

Diamond-Blackfan-anemiesyndroom: een complexe hematologische multi-orgaanziekte

Diamond-Blackfan anemia syndrome: a complex hematologic multi-organ disease

dr. L.F.D. van Vulpen¹, dr. M. Bartels²

SAMENVATTING

Diamond-Blackfan-anemiesyndroom (DBAS) is een klinisch en genetisch heterogeen erfelijk beenmergfalensyndroom. Het wordt gekenmerkt door hypoplastische anemie en kan gepaard gaan met aangeboren afwijkingen, onder andere cardiaal en urogenitaal. Bovendien is er een verhoogd risico op hematologische maligniteiten en solide tumoren, zoals het osteosaroom op de kinderleeftijd en coloncarcinoom op de (jong)volwassen leeftijd. De huidige behandelopties bestaan uit erythrocytentransfusies, corticosteroiden en allogene stamceltransplantatie. Tevens zijn er behandelingen met gentherapie voor beenmergfalen in ontwikkeling.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2025;22:175-81)

SUMMARY

Diamond-Blackfan anemia syndrome (DBAS) is a clinically and genetically heterogeneous hereditary bone marrow failure syndrome. It is characterized by hypoplastic anemia and may be accompanied by congenital abnormalities, including cardiac and genitourinary abnormalities. In addition, there is an increased risk of both hematological malignancies and solid tumors, especially osteosarcoma in childhood and colon carcinoma in (young) adulthood. Current treatment options are erythrocyte transfusions, corticosteroids, and allogeneic stem cell transplantation. Gene therapy treatments for bone marrow failure are being developed.

INLEIDING

Diamond-Blackfan-anemiesyndroom (DBAS) is een zeldzaam erfelijk beenmergfalensyndroom met een incidentie van 1:200.000. Kenmerkend is hypoplastische, macrocytaire (of normocytaire) anemie. Bij 90% van de patiënten ontstaat de anemie in het eerste levensjaar, mediaan bij de leeftijd van 3 maanden. Dit kan ook al in utero (hydrops foetalis) of pas op (latere) volwassen leeftijd optreden. Dit leidt tot misdiagnoses als 'pure red cell aplasia' of myelodysplastisch syndroom (MDS).¹ Bij ongeveer de helft van

de patiënten is sprake van aangeboren afwijkingen.² Ook is er een verhoogd maligniteitsrisico, met name op het ontwikkelen van MDS/AML, bottumoren en coloncarcinoom.³ DBAS is een klinisch en genetisch zeer heterogene aandoening. Bij 70-80% van de patiënten kan een genetische oorzaak worden gevonden. Meestal betreft dit een mutatie in één van de ribosomale eiwitgenen. Om die reden wordt DBAS als een ribosomopathie geclassificeerd. DBAS wordt typisch en in het merendeel van de gevallen veroorzaakt door mutaties in één van de meer dan 20 ribosomale genen

¹internist-hematoloog, ²kinderhematoloog, Centrum voor Benigne Hematologie, Trombose en Hemostase, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. L.F.D. van Vulpen, internist-hematoloog, Centrum voor Benigne Hematologie, Trombose en Hemostase, Van Creveldkliniek, UMC Utrecht, Universiteit Utrecht, tel.: 088 75 58450, e-mailadres: l.f.d.vanvulpen-2@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het besproken TRACER-onderzoek wordt gesubsidieerd door het ZonMw-programma PSIDER 1025022110001.

Trefwoorden: anemie, beenmergfalen, congenitale afwijkingen, kankerpredispositie

Keywords: anemia, bone marrow failure, cancer predisposition, congenital abnormalities

ONTVANGEN 14 MAART 2025, GEACCEPTEERD 22 APRIL 2025.

RPS en *RPL*. De *RPS*-genen coderen voor de kleine ribosoomsubunit en *RPL* voor de grote subunit. Een DBAS-achtig ziektebeeld kan ontstaan door nog zeldzamere mutaties in genen betrokken bij de erytropoëse zonder effect op de ribosoombiogenese. Dit zijn onder andere mutaties in *GATA1*, *TSR2* en *TP53* ('gain-of-function'-mutaties, in tegenstelling tot *TP53* 'loss-of-function'-mutaties leidend tot het Li-Fraumeni-syndroom).^{1,4}

Historisch wordt 55% van de DBAS-casussen toegeschreven aan een de-novo-mutatie en 45% aan familiale mutaties.⁵ Deze verhouding wordt beïnvloed door toegenomen familiescreening.

In dit artikel wordt de heterogeniteit van het klinisch beeld belicht aan de hand van enkele casussen, de belangrijkste punten uit de recent uitgebrachte internationale richtlijn benoemd en lopend nationaal onderzoek beschreven.

CASUÏSTIEK

EEN TYPISCHE KLINISCHE PRESENTATIE

Op de leeftijd van 1,5 jaar wordt een ex-prematuur meisje (geboren bij AD 31w5d) gezien door de kinderhematoloog in verband met anemie. De anemie zou al vroeg neonataal aanwezig zijn geweest, maar toen geduid bij de prematuriteit en tevergeefs behandeld met ijzersuppletie. Bij presentatie is sprake van een Hb 5,0 mmol/l, Ht 0,21 l/l, MCV 100 fl, leukocyten $6,7 \times 10^9/l$ met een normale differentiatie, trombocyten $245 \times 10^9/l$ en reticulocyten $25 \times 10^9/l$. Het HbF is 7,5% en HbA2 2,1%. Bij beenmergdiagnostiek is sprake van een zeer celrijk punctaat met een weinig vertegenwoordigde en licht dysplastische erytropoëse passend bij DBAS. Behoudens heupdysplasie, waarvan de vraag is of dit gerelateerd is aan DBAS, zijn er geen congenitale afwijkingen. Er blijkt sprake van een mutatie in *RPS26*. Ze is responsief op een lage dosis prednison dat op de leeftijd van 17 jaar kan worden gestaakt, met nu 3 jaar later nog steeds geen terugkeer van de anemie.

EEN ATYPISCHE KLINISCHE PRESENTATIE

Een 69-jarige man wordt verwezen in verband met een anemie sinds zijn 24^e levensjaar. Dit is eerder geduid als auto-immuun hemolytische anemie met respons op steroïden. Ondanks verschillende immuunsuppressieve therapieën, kan de prednison nooit worden gestaakt. Bij presentatie worden de volgende bloeduitslagen gezien: Hb 6,3 mmol/l, Ht 0,34 l/l, MCV 123 fl, reticulocyten $69,1 \times 10^9/l$, trombocyten $530 \times 10^9/l$, leukocyten $10,9 \times 10^9/l$; HbF 1,4%. Bij beenmergdiagnostiek is sprake van normocellulair beenmerg met trilineaire hematopoëse en verminderde erytropoëse met focale linksverschuiving. Bij aanvullende DNA-diagnostiek blijkt sprake van een

kiembaanmutatie in *RPS26*. Behandeling met prednison blijkt onvoldoende effectief en er wordt overgegaan op erytrocytentransfusies iedere 3-4 weken.

TOCH GEEN MDS

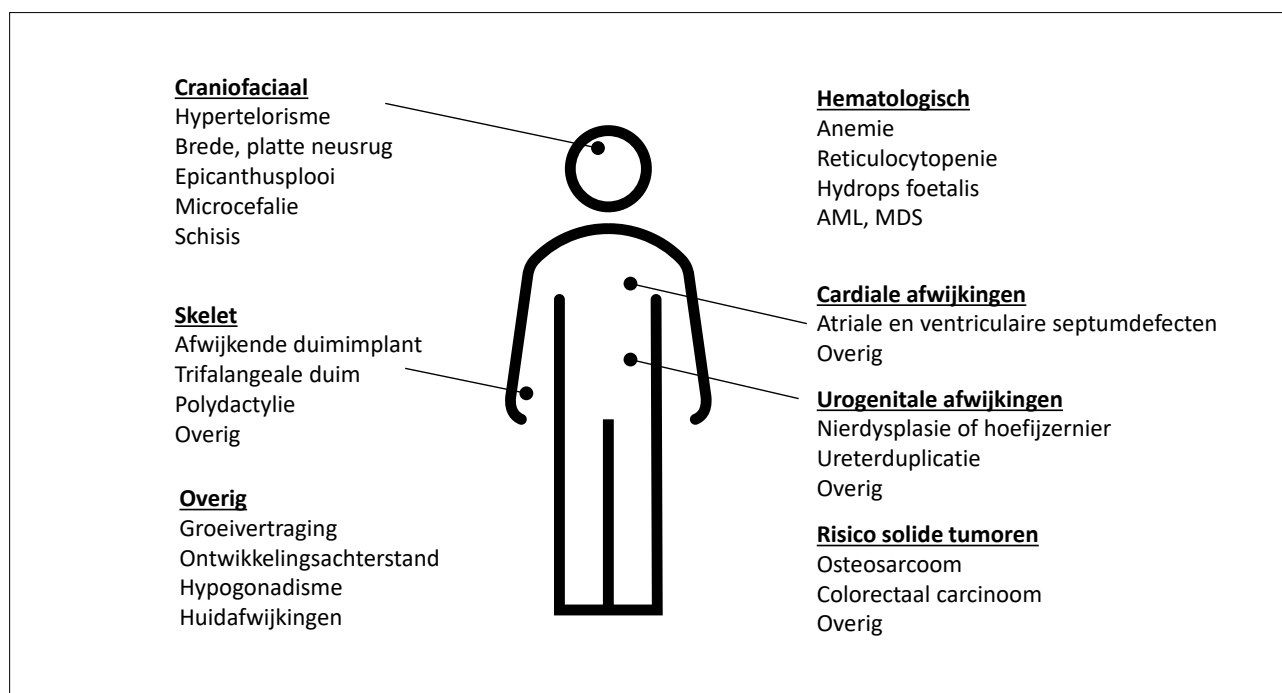
Op 17-jarige leeftijd wordt een beenmergonderzoek verricht bij een jongeman vanwege enkele maanden bestaande progressieve vermoeidheid, leukopenie en milde anemie. Op zeer jonge leeftijd is hij driemaal opgenomen in verband met darmproblematiek. Ten tijde van deze opnames was er ook steeds sprake van anemie, het MCV en reticulocytenaantal is onbekend. Het laboratoriumonderzoek op 17-jarige leeftijd toont: Hb 6,7 mmol/l, Ht 0,30 l/l, MCV 102 fl, reticulocyten $31,9 \times 10^9/l$, trombocyten $255 \times 10^9/l$, leukocyten $2,4 \times 10^9/l$, neutrofielen $0,87 \times 10^9/l$, HbF 2,0%. Er wordt hypocellulair beenmerg gezien met dyserytropoëse en duidelijk afgenomen granulopoëse en megakaryopoëse zonder afwijkingen bij cytogenetisch en moleculair onderzoek. Er zijn geen deficiënties, geen persisterende virusinfecties of aanwijzingen voor beenmergfalen op dat moment. De diagnose refractaire cytopenie van de kindereleeftijd wordt gesteld en laagfrequente controle door de (kinder)hematoloog volgt. Na ruim 10 jaar wordt DNA-diagnostiek ingezet naar erfelijke beenmergfalensyndromen, waarbij een pathogene mutatie in het *RPS7*-gen wordt aangetoond en de diagnose DBAS wordt gesteld. De familie-anamnese vermeldt een DLBCL bij vader en bij bloedonderzoek wordt bij vader milde macrocytaire anemie vastgesteld. Vader en zus van de patiënt blijken aangedaan, bij de zus worden geen bloedbeeldafwijkingen gevonden.

TOCH GEEN TREACHER-COLLINS-SYNDROOM

Een 40-jarige man wordt door de huisarts verwezen naar de klinisch geneticus voor erfelijkheidsonderzoek in verband met een eerdere verdenking op het Treacher-Collins-syndroom. Er was sprake van pre- en dysmaturiteit en reeds op kindereleeftijd gehoorproblemen, toegeschreven aan chronische otitis media. Op 10-jarige leeftijd was sprake van geringe anemie, geduid als beginnende aplastische anemie die geen behandeling behoeft en spontaan herstelde. Bij trio-WES bleek sprake van een de novo *RPL5*-mutatie, passend bij de diagnose DBAS. Net als DBAS, is Treacher-Collins-syndroom een ribosomopathie, echter zonder hematologisch fenotype.

PATHOGENESE

Kort samengevat leiden mutaties in *RPS*- en *RPL*-genen tot haplo-insufficiëntie of een verstoorde functie van de ribosomale eiwitten met als gevolg een gestoorde ribosoombiogenese of compositie. Hierdoor zijn er minder



FIGUUR 1. Klinische manifestaties van Diamond-Blackfan-anemiesyndroom (DBAS). DBAS is een heterogeen, complex beenmergfalensyndroom, met mogelijke manifestaties in vele orgaansystemen. Het klinisch fenotype is divers en vele andere manifestaties, naast de meest voorkomende hier genoemde, zijn mogelijk.

functionele 80S-ribosomen beschikbaar in cellen. Dit leidt tot een gestoorde translatie van eiwitten die cruciaal zijn voor de cellulaire functies. Vooral celtypen en weefsels die afhankelijk zijn van een hoge eiwitproductie, zoals cellen met een hoge proliferatie-index, zijn gevoelig voor ribosomale defecten. In de erytropoëse bij DBAS leidt dit tot een gestoorde expansie van pro-erytroblasten en een beperkte mRNA-translatie van onder andere *GATA1*, de zogenoemde ‘master regulator’ van de erytropoëse. Ribosomale stress leidt onder andere tot activatie van de tumorsuppressor p53 (*TP53*)-‘pathway’ en dientengevolge vroege celdood.⁶

Net als bij andere erfelijke beenmergfalensyndromen is er een verhoogd risico op maligniteiten. Dit kan deels worden verklaard door de gestoorde TP53-signalering (van te veel TP53 naar verlies van TP53). Ook de cumulatieve effecten van de gestoorde translatie van specifieke transcripten en de cellulaire gevolgen daarvan kunnen leiden tot secundaire somatische mutaties (‘klonale evolutie’). In weefsels en organen treedt een transitie op van een ‘hypoproliferatieve’ naar een ‘hyperproliferatieve’ staat (‘Dameshek’s riddle’).⁷

DIAGNOSTIEK

De diagnostiek van DBAS kan uitdagend zijn, gezien de heterogeniteit in presentatie (zie *Figuur 1*), ernst en beloop.

Volgens de nieuwe internationale richtlijn wordt de diagnose DBAS gesteld op basis van de volgende criteria:¹

1. Een (waarschijnlijk) pathogene mutatie in een DBAS-gen; of
2. Hematologische kenmerken passend bij DBAS: macrocytaire anemie met reticulocytopenie en erytroblastopenie in het beenmerg, afwezigheid van dysplasie, dyserytropoëse en sideroblasten, en na exclusie van andere oorzaken:
 - a. ‘Transient erytroblastopenia of childhood’;
 - b. Virale infecties (parvo-B19, EBV, CMV, HIV);
 - c. MDS, m.n. del5q met daardoor een verworven *RPS14*-haplo-insufficiëntie;
 - d. Overige verworven oorzaken: medicatie, auto-immuun (SLE, verworven ‘pure red cell aplasia’), hemato-oncologische ziekten;
 - e. Andere erfelijke beenmergfalensyndromen, zoals Fanconi-anemie en *ADA2*-deficiëntie.

Typische bevindingen die niet noodzakelijk maar wel ondersteunend zijn voor de diagnose, zijn de vaak vroege presentatie (leeftijd <12 maanden), verhoogde adenosine-deaminase (eADA)-activiteit, verhoogd HbF, positieve familieanamnese en aangeboren afwijkingen.

Na het stellen van de diagnose DBAS is het van belang actief onderzoek te doen naar congenitale afwijkingen. Deze bestaan voornamelijk uit craniofaciale deformiteiten,

TABEL 1. Aandachtspunten bij behandeling met corticosteroiden.

Voor start	Levende virale vaccins bij voorkeur minimaal drie weken voor start corticosteroiden
Tijdens gebruik	• Geen oestrogeen-bevattende orale anticonceptie (kan steroïdrespons verminderen) • Bij zwangerschap corticosteroiden staken • Tijdens pubertijd 'steroid holiday' overwegen i.v.m. groei • Taperen of staken bij lymfopenie • Toxiciteitsmonitoring: hypertensie, diabetes, bijnierinsufficiëntie, osteoporose
'Supportive care'	• Vitamine D en calcium – alle patiënten • Protonpompremming of H2-antagonist – tijdens hoge dosering, bij ulcus in de voorgeschiedenis of bij klachten

duimafwijkingen, cardiale en urogenitale afwijkingen.² Onderzoek hiernaar bestaat uit lichamelijk onderzoek, echocardiografie, echografisch onderzoek van het abdomen en op indicatie meer aanvullend onderzoek. Tevens is verwijzing naar de klinische genetica geïndiceerd voor bespreken van familiescreening en counseling rondom een zwangerschap(swens).

BEHANDELING ANEMIE

Doel van behandeling is een adequaat Hb (streven >5,6 mmol/l) voor het normaal dagelijks functioneren; een subjectieve goede kwaliteit van leven en op kinderleeftijd een normale groei en ontwikkeling.

De huidige therapeutische opties zijn:

- Erythrocytentransfusies (en chelatietherapie);
- Corticosteroiden;
- Allogene stamceltransplantatie.

Bij presentatie <1 jaar wordt gestart met erythrocytentransfusies. Indien de transfusiebehoefte blijft bestaan bij leeftijd >1 jaar wordt een proefbehandeling met corticosteroiden geadviseerd (prednisolon 2 mg/kg, max. 80 mg/dag), waarbij het effect op Hb en reticulocytenaantal na 2-4 weken wordt geëvalueerd. Bij een klinisch significante respons wordt de dosering prednisolon vervolgens heel langzaam afgebouwd tot de minimaal effectieve dosering (max. 0,3 mg/kg/dag of 0,6 mg/kg om de dag). Indien er initieel geen respons is op steroïden, of de toxiciteit van de behandeling niet acceptabel is zoals stagnering van de groei bij kinderen, moet de behandeling worden gestaakt. Na 1-2 jaar kan een tweede 'trial' worden overwogen gezien anekdotisch bewijs van succes.¹ Dit dient zeker te gebeuren als een allogene stamceltransplantatie wordt overwogen. Hoewel >80% van de patiënten aanvankelijk een respons op corticosteroiden laat zien, is dit geen garantie voor de langere termijn. Factoren als virale infecties, puberteitsontwikkeling, het gebruik van oestrogene

hormoonpreparaten en systemische ziekte kunnen de respons beïnvloeden. Afhankelijk van de situatie kan worden gekozen voor (tijdelijke) erythrocytentransfusies of verhogen van de prednisolondosering. Tijdens zwangerschappen moet de behandeling met prednisolon worden onderbroken. Tijdens de puberteit kan een 'steroid holiday' gedurende 1-3 jaar worden overwogen om groeiachterstand te voorkomen. Er is een groep patiënten die behandelingsonafhankelijk wordt.² Dit is ongeveer 20% van de patiënten en dit kan (tientallen) jaren of zelfs levenslang aanhouden. Deze patiënten moeten wel worden vervolgd in verband met kans op terugval van de anemie en persisterend risico op DBAS-gerelateerde maligniteiten.

Allogene stamceltransplantatie is een goede optie voor jonge transfusie-afhankelijke patiënten, bij voorkeur voor de leeftijd van 10 jaar. De transplantatie-gerelateerde mortaliteit wordt mede bepaald door de schadelijke gevolgen van ijzerstapeling op orgaanfunctie, zoals de lever. Bij alle patiënten die chronisch worden behandeld met erythrocytentransfusies is optimale chelatietherapie cruciaal. Om het risico op toxiciteit te verminderen heeft een transplantatie op zo jong mogelijke leeftijd (2-5 jaar) de voorkeur. Er zijn aanwijzingen dat de behandeling met allogene stamceltransplantatie het risico op DBAS-gerelateerde maligniteiten significant verhoogt.⁸ Screening hierop vindt plaats volgens het post-allogene stamceltransplantatie-protocol aangevuld met DBAS-specifieke screening zoals in de volgende paragraaf besproken.

FOLLOW-UP

BEHANDELING-GERELATEERDE TOXICITEIT

Ijzerstapeling is een groot probleem bij DBAS en het risico lijkt hoger dan bij patiënten met thalassemie en sikkelcelziekte.^{9,10} Screening door middel van MRI hart/lever bij een transfusie-afhankelijke DBAS-patiënt wordt aanbevolen zodra dit zonder sedatie mogelijk is, uiterlijk bij de leeftijd

van 5 jaar. Doel van chelatietherapie is een MRI 'liver iron content' (LIC) <3 mg/g, MRI hart T2* >20 ms (idealiter >25 ms) en een serumferritine <500 ng/ml. Screening op de bekende toxiciteit van ijzerchelatoren is uiteraard aangewezen.¹¹ Monitoring van alleen de biochemische parameters is onvoldoende betrouwbaar. Het serumferritine bij DBAS correleert slecht met de LIC en het ijzermetabolisme is anders gereguleerd dan bij andere aandoeningen met (transfusiegerelateerde) ijzerstapeling.^{9,12} Bij chronische behandeling met corticosteroiden is toxiciteitsmonitoring aangewezen (zie Tabel 1).¹ Vitamine D en calciumsuppletie wordt aanbevolen bij alle patiënten. De botdichtheid wordt gemonitord met behulp van botdensitometriemetingen ('DEXA-scan'), gemiddeld 1x per 2-3 jaar. Op indicatie wordt maagbescherming en *Pneumocystis jirovecii*-profylaxe voorgeschreven.

MALIGNITEITSRISICO EN SURVEILLANCE

Patiënten met DBAS hebben een verhoogd risico op zowel hematologische maligniteiten als solide tumoren. De meest voorkomende maligniteiten bij de niet-getransplanteerde patiënten uit de Amerikaanse DBA-registratie waren MDS (n=8 van 702 patiënten met 12.376 persoonsjaren follow-up; geobserveerd versus verwachte ratio (O/E-ratio) 352), AML (n=3; O/E-ratio 29), colorectaal carcinoom (n=7; O/E-ratio 45) en osteosarcoom (n=4; O/E-ratio 42).³ Recentelijk

is er een internationale registratiestudie voor maligniteiten bij DBAS gestart.

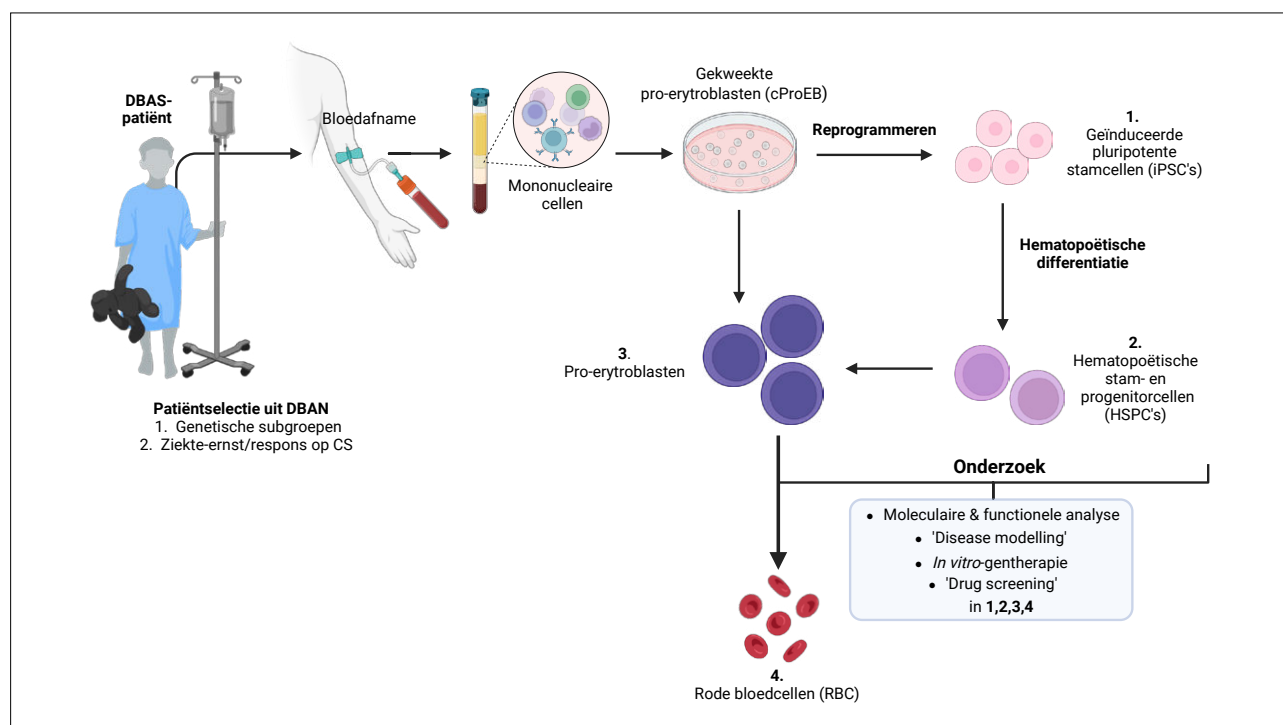
Patiënten met DBAS moeten worden geïnformeerd over dit verhoogde maligniteitsrisico en het advies krijgen bijkomende risicoverhogende factoren (roken, alcohol, excessieve zonexpositie) te vermijden. Bovendien moet deelname aan de bevolkingsonderzoeken voor cervixcarcinoom, mammacarcinoom en coloncarcinoom worden gestimuleerd. Aangezien colorectale neoplasieën reeds voorkomen op jonge leeftijd (mediaan 41 jaar, range 20-51 jaar) wordt geadviseerd vanaf de leeftijd van 20 jaar te starten met coloscopieën.¹³ De waarde van iFOBT-screening bij DBAS is niet bekend.

Bij bot/gewrichtspijnen moet laagdrempelig beeldvorming voor osteosarcoom worden overwogen.

Hematologische controle bestaat uit bloedbeeldcontrole elke 3-6 maanden en beenmergonderzoek op indicatie. Aangezien bij de meeste patiënten alleen een beenmergonderzoek heeft plaatsgevonden op de jonge kinderleeftijd, is het advies om een beenmergonderzoek te herhalen ten tijde van de transitie naar de volwassenenzorg.

TOEKOMST

De therapeutische mogelijkheden bij DBAS zijn beperkt. In kleine studies zijn behandelingen met erythropoëtine, rituximab, ciclosporine en metoclopramide geprobeerd,



FIGUUR 2. Ontwikkeling van patiënt-specifieke geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) voor het bestuderen van DBAS.

CS=corticosteroiden, DBAN=Diamond-Blackfan-anemie in Nederland-studie, DBAS=Diamond-Blackfan-anemiesyndroom.

Figuur gemaakt met Biorender.com, Bartels, M. (2025) <https://BioRender.com/45vij6y>

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Denk bij macrocytaire (of normocytaire) anemie met (relatieve) reticulocytopenie en/of aangeboren afwijkingen, ook op de volwassen leeftijd, aan Diamond-Blackfan-anemiesyndroom (DBAS).**
- 2 In verband met het risico op terugval van de anemie en ontwikkeling van maligniteiten moeten ook patiënten met DBAS die behandelingsonafhankelijk zijn, worden vervolgd.**
- 3 De gevolgen van ijzerstapeling zijn de belangrijkste doodsoorzaak bij DBAS; het vervolgen van biochemische parameters is onvoldoende om de ernst in te schatten.**

maar deze bleken allemaal niet effectief.¹⁴⁻¹⁸ Eltrombopag zou een therapeutisch effect kunnen hebben bij een deel van de patiënten. Door de secundaire trombocytose die optreedt, is de toepassing hiervan beperkt.¹⁹ Gebruik van L-leucine lijkt mogelijk een positief effect te hebben op zowel de anemie als op de groei bij een deel van de patiënten, maar de inzichten en data zijn nog te beperkt voor toepassing in de dagelijkse praktijk.²⁰

De ontwikkelingen met gentherapie richten zich voornamelijk op de patiënten met mutaties in *RPS19*, die bij ongeveer 25% van de patiënten worden aangetoond. Preklinische studies met *RPS19*-gentherapie laten hoopvolle resultaten zien en de eerste klinische studies worden op dit moment opgestart.²¹ Andere vormen van gentherapie, inclusief *GATA1*-gentherapie voor DBAS, zijn nog in de preklinische fase. Uiteraard is de behandeling met gentherapie enkel een behandeling voor de hematologische manifestaties van DBAS en zal deze toepassing maar voor een klein deel van de patiënten wereldwijd beschikbaar en bereikbaar worden.²²

DBAS-ONDERZOEK IN NEDERLAND

Sinds 2019 loopt de 'DBAN: Diamond Blackfan-anemie in Nederland' registratiestudie. Hoofdonderzoeker is dr. Marije Bartels, kinderhematoloog bij het UMC Utrecht/Wilhelmina Kinderziekenhuis. Hierin worden prospectief klinische data verzameld over de presentatie en het ziektebeloop van de patiënten met DBAS in Nederland. Met langetermijn-follow-up hopen we een beter beeld te krijgen van de verschillen in presentatie, therapie-responsiviteit, remissie, complicaties en maligniteitsontwikkeling.

Op dit moment zijn er 73 patiënten geregistreerd. De eerste publicatie uit DBAN gaat over ijzerstapeling bij DBAS en komende jaren volgen publicaties over de verschillende genetische subgroepen en de relatie met behandeluitkomsten.⁴

Daarnaast wordt als onderdeel van het TRACER-consortium (ZonMW PSIDER-programma; tracer-consortium.info) gewerkt aan de ontwikkeling van patiënt-specifieke geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC) van DBAS-patiënten (zie *Figuur 2*, pagina 179). Dit zijn cellijnen, gemaakt uit cellen van patiënten die kunnen uitgroeien tot hematopoëtische organoïden, alle hematologische celtypen, maar theoretisch ook tot andere weefsels om extra-hematologische manifestaties van DBAS te onderzoeken. Hiermee kunnen we meer inzicht krijgen in de heterogene klinische presentaties, genotype/fenotyperelaties en de respons op oude (corticosteroiden) en potentiële nieuwe behandelingen. In het algemeen zijn patiënt-iPSC-lijnen heel geschikt voor het bestuderen van zeldzame genetische aandoeningen en het testen van innovatieve behandelingen zoals gentherapie.

In de afgelopen drie jaar heeft de onderzoeksgroep van dr. Bartels uitgebreid onderzoek verricht met zes DBAS-iPSC-lijnen met verschillende genotypen. Hieruit is gebleken dat iPSC-lijnen een uitstekend model zijn voor het bestuderen van de gestoorde erythropoëse en de respons op behandeling met corticosteroiden. Op dit moment zijn we bezig met het verder functioneel karakteriseren van de lijnen, zoals de verschillen tussen de verschillende genotypen, maar ook de overeenkomsten en verschillen in lijnen van familieleden met hetzelfde gendefect, maar een verschil in klinische presentatie of ernst. Aangezien we hebben aangetoond dat de DBAS-iPSC-modellen een zeer krachtig model zijn voor het bestuderen van DBAS, zullen we het komend jaar ook investeren in de productie van nieuwe iPSC-lijnen van patiënten met andere genotypen of specifieke klinische kenmerken.

Voor aanvullende informatie, het verwijzen van patiënten of deelname aan de DBAN-registratiestudie, kunt u contact opnemen met de auteurs.

TOT SLOT

DBAS is een zeldzaam, heterogeen, erfelijk beenmergfalensyndroom met beperkte behandelopties en een verhoogd risico op zowel hematologische als solide tumoren. Langdurige follow-up, ook in afwezigheid van een behandelindicatie, is aangewezen. In de nabije toekomst biedt de behandeling met gentherapie een oplossing voor een klein deel van de patiënten met ernstige anemie. Echter biedt deze behandeling geen uitkomst voor de meeste patiënten en de andere ziektemanifestaties van DBAS, zoals het risico op maligniteiten. Meer inzichten in de 'natural history' van DBAS en de validatie van ziektemodellen van DBAS (ten behoeve van nieuwe behandelingen), zullen in de komende jaren een belangrijke bijdrage leveren aan het verbeteren van de langetermijnzorg. Hierbij wordt intensief samengewerkt met Europese partners (EuroDBA) als ook wereldwijd (bijv. 'DBAS Cancer Consortium').

REFERENTIES

1. Wlodarski MW, et al. *Lancet Haematol* 2024;11:e368-82.
2. Willig TN, et al. *Pediatr Res* 1999;46:553-61.
3. Vlachos A, et al. *Blood* 2012;119:3815-9.
4. Ulirsch JC, et al. *Am J Hum Genet* 2019;104:356.
5. Bartels M, et al. *Br J Haematol* 2019;184:123-33.
6. Venturi G, et al. *Cells* 2020;9:2300.
7. De Keersmaecker K, et al. *Blood* 2015;125:1377-82.
8. Vlachos A, et al. *Blood* 2018;132:2205-8.
9. De Wilde JR, et al. *EJHaem* 2022;3:1300-4.
10. Roggero S, et al. *Am J Hematol* 2009;84:729-32.
11. Kwiatkowski J, et al. <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate>
12. Grootendorst S, et al. *Int J Mol Sci* 2021;22:22024.
13. Lipton JM, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2021;68:e28984.
14. Niemeyer CM, et al. *Contrib Nephrol* 1991;88:276-80; discussion 81.
15. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00229619?cond=diamond%20black-fan%20anemia&page=2&rank=11>
16. Narla A, et al. *Semin Hematol* 2011;48:117-23.
17. Abkowitz JL, et al. *Blood* 2002;100:2687-91.
18. Leblanc TM, et al. *Blood* 2007;109:2266-7.
19. Duncan BB, et al. *Br J Haematol* 2024;204:2077-85.
20. Vlachos A, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2020;67:e28748.
21. Bhoopalan SV, et al. *Mol Ther* 2024;S1525-0016(24)00819-0.
22. Vale M, et al. *Cells* 2024;13:920.