

Paper of the month, February 2014

Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis

Skokowa J, Steinemann D, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, Unalan M, Kandabarau S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, Obenauer J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Göhring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenbergh P, Donadieu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K.

Blood. 2014 Apr 3;123(14):2229-37

Angeborene Erkrankungen zeigen auch bei identischer ursächlicher Mutation oftmals eine große phänotypische Vielfalt. Zusätzlich ist die Dynamik des zeitlichen Verlaufes häufig individuell unterschiedlich. Die Beeinflussung dieser Dynamik - beispielsweise durch andere modifizierende Gene oder epigenetische Veränderungen – sind zuletzt vermehrt Gegenstand der Forschung. Besonders bei hämato-onkologischen Erkrankungen kann es jedoch auch zu zusätzlichen somatischen Mutationen kommen. Diese können in seltenen Fällen positive Auswirkungen haben, ein entsprechendes Beispiel sind somatische Reversionen bei Patienten mit Fanconi-Anämie oder Wiskott-Aldrich Syndrom. In der Regel sind sie jedoch nachteilhaft. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür ist die Entstehung einer Leukämie auf Basis einer kongenitalen Neutropenie (CN). Dies betrifft immerhin über 20% aller CN-Patienten.

Die Arbeitsgruppe um Karl Welte und Julia Skokowa aus dem Netzwerk für angeborene Störungen der Blutbildung hat sich mit diesem Thema beschäftigt und wesentliche neue Aspekte beigesteuert. Mit Hilfe von Hochdurchsatz-Sequenzierung Leukämie-assoziiierter Gene konnten sie zeigen, dass *Runx1*-Mutationen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese zukommt. Diese Mutationen bilden gemeinsam mit Mutationen G-CSF-Rezeptor einen eigenständigen Signalweg bei CN-Leukämien, welcher bei *de novo* Leukämien nicht ursächlich zu sein scheint. Die beschriebenen Mutationen könnten in Zukunft als Biomarker dienen, um Patienten zu identifizieren, welche ein erhöhtes Risiko einer malignen Entartung aufweisen.

An Hand der vorliegenden Studie kann darüber hinaus verdeutlicht werden, welche Möglichkeiten die neuen Sequenzieretechnologien bieten. Die Sequenzierung einzelner Gene oder Genomabschnitte mit hoher Abdeckung („Deep sequencing“) ermöglicht die Identifikation somatischer Mosaik. Solche werden zunehmend auch bei nicht-hämatologischen Erkrankungen identifiziert und versprechen für die Zukunft ein besseres Verständnis der zeitlichen Dynamik von angeborenen Erkrankungen.

Congenital diseases often show a large phenotypic diversity – even in case of identical causative mutations. In addition, the time course of the disease can differ significantly between affected individuals. Factors influencing these dynamics - for example modifier genes or epigenetic changes - are increasingly being studied. Especially in hemato-oncological diseases, somatic mutations can be found. In rare cases, they have positive effects. This is true, for instance, in the case of somatic reversions in patients with Fanconi anemia or Wiskott Aldrich syndrome. In most cases, however, they are disadvantageous. An impressive example is the emergence of leukemia on the basis of congenital neutropenia (CN), an event that happens in over 20% of all CN patients.

The research group around Karl Welte and Julia Skokowa from the network on congenital bone marrow failure syndromes has studied this process and gained significant insights. With the help of next generation sequencing of leukemia-associated genes, they showed that *Runx1* mutations play a critical role in the leukemogenesis. Together with mutations in the G-CSF receptor, these mutations present a novel signaling pathway in CN-associated leukemia. In de novo leukemia, this pathway seems to be of minor importance. The detected mutations could serve as a biomarker to identify patients with an increased risk of leukemia development.

This study also illustrates the opportunities that exist in the new sequencing technologies. The sequencing of individual genes or parts of the genome with high coverage ("deep sequencing") allows the identification of somatic mosaics. In the past years, these have increasingly been identified also in non-hematological disorders. For the future, they promise a better understanding of the temporal dynamics of congenital diseases.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich
