DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-140-146

© 2025 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 16.03.2025
Принята к печати 18.04.2025

EDN: ZAEOUC

Контактная информация:
Батаев Али Саидхасанович, врач-гематолог стационара кратковременного лечения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ali.bataev@dgoi.ru

Новые терапевтические опции для лечения трансфузионно-зависимой формы анемии Даймонда–Блекфена

А.С. Батаев, В.В. Клюхин, Н.С. Сметанина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Анемия Даймонда–Блекфена – редкое заболевание из группы врожденных синдромов костномозговой недостаточности, характерной чертой которого является угнетение эритропоэза, обусловленное интенсивными процессами апоптоза эритроидных предшественников вследствие дефекта биосинтеза рибосом. Классические опции при терапии анемии Даймонда–Блекфена включают в себя длительное применение глюкокортикостероидов и трансфузии донорских эритроцитов, однако такие подходы в долгосрочной перспективе приводят к развитию отдаленных неблагоприятных событий, что стимулирует поиск альтернативных методов терапии. В данной работе рассмотрены современные представления об этиопатогенезе и терапии этого заболевания.
Ключевые слова: *анемия Даймонда–Блекфена, RPS19, элтромбопаг*

Батаев А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (2): 140–6.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-140-146

© 2025 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 16.03.2025
Accepted 18.04.2025

Correspondence:
Ali S. Bataev, a hematologist at the Short-Term Treatment Facility at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: ali.bataev@dgoi.ru

New therapeutic options for the treatment of transfusion-dependent Diamond–Blackfan anemia

A.S. Bataev, V.V. Klyukhin, N.S. Smetanina

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Diamond–Blackfan anaemia is a rare congenital bone marrow failure syndrome characterized by suppression of erythropoiesis due to intense apoptosis of erythroid precursors resulting from defective ribosome biosynthesis. Classic options for the treatment of Diamond–Blackfan anaemia include long-term glucocorticosteroid therapy and transfusion of donor red blood cells. However, these approaches eventually lead to late adverse events, which stimulates the search for alternative therapies. In this paper, we review the current knowledge of the pathogenesis and therapy of this disease.
Key words: *Diamond–Blackfan anemia, RPS19, eltrombopag*

Bataev A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (2): 140–6.
DOI: 10.24287/1726-1708-2025-24-2-140-146

Анемия Даймонда–Блекфена (АДБ) – наследственный синдром недостаточности костного мозга, характеризующийся аплазией эритроцитарного ростка (часто в сочетании со скелетными аномалиями и низким ростом, которые классически проявляются в течение первого года жизни) в виде макроцитарно-нормохромной анемии и низким содержанием ретикулоцитов [1, 2]. По различным данным, частота встречаемости АДБ составляет 5–7 случаев на 1 млн новорожденных [2–5]. Диагноз устанавливается в среднем в возрасте 2–3 месяцев, при этом в 95% случаев АДБ диагностируется в возрасте до 2 лет, а в 99% – до 5 лет. В 13–16% случаев АДБ диагностируется при рождении [6]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. В основе патогенеза лежит апоптоз эритроидных предшественников в костном мозге вследствие дефекта биосинтеза рибосом. Генетические дефекты рибосомальных генов присутствуют примерно в 60–70% случаев АДБ и являются непосредственной причиной нарушения эритропоэза [2]. Наиболее часто, примерно в 25% случаев АДБ, встречаются поломки гена *RPS19*, который кодирует малую субъединицу рибосомального белка (RP) (*рисунок 1*) [7, 8].

Традиционные методы лечения АДБ включают заместительные трансфузии донорских эритроцитов или длительное применение глюкокортикостероидов [9]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является единственным куративным методом лечения, но в силу различных факторов она не всегда бывает осуществима [10]. В целях достижения трансфузионной независимости у пациентов с АДБ в мировой литературе есть данные о применении трифлуоперазина, сотатерцепта, леналидомида, ритуксимаба, однако на данный момент удовлетворительных результатов получено не было [11–14]. Свою эффективность продемонстрировал L-лейцин, тем не менее у большей части пациентов данная терапия не

позволяет добиться трансфузионной независимости [15, 16]. Таким образом, существует значительная потребность в альтернативных методах терапии этого заболевания.

Патогенез

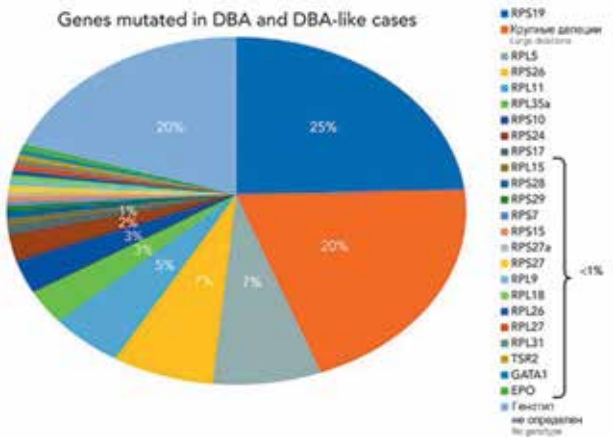
Белок RPS19 занимает особое место в созревании 18S рибосомальной РНК (рРНК) и синтезе 40S в клетках человека. Мутации, ассоциированные с RPS19, могут нарушать процессинг пре-рРНК субъединиц 18S р-РНК и пре-40S, что, в свою очередь, и вызывает снижение продукции рибосомальных субъединиц 40S [2, 8].

Снижение инициации трансляции гена *RPS19* оказывает негативное влияние на нормальную дифференцировку и продукцию первичных гемопоэтических клеток-предшественников из-за усиления апоптоза [8]. Предположительно апоптоз в клетках вызывает механизм «рибосомального стресса». Дефицит одного RP нарушает сборку ядрышковых рибосом, что приводит к накоплению других RP, которые проникают в нуклеоплазму. Свободные RP, такие как RPL5, RPL11, RPL7, RPL23, RPL27, связываются с MDM2 и препятствуют его взаимодействию с p53 (в норме взаимодействие MDM2 с p53 усиливает деградацию последнего), что стабилизирует p53 и приводит к апоптозу, остановке клеточного цикла и в итоге – к гипоплазии [8, 17, 18]. Имеются предположения, что дисбаланс между синтезом глобина и продукцией гема при АДБ также является результатом дисфункции рибосом, что косвенно приводит к усилению клеточного стресса железом и гибели эритроидных предшественников (*рисунок 1*). В исследовании S. Rio и соавт. продемонстрировано, как активация адаптивных внутриклеточных путей помогает избавиться от избытка гема в культуре клеток пациентов с АДБ с мутациями генов *RPL5* и *RPL11*, тем самым ограничивая токсичность свободного гена. Однако повышенная экспрессия гемовых экспортеров была недостаточной для предотвращения токсичности у пациентов с гаплонедостаточностью *RPL5* или *RPL11* при АДБ. Напротив, при менее тяжелом фенотипе (т. е. у пациентов с АДБ, имеющих поломки гена *RPS19*) повышенная экспрессия этих адаптивных путей, направленных на устранение избытка гема, была достаточной для снижения токсичности железа. Авторы пришли к выводу, что мутации генов, отличных от *RPS19*, приводят к значительному дисбалансу между синтезом глобина и гема, что ведет к избытку последнего и впоследствии – к аплазии эритроидного ростка [19].

В патофизиологической парадигме, предложенной Z. Yang и соавт. (2016), выдвинут механизм развития анемии при АДБ и миелодиспластическом синдроме, который обусловлен замедлением синтеза

Рисунок 1
Графическое распределение наиболее распространенных мутаций при АДБ (адаптировано из L. Da Costa и соавт. [2])

Figure 1
A graphical representation of the distribution of the most common mutations in patients with Diamond–Blackfan anemia (DBA) (adapted from L. Da Costa et al. [2])



глобинов и вторичной гемовой токсичностью. Исследования продемонстрировали молекулярные маркеры замедления трансляции глобинов в эритроидных предшественниках, это ведет к вторичному накоплению гема и увеличению содержания реактивных форм кислорода, что, в свою очередь, приводит к гибели проэритробластов [20]. Дефицит фактора транскрипции GATA1, возможно, является следствием этого процесса и способствует возникновению дисбаланса между глобином и гемом [19]. Также было показано, что возникающая гаплонедостаточность рибосом задерживает трансляцию глобиновых белков в эритроидных клетках, в то время как синтез гема, небелкового железосодержащего компонента гемоглобина, протекает нормально. Поскольку гем впервые синтезируется на стадии проэритробластов или непосредственно перед ней, в этих клетках свободный гем находится в избытке по сравнению с глобином. Высокие концентрации свободного гема вызывают гибель эритроидных клеток-предшественников (проэритробластов), что приводит к остановке дифференцировки эритроидного ряда [21]. На основе изложенных данных можно выдвинуть гипотезу о том, что у пациентов с АДБ применение фармакологических агентов, направленных на снижение или замедление синтеза гема в проэритробластах может способствовать восстановлению баланса между синтезом гема и глобина. Однако важно отметить, что апоптоз эритроидных предшественников, связанный с избытком гема, не является единственным и ключевым механизмом развития аплазии эритроидного ростка кроветворения у пациентов с АДБ. При наиболее часто встречающейся мутации гена *RPS19* избыточное накопление гема компенсировалось активацией внутриклеточных путей, ответственных

за утилизацию свободного железа [19]. Для более точного понимания молекулярных механизмов апоптоза эритроидных предшественников при различных генотипах АДБ необходимы дальнейшие исследования.

Новые опции в терапии анемии Даймонда–Блекфена

В недавних исследованиях изучалось использование элтромбопага, агониста рецептора тромбопоэтина (ТПО), в качестве потенциального метода лечения АДБ. ТПО представляет собой ключевой цитокин, который инициирует пролиферацию и дифференцировку предшественников мегакариоцитов, взаимодействуя с рецептором ТПО, кодируемым геном *c-MPL*. Это связывание активирует различные сигнальные каскады, что в конечном итоге приводит к экспрессии генов, способствующих увеличению продукции тромбоцитов. Кроме того, ТПО играет важную роль в поддержании ГСК, обеспечивая регуляцию клеточного цикла. Альтернативно он может стимулировать дифференцировку стволовых клеток и усиливать пролиферацию других клеточных линий в сочетании с воздействием других гемопоэтических цитокинов [21–23].

Элтромбопаг – это пероральный синтетический молекулярный агонист рецепторов ТПО, одобренный для лечения пациентов с апластической анемией, иммунной тромбоцитопенией, тромбоцитопенией, вызванной вирусом гепатита С [24–26].

Рецепторы ТПО экспрессируются и функционируют не только на мегакариоцитах, но и наиболее ранних гемопоэтических клетках. Гемопоэтические эффекты элтромбопага в первую очередь зависят от его взаимодействия с доменом рецептора ТПО (ТПО-R/c-mpl) и активации нижележащих сигнальных каскадов в клетках-мишенях [24]. Элтромбопаг взаимодействует с трансмембранным доменом рецептора ТПО и инициирует каскад передачи сигнала, напоминающий таковой для эндогенного ТПО, что сопровождается индукцией пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов и клеток-предшественников в костном мозге. В лабораторных условиях было показано, что элтромбопаг эффективно снижает свободный пул железа, приводя к уменьшению продукции индуцированных железом активных форм кислорода [20].

Выполнен ряд исследований на клеточных моделях АДБ, которые продемонстрировали эффективность применения агонистов рецепторов ТПО.

Y.R. Kao и соавт. (2018) продемонстрировали, что элтромбопаг стимулирует самообновление стволовых клеток и их многостадийную дифференцировку на мышиных ГСК, а также у пациентов, проходящих лечение по поводу иммунной тромбоцитопении. Исследования также показали, что на мышиных ГСК, лишенных рецепторов ТПО, элтромбопаг может стимулировать самообновление стволовых клеток, предположительно, за счет снижения внутриклеточных пулов свободного железа [27].

H. Qanash и соавт. (2021) в условиях *in vitro* с использованием индуцированных плюрипотентных стволовых клеток показали, что добавление элтромбопага к дефектным плюрипотентным стволовым клеткам внутриклеточно связывает свободный пул железа, тем самым снижая токсические эффекты избыточного свободного гема в эритроидных предшественниках. Данный механизм был доказан на моделях плюрипотентных стволовых клеток, где элтромбопаг улучшил эритроидную дифференцировку путем хелирования внутриклеточного железа, приводя к снижению концентрации реактивных форм кислорода и повышению выживаемости и созревания проэритробластов. В дополнение к этому исследования, проведенные на экспериментальных животных, имеющих мутацию гена *RPS19*, продемонстрировали, что выраженные железохелатирующие свойства элтромбопага способны нейтрализовать токсические эффекты, связанные с избытком гема. Это, в свою очередь, способствует улучшению процесса эритропоэза как в мутантных, так и в нормальных гемопоэтических клетках. Сравнительные исследования продемонстрировали, что элтромбопаг более эффективно способствует улучшению дифференцировки предшественников по сравнению с другими хелаторами железа, такими как дефероксамин, который менее эффективно связывает свободный пул железа. В то же время деферазирокс, другой хелатор железа, также показал свою эффективность на клеточных моделях индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [21].

В мировой литературе описаны немногочисленные клинические случаи использования элтромбопага у пациентов с АДБ. Первое сообщение о клинической эффективности элтромбопага при АДБ было сделано T. Winkler и соавт. в 2016 г. [28]. Авторы представили случай 28-летнего пациента с установленным диагнозом АДБ с мутацией гена *RPS19*. Данный пациент не ответил на терапию глюкокортикостероидами и был трансфузионно-зависимым. Он вошел в клиническое исследование, нацеленное на оценку эффективности и безопасности агониста рецепторов ТПО элтромбопага у больных апластической анемией и у пациентов с недостаточностью костного мозга, сопровождающейся однолинейной цитопенией (ClinicalTrials.gov: NCT01328587). Элтромбопаг назначался в начальной дозе 50 мг/день с последующей эскалацией на 25 мг каждые 2 нед до достижения максимальной дозы 300 мг/день. К 16-й неделе терапии отмечался полный ответ, и пациент

стал трансфузионно-независимым. Далее элтромбопаг продолжали в той же дозе в течение 3 мес, на исходе последнего месяца гемоглобин составлял 119 г/л, препарат был отменен, после чего гемоглобин пациента неуклонно снижался в течение 8 мес, в связи с чем прием препарата был возобновлен в дозировке 300 мг. Через 7 лет динамического наблюдения у пациента продолжался длительный устойчивый ответ на фоне поддерживающей дозы элтромбопага 25 мг/день. Авторы предположили, что дополнительно к хелаторным способностям элтромбопага одним из потенциальных механизмов ответа на терапию данным препаратом является стимуляция MPL-экспрессирующих ГСК [29].

B. Duncan и соавт. провели одноцентровое пилотное исследование по оценке безопасности и эффективности применения элтромбопага у пациентов с АДБ [30]. В исследовании приняли участие 15 трансфузионно-зависимых пациентов. Элтромбопаг назначался перорально в фиксированной начальной дозе 150 мг/сут для пациентов в возрасте 12 лет и старше, 75 мг/сут – в возрасте 6–11 лет и 2,5 мг/кг/сут – в возрасте 2–5 лет.

По результатам исследования ответ получен у 1 из 15 пациентов, при этом следует отметить, что в 41% случаев наблюдался тромбоцитоз, что потребовало снижения дозы или длительного прекращения приема элтромбопага. В остальных аспектах препарат проявил хорошую переносимость, что полностью согласуется с ранее накопленным опытом его применения. Исследователи предположили, что более высокая доза элтромбопага оказала бы более выраженный эффект на эритропоэз, однако тромбоцитоз, связанный с препаратом, являлся препятствием для повышения его дозы, учитывая, что даже в данном исследовании 9 из 15 пациентов потребовалось снижение дозы или полная отмена препарата из-за количества тромбоцитов за пределами нормального диапазона. Другой точкой зрения являлось то, что длительная терапия элтромбопагом в низких дозировках позволила бы добиться больше гематологических ответов, не приводя при этом к выраженной активации тромбоцитарного ростка.

В предыдущих клинических и доклинических исследованиях были получены убедительные доказательства стимуляции эритропоэза при применении элтромбопага. Каков ведущий механизм в реализации данного эффекта, пока неясно. Возможно, это связано со способностью элтромбопага к связыванию внутриклеточного железа, тем самым восстанавливая баланс между синтезом гема и глобина и предотвращая апоптоз. Однако в таком случае неясно, почему терапия классическими хелаторами (деферазирокс, дефероксамин), которую получают почти все больные АДБ, не приводит к гематологическому ответу. Связано ли это с особенностями хелатирующих свойств элтромбопага или с чем-то другим – предстоит изучить. С другой стороны, давно известно, что элтромбопаг может непосредственно стимулировать ГСК и прогениторные предшественники [24], вследствие чего, возможно, происходит заполнение эритроидного «отсека» в костном мозге. Данный механизм может реализовываться у пациентов с мутацией гена *RPS19*, при которой, как показано, наблюдается снижение пролиферации клеток-предшественников, а конечная дифференцировка эритроцитов остается ненарушенной [31] (*рисунок 2*). Либо же имеет место сочетание двух вышеупомянутых механизмов, что позволяет добиться гематологического ответа у пациентов с АДБ.

На сегодняшний день существуют другие перспективные варианты альтернативной терапии, направленные на минимизацию негативных последствий, связанных с дисбалансом между гемом и глобином, а также с другими отрицательными эффектами, такими как токсичность, вызванная избытком активных форм кислорода и нарушением регуляции *GATA1*. Одним из перспективных лекарственных агентов является битопертин. Он представляет собой селективный ингибитор основного транспортера глицина (GlyT1) в предшественниках эритроцитов, так как глицин является ранним и важнейшим субстратом в биосинтезе гема, ингибирование его транспорта путем блокирования GlyT1 снижает его доступность для последующего синтеза гема. Это послужило фундаментальной платформой для создания клинического исследования (NCT05828108) по применению битопертина у пациентов с АДБ, также он уже проходит этап клинических исследований у пациентов с эритропоэтической протопорфирией (NCT05308472) [30].

Использование генно-инженерных ГСК и человеческих клеток-предшественников является потенциальной терапевтической стратегией для лечения наследственных заболеваний крови. Использование в качестве платформы лентивирусных векторов для *ex vivo* коррекции ГСК было успешно применено для терапии первичных иммунодефицитов [32], гемоглобинопатий [33] и метаболических нарушений [34]. Весьма перспективной мишенью для генной терапии АДБ был предложен транскрипционный фактор GATA1, в настоящее время обсуждается использование вирусных векторов в целях улучшения экспрессии GATA1, что также дает преимущество для воздействия на большинство генотипов при АДБ [35]. Успешная разработка генной терапии для *RPS19*-дефицитного варианта АДБ открывает возможности для коррекции других генетических нарушений при АДБ, в частности таких как *RPL5* и *RPL11*.

Еще одной возможной терапевтической опцией при трансфузионно-зависимой форме АДБ является сиролимус. Препарат сиролимус (рапамицин) – ингибитор мишени рапамицина млекопитающих (mTOR-I), являясь пролекарством, он связывается с цитозольным белком FKBP12, образуя комплекс FKBP12/рапамицин, и ингибирует активацию mTOR [36].

Было продемонстрировано, что на животных моделях человеческих рибосомопатий сиролимус стимулирует аутофагию (защитный механизм, который поддерживает гомеостаз путем удаления лишних и дисфункциональных клеточных компонентов), тем самым снижая протеотоксический стресс, вызванный рибосомопатией, и скорость апоптоза [37]. Кроме того, показано, что сиролимус усиливает пролиферацию незрелых эритробластов на мышиных моделях при других формах неэффективного эритропоэза, действуя посредством метаболического перепрограммирования, снижения окислительного стресса и индукции аутофагии [38, 39].

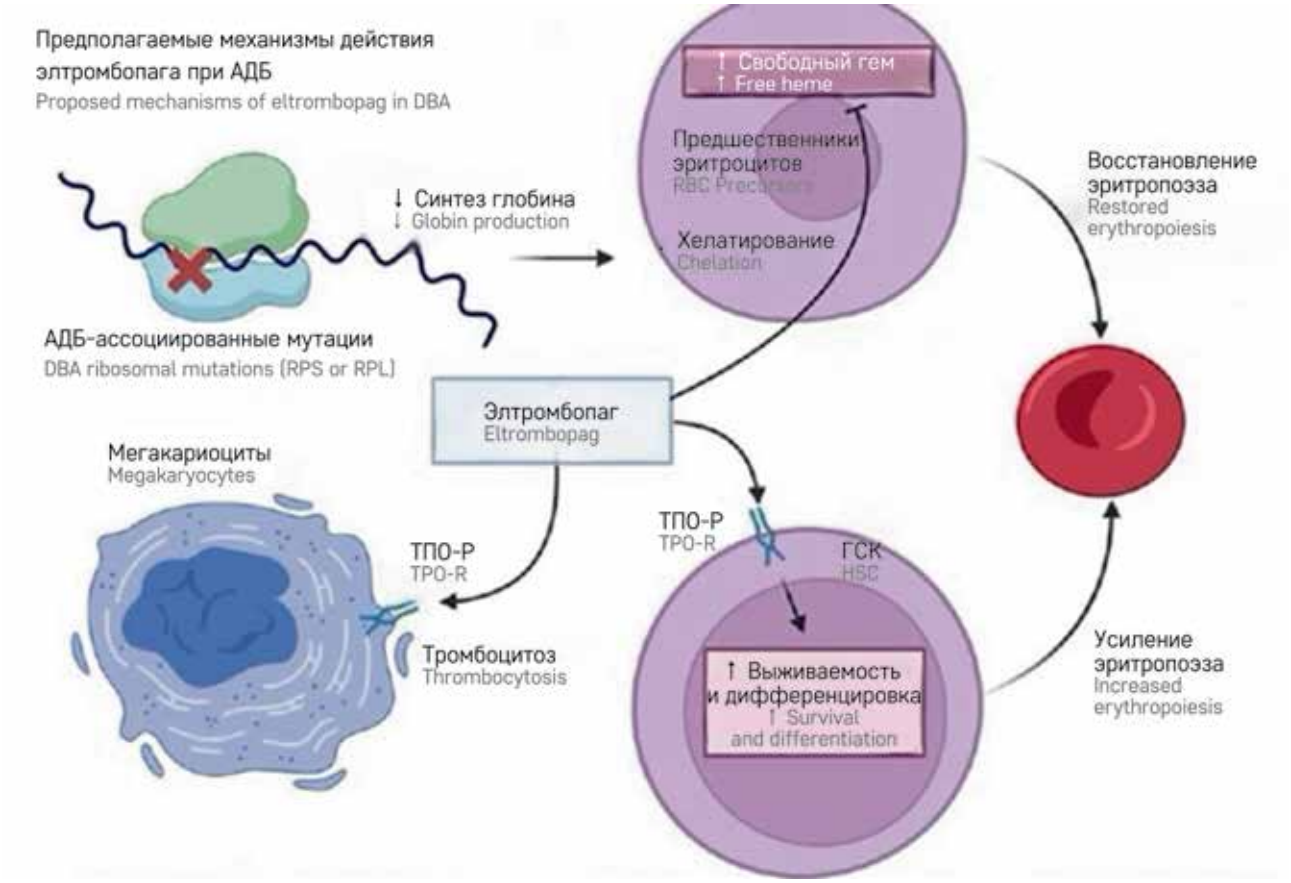
Кроме того, перспективным направлением лечения АДБ является генная терапия с использованием инструментов редактирования генома CRISPR-Cas9. Он уже показал свой терапевтический эффект при коррекции таких генетических детерминированных заболеваний крови, как серповидно-клеточная анемия и β-талассемия [40, 41]. Инструменты редактирования генома позволяют напрямую редактировать гены с помощью редакторов оснований или специфическую область энхансера *BCL11A* с помощью CRISPR-Cas9, или доставлять в полном размере терапевтический участок гена с помощью Cas9 и вирусных векторов через гомологичную рекомбинацию в ГСК [42, 43]. Вышеперечисленные стратегии также могут быть рассмотрены для разработки генной терапии АДБ в будущем. Однако обращает на себя внимание тот факт, что поскольку у пациентов с АДБ наблюдается активация p53, при использовании геномного редактирования необходимо учитывать генотоксические риски.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционные методы терапии АДБ, такие как кортикостероиды, трансфузии эритроцитарной массы, хотя и остаются основой лечения, сопряжены с серьезными побочными эффектами, что обусловли-

Рисунок 2
Гипотетические механизмы воздействия агонистов рецепторов ТПО на гемопоэтические клетки-предшественники (адаптировано из B. Duncan и соавт. [31])

Figure 2
Hypothetical mechanisms underlying the effect of thrombopoietin receptor agonists on hematopoietic progenitor cells (adapted from B. Duncan et al. [31])



вает необходимость поиска альтернативных методов терапии. В перспективе интеграция новых подходов в лечении может значительно минимизировать зависимость от гемотрансфузий, что заметно улучшит качество и продолжительность жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID
Bataev A.S. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8166-1158
Klyukhin V.V. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-6734-0331
Smetanina N.S. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2756-7325

Литература / References

1. Khincha P., Savage S. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes. Semin Fetal Neonatal Med 2016; 21 (1): 57–65.
2. Da Costa L., Leblanc T., Mohandas N. Diamond–Blackfan anemia. Blood 2020; 136 (11): 1262–73.
3. Willig T., Niemeyer C., Leblanc T., Tiemann C., Robert A., Budde J., et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond–Blackfan anemia patients. Pediatr Res 1999; 46: 553–61.
4. Ulirsch J., Verboon J., Kazerounian S., Guo M., Yuan D., Ludwig L., et al. The genetic landscape of Diamond–Blackfan anemia. Am J Hum Genet 2018; 103 (6): 930–47.
5. Чернов В.М., Овсянникова Г.С., Юдина Н.Б., Рогов А.В., Соколова Н.Е., Шамин А.В. и др. Медико-частотные характеристики анемии Даймонда–Блекфена у детей в Российской Федерации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (3): 22–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-3-22-28 [Chernov V.M., Ovsyannikova G.S., Yudina M.B., Rogov A.V., Sokolova N.E., Shamin A.V., et al. Epilemiological characteristics of Diamond–Blackfen anemia in pediatric population of the Russian Federation. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2019; 18 (3): 22–8. (In Russ.)].
6. Vlachos A., Ball S., Dahl N., Alter B., Sheth S., Ramenghi U., et al. Participants of Sixth Annual Daniella Maria Arturi International Consensus Conference. Diagnosing and treating Diamond–Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol 2008; 142 (6): 859–76.
7. Choesmel V., Bacqueville D., Rouquette J., Noaillac-Depeyre J., Fribourg S., Crétien A., et al. Impaired ribosome biogenesis in Diamond–Blackfan anemia. Blood 2007; 109 (3): 1275–83.
8. Engidaye G., Melku M., Enawgaw B. Diamond–Blackfan anemia: genetics, pathogenesis, diagnosis and treatment. EJIFCC. 2019; 30 (1): 67–81.
9. Bartels M., Bierings M. How I manage children with Diamond–Blackfan anaemia. Br J Haematol 2018; 184: 123–33.
10. Diaz-De-Heredia C., Bresters D., Faulkner L., Yesilipek A., Strahm B., Miano M., et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for patients with Diamond–Blackfan anemia. On behalf of the pediatric diseases and severe aplastic anemia working parties of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2021; 56: 2956–63.
11. Vlachos A. Pilot phase I/II study of amino acid leucine in treatment of patients with transfusion-dependent Diamond–Blackfan anemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01362595
12. Wiestner A. Rituximab to treat moderate aplastic anemia, pure red cell aplasia, or Diamond–Blackfan anemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00229619.
13. Gotlib R. Pilot lenalidomide in adult Diamond–Blackfan anemia patients w/RBC transfusion-dependent anemia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01034592.
14. Vlachos A. The use of trifluoperazine in transfusion dependent DBA (DBA). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03966053.
15. Vlachos A., Atsidaftos E., Lababidi M., Muir E., Rogers Z., Alhushki W., et al. L-leucine improves anemia and growth in patients with transfusion-dependent Diamond–Blackfan anemia: Results from a multicenter pilot phase I/II study from the Diamond–Blackfan Anemia Registry. Pediatr Blood Cancer 2020; 67 (12): e28748.
16. Ovsyannikova G., Poloznikov A., Maschan M., Smetanina N. Response to L-Leucine Therapy in patients with Daimond–Blakfan anemia and serum L-leucine concentrations. Blood 2015; 126 (23): 3619.
17. Arbiv O., Cuvelier G., Klaassen R., Fernandez C., Robitaille N., Steele M., et al. Molecular analysis and genotype-phenotype correlation of Diamond–Blackfan anemia. Clin Genet 2018; 93 (2): 320–8.
18. Bhoopalan S., Yen J., Mayuranathan T., Mayberry K., Yao Y., Lillo Osuna M., et al. An RPS19-edited model for Diamond-Blackfan anemia reveals TP53-dependent impairment of hematopoietic stem cell activity. JCI Insight 2023; 8 (1): e161810.
19. Rio S., Gastou M., Karboul N., Derman R., SuriyunT., Manceau H., et al. Regulation of globin-heme balance in Diamond–Blackfan anemia by HSP70/GATA1. Blood 2019; 133 (12): 1358–70.
20. Yang Z., Keel S., Shimamura A., Liu L., Gerds A., Li H., et al. Delayed globin synthesis leads to excess heme and the macrocytic anemia of Diamond–Blackfan anemia and del(5q) myelodysplastic syndrome. Sci Transl Med 2016; 8 (338): 338–67.
21. Qanash H., Li Y., Smith R., Linask K., Young-Baird S., Hakami W., et al. Eltrombopag improves erythroid differentiation in a human induced pluripotent stem cell model

of Diamond–Blackfan anemia. Cells 2021; 10: 734.
22. Yoshihara H., Arai F., Hosokawa K., Hagiwara T., Takubo K., Nakamura Y., et al. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. Cell Stem Cell 2007; 1 (6): 685–97.
23. Bussel J., Kulasekararaj A., Cooper N., Verma A., Steidl U., Semple J., et al. Mechanisms and therapeutic prospects of thrombopoietin receptor agonists. Semin Hematol 2019; 56 (4): 262–78.
24. Townsley D., Scheinberg P., Winkler T., Desmond R., Dumitriu B., Rios O., et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med 2017; 376: 1540–50.
25. Bussel J., Cheng G., Saleh M., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2007; 357: 2237–47.
26. McHutchison J., Dusheiko G., Shiffman M., Rodriguez-Torres M., Sigal S., Bourliere M., et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007; 357: 2227–36.
27. Kao Y., Chen J., Narayanagari S., Todorova T., Aivalioti M., Ferreira M., et al. Thrombopoietin receptor-independent stimulation of hematopoietic stem cells by eltrombopag. Sci Transl Med 2018; 10 (458): eaas9563.
28. Winkler T., Townsley D., Desmond R., Dumitriu B., Grasmeder S., Young N.S., et al. Successful treatment of a Diamond–Blackfan anemia (DBA) patient with eltrombopag. Blood 2016; 128 (22): 2682.
29. Xing F., Desmond R., Winkler T., Young D., Dumitriu B., Townsley D., et al. Eltrombopag for patients with moderate aplastic anemia or uni-lineage cytopenias. Blood Adv 2020; 4 (8): 1700–10.
30. Winter M., Funk J., Körner A., Alberati D., Christen F., Schmitt G., et al. Effects of GlyT1 inhibition on erythropoiesis and iron homeostasis in rats. Exp Hematol 2016; 44 (10): 964–74.
31. Duncan B., Lotter J., Superata J., Barranta M., Machado T., Darden I., et al. Treatment of refractory/relapsed Diamond–Blackfan anaemia with eltrombopag. Br J Haematol 2024; 204 (5): 2077–85.
32. Hacein-Bey-Abina S., Hauer J., Lim A., Picard C., Wang G., Berry C., et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. N Engl J Med 2010; 363: 355–64.
33. Thompson A.A., Walters M.C., Kwiatkowski J., Rasko J.E.J., Ribeil J.A., Hongeng S., et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. N Engl J Med 2018; 378: 1479–93.
34. Sessa M., Lorioli L., Fumagalli F., Acquati S., Redaelli D., Baldoli C., et al. Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: an ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. Lancet 2016; 388: 476–87.
35. Richard A., Voit X., Cohen B., Armant M., Kamal E., Mei-Mei Huang W., et al. Regulated expression of *GATA1* as a gene therapy cure for Diamond–Blackfan anemia. Blood 2022; 140: 986–7.
36. Del Borrello G., Miano M., Micalizzi C., Lupia M., Ceccherini I., Grossi A., et al. Sirolimus restores erythropoiesis and controls immune dysregulation in a child with cartilage-hair hypoplasia: A case report. Front Immunol 2022; 13: 893000.
37. Recasens-Alvarez C., Alexandre C., Kirkpatrick J., Nojima H., Huels D., Snijders A., et al. Ribosomopathy-associated mutations cause proteotoxic stress that is alleviated by TOR inhibition. Nat Cell Biol 2021; 23: 127–35.
38. Zhang X., Campreciós G., Rimmelé P., Liang R., Yalcin S., Mungamuri S., et al. FOXO3-mTOR metabolic cooperation in the regulation of erythroid cell maturation and homeostasis. Am J Hematol 2014; 89: 954–63.
39. Acar M., Jupelli M., MacBeth K., Schwickart M. Rapamycin (Sirolimus) and Rap-536 increase red blood cell parameters through distinct mechanisms in wild-type and thalassemic mice. Blood 2020; 136: 17.
40. Vale M., Prochazka J., Sedlacek R. Towards a cure for Diamond–Blackfan anemia: views on gene therapy. Cells 2024; 13 (11): 920.
41. Newby G., Yen J., Woodard K., Mayuranathan T., Lazzarotto C., Li Y., et al. Base editing of haematopoietic stem cells rescues sickle cell disease in mice. Nature 2021; 595: 295–302.
42. Frangoul H., Altshuler D., Cappellini M., Chen Y., Domm J., Eustace B., et al. *CRISPR-Cas9* gene editing for sickle cell disease and beta-thalassemia. N Engl J Med 2021; 384: 252–60.
43. Vakulskas C., Dever D., Rettig G., Turk R., Jacobi A., Collingwood M., et al. A high-fidelity Cas9 mutant delivered as a ribonucleoprotein complex enables efficient gene editing in human hematopoietic stem and progenitor cells. Nat Med 2018; 24: 1216–24.