



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.4.002>



Борисевич М.В.✉, Романцова А.С., Шарапова С.О., Белевцев М.В.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Анемия Фанкони у детей: клинические и генетические особенности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Борисевич М.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание и редактирование текста статьи; Романцова А.С. – молекулярно-генетическое исследование, сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи; Шарапова С.О., Белевцев М.В. – написание и редактирование текста статьи.

Подана: 20.08.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: borisevich10@mail.ru

Резюме

Анемия Фанкони – редкое врожденное мультисистемное заболевание, связанное с нарушениями репарации ДНК.

Цель. Изучить клинические особенности и характер изменений в генах FANCA, C, G.

Материалы и методы. В исследование включено 29 пациентов, медиана возраста которых на дату установления диагноза в 1992–2021 гг. составила 8,4 (1,3–15,6) года. Все пациенты обследовались и лечились в центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Беларусь). Мутационный анализ генов FANCA, FANCC, FANCG был проведен методом SSCP с ресеквенированием ДНК из мононуклеаров периферической крови и костного мозга с последующим сопоставлением результатов с базой данных (www.rockefeller.edu/fanconi/mutate). Для выявления крупных делеций в гене FANCA применяли метод MLPA.

Результаты. Скрининг гена FANCA был проведен у 22 пациентов. Мутации выявлены у 9 человек (40,9%) – 2 крупные делеции, 5 микроделеций (1 с образованием стоп-кодона) и 3 аминокислотные замены. Также у этой группы пациентов были выявлены множественные олигонуклеотидные полиморфизмы (как у пациентов с мутациями, так и без них). Мутационный анализ генов FANCC, FANCG был выполнен еще у 8 и 7 пациентов с анемией Фанкони соответственно. Мутации выявлены у 1 пациента (обнаружены две гетерозиготные замены в гене FANCC).

Заключение. Анемия Фанкони – это заболевание с вариабельной пенетрантностью и генетической гетерогенностью. При данной патологии мутации в генах FANCA не имеют преимущественной локализации в специфических точках гена или явной фенотипической ассоциации. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является единственным методом окончательной коррекции костномозговой недостаточности, однако при отсутствии донора возможно симптоматическое лечение с использованием андрогенов.

Ключевые слова: анемия Фанкони, дети, аномалии развития, мутации генов

Borisevich M.✉, Romantsova A., Sharapova S., Belevtsev M.

Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Fanconi Anemia in Children: Clinical and Genetic Features

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Borisevich M. – concept and design of research, collection and processing of material, statistical processing, writing and editing of the text of the article; Romantsova A. – molecular genetic research, collection and processing of material, writing and editing of the text of the article; Sharapova S., Belevtsev M. – writing and editing of the text of the article.

Submitted: 20.08.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: borisevich10@mail.ru

Abstract

Fanconi anemia is a rare congenital, multisystem disease associated with DNA repair disorders. Objective. To assess various features and nature of changes in the FANCA, C, G genes. Materials and methods. The study included 29 patients 8.4 years old (1.3–15.6 years old) were diagnosed in the period 1992–2021. All patients were examined and treated at the Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology (Belarus). Mutational analysis of the FANCA, FANCC, FANCG genes was performed by the SSCP method with DNA resequencing from peripheral blood mononuclear cells and bone marrow, with subsequent distribution of the results with the database (www.rockefeller.edu/fanconi/mutate). For participation in large events in the FANCA gene, the MLPA method was used. Results. Screening of the FANCA gene was performed in 22 patients. Abnormalities were detected in 9 patients (40.9%): 2 major deletions, 5 microdeletions (1 with stop codon formation), and 3 missense mutations. Multiple oligonucleotide polymorphisms were also detected in this group of patients. Mutation analysis of the FANCC and FANCG genes was performed in 8 and 7 more patients with Fanconi anemia, respectively. Two heterozygous mutations in the FANCC gene were detected in 1 patient. Conclusion. Fanconi anemia is a disease with variable penetrance and genetic heterogeneity. When these mutations occur in the FANCA genes, there is no strict localization at certain points in the genes or an obvious phenotypic relationship. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only method of definitive correction of bone marrow failure, however, in the absence of a donor, symptomatic treatment using androgens is possible.

Keywords: Fanconi anemia, children, congenital malformations, gene mutations

■ ВВЕДЕНИЕ

Анемия Фанкони (АФ) – это генетический синдром, клинически проявляющийся множественными врожденными аномалиями развития и тяжелой панцитопенией. АФ по числу случаев (1–9 случаев на 1 миллион населения) является наиболее распространенным синдромом костномозговой недостаточности [1]. Заболеваемость АФ, ее распространенность и частота гетерозиготного носительства зависят



от этнических особенностей состава населения. Изучение генетических основ анемии Фанкони активно проводится последние 30 лет. На сегодняшний день известно более 20 генов, связанных с развитием АФ. Мутации генов FANCA (частота встречаемости около 60%), FANCC (около 15%) и FANCG (около 10%) относятся к наиболее частым группам комплементации A, C, G. Спектр мутаций даже в пределах одной комплементарной группы очень вариабельный.

Врожденные аномалии развития (ВАР) встречаются у 70–75% пациентов с АФ и включают морфометрические нарушения лица и головы, шеи, скелетные аномалии (пороки большого пальца, лучевых костей), задержку роста и развития, патологическую пигментацию кожи («кофейные» пятна), патологию мочеполового тракта, сердца, нарушение слуха и т. д. Классическим сочетанием ВАР является синдром VACTERL-H (название составлено из первых букв пороков, входящих в состав синдрома), включающий пороки развития пищевода, прямой кишки, сердца, почек, позвоночного столба, конечностей и гидроцефалию). Синдром VACTERL-H чаще встречается у пациентов с мутациями в генах FANCI, FANCL [2, 3]. Выраженность ВАР может значительно различаться даже в пределах одной семьи. Характер течения заболевания, клинические проявления могут зависеть также от варианта и локализации мутации.

На сегодняшний день остается до конца не изученным вопрос патофизиологии основных неблагоприятных событий, происходящих у некоторых пациентов с АФ: развитие костномозговой недостаточности и острого лейкоза [4–7]. Поэтому изучение и прогнозирование развития злокачественных новообразований, в том числе после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, прогрессирования АФ с течением времени является актуальным направлением исследований.

При АФ нарушается способность клетки исправлять определенный тип повреждений ДНК – поперечные межхроматидные сшивки (DNA interstrand crosslink), которые препятствуют работе репликационной вилки для начала нормального процесса репарации ДНК. Поэтому «золотым стандартом» диагностики являются тесты на определение повышенной чувствительности хромосом пациентов с АФ к ДНК-повреждающим агентам – диэпоксидбутану (ДЭБ) и митомицину С (MMC) [8, 9].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 29 пациентов, медиана возраста которых на дату установления диагноза составила 8,4 (1,3–15,6) года. Диагноз АФ был установлен в период с 1992 по 2021 г. Анализ клинических данных проводился в соответствии с регистрационной картой Международного регистра анемии Фанкони (IFAR, New-York, USA). Для анализа использованы также данные белорусского регистра «Врожденные синдромы костномозговой недостаточности у детей».

Тяжесть костномозговой недостаточности (табл. 1) оценивалась на основании критериев, представленных в международных рекомендациях (Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines, 5-й пересмотр) [10].

Для проведения мутационного анализа были проанализированы данные мировой литературы, а также данные, собранные в международной базе мутаций анемии Фанкони (www.rockefeller.edu/fanconi/mutate/). На основании полученной информации осуществлялся подбор праймеров для генов FANCA (43 экзона), FANCC (15 экзона) и FANCG (14 экзона). Праймеры были подобраны с использованием программ Primer3Plus (Untergasser et al., 2007) и Primer-BLAST.

Таблица 1
Критерии тяжести костномозговой недостаточности
Table 1
Criteria for the severity of bone marrow failure

Параметры	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Абсолютное число нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	<1,5	<1,0	<0,5
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	50–150	<50	<30
Уровень гемоглобина, г/л	$\geq 80^*$	<80	<80

Примечание: * менее нормального уровня по возрасту, но более 80 г/л.

Так как спектр мутаций гена *FANCA* весьма гетерогенен и обладает высокой полиморфностью – большое количество синонимичных замен, то праймеры подбирались к интронным последовательностям, фланкирующим границы экзонов с учетом известных мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов в данных интронных областях.

Генетический анализ был проведен методом SSCP (анализ конформационного полиморфизма одонитевой ДНК) для 43 экзонов гена *FANCA*, 15 экзонов *FANCC* и 14 экзонов *FANCG* с ресеквенированием фрагментов ДНК с нарушенной подвижностью. ДНК получали из мононуклеаров периферической крови и образцов костного мозга путем лизиса (лизирующий буфер: 100 mM NaCl, 10 mM TrisHCl, 25 mM EDTA, 0,5% SDS) и последующей экстракции фенол-хлороформной смесью (фенол : хлороформ : изоамиловый спирт – 25 : 24 : 1, pH=7,5–8,5) пациентов с верифицированным диагнозом АФ. Для выявления крупных делеций в гене *FANCA* применяли метод мультиплексной амплификации лигазносвязанных проб (multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)) с использованием коммерческого набора SALSA MLPA Kit P031/P032-2 *FANCA* (MRC-Holland BV, the Netherlands) в соответствии с рекомендациями производителя. Фрагментный анализ MLPA-продуктов выполняли на генетическом анализаторе ABI 3130 GeneticAnalyzer (USA). Компьютерную обработку данных проводили относительно референсных образцов ДНК, полученных от здоровых лиц, с использованием программного обеспечения Peak Scanner (Applied Biosystems).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 29 пациентов отягощенный семейный анамнез был у 2 (2 сестры с установленным диагнозом АФ). Анализ клинических данных проводился на основании изучения результатов лабораторных показателей с определением наличия и степени тяжести костномозговой недостаточности. Согласно международным критериям степени тяжести костномозговой недостаточности пациенты (n=28) разделились следующим образом: легкая степень наблюдалась у 9 (32,0%) пациентов, умеренная – у 4 (14,0%), тяжелая – у 15 (54,0%).

Основные характеристики пациентов группы исследования представлены в табл. 2. У пациентов группы исследования отмечался широкий спектр врожденных аномалий развития (табл. 3). Информация о малых аномалиях развития была получена из данных физикального осмотра и результатов инструментального обследования. Превалирующими ВАР у пациентов с АФ были аномалии со стороны кожи. Следует отметить, что ВАР изолированно не должны применяться для установления



Таблица 2
Основные характеристики группы исследования (n=29)
Table 2
Main characteristics of the study group (n=29)

Признак	Число пациентов	%
Возраст, годы: медиана (минимум – максимум)	8,4 (1,3–15,6)	
Пол:		
– мужской	14	48,3
– женский	15	51,7
Тест на ломкость хромосом:		
– позитивный	27	93,1
– негативный	0	0
– нет данных	2	6,9
Врожденные аномалии развития:		
– да	24	82,8
– нет	5	17,2
Костномозговая недостаточность*:		
– да	28	96,6
– нет	1	3,4
Зависимость от гемотрансфузий	26	89,7
Семейный анамнез	2	6,9

Примечание: * критерии костномозговой недостаточности базируются на показателях гемограммы (число нейтрофилов, тромбоцитов, уровень гемоглобина) [10].

Таблица 3
Врожденные аномалии развития у пациентов с анемией Фанкони (n=29)
Table 3
Congenital malformations in patients with Fanconi anemia (n=29)

Локализация	Аномалии	n (%)
Кожа	Гипо-/гиперпигментация, «кофейные» пятна, большие веснушки	18 (62,0)
Голова	Микроцефалия, асимметрия черепа, «птичье» лицо, гипоплазия лица, деформация Шпренгеля	11 (37,9)
Глаза	Микрофтальмия, птоз, гипо-/гипертелоризм, эпикантус, косоглазие	9 (31,0)
Костные аномалии	Гипоплазия, аномалия развития / отсутствие большого пальца, дополнительный палец, отсутствие пястных, костей запястья, синдактилия пальцев ноги, вывих обеих бедренных костей, брахидактилия, полидактилия	10 (34,5)
Почки и мочевыводящие пути	Эктопическое расположение, удвоение почки, подковообразная почка, нефроптоз, гипо-/аплазия почки, гидронефроз	8 (27,6)
Гонады	Крипторхизм, гипоплазия яичек, гипоплазия яичников, двурогая матка	8 (27,6)
Сердечно-сосудистая система	Врожденные пороки сердца	4 (13,8)
Желудочно-кишечный тракт	Атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, атрезия ануса, мальротация кишечника	2 (6,9)
	Задержка развития	9 (31,0)
	Задержка роста	18 (62,0)

диагноза АФ. Их необходимо учитывать в комплексе с другими диагностическими критериями.

У всех 27 пациентов, которым выполнялось исследование, тест на ломкость хромосом был положительным с ДЭБ и ММС.

Для генетического анализа гена FANCA были доступны образцы ДНК 22 пациентов, диагностированных и получавших лечение в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» и детском гематологическом отделении УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска (12 мальчиков и 10 девочек).

Мутации гена FANCA были выявлены у 9 (40,9%) человек (7 мальчиков и 2 девочек): 2 крупные делеции, 5 микроделеций (1 с образованием стоп-кодона) и 3 аминокислотные замены (табл. 4).

Мутации в гене FANCA самые распространенные и встречаются в 60–70% случаев АФ [12]. Их разнообразие очень высоко относительно небольшого числа пациентов и около 40% из них представлены крупными внутригенными делециями [17].

В связи с этим на первом этапе генетической диагностики был выполнен фрагментный анализ для выявления крупных делеций генетического материала в гене FANCA. У 2 пациентов из 13 (15,4%) в образцах ДНК были выявлены крупные потери генетического материала: у одного пациента – делеция 1–6-го экзонов (с.-42_(522+1_523-1){0}), у другого – 6-го экзона (с.(522+1_523-1)_(596+1_597-1)del). Обе делеции в гомозиготном состоянии. В дальнейшем выполнялось секвенирование фрагментов с нарушенной подвижностью по SSCP для гена FANCA. В результате чего мутации были обнаружены еще у 7 пациентов.

Из 6 обнаруженных мутаций 1 была новая, а еще одна – микроделеция в 38-м экзоне с.3788_3790delTCT – самая распространенная мутация при АФ в мире (20,7%

Таблица 4
Результаты мутационного анализа у пациентов с АФ
Table 4
Results of mutational analysis in patients with FA

№ п/п	Ген	Изменение нуклеотида	Изменение аминокислотной последовательности	Экзон	Количество аллелей	Ссылка
1	FANCA	с.-42_(522+1_523-1){0}	–	1–6	2	[11]
2	FANCA	с.(522+1_523-1)_(596+1_597-1)del	–	6	2	[12]
3	FANCA	с.3788_3790delTCT	p.Phe1263del	38	2	[13]
4	FANCA	с.3931-3932delAG	p.S1311X	39	1	[14]
5	FANCA	с.1769delC	Мутация со сдвигом рамки считывания	19	1	Новая
6	FANCA	с.3788_3790delTCT с.4124_4125delCA	p.Phe1263del p.T1375Sfs*49	38 41	1 1	[13]
7	FANCA	с.2574C>G	p.Ser858Arg	27	1	[15]
8	FANCA	с.2574C>G	p.Ser858Arg	27	1	[15]
9	FANCA	с.2639G>T	p.R880L	28	1	[12]
10	FANCC	с.1207T>C с.844-1G>C	p.Trp403Arg –	12 i7	1 1	[16]



всех аллелей с мутацией) обнаружена у двух пациентов, причем у одного из пациентов в гомозиготном состоянии (табл. 4). Еще у 2 пациентов выявлена одинаковая мутация с.2574 C>G (p.Ser858Arg).

Помимо мутаций в гене FANCA, у всех 7 пациентов были детектированы однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism (SNP)), у 11 пациентов были обнаружены только SNP, у одного не было обнаружено ни мутаций, ни SNP. В нашей группе пациентов встречались 5 (с.796A>G, с.1715+82T>C, с.3240-42G>A, с.3935-16C>T, с.4261+29T>C) из 10 описанных и наиболее часто встречающихся SNP в гене FANCA [13], причем как в гомозиготном, так и гетерозиготном состоянии, а замена с.4261+29T>C была выявлена у 11 пациентов.

В дальнейшем был проведен мутационный анализ генов FANCC и FANCG у 8 и 7 пациентов с АФ соответственно. В гене FANCC мутации выявлены у 1 пациента (обнаружены две гетерозиготные замены): мутация в 12-м экзоне с.1207 T>C (p.Trp403Arg) в сочетании с крайне редкой мутацией в интроне 7 с.844-1 G>C. В гене FANCG мутации обнаружены не были.

До 75% пациентов с АФ могут отвечать на терапию андрогенами, если лечение начато в дебюте цитопении и есть функциональный резерв для аутологичного восстановления гемопоэза [18]. В нашем исследовании 14 из 29 пациентов получали андрогены. Ответ на андрогены был отмечен у 8 (57,0%) пациентов и характеризовался отсутствием зависимости пациентов от трансфузий компонентами крови. Ответ на андрогены в среднем достигался через 12 месяцев и в большей степени был выражен в отношении эритроцитарного роста.

В настоящее время единственным методом окончательной коррекции костномозговой недостаточности у пациентов с АФ является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Однако необходимо крайне взвешенно подходить к данному методу лечения, поскольку ТГСК у таких пациентов сопряжена с высокой вероятностью токсической летальности. Крайне токсичными для пациентов с АФ являются высокие дозы циклофосфида и тотального облучения тела, которые применяются в режимах кондиционирования перед ТГСК. В нашей группе исследования у 13 (44,8%) пациентов была проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК): 4 – от родственного совместимого донора (MSD), 6 – от неродственного совместимого донора (MUD), 2 – от частично совместимого неродственного донора (MMUD), 1 – от частично совместимого родственного донора (MMRD). Медиана периода времени от даты установления диагноза до даты трансплантации составила 10 месяцев (1–67 месяцев). Результаты алло-ТГСК представлены в табл. 5.

Медиана длительности наблюдения за пациентами после успешной ТГСК составила 7,7 (2,0–14,4) года. Сегодня благодаря прогрессу в технологии проведения ТГСК долгосрочная общая выживаемость пациентов с АФ достигает 80–88% [15]. К сожалению, отсутствие подходящего донора не позволило нам выполнить ТГСК в качестве терапии первой линии до развития тяжелой костномозговой недостаточности 15 пациентам (в 1 случае был отказ законных представителей несовершеннолетнего).

На сегодняшний день из 29 пациентов живы 13 (44,8%), умерли 14 (48,3%), 2 пациента потеряны из-под наблюдения.

Таблица 5
Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (n=13)
Table 5
Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (n=13)

Пациент, номер	Время до ТГСК, мес.	Тип донора	Исход	Причина исхода
1	43	MUD	Жив	
2	10	MUD	Жив	
3	8	MSD	Жив	
4	11	MSD	Жив	
5	27	MUD	Жив	
6	8	MMUD	Жив	
7	10	MUD	Жив	
8	1	MSD	Жив	
9	3	MUD	Жив	
10	67	MUD	Умер	Отсутствие приживления трансплантата
11	18	MMUD	Умер	TRM
12	48	MMRD	Умер	TRM
13	2	MSD	Отсутствие приживления трансплантата после 2-й ТГСК*	

Примечания: MSD – родственный совместимый донор, MUD – неродственный совместимый донор, MMUD – частично совместимый неродственный донор, MMRD – частично совместимый родственный донор, TRM – смерть, связанная с лечением; * пациент потерян из-под наблюдения спустя 1,5 года после ТГСК.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия Фанкони фенотипически и генотипически является гетерогенным заболеванием. Наиболее частыми фенотипическими аномалиями у пациентов с АФ являются неоднородная меланиноподобная пигментация кожи («кофейные» пятна), морфометрические нарушения лица и головы, шеи и аномалии глаз.

Генетический анализ пациентов с АФ выявил широкий мутационный спектр гена FANCA. Большинство мутаций представляли собой небольшие делеции и точечные замены.

Выявление конкретных патогенных вариантов гена имеет решающее значение для определения носителей мутаций и поиска подходящих доноров для трансплантации костного мозга. При наличии HLA-совместимого донора ТГСК должна рассматриваться как терапия 1-й линии до развития тяжелой костномозговой недостаточности. С целью увеличения продолжительности и качества жизни при невозможности выполнения ТГСК могут быть рассмотрены консервативные методы лечения, в частности использование андрогенов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bagby G.C. (2016) Multifunctional Fanconi proteins, inflammation and the Fanconi phenotype. *EBioMedicine*, vol. 8, pp. 10–11.
2. Vetro A., Iascone M., Limongelli I. et al. (2015) Loss-of-Function FANCL Mutations Associate with Severe Fanconi Anemia Overlapping the VACTERL Association. *Human Mutation*, vol. 36, no 5, pp. 562–568.
3. Mikat B., Roll C., Schindler D., et al. (2016) X-linked recessive VACTERL-H due to a mutation in FANCB in a preterm boy. *Clinical Dysmorphology*, vol. 25, no 2, pp. 73–76.



4. Langevin F. et al. (2011) Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. *Nature*, vol. 475, no 7354, pp. 53–58.
5. Garaycoechea J.I. et al. (2012) Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function. *Nature*, vol. 489, no 7417, pp. 571–575.
6. Pontel L.B. et al. (2015) Endogenous Formaldehyde Is a Hematopoietic Stem Cell Genotoxin and Metabolic Carcinogen. *Molecular Cell*, vol. 60, no 1, pp. 177–188.
7. Hira A. et al. (2013) Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood*, vol. 122, no 18, pp. 3206–3209.
8. Oostra A.B., Nieuwint A.W., Joenje H. et al. (2012) Diagnosis of fanconi anemia: Chromosomal breakage analysis. *Anemia*, vol. 2012, Article ID: 238731.
9. Auerbach A.D. (2015) Diagnosis of Fanconi anemia by diepoxybutane analysis. *Current Protocols in Human Genetics*, vol. 85, no 1, pp. 8.7.1–8.7.17.
10. Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines, Fifth Edition 2020. Fanconi Anemia Research Fund. Available at: https://www.fanconi.org/images/uploads/other/Fanconi_Anemia_Clinical_Care_Guidelines_5thEdition_web.pdf (Accessed on June 16, 2022).
11. Levran O. et al. (2005) Spectrum of sequence variations in the FANCA gene: an International Fanconi Anemia Registry (IFAR) study. *Human Mutation*, vol. 25, no 2, pp. 142–149.
12. Auerbach A.D. The Rockefeller University Fanconi anemia mutation database, 2015. Available at: <https://www2.rockefeller.edu/fanconi/>
13. Levran O., Erlich T., Magdalena N. et al. (1997) Sequence variation in the Fanconi anemia gene FAA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 94, pp. 13051–13056.
14. Kimble D.C., Lach F.P., Gregg S.Q. et al. (2018) A comprehensive approach to identification of pathogenic FANCA variants in Fanconi anemia patients and their families. *Human Mutation*, vol. 39, no 2, pp. 237–254.
15. Wijkker M., Morgan N.V., Herterich S. et al. (1999) Heterogeneous spectrum of mutations in the Fanconi anaemia group A gene. *European Journal of Human Genetics*, vol. 7, no 1, pp. 52–59.
16. Pinto F.O., Leblanc T., Chamousset D., et al. (2009) Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica*, vol. 94, no 4, pp. 487–495.
17. Morgan N.V., Tipping A.J., Joenje H., et al. (1999) High frequency of large intragenic deletions in the Fanconi anemia group A gene. *American Journal of Human Genetics*, vol. 65, no 5, pp. 1330–1341.
18. Thakar M.S., Kurre P., Storb R. et al. (2011) Treatment of Fanconi anemia patients using fludarabine and low-dose TBI, followed by unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, vol. 46, no 4, pp. 539–544.