



Mijelodisplastični sindrom – nove spoznaje i „stara“ morfologija

Myelodysplastic syndromes – new discoveries and an “old” morphology

Gordana Kaić¹, Biljana Jelić Puškarić¹, Marina Pažur¹, Mia Šunjić Stakor¹, Slobodanka Ostojčić Kolonić^{2,3,✉},
Delfa Radić Krišto^{2,4}, Marko Martinović², Ika Kardum-Skelin^{1,3}

¹Zavod za kliničku citologiju i citogenetiku, KB Merkur, Zagreb

²Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Osijek

Deskriptori

MIJELODISPLASTIČNI SINDROMI – genetika, patologija;
ERITROPOEZA – genetika; MUTACIJA; KROMOSOMSKE
ABERACIJE; HUMANI KROMOSOMI, PAR 5 – genetika;
KROMOSOMSKA DELECIJA; RIBOSOMALNI PROTEINI
– genetika; RIBONUKLEOPROTEINI – genetika;
ČIMBENICI SPAJANJA RNK – genetika; FENOTIP

Descriptors

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES – genetics, pathology;
ERYTHROPOIESIS – genetics; MUTATION; CHROMOSOME
ABERRATIONS; CHROMOSOMES, HUMAN, PAIR 5
– genetics; CHROMOSOME DELETION; RIBOSOMAL
PROTEINS – genetics; RIBONUCLEOPROTEINS – genetics;
RNA SPLICING FACTORS – genetics; PHENOTYPE

SAŽETAK. Mijelodisplastični sindrom heterogena je grupa bolesti koje dijele neka klinička i morfološka obilježja. Uzrok im je nepoznat. Budući da brz razvoj molekularne genetike omogućuje uvid u uzročne genske aberacije, danas se mogu odrediti neki patogenetski mehanizmi u nastanku mijelodisplastičnog sindroma. U ovom radu pokušat ćemo objasniti neka otkrića u tom području i njihovu vezu s citomorfološkim obilježjima, fenotipom mijelodisplastičnog sindroma.

SUMMARY. Myelodysplastic syndromes (MDS) are a heterogenous group of diseases sharing some clinical and morphological features. Their cause is unknown. Since the rapid development of molecular genetics allows an insight into underlying genetic aberrations, today it is possible to determine some pathogenetic mechanisms in MDS. In this presentation we would like to explain some of the discoveries in this area and their connection to the myelodysplastic phenotype as seen in everyday cytomorphology work.

Mijelodisplastični sindrom (MDS) čini nekoliko sličnih bolesti definiranih zajedničkim obilježjima – poremećenim stvaranjem i sazrijevanjem krvnih stanica u koštanoj srži, što dovodi do manjka funkcionalno sposobnih stanica u perifernoj krvi uz manju ili veću vjerojatnost progresije u akutnu leukemiju. U skladu s time osnovni dijagnostički kriteriji jesu postojanje jedne ili više citopenija, displastične morfološke promjene na jednoj ili više hematopoetskih loza i eventualna prisutnost nezrelih stanica, blasta, u koštanoj srži i perifernoj krvi te citogenetički dokazane, kromosomske abnormalnosti karakteristične za MDS.^{1–3}

Uzrok je mijelodisplazije nepoznat, a u svim definicijama govori se o „klonskoj bolesti matične hematopoetske stanice“. Unatoč napretku znanosti biološki mehanizmi u podlozi MDS-a i dalje su nerazjašnjeni te se intenzivno istražuju. U ovom članku ukratko ćemo iznijeti pregled aktualnih hipoteza i onoga što se danas zna o nastanku tog sindroma te pokušati objasniti dva dobro poznata citomorfološka obilježja MDS-a u svjetlu novih spoznaja.

Rasprava

Većinu MDS-a čine slučajevi *de novo*, čak 85 – 90% svih bolesnika, dok sekundarni, najčešće postterapijski

slučajevi čine 10 – 15%. Starenje organizma najvažniji je rizični čimbenik za razvoj primarnog MDS-a, a incidencija raste sa životnom dobi.⁴ Pretpostavlja se da se tijekom života starenjem ili drugim nepovoljnim okolnostima ili genskim učincima iscrpljuju zaštitni mehanizmi koji nas štite od genskih grešaka u hematopoetskoj matičnoj stanici. Poremećaji koji nastaju nedovoljni su da bi prouzročili njezinu smrt i abnormalni klon opstaje na životu. U povoljnijem kontekstu vjerojatno se dodatno aktiviraju neki kompenzirajući mehanizmi različita raspona djelotvornosti, čime se može objasniti postojanje identičnih genskih grešaka kod starije populacije bez znakova bolesti i kod oboljelih od različitih mijelodisplastičnih entiteta. Nepovoljan kontekst vjerojatno dopušta gomilanje abnormalnosti, što vodi množenju nezrelih stanica i smrtnom ishodu.⁵

Već dugo se zna da su u pozadini MDS-a genske alteracije, ali tek danas shvaćamo da one nastaju na nekoliko različitih nivoa, detektibilnih na mikroskopskoj razini (citogenetička analiza kromosomskih ano-

✉ Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Slobodanka Ostojčić Kolonić, Zavod za hematologiju,
Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, I. Zajca 19, 10000 Zagreb;
e-mail: ostojcic@net.hr

Primljeno 6. svibnja 2019., prihvaćeno 1. srpnja 2019.

malija) i submikroskopskoj razini (molekularna analiza genskih i epigenetičkih promjena te promjena RNK).⁶ Iako je nalaz konvencionalne citogenetike ključan u dijagnozi, klasifikaciji i prognozi MDS-a, u više od polovice slučajeva *de novo* ne nalazimo morfološki detektibilne anomalije broja i izgleda kromosoma. Ako postoje, citogenetičke aberacije u MDS-u uglavnom su parcijalni ili kompletni gubitak kromosoma, rjeđe njihov višak. Među učestalijim greškama, prognostički vrlo nepovoljnima, jesu oštećenja kromosoma 7. Čest je i gubitak, odnosno delecija dugog kraka kromosoma 5 (5q-), bilo da se pojavljuje samostalno ili, češće, u kombinacijama s drugim defektima. Patogenetska veza brojčanih i strukturnih promjena kromosoma s razvojem MDS-a nejasna je, a pretpostavlja se da je u delecijama i monosomijama ključni mehanizam haploinsuficijencija.⁶

Haploinsuficijencija gena nastaje kad diploidni organizam ima samo jednu funkcionalnu kopiju gena. Druga mu je kopija inaktivirana gubitkom genskog materijala ili mutacijom. Preostala funkcionalna kopija nije dovoljna za npr., produkciju proteina pa nastupaju poremećaj ili bolest. Haploinsuficijentni geni u MDS-u uglavnom su slabo istraženi i tek se trebaju utvrditi.⁶

Komplementarnom primjenom novih tehnologija molekularne dijagnostike danas su u više od 70% bolesnika s MDS-om dokazane mutacije brojnih gena. Međutim, te mutacije nisu sve jednako važne. Često nisu specifične, a većina ima malenu incidenciju. Samo mali dio tih mutacija zajednički je velikom broju bolesnika, odnosno, učestalo se javljaju. Geni zahvaćeni takvim greškama odgovorni su za ključne stanične procese, a uzročne mutacije nazivaju se pogonske (engl. *driver*) mutacije. One stanici u kojoj nastaju daju selektivnu prednost rasta (npr., zbog povećane otpornosti na apoptozu). Pri dijagnozi bolesnici obično imaju dvije do tri onkogene, pogonske mutacije i stotine usputnih (engl. *passenger*) mutacija. Usputne mutacije, za razliku od pogonskih, nemaju ni direktni ni indirektni utjecaj na selektivni rast klona.

Oko polovice bolesnika ima pogonsku mutaciju jednog od gena za spajanje RNK (engl. *splicing factors* – SF), najčešće *SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2* i *ZRSR2*. Te su mutacije međusobno isključive.⁷ Pretpostavlja se da se mutacije gena koji pripadaju istom biološkom putu ne pojavljuju zajedno jer to ne donosi dodatnu prednost rasta ili stanica ne može preživjeti takve mutacije.

Otprilike isto toliko bolesnika nosi i mutacije jednog ili više gena epigenetičke regulacije (ER), najčešće *TET2*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2* i *IDH1/2*. U dijelu slučajeva mutacije gena SF-a i ER-a preklapaju se pa oko četvrtina bolesnika ima obje vrste mutacija. Brojni drugi geni mogu biti komutirani s genima SF-a i ER-a, a u oko 15% bolesnika takve mutacije nastaju samo-

stalno. To su obično geni transkripcijskih faktora (*RUNX1*, *ETV6*, *PHF6*, *GATA2*), kinaznih signalnih putova (*NRAS*, *KRAS*, *JAK2*, *CBL*), geni za reparaciju DNK i drugi. Bolesnici s mutacijom gena *TP53* obično imaju manje suradnih mutacija, a umjesto toga imaju brojne kromosomske abnormalnosti, uključujući kompleksni kariotip. Samo mali dio bolesnika, njih oko 5%, nema dokazanih mutacija ni abnormalnosti kariograma.⁸

Današnje shvaćanje patofiziologije mijelodisplazije

Danas se smatra da je prvi korak u patogenezi MDS-a nastanak temeljne, pogonske mutacije u nezreloj hematopoetskoj matičnoj stanici koja ima sposobnost samoobnavljanja. Ta pogonska mutacija, koja tipično zahvaća gene SF-a ili ER-a, osigurava dominaciju i klonsku ekspanziju stanici u kojoj nastaje. Zbog prednosti u rastu klon može postati dominantan u tijelu. Na kraju, sve hematopoetske stanice potječu od njega i sadržavaju iste temeljne pogonske mutacije, kao i iste usputne mutacije.⁸

Razvoj kliničke bolesti može i ne mora nalagati dodatne, suradničke mutacije, a uzrokovan je abnormalnom proliferacijom, diferencijacijom i/ili defektnom maturacijom klonskih hematopoetskih progenitora i prekursora i/ili prekomjernom apoptozom. To vodi u displaziju, neefektivnu hematopoezu i periferne citopenije. Međutim, određene kombinacije dodatno mutiranih gena mogu čak rezultirati leukocitozom i trombocitozom.

Stjecanje supklonskih pogonskih mutacija, najčešće u genima zaduženima za modifikaciju kromatina, regulaciju transkripcije i stanično signaliziranje, vodi do subpopulacija matičnih stanica s još jače oštećenim diferencijacijsko-maturacijskim kapacitetom. Rezultat toga jest progresivni porast nezrelih stanica, blasta, u koštanoj srži i perifernoj krvi. To stanje nije monoklonsko u užem smislu riječi, prije je mozaično, sastavljeno od različitih klonova/genoma s različitim setovima somatskih mutacija.⁸

Koji je biološki učinak najučestalijih genskih grešaka u MDS-u?

Sinteza bjelančevina presudan je, vrlo složeno reguliran biološki proces. Greške u tom procesu mogu rezultirati produktima koji su kvalitativno i kvantitativno različiti od potrebnih. Mutacije i defekti koji se javljaju rano u MDS-u zahvaćaju upravo temeljne segmente biosinteze bjelančevina – transkripciju, translaciju i sintezu.

Geni ER-a modificiraju DNK i histone pri transkripciji, a njihove mutacije dovode do hipermetilacije gena koji su ključni za regulaciju staničnog ciklusa, apoptozu i tumorsku supresiju, što rezultira utišavanjem njihove ekspresije.^{8,9}

Transkript gena, odnosno glasnički RNK (mRNK) koji napušta jezgru podliježe modifikacijama, uključujući izrezivanje nekodirajućih regija. Kodirajuće regije ponovo se spajaju i tvore zreli mRNK. Te procese reguliraju geni SF-a, a njihove mutacije rezultiraju aberantnim spajanjem kodirajućih dijelova i, posljedično, raznim, funkcionalno različitim varijantama zrelog mRNK.⁹ Biološki mehanizmi koji povezuju te mutacije SF-a s transformacijom stanica i leukemogenezom nepoznati su.⁷

U fazi translacije zreli mRNK dekodira na ribosomima da bi se sintetizirao odgovarajući protein. Ribosomski proteini zajedno s ribosomskim RNK (rRNK) čine ribosome. U čestoj kromosomskoj grešci, del (5q), zbog haploinsuficijencije gena za ribosomski protein S14 (*RPS14*) dolazi do aberantne biogeneze ribosoma.^{10,11}

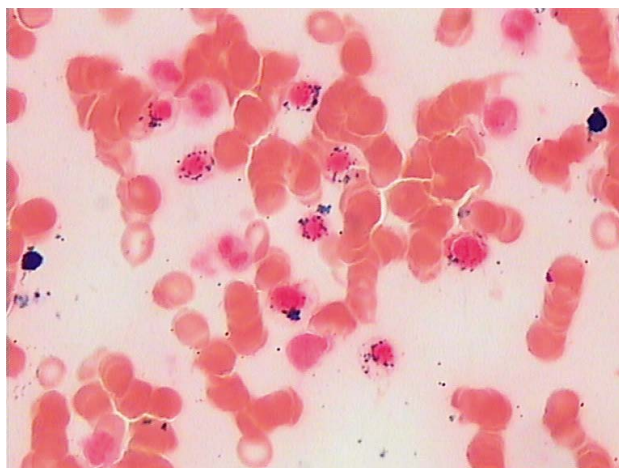
Nameće se pitanje je li moguće povući poveznicu između mutiranih gena – genotipa i vidljivog efekta njegova izražaja – fenotipa, odnosno morfoloških obilježja mijelodisplazije, diseritropoeze, disgranulopoeze i distrombopoeze. Nažalost, taj odnos najčešće nije pravocrtan. Iste genske lezije mogu imati potpuno različite fenotipove, a isti fenotip može biti produkt mutacija različitih gena.¹²

Za razumijevanje patogenetskih mehanizama koji dovode do određenog fenotipa nije dovoljno poznavati primarnu sekvenciju gena, već i njegovu funkciju. Iako je danas sekvenciran cjelokupni ljudski genom, funkcija mnogih gena i dalje je nepoznata.⁹ Intenzivan znanstveni rad posljednjih godina rezultirao je otkrićima koja povezuju neka dobro poznata morfološka obilježja mijelodisplazije s određenim genskim greškama.

Mutacija *SF3B1*

Jedna od morfoloških značajka diseritropoeze jest stvaranje prstenastih (engl. *ring*) sideroblasta. Oni su prekursori eritrocita s abnormalnim metabolizmom staničnog željeza. Normalno se u koštanoj srži nalazi 20 – 60% sideroblasta, eritroblasta u kojima se citokemijskim bojenjem za dokazivanje željeza prikažu 1 – 2 sitna, plava zrnca u citoplazmi. Ta su zrnca endosomi u kojima se nalazi višak željeza koje nije iskorišteno za sintezu hema, tzv. siderosomi ili citosolni feritin. Prstenasti sideroblasti (slika 1.) imaju najmanje 5 siderotičnih granula koje zauzimaju najmanje trećinu opsega jezgre,¹³ a željezo im je, za razliku od normalnih sideroblasta, akumulirano u mitohondrijima kao tzv. mitohondrijski feritin.

Danas se zna da se svakako najčešća mutacija gena SF-a, mutacija *SF3B1*, može povezati s nastankom prstenastih sideroblasta. Ta je povezanost veoma jaka – mutacija ima pozitivnu prediktivnu vrijednost od 97,7% za fenotip. Nedostatak prstenastih sideroblasta



SLIKA 1. PRSTENASTI SIDEROBLASTI, PREKURSORI ERITROCITA S ABNORMALNOM DISTRIBUCIJOM ŽELJEZA U CITOPLAZMI (RAZMAZ KOŠTANE SRŽI, CITOKEMIJSKO BOJENJE NA ŽELJEZO, × 1000)

FIGURE 1. RING SIDEROBLASTS, ERYTHROCYTE PRECURSORS WITH ABNORMAL CYTOPLASMIC IRON DISTRIBUTION (BONE MARROW SMEAR, IRON STAIN, × 1000)

ima negativnu prediktivnu vrijednost od 97,8% za mutaciju *SF3B1*.^{7,14}

Nejasno je na koji način mutirani gen *SF3B1* uzrokuje stvaranje prstenastog sideroblasta. Taj defekt očito proizvodi abnormalnu ekspresiju gena uključenih u sintezu hemoglobina i transport željeza.¹⁵ U tijeku su istraživanja, a kandidat je *ABCB7*, gen s reduciranom ekspresijom u bolesnika koji imaju ≥ 15% prstenastih sideroblasta. Mutirani *SF3B1* rezultira reduciranom transkripcijom i abnormalnim izrezivanjem *ABCB7*, gena koji je prijeko potreban za procesiranje mitohondrijskog željeza.¹⁶ Mitohondrij je organela odgovorna za staničnu energiju, ali i za transformaciju željeza u stanično iskoristivi oblik (engl. *iron-sulfur cluster* – ISC). Nagomilavanje željeza u mitohondrijima dovodi do poremećaja metabolizma željeza, do disfunkcije mitohondrija (smanjena redukcija željeza i stvaranje ISC-a nužnih za sintezu hema), oksidativnog oštećenja i povećane apoptoze.¹⁶

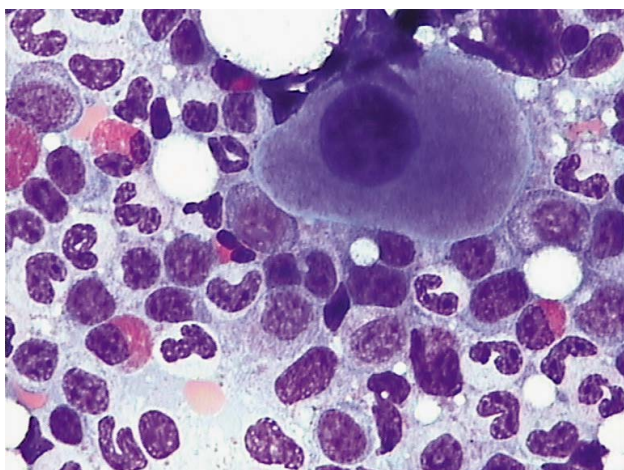
Postotak prstenastih sideroblasta u koštanoj srži pacijenata s MDS-om znatno varira, od manje od 20% do više od 90% i svakako ovisi o veličini mutiranog klona, ali to ne objašnjava potpuno takvu varijabilnost. Fenotip vjerojatno ovisi i o drugim, još nepoznatim čimbenicima.¹⁴

Rane temeljne, pokretačke mutacije gena SF-a i ER-a uvjetuju put klonske evolucije zbog ograničenja kooperativnosti supklonskih genskih lezija. Na primjer, uz mutirani *SF3B1*, dodatna mutacija gena za enzim iz porodice tirozin kinaza, Janusove kinaze 2 (*JAK2*) ili trombopoetinskog receptora (*MPL*), dovodi do trombocitose i novog fenotipa – mijelodisplastičnog sin-

droma s prstenastim sideroblastima i trombocitozom (MDS-RS-T).¹⁷

Delecija dugog kraka kromosoma 5

Izolirana delecija 5q dobro je definiran klinički sindrom makrocitne anemije, s trombocitozom ili bez nje, morfološki karakteriziran krupnim, hipolobuliranim megakariocitima, bez množenja blasta i često hipoplastičnom eritropoezom¹ (slika 2.). Hipoplastična eritropoeza još je jedna morfološka pojava koja se može pokušati razjasniti na temelju današnjih saznanja.



SLIKA 2. KARAKTERISTIČNA MORFOLOŠKA SLIKA SINDROMA 5Q-, ERITROBLASTOPENIJA I MEGAKARIOCIT S KRUPNOM, HIPOLOBULIRANOM JEZGROM (RAZMAZ KOŠTANE SRŽI, MGG, × 1000)

FIGURE 2. CHARACTERISTIC MORPHOLOGY OF 5Q- SYNDROME, ERYTHROBLASTOPENIA AND LARGE, HIPOLOBULATED MEGAKARYOCYTE (BONE MARROW SMEAR, MGG, × 1000)

Gubitkom dugog kraka kromosoma 5 dolazi do gubitka genskog materijala smještenog u tom području. Neke regije kromosoma 5 gube se češće od drugih (npr., 5q32–33). To su tzv. CDR-i (engl. *commonly deleted regions*).¹⁸ Iz tog se područja izgubi niz gena, ali vjerojatno je funkcija većine njih održana zbog prisutnosti drugoga, zdravog kromosoma. Ako su za funkciju potrebna oba alela, gubitkom ili inaktivacijom gena na jednom kromosomu dolazi do haploinsuficijencije. Danas se smatra da je haploinsuficijencija gena *RPS14* patogenetska osnova inefektivne eritropoeze i anemije u sindromu 5q-¹⁰ a haploinsuficijencija gena *miRNK* (*miR-145* i *miR-146a*) odgovorna za poremećaj u megakariopoezi i trombocitozu koja je katkad također obilježje ovog sindroma.¹¹

RPS14 nuždan je u stvaranju podjedinice ribosoma 40S te radi haploinsuficijencije tog gena dolazi do aberantne biogeneze ribosoma i smanjenja ukupne sintetske aktivnosti hematopoetskih matičnih stanica.¹⁹ Osim toga, smatra se da dolazi do aktivacije p53, što vodi do

povećane apoptoze i izolirane inefektivne eritropoeze. Analogni mehanizmi supresije sazrijevanja eritropoeze dokazani su u nasljednim oblicima izolirane aplazije crvene loze (engl. *pure red cell aplasia* – PRCA). PRCA je rijetko stanje gdje maturacijski arest nastupa u ranoj fazi eritropoeze. U stečenoj je formi idiopatska ili sekundarna zbog parvovirusne infekcije, nekih lijekova, imunskih poremećaja ili neoplazije. U kongenitalnom obliku PRCA-e, Diamond-Blackfanovoj anemiji (DBA), kod većine bolesnika dokazani su defekti gena koji kodiraju ribosomske proteine, najčešće haploinsuficijencija *RPS19*. Zbog aberantne biogeneze ribosoma DBA se smatra ribosomopatijom, a analogno tomu i sindrom 5q-, za koji drže da je stečeni oblik DBA.²⁰

Još nije sasvim jasno zašto poremećena sinteza ribosoma pogađa uglavnom eritropoezu. Pretpostavlja se da je vrlo osjetljiva na aktivaciju tumorskog supresora p53, staničnog mehanizma zaštite od stresa, uključujući oštećenje DNK. Efekt p53 ovisi o vrsti zahvaćenog RP-a (*RPS19* djeluje uglavnom na proliferaciju i stanični arest, drugi na diferencijaciju i apoptozu).²¹

Alternativna hipoteza o selektivnoj osjetljivosti eritropoeze govori o neravnoteži stvaranja hema i globina. Eritroidni progenitori imaju sposobnost brze proliferacije koja traži visoku razinu aktivnosti ribosoma. Pogođene stanice možda ne mogu održavati traženu razinu sinteze globina, što dovodi do relativnog ekscesa slobodnog hema, toksičnog za stanice.²²

Zanimljivo je da se haploinsuficijencija *RPS14* može naći i u mnogih bolesnika s MDS-om koji nemaju kromosomsku aberaciju 5q-, vjerojatno zato što delecija toga gena može postojati neovisno o oštećenju cijelog kromosoma.²³

Zaključak

Na kraju treba naglasiti da nas poznavanje mutiranih gena i njihove funkcije približava razumijevanju bioloških mehanizama u nastanku MDS-a, katkad i razumijevanju njegova fenotipa, ali valja imati na umu da molekularna obilježja nisu dijagnostička za MDS i moraju se tumačiti samo u odgovarajućem kliničkom i morfološkom kontekstu. Stoga je morfologija, iako subjektivna, i dalje temelj dijagnostike MDS-a.

LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL i sur. (ur.). Myelodysplastic syndromes. U: WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4. izd. Lyon: IARC Press; 2008, str. 87–108.
2. Tefferi A, Vardiman JW. Myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2009;361:1872–85.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R i sur. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016;127:2391–405.

4. Natelson EA, Pyatt D. Acquired myelodysplasia or myelodysplastic syndrome: Clearing the fog. *Adv Hematol* 2013;2013:309637. DOI: 10.1155/2013/309637.
5. Bahrens A, van Deursen JM, Rudolph KL, Schumacher B. Impact of genomic damage and ageing on stem cell function. *Nat Cell Biol* 2014;16:201–7.
6. Nybakken GE, Bagg A. The genetic basis and expanding role of molecular analysis in the diagnosis, prognosis and therapeutic design for myelodysplastic syndromes. *J Mol Diagn* 2014;16:145–58.
7. Damm F, Kosmider O, Gelsi-Boyer V i sur. Mutations affecting mRNA splicing define distinct clinical phenotypes and correlate with patient outcome in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;119:3211–8.
8. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. The genetic basis of myelodysplasia and its clinical relevance. *Blood* 2013;122:4021–34.
9. Gutmacher AE, Collins FS. Genomic medicine - a primer. *N Engl J Med* 2002;347:1512–20.
10. Ebert BL, Pretz J, Bosco J i sur. Identification of RPS14 as a 5q- syndrome gene by RNA interference screen. *Nature* 2008;451:335–9.
11. Boulwood J, Pellagatti A, McKenzie AN, Wainscoat JS. Advances in the 5q- syndrome. *Blood* 2010;116:5803–11.
12. Prasun P, Pradhan M, Agarwal S. One gene, many phenotypes. *J Postgrad Med* 2007;53:257–61.
13. Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J i sur. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008;93(11):1712–7.
14. Cazzola M, Rossi M, Malcovati L. Biologic and clinical significance of somatic mutations of SF3B1 in myeloid and lymphoid neoplasms. *Blood* 2013;121:260–9.
15. Conte S, Katayama S, Vesterlund L i sur. Aberrant splicing of genes involved in haemoglobin synthesis and impaired terminal erythroid maturation in SF3B1 mutated refractory anaemia with ring sideroblasts. *Br J Haematol* 2015;171(4):478–90.
16. Nikpour M, Scharenberg C, Liu A i sur. The transporter ABCB7 is a mediator of the phenotype of acquired refractory anemia with ring sideroblasts. *Leukemia* 2013;27(4):889–96.
17. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L i sur. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2013;122(22):3616–27.
18. Boulwood J, Fidler C, Strickson AJ i sur. Narrowing and genomic annotation of the commonly deleted region of the 5q- syndrome. *Blood* 2002;99:4638–41.
19. Pellagatti A, Hellstrom-Lindberg E, Giagounidis A i sur. Haploinsufficiency of RPS14 in 5q- syndrome is associated with deregulation of ribosomal- and translation-related genes. *Br J Haematol* 2008;142(1):57–64.
20. Sjögren SE, Flygare J. Progress towards mechanism-based treatment for Diamond-Blackfan anemia. *Sci W J* 2012;2012:184362. DOI: 10.1100/2012/184362.
21. Dutt S, Narla A, Lin K i sur. Haploinsufficiency for ribosomal protein genes causes selective activation of p53 in human erythroid progenitor cells. *Blood* 2011;117:2567–76.
22. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood* 2010;115:3196–205.
23. Czibere A, Bruns I, Junge B i sur. Low RPS14 expression is common in myelodysplastic syndromes without 5q- aberration and defines a subgroup of patients with prolonged survival. *Hematologica* 2009;94(10):1453–5.