

L'aplasie médullaire acquise : physiopathologie

Acquired aplastic anemia: physiopathology

Hager Zarrouk,
Hamida Jouini,
Nour El Houda Toumi

Laboratoire d'Hématologie
biologique

Hôpital d'enfants Bechir Hamza de
Tunis- Bab Saâdoun – Tunis, Tunisie

Auteur correspondant:

Dr Hager Zarrouk,
Assistante hospitalo-universitaire,

Laboratoire d'hématologie-
Hôpital d'enfants Bechir Hamza
de Tunis.

Courriel :

zarroukhager@gmail.com

Résumé

L'aplasie médullaire acquise est une pathologie rare dont le mécanisme physiopathologique n'a pas été bien élucidé. Des facteurs environnementaux et génétiques sont incriminés dans la survenue de cette hémopathie. Cependant, dans la majorité des cas aucune étiologie n'est retrouvée et l'aplasie est dite alors idiopathique. L'aplasie médullaire acquise idiopathique serait une pathologie dysimmunitaire due à la destruction des cellules souches hématopoïétiques et des progéniteurs par des cellules T autoréactives. En effet, une myriade de facteurs environnementaux serait à l'origine de la perturbation de l'homéostasie des cellules T et de l'auto-immunité. Les téloméropathies, les anomalies cytogénétiques acquises ainsi que des mutations somatiques récurrentes, touchant les cellules souches hématopoïétiques, auraient un rôle déterminant dans le processus auto-immun conduisant à l'insuffisance médullaire. Une atteinte du microenvironnement médullaire contribuerait également à la pathogenèse de l'aplasie médullaire acquise en limitant le support de l'hématopoïèse et en engendrant un déficit des signaux régulateurs. Finalement, la destruction des cellules souches hématopoïétiques associerait une composante auto-immune, des altérations génétiques intrinsèques des cellules souches hématopoïétiques et un dysfonctionnement du microenvironnement médullaire. Dans cet article, nous nous sommes proposés de faire une mise au point concernant la physiopathologie de cette hémopathie.

Mots-clefs : aplasie médullaire acquise, physiopathologie, dysimmunité.

Abstract

Acquired aplastic anemia is a rare disease whose pathophysiological mechanism has not been well elucidated. Environmental and genetic factors are incriminated in the occurrence of this hemopathy. However, in the majority of cases, no etiology is found, and the aplasia is then said to be idiopathic.

Idiopathic acquired aplastic anemia is thought to be a dysimmune disorder due to the destruction of hematopoietic stem cells and progenitors by autoreactive T cells. Indeed, a myriad of environmental factors are believed to be responsible for the disruption of T cell homeostasis and autoimmunity. Telomeropathies, acquired cytogenetic abnormalities and recurrent somatic mutations in hematopoietic stem cells are thought to play a key role in the autoimmune process leading to bone marrow failure. Damage of the bone marrow microenvironment would also contribute to the pathogenesis of acquired bone marrow aplasia by limiting the support of hematopoiesis and by generating a deficit of regulatory signals. Finally, the destruction of hematopoietic stem cells would combine an autoimmune component, intrinsic genetic alterations of the hematopoietic stem cells and a dysfunction of the bone marrow microenvironment.

In this article, we propose to review the pathophysiology of this hemopathy.

Keywords : Acquired aplastic anemia, pathophysiology, disimmunity.

INTRODUCTION

L'aplasie médullaire ; encore appelée l'anémie aplasique, est une entité clinico-pathologique caractérisée par une perte progressive des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques (CSH) se traduisant par une pancytopenie (1).

Il s'agit d'une pathologie rare et potentiellement mortelle, qui est dotée d'une hétérogénéité clinique et nosologique (1, 2). L'aplasie médullaire peut être d'origine constitutionnelle ou acquise. La physiopathologie et l'approche thérapeutique de cette hémopathie diffèrent significativement selon les deux étiologies (1).

L'aplasie médullaire acquise (AMa) peut être : transitoire, récidivante ou chronique (3, 4) et dans 70 à 80% des cas, elle est idiopathique (2,5). L'incidence de l'AMa est de l'ordre de deux cas par million par an en Europe. Elle atteint six en Thaïlande et 7,4 en Chine (3).

Dans cet article, nous nous sommes proposés de résumer les connaissances actuelles et les avancées récentes relatives à la physiopathologie de l'AMa.

PHYSIOPATHOLOGIE

L'AMa est un ensemble de pathologies aux mécanismes physiopathologiques intriqués (3). Au cours des dernières années, le progrès scientifique a permis le décryptage de ces mécanismes (6) incriminant au premier plan un processus auto-immun dans la plupart des AMa en absence d'antécédents de médicaments prédisposant, de toxiques ou d'infections (7,8). Des altérations génétiques intrinsèques des CSH et une atteinte du microenvironnement médullaire auraient un rôle déterminant dans le processus auto-immun et dans la pathogenèse de l'AMa (6).

Déficit de l'hématopoïèse lié à une dysrégulation du système immunitaire

Depuis les premières descriptions d'amélioration de l'insuffisance médullaire après traitement immunosuppresseur dirigé contre les lymphocytes T (LT), l'hypothèse d'une étiologie « auto-immune » de l'AMa impliquant les LT a été retenue (3,7,9).

2.1.1. Expansions oligoclonales des cellules T

Des expansions oligoclonales des LT CD8+ et des LT CD4+ ont été mises en évidence chez certains patients atteints d'AMa (4,10) et la présence de ces expansions et leur taille seraient en rapport avec l'évolution de la maladie et prédiraient la réponse au traitement immunosuppresseur. Ainsi, les patients répondant favorablement au traitement présentent un déclin ou une résolution de leurs clones immuno-dominant avec restauration de la variabilité du répertoire de leurs TCR (T Cell Receptor). Néanmoins, au cours des rechutes, une récurrence ou

une expansion de ces clones surviendrait, suggérant une présentation antigénique putative.

La faible hétérogénéité du répertoire des cellules T au cours des AMa, plaide en faveur de la présence d'un antigène au niveau des progéniteurs hématopoïétiques, induisant la réponse lymphocytaire pathologique (4). Selon certains auteurs, le système immunitaire reconnaît un épitope d'origine médicamenteuse ou virale présent également sur la CSH et la prend pour cible (3).

2.1.2. Autoantigènes

La destruction ou le dysfonctionnement des CSH et des progéniteurs par les LT cytotoxiques suite à une infection, une prise médicamenteuse ou à un autre élément environnemental, surviendrait suite à une reconnaissance d'un autoantigène présenté aux LT par les cellules présentatrices de l'antigène via les molécules HLA classes I ou II (4, 11).

Peu d'autoantigènes ont été identifiés dont le glycosylphosphatidylinositol (GPI) incriminé chez 75% des patients (9), la Kinectin et la protéine 1 associée à l'inhibiteur du récepteur du diazépam (11).

2.1.3. Cellules CD 8

Une augmentation des taux sanguins et médullaires des LT cytotoxiques (LTc) CD8+ activés (CD25+) est notée chez les patients atteints d'AMa (3, 4). Ces LTc induisent la mort de 75% des cellules médullaires mononucléées autologues et inhibent la formation des colonies de cellules CD34+. En effet, les LTc sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron γ (IFN γ) et le Tumor necrosis factor α (TNF α) et engendrent l'apoptose des cellules CD34+ en partie via la voie Fas R (first apoptosis signal receptor) (4).

Il a été aussi noté que des mutations somatiques acquises de la voie de signalisation STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) des LTc (telles que décrites dans les leucémies à grands lymphocytes granuleux et dans les syndromes lymphoprolifératifs à cellules NK) sont présentes dans 7% des cas des AMa sans syndrome lymphoprolifératif concomitant. Ces mutations faciliteraient une activation persistante de l'auto-immunité, à l'origine de l'insuffisance médullaire (12).

2.1.4. Cellules CD4

Malgré le rôle irrévocable des cellules CD8+ dans la physiopathologie des AMa, les cellules CD4+ semblent être la pierre angulaire de la réponse auto-immune. Les cellules CD4 incluent celles produisant IFN- γ (Th1 ayant une action cytotoxique indirecte via cet IFN- γ), IL-4 (Th2) et les LT régulateurs (Treg) responsables de l'élimination des cellules T autoréactives et incriminés dans les maladies auto-immunes ainsi que les Th17

sécrétant IL-17 et associés à ces maladies (3, 4, 7, 13). Des anomalies quantitatives et fonctionnelles des LT CD4+ ont été rapportées au cours des AMa : augmentation Th1 et Th2 avec une polarisation Th1, une diminution et un dysfonctionnement des Treg qui deviennent incapables d'éliminer les cellules T effectrices. En effet, l'expansion clonale des Th1 entraîne un environnement inflammatoire exacerbant le dysfonctionnement des Treg (13,14). Un taux réduit des Treg lors des AMa est corrélé à la sévérité de la maladie et inversement un taux élevé prédit une meilleure réponse au traitement immunosuppresseur (4). Les populations Th17 sont négativement corrélées aux populations Treg (7). Le ratio Th17/Treg élevé au moment du diagnostic, tend à se normaliser après la réponse au traitement immunosuppresseur (8).

2.1.5. Cytokines

Les LT, au cœur de la physiopathologie des AMa, sécrètent les cytokines pro-inflammatoires, clé de voûte de l'apoptose des CSH et des progéniteurs. En effet, des taux sanguins et médullaires élevés d'IFN- γ et de TNF- α sont décelables au cours des AMa.

L'IFN- γ est capable d'inhiber les progéniteurs myéloïdes murins ainsi que leur différenciation, induisant ainsi l'aplasie (4). Il est aussi responsable d'une hyper-expression de l'IL-15 à la surface des cellules stromales médullaires fibroblastes-like, chez les patients aplasiques et cette IL-15 stimule la prolifération des LT et participe à la destruction des progéniteurs hématopoïétiques (15). En outre, il a été démontré que dans un contexte inflammatoire chronique, l'IFN- γ entrave la voie de signalisation du c-Mpl (récepteur de la thrombopoïétine) au niveau des CSH et des progéniteurs en présence de la thrombopoïétine (TPO), qui constitue la principale cytokine régulatrice du renouvellement et de la survie des CSH et des progéniteurs.

En effet, l'IFN- γ est capable de former un complexe hétérodimérique avec la TPO, entraînant une faible affinité de celle-ci pour son site spécifique dans le c-Mpl d'où la diminution de la survie des CSH et des progéniteurs (4). Ces perturbations induites par l'IFN- γ via la voie TPO-cMpl semblent être le principal mécanisme par lequel l'IFN- γ entrave la fonction des CSH et des progéniteurs (16).

Quant au TNF- α , il agit en synergie avec IFN- γ dans la suppression de l'hématopoïèse et les voies incriminées dans l'apoptose des CSH sont la voie de signalisation p38MAPK, celle d'expression du TRAIL (TRAIL=Tumornecrosis factor-relatedapoptosis-inducing ligand), et Fas /fasR (4, 15).

2.2. Déficit intrinsèque de la CSH

Il est bien démontré que les patients atteints d'AMa peu-

vent présenter des anomalies intrinsèques de la CSH et des progéniteurs.

Il existe un déficit quantitatif du « pool » des CSH confirmé par la diminution du nombre et de la capacité clonogénique des populations médullaires purifiées ayant un phénotype CD34+/CD117+ (c-kit) et CD34+/CD38-.

Plusieurs arguments plaident en faveur du rôle clé du déficit intrinsèque des CSH et des progéniteurs dans la genèse de l'AMa : les mutations germinales, le raccourcissement des télomères, les mutations somatiques conduisant à une hématopoïèse clonale et à un risque accru de syndrome myélodysplasique (SMD) et de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) (3, 4).

2.2.1. Mutations germinales

Certaines AMa idiopathiques, particulièrement chez le sujet jeune, seraient dues à des mutations germinales des CSH. Parmi ces mutations figurent celles les plus fréquemment rencontrées dans les syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire ainsi que celles plus rarement et qui se distinguent par un phénotype clinique particulier telles que la mutation *SAMD9/SAMD9L* au cours d'une aplasie transitoire et la monosomie 7, la mutation *MECOM/EVII* dans l'AMa infantile sévère, la mutation *ERCC6L2* accompagnée d'une pancytopenie modérée et d'une myélodysplasie (4).

Une étude a montré que 5/98 (5,1%) des AMa idiopathiques présentaient des mutations de gènes impliqués dans des syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire (*DKC1* et la dyskératose congénitale, *MPL* et l'amégacaryocytose congénitale, *TP53* et le syndrome de Li Fraumeni) (17).

2.2.2. Mutations somatiques

L'avènement des techniques de séquençage de nouvelle génération a permis de définir les mutations somatiques comme étant une cause majeure de clonalité dans l'AMa.

La mutation PIGA, communément rencontrée dans l'hémoglobulinurie paroxystique nocturne (HPN), s'observe dans 7,5 à 40% des cas d'AMa. En revanche, un clone HPN de taille réduite est retrouvé chez 68% des patients au moment du diagnostic de l'AMa et jusqu'à 19% des patients développeront une authentique HPN notamment avec augmentation du clone HPN.

Le gène PIGA code pour la synthèse d'une protéine de surface, l'ancre glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI), qui est déficiente au niveau des clones HPN (7).

Le sous-type HLA-DR2, lié à certaines maladies auto-immunes, serait sur-représenté à la fois chez les patients atteints d'HPN « classique » et chez ceux présentant une AMa avec un clone HPN.

Ces données suggèrent que l'expansion clonale des cellules déficientes en GPI serait en rapport avec le système HLA et avec un mécanisme auto-immun (3). En effet, la protéine GPI serait l'un des autoantigènes impliqués dans la destruction immunologique des CSH et l'hypothèse émise afin d'expliquer l'expansion clonale de ces cellules déficientes en GPI serait un échappement au système immunitaire (9).

La mutation somatique *PIGA* conférerait un avantage de survie aux CSH (6) et d'autres mutations somatiques fréquentes, *BCOR/BCORL1* apparaissent chez 36% des patients atteints d'AMa. Les mutations de type *PIGA* et *BCOR/BCORL1* sont plus fréquentes dans l'AMa par rapport aux SMD et LAM et les mutations *DNMT3A* et *ASXL1* sont communément rencontrées aussi bien dans l'AMa que dans les SMD et au cours de l'AMa ces deux mutations sont associées à une progression rapide vers le SMD ou la LAM (4). Néanmoins, plusieurs autres mutations somatiques à l'origine d'expansion clonale ont été identifiées au cours des AMa dont les principales *TERT*, *TERC*, *JAK2* et *JAK3*, *RUNX1*, *TP53* *CSMD1* *MPL* (6).

2.2.3. Pertes somatiques des allèles HLA et la perte de l'hétérozygotie du bras court du chromosome 6(6pLOH)

Les pertes somatiques des allèles HLA classe I peuvent être dues à des mutations acquises inactivatrices des gènes HLA ou à une perte d'hétérozygotie à copie neutre, acquise du bras court du chromosome 6 (6pLOH) (18) qui a été identifiée chez environ 11-13% des patients atteints d'AMa.

La 6pLOH acquise est relativement spécifique de l'AMa (4). Elle induit une perte d'expression d'un haplotype HLA et les allèles HLA manquants sont HLA-*A*02:01*, *-A*02:06*, *-A*31:01* et *-B*40:02* (19). L'allèle *HLA-B*40:02* serait l'allèle manquant le plus fréquent lors de la 6pLOH et aurait un rôle critique dans la physiopathologie de l'AMa (20). Les résultats d'une étude ont montré que la perte de l'allèle *HLA-B*40:02* était corrélée à des numérations sanguines plus élevées lors des AMa. Lors des pertes somatiques, les allèles les plus fréquemment touchés sont *HLA-B*14:02*, suivi par *HLA-A*02:01*, *HLA-B*40:02*, *HLA-B*08:01* et *HLA-B*07:02* (18). L'hypothèse émise est que les présumés autoantigènes seraient exprimés *via* ces molécules HLA et la perte de l'expression de ces molécules par les CSH et les progéniteurs *via* la perte somatique des allèles HLA, permettrait un échappement à la destruction auto-immune (médiée par les LTc autoréactifs) et entraînerait une évolution clonale maligne (4, 18, 19).

Le haut risque d'évolution clonale serait conséquent à la destruction des cellules médullaires médiée par les HLA

classes I plutôt qu'à l'échappement immunitaire. En effet, le *HLA-B*14:02* est l'allèle le plus touché par les pertes somatiques et est également sur-représenté dans l'AMa. Il est associé à un haut risque d'évolution clonale indépendamment du statut HLA mutationnel. La majorité des évolutions clonales avec monosomie 7 provient de cellules dont les gènes HLA sont intacts (18).

2.2.4. Téloméropathies

Les télomères sont les structures stabilisant la terminaison de chaque chromosome afin de prévenir leurs raccourcissements excessifs lors de la réplication.

Les téloméropathies sont retrouvées dans les syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire mais également dans 30 à 40% des AMa (4, 5, 21) et le raccourcissement des télomères serait un facteur de risque de rechute, d'évolution clonale et de fibrose pulmonaire et hépatique (5).

Une perte critique de la longueur des télomères des CSH, retrouvée dans environ 9% des AMa, a été attribuée à des mutations somatiques des gènes *TERC*, *TERT*, et *DKC1* (6).

2.2.5. Anomalies cytogénétiques

Approximativement 5 à 15% des patients atteints d'AMa développent des anomalies cytogénétiques au moment du diagnostic (21). Les clones avec anomalies cytogénétiques sont souvent de taille réduite au moment du diagnostic mais ils peuvent augmenter au cours de l'évolution de la maladie ou être transitoire et disparaître après le traitement immunosuppresseur (22).

La monosomie 7 ou la délétion 7q sont des anomalies récurrentes au cours des AMa avec une incidence variable de 2 à 13% et sont à haut risque d'évolution en SMD ou en LAM et une perte progressive des télomères précédant l'apparition de la monosomie 7 est retrouvée au cours des SMD compliquant une AM.

La trisomie 8, autre anomalie fréquente, dont l'incidence varie de 1,3 à 6,7%, répond favorablement au traitement immunosuppresseur et est à moindre risque évolutif en SMD/LAM.

La délétion 13q est retrouvée dans 0,4 à 1,8% des cas, elle répond favorablement au traitement immunosuppresseur (6).

Parmi les autres anomalies récurrentes, on retrouve les trisomies 6 et 15 ainsi que la disomie uniparentale 6p (6, 22).

2.2.6. Hématopoïèse clonale et évolution clonale

L'AMa a été définie depuis 1904 par Dr. Anatole Chauffard comme étant une hémopathie non maligne (6). En revanche, une incidence élevée d'hémopathies malignes a été notée chez les patients traités par traitement immunosuppresseur pour AMa (7% de LAM et 10% de SMD à 11ans après traitement immunosuppresseur) ce

qui a conduit certains auteurs à considérer certaines formes d'AMA comme des maladies pré-malignes (3, 6).

En effet, une hématoïèse clonale, caractérisée par des anomalies cytogénétiques ou des mutations somatiques, peut être détectée chez un quart des AMA de l'adulte et jusqu'à 70% des AMA de l'enfant (6). Ces résultats suggèrent que la surveillance immunitaire des clones anormaux, engendrerait la destruction des CSH et des progéniteurs. Avec le traitement immunosuppresseur, l'élimination du clone malin est interrompue d'où l'évolution clonale en SMD/LAM. De plus, il est possible que l'hématoïèse clonale survienne dès le début des mutations germinales non identifiées (4).

2.3. Déficit du microenvironnement médullaire

Le microenvironnement médullaire est composé principalement de cellules stromales médullaires, de la matrice extracellulaire et d'un gradient local de cytokines, formant des niches hématoïétiques (7).

2.3.1. Cellules souches mésenchymateuses

Les Cellules souches mésenchymateuses (CSM), composants clés du microenvironnement médullaire, sont des cellules stromales multipotentes capables de se différencier en plusieurs types cellulaires : des adipocytes, des chondrocytes, des ostéoblastes et des myocytes (7,23). Les avis concernant l'implication de ces CSM dans la pathogenèse des AMA sont controversés. En effet, certaines études notent que les CSM issues des patients atteints d'AMA sont morphologiquement anormales et présentent des capacités prolifératives et un potentiel clonogénique diminués, une augmentation de l'apoptose ainsi qu'une propension à se différencier en adipocytes au détriment des lignées ostéogéniques (7,23). Ces CSM expriment fortement les gènes pro-inflammatoires et ceux associés aux cancers (IL1B, IL-24, CXCLs, FOS, KLK10), tandis que les gènes associés à la prolifération et à l'immunorégulation (CDCs, CCNs, KIFs, AURKs, PRC1) sont faiblement exprimés (23). Néanmoins, d'autres études n'ont pas décelé de différence entre les CSM dérivant de patients atteints d'AMA et ceux des sujets sains (7).

2.3.2. Facteurs de croissance et cytokines

Il est classique d'envisager le rôle des cytokines et des facteurs de croissance (et/ ou leurs récepteurs) dans la survenue d'une insuffisance médullaire (3).

Des anomalies des cytokines stromales ont été décrites au cours des AMA. L'angiopoïétine 1 (ANG1) et le *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) sont

diminués alors que le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) est augmenté (4).

Les facteurs stimulant l'hématoïèse sont presque toujours élevés au cours des AMA à savoir: l'érythropoïétine (EPO), *Granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), *Granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) et TPO (3, 4). D'ailleurs, l'utilisation de ces facteurs au cours des AMA s'est avérée inefficace à l'exception du G-CSF et des TPO mimétiques de synthèse (Eltrombopag et Romiplostim) (4, 6).

Le cas particulier de la TPO et des TPO mimétiques

Un nombre croissant d'études soutient le rôle de la TPO et de sa voie de signalisation dans l'hématoïèse particulièrement dans l'homéostasie, la prolifération et la survie des CSH. En effet, dans un modèle de souris knock-out, la perte du gène *c-Mpl* (codant le récepteur de la TPO, exprimé également sur les CSH), s'accompagne d'un déficit en CSH soulignant ainsi le rôle capital de la TPO dans l'homéostasie des CSH (6, 24, 25).

Toutefois, il a été démontré que les taux sériques de TPO sont plutôt élevés au moment du diagnostic de l'AMA, suggérant une réponse physiologique à la dépression de l'hématoïèse. De plus, ces taux décroissent après réponse au traitement immunosuppresseur (6). Tel que susmentionné, l'IFN- γ , principale cytokine pro-inflammatoire incriminée dans la destruction des CSH, est capable de former des complexes hétérodimériques avec la TPO, bloquant ainsi l'interaction de cette dernière avec son récepteur le *c-Mpl* (6).

L'Eltrombopag, contourne ce mécanisme d'inhibition induit par l'IFN- γ , en agissant au niveau d'un site de liaison du *c-Mpl* distinct de celui de la TPO, ce qui explique l'efficacité de l'Eltrombopag au cours de l'insuffisance médullaire malgré des taux de TPO endogène élevés (16).

3. CONCLUSION

D'importants progrès ont été accomplis dans la compréhension de la pathogenèse de l'AMA. Les différentes hypothèses physio-pathogéniques, autrefois opposées, convergent aujourd'hui vers un concept général: l'AMA idiopathique serait une pathologie dysimmunitaire survenant chez un sujet génétiquement prédisposé (les mutations germinales et somatiques, les téloméropathies, les anomalies cytogénétiques, le polymorphisme HLA).

La mise en évidence de ces mécanismes physiopathologiques a permis le développement de nouvelles options thérapeutiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Meyers G, Curtis A, Lachowiez. Aplastic anemia: Diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Outcomes Management*. 2019 ; 229-240.
2. Drexler B, Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Ther Adv Hematol*. 2021; 12:2040620721998126. doi: 10.1177/2040620721998126.
3. Socié G, Xhaard A, Robin M, Peffault de Latouro R. Aplasies médullaires acquises. EMC – Hématologie. 2013; 8(1):1-12.
4. Schoettler ML, Nathan DG. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018; 32(4):581-594.
5. Austin G, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, Marsh JCW. Bone marrow failure: causes and complications. *Medicine*. 2017;45(5):265-269.
6. Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol*. 2018;101(6):711-720.
7. Medinger M, Drexler B, Lengerke C, Passweg J. Pathogenesis of Acquired Aplastic Anemia and the Role of the Bone Marrow Microenvironment. *Front. Oncol*. 2018; 8: 587. doi:10.3389/fonc.2018.0058.
8. Scheinberg P. Acquired severe aplastic anaemia: how medical therapy evolved in the 20th and 21st centuries. *Br J Haematol*. 2021;194(6):954-969.
9. Young NS. Aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2018; 379(17): 1643–1656.
10. Giudice V, Feng X, Lin Z, Hu W, Zhang F, Qiao W *et al*. Deep sequencing and flow cytometric characterization of expanded effector memory CD8(+)/CD57(+) T cells frequently reveals T-cell receptor V beta oligoclonality and CDR3 homology in acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2018; 103(5): 759-769
11. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Review in translational hematology Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8):2509–2519.
12. Jerez A, Clemente M. J, Makishima H, Rajala H, Gómez-Seguí I, Olson T *et al*. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood*. 2013 ; 122(14), 2453–2459.
13. Kordasti S, Marsh J, Al-Khan S, Jiang J, Smith A, Mohamedali A *et al*. Functional characterization of CD4 + T cells in aplastic anemia. *Blood*. 2012;119(9):2033-2043.
14. Nakao S, Takami A, Takamatsu H, Zeng W, Sugimori N, Yamazaki H *et al*. Isolation of a T-cell clone showing HLA-DRB1*0405-restricted cytotoxicity for hematopoietic cells in a patient with aplastic anemia. *Blood*. 1997; 89(10):3691-3699.
15. Zayed RA, Abdel-Hamid SM, El-Lithy H. The association of cytokine genes polymorphisms and susceptibility to aplastic anemia in Egyptian patients. *Hematology*. 2016; 21(2):106-112.
16. Alvarado LJ, Huntsman HD, Cheng H, Townsley DM, Winkler T, Feng X *et al*. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN- γ . *Blood*. 2019;133(19):2043-2055.
17. Keel SB, Scott A, Sanchez-Bonilla M, Ho PA, Gulsuner S, Pritchard CC *et al*. Genetic features of myelodysplastic syndrome and aplastic anemia in pediatric and young adult patients. *Haematologica*. 2016;101(11):1343-1350.
18. Zaimoku Y, Patel BA, Adams SD, Shalhoub R, Groarke EM, Chin Lee AA *et al*. HLA associations, somatic loss of HLA expression, and clinical outcomes in immune aplastic anemia. *Blood*. 2021; 138(26): 2799-2809.
19. Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, Morishima S, Sato Y, Mori Y *et al*. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2011; 118(25): 6601-6609.
20. Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T *et al*. Identification of an HLA class I allele closely involved in the autoantigen presentation in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017;129(21):2908-2916.
21. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017; 18(12): 70. doi: 10.1007/s11864-017-0511-z.
22. Rovó A, Tichelli A, Dufour C; SAA-WP EBMT. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48(2):162-167.
23. Huo J, Zhang L, Ren X, Li C, Li X, Dong P *et al*. Multifaceted characterization of the signatures and efficacy of mesenchymal stem/stromal cells in acquired aplastic anemia. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11(1):59. doi: 10.1186/s13287-020-1577-2.
24. Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, Li R, Metcalf D. Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietic receptor c-Mpl. *Blood*. 1996; 87(6):2162-2170.
25. Kimura S, Roberts AW, Metcalf D, Alexander WS. Hematopoietic stem cell deficiencies in mice lacking c-Mpl, the receptor for thrombopoietin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(3):1195-1200.