DOI: 10.24287/j.999

Поступила 16.08.2025
Принята к печати 05.09.2025

EDN: TLSHTB

Редкие синдромы врожденной костномозговой недостаточности с предрасположенностью к злокачественным заболеваниям

М.С. Васильева, А.А. Масчан, Г.А. Новичкова

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

Контактная информация:
Васильева Мария Сергеевна, врач-гематолог боксированного отделения гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mariya.vasileva@dgoi.ru

Редкие синдромы врожденной костномозговой недостаточности с предрасположенностью к злокачественным новообразованиям представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся нарушениями гемопоэза, а также сопровождающихся негематологическими проявлениями и высоким риском развития злокачественных новообразований. Настоящий обзор посвящен анализу молекулярно-генетических и клинических особенностей синдромов, ассоциированных с мутациями генов *GATA1*, *GATA2*, *TP53*, *DDX41*, *SRP72*, *MYSM1*, *SH2B3*, *CBLB* и *ERCC6L2*. В статье рассмотрены молекулярные механизмы, клинико-гематологические проявления и современные подходы к диагностике и лечению данных нозологий.

Ключевые слова: *дети, врожденная костномозговая недостаточность, синдромы предрасположенности, GATA1, GATA2, TP53, DDX41, SRP72, MYSM1, SH2B3, CBLB, ERCC6L2*

Васильева М.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24 (3): 146–55. DOI: 10.24287/j.999

Received 16.08.2025
Accepted 05.09.2025

Rare inherited bone marrow failure syndromes with a predisposition to malignant neoplasms

M.S. Vasileva, A.A. Maschan, G.A. Novichkova

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

Correspondence:
Maria S. Vasileva, a hematologist at the Hematology/Oncology Isolation Unit of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: mariya.vasileva@dgoi.ru

Rare inherited bone marrow failure syndromes associated with a predisposition to malignant neoplasms are a heterogeneous group of diseases characterized by impaired hematopoiesis and accompanied by non-hematological manifestations and a high risk of developing malignant neoplasms. This review presents an analysis of the molecular genetic and clinical features of syndromes associated with mutations in the *GATA1*, *GATA2*, *TP53*, *DDX41*, *SRP72*, *MYSM1*, *SH2B3*, *CBLB*, and *ERCC6L2* genes. Here, we discuss the molecular mechanisms of these diseases, their clinical and hematological manifestations as well as modern diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: *children, inherited bone marrow failure, predisposition syndromes, GATA1, GATA2, TP53, DDX41, SRP72, MYSM1, SH2B3, CBLB, ERCC6L2*

Vasileva M.S. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (3): 146–55. DOI: 10.24287/j.999

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности (ВСКМН) представляют собой гетерогенную группу наследственных заболеваний, характеризующихся нарушением гемопоэза и высоким риском развития злокачественных новообразований (ЗНО), обусловленных мутациями в ключевых генах-регуляторах клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза [1, 2].

Клинико-гематологическая презентация ВСКМН может варьировать от умеренной цитопении до тяжелой панцитопении с вовлечением экстрагемопоэтических органов и тканей [2–4]. В ряде случаев ВСКМН могут протекать бессимптомно вплоть до манифестации миелодиспластических синдромов (МДС), острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) или солидных опухолей [5, 6].

Трудности диагностики ВСКМН обусловлены высокой клинико-фенотипической вариабельностью и зачастую отсутствием патогномоничных симптомов. Ранняя диагностика ВСКМН у детей позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов, своевременно определить показания к проведению радикальной терапии и улучшить прогноз.

В последние годы благодаря активному внедрению высокопроизводительных методов молекулярной диагностики, таких как секвенирование нового поколения (next-generation sequencing, NGS), значительно расширились представления о ВСКМН с предрасположенностью к развитию ЗНО, обусловленных мутациями генов *GATA2*, *TP53* и *DDX41*, что нашло свое отражение в международной классификации врожденных гематологических неоплазий 2022 г. (*таблица 1*) [7]. Использование молекулярно-генетических исследований в клинической практике способствует ежегодному увеличению числа диагностируемых случаев ВСКМН.

Таблица 1
Международная классификация врожденных гематологических неоплазий (2022) [7]

Table 1
International classification of congenital hematologic neoplasms (2022) [7]

Миелоидные неоплазии с герминальной предрасположенностью без предшествующей патологии или нарушения функций органов **Myeloid neoplasms with germline predisposition without a pre-existing disorder or organ dysfunction**
ОМЛ с герминальной мутацией в гене *CEBPA* Acute myeloid leukemia with germline *CEBPA* mutation
Миелоидные или лимфоидные неоплазии с герминальной мутацией в гене *DDX41* Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *DDX41* mutation
Миелоидные или лимфоидные неоплазии с герминальной мутацией в гене *TP53* Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *TP53* mutation
Неоплазии с герминальной предрасположенностью и тромбоцитопенией/тромбоцитопатией **Neoplasms with germline predisposition and thrombocytopenia/thrombocytopathy**
Миелоидные или лимфоидные неоплазии с герминальной мутацией в гене *RUNX1* Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *RUNX1* mutation
Миелоидные или лимфоидные неоплазии с герминальной мутацией в гене *ANKRD26* Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *ANKRD26* mutation
Миелоидные или лимфоидные неоплазии с герминальной мутацией в гене *ETV6* Myeloid or lymphoid neoplasms with germline *ETV6* mutation
Миелоидные неоплазии с герминальной предрасположенностью и органными нарушениями **Myeloid neoplasms with germline predisposition and organ dysfunctions**
Миелоидные неоплазии с герминальной мутацией в гене *GATA2* Myeloid neoplasms with germline *GATA2* mutation
Миелоидные неоплазии с герминальной мутацией в гене *SAMD9/SAMD9L* Myeloid neoplasms with germline *SAMD9/SAMD9L* mutation
Миелоидные неоплазии, ассоциированные с конституциональными синдромами костномозговой недостаточности и теломеропатиями Myeloid neoplasms associated with constitutional bone marrow failure syndromes and telomere disorders
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, ассоциированный с нейрофиброматозом Juvenile myelomonocytic leukemia associated with neurofibromatosis
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, ассоциированный с Нунан-подобным синдромом Juvenile myelomonocytic leukemia associated with Noonan-syndrome-like disorders

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *GATA1*

Ген *GATA1* расположен на Х-хромосоме и кодирует транскрипционный фактор, относящийся к семейству GATA, ключевой регулятор дифференцировки клеток эритроидного и мегакариоцитарного рядов, а также базофилов и эозинофилов [8, 9]. Белок GATA1 связывается с GATA-мотивом в промоторных участках целевых генов, регулируя их экспрессию. GATA1 необходим для нормальной продукции гемоглобина, тромбоцитов и функционирования эритроидных предшественников [8, 10, 11]. Мутации гена *GATA1*, как правило, затрагивают начальный кодон или первый домен «цинкового пальца» (zinc-finger), что приводит к образованию укороченного белка (short isoform, GATA1s), лишенного N-концевого транскрипционного активационного домена [8].

Наследование имеет Х-сцепленный характер, поражая преимущественно мальчиков. У девочек возможна манифестация при избирательной инактивации здоровой Х-хромосомы [12].

GATA1-дефицит является причиной редкого варианта ВСКМН, сопровождающегося тромбоцитопенией, гипоплазией эритроидного ростка и нарушением агрегационной функции тромбоцитов [8, 11, 12]. Заболевание дебютирует в раннем детском возрасте и в связи с быстрой прогрессией, высокой трансфузионной зависимостью и рисками трансформации в МДС/ОМЛ требует проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [12, 13].

У пациентов с синдромом Дауна мутации гена *GATA1* ассоциированы с развитием транзиторного аномального гемопоэза и ОМЛ [14]. Снижение экспрессии GATA1 на уровне гаплотипа у пациентов без трисомии 21 также ассоциировано с повышенным риском развития МДС и ОМЛ [15].

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *GATA2*

Ген *GATA2* расположен на длинном плече 3-й хромосомы (3q21.3) и кодирует транскрипционный фактор, играющий важную роль в поддержании пула гемопоэтических стволовых клеток и коммитированных предшественников, а также в развитии лимфоцитарной и моноцитарной линий гемопоэза [16]. Мутации гена *GATA2* приводят к нарушению баланса между самоподдержанием и дифференцировкой гемопоэтических стволовых клеток, снижению клеточной пролиферации и повышению склонности к апоптозу. В результате возникают панцитопения различной степени выраженности, иммунодефицит и склонность к клональной эволюции, что лежит в основе различных фенотипов наследственной или спорадической костномозговой недостаточности [3, 17].

Клиническая картина представлена 4 синдромами, объединенными под термином «GATA2-дефицит» [12, 17, 18]:

- синдром MonoMAC – врожденный дефект иммунитета (ВДИ) с дефицитом моноцитов, NK- и B-клеток, а также дендритных клеток. Данный синдром характеризуется тяжелыми рецидивирующими инфекциями, включая атипичные микобактериозы (особенно вызванные *Mycobacterium avium complex*), инвазивные грибковые инфекции, а также инфекции, вызванные вирусами герпеса и папилломы человека. ВДИ часто манифестирует до 30 лет и прогрессирует со временем;
- синдром дефицита моноцитов, дендритных клеток, B- и NK-лимфоцитов – ВДИ с преимущественным поражением врожденного и адаптивного

иммунитета. Часто сопровождается цитопенией одной или нескольких линий гемопоэза и склонностью к аутоиммунным заболеваниям;

- синдром Эмбергера – редкий фенотип, сочетающий врожденную лимфедему, преимущественно нижних конечностей, прогрессирующую нейросенсорную тугоухость, а также миелодисплазию и/или ОМЛ;
- семейный МДС и ОМЛ.

Для пациентов с GATA2-дефицитом характерна высокая фенотипическая вариабельность даже внутри одной семьи, что может быть связано с модифицирующим влиянием других генов, эпигенетическими факторами и воздействием внешней среды. Риск злокачественной трансформации при GATA2-ассоциированных синдромах особенно высок. У значительной доли пациентов развивается МДС с ранним дебютом, часто с избытком бластов, а в дальнейшем – ОМЛ. У большинства пациентов с GATA2-дефицитом уже на доклиническом этапе выявляется клональный гемопоэз, а у 70–80% развивается МДС или ОМЛ. Злокачественная трансформация при этом часто предшествует или сопровождает иммунологические нарушения. Показано, что соматические мутации в других генах (например, *ASXL1*, *RUNX1*, *SETBP1*) могут дополнительно ускорять прогрессию заболевания, и их выявление имеет прогностическое значение [18, 19].

Мутации гена *GATA2* наследуются по аутосомно-доминантному типу, однако у большинства пациентов мутации происходят на уровне зиготы *de novo*.

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *TP53*

Ген *TP53* расположен на коротком плече 17-й хромосомы (17p13.1) и кодирует ядерный белок p53, являющийся ключевым транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл, апоптоз, репарацию ДНК и ответ на клеточный стресс [20]. Белок p53 часто называют «стражем генома», поскольку его активация обеспечивает остановку пролиферации клеток с ДНК-повреждениями и предотвращает опухолевую трансформацию, тем самым защищая организм от развития опухолевых процессов [20, 21]. Герминальные мутации гена *TP53* нарушают эту функцию и ассоциированы с синдромом Ли–Фраумени – наследственным синдромом с высоким риском раннего развития различных ЗНО [22].

Хотя классический фенотип синдрома Ли–Фраумени включает саркомы, рак молочной железы, опухоли мозга и надпочечников, в последние годы накоплены данные, свидетельствующие о связи герминальных мутаций в гене *TP53* с развитием костномозговой недостаточности и повышенным риском развития острых лейкозов и МДС [21]. Особенно это характерно для носителей специфических мутаций с низким уровнем остаточной функции белка. Отмечаются развитие цитопений вариабельной тяжести, повышенная чувствительность к химио- и радиотерапии, а также высокая частота хромосомных аномалий, включая комплексные кариотипы и делеции 17p, результатом чего является потеря второго – «здорового» аллеля [23, 24].

Наследование мутаций гена *TP53* происходит по аутосомно-доминантному типу. Манифестация гематологических нарушений может происходить в детском и подростковом возрасте и предшествовать развитию ЗНО. У некоторых пациентов гематологическая патология может быть единственным проявлением, особенно в случае мутаций с частичным сохранением функции белка. Эти особенности подчеркивают необходимость раннего проведения молекулярно-генетических исследований у детей и подростков с необъяснимыми цитопениями, подозрением на МДС или острый лейкоз с комплексным кариотипом, а также в рамках скрининга при наличии отягощенного семейного анамнеза.

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *DDX41*

Ген *DDX41* расположен на длинном плече 5-й хромосомы (5q35.3) и кодирует DEAD-box RNA-хеликазу, участвующую в процессинге РНК, сплайсинге, биогенезе рибосом и врожденном иммунном ответе. Хотя *DDX41* долгое время рассматривался преимущественно как соматически мутирующий ген при миелоидных неоплазиях, в последние годы показано, что мутации *DDX41* могут иметь герминальный характер и являться причиной наследственной предрасположенности к развитию МДС и ОМЛ, нередко на фоне предшествующей костномозговой недостаточности [25, 26].

Мутации гена *DDX41* характеризуются высокой пенетрантностью, при герминальном варианте чаще представлены нонсенс-мутациями или мутациями со сдвигом рамки считывания, в случаях опухолевой трансформации обычно выявляется дополнительная соматическая мутация в другом аллеле [27].

Заболевание обычно дебютирует у взрослых, чаще после 40 лет, однако манифестация возможна и в детском возрасте [25, 27]. В ряде случаев заболевание может протекать бессимптомно, и у носителей могут наблюдаться признаки субклинической гипоплазии костного мозга, цитопения одной или нескольких линий.

DDX41-ассоциированные неоплазии характеризуются сравнительно благоприятным течением, нормо- или гипоклеточным костным мозгом, низкой частотой мутаций в других генах и хорошей чувствительностью к стандартной химиотерапии [24, 27]. Куративным

методом является аллогенная ТГСК, при родственной трансплантации необходимо обследование потенциальных доноров для исключения у них мутации гена *DDX41* [13, 25].

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *SRP72*

Ген *SRP72* расположен на длинном плече 4-й хромосомы (4q12) и кодирует субъединицу 72 сигнального распознающего белка (signal recognition particle, SRP), который участвует в ко-трансляционном транспортировании вновь синтезируемых белков к эндоплазматическому ретикулуму [28]. Дисфункция SRP-комплекса нарушает процессы трансмембранной и секреторной экспрессии, что особенно критично в клетках с высокой метаболической нагрузкой, таких как гемопоэтические клетки [28–30]. Мутации *SRP72* ассоциированы с редкой формой аутосомно-доминантнонаследуемой костномозговой недостаточности, сопровождающейся гипоплазией костного мозга, цитопениями периферической крови и предрасположенностью к развитию миелоидных злокачественных опухолей [31, 32].

Клинический спектр включает умеренно выраженную панцитопению или изолированную анемию, часто с гипоклеточным костным мозгом. В некоторых случаях наблюдаются экстрамедуллярные аномалии, такие как нарушение слуха и катаракта [31, 32].

Герминальные мутации *SRP72* впервые были описаны у пациентов с идиопатической апластической анемией, впоследствии была доказана их связь с семейными случаями врожденной костномозговой недостаточности.

Предрасположенность к МДС и острым лейкозам при *SRP72*-ассоциированной патологии описана в нескольких семьях [32]. Точный молекулярный механизм злокачественной трансформации при генетических поломках остается предметом изучения, но предполагается, что нарушение транслокации и формирования третичной структуры белков индуцирует «стресс эндоплазматического ретикулума», апоптоз или компенсаторную пролиферацию стволовых клеток с последующим клональным отбором [28, 30, 32].

Тактика лечения определяется выраженностью цитопении. При легкой степени аплазии можно ограничиться симптоматической терапией, проведение иммуносупрессивной терапии в этом случае не требуется. При выраженной костномозговой недостаточности необходимо проведение аллогенной ТГСК. При выборе донора необходимо исключить носительство мутации, если речь идет о семейном доноре. Роль *SRP72* в канцерогенезе усиливает необходимость ранней диагностики и динамического наблюдения для своевременного выявления признаков прогрессии заболевания.

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *MYSM1*

Ген *MYSM1* (Myb-like, SWIRM, and MPN domains 1) расположен на коротком плече 1-й хромосомы (1p22.1) и кодирует хроматин-модифицирующий белок с деубиквитинирующей активностью, участвующий в регуляции транскрипции и поддержании гомеостаза гемопоэтических стволовых клеток [33]. Он действует в составе комплекса, обеспечивающего эпигенетическое ремоделирование хроматина и контроль экспрессии генов, необходимых для дифференцировки и выживания клеток кроветворной системы. Нарушение функции *MYSM1* приводит к истощению пула стволовых клеток, блокаде созревания клеток миелоидного и лимфоидного рядов, а также к развитию иммунодефицита [33, 34].

Герминальные мутации *MYSM1* ассоциированы с редким аутосомно-рецессивным ВСКМН, проявляющимся панцитопенией, гипоплазией костного мозга, нарушениями гуморального и клеточного иммунитетов, лимфопенией, гипогаммаглобулинемией и повышенной восприимчивостью к инфекциям. В некоторых случаях могут наблюдаться дисморфические черты, кожные аномалии и умеренная задержка роста. Отмечается фенотипическая гетерогенность: от бессимптомного носительства до тяжелой панцитопении и рецидивирующих инфекций с раннего возраста [33, 34].

Особую настороженность вызывает выявленный в ряде случаев риск развития миелодиспластических изменений, что указывает на потенциальную канцерогенность дефицита *MYSM1*. Данные по предрасположенности к ОМЛ ограниченны, но известна роль *MYSM1* как гена-супрессора опухолей на экспериментальных моделях [35, 36]. Недостаточная экспрессия *MYSM1* способствует активации компенсаторной пролиферации и повышает вероятность клональных эволюционных событий [35].

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *SH2B3*

Ген *SH2B3* (Src Homology 2-B Adaptor Protein 3), также известный как *LNK*, расположен на длинном плече 12-й хромосомы (12q24.12) и кодирует адаптерный белок, участвующий в негативной регуляции сигнальных путей, активируемых рецепторами цитокинов, включая JAK/STAT, MPL, EPOR и c-KIT [37, 38]. *SH2B3* выполняет критическую роль в ограничении пролиферации гемопоэтических стволовых клеток и коммиттированных предшественников, обеспечивая баланс между самоподдержанием и дифференцировкой [37, 39]. Дисфункция этого гена способствует неконтролируемому клеточному росту и нарушению гомеостаза.

У взрослых пациентов с хроническими миелопролиферативными новообразованиями могут выяв-

ляться соматические мутации *SH2B3*, зачастую в сочетании с активирующими мутациями гена *JAK2*. Однако герминальные мутации, ассоциированные с редкими синдромами костномозговой недостаточности, как правило, сопряжены с ранним дебютом, выраженной пролиферацией в сочетании с недостаточностью кроветворения [40–42]. У некоторых пациентов также встречаются аутоиммунные заболевания, что отражает участие *SH2B3* в регуляции врожденного и адаптивного иммунных ответов. У ряда пациентов наблюдается клинический фенотип, сходный с миелопролиферативными заболеваниями (включая тромбоцитоз и эритроцитоз), в сочетании с элементами цитопении [39]. Эти состояния могут сопровождаться спленомегалией, диспластическими изменениями в костном мозге, а также склонностью к развитию миелодиспластического синдрома и острых лейкозов.

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *CBLB*

Ген *CBLB* (Casitas B-lineage lymphoma-B) расположен на длинном плече 3-й хромосомы (3q13.11) и кодирует E3-убиквитинлигазу, которая играет ключевую роль в отрицательной регуляции сигналов, опосредованных рецепторами Т-клеток, а также в контроле активности других компонентов врожденного и адаптивного иммунитетов [43]. *CBLB* функционирует как супрессор активации иммунных клеток, предотвращая чрезмерную пролиферацию и аутоиммунные реакции. Нарушение его функции ведет к дисрегуляции иммунного ответа, хроническому воспалению и, как показали недавние исследования, может ассоциироваться с костномозговой недостаточностью и опухолевой трансформацией.

Герминальные мутации *CBLB* описаны у пациентов с врожденной цитопенией, ВДИ, аутоиммунными нарушениями и повышенным риском развития ЗНО [43, 44]. Характерной особенностью *CBLB*-ассоциированной патологии является сочетание иммунной дисфункции (включая рецидивирующие инфекции, аутоиммунную тромбоцитопению, лимфопению) с признаками гипоплазии костного мозга. Предполагается, что дисфункция иммунного надзора, обусловленная дефицитом *CBLB*, способствует развитию злокачественной клональной пролиферации в гемопоэтической системе [1, 45].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о возможной роли гена *CBLB* в развитии синдрома предрасположенности к миелоидным новообразованиям. Описано, что инактивация этого гена у мышей приводит к развитию миелоидных опухолей, что подтверждает его роль как гена-супрессора [46, 47]. В клинической практике также отмечена ассоциация мутаций гена *CBLB* с повышенным риском развития МДС и острых лейкозов [45].

Врожденные синдромы костномозговой недостаточности с мутацией гена *ERCC6L2*

Ген *ERCC6L2* расположен на длинном плече 9-й хромосомы (9q 22.32), состоит из 19 экзонов и кодирует различные геликазоподобные белки семейства Snf2, вовлеченные в репарацию ДНК и корректное формирование митотического веретена. Впервые случаи этого синдрома описаны в Финляндии, где в дальнейшем были обнаружены относительно крупные кластеры пациентов с ним [48].

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Медиана возраста развития гематологических аномалий составляет 19 лет, и тяжесть цитопений варьирует исключительно широко. Морфологически у 70% пациентов выявляется гипоклеточность костного мозга без признаков дисплазии, в 30% случаев отмечается дисплазия в одной или нескольких линиях миелопоэза [49].

Вероятность трансформации в МДС/ОМЛ составляет около 30% и связана с инактивирующими мутациями гена *TP53*, часто встречается моносомия 7. Медиана возраста пациентов на момент трансформации составляется 37 лет [50]. Интересно, что подавляющее большинство ОМЛ при данном синдроме классифицируется как М6 согласно FAB-классификации.

С учетом высокой вероятности злокачественного преобразования аллогенная ТГСК рассматривается как единственный потенциально излечивающий метод лечения у пациентов с ERCC6L2-дефицитом. Однако эффективность трансплантации напрямую зависит от ее своевременности. Согласно современным рекомендациям оптимальным временем для выполнения ТГСК является стадия костномозговой недостаточности или гипоцеллюлярного МДС до манифестации ОМЛ или появления тяжелых инфекционных и органных осложнений. Проведение ТГСК на стадии уже развернутого лейкоза сопряжено с высокой частотой терапевтической резистентности и неблагоприятным исходом [51]. Практически все пациенты с трансформацией в ОМЛ умерли, несмотря на проведение аллогенной ТГСК.

Диагностика врожденных синдромов костномозговой недостаточности

Диагностика ВСКМН представляет собой сложную задачу, что обусловлено значительной генетической и фенотипической гетерогенностью данных заболеваний. Манифестация может наблюдаться как в раннем детстве, так и у взрослых пациентов, при этом отсутствие специфических признаков зачастую приводит к задержке в постановке диагноза [4]. Основанием для подозрения ВСКМН служат персистирующие или прогрессирующие формы цитопении

неясного генеза, особенно в сочетании с врожденными пороками развития, аномалиями кожных покровов и слизистых оболочек, задержкой физического развития, признаками иммунодефицита, интерстициальными заболеваниями легких, лимфедемой, а также семейным анамнезом гематологических заболеваний или злокачественных опухолей [4, 52]. Одним из ключевых признаков, указывающих на наследственный характер заболевания, может быть наличие проявлений клональной эволюции в костном мозге [53, 54].

Верификация диагноза требует применения современных методов молекулярной генетики. Наиболее широко используются таргетные NGS-панели, включающие гены, ассоциированные с наследственными синдромами костномозговой недостаточности (*таблица 2*). При отрицательном результате таргетного секвенирования или атипичной клинической картине целесообразно проведение полноэкзомного или полногеномного секвенирования [52]. Отдельной сложностью в диагностике ВСКМН является интерпретация вариантов мутаций неопределенной клинической значимости (variant of uncertain significance), которая требует участия опытного клинического генетика, что подтверждает необходимость направления пациентов с редкими ВСКМН в крупные исследовательские центры, имеющие опыт в диагностике данных нозологий [4, 6].

Прогнозирование риска развития ЗНО у пациентов с ВСКМН основывается на совокупности клинико-лабораторных и молекулярно-генетических данных. Установлено, что мутации ряда генов, включая *GATA2*, *DDX41*, *TP53*, ассоциированы с высоким риском трансформации в МДС и ОМЛ [3, 7,

Таблица 2
Характеристика генов, ассоциированных с наследственной костномозговой недостаточностью
Table 2
Characteristics of genes associated with inherited bone marrow failure syndromes

Ген Gene	Функция Function	Связанные синдромы Associated syndromes	Механизм патогенеза Mechanism of pathogenesis	Клинические проявления Clinical manifestations
GATA1	Транскрипционный фактор, регулирующий эритропоэз и тромбоцитопоэз A transcription factor regulating erythropoiesis and thrombocytopoiesis	Синдром Х-сцепленной тромбоцитопении X-linked thrombocytopenia syndrome	Нарушение дифференцировки мегакариоцитов и эритроидных клеток Impaired differentiation of megakaryocytes and erythroid cells	Тромбоцитопения, анемия Thrombocytopenia, anemia
GATA2	Транскрипционный фактор, критичный для гемопоэза и иммунной функции A transcription factor crucial for hemopoiesis and immune function	Синдром дефицита *GATA2* *GATA2* deficiency syndrome	Гемопоэтическая недостаточность и нарушение иммунитета Hematopoietic insufficiency and impaired immunity	Цитопения, иммунодефицит Cytopenia, immunodeficiency
TP53	Супрессор опухолей, регулирует клеточный цикл и апоптоз A tumor suppressor regulating cell cycle and apoptosis	Синдром Ли–Фраумени, ВСКМН Li–Fraumeni syndrome, inherited bone marrow failure syndromes	Нарушение контроля клеточного цикла, геномная нестабильность Impaired cell cycle control, genomic instability	Костномозговая недостаточность, множественные опухоли Bone marrow failure, multiple tumors
DDX41	РНК-геликаза, участвует в регуляции сплайсинга и геномной стабильности An RNA helicase involved in splicing regulation and genomic stability	Наследственные миелоидные неоплазии Inherited myeloid neoplasms	Повреждение механизма репарации ДНК Disruption of DNA repair mechanism	Цитопения, миелодиспластический синдром Cytopenia, myelodysplastic syndrome
SRP72	Белок сигнального распознавания, влияет на биосинтез белков A signal recognition protein that influences protein biosynthesis	Синдром костномозговой недостаточности с предрасположенностью к лейкемии Bone marrow failure syndrome with predisposition to leukemia	Нарушение трансляции и протеостаза Impaired translation and proteostasis	Костномозговая недостаточность Bone marrow failure
MYSM1	Дезубиквитиназный фермент, регулирует гемопоэз и иммунитет A deubiquitinating enzyme regulating hemopoiesis and immunity	Наследственная костномозговая недостаточность Inherited bone marrow failure	Дисрегуляция транскрипции и иммунных процессов Dysregulation of transcription and immune processes	Цитопения, иммунные дефекты Cytopenia, immune defects
SH2B3	Адаптерный белок, регулирует сигналы цитокинов An adapter protein regulating cytokine signals	Мультифакторные миелопролиферативные заболевания Multifactorial myeloproliferative disorders	Дисрегуляция сигналов роста клеток Dysregulation of cell growth signals	Гемоцитопения, миелопролиферативные синдромы Hemocytopenia, myeloproliferative syndromes
CBLB	Убиквитинлигаза, регулирует деградацию белков Ubiquitin protein ligase that regulates protein degradation	Наследственные миелоидные неоплазии Inherited myeloid neoplasms	Нарушение деградации онкопротеинов Impaired degradation of oncoproteins	Костномозговая недостаточность, миелодиспластический синдром Bone marrow failure, myelodysplastic syndrome
ERCC6L2	Белок-регулятор клеточного цикла и апоптоза в гемопоэтических клетках A protein regulating cell cycles and apoptosis in hemopoietic cells	Синдром костномозговой недостаточности с предрасположенностью к М6-варианту ОМЛ Bone marrow failure syndrome with predisposition to M6 acute myeloid leukemia	Повреждение механизма репарации ДНК Disruption of DNA repair mechanism	Цитопения, ОМЛ Cytopenia, acute myeloid leukemia

27]. Прогностически неблагоприятными признаками являются выявление дополнительных клональных цитогенетических аномалий (моносомия 7, делеции 5q), приобретенные соматические мутации (*ASXL1*, *SETBP1*), тяжелая нейтропения или тромбоцитопения, а также выраженные иммунные нарушения. Динамическое наблюдение с регулярным морфологическим, цитогенетическим и молекулярным контролем позволяет выявить признаки клональной эволюции и определить оптимальный момент для проведения аллогенной ТГСК – до развития острых форм миелоидных неоплазий и необратимых органных нарушений [19, 55, 56].

Дифференциальная диагностика ВСКМН включает исключение приобретенных апластических анемий, МДС у взрослых, вторичных иммунодефицитов, лекарственно-индуцированных и вирус-ассоциированных форм цитопении [7, 52, 57].

Современные подходы к терапии врожденных синдромов костномозговой недостаточности

Современные стратегии лечения ВСКМН, ассоциированных с высоким риском развития ЗНО, формируются на основе молекулярно-генетической характеристики заболевания, клинической оценки риска, возраста пациента, наличия осложнений, степени цитопении и клональной эволюции. Принципы терапии зависят от нозологической формы, тяжести проявлений и динамики заболевания, а также от потенциального риска трансформации в МДС, ОМЛ или развития солидных опухолей [54, 57].

На сегодняшний день единая терапевтическая стратегия не определена, однако при отсутствии тяжелой цитопении или трансформации в МДС/ОМЛ возможна наблюдательная тактика с регулярным мониторингом показателей крови, иммунного статуса и исследования клональности гемопоэза, а также симптоматическая терапия. При проведении заместительной терапии в целях коррекции анемии необходимо помнить о том, что длительное применение трансфузий требует контроля за перегрузкой железом и проведения хелаторной терапии [58]. Следует отметить, что рутинное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациентов с моносомией 7 и нейтропенией нежелательно в связи с высоким риском трансформации в МДС/ОМЛ.

Единственным методом, способным радикально устранить гематологические проявления ВСКМН и элиминировать риск трансформации в ОМЛ, является проведение аллогенной ТГСК [13, 59]. Показаниями к трансплантации служат:

- выраженная цитопения (особенно с нейтропенией или тромбоцитопенией);
- МДС с или без избытка бластов;
- тяжелый иммунодефицит;
- легочный альвеолярный протеиноз или рецидивирующие тяжелые инфекции у пациентов с мутациями гена *GATA2*;
- наличие клональных цитогенетических изменений.

Одной из задач при планировании трансплантации является своевременное ее выполнение – до развития МДС или ОМЛ, что существенно улучшает выживаемость [59]. При ряде синдромов (например, при дефиците GATA1, DDX41 или TP53) риск злокачественной трансформации настолько высок, что ТГСК рекомендуется даже в доклинической фазе, особенно при наличии прогностически неблагоприятных дополнительных мутаций или цитогенетических аномалий. При этом подход к выбору донора требует особой осторожности – родственные доноры должны быть предварительно протестированы на наличие герминальных мутаций [13, 54, 57].

Необходимо отметить, что выявление мутации *TP53* оказывает значимое влияние на тактику лечения – стандартные схемы интенсивной терапии могут быть противопоказаны из-за высокой токсичности и риска развития вторичных опухолей [13, 21, 23].

Комплексный подход к лечению включает обязательную коррекцию сопутствующих заболеваний и состояний. У пациентов с иммунными нарушениями показаны профилактика и лечение инфекций, вакцинация, использование иммуноглобулинов. При синдроме GATA2-дефицита, сопровождающемся лимфопенией и рецидивирующими инфекциями, назначение заместительной терапии иммуноглобулинами и противогрибковых препаратов может существенно снизить инфекционные осложнения до трансплантации [3, 17].

Наконец, важную роль играет мультидисциплинарное наблюдение пациентов. Генетическое консультирование членов семьи необходимо для выявления бессимптомных носителей мутаций, а также для определения тактики репродуктивного планирования и подбора неродственных доноров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации генов *GATA1*, *GATA2*, *TP53*, *DDX41*, *SRP72*, *MYSM1*, *SH2B3*, *CBLB* и *ERCC6L2* лежат в основе разнообразных клинико-фенотипических форм врожденной костномозговой недостаточности, часто маскирующихся под приобретенные формы аплазий кроветворения или миелодиспластических синдромов. Их своевременная идентификация с помощью современных молекулярно-генетических методов позволяет определить персонализированную тактику ведения пациентов, включая динамическое

наблюдение, своевременное планирование ТГСК и генетическое консультирование семей.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза и клинических характеристик ВСКМН, остаются нерешенными вопросы эффективной терапии при развитии солидных опухолей, вторичных мутаций и иммунных нарушений. Перспективными направлениями остаются разработка таргетных подходов, углубленное изучение механизмов клональной трансформации и включение пациентов в специализированные регистры и международные протоколы наблюдения и лечения.

Мультидисциплинарный подход, основанный на интеграции клинических, иммунологических и генетических данных, является основой для эффективного ведения пациентов с ВСКМН и снижения онкогематологического риска в данной уязвимой популяции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ
Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.
FUNDING
No funding was received for this study.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
CONFLICT OF INTEREST
The authors declare that there is no conflict of interest.

ВКЛАД АВТОРОВ
М.С. Васильева: разработка идеи и концепции исследования, сбор и анализ источников литературы, написание и редактирование черновика рукописи;
А.А. Масчан, Г.А. Новичкова: руководство, научное консультирование, редактирование черновика рукописи, утверждение финальной версии статьи.
AUTHORS CONTRIBUTION
M.S. Vasileva: idea and conception of the study, collection and analysis of literature sources, writing and editing of the manuscript;
A.A. Maschan, G.A. Novichkova: scientific guidance and advice, manuscript editing, a final approval of the manuscript.

ORCID
Vasileva M.S.: https://orcid.org/0000-0002-9335-5286
Maschan A.A.: https://orcid.org/0000-0002-0016-6698
Novichkova G.A.: https://orcid.org/0000-0002-2322-5734

Литература / References

1. Park M. Overview of inherited bone marrow failure syndromes. Blood Res 2022; 57 (Suppl 1): 49–54.
2. Dokal I., Tummala H., Vulliamy T. Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. Blood 2022; 140 (6): 556–70.
3. Sahoo S.S., Kozyra E.J., Wlodarski M.W. Germline predisposition in myeloid neoplasms: Unique genetic and clinical features of *GATA2* deficiency and SAMD9/SAMD9L syndromes. Best Pract Res Clin Haematol 2020; 33 (3): 101197.
4. Elghetany M.T., Punia J.N., Marcogliese A.N. Inherited bone marrow failure syndromes: biology and diagnostic clues. Clin Lab Med 2021; 41 (3): 417–31.
5. Geyer J.T. Myeloid neoplasms with germline predisposition. Pathobiology 2019; 86 (1): 53–61.
6. Mitchell S.G., Pencheva B., Porter C.C. Germline genetics and childhood cancer: emerging cancer predisposition syndromes and psychosocial impacts. Curr Oncol Rep 2019; 21 (10): 85.
7. Rudelius M., Weinberg O.K., Niemeyer C.M., Shimamura A., Calvo K.R. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. Virchows Arch 2023; 482 (1): 113–30.
8. Hollanda L.M., Lima C.S.P., Cunha A.F., Albuquerque D.M., Vassallo J., Ozelo M.C. et al. An inherited mutation leading to production of only the short isoform of *GATA-1* is associated with impaired erythropoiesis. Nat Genet 2006; 38 (7): 807–12.
9. Wechsler J., Greene M., McDevitt M.A., Anastasi J., Karp J.E., Le Beau M.M. et al. Acquired mutations in *GATA1* in the megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. Nat Genet 2002; 32 (1): 148–52.
10. Ling T., Crispino J.D. *GATA1* mutations in red cell disorders. IUBMB Life 2020; 72 (1): 106–18.
11. Takasaki K., Chou S.T. *GATA1* in Normal and pathologic megakaryopoiesis and platelet development. Adv Exp Med Biol 2024; 1459: 261–87.
12. Shimizu R., Yamamoto M. *GATA*-related hematologic disorders. Exp Hematol 2016; 44 (8): 696–705.
13. Lu Y., Xiong M., Sun R.-J., Zhao Y.-L., Zhang J.-P., Cao X.-Y. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: alternative donor and disease-specific conditioning regimen with unmanipulated grafts. Hematology 2021; 26 (1): 134–43.
14. Абашидзе З.А., Калинина И.И., Хачатрян Л.А., Васильева М.С., Гаськова М.В., Зеркаленкова Е.А. и др. Транзиторный аномальный миелопоэз, миелодиспластический синдром и острый миелоидный лейкоз у детей с синдромом Дауна. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 23–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-23-33 [Abashidze Z.A., Kalinina I.I., Khachatryan L.A., Vasilva M.S., Gaskova M.V., Zerkalenkova E.A. et al. Transient abnormal myelopoiesis, myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children with Down syndrome. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (4): 23–33. (In Russ.)].

15. Гаськова М.В., Ольшанская Ю.В., Абашидзе З.А., Зеркаленкова Е.А., Калинина И.И., Венев Д.А. и др. Острый мегакариобластный лейкоз с мутациями в гене *GATA1* у детей без синдрома Дауна. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2025; 24(1):50–7.DOI:10.24287/1726-1708-2025-24-1-50-57 [Gaskova M.V., Olshanskaya Y. V., Abashidze Z.A., Zerkalenkova E.A., Kalinina I.I., Venev D.A. et al. Pediatric non-Down syndrome acute megakaryoblastic leukemia with *GATA1* mutations. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2025; 24 (1): 50–7. (In Russ.)].
16. Dickinson R.E., Griffin H., Bigley V., Reynard L.N., Hussain R., Haniffa M. et al. Exome sequencing identifies *GATA-2* mutation as the cause of dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid deficiency. Blood 2011; 118 (10): 2656–8.
17. Spinner M.A., Sanchez L.A., Hsu A.P., Shaw P.A., Zerbe C.S., Calvo K.R. et al. *GATA2* deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood 2014; 123 (6): 809–21.
18. Wlodarski M.W., Collin M., Horwitz M.S. *GATA2* deficiency and related myeloid neoplasms. Semin Hematol 2017; 54 (2): 81–6.
19. Tsai F.D., Lindsley R.C. Clonal hematopoiesis in the inherited bone marrow failure syndromes. Blood 2020; 136 (14): 1615–22.
20. Ito E. Bone marrow failure and *TP53* activating mutations. Rinsho Ketsueki 2022; 63 (9): 1115–25.
21. Giacomelli A.O., Yang X., Lintner R.E., McFarland J.M., Duby M., Kim J. et al. Mutational processes shape the landscape of *TP53* mutations in human cancer. Nat Genet 2018; 50 (10): 1381–7.
22. Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.-M., Charbonnier C., Fermey P., Belotti M. et al. Revisiting Li–Fraumeni syndrome from *TP53* mutation carriers. J Clin Oncol 2015; 33 (21): 2345–52.
23. Toki T., Yoshida K., Wang R., Nakamura S., Maekawa T., Goi K. et al. *De novo* mutations activating germline *TP53* in an inherited bone-marrow-failure syndrome. Am J Hum Genet 2018; 103 (3): 440–7.
24. Liu Y., Su Z., Tavana O., Gu W. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression. Cancer Cell 2024; 42 (6): 946–67.
25. Chlon T.M., Stepanchick E., Hershberger C.E., Daniels N.J., Hueneman K.M., Kuenzi Davis A. et al. Germline *DDX41* mutations cause ineffective hematopoiesis and myelodysplasia. Cell Stem Cell 2021; 28 (11): 1966–81.e6.
26. Polprasert C., Schulze I., Sekeres M.A., Makishima H., Przychodzen B., Hosono N. et al. Inherited and somatic defects in *DDX41* in myeloid neoplasms. Cancer Cell 2015; 27 (5): 658–70.
27. Cheah J.J.C., Hahn C.N., Hiwase D.K., Scott H.S., Brown A.L. Myeloid neoplasms with germline *DDX41* mutation. Int J Hematol 2017; 106 (2): 163–74.
28. Becker M.M.M., Lapouge K., Segnitz B., Wild K., Sinning I. Structures of human *SRP72* complexes provide insights into SRP RNA remodeling and ribosome interaction. Nucleic Acids Res 2017; 45 (1): 470–81.
29. Iakhiaeva E., Yin J., Zwieb C. Identification of an RNA-binding domain in human *SRP72*. J Mol Biol 2005; 345 (4): 659–66.
30. Gao Y., Zhang Q., Lang Y., Liu Y., Dong X., Chen Z. et al. Human apo-SRP72 and SRP68/72 complex structures reveal the molecular basis of protein translocation. J Mol Cell Biol 2017; 9 (3): 220–30.
31. Galaverna F., Ruggeri A., Locatelli F. Myelodysplastic syndromes in children. Curr Opin Oncol 2018; 30 (6): 402–8.
32. Kirwan M., Walne A.J., Plagnol V., Velangi M., Ho A., Hossain U. et al. Exome sequencing identifies autosomal-dominant *SRP72* mutations associated with familial aplasia and myelodysplasia. Am J Hum Genet 2012; 90 (5): 888–92.
33. Bahrami E., Witzel M., Racek T., Puchałka J., Hollizeck S., Greif-Kohistani N., et al. Myb-like, SWIRM, and MPN domains 1 (MYSM1) deficiency: Genotoxic stress-associated bone marrow failure and developmental aberrations. J Allergy Clin Immunol 2017; 140 (4): 1112–9.
34. Gatzka M., Tasdogan A., Hainzl A., Allies G., Maity P., Wilms C. et al. Interplay of H2A deubiquitinase 2A-DUB/Mysm1 and the p19ARF/p53 axis in hematopoiesis, early T-cell development and tissue differentiation. Cell Death Differ 2015; 22 (9): 1451–62.
35. Belle J.I., Petrov J.C., Langlais D., Robert F., Cencic R., Shen S. et al. Repression of p53-target gene Bbc3/PUMA by MYSM1 is essential for the survival of hematopoietic multipotent progenitors and contributes to stem cell maintenance. Cell Death Differ 2016; 23 (5): 759–75.
36. Chen X., Wang W., Li Y., Huo Y., Zhang H., Feng F. et al. MYSM1 inhibits human colorectal cancer tumorigenesis by activating miR-200 family members/CDH1 and blocking PI3K/AKT signaling. J Exp Clin Cancer Res 2021; 40 (1).
37. Gundabolu K., Dave B.J., Alvares C.J., Cannatella J.J., Bhatt V.R., Maness L.J. et al. The missing LNK: evolution from cytosis to chronic myelomonocytic leukemia in a patient with multiple sclerosis and germline *SH2B3* mutation. Case Rep Genet 2022; 2022: 6977041.
38. Koren-Michowitz M., Gery S., Tabayashi T., Lin D., Alvarez R., Nagler A. et al. *SH2B3* (*LNK*) mutations from myeloproliferative neoplasms patients have mild loss of function against wild type JAK2 and JAK2 V617F. Br J Haematol 2013; 161 (6): 811–20.
39. Arfeuille C., Vial Y., Cadenet M., Caye-Eude A., Fenneteau O., Neven Q. et al. Germline bi-allelic *SH2B3/LNK* alteration predisposes to a neonatal juvenile myelomonocytic leukemia-like disorder. Haematologica 2024; 109 (8): 2542–54.
40. Blombery P., Pazhakh V., Albuquerque A.S., Maimaris J., Tu L., Briones Miranda B. et al. Biallelic deleterious germline *SH2B3* variants cause

a novel syndrome of myeloproliferation and multi-organ autoimmunity. EJHaem 2023; 4 (2): 463–9.
41. Leardini D., Flex E., Stieglitz E., Cerasi S., Bertuccio S.N., Baccelli, F. et al. Biallelic SH2B3 germline variants are associated with a neonatal myeloproliferative disease and multisystemic involvement. Eur J Hum Genet 2025; 33 (9): 1127–35.
42. Vermeersch G., Devos T., Devos H., Lambert F., Poppe B., van Hecke S. Germline heterozygous *SH2B3*-mutations and (idiopathic) erythrocytosis: Detection of a previously undescribed mutation. EJHaem 2023; 4 (4): 1143–7.
43. Martinelli S., Stellacci E., Pannone L., D'Agostino D., Consoli F., Lissewski C. et al. Molecular Diversity and associated phenotypic spectrum of germline CBL mutations. Hum Mutat 2015; 36 (8): 787–96.
44. Janssen E., Peters Z., Alosaimi M. F., Smith E., Milin E., Stafstrom K. et al. Immune dysregulation caused by homozygous mutations in *CBLB*. J Clin Invest 2022; 132 (20): e154487.
45. Baccelli F., Leardini D., Muratore E., Messelodi D., Bertuccio S.N., Chiriaco M. et al. Immune dysregulation associated with co-occurring germline *CBL* and *SH2B3* variants. Hum Genomics 2022; 16 (1): 40.
46. Sanada M., Suzuki T., Shih L.-Y., Otsu M., Kato M., Yamazaki S. et al. Gain-of-function of mutated *C-CBL* tumour suppressor in myeloid neoplasms. Nature 2009; 460 (7257): 904–8.
47. Tsai Y.-L., Arias-Badia M., Kadlecek T.A., Lwin Y.M., Srinath A., Shah N.H. et al. TCR signaling promotes formation of an STS1-Cbl-b complex with pH-sensitive phosphatase activity that suppresses T cell function in acidic environments. Immunity 2023; 56 (12): 2682–98.e9.
48. Tummala H., Kirwan M., Walne A.J., Hossain U., Jackson N., Pondarre C. et al. *ERCC6L2* mutations link a distinct bone-marrow-failure syndrome to DNA repair and mitochondrial function. Am J Hum Genet 2014; 94 (2): 246–56.
49. Järviaho T., Halt K., Hirvikoski P., Moilanen J., Möttönen M., Niinimäki R. Bone marrow failure syndrome caused by homozygous frameshift mutation in the *ERCC6L2* gene. Clin Genet 2018; 93 (2): 392–95.
50. Wlodarski M.W. ERCC6L2 syndrome: attack of the TP53 clones. Blood 2023; 141 (23): 2788–9.
51. Baccelli F., Leardini D., Cerasi S., Messelodi D., Bertuccio S.N., Masetti R. *ERCC6L2*-related disease: a novel entity of bone marrow failure disorder with high risk of clonal evolution. Ann Hematol 2023; 102 (4): 699–705.
52. Zhang M.Y., Keel S.B., Walsh T., Lee M.K., Gulsuner S., Watts A.C. et al. Genomic analysis of bone marrow failure and myelodysplastic syndromes reveals phenotypic and diagnostic complexity. Haematologica 2015; 100 (1): 42–8.
53. Bluteau O., Sebert M., Leblanc T., Peffault De Latour R., Quentin S., Lainey E. et al. A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. Blood 2018; 131 (7): 717–32.
54. Shimamura A., Alter B.P. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood Rev 2010; 24 (3): 101–22.
55. Godley L.A., Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. Blood 2017; 130 (4): 424–32.
56. Kennedy A.L., Shimamura A. Genetic predisposition to MDS: clinical features and clonal evolution. Blood 2019; 133 (10): 1071–85.
57. Calado R.T., Clé D.V. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. Hematology 2017; 2017 (1): 96–101.
58. Gattermann N., Muckenthaler M.U., Kulozik A.E., Metzgeroth G., Hastka J. The evaluation of iron deficiency and iron overload. Dtsch Arztebl Int 2021; 118 (49): 847–56.
59. Alter B.P. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. Blood 2017; 130 (21): 2257–64. DOI: 10.1182/blood-2017-05-781799