

Домарад А. А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АНЕМИИ ФАНКОНИ

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Глебов А. Н.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Анемия Фанкони (АФ) – моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, клинические проявления которого включают прогрессирующую костно-мозговую недостаточность, множественные врожденные аномалии органов и систем, высокий риск развития злокачественных новообразований – преимущественно острых миелолейкозов и раков. К настоящему моменту описано более 2 тысяч случаев АФ. Сложность диагностики и дальнейшего лечения заболевания состоит в том, что в настоящее время известно 19 генов, связанных с развитием АФ, и их спектр очень вариабелен. АФ в последние десятилетия привлекает внимание исследователей не только как фатальное заболевание с отсутствием методов эффективной терапии, но и как модель для исследования механизмов канцерогенеза, старения, развития аплазии гемопоэза.

Цель: обобщение современных представлений о патогенезе анемии Фанкони.

Материалы и методы. Анализ литературных данных о патогенезе анемии Фанкони.

Результаты и их обсуждение. В настоящее время известно 19 генов, связанных с развитием АФ. Один из них – FANCB – находится на X-хромосоме, остальные на аутосомах. Каждый из этих генов отвечает за синтез определенного протеина, так или иначе участвующего в процессе репарации ДНК. Установлено, что около 80% всех пациентов с АФ имеют дефект в 1 из 3-х генов FANCA, FANCC, FANCG. Мутации в гене для комплементарной группы FA-A (FANCA) встречаются в 65% всех описанных случаев АФ. Продукты этих генов формируют общую сеть убиквитин-фосфорилирования, т.е. «сигнальный путь АФ» и, кооперируясь с другими белками, вовлекаются в репарацию ДНК. При АФ нарушается способность клетки исправлять определенный тип повреждений ДНК – поперечные межхроматидные сшивки (DNA interstrand crosslink), которые препятствуют работе репликационной вилки. Поперечные межхроматидные сшивки формируются как под воздействием продуктов естественного метаболизма клетки (в первую очередь эндогенных альдегидов, но также и активных форм кислорода), так и под воздействием химических веществ, в частности химиотерапевтических препаратов. Протеины, функция которых нарушается при АФ, задействованы во всех этапах репарации межхроматидной поперечной сшивки. Этот сложный многоступенчатый процесс получил название FA-pathway, а протеины, задействованные в нем, – АФ-протеины. Ключевую роль в этом процессе играет моноубиквитинирование гена FANCD2, который координирует процессы вырезки поврежденных нуклеотидов, прямое достраивание поврежденного участка и гомологичную рекомбинацию.

Выводы. Таким образом, в последнее время стало очевидно, что механизмы развития АФ определяются сложными молекулярно-генетическими перестройками в комплексе генов анемии Фанкони, которые имеются в клетках практически всех тканей человека. При АФ клетка неспособна адекватно исправлять повреждения ДНК, накопление поломок которой может приводить к недостаточности кроветворения, аномалиям развития и предрасположенности к развитию опухолей.