

Paper of the Quarter – Q II / 2021 – MyPred

iPSC modeling of stage-specific leukemogenesis reveals BAALC as a key oncogene in severe congenital neutropenia

Cell Stem Cell 2021; 28(5):906-922.e6. [PubMed-Link](#)

Benjamin Dannenmann, Maksim Klimiankou, Benedikt Oswald, Anna Solovyeva, Jehan Mardan, Masoud Nasri, Malte Ritter, Azadeh Zahabi, Patricia Arriba-Tutusaus, Perihan Mir, Frederic Stein, Siarhei Kandabarau, Nico Lachmann, Thomas Moritz, Tatsuya Morishima, Martina Konantz, Claudia Lengerke, Tim Ripperger, Doris Steinemann, Miriam Erlacher, Charlotte M Niemeyer, Cornelia Zeidler, Karl Welte, Julia Skokowa

Forscherinnen und Forschern des Universitätsklinikums Tübingen ist es gelungen, neue molekulare Mechanismen für die Leukämieentstehung zu identifizieren. Ihre Erkenntnisse, die aktuell in der Fachzeitschrift Cell Stem Cell publiziert wurden, sind ein weiterer Schritt in die gezieltere Behandlung oder Vorbeugung von Leukämie bei Patienten mit angeborenen prä-leukämischen Knochenmarkversagenssyndromen oder de novo Leukämie.

Schwere kongenitale Neutropenie (CN) ist eine seltene hämatologische Erkrankung, die durch eine verminderte Anzahl von Neutrophilen gekennzeichnet ist, einem spezifischen Blutzelltyp, der zum Schutz vor bakteriellen und Pilzinfektionen unerlässlich ist. Betroffene entwickeln bereits kurz nach der Geburt schwere bakterielle Infektionen und ihre einzige mögliche Therapie ist die lebenslange Behandlung mit einem rekombinanten humanen Zytokin, dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF). Noch wichtiger ist, dass zwanzig Prozent der Patienten mit kongenitaler Neutropenie eine Leukämie entwickeln.

Als Leiterin des Referenzlabors für Diagnostik, Biobanking und Forschung des internationalen Registers für schwere chronische Neutropenien (SCNIR) zielen die Forschungsbemühungen von Prof. Skokowa darauf ab, große Datenmengen von Patientinnen und Patienten mit seltenen Erkrankungen zu analysieren, um deren Diagnose und Behandlung zu verbessern. In der aktuellen Studie im Rahmen des BMBF-Konsortiums "MyPred" ist es der Arbeitsgruppe von Prof. Skokowa in Zusammenarbeit mit Konsortiums-Mitgliedern aus Freiburg und Hannover gelungen, einen Schlüsselfaktor bei der Leukämieentstehung zu identifizieren und eine vielversprechende neue Therapie zu konzipieren.

Da es für das Fortschreiten der kongenitalen Neutropenie zur Leukämie keine Tiermodelle gibt und die Menge des verfügbaren Materials von betroffenen Patienten begrenzt ist, entwickelten die Forscherinnen und Forscher ein neuartiges Versuchsmodell. Dabei reprogrammierten sie die Blutzellen von Neutropenie-Patienten mithilfe molekularer Methoden in einen frühen embryonalen Zustand – in sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen). Unter Verwendung einer neuartigen Technologie des Gen-Editierens, der so genannten "genetischen Schere" (CRISPR/Cas9 und Base-Editoren), fügten sie Leukämie-verursachende Genmutationen in die iPS-Zellen ein. Diese Zellen wurden dann kultiviert, um hämatopoetischer Zellen und reifer Neutrophiler zu generieren. Auf diese Weise gelang es den Expertinnen und Experten, in Zellkulturen Leukämiezellen zu generieren, die den primären Leukämiezellen der Neutropenie-Patienten sehr ähnlich sind.

Anhand dieses Modells identifizierten die Forscherinnen und Forschern Gene, die in Leukämiezellen häufiger vorhanden sind als in gesunden Zellen. Um die Relevanz dieser Kandidatengene für die

Leukämieentwicklung zu untersuchen, wurden die Gene im iPS-Modell mit der gleichen CRISPR/Cas9-Technologie inaktiviert. Es zeigte sich, dass die Inaktivierung eines einzigen Gens - BAALC - ausreichte, um den Tod der Leukämiezellen einzuleiten. Durch Analysen der Aktivierung BAALC-abhängigen Gene konnten Prof. Skokowa und ihr Team den molekularen Mechanismus der Leukämieentstehung entschlüsseln und einen niedermolekularen Inhibitor (CMPD1) identifizieren, der Leukämiezellen angreifen kann, ohne gesunde blutbildende Zellen zu beeinträchtigen. Diese wichtige Studie liefert nicht nur ein besseres Verständnis der Krankheitsentwicklung, sondern stellt auch eine vielversprechende therapeutische Option zur Behandlung oder Vorbeugung von akuter myeloischer Leukämie dar.

Autorin: Prof. Julia Skokowa, MD, Ph.D., Universitätsklinikum Tübingen

Kontakt: Julia.Skokowa@med.uni-tuebingen.de

Paper of the Quarter – Q II / 2021 – MyPred

iPSC modeling of stage-specific leukemogenesis reveals BAALC as a key oncogene in severe congenital neutropenia

Cell Stem Cell 2021; 28(5):906-922.e6. [PubMed-Link](#)

Benjamin Dannenmann, Maksim Klimiankou, Benedikt Oswald, Anna Solovyeva, Jehan Mardan, Masoud Nasri, Malte Ritter, Azadeh Zahabi, Patricia Arriba-Tutusaus, Perihan Mir, Frederic Stein, Siarhei Kandabarau, Nico Lachmann, Thomas Moritz, Tatsuya Morishima, Martina Konantz, Claudia Lengerke, Tim Ripperger, Doris Steinemann, Miriam Erlacher, Charlotte M Niemeyer, Cornelia Zeidler, Karl Welte, Julia Skokowa

Researchers at the University Hospital Tübingen have successfully identified a molecular cause of leukemia development. Their findings, recently published in the journal Cell Stem Cell, are a step forward for the more specific treatment or prevention of leukemia in patients with inherited pre-leukemia bone marrow failure syndromes or de novo leukemia.

Severe congenital neutropenia (CN) is a rare inherited hematological disorder characterized by a reduced number of neutrophils, a specific blood cell type essential to protect against bacterial and fungal infections. Affected individuals develop severe bacterial infections already shortly after birth and their only possible therapy is the lifelong treatment with recombinant human cytokine, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). More importantly, twenty percent of patients with severe congenital neutropenia develop leukemia.

As head of the Reference Laboratory for Diagnostics, Biobanking and Research of the Severe Congenital Neutropenia International Registry (SCNIR), at the Department of Hematology, Oncology, Clinical Immunology and Rheumatology at the University Hospital Tübingen, Prof. Skokowa's research efforts aim at analyzing large amounts of data from patients with this rare disease to improve their diagnosis and treatment. In the recent study in frame of the BMBF "MyPred" consortium, the research group of Prof. Skokowa in collaboration with consortium members from Freiburg and Hannover have succeeded in uncovering a key factor involved in leukemia development and identifying a promising new therapy.

Since there are no animal models to study the progression of congenital neutropenia to leukemia and the amount of material available from affected patients is limited, the researchers developed a novel experimental model. They used molecular methods to re-program the blood cells of congenital neutropenia patients back into an early embryonic stage – into so-called induced pluripotent stem cells (iPS cells). Using a novel gene-editing technology called "genetic scissors" (CRISPR/Cas9 and base editor), they introduced leukemia-causing mutations into the iPS cells. These cells were then cultured to generate hematopoietic cells and mature neutrophils. In this way, the experts succeeded in generating leukemia cells in cell cultures that closely resembled the primary leukemia blasts of congenital neutropenia patients.

Using this model, the researchers identified genes that are more present in leukemia cells than in healthy cells. To study the relevance of these candidate genes in leukemia development, the genes were inactivated in the iPS model using the same CRISPR/Cas9 technology. It was discovered that the inactivation of a single gene – BAALC – was sufficient to induce the death of the leukemia cells. By analyzing the activation of BAALC-dependent genes, Prof. Skokowa and her team were able to decipher the molecular mechanism of leukemia development and identify a small molecule inhibitor (CMPD1) able to attack leukemia cells without affecting healthy hematopoietic cells. This important study does not only provide a better understanding on disease development but also represents a promising therapeutic option for the treatment or prevention of acute myeloid leukemia.

Author: Prof. Julia Skokowa, MD, Ph.D., Universitätsklinikum Tübingen
Contact: Julia.Skokowa@med.uni-tuebingen.de