

## Paper of the Quarter – QIV/2021 – [MyPred](#)

### Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes

Nat Med. 2021; 27(10):1806–1817 (Epub 2021 Oct 7) >>[PubMed-Link](#)<<

Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, Voss RK, Kozyra EJ, Szvetnik A, Noellke P, Dworzak M, Starý J, Locatelli F, Masetti R, Schmutz M, De Moerloose B, Catala A, Kallay K, Turkiewicz D, Hasle H, Buechner J, Jahnukainen K, Ussowicz M, Polychronopoulou S, Smith OP, Fabri O, Barzilai S, de Haas V, Baumann I, Schwarz-Furlan S, Niewisch MR, Sauer MG, Burkhardt B, Lang P, Bader P, Beier R, Muller I, Albert MH, Meisel R, Schulz A, Cario G, Panda PK, Wehrle J, Hirabayashi S, Derecka M, Durruthy-Durruthy R, Göhring G, Yoshimi-Noellke A, Ku M, Lebrecht D, Erlacher M, Flotho C, Strahm B, Niemeyer CM, Wlodarski MW, European Working Grp MDS.

---

Wissenschaftler\*innen des Universitätsklinikums Freiburg untersuchten gemeinsam mit internationalen Kolleg\*innen in einer seit 1998 laufenden internationalen Studie genetische Veränderungen bei Kindern mit myelodysplastischem Syndrom, kurz MDS. Kinder mit MDS bilden nicht genügend Blutzellen in ihrem Knochenmark. Sie haben daher ein höheres Risiko, an Leukämie zu erkranken. Die an der Studie beteiligten Forscher\*innen zeigten nun, dass etwa acht Prozent der Betroffenen vererbte Genveränderungen in den Genen SAMD9 oder SAMD9L haben, die ursächlich für die Krankheit sind. Die Genveränderungen in SAMD9/SAMD9L führen zu einer Wachstumshemmung der Blutstammzellen im Knochenmark. In 61 Prozent der Fälle konnten die Forscher zeigen, dass die Stammzellen weitere Genveränderungen erwerben, die das erkrankte Gen ausschalten. Bei einigen Patienten führten diese zusätzlichen Veränderungen dazu, dass die Erkrankung aggressiver wurde, bei anderen Patienten konnte das erkrankte Gen erfolgreich stillgelegt werden und der Patient war geheilt. Von dieser Art der „natürlichen“ Gentherapie können die Wissenschaftler nun lernen, wie die Krankheit gezielt behandelt werden könnte. Die Studie stellt damit eine wichtige Grundlage für die Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Ansätze dar.

„Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass bestimmte natürliche genetische Veränderungen die MDS ausbremsen. Bei manchen Patient\*innen konkurrierten auch krebsfördernde und krebshemmende Genveränderungen in den Krebszellen um die Vorherrschaft. Diese „natürliche“ Gentherapie liefert uns entscheidende Hinweise darauf, wie wir zukünftig Patienten mit einer „künstlichen“ Gentherapie behandeln und heilen könnten“, sagt Prof. Dr. **Charlotte Niemeyer**. Die Ärztliche Direktorin der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums Freiburg leitet seit 1998 die europäische Studie [EWOG-MDS](#) zur Erforschung von myelodysplastischen Syndromen (MDS) und juveniler myelomonozytärer Leukämie (JMML) im Kindesalter. Ziel dieses weltweit größten pädiatrischen MDS-Registers ist, die Erkrankung in all ihren Facetten von der Diagnostik über die Therapie und die klinische Prognose zu untersuchen.

Die Untersuchungen der veränderten Gene legen den Grundstein, um den Veränderungsprozess zukünftig im Detail erforschen und verstehen zu können. „Die Studie ist ein hervorragendes Beispiel dafür, wie Grundlagenforschung und klinische Forschung in der universitären Spitzenmedizin ineinandergreifen. Sie zeigt außerdem, dass ein langer Atem gerade bei der Erforschung seltener Krankheiten enorm wichtig ist“, so Prof. Dr. **Lutz Hein**, Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg.

Das Projekt wurde im Rahmen des BMBF-geförderten Konsortiums „MyPred“ durchgeführt. In diesem Konsortium haben sich Experten aus Freiburg, Tübingen, Hannover, Halle, Frankfurt und Düsseldorf zusammengeschlossen, mit dem Ziel, die Versorgung von Menschen mit einer genetischen Veranlagung (Prädisposition) für myeloische Neoplasien zu verbessern. Unterstützt wurde das Projekt auch durch das BMBF und das europäische Netzwerk für personalisierte Medizin, ERA PerMed, im Rahmen des Forschungsprojektes [GATA2HuMo](#).

„Diese Arbeit über die SAMD9/9L Syndrome zeigt in sehr schöner Weise, dass unsere Forschung das Krankheitsverständnis verbessert und unmittelbar Auswirkungen auf die Betreuung betroffener Patienten hat“, sagt PD Dr. **Miriam Erlacher**, Sprecherin von MyPred.

---

Der vorliegende Text ist die gekürzte Version einer Pressemitteilung des Universitätsklinikums Freiburg

**Kontakt:** Dr. med. Miriam Erlacher, [miriam.erlacher@uniklinik-freiburg.de](mailto:miriam.erlacher@uniklinik-freiburg.de)

## Paper of the Quarter – QIV/2021 – [My Pred](#)

### Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes

Nat Med. 2021; 27(10):1806–1817 (Epub 2021 Oct 7) >>[PubMed-Link](#)<<

Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, Voss RK, Kozyra EJ, Szvetnik A, Noellke P, Dworzak M, Starý J, Locatelli F, Masetti R, Schmugge M, De Moerloose B, Catala A, Kallay K, Turkiewicz D, Hasle H, Buechner J, Jahnukainen K, Ussowicz M, Polychronopoulou S, Smith OP, Fabri O, Barzilai S, de Haas V, Baumann I, Schwarz-Furlan S, Niewisch MR, Sauer MG, Burkhardt B, Lang P, Bader P, Beier R, Muller I, Albert MH, Meisel R, Schulz A, Cario G, Panda PK, Wehrle J, Hirabayashi S, Derecka M, Durruthy-Durruthy R, Göhring G, Yoshimi-Noellke A, Ku M, Lebrecht D, Erlacher M, Flotho C, Strahm B, Niemeyer CM, Wlodarski MW, European Working Grp MDSC.

---

Scientists at Freiburg University Hospital, together with international colleagues, have been investigating gene mutations in children with myelodysplastic syndrome (MDS), in an international study that has been ongoing since 1998. Children with MDS do not produce sufficient blood cells in their bone marrow and are at high risk to develop leukemia. The researchers involved in the study have now shown that about eight percent of those affected had SAMD9 or SAMD9L mutations in their blood cells. The mutations in SAMD9/SAMD9L lead to growth inhibition of blood stem cells in the bone marrow. In 61 percent of cases, the researchers were able to show that the stem cells found a method to inactivate or suppress the mutation. In some patients, this alteration caused the disease to become more aggressive; in others, the mutated gene was knocked-out, the diseased cells successfully corrected and the patient was cured. From this type of "natural" gene therapy, scientists can now learn how the disease could be specifically treated. The study thus provides an important basis for the development of diagnostic and therapeutic approaches.

"We were able to show in our study that certain natural genetic alterations slow down MDS. In some patients, cancer-promoting and cancer-inhibiting gene alterations also competed for dominance in the cancer cells. This "natural" gene therapy provides us with crucial clues as to how we might treat and cure patients with "artificial" gene therapy in the future," says Prof. Dr. Charlotte Niemeyer. The Medical Director of the Department of Pediatric Hematology and Oncology at Freiburg University Hospital has been leading the European [EWOG-MDS](#) study on myelodysplastic syndromes (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) in children since 1998. The goal of this largest pediatric MDS registry in the world is to study the disease in all its facets from diagnosis to therapy and clinical prognosis.

The studies of the altered genes lay the foundation for future research and understanding of the alteration process in detail. "The study is an excellent example of how basic research and clinical research intertwine in cutting-edge university medicine. It also shows that staying power is enormously important, especially when researching rare diseases," said Prof. Dr. Lutz Hein, Dean of the Medical Faculty at the University of Freiburg.

The project was carried out as part of the BMBF-funded consortium "MyPred". Experts from Freiburg, Tübingen, Hanover, Halle, Frankfurt and Düsseldorf have joined forces in this consortium with the aim of improving the care of people with a genetic predisposition to myeloid neoplasia. The project was also supported by the BMBF and the European Network for Personalized Medicine, ERA PerMed, as part of the [GATA2HuMo](#) research project.

"This work on SAMD9/9L syndromes demonstrates very nicely that our research improves disease understanding and has a direct impact on the care of affected patients," says PD Dr. Miriam Erlacher, spokesperson for MyPred.

---

**Contact:** Dr. med. Miriam Erlacher, [miriam.erlacher@uniklinik-freiburg.de](mailto:miriam.erlacher@uniklinik-freiburg.de)