

Снитко А. С., Рай Н. И.

**ПЕРСПЕКТИВЫ СОВРЕМЕННОГО ПОНИМАНИЯ, ЭТИОЛОГИИ
И ПАТОГЕНЕЗА АНЕМИИ ДАЙМОНДА-БЛЭКФЕНА**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Кучук Э. Н.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Анемия Даймонда-Блэкфена (ДБА) — редкое врожденное заболевание костного мозга, характеризующееся гипоплазией эритроидов. Он в первую очередь поражает младенцев и часто вызывается гетерозиготными аллельными вариациями в генах рибосомного белка (РП). Недавние исследования также показали, что гены, не относящиеся к РП, такие как GATA1, TSR2, связаны с данной анемией. ДБА — это врожденная недостаточность костного мозга (КМ) с гипоплазией эритроидной формы, которая проявляется в раннем младенчестве (5–7 случаев на миллион живорожденных). Около 75% случаев ДБА связаны с гетерозиготной аллельной изменчивостью генов рибосомных белков (РП) малой или большой рибосомной субъединицы.

ДБА характеризуется нехваткой эритроидных клеток-предшественников и предшественников в костном мозге и эритроцитарной аплазией, и около половины пациентов имеют физические пороки развития, такие как черепно-лицевые дефекты, деформации большого пальца и низкорослость. Основным терапевтическим вариантом для пациентов с ДБА являются кортикостероиды. Тем не менее, половина этих пациентов перестает реагировать на терапию кортикостероидами при длительном лечении, и им приходится делать переливание крови. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в настоящее время является единственным вариантом лечения, однако лечение ограничено наличием подходящих доноров и возможностью серьезных иммунологических осложнений. Недавние достижения в генной терапии с использованием лентивирусных векторов показали многообещающие результаты в лечении RPS19-дефицитного ДБА путем содействия нормальному кроветворению. С углублением понимания молекулярной структуры ДБА, новые методы лечения, такие как генная терапия, обещают обеспечить лечебные решения и улучшить понимание основных механизмов заболевания.

Было обнаружено, что около 70–80% случаев ДБА имеют предположительно каузальные гаплонедостаточные варианты в генах, кодирующих белки, составляющие большую 60S (RPL) или малую 40S (RPS) рибосомную субъединицу, что позволяет предположить, что эти мутации в основном снижают уровни рибосом, приводя к селективному снижению трансляции ключевых генов, участвующих в приверженности эритроидной линии во время кроветворения. С недавним прогрессом в секвенировании следующего поколения было обнаружено, что все больше РП-генов и не-РП связаны с ДБА, что помогает в клинической диагностике и дает новые ключи к обнаружению молекулярных механизмов.

Успешная разработка моделей ДБА на мышах и людях также обеспечивает поддержку в исследовании механизмов и новых терапевтических средств. С точки зрения терапии, аутологичные ГСПК с коррекцией генов с использованием клинически применимого лентивирусного вектора на животных моделях показали лечебный потенциал как с безопасностью, так и с эффективностью, что также позволяет избежать таких проблем, как РТПХ и ограничения донора по сравнению с ТГСК. Быстрая эволюция технологий редактирования и доставки генома также открывает возможности для точной коррекции мутаций в ДБА в будущем. Тем не менее, молекулярный механизм ДБА до сих пор полностью не изучен, и новые терапевтические средства, такие как генная терапия, также должны быть разработаны для других мутаций ДБА. Будущие попытки исследования этих аспектов приведут к лучшему пониманию и большему количеству терапевтических альтернатив для ДБА.