ОТ РЕДАКЦИИ

В этом номере мы продолжаем публикацию переводов интересных статей зарубежной печати в области детской гематологии-онкологии. Сегодняшний обзор посвящен вопросам диагностики и лечения анемии Даймонда–Блекфана. Группа под руководством проф. Дж. Липтона (член редакционной коллегии РЖДГиО) представила не только данные по заболеванию, но и подробную генетическую модель, которая дает толчок к изучению многих заболеваний в детской гематологии. Мы надеемся, что вы разделите с нами удовольствие от данного материала и почерпнете новые знания.

Анемия Даймонда–Блекфана: модель трансляционного подхода к пониманию заболеваний у людей

А. Влахос[1], Л. Бланк[2], Дж.М. Липтон[3]

[1]Медицинский исследовательский институт Фейнштейна, Манхассет, Нью-Йорк, США;
[2]Школа медицины университета В.С. Хофстра, Хемпстед, Нью-Йорк, США;
[3]Отдел гематологии/онкологии и трансплантации стволовых клеток, Детский медицинский центр Стивена и Александры Коэн, Нью-Гайд-Парк, Нью-Йорк, США

Контакты: *Адрианна Влахос avlachos@nshs.edu*

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская

Анемия Даймонда–Блекфана (АДБ) является врожденным синдромом костномозговой недостаточности. Как и в случае с другими редкими врожденными синдромами костномозговой недостаточности, это заболевание дает важные представления о биологии (а в случае с АДБ – о биологии рибосом), нарушение которой характерно для данного недуга. Таким образом, АДБ формирует парадигму развития трансляционной медицины, с помощью которой клиницисты обращаются к представителям науки для разработки способов лечения данного заболевания, а те, в свою очередь, способствуют клиническому применению открытий для улучшения результатов лечения. В данном обзоре мы расскажем об АДБ как клиническом синдроме и, в частности, продемонстрируем, как изучение АДБ позволило ученым сформировать возможности дальнейшего прогресса в понимании этого заболевания и его лечении.

Ключевые слова: *анемия Даймонда–Блекфана, GATA1, MDM2, p53, истинная эритроцитарная аплазия, рибосомальные белки, рибосомальный биосинтез, рибосомопатия*

Diamond Blackfan anemia: a model for the translational approach to understanding human disease

A. Vlachos[1], L. Blanc[2], J.M. Lipton[3]

[1]Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA;
[2]Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine, Hempstead, NY, USA;
[3]Division of Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation, Steven and Alexandra Cohen Children's Medical Center, New Hyde Park, NY, USA

Diamond Blackfan anemia (DBA) is an inherited bone marrow failure syndrome. As with the other rare inherited bone marrow failure syndromes, the study of these disorders provides important insights into basic biology and, in the case of DBA, ribosome biology; the disruption of which characterizes the disorder. Thus DBA serves as a paradigm for translational medicine in which the efforts of clinicians to manage DBA have informed laboratory scientists who, in turn, have stimulated clinical researchers to utilize scientific discovery to provide improved care.

**Оригинальная статья "Diamond Blackfan anemia: a model for the translational approach to understanding human disease" опубликована в журнале Expert Rev Hematol 2014 Jun;7(3):359–72.*

In this review we describe the clinical syndrome Diamond Blackfan anemia and, in particular, we demonstrate how the study of DBA has allowed scientific inquiry to create opportunities for progress in its understanding and treatment.

Key words: *Diamond Blackfan anemia, GATA1, MDM2, p53, pure red cell aplasia, ribosomal proteins, ribosome biosynthesis, ribosomopathy*

Клинические проявления анемии Даймонда–Блекфана (АДБ) (Online Mendelian Inheritance in Man, #105650, 610629, 612527, 612528, 612561, 612562, 612563, 613308, 6113309, 300835) впервые были описаны в 1936 г. [1] и приняты как дискретная клиническая величина в 1938 г. [2] в качестве одного из заболеваний редкой группы генетических недугов, известных как врожденные синдромы костномозговой недостаточности (ВСКМН) [3]. Эти заболевания обуславливают предрасположенность к костномозговой недостаточности, врожденным аномалиям и развитию злокачественных новообразований (ЗНО). ВСКМН как группа заболеваний характеризуется проапоптотическим и/или неудовлетворительным гемопоэзом, и в связи с этим презентация данного заболевания обычно связана с развитием цитопении у новорожденных и детей, однако ряду пациентов диагноз устанавливается лишь во взрослом возрасте. Более того, несмотря на их редкость, изучение ВСКМН привело к обнаружению новых закономерностей репарации ДНК, функций теломеразы, нарушения синтеза белков, передачи сигнала, регуляции транскрипции и, в случае синдрома Швахмана–Даймонда и АДБ, биологии рибосом. Число международных регистров АДБ способствует более полному пониманию нюансов клинических аспектов биологии АДБ [4–13].

Диагностика

Классически АДБ представляет собой анемию, ретикулоцитопению с нормальной миелоидной и мегакариоцитарной дифференциацией и значительно сниженной эритроидной активностью костного мозга. Как правило, анемический синдром презентирует в возрасте до 1 года [14]. Часто презентация сопровождается падением уровня гемоглобина до 20–30 г/л. АДБ очень редко презентирует в виде водянки плода [15], но она распознается при рождении у 10 % пациентов, у 75 % больных диагноз устанавливается в возрасте до 6 месяцев и в 90 % случаев в возрасте до 1 года [5, 14]. Факт того, что водянка плода является очень редким состоянием при АДБ, требует понимания неизвестных сегодня механизмов, при которых эмбриональный и ранний фетальный эритропоэз эффективен при АДБ. Также могут смущать и пациенты с «неклассическим» течением АДБ, при котором презентация происходит в возрасте старше 1 года, иногда даже в зрелом возрасте; при этом присутствуют различные врожденные аномалии, но отсутствует анемический синдром или имеется лишь умеренная гематологическая недостаточность [14, 16]. Число мальчиков и девочек, страдающих АДБ, одинаково. Большинство случаев АДБ было диагностировано у пациентов белой расы, однако ее течение было описано и у пациентов других этнических групп [14]. Редкие случаи Х-сцепленной формы заболевания, вызванные не рибосомопатией, а аллельными мутациями в гене, кодирующем GATA1, были описаны группой проф. Sankaran [17]. Эти мутации отличались от мутаций *GATA1* у пациентов с врожденной дизэритропоэтической анемией и тромбоцитопенией [18]. Презентация заболевания у пациентов с данной ситуацией была типичной для АДБ, однако в более старшем возрасте («неклассическая» АДБ).

Как было сказано ранее, «классическими» диагностическими критериями, установленными около 75 лет назад [2] и подтвержденными в течение длительного времени [14, 19–21], являются нормохромная, обычно макроцитарная или часто нормоцитарная анемия, развивающаяся в раннем детстве (< 1 года); ретикулоцитопения; нормоклеточный костный мозг с нормальным миелоидным и мегакариоцитарным ростками со значительным дефицитом эритроидных предшественников; нормальное число гранулоцитов с низкой либо умеренной нейтропенией и редко тяжелой нейтропенией и нормальным числом тромбоцитов или тромбоцитозом, либо клинически незначимая тромбоцитопения.

Однако прогрессия в цитопении, как правило, характерна для анемии Фанкони, врожденного дискератоза и амегакариоцитарной тромбоцитопении, прогрессия практически не характерна для АДБ. Прогрессия эритроидной недостаточности со временем отмечалась лишь у более возрастных пациентов с длительным течением заболевания в сравнении с вновь диагностированными случаями, которые развивают более тяжелую патологию дифференциации предшественников, которая диагностируется *in vitro* [22]. Соотношение миелоидного и эритроидного ростков на момент постановки диагноза, как правило, составляет 10:1 и со временем может достигать значения 100:1 [19]. Этот факт и наблюдение снижения клеточности костного мозга со временем [23] позволяет сделать предположение, что гипоплазия эритроидного ростка костного мозга и общее снижение клеточности не являются предикторами возникновения панцитопении у данных пациентов. Таким образом, прогрессия клинических проявлений у данных пациентов крайне вариабельна. Дополнительные варианты цитопений, так же как и развитие апластической анемии, были отмечены только у малого числа пациентов. Современные регист-

ры работают не столь продолжительное время, чтобы можно было говорить о течении заболевания у пациентов старше 40 лет, в то время как имеется предположение, что дефект костного мозга будет прогрессировать и с возрастом становиться более общим для популяции пациентов с АДБ [14]. Тем не менее вопрос о дальнейшей прогрессии ставит в тупик и вызывает еще больше вопросов в свете наличия у 20 % пациентов гематологической ремиссии [5] и наблюдения того, что снижение клеточности костного мозга не обязательно коррелирует с возникновением панцитопении.

Дифференциальный диагноз «классической» АДБ включает гипопролиферативную, нормохромную, нормоцитарную или макроцитарную анемию, которая презентирует в промежутке от момента рождения ребенка до наступления возраста 1 года. Причины возникновения этих анемий в большинстве случаев отличаются от большинства причин развития парциальной красноклеточной аплазии (ПККА), встречающейся у взрослых, которая, как правило, ассоциирована с предшествующими заболеваниями (схема). Наличие комбинации ПККА с тимомой, как было показано у взрослых пациентов, не встречается у детей, за исключением случая, описанного у 5-летней девочки [24]. Хотя АДБ редко презентирует и во взрослом возрасте [16], в настоящее время появляется ясность, что это происходит намного чаще, чем было описано ранее, – АДБ во взрослом возрасте выявляется у пациентов с анамнезом транзиторной или умеренной анемии, причина которой не была установлена (А. Влахос «Североамериканский регистр пациентов с анемией Даймонда–Блекфана» – DBAR, неопубликованные данные).

Более того, пациенты с АДБ (с позитивными мутациями, но клинически и гематологически стабильные) были идентифицированы при исследовании пациентов с множественными пороками развития. Так, настороженность в отношении наличия АДБ должна быть при дифференциальной диагностике всех пациентов с ПККА, диагностированной в любом возрасте. В противоположность этому, имеется случай, когда пациенту была установлена «неклассическая» АДБ в возрасте 5 лет на основании дефекта эритроидного ростка, через 20 лет был установлен диагноз «миелодиспластический синдром» с делецией 5q [25]. Недавно мы наблюдали пациента с синдромом Пирсона, вызванного делецией большого участка митохондриальной ДНК, который презентировал как ПККА и был ложно принят за АДБ. Реже было показано, что эти делеции могут быть врожденными. У детей, у которых клинически подозреваются и/или определяются вакуолизированные эритроидные предшественники в костном мозге, должно проводиться окрашивание на кольцевые сидеробласты и оценка делеции митохондриальной ДНК. Таким образом, мазки костного мозга должны оцениваться гемопатологом и гематологом для исключения МДС

Дифференциальный диагноз истинной эритроцитарной аплазии†

Врожденная

- Наследуемая
  - АДБ (~50–60 % новые доминанты)
  - Синдром Пирсона (редко ‡)

Приобретенная

- Иммунная
  - Иммунная истинная красноклеточная аплазия
  - Транзиторная эритробластопения у детей
  - Т-γ лимфопролиферативное заболевание
  - Возникновение антиэритропротеиновых антител после лечения эритропоэтином
- Ассоциированная с инфекциями
  - Парвовирус
  - Остро-ассоциированная с хроническими гемолитическими анемиями
  - Хронически-ассоциированная с иммунодефицитом
  - Другие вирусные инфекции
- Миелодиспластический синдром (МДС), в частности синдром 5q делеции
- Тимома
- Аутоиммунные заболевания
- Опухоли
- Лекарственные препараты и токсины
- Беременность
- Тяжелая почечная недостаточность
- Тяжелые нутритивные расстройства
- После АВО-несовместимых трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток
- Идиопатические
- Смешанные

† Типично обнаруживаемые, но характерные не только для взрослых.
‡ Хотя более одной большой делеции в митохондриальной ДНК являются спорадическими, единичные делеции могут быть переданы зародышу в редких случаях.

и врожденной аплазии как более редких состояний, связанных с линейной дисплазией и вакуолизацией клеток-предшественников, которые могут быть пропущены менее опытным коллегой.

Приобретенная гипопластическая анемия у пациентов с предшествующей гемолитической анемией вследствие действия парвовируса B19 может быть также ошибочно принята за АДБ, особенно если гемолитическая анемия не была ранее диагностирована [26–33]. Иммунодефициты, как приобретенные, так и врожденные, могут провоцировать хроническую парвовирусную инфекцию и ПККА у пациентов с ранее нормальным эритропоэзом. Известен случай, когда хронически текущая ППКА, связанная с парвовирусом B19, была успешно вылечена после 10 лет постоянных трансфузий с использованием внутривенного иммуноглобулина [34]. Эритроцитарная аплазия у прежде здоровых новорожденных может являться признаком водянки плода и следствием лечения острого лимфобластного лейкоза, так же как и следствием парвовирусной инфекции [35]. Так, парвовирусная инфекция и предшествующий этому иммунодефицит должны быть исклю-

чены при любых аплазиях красного ростка у детей. Это может быть осуществлено с помощью ПЦР-диагностики костного мозга, так как IgG- и IgM-антитела могут не выявляться при значимой инфекции и наличии иммунодефицита.

Классически описанное исследование костного мозга, выявляющее аплазию красного ростка или тяжелую эритроидную гипоплазию в случае отсутствия парвовирусной инфекции и при отсутствии других морфологических аномалий у новорожденного или ребенка до года, подразумевает наличие АДБ или транзиторной эритробластопении детей (ТЭД). В таблице описаны важные особенности, позволяющие выявить ТЭД как временную иммунную супрессию эритропоэза, которая часто следует после вирусной инфекции в отличие от АДБ. При этом определяется умеренная или тяжелая анемия с ретикулоцитопенией. Это ненаследуемое заболевание, которое не связано с врожденными дефектами. Возраст возникновения обычно несколько больше, чем в случае с АДБ. Один крайне важный момент в дифференциальной диагностике между АДБ и ТЭД заключается в наличии фетальных характеристик эритроцитов у большинства пациентов с АДБ [36, 37]. Эти фетальные характеристики, возможно, являются следствием «стресса эритропоэза», связанного с течением АДБ. Однако наличие «фетальных» клеток гораздо менее значимо в дифференциальной диагностике АДБ и ТЭД у очень маленьких детей, у которых эритроциты в норме имеют «фетальный» характер. Чем ближе возраст пациента к новорожденному, тем более затруднен дифференциальный диагноз ТЭД и АДБ. Кроме того, было зафиксировано несколько случаев течения ТЭД у взрослых [38]. Постановка правильного диагноза в данной ситуации становится крайне важной, так как в случае постановки диагноза «анемия Даймонда–Блекфана» у пациента с ТЭД он длительное время будет получать кортикостероиды и, соответственно, иметь излишнюю токсичность. На основании различий, описанных в таблице, при диагностике необходимо сохранять высокую настороженность в отношении ТЭД, что должно способствовать воздержанию от назначения стероидов, проведению минимальной трансфузионной терапии и облегчению родителям ухода за ребенком. С точки зрения диагностики, возможно, одним из наиболее важных, но до сих пор не объясненных наблюдений является то, что эритроцитарная аденозиндеаминаза (eADA), белок, задействованный в обмене пурина, имеет намного более высокую активность у примерно 85 % пациентов с АДБ. Активность eADA не повышена при нормальных фетальных эритроцитах или эритроцитах пуповинной крови [39] и лишь редко повышена при других синдромах костномозговой недостаточности [40]. Также известно, что активность eADA никак не изменяется при приеме кортикостероидов [39, 41, 42]. Так как активность eADA нормализуется после трансфузии эритроцитарной массы, исследование данного белка может быть выполнено только перед инициальной трансфузией или у пациентов, которые ответили на стероидную терапию после 3 мес от последнего замещения эритромассой. Тест должен выполняться на «свежих» эритроцитах и обязательно быть заказан именно как тест эритроцитарной ADA (при исследовании рутинного ADA может быть получен недостоверный результат, так как этот фермент снижен у пациентов с иммунодефицитом). Связь повышенной активности eADA с нарушенной функцией предшественников при АДБ не поддается пониманию и должна быть изучена после более детального понимания биохимических процессов гемопоэза. Однако, с точки зрения практической перспективы, определение активности eADA может предоставить обоснованный метод диагностики АДБ и помощи в дифференциации данного состояния от ТЭД при исследовании в сертифицированных референсных лабораториях. До момента получения ответа по активности eADA подозрение на АДБ не должно сниматься, а также необходимо воздержаться от трансфузии эритроцитарной массы.

Дифференциальная диагностика АДБ и ТЭД

	АДБ	ТЭД
Истинная красноклеточная аплазия	Присутствует	Присутствует
Возраст презентации	< 1 года	> 1 года
Наследование	Доминантное (спорадически новые доминанты) Х-сцепленная (редко) Рецессивное (не доказано и не исключено)	Не наследуется
Врожденные аномалии	Присутствуют	Отсутствуют
Средний объем эритроцита (MCV)	Повышен	Нормальный
Фетальный гемоглобин (HbF)	Повышен	Нормальный
iRBC антиген	Присутствует	Отсутствует
eADA активность	Повышена	Нормальная

Все характеристики эритроцитов, за исключением активности eADA, должны тестироваться с ретикулоцитопенией. В фазе восстановления от ТЭД может быть обнаружена волна эритропоэза, подобного фетальному.
iRBC – инфицированные эритроциты

Открытие генов, описанных ниже, дало возможность сделать диагностику АДБ более точной у тех пациентов, у которых удалось определить один из известных «генов АДБ», которые находились в мутированном и делетированном состоянии. Раньше эти пациенты

часто воспринимались как пациенты с «потенциальной» АДБ [14]. Наличие патологической мутации подтверждает наличие АДБ, однако отсутствие мутации не означает, что АДБ может быть полностью исключена, так как не все гены, ответственные за возникновение АДБ, открыты в настоящий момент. Мутированные гены определяются у 70 % пациентов, а идентификация дополнительных генов АДБ должна привести к определению природы оставшихся случаев.

Негематологические манифестации

АДБ достаточно часто ассоциируется с широким спектром мальформаций и реже – с задержкой развития. Задержка развития выявляется чаще в связи с крупными генетическими делециями, что может быть следствием сочетанного генетического дефекта. Физические аномалии, не беря в расчет низкий рост, определяются у 30–50 % пациентов [4, 5, 43, 44]. Низкий рост может быть конституциональной особенностью АДБ, но также и следствием хронической анемии, перегрузки железом, применения кортикостероидов, либо комбинированным воздействием данных факторов – тем самым, трудно напрямую связать нарушение роста с наличием АДБ. Совокупность физических аномалий у пациентов с типичной гематологической манифестацией обуславливает большой процент аномалий рта и лица (50 % пациентов с аномалиями), дефекты верхних конечностей и кистей, в частности пальцев (38 %), мочеполового тракта (39 %) и аномалии сердца (30 %) [5]. На рис. 1 показано наличие врожденных аномалий, собранных группой под руководством Alter [21]. Интересно, что при исследовании не было выявлено корреляции между генотипом и фенотипом относительно восприимчивости к стероидам, ремиссии и предрасположенности к возникновению онкологических заболеваний. Однако мутации в *RPL5*, *RPS26* и *RPL11* диспропорционально ассоциируются с аномалиями лица, рта и конечностей [45–48]. Более того, фенотип АДБ может сочетаться с отсутствием генетических факторов для развития данного заболевания в семьях с множественными генетическими аномалиями, когда происходит взаимодействие между генами, обуславливающими

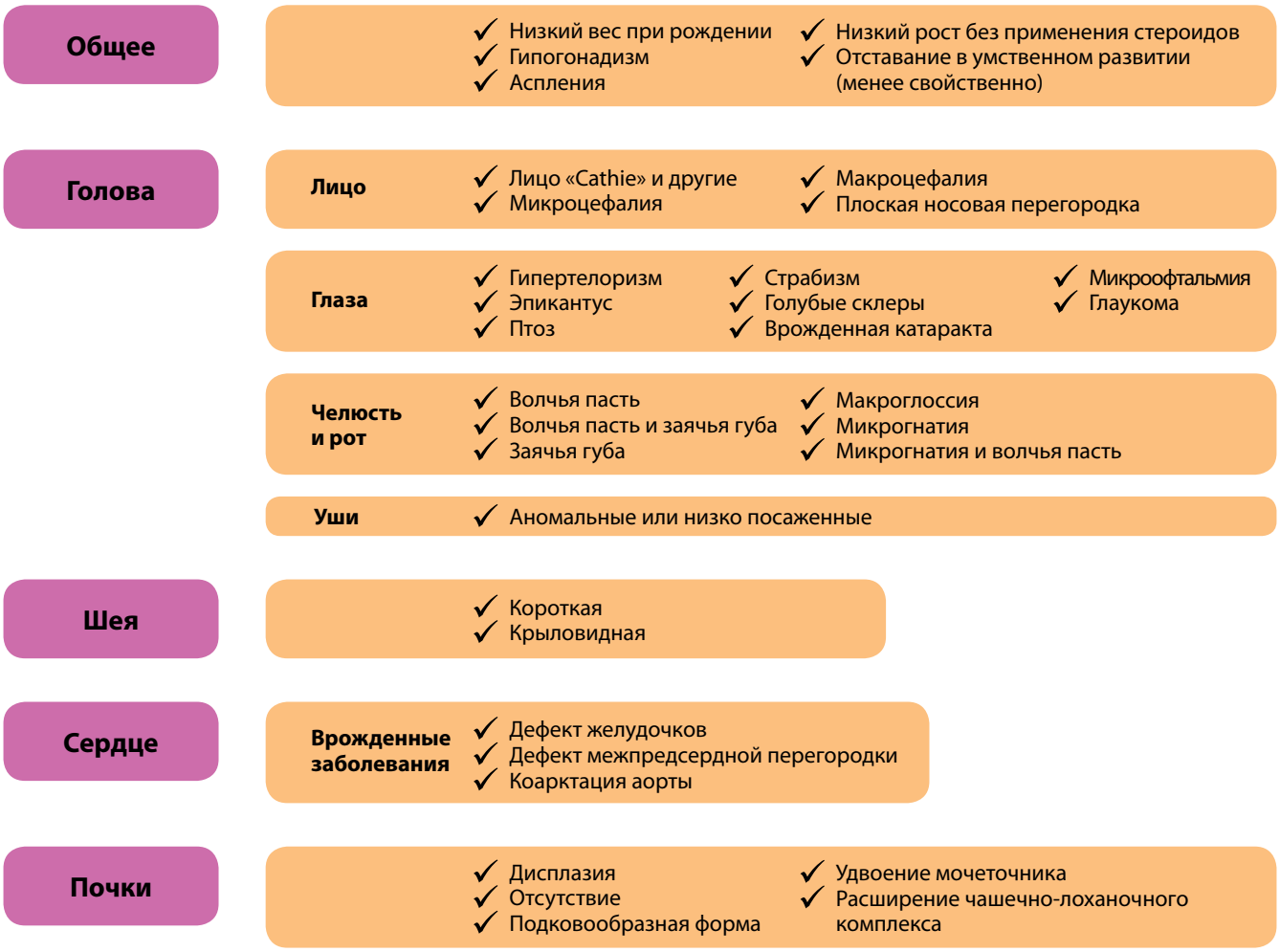

Рис. 1. *Физические аномалии у пациентов с АДБ. Модифицировано с разрешения из [3]*

Рис. 2. *Отец и 2 дочери с мутацией RPS26. Отец и обе дочери имеют анемический синдром. У одной из дочерей значительные орофациальные аномалии*

Рис. 3. *Типичный «триггерный» палец у пациента с АДБ с мутацией RPL5*

АДБ, и модифицированными генами, не влияющими на ее развитие. Чтобы проиллюстрировать данный пример, в литературе приводится клинический случай семьи, где происходили гематологические манифестации АДБ наравне с признаками негематологических проявлений (аномалии строения рта и лица) у пациентов без гематологических аномалий [49]. На рис. 2 вы видите 3 членов семьи с признаками заболевания с мутациями в гене *RPS26*. Данная мутация проявляется очень разнообразно; у отца есть 2 дочери, у которых развились признаки анемии, однако лишь у одной из дочерей имеются аномалии строения ротовой полости. На рис. 3 продемонстрирована типичная аномалия пальцев у пациента с АДБ вследствие мутации *RPL5*.

Лечение

Детальное описание лечения АДБ не входит в цели данного обзора. Статья из серии «Как я лечу», подготовленная группой авторов Vlachos и Muir [50], представляет собой научно обоснованный подход к лечению АДБ. Однако на некоторых моментах в терапии АДБ необходимо остановиться подробно. Около 80 % пациентов отвечают на терапию кортикостероидами в виде улучшения показателей крови или полной ремиссии по основному заболеванию [5, 14, 44]. Данные DBAR показывают, что 79 % пациентов отвечают на кортикостероиды при инициальной терапии, 17 % на терапию не отвечают, а 4 % больных никогда данные препараты не получали [51]. На момент выполнения анализа 31 % пациентов получали трансфузии эритроцитарной массы и лишь 37 % из них – кортикостероиды. Регистр пациентов с АДБ (Великобритания) показал схожие результаты, при которых инициальный ответ был достигнут у 72 % пациентов. При этом 45 % больных были стероидзависимыми, а 39 % нуждались в трансфузиях. Некоторые пациенты, которые быстро отвечали на терапию кортикостероидами, переводились на схему терапии со сниженной интенсивностью. Около 20 % больных могут прервать терапию кортикостероидами или заместительные трансфузии компонентами крови, при этом 72 % добиваются ремиссии по основному заболеванию в первое полугодие жизни и остаются в ремиссии в течение длительного периода жизни. Другие пациенты отвечали на терапию стероидами, но требовали длительной терапии в течение всей последующей жизни. У таких больных может происходить снижение эритропоэза при отмене кортикостероидов. Хотя высокие дозы кортикостероидов могут способствовать ответу эритроидного ростка у ряда пациентов [52, 53], потенциальные побочные действия, необходимость повтора подобной терапии и неудачи подобной терапии в ряде исследований [54] не позволяют рекомендовать данный метод для широкого применения. Механизм действия кортикостероидов как *in vitro*, так и *in vivo* при АДБ до конца не ясен, но вероятно, что ответ на стероиды не связан со специфическим дефектом при АДБ. Пациенты с АДБ, у которых определяется мутация гена малого или большого элементов рибосомального белка (RP (ribosomal protein) – рибосомальный белок, RPS (малый) или RPL (большой) рибосомопатии), или с мутацией *GATA1*, могут отвечать на терапию кортикостероидами. Последние исследования, выполненные группой Varricchio [55], показывают, что имеются различные вариации в глюкокортикоидном рецепторе (ГР), которые обуславливают его полиморфизм и диктуют различный ответ на глюкокортикостероиды. Другим аспектом является понимание того, как специфический полиморфизм ГР влияет на ответ на терапию и ремиссию при АДБ. Однако ясно, что различия как гематологических, так и негематологических проявлений АДБ, в частности в семьях с множественными пороками раз-

вития, показывают взаимосвязь их возникновения с модифицированными генами.

Данные регистра пациентов с АДБ и аккумулированного международного опыта показывают, что побочные действия, связанные с приемом кортикостероидов, обнаруживаются у большинства пациентов, по меньшей мере, в качестве транзиторных явлений. Однако большее число пациентов, чем изначально ожидалось, имеют значимые побочные эффекты даже при терапии низкими дозами кортикостероидов. Эти эффекты включают в себя патологические переломы, развитие катаракты, нарушение роста, остеопороз и остеонекроз и могут требовать отмены стероидной терапии в пользу заместительной терапии эритроцитарной массой. Кроме того, в практической педиатрии не существует других заболеваний, когда прием кортикостероидов стартует в раннем возрасте и продолжается длительное время. Более того, очень часто начало терапии кортикостероидами откладывается в пользу трансфузий эритроцитарной массы в случае ее безопасности и наличия нормального венозного доступа на период от 6 месяцев до 1 года. Эта задержка в начале терапии стероидами позволяет пациентам с АДБ добиться хороших результатов в прибавке роста, пройти наиболее значимые шаги психомоторного развития и получить необходимые прививки. Длительная терапия кортикостероидами является проблематичной для многих пациентов. Пациенты должны находиться под строгим контролем, а стероидная терапия должна отменяться в случае возникновения тяжелых побочных эффектов, даже если доза стероидов была «приемлемой» [5, 14]. К сожалению, обе альтернативы кортикостероидам – частые трансфузии эритроцитарной массы и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – показывают значимый риск осложнений и смертности, связанный с данным видом лечения [14].

Современные режимы хелаторной терапии эффективны в снижении уровня перегрузки железом у пациентов с АДБ, длительно получающих трансфузии компонентами крови. Однако у больных АДБ отмечаются явления патологического перераспределения железа с поражением сердца [56–59]. Действительно, в связи с этим был зафиксирован значимый рост числа осложнений и смертей у молодых взрослых с трансфузионнозависимой формой АДБ [14]. Дефероксамин и деферазирокс с успехом применяются в качестве хелаторных агентов у пациентов с АДБ [60]. Кроме того, имеются данные об отсутствии токсичности деферазирокса [60] и его комбинации с дефероксамином [61], но исследований с длительной оценкой токсичности у пациентов с АДБ не проводилось. В контексте тяжелой, угрожающей жизни перегрузки железом и в качестве подготовки к ТГСК, комбинированная терапия дефероксамином и деферазироксом является эффективной опцией для пациентов с АДБ (A. Vlachos, DBAR – неопубликованные данные). Второй оральный агент, частично эффективный в снятии нагрузки железом на сердце пациентов, – деферипрон – ассоциирован с развитием тяжелого фатального агранулоцитоза у пациентов с АДБ и должен использоваться с большой осторожностью у больных АДБ с сердечной недостаточностью в связи с перегрузкой железом и только в том случае, если риск приема данного хелатора ниже риска нежелательных явлений в связи с сердечной недостаточностью. Доступность орального хелаторного агента позволяет добиться лучшей комплаентности терапии в сравнении с традиционными внутривенными и подкожными вариантами инфузий. Кроме того, эффективная хелаторная терапия вкупе со снижением в последние годы других рисков трансфузий (сенсибилизации и инфекций) делает решение о проведении ТГСК очень сложным, индивидуализированным и постоянно пересматриваемым для каждого пациента.

ТГСК применяется у пациентов с АДБ с отличными результатами, особенно от совместимых родственных доноров. Успехи связаны с оптимизацией режимов кондиционирования, инфекционного контроля, а также с улучшением профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина», что позволило добиться снижения заболеваемости и смертности. Первый удачный опыт ТГСК для пациентов с АДБ состоялся в августе 1976 г. [62]. Последний анализ DBAR показал хорошие результаты ТГСК при трансплантации от родственного донора – 76,9 ± 8,4 %, а для пациентов в возрасте 9 лет и младше – 93,8 ± 6,1 %. Для трансплантаций от неродственных доноров выживаемость улучшилась с 32,1 ± 11,7 % в 1994–1999 гг. до 85,7 ± 13,2 % с начала 2000-х [63, 64]. Результаты трансплантаций от альтернативных доноров улучшаются в связи с возрастающей точностью HLA-типирования, расширением пула доноров и лучшим менеджментом перегрузок железом [64], в связи с чем ТГСК может быть вариантом лечения пациентов, у которых зафиксировано стероид-рефрактерное или стероид-нетолерантное течение заболевания и имеется трансфузионная зависимость. ТГСК в настоящее время рекомендуется от HLA-совместимых сиблингов, у которых заболевание было исключено. Кроме того, ТГСК от альтернативных доноров также может выполняться в зависимости от конкретного случая.

Прогноз

Общая выживаемость для пациентов с АДБ составляет 75,1 ± 4,8 %. При этом для пациентов, получавших глюкокортикостероиды, она составляет 86,7 ± 7,0 %, а для трансфузионнозависимых пациентов – 57,2 ± 8,9 %. Существует статистически значимое преимущество показателя выживаемости для пациентов, получающих стероидную терапию, по сравнению с пациентами, получающими трансфузии эритроцитарной массы [5, 14].

Следует отметить тот факт, что ТГСК проводилась исключительно в группе трансфузионнозависимых пациентов, и это может быть причиной снижения выживаемости в этой группе.

Как упоминалось выше, несмотря на использование современных схем хелаторной терапии, гемосидероз, связанный с заместительной терапией, является одной из основных причин смерти у пациентов с АДБ. Число смертей в результате инфекционных осложнений у больных АДБ после спленэктомии в настоящее время значительно снизилось за счет использования пневмококковой и гемофильной вакцины, профилактического назначения пенициллина и тщательного наблюдения за пациентами. Кроме того, спленэктомия выполняется только при гиперспленизме и высокой трансфузионной зависимости, а не в качестве специфической терапии, как было ранее. В настоящее время описаны смертельные исходы от инфекций (пневмоцистной пневмонии, пневмонии, обусловленной *Varicella* и *Pseudomonas*, сепсиса и неустановленных инфекций), осложнений, связанных с сосудистым доступом, осложнений после ТГСК, от апластической анемии и злокачественных опухолей [5, 14]. Риск развития инфекций вследствие иммунодефицита при АДБ изучается [65]. Семьдесят процентов смертей были связаны с осложнениями ТГСК от неродственного донора, что является ведущей причиной смерти при АДБ. Однако с момента этой публикации результаты ТГСК значительно улучшились, и этот показатель находится под постоянным контролем на основе каждого индивидуального случая. Предрасположенность пациентов с АДБ к развитию как гемопоэтических, так и негемопоэтических ЗНО была документально подтверждена [66]. Недавно проведенный проспективный анализ (начиная с 1991 г.) 608 пациентов с АДБ дал первое количественное представление заболеваемости ЗНО [67]. Среди 608 пациентов насчитано 9458 человеко-лет наблюдений. Было выявлено 15 солидных злокачественных опухолей, 2 случая острого миелоидного лейкоза и 2 случая МДС с медианой возраста 41 год. Заболеваемость раком у пациентов с АДБ значительно повышена с соотношением наблюдаемого к ожидаемому числу случаев 5,4 для всех ЗНО и 287, 28, 36, 33 и 12 для МДС, острого миелоидного лейкоза, рака толстой кишки, остеогенной саркомы и ЗНО репродуктивной системы у женщин соответственно.

Без всяких сомнений, существует тонкий баланс между биосинтезом рибосом и жизнеспособностью клеток. Пути активации гена *p53* в результате нарушения механизмов репарации ДНК, наблюдаемых при анемии Фанкони, и нарушения биосинтеза рибосом, приводящих к «ядерному стрессу» у пациентов с АДБ, могут быть схожи, но спектр ЗНО при этих заболеваниях достаточно разнообразен. Это свидетельствует о том, что существуют различные механизмы, приводящие к развитию ЗНО у пациентов с АДБ, по сравнению с пациентами с анемией Фанкони. Они могут быть тканеспецифичными и играют большую роль в патогенезе этих расстройств, чем просто активация *p53*. Понимание этих различий, несомненно, поможет пролить свет на множество мутаций, несущих онкогенный потенциал, которые и приводят к развитию различных ЗНО при АДБ и других ВСКМН. В дополнение к пониманию механизмов предрасположенности к развитию ЗНО у пациентов с АДБ для этой популяции должны быть сформированы стратегии наблюдения. Однако отсутствие известных генотипов ЗНО при АДБ делает проведение скрининга на выявление опухолей у этих больных затруднительным. Кроме того, в связи с разнообразием ЗНО при АДБ в настоящее время не выработаны стратегии наблюдения, хотя, например, проведение ранней колоноскопии не было бы ассоциировано с большим числом осложнений и/или высокой стоимостью.

Этиология/патогенез

Начиная с первого описанного случая АДБ, который зафиксирован 75 лет назад, был выдвинут целый ряд теорий относительно этиологии данного заболевания. Нормальный эритропоэз зависит от взаимодействия между эритроидными предшественниками и мезенхимальными клетками, стромой костного мозга и от локального действия цитокинов и эритропоэтина [68]. Таким образом, недостаточность эритропоэза может возникнуть при отсутствии или нарушении в любом из этих элементов. Большое количество объяснений этой гипопролиферативной анемии включают гуморальную [69] или клеточную [70, 71] супрессию эритропоэза, дефект микроокружения [72] и дополнительное повреждение клеток [73].

Понятие «нарушения эритропоэза» как следствия блока эритроидного созревания было введено [74, 75] в конце 1970-х годов. Позже стало ясно, что нарушение эритропоэза при АДБ происходит в связи с наличием дефекта в клетках-предшественниках эритропоэза, а не в результате иммунных нарушений и нарушений микроокружения [22, 74–76]. В частности, Freedman и коллеги [74] впервые предположили, что некоторые пациенты имели сниженное количество колониеобразующих эритроидных единиц (КОЕ), в то время как в исследовании Nathan и коллег [75] у пациентов после множества трансфузий или у стероидзависимых пациентов обнаружилось нарушение созревания самых ранних коммитированных мультипотентных миелоидных предшественников и незрелых бурст-образующих эритроидных единиц (БОЕ). Кроме того, эти исследователи выяснили, что дифференцировка предшественников в культуре была относительно нечувствительна к эритропоэтину. Chan и коллеги [77, 78] также рассматривали концепцию нарушения дифференцировки

клеток-предшественников за счет снижения чувствительности к эритропоэтину. И предположили, что подобное состояние частично может быть скорригировано путем добавления глюкокортикоидов *in vitro*, что и подразумевает связь между клиническим ответом на терапию кортикостероидами и *in vitro* чувствительностью к эритропоэтину. Серия исследований Lipton и его коллег подтвердила эти наблюдения. В них некоторые пациенты экспрессировали нормальное, или почти нормальное, количество БОЕ-колоний, но у них было снижено количество КОЕ-колоний в присутствии экзогенных цитокинов и эритропоэтина, в то время как другие пациенты продемонстрировали нормальное число колоний, хотя они были мелкие и плохо дифференцированные [22, 76, 79]. Эти наблюдения позже подтвердили McGuckin с коллегами [80], которые показали, что АДБ является гетерогенным заболеванием, при котором эритропоэз может быть заблокирован на разных стадиях ранней дифференцировки.

Не было показано ассоциации внутренних дефектов эритрона с нарушениями в эритропоэтине и его рецепторах [81, 82]. Уровень эритропоэтина, вероятно, отражает степень тяжести анемии и повышается в зависимости от нее и сохраняется повышенным у пациентов, ответивших на терапию стероидами [19].

Небольшое снижение количества лейкоцитов у некоторых пациентов с развитием панцитопении, гипоплазии костного мозга и снижением клоногенности клеток в исследованиях лимфоцитов, а также гипогаммаглобулинемия у трети пациентов, наряду с Т-клеточными нарушениями [23, 73, 83, 84], предполагают более глобальные лимфогемопоэтические нарушения. Недавно была продемонстрирована ассоциация между гипогаммаглобулинемией и инактивацией гена, кодирующего RP [85]. Эта ассоциация, возможно, объясняет эти наблюдения. В других исследованиях было показано, что в группе пациентов с нарушениями эритроидных предшественников имеются нарушения в КОЕ гранулоцитов и макрофагов [80]. Эти исследования, проведенные *in vitro*, согласуются с тем наблюдением, что нейтропения и даже апластическая анемия могут возникать у некоторых пациентов с АДБ [14]. Помимо оценки чувствительности к эритропоэтину, проводились исследования оценки влияния различных цитокинов (фактора стволовых клеток и IL-3) на рост и дифференцировку эритроидных клеток [86–90]. Кроме того, соматические мальформации, задержка роста и предрасположенность к развитию ЗНО непросто объяснить только аномалией эритропоэтина или рецепторов цитокинов.

Генетика

В связи с идентификацией мутаций, вызывающих АДБ, было показано, что более чем в 10 % случаев в семье имеется еще один человек, болеющий данным недугом [21]. Данные DBAR показывают, что подобные случаи встречаются чаще, если первый заболевший страдает сочетанной органной и гематологической формой. Ранее описанные случаи семейных форм являются показателями генетических изменений, открытых в настоящее время. В этих семьях было показано заболевание пациентов того же или отличающегося пола [45, 91–93], включая идентичных близнецов [94] и детей, у которых были другие матери или отцы [95–98]. Также описаны случаи передачи по родительской линии [96, 99–101]. Наиболее показательным случаем аутосомно-доминантного носительства является случай, когда пациент с АДБ мужского пола имел страдающую АДБ мать и дедушку по материнской линии [102]. Важным клиническим аспектом является прочная связь большинства случаев с аутосомно-доминантным типом наследования. Однако недавно был показан случай 2 семей с Х-сцепленным наследованием, при котором крайне редкая *GATA-1* мутация была обнаружена у матери и 2 сыновей и одного мужчины, не связанного с ними [17].

Как сказано выше, зафиксирована выраженная гетерогенность в экспрессии фенотипа АДБ среди генотипов и даже среди различных генеалогических групп. Эта гетерогенность проявляется как при гематологических, так и при негематологических манифестациях. Эти факторы объясняют, почему ряд случаев АДБ не диагностируется. При некоторых аутосомно-доминантных случаях повышенный уровень HbF, MCV или активности eADA может быть единственным проявлением заболевания у родителей или сиблинга пациента с установленным диагнозом АДБ [5, 14]. Действительно, у семьи, описанной выше, матери болеющих двоюродных братьев имели аномалии строения ротовой полости и лица с или без гематологических проявлений, но при этом не имели ни одного из описанных малых гематологических или негематологических проявлений [49]. С помощью изучения мутаций *RPS19* у семей группа по изучению АДБ из Великобритании показала, что половина из пациентов имеют аутосомно-доминантный вариант наследования АДБ [6]. Более того, в случае отсутствия молекулярного диагноза при скрининге всех вариантов АДБ члены семьи заболевшего должны быть обследованы на наличие эпизодов необъяснимой анемии, а также должны быть исследованы уровни HbF, активность eADA и MCV. Большое число случаев, которые признавались спорадическими или аутосомно-рецессивными, пересматривались после выполнения данных исследований. Наличие АДБ у мальчиков и девочек при не болеющих родителях, а также родственные связи родителей [103, 104] также исследовались, тем самым было показано, что при АДБ нет рецессивного варианта. Гонадный мозаицизм при АДБ был также обнаружен [105].

Отсутствие фенотипа у индивидуума при возможном аутосомно-доминантном типе наследования является одним из важных факторов при выборе подходящего донора для ТГСК и при планировании семьи. В частности, в одном из случаев использование сиблинга с «молчащим фенотипом» без дополнительного дообследования привело к неудачной трансплантации [106]. Генетическое консультирование в данном случае является неточным, так как родитель, который в перспективе несет в себе аутосомно-доминантную мутацию, не может быть точно проконсультирован о риске передачи АДБ его/ее потомству [107]. Большинство пациентов с АДБ имеют нормальный кариотип, но имеется несколько описанных случаев с нарушениями, в частности те, которые привели к открытию первого [108] и последующих АДБ-ассоциированных генов [109]. Анализ кариотипа является важной частью первичного обследования пациента. Открытие генетических закономерностей при АДБ привело к важным моментам в понимании заболевания и идентификации первого гена АДБ – *RPS19*, который кодирует RP и расположен на хромосоме 19q13.2 [108, 110, 111]. Практически сразу был открыт 2-й ген, кодирующий RPS24 [112] и ведущий к нарушению «сборки» рибосом или их функционирования [113] в контексте патогенеза АДБ. Как минимум 65 % случаев теперь могут быть объяснены мутациями или делециями в генах, кодирующих как малую, так и большую субъединицу RP [46, 109, 114–117]. Процесс, посредством которого рибосомная дисфункция ведет к нарушению эритропоэза, врожденным аномалиям и появлению онкологических заболеваний, остается темой интенсивных дискуссий. Около 35 % пациентов с АДБ в настоящее время не подпадают под известные дефекты RP. Несколько десятилетий назад Nathan и коллеги показали, что как минимум некоторые случаи АДБ могут быть результатом нарушения транскрипции регуляции эритрона. Это заключение кажется достаточно обоснованным, особенно учитывая последние данные Gazda и коллег, которые исследовали семьи с течением АДБ, близком к классическому, и обнаружили мутации в гене гемопоэтического транскрипционного фактора *GATA1* [17], что дало повод рассуждать о том, что АДБ – не только рибосомопатия, но и в редких случаях, как было показано Nathan и коллегами, «транскриптопатия». В настоящее время имеется достаточное число пациентов только с гематологическими признаками заболевания, что дает повод предполагать, что в ряде случаев в процесс действительно вовлекаются патогенетические механизмы, ограничивающие эритропоэз. В дополнение к этому Ebert и коллеги описали *RPS14* как ген, вызывающий проявления дефекта эритроидного ростка, который был обнаружен при синдроме делеции 5q [118]. Это событие позволило Vlachos и коллегам идентифицировать гораздо более малую делецию, затрагивающую *RPS14*, которая может быть принята на соматическом уровне за «приобретенную» АДБ [25]. Предположение о том, что приобретенная АДБ может быть результатом соматических дефектов в генах RP, так же как и распознавание случаев АДБ в результате мутаций эритроид-специфичного фактора транскрипции, привело к появлению противоречий и недопонимания сути АДБ [119], но и также к определению точек зрения относительно генетического обоснования оставшихся генетически неопределенных случаев.

Для идентификации мутаций/делеций генов RP сегодня используются разнообразные техники, включающие исследование цитогенетических аномалий у конкретного пациента, анализ возраста, ресеквенирование известных рибосомассоциированных генов и определение числа вариантов его копий в геноме [115, 120]. В настоящее время известен следующий список генов RP в дополнение к уже обозначенному *RPS19* (наиболее часто встречающийся мутантный ген, который выявляется в 25 % случаев), которые обуславливают развитие АДБ: *RPL5*, *RPL11*, *RPL26*, *RPL35A*, *RPS7*, *RPS10*, *RPS17*, *RPS24* и *RPS26* (рис. 4) [46, 109–112, 114–117, 120]. Другие аномалии являются менее значимыми и были обнаружены у единичных пациентов или семей: *RPL3*, *RPL7*, *RPL9*, *RPL14*, *RPL15*, *RPL19*, *RPL23A*, *RPL25*, *RPL35*, *RPL36*, *RPS8*, *RPS15* и *RPS27A* [46, 114, 116, 121, 122]. В настоящее время имеется только несколько способов функциональной оценки для определения патогенеза мутаций гена *RP*. Эти способы включают в себя полисомное профилирование, процессинг дефектов рибосомальной РНК (rRNA)

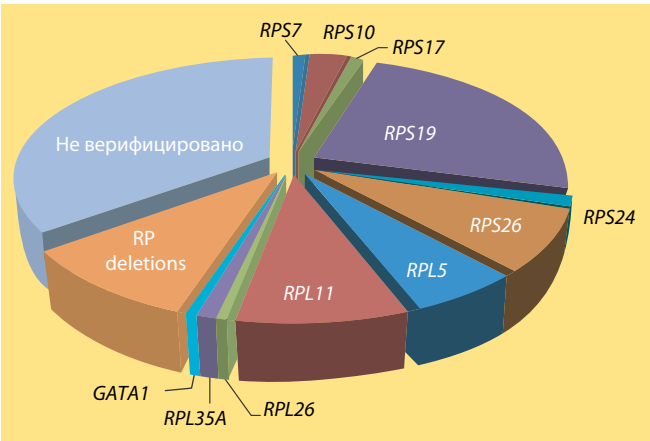

Рис. 4. *Частота известных мутаций «генов АДБ». Малые варианты (SNV, In/Del), кодирующие последовательность 10 генов рибосомальных белков, ответственны примерно за 55 % случаев АДБ. Число вариантов генов, ведущих к аллельной гаплонедостаточности этих и других редких генов рибосомальных белков, лежат в основе заболевания приблизительно в 10 % случаев. Две семьи с GATA1 мутациями позволяют предположить, что другие факторы, критичные для развития эритроидного ростка, могут быть также вовлечены в процесс. Генетические факторы в остальных случаях остаются нераспознанными*

и осаждение генов в культуре эритроидных клеток. Виртуально, во всех случаях, которые мы изучили в DBAR, отмечалась гаплонедостаточность гена *RP* вследствие аномального биосинтеза рибосом, что было показано посредством наличия нарушенного процессинга rRNA и нарушения построения полисом (S. Ellis et al., DBAR – неопубликованные данные); однако для подтверждения данной теории требуется дополнительное изучение каждого предполагаемого «гена АДБ». Таким образом, необходима дополнительная оценка этих данных. Известно, что 2 представленных метода не помогут в определении функциональных дефектов, вызванных мутациями не в генах RP. Изучение природы этих мутаций показало, что в ряде случаев может быть полная потеря функции или отсутствие экспрессии мутантных аллелей. Современная доказательная база совершенно четко доказывает, что пациенты с *RPS19* (наиболее изученная группа) и другие малые или большие мутации генов RP, ассоциированные с субъединицами, результируют развитие АДБ даже от генов RP в состоянии гаплонедостаточности [123]. Когда же RP-гены были мутированными в определенных клеточных моделях [124, 125], это приводило к нарушению эритропоэза. В моделях *in vitro* этот дефект может быть также компенсирован чрезмерной экспрессией нормального немутантного гена, вызывающего повышенную экспрессию белка RPS19 и восстановление нормального эритропоэза [126]. Однако эти модели, опробованные на мышах и рыбах “zebrafish” (аквариумные рыбки *Danio rerio – прим. ред.*), имеют серьезные недостатки. На самом деле в моделях на рыбах происходит чрезмерная супрессия RP в сравнении с таковой при гаплонедостаточности, а в моделях на мышах отмечается отсутствие устойчивого генотипа или наличие доминантно-негативного *RPS19*, который не представляет собой типичных мутаций у людей, которые вызываются гаплонедостаточностью [112, 113]. Таким образом, эти модели только очень ограниченно демонстрируют роль гаплонедостаточности при дефектах эритропоэза [127–130]. Кроме того, несмотря на открытие этих мутаций гена RP, механизм эритроидной недостаточности и других клинических проявлений АДБ не может быть объяснен в свете отсутствия адекватной животной модели. В недавней работе Jaako и коллег [131] была разработана мышиная модель, использующая трансгенную РНК, направленную на контроль экспрессии *RPS19,* и продуцирующая в итоге индуцированный фенотип АДБ. Однако «идеальной» модели, демонстрирующей фенотип, сходный с АДБ у человека, достичь не удалось.

Молекулярная патофизиология рибосомопатий при анемии Даймонда–Блекфана

Молекулярное толкование развития АДБ как следствия нарушения регуляции эритроидспецифической транскрипции является относительно неоспоримым. Однако в наших знаниях патогенеза АДБ имеются пробелы в вопросах связи нарушения рибосомального биогенеза с нарушением функции эритроидного ростка, возникновения врожденных аномалий и предрасположенности к онкологическим заболеваниям у пациентов с АДБ [66, 67]. Не похоже, что есть лишь одно объяснение патофизиологического процесса при АДБ. Было показано, что гаплонедостаточность RP ведет к процессингу аберрантной rRNA из его полицистронного транскрипта, происходит нарушение рибосомального биогенеза, что приводит к возникновению нуклеарного стрессового сигнала. Таким образом, наличие гаплонедостаточности RP, RPL5, RPL11 и 5S при связывании rRNA с молекулой HDM2 (Human double minute 2) ведет к снижению активности убиквитин-лигазы, ответственной за деградацию *p53*, что приводит к ускоренному апоптозу [128, 129, 132, 133]. Регуляторный путь утилизации *RPL5* и *RPL11* в виде связывания с HDM2 является главным в этом стрессовом сигнале. Кроме того, была показана высокая роль *RPL5* и *RPL11* в рибосомальном стрессовом сигнале и доказан тот факт, что и *RPL5*, и *RPL11* являются генами АДБ и определяют фенотип тяжелой врожденной аномалии [46]. Этот факт говорит нам, что еще многое предстоит узнать о том, как регулируется HDM2 тогда, когда эти гены, кодирующие RP, являются гаплонедостаточными. Известно, что последние исследования демонстрируют, что потеря тумор-супрессорного эффекта при *RPL5/RPL11* не индуцирует задержку клеточного цикла через p53-зависимый механизм так, как было обнаружено при других RPL-гаплонедостаточностях, но при этом появляется блок пролиферации в связи со снижением содержания рибосом и трансляционной активности [134, 135].

Однако при этих элегантных молекулярных объяснениях процессов не принимается во внимание факт специфичности ткани (в особенности эритрона) и действия генов, которые определяют глобальные врожденные аномалии, а не только нарушения эритроидного ростка. Все это требует объяснения. В настоящее время существует большое число противоречивых теорий, однако часть из них может быть принята за основу. Все эти теории требуют доказательств. Однако ряд из них могут быть упомянуты: это теория эритроид-специфических дефектов трансляции [136], теория тканевой специфичности генов RP и/или рибосом (что объясняет, почему поражаются только избранные органы и системы) [137] и теория глобальной супрессии трансляции, при этом преимущественно поражаются ткани, обладающие высокой степенью трансляции, например эритрон. Независимо от этого представленное нарушение функции *p53* при АДБ, показанное на животных моделях, не может быть доказательством прямого его воздействия на функцию эритрона [128,

129, 138], что делает терапевтическое воздействие на *p53* при АДБ интригующим, но и потенциально рискованным в контексте практического применения. Объяснение всего последующего каскада событий, ведущего к ускоренному апоптозу и другим нарушениям клеточного цикла, а также верификация нарушений, ведущих к развитию ЗНО при АДБ, являются важными задачами будущих исследований.

Экспертный комментарий

Достижения в клеточной и молекулярной биологии резко улучшили наше понимание патофизиологии АДБ. Это заболевание было объяснено как следствие истинного дефекта клетки-предшественницы и в большинстве случаев последствие нарушения функций и строения рибосом. Были выделены как минимум 10 подтвержденных RP генов (вероятно, будет выделено и большее число) и определена мутация гена *GATA1*. Тщательное клиническое исследование обнаружило синдром, а изучение клеточной биологии данного заболевания позволило сделать необходимые шаги не только в контексте изучения АДБ, но и для понимания механизмов дифференцировки гемопоэтических клеток-предшественников. С помощью DBAR и других международных баз данных, многих эпидемиологических, клинических и лабораторных наблюдений были сделаны выводы для выявления закономерностей клинических презентаций и наследования АДБ. Эти базы данных выявили другой важный аспект в генетике врожденных аномалий при АДБ, исходах терапии, в том числе в контексте ТГСК и понимания АДБ как синдрома, предрасполагающего к ЗНО. В частности, эти исследования дали нам необходимую сформированную группу хорошо охарактеризованных пациентов и семей, необходимую для обнаружения генов и других биологических изысканий. Подробное дальнейшее изучение генов, без сомнения, позволит объяснить все случаи АДБ с молекулярной точки зрения и дать на основании этого их подробную классификацию.

Что нас ждет в ближайшие 5 лет

Прошло 75 лет с тех пор, как Даймонд и Блекфан описали случай врожденной гипопластической анемии. Профессор Даймонд, отец американской детской гематологии, чья карьера продлилась 60 лет, потратил жизнь на то, чтобы идентифицировать первый ген АДБ [139]. Он был бы очень доволен, узнав, что его небольшое описание неизвестного заболевания будет толчком к открытию новых фундаментальных знаний в области регуляции гемопоэза и морфогенеза, а также механизмов онкогенеза. К сожалению, прошло много десятилетий, прежде чем лечение АДБ стало достаточно успешным в контексте назначения кортикостероидной терапии, трансфузий эритроцитарной массы, хелации железа и ТГСК. Сегодня мы на пороге открытия новых знаний благодаря изучению нарушений рибосомального биогенеза. Создаются успешные животные (мыши, рыбы) и клеточные модели. В течение следующих 5 лет эти модели будут использоваться для создания генной терапии и скрининга эффективности малых молекул и препаратов. Разрозненные клинико-лабораторные данные [140] и данные, полученные на животных, демонстрирующие успешную регуляцию рибосомального биосинтеза через mTOR с помощью L-лейцина [141], поддерживаются вскоре стартующим клиническим исследованием. Более того, схожие животные модели показали, что снижение активности *p53* может способствовать элиминации анемического синдрома при АДБ. Однако возможно ли безопасно применять эти модели у людей, будет выяснено в будущем. И наконец, открытие генов даст новые терапевтические цели, так как по-прежнему 35 % пациентов с АДБ остаются генетически неклассифицированными.

Благодарности

Авторы выражают свою признательность пациентам с АДБ, их семьям и врачам за поддержку в исследованиях и представлении данных в DBAR. Кроме того, авторы благодарят многих коллег, кто безустанно работает над пониманием механизмов развития АДБ. Большая благодарность выражается и коллегам, занятым во внутренних исследовательских программах Национального института рака и Национального института по изучению генома. Эта работа была также поддержана грантами Национального института сердца, легких и крови (R01HL079571, R109MOHLKE), Центрами по контролю и предотвращению заболеваний, Обществом по борьбе с детским раком, Обществом больных анемией Блекфана–Даймонда и Фондом Даниэллы Марии Артури.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Josephs H. Anemia of infancy and early childhood. Medicine 1936;15:307.
2. Diamond L., Blackfan K. Hypoplastic anemia. Am J Dis Child 1938;56:464.
3. Young N., Alter B. Aplastic anemia: acquired and inherited. WB Saunders; Philadelphia, PA, USA: 1994.
4. Willig T.N., Niemeyer C.M., Leblanc T. et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond–Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique(SHIP), Gesellshaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric

Hematology and Immunology (ESPHI). Pediatr Res 1999;46(5):553–61.
5. Vlachos A., Klein G.W., Lipton J.M. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond–Blackfan anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23(6):377–82.
6. Orfali K.A., Ohene-Abuakwa Y., Ball S.E. Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. Br J Haematol 2004;125(2):243–52.
7. Ramenghi U., Garelli E., Valtolina S. et al. Diamond–Blackfan anaemia in the Italian population. Br J Haematol 1999;104(4):841–8.
8. Pospisilova D., Cmejlova J., Ludikova B. et al. The Czech National Diamond–Blackfan Anemia Registry: clinical data and ribosomal protein mutations update. Blood Cells Mol Dis 2012;48(4):209–18.
9. Kim S.K., Ahn H.S., Back H.J. et al. Clinical and hematologic manifestations in patients with Diamond Blackfan anemia in Korea. Korean J Hematol 2012;47(2):131–5.
10. Steele J.M., Sung L., Klaassen R. et al. Disease progression in recently diagnosed patients with inherited marrow failure syndromes: a Canadian Inherited Marrow Failure Registry (CIMFR) report. Pediatr Blood Cancer 2006;47(7):918–25.
11. Tamary H., Nishri D., Yacobovich J. et al. Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry. Haematologica 2010;95(8):1300–7.
12. Ohga S., Mugishima H., Ohara A. et al. Diamond–Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. Int J Hematol 2004;79(1):22–30.
13. Alter B.P., Giri N., Savage S.A. et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. Br J Haematol 2010;150(2):179–88.
14. Vlachos A., Ball S., Dahl N. et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol 2008;142(6):859–76.
15. Scimeca P.G., Weinblatt M.E., Slepowitz G. et al. Diamond–Blackfan syndrome: an unusual cause of hydrops fetalis. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988;10(3):241–3.
16. Balaban E.P., Buchanan G.R., Graham M., Frenkel E.P. Diamond–Blackfan syndrome in adult patients. Am J Med 1985;78(3):533–8.
17. Sankaran V.G., Ghazvinian R., Do R. et al. Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond–Blackfan anemia. J Clin Invest 2012;122(7):2439–43.
18. Nichols K.E., Crispino J.D., Poncz M. et al. Familial dyserythropoietic anaemia and thrombocytopenia due to an inherited mutation in GATA1. Nat Genet 2000;24(3):266–70.
19. Diamond L.K., Wang W.C., Alter B.P. Congenital hypoplastic anemia. Adv Pediatr 1976;22:349–78.
20. Buchanan G.R., Alter B.P., Holtkamp C.A., Walsh E.G. Platelet number and function in Diamond–Blackfan anemia. Pediatrics 1981;68(2):238–41.
21. Alter B.P. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan D.G., Oski F.A., eds. Hematology of infancy and childhood. WB Saunders; Philadelphia, PA, USA: 1987.
22. Lipton J.M., Kudisch M., Gross R., Nathan D.G. Defective erythroid progenitor differentiation system in congenital hypoplastic (Diamond–Blackfan) anemia. Blood 1986;67(4):962–8.
23. Giri N., Kang E., Tisdale J.F. et al. Clinical and laboratory evidence for a trilineage haematopoietic defect in patients with refractory Diamond–Blackfan anaemia. Br J Haematol 2000;108(1):167–75.
24. Talerman A., Amigo A. Thymoma associated with a regenerative and aplastic anemia in a five-year-old child. Cancer 1968;21(6):1212–18.
25. Vlachos A., Farrar J.E., Atsidaftos E. et al. Diminutive somatic deletions in the 5q region lead to a phenotype atypical of classical 5q-syndrome. Blood 2013;122(14):2487–90.
26. Anderson M.J., Davis L.R., Hodgson J. et al. Occurrence of infection with a parvovirus-like agent in children with sickle cell anaemia during a two-year period. J Clin Pathol 1982;35(7):744–9.
27. Young N., Harrison M., Moore J. et al. Direct demonstration of the human parvovirus in erythroid progenitor cells infected *in vitro*. J Clin Invest 1984;74(6):2024–32.
28. Young N., Mortimer P. Viruses and bone marrow failure. Blood 1984;63(4):729–37.
29. Young N.S., Mortimer P.P., Moore J.G., Humphries R.K. Characterization of a virus that causes transient aplastic crisis. J Clin Invest 1984;73(1):224–30.
30. Duncan J.R., Potter C.B., Cappellini M.D. et al. Aplastic crisis due to parvovirus infection in pyruvate kinase deficiency. Lancet 1983;2(8340):14–6.
31. Kelleher J.F., Luban N.L., Mortimer P.P., Kamimura T. Human serum "parvovirus": a specific cause of aplastic crisis in children with hereditary spherocytosis. J Pediatr 1983;102(5):720–2.
32. Pattison J.R., Jones S.E., Hodgson J. et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. Lancet 1981;1(8221):664–5.
33. Serjeant G.R., Topley J.M., Mason K. et al. Outbreak of aplastic crises in sickle cell anaemia associated with parvovirus-like agent. Lancet 1981;2(8247):595–7.
34. Kurtzman G., Frickhofen N., Kimball J. et al. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. N Engl J Med 1989;321(8):519–23.
35. Van Horn D.K., Mortimer P.P., Young N., Hanson G.R. Human parvovirus-associated red cell aplasia in the absence of underlying hemolytic anemia. Am J Pediatr Hematol Oncol 1986;8(3):235–9.
36. Wang W.C., Mentzer W.C. Differentiation of transient erythroblastopenia of childhood from congenital hypoplastic anemia. J Pediatr 1976;88(5):784–9.
37. Link M.P., Alter B.P. Fetal-like erythropoiesis during recovery from transient erythroblastopenia of childhood (TEC). Pediatr Res 1981;15(7):1036–9.
38. Zwerdling T., Finlay J., Glader B.E. Transient erythroblastopenia of adolescence. Clin Pediatr (Phila) 1986;25(11):563–5.
39. Glader B.E., Backer K. Comparative activity of erythrocyte adenosine deaminase and orotidine decarboxylase in Diamond–Blackfan anemia. Am J Hematol 1986;23(2):135–9.
40. Fargo J.H., Kratz C.P., Giri N. et al. Erythrocyte adenosine deaminase: diagnostic value for Diamond–Blackfan anaemia. Br J Haematol 2013;160(4):547–54.
41. Glader B.E., Backer K., Diamond L.K. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity in congenital hypoplastic anemia. N Engl J Med 1983;309(24):1486–90.
42. Glader B.E., Backer K. Elevated red cell adenosine deaminase activity: a marker of disordered erythropoiesis in Diamond–Blackfan anaemia and other haematologic diseases. Br J Haematol 1988;68(2):165–8.
43. Chen S., Warszawski J., Bader-Meunier B. et al. Diamond–Blackfan anemia and growth status: the French registry. J Pediatr 2005;147(5):669–73.
44. Ball S.E., McGuckin C.P., Jenkins G., Gordon-Smith E.C. Diamond–Blackfan anaemia in the U. K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. Br J Haematol 1996;94(4):645–53.
45. Aase J.M., Smith D.W. Congenital anemia and triphalangeal thumbs: a new syndrome. J Pediatr 1969;74(3):471–4.
46. Gazda H.T., Sheen M.R., Vlachos A. et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond–Blackfan anemia patients. Am J Hum Genet 2008;83(6):769–80.
47. Cmejla R., Cmejlova J., Handrkova H. et al. Identification of mutations in the ribosomal protein L5 (RPL5) and ribosomal protein L11 (RPL11) genes in Czech patients with Diamond–Blackfan anemia. Hum Mutat 2009;30(3):321–7.
48. Quarello P., Garelli E., Carando A. et al. Diamond–Blackfan anemia: genotype-phenotype correlations in Italian patients

with RPL5 and RPL11 mutations. Haematologica 2010;95(2):206–13.
49. Gripp K.W., McDonald-McGinn D.M., La Rossa D. et al. Bilateral microtia and cleft palate in cousins with Diamond–Blackfan anemia. Am J Med Genet 2001;101(3):268–74.
50. Vlachos A., Muir E. How I treat Diamond–Blackfan anemia. Blood 2010;116(19):3715–23.
51. Lipton J.M., Atsidaftos E., Zyskind I., Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Pediatr Blood Cancer 2006;46(5):558–64.
52. Ozsoylu S., Coşkun T., Minassazi S. High dose intravenous glucocorticoid in the treatment of childhood acquired aplastic anaemia. Scand J Haematol 1984;33(3):309–16.
53. Ozsoylu S. High-dose intravenous corticosteroid treatment for patients with Diamond–Blackfan syndrome resistant or refractory to conventional treatment. Am J Pediatr Hematol Oncol 1988;10(3):217–23.
54. Buchanan G.R.; International Diamond–Blackfan Anemia Study Group. Oral megadose methylprednisolone therapy for refractory Diamond–Blackfan anemia. International Diamond–Blackfan Anemia Study Group. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23(6):353–6.
55. Varricchio L., Godbold J., Scott S.A. et al. Increased frequency of the glucocorticoid receptor A3669G (rs6198) polymorphism in patients with Diamond–Blackfan anemia. Blood 2011;118(2):473–4.
56. Roggero S., Quarello P., Vinciguerra T. et al. Severe iron overload in Blackfan–Diamond anemia: a case-control study. Am J Hematol 2009;84(11):729–32.
57. Evans K., Goldin R., de la Fuente J. Diamond Blackfan anaemia patients have a higher rate of hepatic iron accumulation than thalassaemia major patients leading to fibrosis. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012;120: abstr. 997.
58. Porter J.B., Walter P.B., Neumayr L.D. et al. Iron trafficking and distribution in transfusional overload: insights from comparing Diamond Blackfan anemia with sickle cell disease and thalassemia. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012;120: abstr. 995.
59. Bonanomi S., Harrington Y., de la Fuente J. Iron load can be severe and presents early in DBA patients even when receiving adequate chelation treatment. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012;120: abstr. 1268.
60. Porter J., Galanello R., Saglio G. et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. Eur J Haematol 2008;80(2):168–76.
61. Lal A., Porter J., Sweeters N. et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. Blood Cells Mol Dis 2013;50(2):99–104.
62. August C.S., King E., Githens J.H. et al. Establishment of erythropoiesis following bone marrow transplantation in a patient with congenital hypoplastic anemia(Diamond–Blackfan syndrome). Blood 1976;48(4):491–8.
63. Vlachos A., Federman N., Reyes-Haley C. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Bone Marrow Transplant 2001;27(4):381–6.
64. Aghalar J., Atsidaftos E., Lipton J.M., Vlachos A. Improved outcomes in Diamond Blackfan anemia treated via stem cell transplant since the year 2000. Blood 2009;114:3202a.
65. Iskander D., Harrington Y., Roberts I. et al. Patients with Diamond Blackfan anaemia have abnormalities of cellular and humoral immunity. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2012;120: abstr. 3484.
66. Lipton J.M., Federman N., Khabbaze Y. et al. Osteogenic sarcoma associated with Diamond–Blackfan anemia: a report from the Diamond–Blackfan Anemia Registry. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23(1):39–44.
67. Vlachos A., Rosenberg P.S., Atsidaftos E. et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Blood 2012;119(16):3815–19.
68. Lipton J.M., Nathan D.G. Cell-cell interactions in the regulation of erythropoiesis. Br J Haematol 1983;53(3):361–7.
69. Ortega J.A., Shore N.A., Dukes P.P., Hammond D. Congenital hypoplastic anemia inhibition of erythropoiesis by sera from patients with congenital hypoplastic anemia. Blood 1975;45(1):83–9.
70. Hoffman R., Zanjani E.D., Vila J. et al. Diamond–Blackfan syndrome: lymphocyte-mediated suppression of erythropoiesis. Science 1976;193(4256):899–900.
71. Sawada K., Koyanagawa Y., Sakurama S. et al. Diamond–Blackfan syndrome: a possible role of cellular factors for erythropoietic suppression. Scand J Haematol 1985;35(2):158–65.
72. Ershler W.B., Ross J., Finlay J.L., Shahidi N.T. Bone-marrow microenvironment defect in congenital hypoplastic anemia. N Engl J Med 1980;302(24):1321–7.
73. Finlay J.L., Shahidi N.T., Horowitz S. et al. Lymphocyte dysfunction in congenital hypoplastic anemia. J Clin Invest 1982;70(3):619–26.
74. Freedman M.H., Amato D., Saunders E.F. Erythroid colony growth in congenital hypoplastic anemia. J Clin Invest 1976;57(3):673–7.
75. Nathan D.G., Clarke B.J., Hillman D.G. et al. Erythroid precursors in congenital hypoplastic (Diamond–Blackfan) anemia. J Clin Invest 1978;61(2):489–98.
76. Tsai P.H., Arkin S., Lipton J.M. An intrinsic progenitor defect in Diamond–Blackfan anaemia. Br J Haematol 1989;73(1):112–20.
77. Chan H.S., Saunders E.F., Freedman M.H. Diamond–Blackfan syndrome. I. Erythropoiesis in prednisone responsive and resistant disease. Pediatr Res 1982;16(6):474–6.
78. Chan H.S., Saunders E.F., Freedman M.H. Diamond–Blackfan syndrome. II. *In vitro* corticosteroid effect on erythropoiesis. Pediatr Res 1982;16(6):477–8.
79. Perdahl E.B., Naprstek B.L., Wallace W.C., Lipton J.M. Erythroid failure in Diamond–Blackfan anemia is characterized by apoptosis. Blood 1994;83(3):645–50.
80. McGuckin C. P., Ball S.E., Gordon-Smith E.C. Diamond–Blackfan anaemia: three patterns of *in vitro* response to haemopoietic growth factors. Br J Haematol 1995;89(3):457–64.
81. Bagnara G.P., Zauli G., Vitale L. et al. In vitro growth and regulation of bone marrow enriched CD34$^+$ hematopoietic progenitors in Diamond–Blackfan anemia. Blood 1991;78(9):2203–10.
82. Dianzani I., Garelli E., Dompè C. et al. Mutations in the erythropoietin receptor gene are not a common cause of Diamond–Blackfan anemia. Blood 1996;87(6):2568–72.
83. van Diemen P.C., Maasdam D., Darroudi F., Natarajan A.T. X-ray-sensitivity of lymphocytes of aplastic- and Diamond–Blackfan anemia patients as detected by conventional cytogenetic and chromosome painting techniques. Mutat Res 1997;373(2):225–35.
84. Brookfield E.G., Singh P. Congenital hypoplastic anemia associated with hypogammaglobulinemia. J Pediatr 1974;85(4):529–31.
85. Khan S., Pereira J., Darbyshire P.J. et al. Do ribosomopathies explain some cases of common variable immunodeficiency? Clin Exp Immunol 2011;163(1):96–103.
86. Abkowitz J.L., Sabo K.M., Nakamoto B. et al. Diamond–Blackfan anemia: *in vitro* response of erythroid progenitors to the ligand for c-kit. Blood 1991;78(9):2198–202.
87. Sieff C.A., Yokoyama C.T., Zsebo K.M. et al. The production of steel factor mRNA in Diamond–Blackfan anaemia long-term cultures and interactions of steel factor with erythropoietin and interleukin-3. Br J Haematol 1992;82(4):640–7.
88. Spritz R.A., Freedman M.H. Lack of mutations of the MGF and KIT genes in Diamond–Blackfan anemia. Blood 1993;81(11):3165.
89. Scopes J., Daly S., Ball S.E. et al. The effect of human flt-3 ligand on committed progenitor cell production from normal,

aplastic anaemia and Diamond–Blackfan anaemia bone marrow. Br J Haematol 1995;91(3):544–50.
90. McGuckin C.P., Uhr M.R., Liu W.M., Gordon-Smith E.C. The use of recombinant SCF protein for rapid determination of c-kit expression in normal and abnormal erythropoiesis. Eur J Haematol 1996;57(1):72–8.
91. Gordon R.R., Varadi S. Congenital hypoplastic anaemia (pure red-cell anaemia) with periodic erythroblastopenia. Lancet 1962;1(7224):296–9.
92. Sensenbrenner J.A. Congenital hypoplastic anemia of Blackfan and Diamond in sibs. In: Bergsma D., editor. The clinical delineation of birth defects, part XIV, Blood. Williams & Wilkins; Baltimore, MD, USA: 1972. P. 166.
93. Starling K.A., Fernbach D.J. Hypoplastic anemia. J Pediatr 1973;82(4):735.
94. Waterkotte G.W., McElfresh A.E. Congenital pure red cell hypoplasia in identical twins. Pediatrics 1974;54(5):646–7.
95. Forare S. Pure red cell anemia in step siblings. Acta Paediatr 1963;52:159–60.
96. Mott M.G., Apley J., Raper A.B. Congenital (erythroid) hypoplastic anaemia: modified expression in males. Arch Dis Child 1969;44(238):757–60.
97. Hunter R.E., Hakami N. The occurrence of congenital hypoplastic anemia in half brothers. J Pediatr 1972;81(2):346–8.
98. Altman A.C., Gross S. Severe congenital hypoplastic anemia. Transmission from a healthy female to opposite sex step-siblings. Am J Pediatr Hematol Oncol 1983;5(1):99–101.
99. Hamilton P.J., Dawson A.A., Galloway W.H. Congenital erythroid hypoplastic anaemia in mother and daughter. Arch Dis Child 1974;49(1):71–3.
100. Lawton J.W., Aldrich J.E., Turner T.L. Congenital erythroid hypoplastic anaemia: autosomal dominant transmission. Scand J Haematol 1974;13(4):276–80.
101. Michelson A.D. Inheritance of Diamond–Blackfan anemia. Med J Aust 1982;2(9):409–10.
102. Gray P.H. Pure red-cell aplasia. Occurrence in three generations. Med J Aust 1982;1(12):519–21.
103. Diamond L., Allen D.M., Magill F.B. Congenital (erythroid) hypoplastic anemia. A 25-year study. Am J Dis Child 1961;102:403–15.
104. Tada K., Kudo T., Nakagawa I. et al. [Not Available]. Arch Fr Pediatr 1958;15(2):183–94.
105. Cmejla R., Blafkova J., Stopka T. et al. Ribosomal protein S19 gene mutations in patients with Diamond–Blackfan anemia and identification of ribosomal protein S19 pseudogenes. Blood Cells Mol Dis 2000;26(2):124–32.
106. Orfali R.F., Wynn R.F., Stevens R.F. et al. Failure of red cell production following allogenic BMT for Diamond Blackfan anaemia (DBA) illustrates functional significance of high erythrocyte adenosine deaminase (eADA) activity in the donor. Blood 1999;94:414a.
107. Vlachos A., Dahl N., Dianzani I., Lipton J.M. Clinical utility gene card for: Diamond–Blackfan anemia – update 2013. Eur J Hum Genet 2013;21:10.
108. Gustavsson P., Skeppner G., Johansson B. et al. Diamond–Blackfan anaemia in a girl with a *de novo* balanced reciprocal X;19 translocation. J Med Genet 1997;34(9):779–82.
109. Farrar J.E., Nater M., Caywood E. et al. Abnormalities of the large ribosomal subunit protein, Rpl35a, in Diamond–Blackfan anemia. Blood 2008;112(5):1582–92.
110. Gustavsson P., Willing T.N., van Haeringen A. et al. Diamond–Blackfan anaemia: genetic homogeneity for a gene on chromosome 19q13 restricted to 1.8 Mb. Nat Genet 1997;16(4):368–71.
111. Draptchinskaia N., Gustavsson P., Andersson B. et al. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond–Blackfan anaemia. Nat Genet 1999;21(2):169–75.
112. Gazda H.T., Grabowska A., Merida-Long L.B. et al. Ribosomal protein S24 gene is mutated in Diamond – Blackfan anemia. Am J Hum Genet 2006;79(6):1110–8.
113. Lipton J.M., Ellis S.R. Diamond Blackfan anemia 2008–2009: broadening the scope of ribosome biogenesis disorders. Curr Opin Pediatr 2010;22(1):12–9.
114. Gazda H.T., Preti M., Sheen M.R. et al. Frameshift mutation in p53 regulator RPL26 is associated with multiple physical abnormalities and a specific pre-ribosomal RNA processing defect in Diamond–Blackfan anemia. Hum Mutat 2012;33(7):1037–44.
115. Farrar J.E., Vlachos A., Atsidaftos E. et al. Ribosomal protein gene deletions in Diamond–Blackfan anemia. Blood 2011;118(26):6943–51.
116. Doherty L., Sheen M.R., Vlachos A. et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond–Blackfan anemia. Am J Hum Genet 2010;86(2):222–8.
117. Cmejla R., Cmejlova J., Handrkova H. et al. Ribosomal protein S17 gene (RPS17) is mutated in Diamond–Blackfan anemia. Hum Mutat 2007;28(12):1178–82.
118. Ebert B.L., Pretz J., Bosco J. et al. Identification of RPS14 as a 5q-syndrome gene by RNA interference screen. Nature 2008;451(7176):335–9.
119. Weiss M.J., Mason P.J., Bessler M. What's in a name? J Clin Invest 2012;122(7):2346–9.
120. Kuramitsu M., Sato-Otsubo A., Morio T. et al. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond–Blackfan anemia. Blood 2012;119(10):2376–84.
121. Gazda H.T., Sheen M., Doherty L. et al. Ribosomal protein genes S10 and S26 are commonly mutated in Diamond–Blackfan anemia. Blood 2010;114:175.
122. Gazda H., Landowski M., Buros C. et al. Array comparative genomic hybridization of ribosomal protein genes in Diamond–Blackfan anemia patients; evidence for three new DBA genes, RPS8, RPS14 and RPL15, with large deletion or duplication. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2010;116: abstr. 1007.
123. Gazda H.T., Zhong R., Long L. et al. RNA and protein evidence for haplo-insufficiency in Diamond–Blackfan anaemia patients with RPS19 mutations. Br J Haematol 2004;127(1):105–13.
124. Flygare J., Kiefer T., Miyake K. et al. Deficiency of ribosomal protein S19 in $CD34^+$ cells generated by siRNA blocks erythroid development and mimics defects seen in Diamond–Blackfan anemia. Blood 2005;105(12):4627–34.
125. Ebert B.L., Lee M.M., Pretz J.L. et al. An RNA interference model of RPS19 deficiency in Diamond–Blackfan anemia recapitulates defective hematopoiesis and rescue by dexamethasone: identification of dexamethasone-responsive genes by microarray. Blood 2005;105(12):4620–6.
126. Hamaguchi I., Ooka A., Brun A. et al. Gene transfer improves erythroid development in ribosomal protein S19-deficient Diamond–Blackfan anemia. Blood 2002;100(8):2724–31.
127. Devlin E.E., Dacosta L., Mohandas N. et al. A transgenic mouse model demonstrates a dominant negative effect of a point mutation in the RPS19 gene associated with Diamond–Blackfan anemia. Blood 2010;116(15):2826–35.
128. McGowan K.A., Li J.Z., Park C.Y. et al. Ribosomal mutations cause p53-mediated dark skin and pleiotropic effects. Nat Genet 2008;40(8):963–70.
129. Danilova N., Sakamoto K.M., Lin S. Ribosomal protein S19 deficiency in zebrafish leads to developmental abnormalities and defective erythropoiesis through activation of p53 protein family. Blood 2008;112(13):5228–37.
130. Uechi T., Nakajima Y., Chakraborty A. et al. Deficiency of ribosomal protein S19 during early embryogenesis leads to reduction of erythrocytes in a zebrafish model of Diamond–Blackfan anemia. Hum Mol Genet 2008;17(20):3204–11.
131. Jaako P., Flygare J., Olsson K. et al. Mice with ribosomal protein S19 deficiency develop bone marrow failure and symptoms like patients with Diamond–Blackfan anemia. Blood 2011;118(23):6087–96.

132. Fumagalli S., Thomas G. The role of p53 in ribosomopathies. Semin Hematol 2011;48(2):97–105.
133. Donati G., Peddigari S., Mercer C.A., Thomas G. 5S ribosomal RNA is an essential component of a nascent ribosomal precursor complex that regulates the Hdm^2-p53 checkpoint. Cell Rep 2013;4(1):87–98.
134. Teng T., Mercer C.A., Hexley P. et al. Loss of tumor suppressor RPL5/RPL11 does not induce cell cycle arrest but impedes proliferation due to reduced ribosome content and translation capacity. Mol Cell Biol 2013;33(23):4660–71.
135. Donati G., Montanaro L., Derenzini M. Ribosome biogenesis and control of cell proliferation: p53 is not alone. Cancer Res 2012;72(7):1602–7.
136. Horos R., Ijspeert H., Pospisilova D. et al. Ribosomal deficiencies in Diamond–Blackfan anemia impair translation of transcripts essential for differentiation of murine and human erythroblasts. Blood 2012;119(1):262–72.
137. Xue S., Barna M. Specialized ribosomes: a new frontier in gene regulation and organismal biology. Nat Rev Mol Cell Biol 2012;13(6):355–69.
138. McGowan K.A., Mason P.J. Animal models of Diamond Blackfan anemia. Semin Hematol 2011;48(2):106–16.
139. Lipton J.M., de Alarcon P.A. Diamond: an incomparable legacy. J Pediatr Hematol Oncol 2001;23(6):371–2.
140. Pospisilova D., Cmejlova J., Hak J. et al. Successful treatment of a Diamond–Blackfan anemia patient with amino acid leucine. Haematologica 2007;92(5):e66–7.
141. Jaako P., Debnath S., Olsson K. et al. Dietary L-leucine improves the anemia in a mouse model for Diamond–Blackfan anemia. Blood 2012;120(11):2225–8.