



Sanquin

Bloedvoorziening

Ribosomopathie bij congenitale cytopenieën

Marieke von Lindern, Dept Hematopoiesis, Sanquin Research

m.vonlindern@sanquin.nl

Diamond Blackfan Anemie

Diamond Blackfan Anemia

DIAGNOSIS

DIAGNOSTIC CRITERIA

- Age less than 1 year
- Macrocytic anemia with no other significant cytopenias
- Reticulocytopenia
- Normal marrow cellularity with a paucity of erythroid precursors

SUPPORTING CRITERIA

Major

- Gene mutation described in ‘classical’ DBA
- Positive family history (50% genetically transmitted – 50% new mutation)

Minor

- Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity
- Congenital anomalies described in ‘classical’ DBA
- Elevated HbF
- No evidence of another inherited bone marrow failure syndrome

Diamond Blackfan Anemia

Clinical and Laboratory Features

- Presentation: Pallor
- DX Labs: CBC: ↓ HGB – ↑ MCV – ↓ retic count
WBC normal – PLTS normal
- Other Labs: ↑ RBC ADA, ↑ Fetal HGB, ↑ EPO levels
BM: Paucity of Erythroid Precursors
- **Physical abnormalities:**
 - Growth retardation 30%
 - Craniofacial anomalies 50% *microcephaly, cleft lip/palate, microtia*
 - Upper Limb – Hand 40% *Abnl Thumbs, flat thenars*
 - Cardiac anomalies 30% *ASD, VSD*
 - Urogenital anomalies 40%
- **Malignancies**
 - MDS – AML 8 pts in registry of 420 pts
 - Osteosarcoma 3 pts in registry of 420 pts

“...there may be congenital insufficiency of red marrow tissue and inability on the part of the hematopoietic system to respond to the need for more blood as the erythrocytes wear out.”

Diamond LK, Blackfan KD., Hypoplastic Anemia Am J Dis Child. 1938

Shwachman Diamond Syndrome

Shwachman Diamond Syndrome Clinical and Laboratory Features

• Hematology

- **Neutropenia** 88-100% of pts
 - Intermittent – fluctuating – severe to normal
 - Abnormal function

- **Anemia** 80% of pts
 - Mild
 - Elevated Hgb F (80%)

- **Thrombocytopenia** 24-88% of pts
 - Mild

Shwachman Diamond Syndrome Clinical and Laboratory Features

• Non-Hematologic Manifestations

- **Pancreatic Dysfunction** *Most pts*
 - Varying severity – Hallmark of SDS
 - May lead to malabsorption – steatorrhea – malnutrition
 - Improve spontaneously in 50% of pts

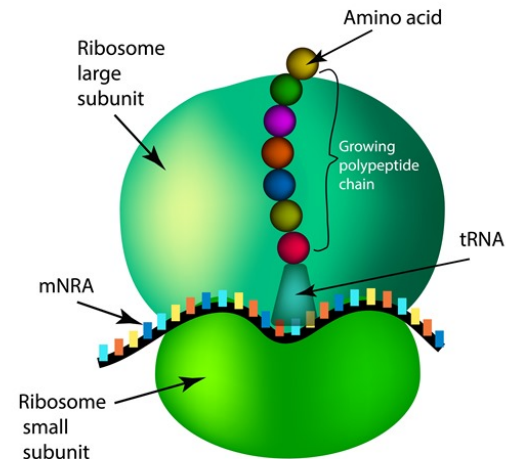
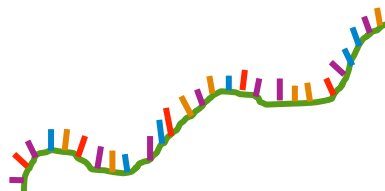
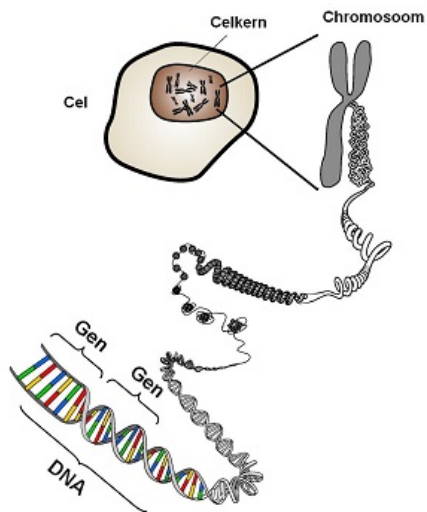
- **Skeletal Abnormalities** *Most pts*
 - Metaphyseal dysostosis ~ femoral head - Asymptomatic
 - Rib cage abnormalities – pes cavus
 - Kyphosis – Scoliosis
 - Clinodactily - Syndactyly – Supernumerary thumb

- **Hepatic** *50-75% of pts*
 - Hepatomegaly – Transaminitis
 - Resolves with age

- **Dental Dysplasia**

In 1964, Shwachman, Diamond, Oski, and Knaw first reported the syndrome in a group of five children participating in a [cystic fibrosis \(CF\)](#) clinic at Harvard Medical School.

DBA is een ribosomopathie

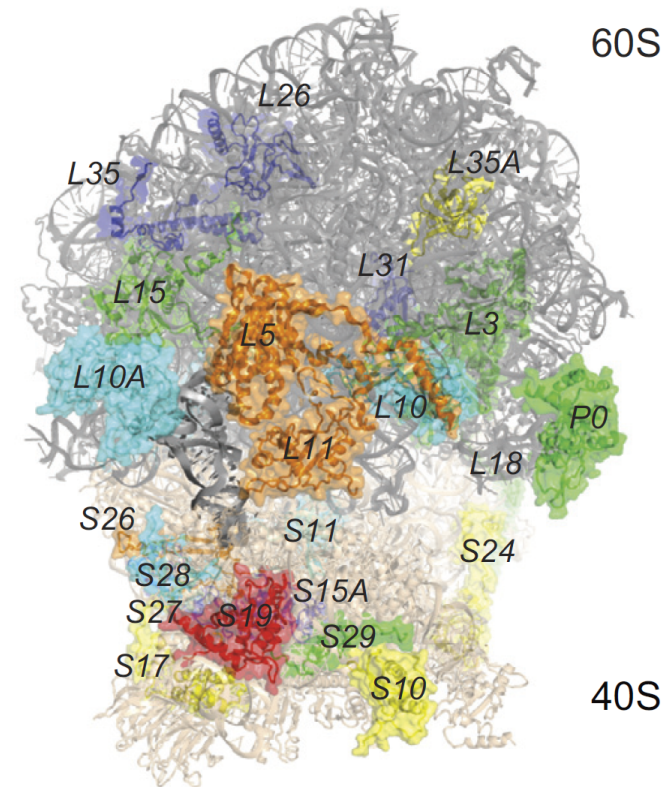
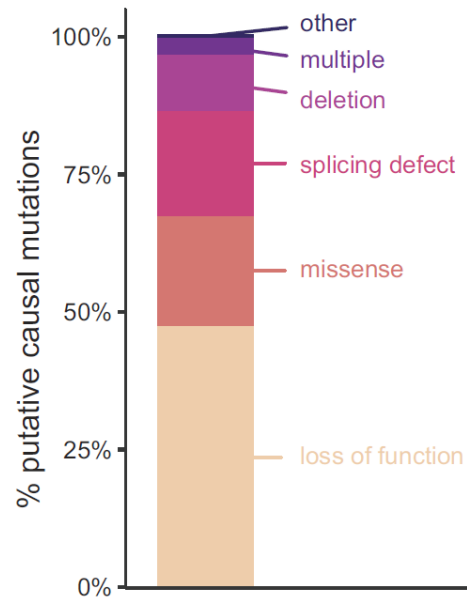
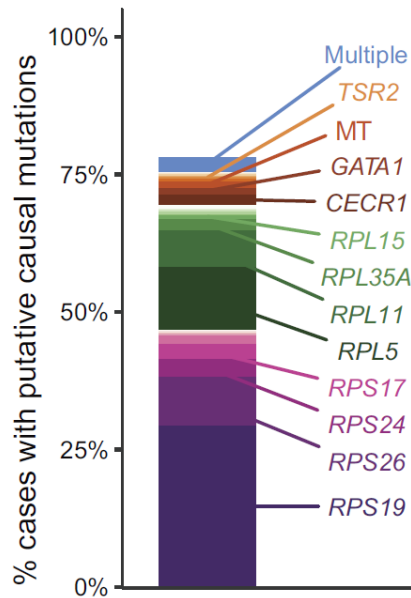


©Timonina / Shutterstock.com

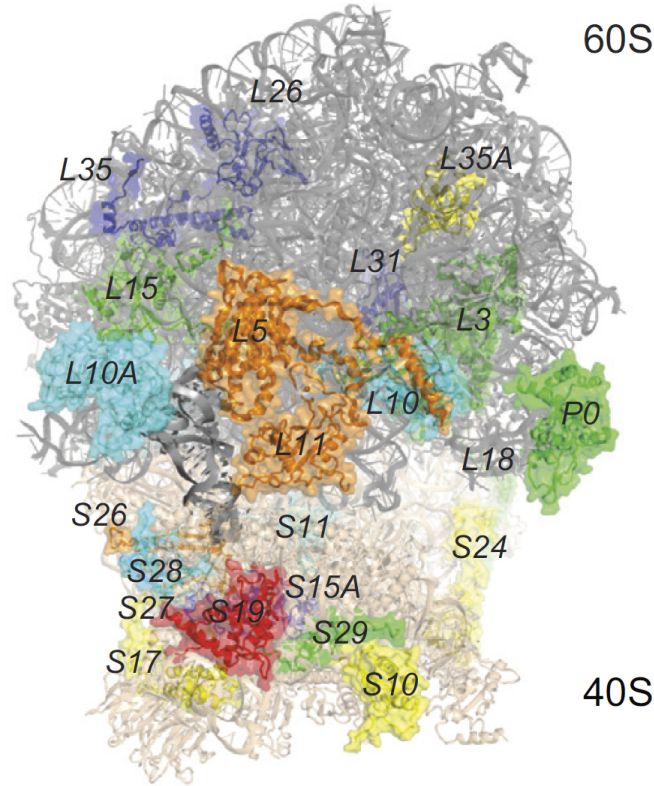
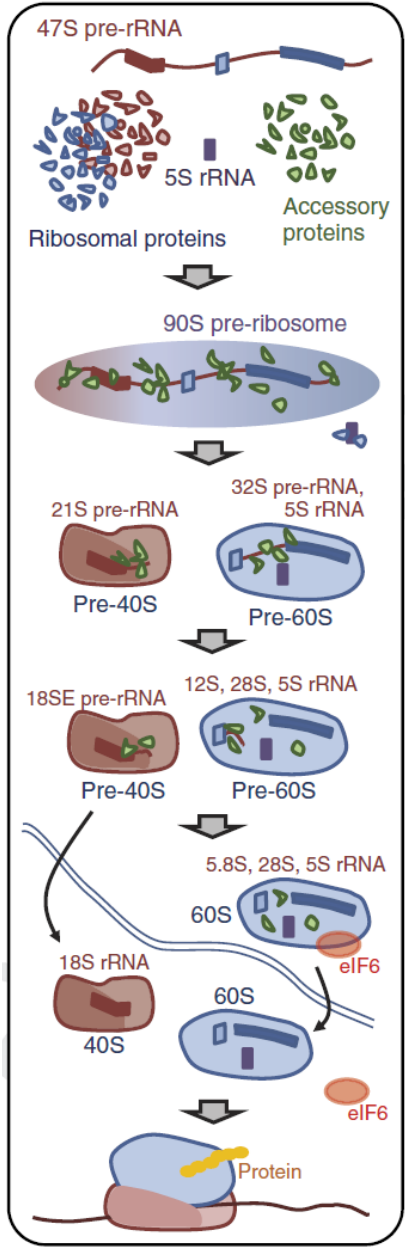
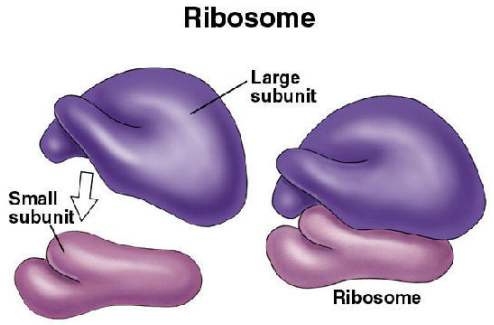
Niklas Dahl en medewerkers, 1999 : RPS19 veroorzaakt DBA

DBA is een ribosomopathie

Haploinsufficiëntie van ribosomale eiwitten betrokken bij ribosoom synthese



Ribosoom aanmaak



Wij zijn bloed

> 70% van alle cellen in ons lichaam

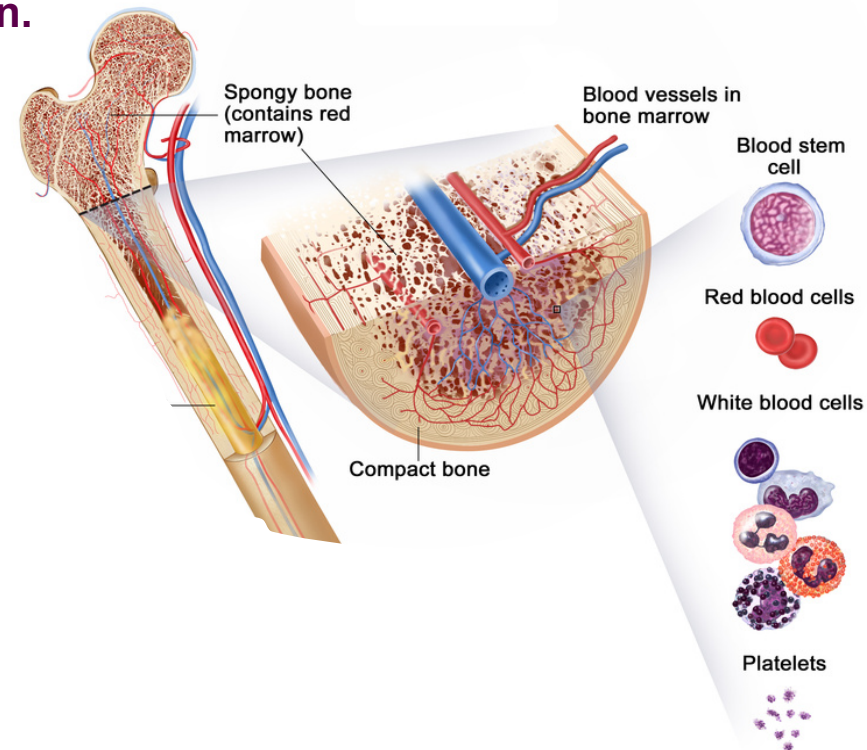
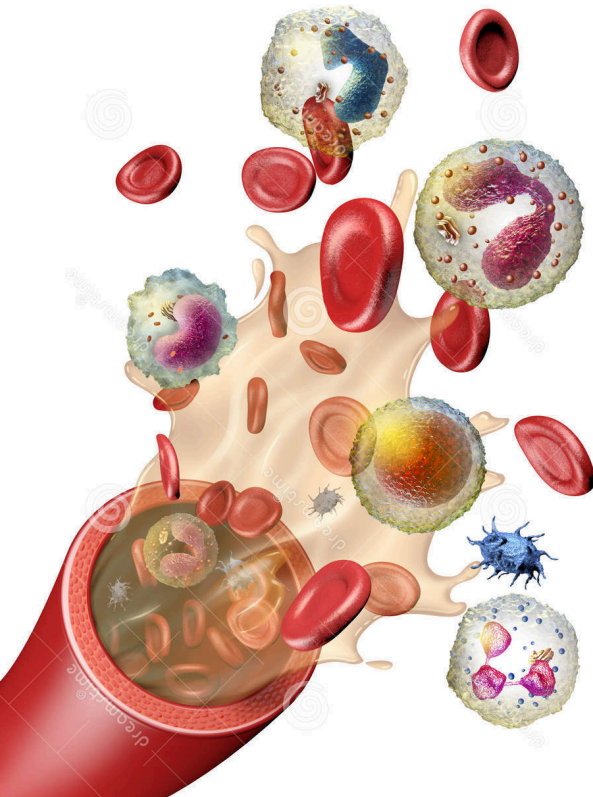
5 000 000 000 rode cellen / ml bloed

4 000 000 witte cellen / ml bloed

Iedere seconde worden er in het beenmerg

2 500 000 nieuwe rode bloedcellen

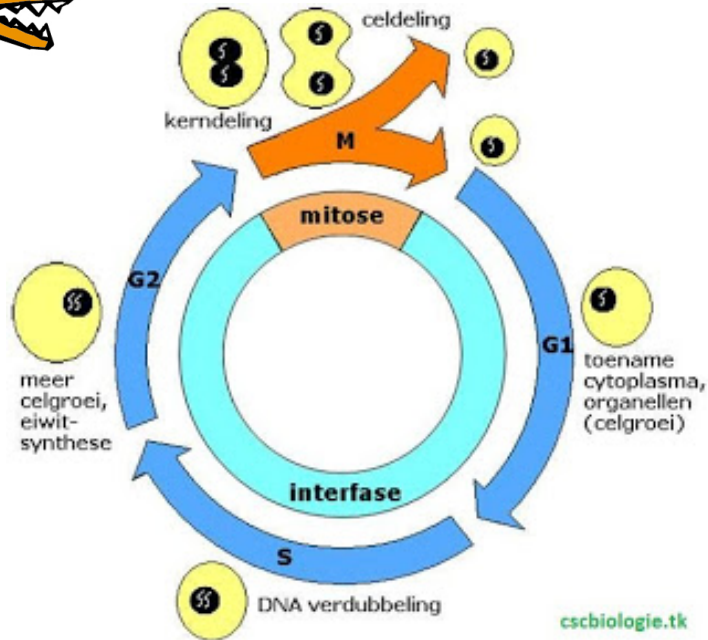
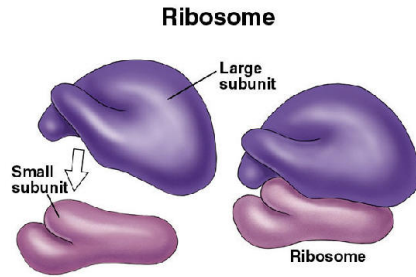
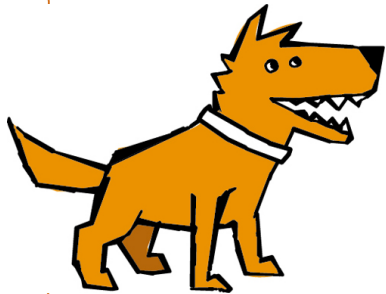
2 500 000 nieuwe witte bloedcellen – neutrofiële granulocyten
vrijgegeven.



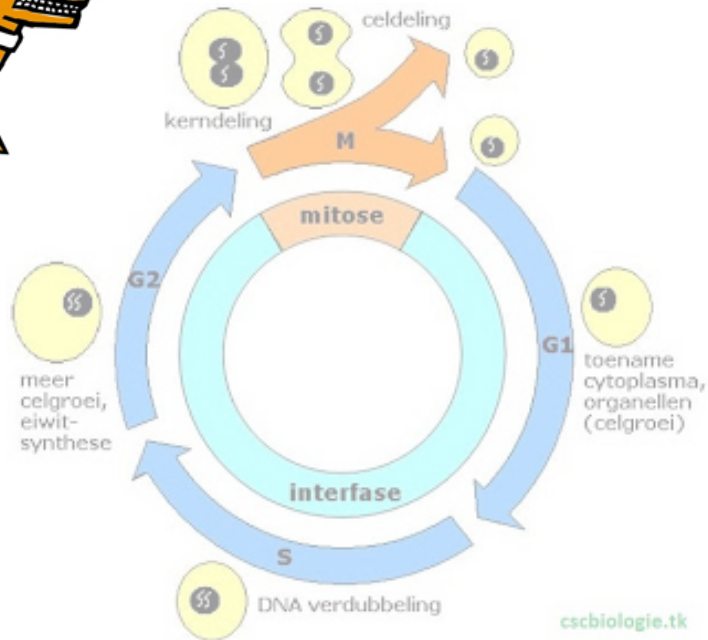
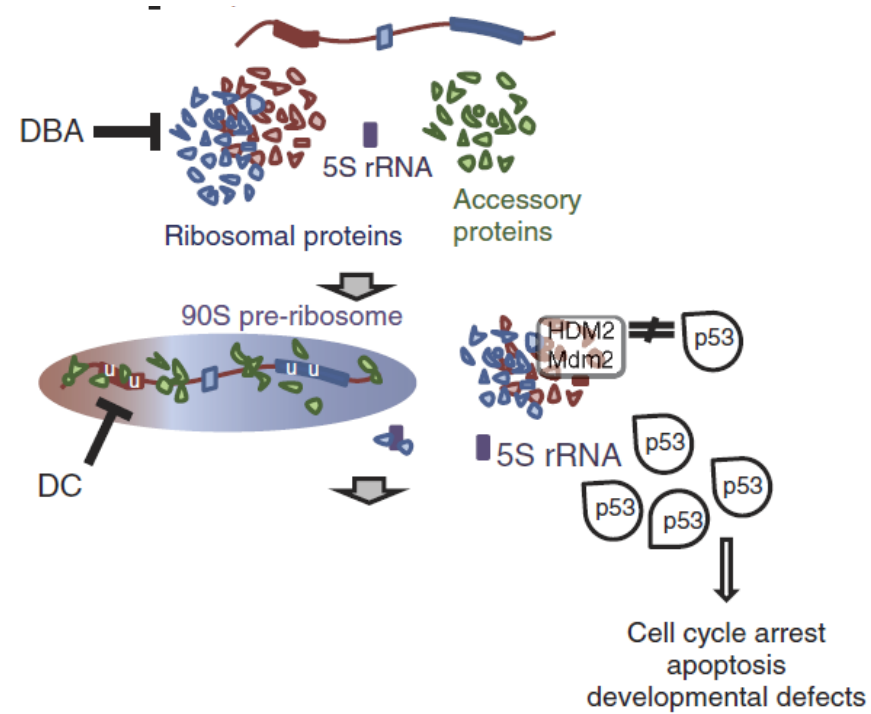
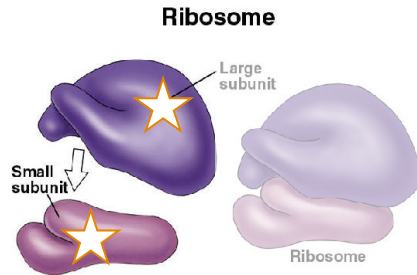
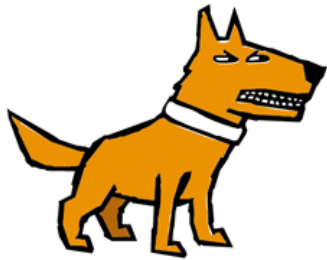
Diamond Blackfan Anemie

- Omdat er heel veel rode bloedcellen aangemaakt moeten worden, en heel veel hemoglobine eiwitten.

MAAR....



P53: waakhond van de cel

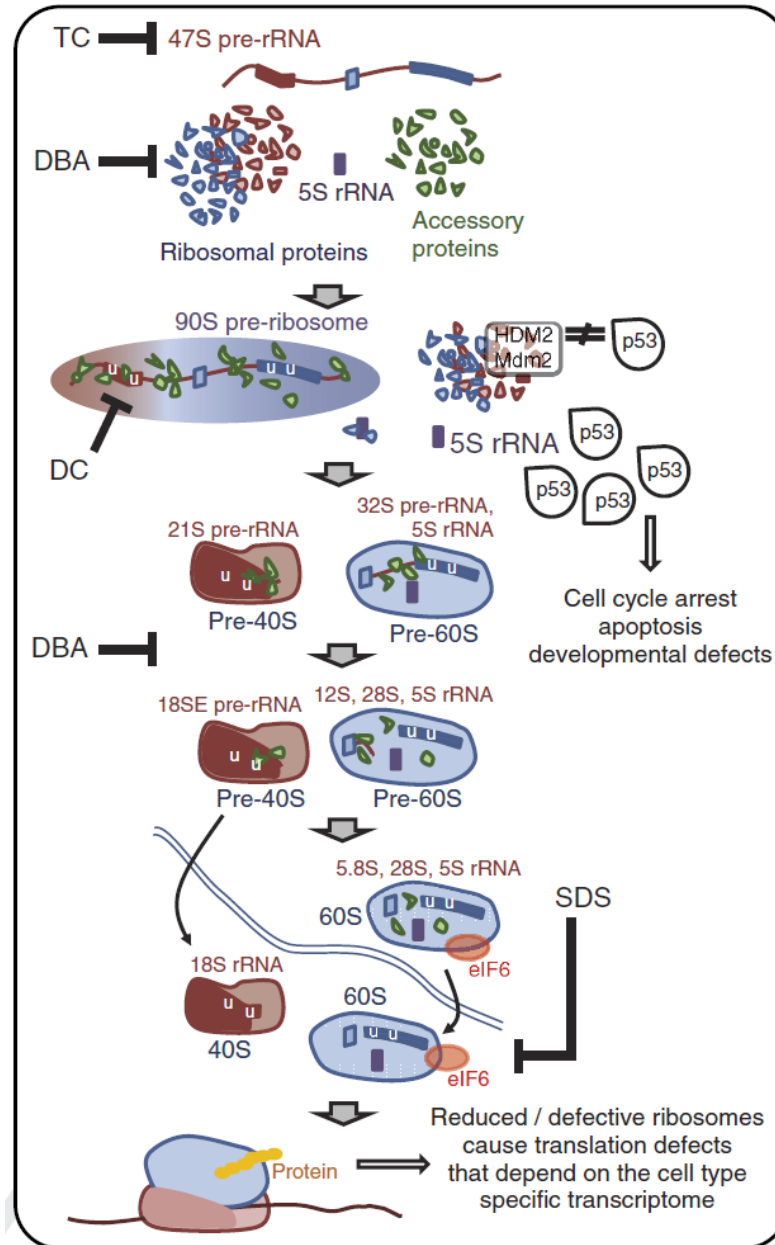


Diamond Blackfan Anemie

- Omdat er heel veel rode bloedcellen aangemaakt moeten worden, en heel veel hemoglobine eiwitten.
- Rode bloedcelontwikkeling is heel gevoelig voor p53 activatie

MAAR

Ribosomopathie



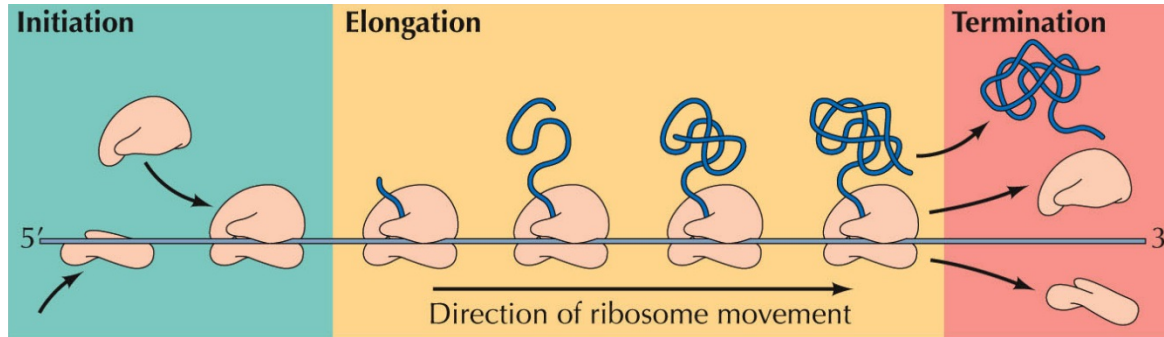
Treacher Collins

Diamond Blackfan Anemia

Dyskeratosis Congenita

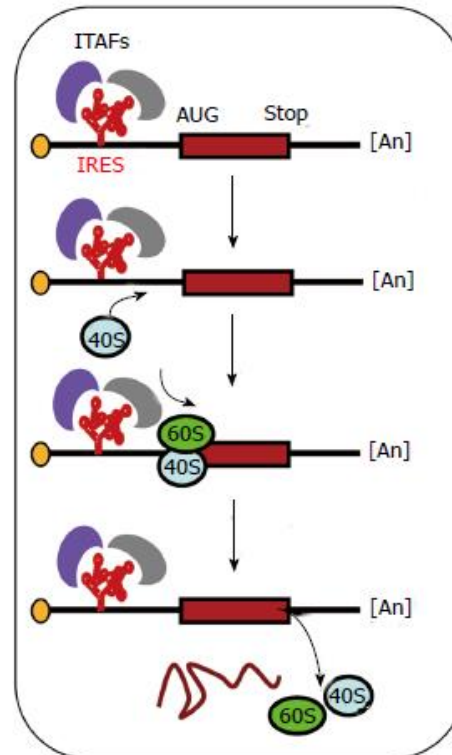
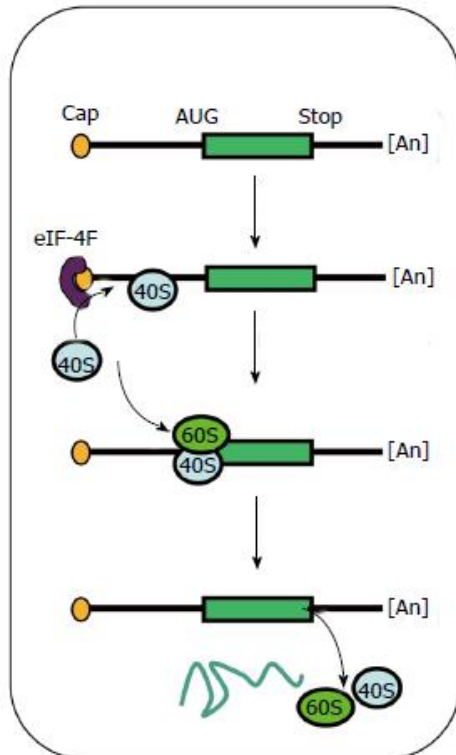
Shwachman Diamond Syndrome

Ribosomen vertalen mRNA selectief



Start aan het uiteinde

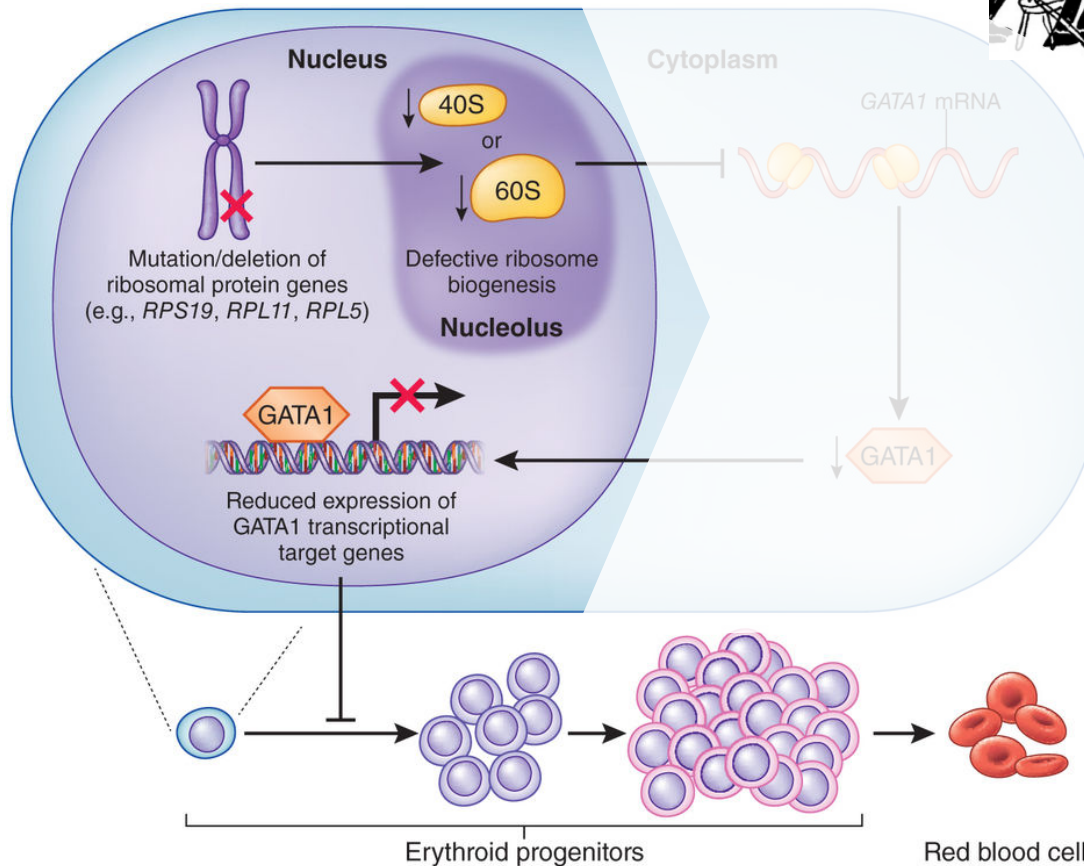
Interne start



RNA en eiwit dat zowel specifiek en essentieel is voor rode bloedcellen.

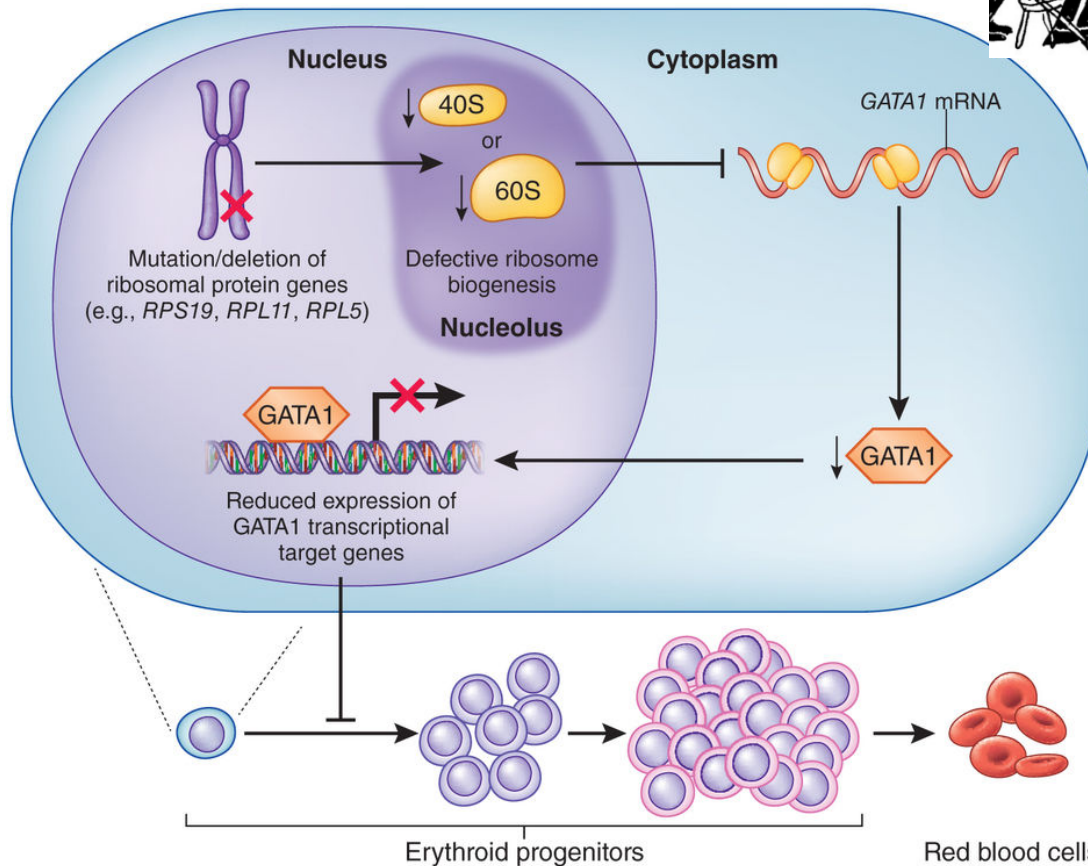
Ribosomen vertalen mRNA selectief

GATA1 is een key transcriptiefactor in rode bloedcel ontwikkeling



DBA

Ribosomen vertalen mRNA selectief



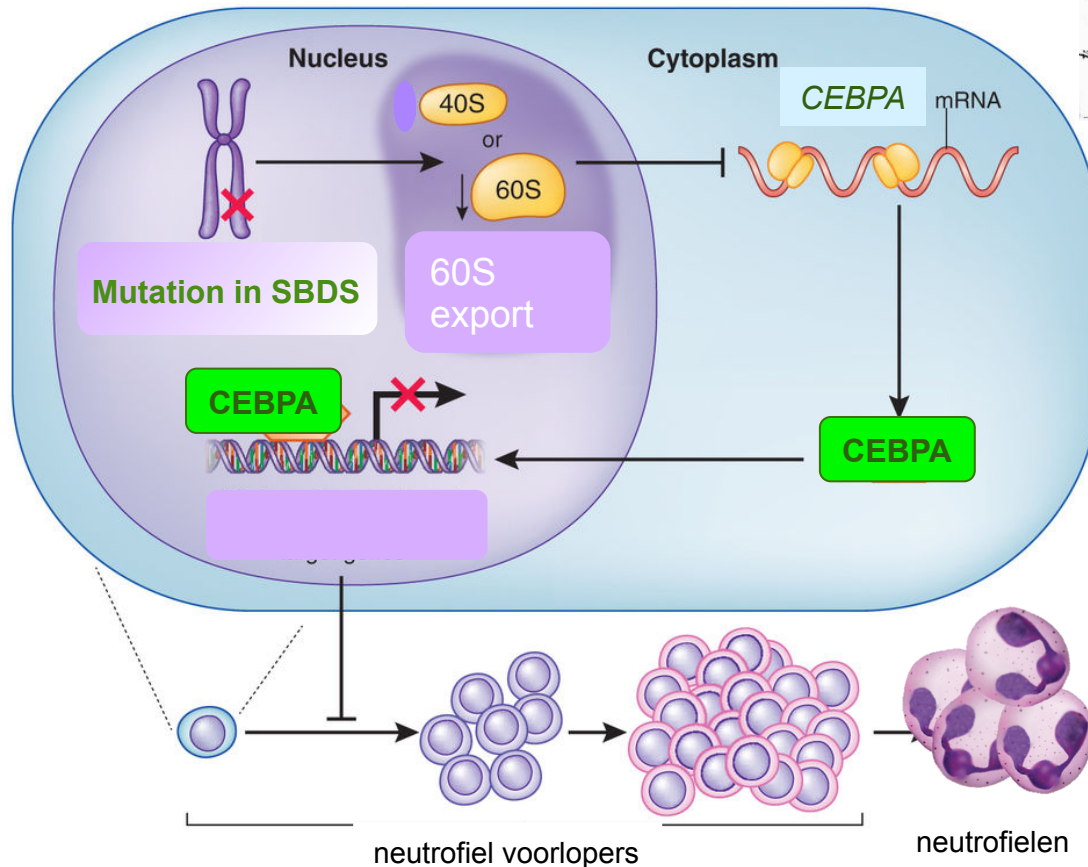
Maar ...

Is een mutatie in GATA1 daarmee ook een vorm van DBA?

DBA

Ribosomen vertalen mRNA selectief

CEBPA is key transcriptiefactor van neutrofiele granulocyten

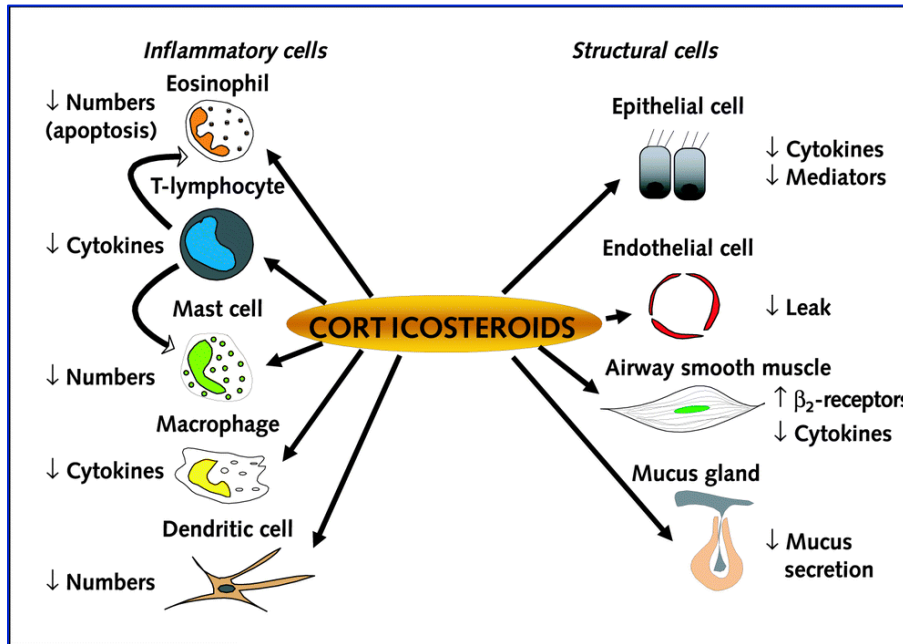


SDS

Diamond Blackfan Anemie

- Omdat er heel veel rode bloedcellen aangemaakt moeten worden, en heel veel hemoglobine eiwitten.
- Rode bloedcelontwikkeling is heel gevoelig voor p53 activation.
- Een aantal mRNAs, die specifiek van belang zijn voor rode bloedcel vorming, zijn heel gevoelig voor een 'tekort' aan ribosomen.
- DBA : minder GATA1 eiwit; SDS minder CEBPA eiwit.
mRNA structuur bepaalt gevoeligheid voor ribosomopathie

Transfusie ???

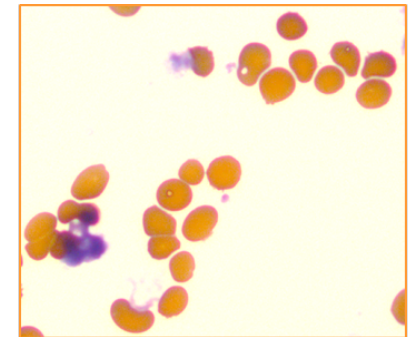
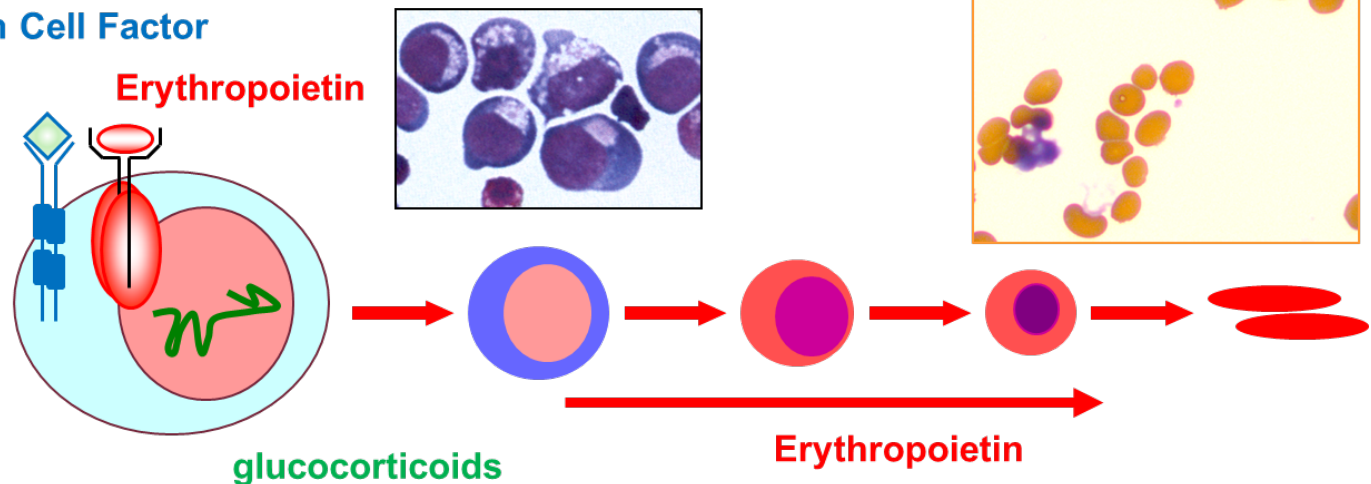


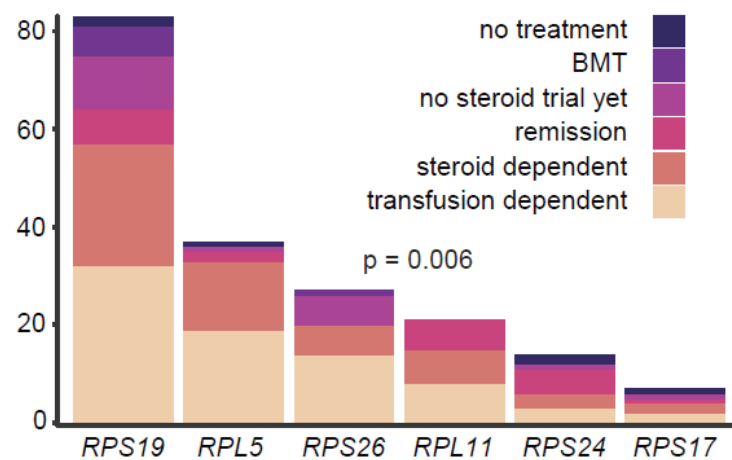
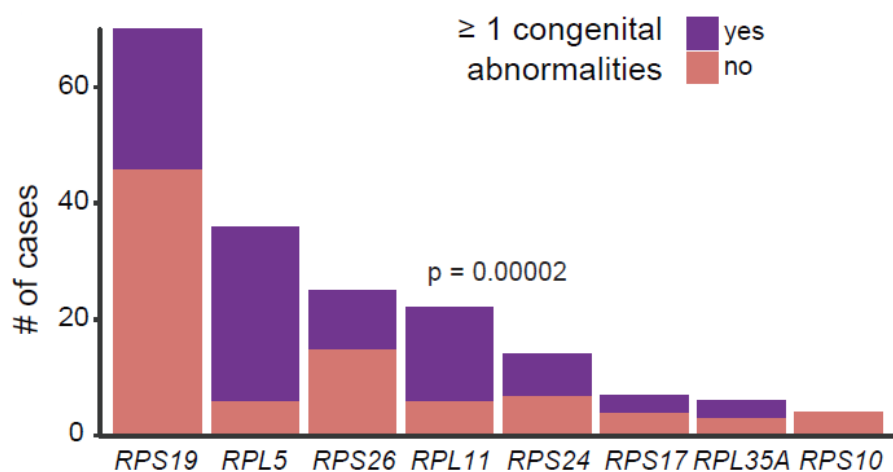
Corticosteroiden:

- Wat is het mechanisme?
- Wanneer werkt het wel, wanneer niet?
- Kan het beter, met minder bijwerking?

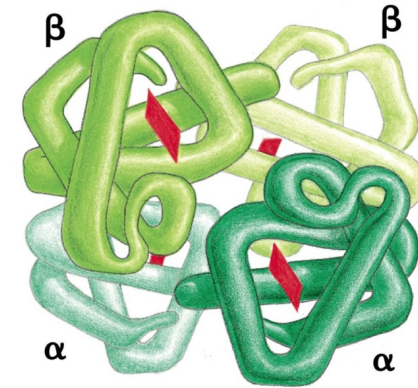
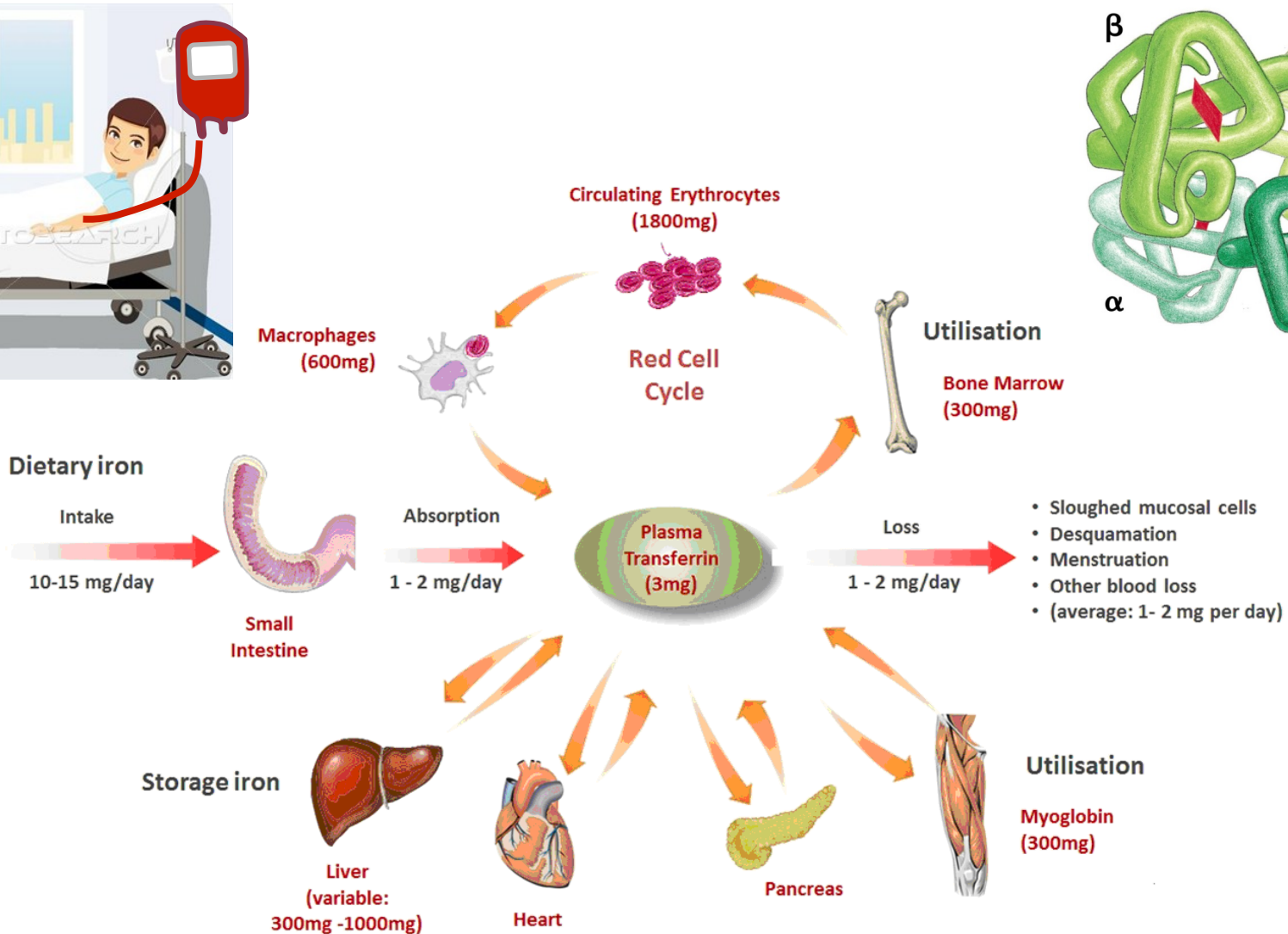
Stem Cell Factor

Erythropoietin

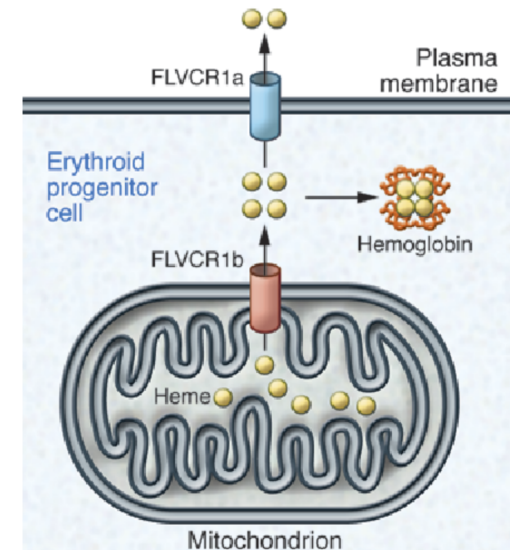
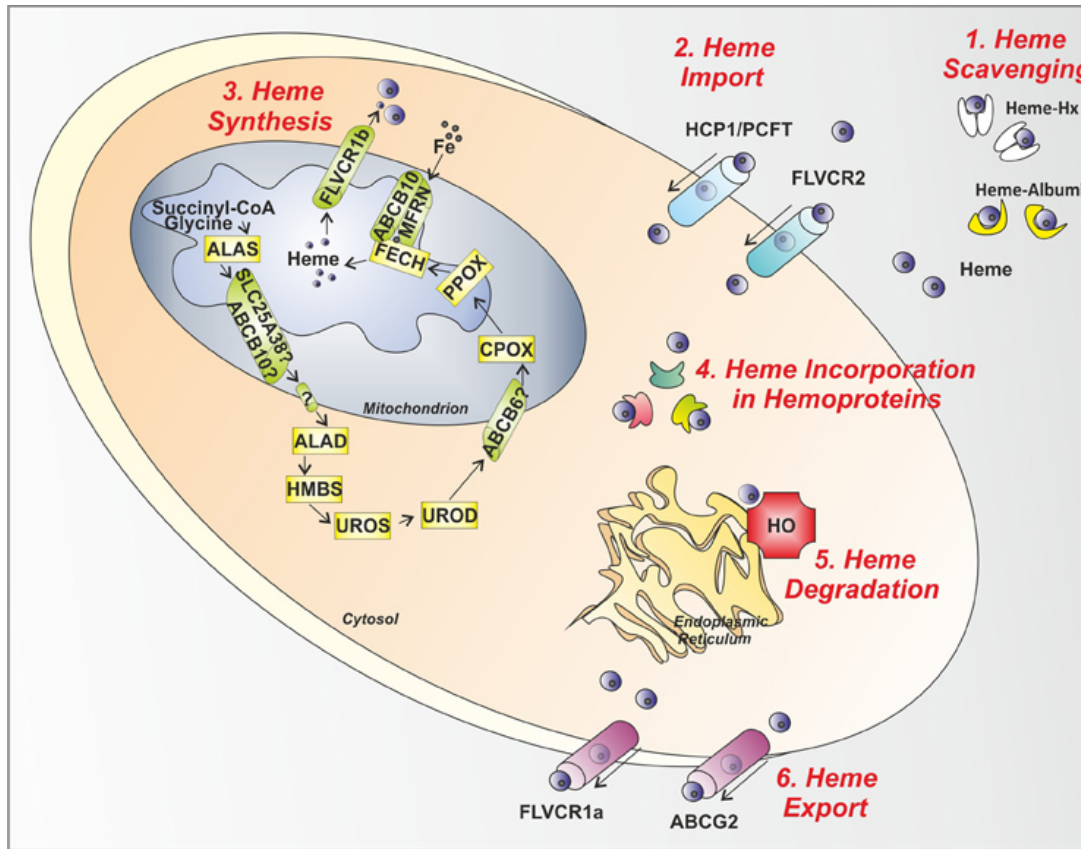




IJzerstapeling al voor bloedtransfusie



IJzerstapeling al voor bloedtransfusie




- Omdat er heel veel rode bloedcellen aangemaakt moeten worden, en heel veel hemoglobine eiwitten.
- Rode bloedcelontwikkeling is heel gevoelig voor p53 activation.
- Een aantal mRNAs, die specifiek van belang zijn voor rode bloedcel vorming, zijn heel gevoelig voor een 'tekort' aan ribosomen. .
- DBA : minder GATA1 eiwit; SDS minder CEBPA eiwit.
mRNA structuur bepaalt gevoeligheid voor ribosomopathie

Transfusie ???

- Kunnen we een betrouwbaar alternatief voor corticosteroiden vinden?.
- Hoe beperken we weefselschade door ijzerstapeling?

Pediatric Diamond-Blackfan anemia in the Netherlands: An overview of clinical characteristics and underlying molecular defects

Birgit van Dooijeweert¹  | C. Heleen van Ommen² | Frans J. Smiers³ | Rienk Y. J. Tamminga⁴ | Maroeska W. te Loo⁵ | Albertine E. Donker⁶ | Marjolein Peters⁷ | Bernd Granzen⁸ | Hans J. J. P. Gille⁹ | Marc B. Bierings¹ | Alyson W. MacInnes¹⁰ | Marije Bartels¹

- 44 kinderen (0-19j)
- 56% congenitale defecten
- 61 % moleculaire diagnose
- 30% transfusie afhankelijk
- 25% geen behandeling
- 14% SCT



25 countries. One disease.

The DBA Symposium, June 10-12.

Organisers:

Alyson MacInnes

Marije Bartels

Marieke von Lindern

globalbridges2019@gmail.com