

<https://vector.childrenshospital.org/2018/12/diamond-blackfan-anemia-genetic-causes/>

**Posted on December 14, 2018 Boston Children's Hospital's
vertaling Google Translate**

Na 80 jaar komen genetische oorzaken van bloedarmoede door Diamond-Blackfan in zicht

In 1938 beschreven Louis K. Diamond, MD, en Kenneth Blackfan, MD, in het Boston Children's Hospital een ernstige aangeboren bloedarmoede die zij 'hypoplastic' (letterlijk 'onderontwikkeld') noemden vanwege het onvermogen van het beenmerg om volwassen, functionerend rood te produceren bloedcellen. Tachtig jaar later komt de meervoudige genetische oorsprong van deze zeer zeldzame ziekte, nu bekend als Diamond-Blackfan-anemie, of DBA, eindelijk in zicht.

De grootste studie tot nu toe, onlangs gepubliceerd in het American Journal of Human Genetics, werpt zoveel vragen op als het antwoord. Maar in de tussentijd biedt het een genetische verklaring voor bijna 80 procent van de patiënten.

Een van hen, de 5-jarige Jack Farwell, kwam recent naar het Dana-Farber / Boston Centrum voor kinderkanker en bloedziekten voor een bloedtransfusie. Zoals altijd voor een transfusie was hij bleek en moe, maar ook opgewekt en praatgraag, terwijl hij Pinchy Mars en Red Claw, zijn opgezette krabben, liet zien.

Jack werd te vroeg geboren in slechts 27 weken. Artsen in de NICU merkten dat zijn hemoglobine laag was, wat betekent dat hij heel weinig rode bloedcellen had. Ondanks het feit dat hij een bloedtransfusie had, was de hemoglobine van Jack binnen een paar weken weer naar beneden.

Meerdere transfusies later had Jack een beenmergbiopsie. Het gaf aan dat hij weinig precursoren voor rode bloedcellen had, het kenmerk van DBA, en zou voor onbepaalde tijd maandelijks transfusies nodig hebben om zijn rode bloedcellen aan te vullen. Omdat de transfusies uiteindelijk leiden tot ijzerstapeling, stelden zijn artsen ijzerchelators voor. Ze installeerden ook een poort om het inbrengen van de naald gemakkelijker te maken.

"Ze moesten een IV-specialist binnenbrengen, hij was zo klein en zijn aders waren zo gepikt", zegt Lee Farwell, de moeder van Jack. "De haven heeft geholpen."

Vijay Sankaran, MD, PhD, in het hematologieprogramma van het Dana-Farber / Boston Centrum voor kinderkanker en bloedziekten, controleert de vitale eigenschappen van Jack. Ze bespreken een andere van Jack's huidige interesses: botten.

"Weet je wat er in de botten gebeurt?" Vraagt Sankaran. "Er wordt bloed geproduceerd."

Onderzoek naar DBA-genetica Gazda (MICHAEL GODERRE)

Twintig jaar geleden begon Hanna Gazda, MD, PhD, op het pad om uitgebreid naar de genetica van DBA te kijken. Haar doel was om de oorzaken ervan beter te begrijpen, zodat betere behandelingen konden worden ontwikkeld. Anders dan levenslange transfusies, is de belangrijkste behandeling steroïden, maar ongeveer de helft van de patiënten, waaronder Jack, hebben geen baat en steroïden kunnen vervelende bijwerkingen veroorzaken.

Op dat moment was slechts één DBA-gerelateerd gen bekend. Gazda begon patiënten te verzamelen met de aandoening in haar geboorteland Polen, terwijl ze aan de medische universiteit van Warschau zat. Ze ging verder nadat ze in 2010 een eigen laboratorium had opgericht in het Boston Children's Hospital, onderdeel van de afdeling Genetics and Genomics en het Manton Center for Orphan Disease Research.

Met steun van haar mentoren Colin Sieff, MB, BCh van het Dana-Farber / Boston Children's hematology-programma en Alan Beggs, PhD, directeur van het Manton Center, identificeerde Gazda 10 extra DBA-genen. Dat gaf een aanwijzing: zoals het eerste geïdentificeerde gen, coderen alle genen voor eiwitten die de ribosomen vormen, de cellulaire organellen die zelf eiwitten bouwen.

"We hebben veel ribosomale eiwitgenen gesequenced en hebben gezocht naar grote chromosomale deleties en we konden mutaties vinden voor ongeveer 60 procent van de patiënten", zegt Gazda. "We hebben bevestigd dat het een ribosomale ziekte is."

Maar er bleef een mysterie over. Ribosomen zitten in vrijwel al onze cellen en ze maken veel verschillende eiwitten. Wat hebben ze specifiek met rode bloedcellen te maken? Waarom worden andere soorten cellen niet beïnvloed in DBA?

Een ander mysterie: waarom werken steroïden zoals cortisone vaak in DBA? Ze werden voor het eerst geprobeerd in de jaren 1960, een laatste sloeg maatregel in een tijd dat steroïden werden geprobeerd voor vele ziekten.

"Plots kunnen deze patiënten rode bloedcellen maken", vertelt David Nathan, MD, emeritus voorzitter van het Dana-Farber Cancer Institute, die een groot deel van zijn carrière aan DBA heeft besteed. "Dat was verrassend. De vraag was, waarom? "

Verbind de stippen met GATA1

Gazda ontmoette Sankaran kort na aankomst bij Boston Children's. Hij stelde voor om samen te werken, gezien de interesse van zijn groep in het gebruik van opkomende genomische benaderingen zoals whole-exome-sequencing. Tegen die tijd had Gazda, met de hulp van vele medewerkers, monsters verzameld van 472 gezinnen uit Europa, de VS en elders. Samen worden ze geacht een kwart tot een derde van alle mensen met DBA te vertegenwoordigen.

De toegevoegde genetische kracht maakte nieuwe inzichten mogelijk. In 2012 vonden Gazda en Sankaran de eerste niet-ribosomale DBA-mutatie, die een gen met de naam GATA1 beïnvloedde. Dit wekte hun interesse, aangezien Stuart Orkin, MD, bij Boston Children GATA1 decennia geleden geïdentificeerd had als zijnde essentieel voor precursorcellen om te differentiëren in rode bloedcellen, na de ontdekking van Nathan in 1978 dat DBA wordt veroorzaakt doordat deze precursors in een vroeg stadium van ontwikkeling. Toch waren er geen andere GATA1-mutaties ontdekt in DBA.

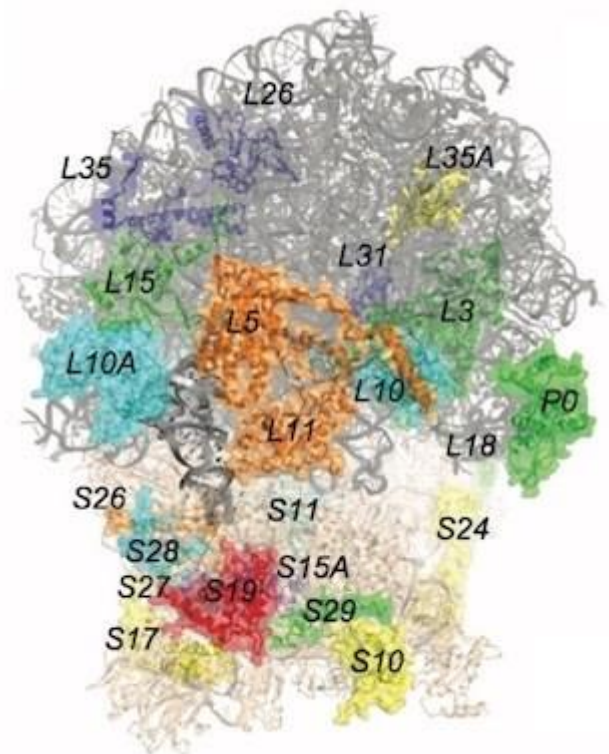
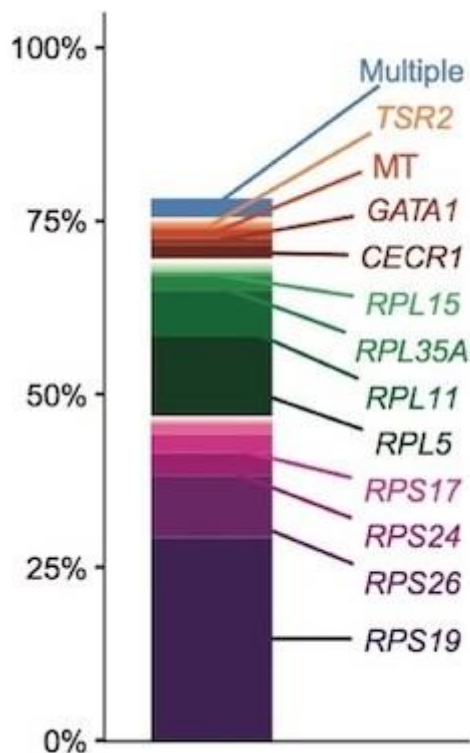
Sankaran leidde vervolgens studies, gepubliceerd in *Cel-* en *Natuurgeneeskunde*, die hielpen om de GATA1- en ribosoombevindingen samen te brengen. Samen toonden ze voor de eerste keer dat DBA-mutaties het werkelijke aantal ribosomen in bloed precursorcellen verminderen. Zonder voldoende ribosomen kunnen de voorlopers niet genoeg GATA1 produceren, dus er vormen zich nooit rijpe cellen. Andere bloedcellen - zoals bloedplaatjes, T-cellen en B-cellen - kunnen zich nog steeds ontwikkelen, omdat ze niet afhankelijk zijn van GATA1.

"Sankaran had een briljant idee - dat bepaalde berichten, ingewikkelde berichten, niet worden vertaald als je niet genoeg ribosomen hebt", zegt Nathan. "Hij liet zien dat het messenger-RNA voor GATA1 er is, maar het kan niet worden vertaald, terwijl andere berichten dat wel kunnen. Dat zorgde voor volledig nieuw denken over biologie, eiwitsynthese in het algemeen en de rol van de ribosomen in de klinische geneeskunde. "

Diamond-Blackfan-bloedarmoede: een zicht van 30.000 voet

In de nieuwe krant bieden Gazda, Sankaran en hun collega's een uitgebreide snapshot van DBA. Gebruik makend van whole exome sequencing gecombineerd met een reeks andere methoden, vonden ze een genetische diagnose voor 78 procent van hun 472 patiënten. Ze bevestigden verder de rol van ribosomale eiwitgenen, het vinden van mutaties in de 19 bekende genen (veel ontdekt door Gazda), plus zeven genen die nog niet eerder werden herkend. De studie toonde ook aan dat sommige patiënten met een DBA-diagnose feitelijk een andere ziekte hebben.

Met zo'n grote steekproef kunnen Gazda en Sankaran nu beginnen met het groeperen van de verschillende mutaties en deze matchen met symptomen. Veel patiënten met DBA hebben andere medische problemen, zoals hartproblemen, lichamelijke afwijkingen zoals gespleten lip / gehemelte en een verhoogd risico op bepaalde kankers.



Een momentopname van DBA-mutaties

Links het percentage veronderstelde causale mutaties in elk gen, in totaal 78 procent voor het cohort als geheel. Rechts de structuur van een ribosoom die de 19 bekende en 7 nieuwe genen benadrukt die gemuteerd zijn in de eiwitcomponenten. De kleurcodering geeft het aantal bekende mutaties weer: blauw (geen gevonden in dit onderzoek, maar gerapporteerd in andere studies), cyaan (1 mutatie), groen (2-3 mutaties), geel (7-15), oranje (31- 54) en rood (meer dan 100). (Niet zichtbaar vanuit deze hoek: RPS7, RPL27, RPL34 en RPL19).

De mutatie van ack, die in een van de 19 ribosomale eiwitten is, duurde ongeveer een jaar te vinden. Zijn ouders waren opgelucht om te horen dat het een spontane mutatie was, dus een van hun toekomstige kinderen zou geen risico lopen om het te erven. De mutatie vermindert ook Jack's vermogen om antilichamen te produceren, wat leidt tot meerdere ernstige infecties. Hij ontvangt nu thuis antilichaam-infusies.

"Dit gaat samen met zijn type mutatie", zegt Sankaran. "Ongeveer 40 patiënten met

vergelijkbare mutaties zijn onderzocht en veel daarvan hebben ook antilichaamvervanging nodig. We begrijpen niet precies waarom. Maar we weten nu beter welke mutaties welke functies van DBA kunnen veroorzaken. "

Het onderzoek helpt ook de "penetrantie" van DBA-mutaties te begrijpen: niet iedereen die een bekende mutatie heeft gevonden, heeft feitelijk een klinische ziekte.

"Er is een grote klinische variabiliteit", zegt Gazda. "In een familie kan er één persoon zijn met ernstige bloedarmoede en een andere persoon met lichte bloedarmoede. Dit zou kunnen leiden tot een nieuwe weg van onderzoek: sommige patiënten kunnen modifierende genen hebben die de ernst van de ziekte beïnvloeden. "

Mutaties naar een behandeling vertalen?

Ondanks de omvang en kracht van Gazda's cohort staan we nog grotendeels aan het begin. De 26 bekende ribosomale eiwitgenen vertegenwoordigen slechts ongeveer een derde van de genen die betrokken zijn bij het vormen van ribosomen. En hoewel de studie mutaties aantroef in GATA1 en een handvol andere genen, heeft 20 procent van de patiënten nog steeds geen bekende genetische oorzaak.

Tot slot, om betere behandelingen te ontwikkelen - genterapie, een medicamenteuze behandeling of iets anders om de productie van rode bloedcellen te stimuleren - moeten onderzoekers nog meer weten over de biologie van DBA.

"We kunnen geen 26 verschillende genterapie-vectoren ontwikkelen", zegt Sankaran. "We hebben een strategie nodig die zich op al deze patiënten richt. Met de ontdekking dat GATA1 een veel gebruikt downstream-mechanisme is, zouden we GATA1 kunnen reguleren. Er zijn aanwijzingen dat hierdoor de productie van rode bloedcellen wordt gestaakt, althans in vitro. "

Gent Therapie pionier David Williams, MD, PhD, president van Dana-Farber / Boston Children's, is het daar mee eens.

"Dit is een klassiek voorbeeld van hoe fundamenteel onderzoek kan leiden tot innovaties in de behandeling", zegt Williams, die tevens chief scientific officer van Boston Children is en senior VP voor onderzoek. "Bij Boston Children blinken we hierin uit en met de nieuwe kennis van het belang van GATA1 als een downstream-integrator van de pathofysiologie van DBA, kunnen we nu de behandeling van deze ziekte op een effectieve en efficiënte manier benaderen."

Gazda en Sankaran hopen door middel van whole-genome-sequencing verdere biologische inzichten te verkrijgen. In tegenstelling tot whole-exome-sequencing, sequenteert deze techniek de "niet-coderende" delen van DNA, die vaak regelaars van genen bevatten. "Het kan absoluut meer inzichten opleveren", zegt Gazda.

Zich verdiepen in steroïden

Ondertussen wil Nathan nog steeds weten waarom steroïden vaak in DBA werken. Hojun Li, MD, PhD, een behandelend arts bij Dana-Farber / Boston Children's en een collega in het lab van Harvey Lodish, PhD, bij MIT, is een van degenen die deze vraag onderzoeken. Jack vlak voor zijn maandelijkse transfusie (MICHAEL GODERRE)

"We wisten echt nooit de biochemische basis van de actie van steroïden," zegt Nathan. "Op de een of andere manier moeten ze de vertaling van GATA1 verbeteren. Steroïden activeren de activiteit van veel genen, dus er moet een steroïde-gevoelig gen zijn dat helpt bij het vertalen van berichten van GATA1 om de groei van voorlopers van rode bloedcellen te stimuleren. "

Uiteindelijk, als onderzoekers zo'n gen vinden, kunnen we dan proberen een medicijn te vinden dat werkt als cortison, maar niet de bijwerkingen heeft, zegt Nathan.

"Onze studie begint enkele vragen te beantwoorden over Diamond-Blackfan-bloedarmoede, maar roept ook net zoveel vragen op", zegt Sankaran. "Onderzoek is nooit een eindpunt. Het is een constant verlangen om meer te weten te komen. "

Jacob Ulirsch, van het Manton Center en Dana-Farber / Boston Children's hematology-programma, was de eerste auteur van het huidige onderzoek. Dit werk werd ondersteund door de National Institutes of Health, de DBA Foundation, de New York Stem Cell Foundation, het Franse National Research Agency (ANR) en de European Research Arena (ERA-NET).