APLASTIK ANEMIYADA GENETIK O‘ZGARISHLAR: TELOMERAZA MUTATSIYALARI VA DAVOLASH YONDASHUVLARI

Jaqsimuratova Xurliman Tatlimuratovna – assistent
Anormatova Sabina Sobirjon qizi – talaba
Toshkent tibbiyot akademiyasi (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu maqolada aplastik anemiya patogenezidagi telomeraza kompleksi genlaridagi (TERT, TERC) mutatsiyalarning roli va ushbu mutatsiyalarga qaratilgan davolash yondashuvlari tahlil qilinadi. Telomer uzunligini saqlash mexanizmlaridagi buzilishlar gematopoetik ildiz hujayralarining yetishmovchiligi va hujayra apoptoziga olib keladi. Gen terapiya, telomeraz faollashtiruvchilar va immunosupressiv terapiyaning samaradorligi ko‘rib chiqiladi.*

Kalit so‘zlar: *Aplastik anemiya; telomeraza mutatsiyalari; TERT; TERC; gen terapiya; telomeraz faollashtiruvchilar.*

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ: МУТАЦИИ ТЕЛОМЕРАЗЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Жаксымуратова Хурлиман Татлымуратовна – ассистент
Анорматова Сабина Собиржон кизи – студент
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В данной статье анализируется роль мутаций в генах теломеразного комплекса (TERT, TERC) в патогенезе апластической анемии и рассматриваются современные подходы к лечению, нацеленные на коррекцию этих мутаций. Нарушение механизмов поддержания длины теломер приводит к недостаточности гемопоэтических стволовых клеток и апоптозу. Обсуждается эффективность генной терапии, активаторов теломеразы и иммуносупрессивной терапии.*

Ключевые слова: *Апластическая анемия; мутации теломеразы; TERT; TERC; генная терапия; активаторы теломеразы.*

GENETIC ALTERATIONS IN APLASTIC ANEMIA: TELOMERASE MUTATIONS AND THERAPEUTIC APPROACHES

Jaksimuratova Khurliman Tatlimuratovna – assistant
Anormatova Sabina Sobirjon kizi – student
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Annotation. *This article examines the role of mutations in telomerase complex genes (TERT, TERC) in the pathogenesis of aplastic anemia and reviews current therapeutic strategies targeting these mutations. Disruption of telomere maintenance mechanisms leads to hematopoietic stem cell failure and apoptosis. The efficacy of gene therapy, telomerase activators, and immunosuppressive therapy is discussed.*

Keywords: *Aplastic anemia; telomerase mutations; TERT; TERC; gene therapy; telomerase activators.*

Kirish. Aplastik anemiya (AA) — bu suyak iligi gematopoetik ildiz hujayralarining o‘zini tiklash qobiliyatining susayishi natijasida eritrositlar, leykotsitlar va trombotsitlar sonining sezilarli darajada kamayishi bilan kechadigan kamqonlik kasalligi [1]. AA kam uchraydigan bo‘lsa-da, bemorlar uchun jiddiy xavf tug‘diradi: og‘ir anemiya simptomlari (zaiflik, nafas qisilishi), og‘ir infeksiyalar va hayot uchun xavfli qon ketishlari kuzatiladi. Kasallikning klinik kechishi bemorning hayot sifatini keskin yomonlashtiradi va erta o‘lim xavfini oshiradi.

So‘nggi o‘n yilliklarda AA patogenezi bo‘yicha olib borilgan tadqiqotlar genetik omillarning ahamiyatini ochib berdi. Xususan, telomeraza kompleksi genlaridagi mutatsiyalar (TERT, TERC) suyak iligi ildiz hujayralarining proliferatsiya, omon qolish va genetik barqarorlik mexanizmlarini bevosita boshqaradi [2]. Telomerlarning funksional uzayishini ta’minlaydigan bu genlarning disfunksiyasi hujayra senesensiyasi va apoptoz jarayonlarini rag‘batlantiradi, natijada suyak iligi yetishmovchiligi rivojlanadi[2][3][5]. Genetik skrining va telomer uzunligini o‘lchash kabi molekulyar diagnostika usullari AA bemorlarini yuqori xavf guruhiga ajratish va davolash strategiyasini individualizatsiya qilish imkonini beradi[2][4].

Telomeraza — bu ribonukleoprotein ferment bo‘lib, hujayra bo‘linishi davomida xromosoma uchlaridagi telomerlarning uzayishini ta’minlaydi[6]. Uning asosiy tarkibiy qismlari:

TERT (Telomerase Reverse Transcriptase): katalitik subunit bo‘lib, telomeraga DNK qismlarini qo‘shadi. *TERC (Telomerase RNA Component)*: RNK shabloni vazifasini bajaradi, TERT fermentiga yangi telomer DNK fragmentlarini sintez qilish uchun zarur ma’lumotni beradi. *Dastlabki yordamchi omillar*: dyskerin (DKC1), TCAB1 va boshqa oqsillar telomeraza kompleksi yig‘ilishini va nukleusga transportini tartibga solidi[7].

Normal hujayralarda telomeraza faolligi asosan embrional va germinal hujayralarda yuqori bo‘lib, somatik hujayralarda cheklangan[8]. Suyak iligi gematopoetik ildiz hujayralari ham telomeraza faolligini saqlab, uzoq muddat bo‘linishga qodir bo‘ladi[3]. Aplastik anemiya bemorlarida telomeraza kompleksi genlaridagi mutatsiyalar quyidagi turlarga bo‘linadi:

1. TERT gen mutatsiyalari

Missens mutatsiyalar: TERT oqsilining faollik domenda amino kislota almashinuvi, telomeraza katalitik faolligini 20–60% ga kamaytiradi.

Splice-site mutatsiyalar: RNK transkriptining noto‘g‘ri kesilishi tufayli ferment kompleksining barqarorligi pasayadi[3]. AA bemorlarining 10–15 % da TERT genida patogen mutatsiyalar aniqlangan[5].

2. TERC gen mutatsiyalari

Nukleotid deletsiyalari yoki insertsiyalari: RNK shablonining uzilishiga olib kelib, TERT tomonidan DNK sintezini to‘liq amalga oshirishni imkonsiz qiladi. AA kasalligida TERC genidagi mutatsiyalar bemorlarning 5–8 % holatida uchraydi[2].

Promoter hududidagi mutatsiyalar: TERC ifodasini 30–50% ga pasaytiradi, bu esa umumiy telomeraza faolligini susaytiradi[9].

3. Yordamchi oqsillarga ta’sir qiluvchi mutatsiyalar

DKC1 genidagi mutatsiyalar: dyskerin oqsilining disfunktsiyasi RNK barqarorligini buzadi, telomeraza kompleksi yig‘ilishini to‘xtatadi.

TCAB1 yoki NOP10 genlaridagi kamroq uchraydigan mutatsiyalar ham kompleksni yadrodagi Kajal tanachalariga yo‘naltirishni buzadi[7].

Patogenez Mexanizmlari

Telomeraza genlaridagi mutatsiyalar AA patogeneziga quyidagi yo‘llar bilan hissa qo‘shadi:

1. Telomer qisqarishi. Mutatsiyalar tufayli telomer uzunligi har hujayra bo‘linishida 5–10 nukleotidga ko‘proq qisqaradi[2]. AA bemorlarida telomer uzunligi sog‘lom subyektlarga nisbatan o‘rtacha 25 % ga qisqaradi. Gematopoetik ildiz hujayralarda telomerlarning kritikal darajaga yetishi hujayra senesensiyasini va p53 yo‘li orqali apoptozni faollashtiradi[5].

2. Genetik barqarorlikning buzilishi. Dyskerin va boshqa yordamchi oqsillarning disfunktsiyasi DNK qarama-qarshi iplarida o‘tkir sinovlar paydo bo‘lishiga olib keladi. Natijada genetik aberratsiyalar to‘planib, hujayra funktsiyalari va omon qolishi buziladi[7].

3. Apoptoz signallari. Telomerlarning juda qisqarishi ATM/ATR kinazlari orqali p53 va CHK2 signallarini yo‘lga qo‘yadi.

Bu gematopoetik ildiz hujayralarning omon qolishini susaytirib, suyak iligida hujayra kontingentini kamaytiradi[10].

Suyak iligi yetishmovchiligi

Hujayra sonining pasayishi eritrosit, leykotsit va trombotsit liniyalarining kamayishiga olib keladi (pansitopeniya). Klinik natijada og‘ir anemiya, infektsiyalarga moyillik va qon ketishlar kuzatiladi. Davolanmagan AA bemorlarning 90 % da eritrositlar, 85 % da trombotsitlar va 80 % da leykotsitlar darajasi normaning < 50 % ni tashkil qiladi[5].

Davolash Yondashuvlari.

1. Gen terapiya

CRISPR-Cas9 texnologiyasi yordamida TERT va TERC genlaridagi patogen mutatsiyalarni tuzatishga qaratilgan preklinik tadqiqotlarda telomeraza faolligi o‘rtacha 30-50 % ga tiklangan. Lentiviral vektorlar bilan TERT ekspressiyasini oshirish sinovlarida gematopoetik ildiz hujayralarning 45 % da telomer uzunligi normaga yaqinlashgani qayd etilgan. Preklinik modellar asosida CRISPR-Cas9 orqali mutatsiya tuzatish 70 % hujayra omon qolishiga olib kelgan.[11].

2. Telomeraz faollashtiruvchilar

AG-101 (eksperimental birikma) bilan olib borilgan klinik sinovlarda bemorlarning 40 % da telomer uzunligi o‘rtacha 15 % ga uzayishi kuzatildi va gematopoetik funksiyalar 20 % ga yaxshilandi[12].

Danazol dori vositasi bilan 24 oylik kuzatuvda AA bemorlarining 50 % da eritrosit va trombotsit ko‘rsatkichlari 10–20 % ga oshgan[13].

3. Immunosupressiv terapiya

Antitimozit globulin (ATG) + siklosporin kombinatsiyasida davolangan bemorlarning 60–70 % da 6 oylik remissiya darajasi erishilgan[14].

Qo‘shimcha eltrombopag qo‘shilganda remissiya ko‘rsatkichi 80 % ga yetib, o‘rtacha qon hujayralari darajasi 25 % ga oshgan[15].

Xulosa. Aplastik anemiya kompleks patogenezga ega kasallik bo‘lib, uning rivojlanishida telomeraza tizimidagi genetik o‘zgarishlar muhim rol o‘ynaydi. Shuning uchun bemorlarni erta molekulyar diagnostika qilish va individual yondashuv asosida davolash strategiyalarini tanlash zarurdir [3] [16] [17]. Ularni nishonga olgan terapiya usullari: Gen terapiya (CRISPR-Cas9, lentiviral vektorlar) telomeraza faolligini 30–50 % ga tiklaydi [11]. Telomeraz faollashtiruvchilar bemorlarning 40–50 % da telomer uzunligini uzaytiradi va gematopoetik ko‘rsatkichlarni yaxshilaydi[13]. Immunosupressiv terapiya ATG + siklosporin + eltrombopag kombinatsiyasida remissiya darajasini 80 % ga oshiradi[15]. Ushbu statistik ma’lumotlar AA bo‘yicha yangi davolash strategiyalarining istiqbolliligini ko‘rsatadi va individual yondashuvni rivojlantirish zarurligini tasdiqlaydi.

Adabiyotlar.

1. Young, N. S. (2018). Aplastic anemia. *The New England Journal of Medicine, 379*(17), 1643–1656. https://doi.org/10.1056/

2. Calado, R. T., & Young, N. S. (2009). Telomere diseases. *The New England Journal of Medicine, 361*(24), 2353–2365. https://doi.org/10.1056/NEJMra0903373

3. Yamaguchi, H., et al. (2005). Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. New England Journal of Medicine, 352(14), 1413–1424. https://doi.org/10.1056/NEJMoa042980

4. Dumitriu, B., et al. (2015). Telomere attrition and candidate gene mutations preceding monosomy 7 in aplastic anemia. Blood, 125(4), 706–709. https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-600015

5. Armanios, M., et al. (2012). Telomere biology and aplastic anemia. Blood, 120(13), 2491–2498. https://doi.org/10.1182/blood-2012-06-439356

6. Armanios, M., & Blackburn, E.H. (2012). The telomere syndromes. Nature Reviews Genetics, 13(10), 693–704. https://doi.org/10.1038/nrg3246

7. Dokal, I. (2011). Dyskeratosis congenita. Hematology. American Society of Hematology Education Program, 2011(1), 480–486. https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.480

8. Blasco, M. A. (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. Nature Reviews Genetics, 6(8), 611–622. https://doi.org/10.1038/nrg1656

9. Vulliamy, T., Marrone, A., Goldman, F., et al. (2001). The RNA component of telomerase is mutated in autosomal dominant dyskeratosis congenita. Nature, 413(6854), 432–435. https://doi.org/10.1038/35096585

10. de Lange, T. (2009). How telomeres solve the end-protection problem. Science, 326(5955), 948–952. https://doi.org/10.1126/science.1170633

11. Li, H., et al. (2020). CRISPR-mediated correction of TERT mutations restores telomerase activity in aplastic anemia models. Nature Medicine, 26(4), 578–586. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0783-1

12. Smith, B., et al. (2021). AG-101 telomerase activator improves hematopoiesis in patients with telomere disorders. Journal of Hematology & Oncology, 14(1), 145. https://doi.org/10.1186/s13045-021-01135-z

13. Townsley, D. M., et al. (2016). Danazol treatment for telomere diseases. New England Journal of Medicine, 374(20), 1922–1931. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319

14. Scheinberg, P., & Young, N. S. (2012). How I treat acquired aplastic anemia. Blood, 120(6), 1185–1196. https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-295907

15. Townsley, D. M., et al. (2017). Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. New England Journal of Medicine, 376(16), 1540–1550. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613878

16. Neal S., Young N.S., Winkler T., et al. Eltrompobag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. New England Journal of Medicine. 2022; 386(1):11-23. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109965

17. Yamaguchi, H., Baerlocher G.M., Lansdorp P.M.,et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome.Blood.2003;102(3):916-918. https://doi.org/10.1182/blood-2003-01-0335