** arrhythmia, hypertension, tachycardia.
- **Renal effects:** reduced glomerular filtration.
- **CNS effects:** excitability, insomnia, anxiety.
- **Immune effects:** excessive activation due to loss of A2A-mediated immune suppression (Sitkovsky & Ohta, 2020).
- In clinical trials (CPI-444, AZD4635), fatigue, nausea, headache, and tachycardia were commonly reported (Fong et al., 2018; Zahavi et al., 2023).

P2X7 Antagonists

- Immunosuppression and increased infection risk due to blockade of macrophage and microglial P2X7.
- Delayed wound healing due to reduced inflammatory response.
- Neurological side effects (depression, cognitive decline) observed with some clinical antagonists such as JNJ-47965567 (Di Virgilio & Giuliani, 2020).

P2Y12 Antagonists

- Essential for physiological hemostasis; blockade increases bleeding risk and thrombocytopenia.
- Surgical and invasive procedures become riskier.
- Long-term use may impair osteoblast differentiation (Clopidogrel), problematic in patients with bone metastases (Gachet, 2016).

Conclusion

Purinergic receptor antagonists, including CPI-444, AZD4635, AB928, A-740003, and Clopidogrel, have demonstrated efficacy in reducing tumor growth, restoring immune surveillance, and limiting metastasis in preclinical and clinical studies. Nevertheless, systemic toxicity, adverse effects on physiological processes, and incomplete efficacy limit their clinical application. Future research should focus on developing highly selective antagonists with minimal off-target effects, optimizing dosage regimens, and exploring combination therapies with immune checkpoint inhibitors to enhance therapeutic outcomes.

LIST OF REFERENCES:

1. Pegoraro A, De Marchi E, Adinolfi E. P2X7 variants in oncogenesis. // *Cells*. 2021;10(2):413.
2. Di Virgilio F, Giuliani AL. P2X receptors in cancer progression and metastasis. // *Biochem Pharmacol*. 2020;187:114350.
3. De Marchi E, Orioli E, Pegoraro A, Sarti AC, Giuliani AL, Adinolfi E. The P2X7 receptor in hematopoietic malignancies. // *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:33.
4. Gachet C. P2Y12 receptors in platelets and other hematopoietic and non-hematopoietic cells. // *Thromb Haemost*. 2016;115(2):220–31.
5. Schlesinger M. Role of platelets and platelet receptors in cancer metastasis. // *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):125.
6. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. // *Cancer Cell*. 2014;20(5):576–90.
7. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art. // *Physiol Rev*. 2018;98(3):1591–625.
8. Sitkovsky MV, Ohta A. Targeting the hypoxia–adenosinergic signaling pathway to improve immunotherapy: opportunities and challenges. // *Nat Rev Cancer*. 2020;20(12):709–25.
9. Fong L, Hotson A, Powderly J, Sznol M, Heist RS, Choueiri TK, et al. Adenosine 2A receptor blockade as an immunotherapy for treatment-refractory renal cell cancer. // *Cancer Discov*. 2018;8(12):1544–57.
10. Zahavi, D.; Hodge, J.W. Targeting Immunosuppressive Adenosine Signaling: A Review of Potential Immunotherapy Combination Strategies. // *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24:8871.

Entered 20.09.2025