Peran Pemeriksaan Mutasi Gen *Dead-Box Helicase* 41 (DDX41) Pada Sindroma Mielodisplasia Hipoplastik

Budiono Raharjo,[*] Stephani Linggawan,[*] Anton Sumarpo,[**] Erica Valencia Imannuel,[**] Vegy Supriadi,[**] Diane Lukito,[***] Yohanes Timothy Raharjo,[****] Wivina Riza Devi,[*****] Siprianus UgrosenoYudho Bintoro[******]

**Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya*
***Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha, Bandung, ***Patologi Klinik Rumah Sakit Siloam Surabaya*
*****Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya*
******Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin*
*******Departemen ilmu penyakit dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya*

Abstrak

Pendahuluan: *Mutasi Gen DDX41 dapat terjadi pada keganasan hematopoesis terutama leukemia mieloid akut (LMA) dan sindroma mielodisplasia. Angka rerata insiden sindroma mielodisplasia (Myelodysplastic Syndrome/MDS) pada populasi umum adalah 4.5 dari 100,000 penduduk setiap tahun. Sindroma mielodisplasia (MDS) dapat terjadi mutasi genetik yang berbeda dan akan memberikan prognosa serta hasil terapi yang berbeda. Sindroma mielodisplasia (MDS) hipoplastik sering didapatkan pada 10-15% pasien MDS. Belum ada penulisan studi kasus maupun penelitian di Indonesia yang melaporkan kasus sindroma mielodisplasia hipoplastik yang berkaitan dengan mutasi gen Dead Box Helicase 41 (DDX41).*
Laporan Kasus: *Seorang laki-laki umur 66 tahun datang dengan keluhan lemah. Pasien memiliki riwayat penyakit riwayat sindroma mielodisplasia 2 tahun yang lalu. Hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang didapatkan selularitas dengan aktivitas granulopoesis dan thrombopoesis menurun dengan sel mieloblas sebesar 2.0%. Hasil pemeriksaan genetik dengan panel Next Generation Sequencing (NGS) didapatkan DDX41 p.(Pro258Leu) sebesar 47.9%, DDX41 p.(Arg525His) sebesar 1.7% dan ASXL1 p.(Gln977Ter) sebesar 1.6%. Pasien diberikan terapi kombinasi antara venetoclax dan azacitidine. Pada aspirasi sumsum tulang ditemukan perbaikan selularitas, aktivitas eritropoesis meningkat dengan penurunan jumlah sel yang mengalami displasia.*
Diskusi Kasus: *Mutasi gen DDX41 dapat ditemukan terbanyak pada kasus sindroma mielodisplasia hipoplastik, sedangkan pada sindroma mielodisplasia normoseluler atau hiperseluler terbanyak dapat ditemukan mutasi genetik seperti SF3B1, TET2, STAG2, ASXL1, BCOR. Gen DDX41 berhubungan dengan molekul seluler dan imunitas innate. Mutasi gen DDX41 menentukan dalam pemilihan obat kemoterapi.*
Kesimpulan: *Pemeriksaan genetik DDX41 dengan metode NGS sangat dibutuhkan untuk menentukan prognosis dan terapi target yang tepat didalam penatalaksanaan kasus sindroma mielodisplasia hipoplastik.*

Kata Kunci: *Gen DDX41, Sindroma mielodisplasia hipoplastik, Next Generation Sequencing (NGS), Venetoclax.*

Korespondensi: **Budiono Raharjo**
E-mail: *dr.budi.sby81@gmail.com*

The Role of Dead-Box Helicase 41(DDX41) Gene Mutation Testing in Hypoplastic Myelodysplastic Syndrome

Budiono Raharjo,[*] Stephani Linggawan,[*] Anton Sumarpo,[**]
Erica Valencia Imannuel,[**] Vegy Supriadi,[**] Diane Lukito,[***]
Yohanes Timothy Raharjo,[****] Wivina Riza Devi,[*****]
Siprianus Ugroseno Yudho Bintoro[******]

**Faculty of Medicine, Wijaya Kusuma University, Surabaya*
***Clinical Pathology Department, Maranatha Christiany University, Bandung*
****Clinical Pathology Staff Siloam Hospital Surabaya*
*****Faculty of Medicine, Widya Mandala Catholic University Surabaya*
******Faculty of Medicine, Lambung Mangkurat University, Banjarmasin*
*******Internal Medicine department, Airlangga University, Surabaya*

Abstract

Introduction: *DDX41 gene mutations can occur in hematopoietic malignancies, especially acute myeloid leukemia (AML) and myelodysplastic syndrome. The average incidence of myelodysplastic syndrome (MDS) in the general population is 4.5 out of 100,000 people per year. Myelodysplastic syndrome (MDS) can occur with different genetic mutations and will provide different prognoses and therapy results. Hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) is often found in 10-15% of MDS patients. There have been no case reports or research studies in Indonesia that have reported a case of hypoplastic myelodysplastic syndrome associated with a mutation in the Dead Box Helicase 41 (DDX41) gene.*
Case Report: *A 66-year-old man presented with complaints of weakness. The patient had a history of myelodysplastic syndrome diagnosed two years earlier. Bone marrow aspiration revealed cellularity with decreased granulopoiesis and thrombopoiesis, and myeloblasts accounted for 2.0%. Genetic testing using a Next Generation Sequencing (NGS) panel identified DDX41 p.(Pro258Leu) at 47.9%, DDX41 p.(Arg525His) at 1.7%, and ASXL1 p.(Gln977Ter) at 1.6%. The patient was treated with a combination therapy of venetoclax and azacitidine. Follow-up bone marrow aspiration showed improved cellularity, increased erythropoiesis activity, and a reduction in the number of dysplastic cells.*
Case Discussion: *Mutations in the DDX41 gene can mostly be found in cases of hypoplastic myelodysplastic syndrome, while in normocellular or hypercellular myelodysplastic syndrome, genetic mutations such as SF3B1, TET2, STAG2, ASXL1, and BCOR are mostly found. The DDX41 gene is related to cellular molecules and innate immunity. The DDX41 gene mutation is a determining factor in the administration of chemotherapy. The DDX41 gene mutation is a determining factor in the selection of chemotherapy drugs.*
Conclusion: *DDX41 genetic testing with NGS method is essential for determining the prognosis and appropriate therapy in the management of hypoplastic myelodysplastic syndrome cases.*

Keywords: *DDX41 gene, Hypoplastic myelodysplastic syndrome, Next Generation Sequencing (NGS), Venetoclax.*

Pendahuluan

Mutasi Gen DDX41 dapat terjadi pada keganasan hematopoesis terutama leukemia mieloid akut (LMA) dan sindroma mielodisplasia.[1] Sindroma mielodisplasia merupakan kelompok kelainan klonal mieloid, kelainan ini disebabkan oleh inefektif hematopoesis atau maturasi dari sel darah yang akan menyebabkan sitopenia pada darah tepi dan kegagalan sumsum tulang.[2]

Angka rerata insiden sindroma mielodisplasia (*Myelodysplastic Syndrome*/MDS) pada populasi umum adalah 4,5 dari 100.000 penduduk setiap tahun, dimana angka insiden tertinggi terjadi pada pria dibandingkan dengan perempuan. Lebih dari 80% pasien pertama kali terdiagnosa pada umur 60 tahun, dengan median umur 76 tahun dan hanya 6% pasien pada umur dibawah 50 tahun.[2]

Sindroma mielodisplasia hipoplastik (hMDS) sering didapatkan pada 10-15% pasien MDS. Diagnosa Sindroma mielodisplasia hipoplastik (hMDS) ditegakkan bila ditemukan selularitas <25% dari biopsi trephine/aspirasi atau penurunan selularitas yang

tidak sesuai dengan umur terutama pada pasien yang umurnya muda.[3] Dalam klasifikasi WHO yang terbaru, diagnosa sindroma mielodisplasia hipoplastik (hMDS) masuk ke dalam klasifikasi WHO berdasarkan morfologi. Klasifikasi MDS menurut WHO berdasarkan morfologi dibagi menjadi: 1.) MDS dengan sel blast rendah (<5% dari Bone Marrow dan <2% dari darah tepi); 2.) MDS hipoplastik (hMDS) ditentukan dengan selularitas <25% disesuaikan dengan umur; 3.) MDS dengan peningkatan sel blast (MDS *increased blasts*/ MDS IB). Penelitian menemukan adanya mutasi gen pada hMDS, antara lain gen SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2, DDX41.[3,4]

Belum ada penulisan studi kasus maupun penelitian di Indonesia yang melaporkan kasus sindroma mielodisplasia hipoplastik yang berkaitan dengan mutasi gen Dead Box Helicase 41 (DDX41). Tujuan penulisan laporan kasus ini adalah untuk melihat peran pemeriksaan genetik terutama mutasi gen *Dead Box Helicase 41* (DDX41) pada kasus sindroma mielodisplasia hipoplastik.

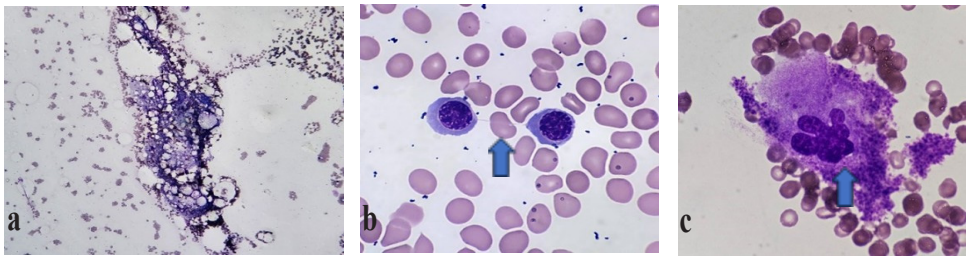
Kasus

Seorang laki-laki berumur 66 tahun datang dengan keluhan lemah pada tanggal 28 Juni 2024. Pasien memiliki riwayat penyakit sindroma mielodisplasia 2 tahun yang lalu. Pasien tidak dilakukan kemoterapi dalam 2 tahun ini. Pada pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum dalam keadaan sakit sedang, kesadaran compos mentis, *Glassgow Coma Scale* (GCS) 456, tekanan darah 120/80 mmHg, nadi 80x/menit, *respiration rate* 20x/menit, suhu tubuh 36.5°C. Pada pemeriksaan daerah kepala didapatkan konjungtiva anemi. Pada pemeriksaan kepala/leher tidak teraba pembesaran kelenjar getah bening, daerah thoraks jantung dan paru dalam batas normal, daerah abdomen didapatkan hepar tidak teraba dan lien teraba schuffner 1, daerah ekstremitas tidak ditemukan adanya edema.

Hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang pada tanggal 29 September 2022 (2 tahun yang lalu) didapatkan selularitas hiposeluler. Aktivitas eritropoesis meningkat, ditemukan adanya tanda displasia (*binucleated normoblast; internuclear bridge*). Aktivitas granulopoesis menurun, ditemukan tanda displasia (pseudopelger huet; hipersegmentasi neutrofil) dengan sel myeloblast sebesar 1.5%. Aktivitas thrombopoesis menurun, ditemukan tanda displasia (hiperlobulasi). Kesan sumsum tulang tampak hiposeluler, aktivitas sistem granulopoesis dan thrombopoesis menurun dengan ditemukan sel mieloblas sebesar 1.5% dan tanda displasia pada ketiga sistem hematopoesis serta rasio M/E=1.2:1. Pada pemeriksaan aspirasi sumsum tulang mengesankan suatu sindroma mielodisplasia hipoplastik.

Pasien dilakukan pemeriksaan aspirasi sumsum tulang pada tanggal 11 April 2023 dan didapatkan selularitas hiposeluler dan aktivitas hematopoesis ketiga sistem menurun dengan ditemukan sel mieloblas sebesar 3%. Pada pengecatan pearl's stain tidak ditemukan adanya cincin sideroblas (*ring sideroblastic*). Pada pemeriksaan *immunophenotyping* pada tanggal 11 April 2023 didapatkan marker positif untuk CD34 (bright) sejumlah 2.3%, CD117, CD13, CD33 dan HLA-DR dengan tidak ditemukan ekspresi aberan. Hasil pemeriksaan genetik pada tanggal 11 April 2023 dengan panel *Next Generation Sequencing* (NGS) didapatkan DDX41 p.(Pro258Leu) sebesar 47.9%, DDX41 p.(Arg525His) sebesar 1.7% dan ASXL1 p.(Gln977Ter) sebesar 1.6%.

Pada pemeriksaan darah lengkap tanggal 29 Juni 2024 sewaktu pasien masuk rumah sakit didapatkan hasil sebagai berikut: hemoglobin 7.5 gr/dL, MCV 97.2 µm3, MCH 34.6 pg, MCHC 35.5 g/dl, Eritrosit 2.17jt/ml, RDW-CV 22.0%, hematokrit 21.1%, lekosit 1,060/cmm, trombosit 20,000/cmm, retikulosit 0.8%.



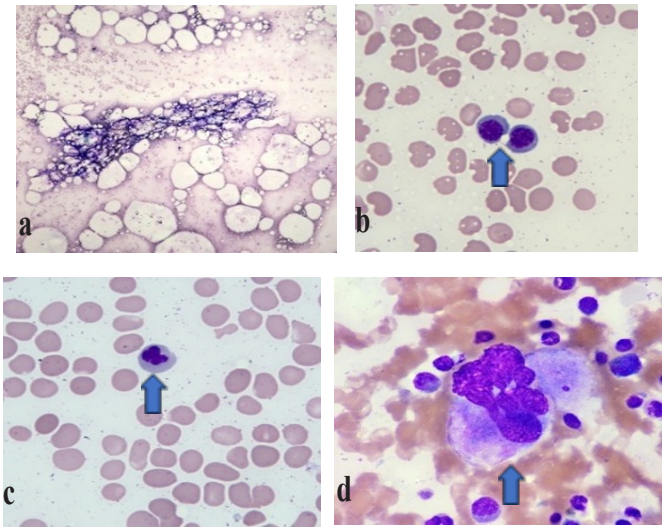
Gambar. 1. Gambar Selularitas Sumsum Tulang dan Displasia Tanggal 29 September 2022 (1a. hiposeluler; 1b. displasia pada *normoblast/internuclear bridge*; 1c. displasia pada thrombopoesis)

Pada pemeriksaan sumsum tulang tanggal 30 juni 2024 didapatkan hasil selularitas hiposeluler. Aktivitas eritropoesis meningkat, ditemukan adanya tanda displasia (*binucleated normoblast; internuclear bridge*). Aktivitas granulopoesis menurun, ditemukan tanda displasia (*pseudopelger huet; hipersegmentasi neutrofil*) dengan sel myeloblast sebesar 2.5%. Aktivitas thrombopoesis menurun, ditemukan tanda displasia (hiperlobulasi). Kesan sumsum tulang tampak hiposeluler, aktivitas hematopoesis sistem granulopoesis dan thrombopoesis menurun dengan ditemukan sel mieloblas sebesar 1.5% dan tanda displasia pada ketiga sistem hematopoesis serta rasio M/E=0.7:1. Hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang menunjukkan kesan suatu sindroma mielodisplasia hipoplastik.

Bone Marrow Aspiration (BMA) dilakukan pada tanggal 25 Oktober 2024 dan ditemukan perbaikan selularitas, dari awalnya hiposeluler menjadi normoseluler, aktivitas eritropoesis meningkat dengan penurunan jumlah sel yang mengalami displasia dari awalnya lebih dari 60% sel yang mengalami displasia berubah menjadi kurang lebih 30% sel yang mengalami displasia. Aktivitas granulopoesis menjadi meningkat.

Diskusi

Diagnosa Sindroma Mielodisplasia Hipoplastik (hMDS) didasarkan atas ditemukan adanya inefektif hematopoesis, tanda displasia, dan selularitas kurang dari 25%. Pada pasien ditemukan inefektif hematopoesis, tan-

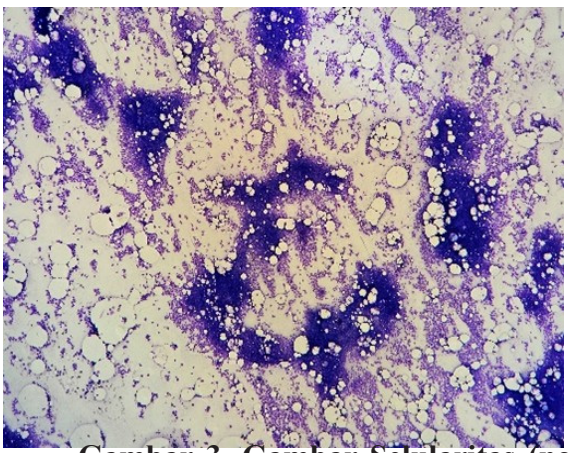


Gambar. 2. Gambar Selularitas dan Displasia Aspirasi Sumsum Tulang Tanggal 30 Juni 2024 (2a. hiposeluler; 2b. displasia pada *normoblast/internuclear bridge*; 2c. displasia pada *normoblast/binucleated normoblast*; 2d. displasia pada thrombopoesis-hiperlobulasi megakariosit)

Pasien dilakukan terapi kombinasi antara venetoclax dan azacitidine. Dosis terapi venetoclax secara oral 400mg sekali sehari diberikan selama 14 hari. Dosis terapi azacitidine 75 mg/m2/hari diberikan hari ke 1 sampai hari ke 7 tiap siklus. Pada pasien ini dilakukan kemoterapi selama 3 siklus, kemudian dilakukan evaluasi *Bone Marrow Aspiration*.

Pada pemeriksaan darah lengkap tanggal 24 Oktober 2024 setelah terapi Tindakan venetoclax dan azacitidine didapatkan hasil peningkatan kadar hemoglobin menjadi 11.5 gr/dL, MCV 95.0 µm3, MCH 33.4 pg, MCHC 34.5 g/dl, eritrosit 3.81jt/ml, RDW-CV 21.0%, hematokrit 34.0%, lekosit 1,060/cmm, trombosit 20,000/cmm, retikulosit 0.8%.

Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang/



Gambar 3. Gambar Selularitas (normoseluler) Pasien Setelah Dilakukan Terapi Venetoclax dan Azacitidine

da displasi pada ketiga sistem hematopoesis, selularitas hiposeluler kurang dari 25%, serta sel mieloblas kurang dari 5%, sehingga diagnosa pasien tersebut adalah sindroma mielodisplasia hipoplastik (hMDS).

Sindroma mielodisplasia hipoplastik (hMDS) berhubungan dengan proses imun tubuh yang dimediasi oleh sel limfosit T pada sel hematopoesis, dimana sel limfosit T sitotoksik akan memproduksi IFNγ dan atau TNFα berlebihan. Seseorang dengan varian patologis germline seperti GATA2, DDX41, kompleks gen telomerase dapat membuat sumsum tulang hipoplastik dan dapat berkembang menjadi MDS dan atau Leukemia Mieloid Akut (LMA) dan tidak memberikan respon terhadap terapi *immunosuppressive*.[4]

Pada sindroma mielodisplasia dapat ditemukan mutasi gen DDX41, tetapi pada sindroma mielodisplasia normoseluler atau hiperseluler terbanyak dapat ditemukan mutasi genetik seperti *SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2 TET2, STAG2, ASXL1, BCOR*. Pada sindroma mielodisplasia hipoplastik dapat ditemukan mutasi genetik patogenik *GATA2, DDX41*.[3,4]

Pemeriksaan genetik *Dead Box Helicase 41* (DDX41) pada kasus sindroma mielodisplasia hipoplastik sangat penting. Gen DDX41 terletak pada kromosom 5q35 dan diperkirakan sebagai gen supresor tumor yang melibatkan proses penyambungan (*splicing pre-mRNA*) dan proses ribosomal RNA.[5] Enzim helicase RNA merupakan kelas enzim yang mempunyai peran penting di dalam metabolisme RNA. Enzim helicase RNA digolongkan menjadi 2 golongan yaitu superfamili helicase 1 (SF1) dan SF2. Pada SF2, *DEAD-box (DDX) helicases* berperan dalam regulasi transkripsi, penyambungan pre-mRNA (pre-mRNA splicing), pembentukan ribosom, translasi, penghancuran RNA dan imunitas innate. *Dead Box Helicase* berperanan penting dalam menjaga stabilitas genom.[6]

Peranan gen *Dead Box Helicase 41* (DDX41) sangat penting didalam hematopoesis dengan beberapa mekanisme. DDX41 mengatur ekspresi gen dan diperlukan dalam diferensiasi sumsum tulang dan ekspansi. DDX41 sangat berperan penting didalam homeostasis R-loop sehingga akan menyebabkan gangguan pada pensignalan inflamasi dan stabilitas genom. Pada penelitian yang dilakukan oleh Ma J,et al menyatakan bahwa mutasi gen bialel DDX41 dapat menyebabkan gangguan hematopoesis, sehingga dapat menyebabkan anemia dan penurunan sel progenitor mieloid. DDX41 mengikat DNA dan hibrida DNA/RNA sehingga berperan dalam pensignalan imunitas innate, R-loop yang akan terbentuk selama transkripsi ketika RNA menyatu dengan untai DNA, terdiri dari hibrida DNA/RNA dan DNA untai tunggal yang tergeser. R-loop berpotensi mengganggu replikasi DNA, perbaikan DNA, dan transkripsi, yang menimbulkan ancaman terhadap integritas dan fungsi genom. Hal ini yang menyebabkan kondisi hiposeluler.[6] Pembagian alel DDX41 berdasarkan perkembangan penyakit, riwayat keluarga maka dibagi menjadi varian DDX41 *likely pathogenic/pathogenic* (*DDX41path*) dan DDX41 *variants of uncertain significance (DDX41vus*).

Penelitian Badar, et al menunjukkan bahwa pada MDS dengan risiko tinggi (*high risk*) dan sangat tinggi (*very high risk*) lebih ditemukan gen *DDX41path*. Gen DDX41path yang paling banyak ditemukan adalah p.Arg525His, p.M1I, p. Asp140Glyfs*2, p. Gly530Asp, p. Arg311*. Gen DDX41vus yang paling banyak ditemukan adalah p. Pro258Leu, p. Gly173Arg, p. Met155Ile, p. Lys331del, p. Arg479Gln, p. Asp344Tyr, p. Arg339His, p. Arg219His.[5]

Penelitian Shinriki menyatakan bahwa gangguan penyambungan RNA (*RNA splicing*) yang disebabkan oleh kekurangan DDX41 dapat memicu pembentukan R-loop, merupakan struktur genomik yang terdiri dari hibrida DNA-RNA dan *single stranded DNA* yang mengalami perubahan, dimana akan menyebabkan penekanan (*stress*) pada replikasi DNA.[7]

Mutasi gen DDX41 dapat berpengaruh dalam proses antara lain: 1.) Mengatur proses penyambungan (*splicing*); 2.) Proses ribosomal RNA (rRNA) dan *small nucleolar RNA* (snoRNA); 3.) imunitas *innate*; 4.) Pembentukan R-loop.[7]

Banyak penelitian menyebutkan bahwa varian DDX41 *deleterious germ line* dapat berkembang menjadi suatu keganasan mieloid dengan prognosis yang buruk, karena beberapa kasus berhubungan dengan delesi dari regio telomer kromosom 5q dengan kompleks kariotipe dan mutasi gen *biallel* TP53. Keganasan mieloid dapat disebabkan oleh mutasi gen DDX41 bersamaan dengan mutasi klonal hematopoesis terutama gen somatik seperti CEBPα, NPM1, DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53.[4,7,8,9]

Pada pasien ini didapatkan mutasi gen DDX41 p.(Pro258Leu) sebesar 47.9% dan DDX41 p.(Arg525His) sebesar 1.7%. DDX41 mempunyai varian germ line dan somatik. DDX41 p.(Pro258Leu) merupakan

varian *germ line*, sedangkan DDX41 p.(Arg525His)/p.R525H merupakan varian somatik. Mutasi DDX41 *germ line* sekitar 80% dapat memicu keganasan mieloid.[9-11]

Mutasi gen DDX41 c.1574A (p.R525H) yang terletak pada *C-terminus dari helicase core domain* dapat menganggu aktivitas ATPase. Mutasi pada gen c.1574A (p.R525H) dapat menghambat pertumbuhan dan diferensiasi dari sel hematopoesis. Gen DDX41 berperan dalam proses *preribosomal RNA*, sehingga mutasi DDX41 p.R525H menyebabkan fenotipe ribosomopati tertentu dalam sel hematopoietik dengan menekan degradasi RB yang dimediasi MDM2, sehingga memicu penghambatan aktivitas E2F yang merupakan faktor transkripsi, hal ini yang dapat menyebabkan terhambatnya proliferasi sel sehingga dapat menyebabkan kondisi hipoplastik.[12]

Pemberian terapi kombinasi antara venetoclax dan azacitidine pada pasien ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Wang et al (2024), dimana pada penelitian yang dilakukan oleh Wang et al tersebut menyebutkan dari 6 subyek penelitian dengan MDS dan mutasi gen *Dead Box Helicase 41* (DDX41) didapatkan 5 subyek penelitian yang mencapai remisi komplit.[13] Pada evaluasi aspirasi sumsum ternyata pada pasien ini ditemukan penurunan jumlah sel yang mengalami displasia dari awalnya lebih dari 60% sel yang mengalami displasia berubah menjadi kurang lebih 30% sel yang mengalami displasia.

Kelebihan pada studi kasus ini adalah kasus yang jarang dimana sindroma mielodisplasia hipoplastik (hMDS) hanya didapatkan pada 10-15% pasien MDS dan pada pasien ini dilakukan pemeriksaan panel *Next Generation Sequencing* (NGS) didapatkan DDX41 p.(Pro258Leu) sebesar 47.9%, DDX41 p.(Arg525His) sebesar 1.7% dan ASXL1 p.(Gln977Ter) sebesar 1.6%. Pemeriksaan NGS sangat membantu dalam penatalaksanaan terapi pada kasus MDS hipoplastik, sehingga dapat diberikan terapi yang tepat untuk pasien. Kelemahan pada studi kasus ini adalah setelah dilakukan terapi venetoclax dan azacitidine tidak dilakukan reevaluasi pemeriksaan NGS post terapi (test molekuler) dan hanya dilakukan reevaluasi pemeriksaan aspirasi sumsum tulang (test morfologi) saja.

Kesimpulan

Pemeriksaan genetik DDX41 dengan metode NGS sangat dibutuhkan untuk menentukan prognosis dan terapi yang tepat didalam penatalaksanaan kasus sindroma mielodisplasia hipoplastik.

Daftar Pustaka

1. Shinriki S, Hirayama M, Nagamachi A, Yokoyama A, Kawamura T, Kanai A, et al. DDX41 coordinates RNA splicing and transcriptional elongation to prevent DNA replication stress in hematopoietic cells. Leukemia. 2022;36(11):2605–20. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01708-9.
2. Sutandyo N, Kosasih AS, Sari RM, Setiawan L, Rinaldi I, Maskito VJ, et al. Cytogenetic profile and risk of transformation to acute myeloid leukemia (AML) in Indonesian patients with myelodysplastic syndrome (MDS): a pilot study. F1000Research. 2024;13:167. https://doi.org/10.12688/f1000research.143170.1
3. Fattizzo B, Serpenti F, Barcellini W, Caprioli C. Hypoplastic myelodysplastic syndromes: Just an overlap syndrome? Cancers (Basel). 2021;13(1):1–20. https://doi.org/10.3390/cancers13010132.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703–19. https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1.
5. Badar T, Nanaa A, Foran JM, Viswanatha D, Al-Kali A, Lasho T, et al. Clinical and molecular correlates of somatic and germline DDX41 variants in patients and families with myeloid neoplasms. Haematologica. 2023;108(11):3033–43. https://doi.org/10.3324/haematol.2023.282867.
6. Ma J, Ross SR. Multifunctional role of DEAD-box helicase 41 in innate immunity, hematopoiesis and disease. Front Immunol [Internet]. 2024;15(August):1451705. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1451705.
7. Makishima H, Bowman T V., Godley LA. DDX41-associated susceptibility to myeloid neoplasms. Blood [Internet]. 2023;141(13):1544–52. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2022017715.
8. Li P, Brown S, Williams M, White T, Xie W, Cui W, et al. The genetic landscape of germline DDX41 variants predisposing to myeloid neoplasms. Blood. 2022;140(7):716–55.

9. Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev S, Gurnari C, Takeda J, et al. Germ line DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. Blood [Internet]. 2023;141(5):534–49. Available from: https://doi.org/10.1182/blood.2022018221.
10. Kim K, Ong F, Sasaki K. Current Understanding of DDX41 Mutations in Myeloid Neoplasms. Cancers (Basel). 2023;15(2):1–16. https://doi.org/10.3390/cancers15020344.
11. Maierhofer A, Mehta N, Chisholm RA, Hutter S, Baer C, Nadarajah N, et al. The clinical and genomic landscape of patients with DDX41 variants identified during diagnostic sequencing. Blood Adv [Internet]. 2023;7(23):7346–57. Available from: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011389.
12. Kadono M, Kanai A, Nagamachi A, Shinriki S, Kawata J, Iwato K, et al. Biological implications of somatic DDX41 p.R525H mutation in acute myeloid leukemia. Exp Hematol [Internet]. 2016;44(8):745-754.e4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2016.04.017.
13. Wang X, Xiao Z, Qin T, Xu Z, Jia Y, Qu S, et al. Combination therapy with venetoclax and azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes with DDX41 mutations. Hematol (United Kingdom). 2024;29(1). https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2338509.