

Paper of the Quarter – Q I / 2021 – MyPred

International Consensus Definition of DNA Methylation Subgroups in Juvenile Myelomonocytic Leukemia

Clinical Cancer Research 2021; 27(1): 158-168

Schönung M, Meyer J, Nöllke P, Olshen AB, Hartmann M, Murakami N, Wakamatsu M, Okuno Y, Plass C, Loh ML, Niemeyer CM, Muramatsu H, Flotho C, Stieglitz E, Lipka DB.

Juvenile myelomonozytäre Leukämie: Internationales Klassifizierungsmodell ermöglicht eine individuell angepasste Behandlung

Die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML) ist eine seltene Blutkrebsart des frühen Kindesalters. Bisherige Forschungsaktivitäten haben gezeigt, dass sich JMML-Patienten aufgrund bestimmter Erbgutmarkierungen, der DNA-Methylierung, in drei Gruppen einteilen lassen. Je nach Untergruppe können Aussagen über den Krankheitsverlauf getroffen werden. Wissenschaftler des Universitätsklinikums Freiburg haben nun zusammen mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und internationalen Kollegen auf der Datenbasis von 255 Patienten eine weltweit gültige einheitliche Methodik für den Einsatz des Methylierungsstatus als Biomarker bei der JMML definiert. Je nachdem, wie stark die DNA methyliert ist, lassen sich JMML-Patienten in drei Gruppen einteilen: Patienten, bei denen das Erbgut der Tumorzellen stark methyliert ist, weisen meist Merkmale auf, die mit einem erhöhten Rückfallrisiko nach Stammzelltransplantation verknüpft sind. Bei einer weiteren Patientengruppe, deren Tumorgenom nur schwach methyliert ist, verläuft die Krankheit in der Regel milder. Eine dritte Gruppe hat ein mittleres Maß an DNA-Methylierung. Die Analyse konnte das Methylierungsmuster als einzigen signifikanten unabhängigen Faktor nachweisen, der das Gesamtüberleben bei dieser speziellen Erkrankung vorhersagen kann. Die Methode überprüften die Forscher in einer unabhängigen Patientengruppe und untersuchten darüber hinaus, ob die Analysen auch an verschiedenen Orten und mit unterschiedlichen technischen Gegebenheiten verlässliche Ergebnisse produzieren. Die Ergebnisse der Gruppeneinteilung stimmten in 98 Prozent überein und bewiesen damit eine hohe Zuverlässigkeit der Klassifizierungsmethode. Die Methode zur Klassifizierung ist so konzipiert, dass sie im klinischen Alltag eingesetzt werden kann. „Dank dem internationalen Standardverfahren können JMML-Patienten jetzt zuverlässiger den drei Untergruppen zugeordnet werden. Insbesondere Hochrisikopatienten, für die eine allogene Blutstammzelltransplantation nicht heilend ist, können nun schneller identifiziert werden“, sagt Christian Flotho, Arzt und Wissenschaftler im Konsortium MyPred am Universitätsklinikum Freiburg. Für diese herausfordernde Patientengruppe werden zusammen mit der europäischen Studiengruppe EWOG-MDS klinische Studien entwickelt, die den Zugang zu innovativen Behandlungsmöglichkeiten eröffnen.

Autor: Prof. Dr. med. Christian Flotho

Kontakt: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Freiburg, Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg; Telefon 0761 270 46280;
christian.flotho@uniklinik-freiburg.de

Paper of the Quarter – Q I / 2021 – MyPred

International Consensus Definition of DNA Methylation Subgroups in Juvenile Myelomonocytic Leukemia

Clinical Cancer Research 2021; 27(1): 158-168

Schönung M, Meyer J, Nöllke P, Olshen AB, Hartmann M, Murakami N, Wakamatsu M, Okuno Y, Plass C, Loh ML, Niemeyer CM, Muramatsu H, Flotho C, Stieglitz E, Lipka DB.

Juvenile myelomonocytic leukemia: International classification model facilitates customized treatment

Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) is a rare blood cancer of early childhood. Previous research activities have shown that JMML patients can be divided into three groups based on certain genetic markers reflected by DNA methylation. Depending on the subgroup, predictions can be made about the course of the disease. Scientists of the Medical Center University of Freiburg, together with the German Cancer Research Center (DKFZ) in Heidelberg and international colleagues, have now defined a globally valid uniform methodology for the use of methylation status as a biomarker in JMML based on a database of 255 patients. Depending on how strongly the DNA is methylated, JMML patients can be divided into three groups: Patients in whom the genetic material of the tumor cells is strongly methylated, usually show characteristics that are associated with an increased risk of relapse after stem cell transplantation. In another group of patients whose tumor genome is only weakly methylated, the disease usually progresses milder. A third group has a medium level of DNA methylation. The analysis highlighted the methylation pattern as the only significant independent factor that can predict overall survival in this particular disease. The researchers tested the method in an unrelated patient group and also investigated whether the analyses produce reliable results at different locations and with different technical conditions. The results of the group classification were in 98 percent agreement and thus proved the high reliability of the classification method, which is designed to be used in everyday clinical practice. "Thanks to the international standard procedure, JMML patients can now be more reliably assigned to the three subgroups. In particular, high-risk patients for whom an allogeneic blood stem cell transplantation is not curative can now be identified more quickly," says Christian Flotho, physician scientist in the MyPred consortium at the University of Freiburg Medical Center. For this challenging group of patients, clinical trials are being developed in the framework of the European study group EWOG-MDS to open up access to innovative treatment options.

Author: Prof. Dr. med. Christian Flotho

Contact: Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Freiburg, Klinik IV: Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, Mathildenstraße 1, 79106 Freiburg; Telefon 0761 270 46280;
christian.flotho@uniklinik-freiburg.de

Paper of the Quarter – Q I / 2021 – GAIN – special Covid-19

Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort

Ann Rheum Dis. 2021 Mar 24.[Epub ahead of print]

Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, Hoff P, Schirmer JH, Zeuner R, Friedrichs A, Steinbach A, Knies C, Markewitz RD, Morrison PJ, Gerdes S, Schreiber S, Hoyer BF.

mRNA Impfungen gegen SARS-CoV-2: Sicher und wirksam auch bei Patienten unter immunsupprimierender Therapie

Vakzine auf Grundlage der mRNA-Technologie gelten als die große Hoffnung im Kampf gegen die Covid-19 Pandemie. In den Zulassungsstudien wurden allerdings Probanden mit chronisch entzündlichen Erkrankungen unter immunsupprimierender Therapie ausgeschlossen. In dieser Studie konnte zum ersten Mal an einer Gruppe von 26 Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen gezeigt werden, dass die mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 auch bei diesen Patienten sicher sind und wirken. Bei den Erkrankungen handelte es sich um rheumatische Erkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, sowie Schuppenflechte. Die eingenommenen Immunsuppressiva umfassten verschiedene Konzentrationen von Glukokortikoiden, konventionelle anti-Rheumatika sowie sogenannte Biologika, die verschiedene Immunprozesse beeinflussen. Die Sicherheit der Impfung zeigte sich in unserer Studie dadurch, dass nach beiden Impfungen nicht mehr Nebenwirkungen bzw. Impfreaktionen auftraten, als in einer gesunden Vergleichsgruppe. Zudem wurde keine Verschlechterung der entzündlichen Grunderkrankung beobachtet. Bei keinem der Patienten kam es zu einem Schub der Grunderkrankung im zeitlichen Zusammenhang mit den beiden Impfungen. Um das Ansprechen auf die Impfung zu beurteilen, wurde die Konzentration von SARS-CoV2-spezifischen Antikörpern sowie der Anteil neutralisierender Antikörper im Blut der Patienten vor und nach den Impfungen gemessen.

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurden nach der 2. Impfung Antikörper gegen SARS-CoV-2 im Blut nachgewiesen, die außerdem neutralisierende Eigenschaften zeigten. Die Werte waren in den meisten Fällen etwas geringer als bei der Vergleichsgruppe. Im altersangepassten Vergleich waren diese Unterschiede allerdings nicht mehr signifikant. Einige Therapien, wie MTX, MMF und B-Zell-depletierende Therapie waren in dieser Kohorte nicht vertreten. Hier ist, basierend auf Vordaten zu anderen Impfungen und ersten Daten zur SARS-CoV2-Impfung ggf. ein stärkerer Effekt auf die humorale Impfantwort zu erwarten. Zudem fehlen derzeit noch Daten zur zellulären Impfantwort. Zusammengefasst kann aber gesagt werden, dass mRNA Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 bei Patienten unter den hier untersuchten Therapien sicher und effektiv sind.

Autor: Dr. Ulf Geisen und Prof. Dr. Bimba Hoyer

Kontakt: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, 1. Medizinische Klinik, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, rheumatologie.kiel@uksh.de

Paper of the Quarter – Q I / 2021 – GAIN – special Covid-19

Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort

Ann Rheum Dis. 2021 Mar 24.[Epub ahead of print]

Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, Hoff P, Schirmer JH, Zeuner R, Friedrichs A, Steinbach A, Knies C, Markewitz RD, Morrison PJ, Gerdes S, Schreiber S, Hoyer BF.

mRNA vaccines and Covid19: safe and effective in patients with chronic inflammatory diseases

mRNA vaccines are the big hope in the ongoing Covid-19 pandemic. Patients with chronic inflammatory diseases under immunosuppressive therapy were not included in approval studies.

In this study, shown for the first time, mRNA vaccines against SARS-CoV-2 are safe and effective in 26 patients with chronic inflammatory diseases. The study included patients with rheumatoid diseases, chronic inflammatory bowel diseases and psoriasis. The patients used the following immunosuppressants; varying concentrations of glucocorticoids, conventional anti-rheumatic therapy as well as biologicals that influence different immunological processes. Side effects were not more frequent than in a cohort of healthy individuals. In addition, there was no effect on the chronic inflammatory disease. None of the patients suffered from flares after both vaccinations. For the assessment of the vaccination effect, SARS-CoV-2 specific antibodies as well as neutralizing antibodies were measured in the blood of patients before and after the vaccinations.

All patients had antibodies against SARS-CoV-2 after the second dose which also showed neutralizing capacity. The values were in most cases slightly lower in the patients compared to the control group. When adjusted for age, those differences were no longer significant. Some therapies like MTX, MMF and B cell depleting therapy were not present in this cohort. Data for other vaccinations and first data for the SARS-CoV-2 vaccination leads to the expectation, that there may be a stronger effect on the humoral immune response. Data for the cellular immune response is currently pending. In summary, mRNA vaccines against SARS-CoV-2 are safe and effective in patients using the immunosuppressive therapies which were tested in this study.

Author: Dr. Ulf Geisen und Prof. Dr. Bimba Hoyer

Contact: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, 1. Medizinische Klinik, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel, rheumatologie.kiel@uksh.de

Paper of the Quarter – Q II / 2021 – GAIN

Gain-of-function variants in SYK cause immune dysregulation and systemic inflammation in humans and mice

Nature Genetics 2021; 53(4):500-510 [PubMed-Link](#)

Lin Wang, Dominik Aschenbrenner, Zhiyang Zeng, Xiya Cao, Daniel Mayr, Meera Mehta, Melania Capitani, Neil Warner, Jie Pan, Liren Wang, Qi Li, Tao Zuo, Sarit Cohen-Kedar, Jiawei Lu, Rico Chandra Ardy, Daniel J Mulder, Dilan Dissanayake, Kaiyue Peng, Zhiheng Huang, Xiaoqin Li, Yuesheng Wang, Xiaobing Wang, Shuchao Li, Samuel Bullers, Anís N Gammage, Klaus Warnatz, Ana-Iris Schiefer, Gergely Krivan, Vera Goda, Walter H A Kahr, Mathieu Lemaire, Genomics England Research Consortium; Chien-Yi Lu, Iram Siddiqui, Michael G Surette, Daniel Kotlarz, Karin R Engelhardt, Helen R Griffin, Robert Rottapel, Hélène Decaluwe, Ronald M Laxer, Michele Proietti, Sophie Hambleton, Suzanne Elcombe, Cong-Hui Guo, Bodo Grimbacher, Iris Dotan, Siew C Ng, Spencer A Freeman, Scott B Snapper, Christoph Klein, Kaan Boztug, Ying Huang, Dali Li, Holm H Uhlig, Aleixo M Muise

Ein detailliertes Verständnis der Pathogenese von Inflammation und Autoimmunität eröffnet Optionen für die Entwicklung von neuen gezielten Therapieoptionen. Monogenetische Erkrankung haben wichtige Einsichten in die gestörte Selektion, Regulation, Aktivierung und überleben von Lymphozyten als essentielle Bausteine des adaptiven Immunsystems ergeben. In der Publikation von Wang et al wurden zum ersten Mal monoallelische Gain-of-function missense Mutationen in SYK, einer zentralen Kinase in verschiedenen Signalwegen v.a. der B aber auch anderer Zellen, als Ursache einer Multiorgan-inflammatorischen Erkrankung in sechs Patienten von fünf Familien beschrieben. Die Krankheit manifestierte sich zum Teil bereits sehr früh als Kolitis, Arthritis oder Dermatitis. Die berichteten Mutationen sind mit einer vermehrten Autophosphorylierung von SYK und einer sekundären Expansion von CD8 Effektor/Gedächtnis und TH1 und Th17 CD4 Gedächtniszellen verbunden, die zu der inflammatorischen Erkrankung beitragen. Ein Mausmodell der Erkrankung konnte nicht nur das klinische Bild rekapitulieren, sondern zeigte auch die gezielte Therapie mit SYK Inhibitoren als potentielle Therapie auf.

Zusammenfassend, spezifische monoallelische SYK Mutationen führen zu einer erhöhten Autophosphorylierung des Moleküls, die in Patienten mit einer gestörten humoralen Immunität und einer systemischen Inflammation vieler Organe verbunden sind, die potentiell mit SYK Inhibitoren therapiert werden kann. Interessanterweise wurde auch in nicht monogenetisch definierten autoimmunen/inflammatorischen Systemerkrankungen wie systemischen Lupus erythematodes oder dem Variablen Immundefekt überaktives SYK beschrieben (Keller et al J Immunol 2017 Vol. 198 Issue 11 Pages 4285-4292), so dass die Befunde voraussichtlich von breiterer Relevanz sind. Das German Autoimmune Network (GAIN) wurde gegründet, um Prinzipien von seltenen monogenetischen Autoimmunerkrankungen zu identifizieren und in das Verständnis und die Therapie von häufigeren Autoimmunerkrankungen zu übertragen.

Paper of the Quarter – Q II / 2021 – GAIN

Gain-of-function variants in SYK cause immune dysregulation and systemic inflammation in humans and mice

Nature Genetics 2021; 53(4):500-510 [PubMed-Link](#)

Lin Wang, Dominik Aschenbrenner, Zhiyang Zeng, Xiya Cao, Daniel Mayr, Meera Mehta, Melania Capitani, Neil Warner, Jie Pan, Liren Wang, Qi Li, Tao Zuo, Sarit Cohen-Kedar, Jiawei Lu, Rico Chandra Ardy, Daniel J Mulder, Dilan Dissanayake, Kaiyue Peng, Zhiheng Huang, Xiaoqin Li, Yuesheng Wang, Xiaobing Wang, Shuchao Li, Samuel Bullers, Anís N Gammage, Klaus Warnatz, Ana-Iris Schiefer, Gergely Krivan, Vera Goda, Walter H A Kahr, Mathieu Lemaire, Genomics England Research Consortium; Chien-Yi Lu, Iram Siddiqui, Michael G Surette, Daniel Kotlarz, Karin R Engelhardt, Helen R Griffin, Robert Rottapel, Hélène Decaluwe, Ronald M Laxer, Michele Proietti, Sophie Hambleton, Suzanne Elcombe, Cong-Hui Guo, Bodo Grimbacher, Iris Dotan, Siew C Ng, Spencer A Freeman, Scott B Snapper, Christoph Klein, Kaan Boztug, Ying Huang, Dali Li, Holm H Uhlig, Aleixo M Muise

A detailed understanding of the pathogenesis of inflammation and autoimmunity provide substantial clues for the development of targeted therapies. Monogenic disorders have provided molecular insights into defects in selection, regulation, activation and survival of lymphocytes as the essential actors of the adaptive immune system. In the publication by Wang et al. monoallelic gain-of-function SYK missense variants were described as the cause of a partly early-onset multiorgan inflammatory disease incl. colitis, arthritis and dermatitis, hypogammaglobulinemia and increased infection rate in six patients from five families. All identified mutations were associated with an increased autophosphorylation of SYK and secondary to an expansion of CD8 memory/effector and TH1 and TH17 memory CD4 T cells mediating inflammatory disease. A mouse model of the disease not only corroborated the clinical findings in humans but also suggests the targeted treatment with SYK inhibitors as a potential treatment option.

In summary, specific monoallelic mutations of SYK leading to increased autophosphorylation are associated with an impaired humoral immunity and increased multiorgan-inflammatory disease which can potentially treated by SYK inhibitors. Interestingly, overactive SYK has also been seen in patients with autoimmune/inflammatory disorders like systemic lupus erythematosus and common variable immunodeficiency extending the finding into non-monogenetically defined autoimmune disorders (Keller et al J Immunol 2017 Vol. 198 Issue 11 Pages 4285-4292). The German Autoimmune Network (GAIN) is aiming to identify and translate principles identified in rare monogenic disorders into the understanding and therapy of more common autoimmune disorders.

Author: Prof. Dr. med. Klaus Warnatz, Universitätsklinikum Freiburg
Contact: klaus.warnatz@uniklinik-freiburg.de

Paper of the Quarter – Q II / 2021 – HIChol

Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis

Journal of Hepatology 2021; 74(6):1455-1471 [PubMed-Link](#)

Roman Liebe, Irene Esposito, Hans H Bock, Stephan Vom Dahl, Jan Stindt, Ulrich Baumann, Tom Luedde, Verena Keitel

Die nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und ihre Folgeerkrankungen wie Fettleberhepatitis, Leberzirrhose und hepatozelluläres Karzinom (HCC) gewinnen im Kontext weiterhin zunehmenden Fettleibigkeitsepidemie seit 30 Jahren an Bedeutung. Aktuelle Studien gehen davon aus, dass die Fettlebererkrankung ein Viertel der Gesamtbevölkerung betrifft. Eine hochkalorische westliche Ernährung sowie Bewegungsmangel und das damit verbundene metabolische Syndrom stellen die Hauptursache einer Fettlebererkrankung dar. Allerdings können Medikamente, Umwelttoxine aber auch angeborene, seltene Stoffwechselerkrankungen die Entstehung einer Fettlebererkrankung begünstigen oder sogar verursachen. Der Artikel verschafft den Lesern einen Überblick über diese sogenannten "sekundären" Ursachen einer Fettlebererkrankung, und präsentiert einen Algorithmus für die Differenzialdiagnose bei Patienten, bei denen die nutritive Ätiologie nicht als alleinige Ursache vermutet wird.

Das Ziel des Artikels ist, bei Ärzten, die eine Vielzahl von NAFLD/NASH Patienten behandeln, ein Bewusstsein für diese alternativen, teilweise sehr selten auftretenden Ursachen einer Leberverfettung zu schaffen. Insbesondere bei schlanken und jungen Patienten gilt es, neben den "üblichen Kandidaten" wie hyperkalorische Ernährung und Alkohol auch an seltene und sehr seltene Ursachen für Fettlebererkrankung zu denken und diese auszuschließen. Letzteres ist von Bedeutung, da für eine Vielzahl der alternativen Ursachen eine gezielte Therapie verfügbar ist.

Fazit: Auch hinter häufigen Krankheitsbildern können sich seltene Ursachen und Erkrankungen verbergen

Autor: Dr. Roman Liebe, Uniklinikum Düsseldorf
Kontakt: Roman.Liebe@med.uni-duesseldorf.de

Paper of the Quarter – Q II / 2021 – HIChol

Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis

Journal of Hepatology 2021; 74(6):1455-1471 [PubMed-Link](#)

Roman Liebe, Irene Esposito, Hans H Bock, Stephan Vom Dahl, Jan Stindt, Ulrich Baumann, Tom Luedde, Verena Keitel

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its sequelae such as steatohepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) are increasing in frequency for the past 30 years in the context of a continuing rise in the obesity epidemic. Current studies indicate a prevalence of NAFLD/NASH approaching a quarter of the total population. While the majority of NAFLD/NASH cases are caused by hypernutrition as part of the metabolic syndrome, fatty liver and its more severe manifestation, steatohepatitis, can also be a consequence of environmental factors, such as medications or toxins, or caused by rare, congenital metabolic defects. This review provides an overview of these so-called "secondary/alternate" causes of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. We present a diagnostic algorithm for differential diagnosis in patients in whom nutritive etiology is not suspected as the sole cause.

The aim of this review is to increase awareness of these alternative causes of steatosis and steatohepatitis among physicians who treat a large number of NAFLD/NASH patients. Especially in lean and younger patients it is important to pay attention and look beyond the "usual suspects, i.e. burgers, soft drinks and beer" for alternative causes, in particular because these aetiologies are often amenable to relatively straightforward curative interventions by removal of the damaging agent, adoption of a specific diet or administration of a targeted therapy. That's in stark contrast to the "primary aetiology" of NAFLD/NASH, where there is still no approved pharmaceutical treatment to date.

Conclusion: Even common clinical pictures can hide rare causes and diseases

Author: Dr. Roman Liebe, Uniklinikum Düsseldorf

Contact: Roman.Liebe@med.uni-duesseldorf.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 Arreba-Tutusa, 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

Paper of the Quarter – QII / 2021 – STOP-FSGS

Pro-cachectic factors link experimental and human chronic kidney disease to skeletal muscle wasting programs

J Clin Invest. 2021 Jun 1;131(11):e135821. [PubMed-Link](#)

Francesca Solagna, Caterina Tezze, Maja T Lindenmeyer, Shun Lu, Guochao Wu, Shuya Liu, Yu Zhao, Robert Mitchell, Charlotte Meyer, Saleh Omairi, Temel Kilic, Andrea Paolini, Olli Ritvos, Arja Pasternack, Antonios Matsakas, Dominik Kylies, Julian Schulze Zur Wiesch, Jan-Eric Turner, Nicola Wanner, Viji Nair, Felix Eichinger, Rajasree Menon, Ina V Martin, Barbara M Klinkhammer, Elion Hoxha, Clemens D Cohen, Pierre-Louis Tharaux, Peter Boor, Tammo Ostendorf, Matthias Kretzler, Marco Sandri, Oliver Kretz, Victor G Puelles*, Ketan Patel*, Tobias B Huber*

* geteilte Letztautorschaft

Chronische Nierenerkrankungen (CKD), wie auch die FSGS, und Dialysepflichtigkeit sind in der Regel mit einem Skelettmuskelschwund verbunden, welches ein führendes klinisches Problem darstellt. Der Zusammenhang zwischen Nieren- und Muskelfunktion ist jedoch nach wie vor nur unzureichend verstanden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein interdisziplinärer und komplementärer Interorgan-Ansatz benutzt, um den Skelettmuskelschwund bei CKD zu untersuchen. Die von Mitgliedern der STOP-FSGS-Konsortien geleitete Studie identifizierte dabei überraschenderweise:

- 1) Eine erhöhte Produktion und erhöhte Blutspiegel von löslichen pro-kachektischen Faktoren bei chronischen Nierenerkrankungen.
- 2) Die Expression der pro-kachektischen Faktoren konnte durch Einzelzell-Analysen spezifischen Nierenzellpopulationen zugeordnet werden, welche bei Nierenerkrankungen zunehmen.
- 3) Die Blockade der pro-kachektischen Faktoren mittels einer löslichen Ligandenfalle, oder einer muskelspezifischen Rezeptorhemmung verhinderten den Muskelschwund in verschiedenen experimentellen Modellen.

Die Ergebnisse konnten auch in Patientenkohorten bestätigt werden und beschreiben einen völlig neuen Interorgan-Bezug von Nieren und Muskeln, welche damit ein grundlegendes medizinischen Problem erklären. Die Erkenntnisse von STOP-FSGS ermöglichen nun die Entwicklung neuer Therapieansätze.

Autor: Nicola Wanner & Tobias B. Huber

Kontakt: n.wanner@uke.de

Paper of the Quarter – QII / 2021 – STOP-FSGS

Pro-cachectic factors link experimental and human chronic kidney disease to skeletal muscle wasting programs

J Clin Invest. 2021 Jun 1;131(11):e135821. [PubMed-Link](#)

Francesca Solagna, Caterina Tezze, Maja T Lindenmeyer, Shun Lu, Guochao Wu, Shuya Liu, Yu Zhao, Robert Mitchell, Charlotte Meyer, Saleh Omairi, Temel Kilic, Andrea Paolini, Olli Ritvos, Arja Pasternack, Antonios Matsakas, Dominik Kyliès, Julian Schulze Zur Wiesch, Jan-Eric Turner, Nicola Wanner, Viji Nair, Felix Eichinger, Rajasree Menon, Ina V Martin, Barbara M Klinkhammer, Elion Hoxha, Clemens D Cohen, Pierre-Louis Tharaux, Peter Boor, Tammo Ostendorf, Matthias Kretzler, Marco Sandri, Oliver Kretz, Victor G Puelles*, Ketan Patel*, Tobias B Huber*

* shared last authors

Chronic kidney disease (CKD), like FSGS, and dialysis dependency are usually associated with skeletal muscle wasting, which is a leading clinical problem. However, the relationship between renal and muscle function remains poorly understood. In the present work, an interdisciplinary and complementary interorgan approach was used to investigate skeletal muscle wasting in CKD. The study, led by members of the STOP-FSGS consortia, surprisingly identified:

- 1) Increased production and elevated blood levels of soluble pro-cachectic factors in chronic kidney disease.
- 2) Expression of pro-cachectic factors could be attributed by single cell analysis to specific renal cell populations that increase in renal disease.
- 3) Blockade of pro-cachectic factors using a soluble ligand trap, or muscle-specific receptor inhibition prevented muscle wasting in various experimental models.

The results could also be confirmed in patient cohorts and describe a completely new inter-organ relationship of kidneys and muscle, which explain a fundamental medical problem. The findings of STOP-FSGS now enable the development of new therapeutic approaches.

Author: Nicola Wanner & Tobias B. Huber

Contact: n.wanner@uke.de

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – CONNECT-GENERATE

Association Between Neuronal Autoantibodies and Cognitive Impairment in Patients With Lung Cancer.

Jama Oncology 2021 Sep 1. [Epub ahead of print] <<[PubMed-Link](#)>>

Bartels F, Wandrey MM, Aigner A, Stronisch T, Farmer K, Rentzsch K, Tessmer A, Grohe C, Finke C.

Paraneoplastische Neurologische Syndrome (PNS) sind immun-vermittelte Erkrankungen des Nervensystems, die im Rahmen einer Tumorerkrankung auftreten und mit neuronalen Autoantikörpern assoziiert sein können. Der häufigste zugrundeliegende Tumor eines PNS ist das Lungenkarzinom. Die Erforschung von PNS gehört zu den Kernzielen des BMBF-geförderten Forschungsverbundes CONNECT-GENERATE.

In einer vorherigen retrospektiven Arbeit fanden wir eine hohe Frequenz neuronaler Autoantikörper bei Patienten mit verschiedenen Tumorerkrankungen und konnten zeigen, dass diese Antikörper mit kognitiven Einschränkungen assoziiert sind. Tatsächlich stellen kognitive Einschränkungen im Rahmen einer Tumorerkrankung (cancer-related cognitive impairment: CRCI) eine zunehmend relevante Komplikation bei Tumorpatienten dar, u.a. aufgrund des verbesserten Langzeitüberlebens bei vielen Tumorerkrankungen. Die kognitiven Defizite können dabei unabhängig - und bereits vor Beginn - einer Tumorthherapie (z.B. Chemotherapie, Bestrahlung, etc.) auftreten - die zugrundeliegenden Mechanismen sind jedoch weitgehend unklar.

In der aktuellen Studie haben wir den Zusammenhang zwischen neuronalen Autoantikörpern und kognitiven Defiziten bei Patienten mit Lungenkarzinom untersucht. In Kooperation mit der Evangelischen Lungenklinik Berlin wurden prospektiv 167 Patienten mit kleinzelligem und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom eingeschlossen. Es erfolgten (i) eine Analyse des Serums auf neuronale Autoantikörper; (ii) eine umfangreiche neuropsychologische Testung für alle kognitiven Domänen und (iii) eine ausführliche neurologische Untersuchung.

Bei mehr als einem Drittel der Patienten (37%) wurden neuronale Autoantikörper nachgewiesen. Diese waren gegen Oberflächenantigene (11%) und intrazelluläre neuronale Antigene (10%) gerichtet. Kognitive Defizite, definiert nach den internationalen CRCI-Kriterien, fanden sich bei 67%. Patienten mit neuronalen Autoantikörpern wiesen ein deutlich erhöhtes Risiko für kognitive Defizite auf (11-fach erhöht bei Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom). Interessanterweise fanden sich bei 17% der Patienten Autoantikörper gegen bisher noch unbekannte neuronale Antigene, die jedoch ebenfalls mit kognitiven Defiziten assoziiert waren.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass neuronale Autoantikörper bei Patienten mit Lungenkarzinom mit kognitiven Defiziten assoziiert sind. Sie stellen somit einen möglichen pathogenen Faktor in der Entstehung Tumor-assoziiertes kognitiver Defizite dar. Ein solcher immunvermittelter Mechanismus kognitiver Defizite eröffnet zudem mögliche neuen Therapieoptionen. Gleichzeitig erfordert der zunehmend erfolgreiche Einsatz von Tumor-Immuntherapien (z.B. Immuncheckpoint-Inhibitoren) ein besseres Verständnis des komplexen Zusammenspiels zwischen Immunsystem, Tumorphathologie und paraneoplastischen neurologischen Syndromen.

Autor: Frederik Bartels und Carsten Finke

Kontakt: frederik.bartels@charite.de und carsten.finke@charite.de

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – CONNECT-GENERATE

Association Between Neuronal Autoantibodies and Cognitive Impairment in Patients With Lung Cancer.

Jama Oncology 2021 Sep 1. [Epub ahead of print] <<[PubMed-Link](#)>>

Bartels F, Wandrey MM, Aigner A, Stronisch T, Farmer K, Rentzsch K, Tessmer A, Grohe C, Finke C.

Paraneoplastic neurologic syndromes (PNS) are immune-mediated disorders of the nervous system that occur in the setting of tumor diseases and may be associated with neuronal autoantibodies. Lung cancer is the most common tumor in PNS. The study of PNS is one of the major goals of the research consortium CONNECT-GENERATE, funded by the German Ministry of Education and Research.

In a previous retrospective work, we found a high frequency of neuronal autoantibodies in patients with various types of tumors and demonstrated that these antibodies are associated with cognitive impairment. Indeed, cognitive impairment in the context of cancer (cancer-related cognitive impairment: CRCI) is an increasingly relevant complication in tumor patients, partly due to improved long-term survival in many tumor types. Importantly, cognitive deficits can occur independently - and already before the onset - of tumor therapy (e.g. chemotherapy, radiation, etc.) - but the underlying mechanisms are largely unclear.

In the current study, we investigated the relationship between neuronal autoantibodies and cognitive deficits in patients with lung cancer. In cooperation with the Evangelische Lungenklinik Berlin, 167 patients with small cell and non-small cell lung cancer were prospectively included. We (i) analyzed patient serum for neuronal autoantibodies; (ii) performed extensive neuropsychological testing for all cognitive domains; and (iii) a detailed neurological examination.

Neuronal autoantibodies were detected in more than one-third of patients (37%). Antibodies were directed against surface antigens (11%) and intracellular neuronal antigens (10%). Cognitive deficits, defined according to the international CRCI criteria, were found in 67%. Patients with neuronal autoantibodies had a significantly increased risk of cognitive deficits (11-fold increased in patients with small cell lung cancer). Interestingly, autoantibodies against previously unknown neuronal antigens were found in 17% of patients, but were also associated with cognitive deficits.

The results of this study indicate that neuronal autoantibodies are associated with cognitive deficits in patients with lung cancer. Thus, they represent a possible pathogenic factor in the development of cancer-related cognitive impairment. This potential immune-mediated mechanism of cognitive deficits might open up new therapeutic options. At the same time, the increasingly successful use of tumor immunotherapies (e.g. immune checkpoint inhibitors) requires a better understanding of the complex interplay between the immune system, tumor pathology, and paraneoplastic neurological syndromes.

Author: **Frederik Bartels and Carsten Finke**

Contact: frederik.bartels@charite.de and carsten.finke@charite.de

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – mitoNET

Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise.

Lancet Neurology 2021; 20(7): 573-584 [PubMed-Link](#)

Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, Klopstock T, Kornblum C, Mancuso M, McFarland R, Sue CM, Suomalainen A, Taylor RW, Thorburn DR, Turnbull DM.

Dieses Review fasst die erheblichen Fortschritte zusammen, die in den letzten Jahren in der Forschung zu mitochondrialen Erkrankungen erzielt wurden - auch unter Beteiligung des vom BMBF geförderten mitoNET-Forschungsverbunds. Es werden die wichtigsten Aspekte aufgezeigt, die bei der Erkennung, Diagnose und Behandlung erwachsener Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen von Bedeutung sind. Es wird außerdem diskutiert, welche Themen in Zukunft wissenschaftliche Priorität haben sollten.

Mitochondriale Erkrankungen gehören zu den häufigsten vererbten neurometabolischen Störungen und in den letzten fünf Jahren wurden große Fortschritte beim Verständnis, der Diagnose und der Behandlung dieser Erkrankungen erzielt. Der Aufbau nationaler Kohorten für mitochondriale Erkrankungen und internationaler Kooperationen hat unser Wissen über das Spektrum der klinischen Phänotypen und den natürlichen Verlauf mitochondrialer Erkrankungen verändert und erweitert. Die Fortschritte bei den Hochdurchsatz-Sequenzierungstechnologien haben den diagnostischen Algorithmus für mitochondriale Erkrankungen verändert, indem zunehmend ein auf die Genetik ausgerichteter Ansatz verfolgt wird. Bisher wurden dabei mehr als 350 krankheitsverursachende Gene identifiziert. Während sich die derzeitige Behandlungsstrategie für mitochondriale Erkrankungen auf die Überwachung der Multisystembeteiligung und eine wirksame symptomatische Behandlung konzentriert, werden neue Anstrengungen unternommen, um bessere Behandlungen zu finden - einschließlich des Arzneimittel-Repurposing, der Verwendung neuartiger Substanzen, sowie der Gentherapien. Die Entwicklungen in der Reproduktionstechnologie bieten Frauen die Möglichkeit, die Übertragung von DNA-bedingten mitochondrialen Erkrankungen auf ihre Kinder zu verhindern.

Autor: Thomas Klopstock, LMU Klinikum

Kontakt: Thomas.Klopstock@med.uni-muenchen.de

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – mitoNET

Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise.

Lancet Neurology 2021; 20(7): 573-584 [PubMed-Link](#)

Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, Klopstock T, Kornblum C, Mancuso M, McFarland R, Sue CM, Suomalainen A, Taylor RW, Thorburn DR, Turnbull DM.

This review summarizes the considerable progress that has been made in mitochondrial disease research in recent years - also with the participation of the BMBF-funded mitoNET research network. It highlights the key aspects that are important for neurologists in the recognition, diagnosis and treatment of adult patients with mitochondrial diseases. It also outlines topics for future research.

Mitochondrial diseases are some of the most common inherited neurometabolic disorders, and major progress has been made in our understanding, diagnosis, and treatment of these conditions in the past 5 years. Development of national mitochondrial disease cohorts and international collaborations has changed our knowledge of the spectrum of clinical phenotypes and natural history of mitochondrial diseases. Advances in high-throughput sequencing technologies have altered the diagnostic algorithm for mitochondrial diseases by increasingly using a genetics-first approach, with more than 350 disease-causing genes identified to date. While the current management strategy for mitochondrial disease focuses on surveillance for multisystem involvement and effective symptomatic treatment, new endeavours are underway to find better treatments, including repurposing current drugs, use of novel small molecules, and gene therapies. Developments made in reproductive technology offer women the opportunity to prevent transmission of DNA-related mitochondrial disease to their children.

Author: Thomas Klopstock, LMU Klinikum

Contact: Thomas.Klopstock@med.uni-muenchen.de

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – NEOCYST

Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and PKHD1 gene variants.

Kidney International 2021; 100(3): 650-659 [PubMed-Link](#)

Burgmaier K, Brinker L, Erger F, Beck BB, Benz MR, Bergmann C, Boyer O, Collard L, Dafinger C, Fila M, Kowalewska C, Lange-Sperandio B, Massella L, Mastrangelo A, Mekahli D, Miklaszewska M, Ortiz-Bruechle N, Patzer L, Prikhodina L, Ranchin B, Ranguelov N, Schild R, Seeman T, Sever L, Sikora P, Szczepanska M, Teixeira A, Thumfart J, Uetz B, Weber LT, Wühl E, Zerres K; ESCAPE Study group; GPN study group, Dötsch J, Schaefer F, Liebau MC on behalf of the ARegPKD consortium

Die autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (engl.: *autosomal recessive polycystic kidney disease*, ARPKD) ist eine seltene aber schwerwiegende Erkrankung, die sich meist im frühen Kindesalter zeigt und die Nieren und die Leber betrifft. Die ARPKD ist eine der häufigsten Ursachen für eine dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung im Kindes- und Jugendalter. Die Erkrankung wird in den meisten Fällen durch Varianten im *PKHD1* Gen verursacht. Es zeigt sich eine ausgesprochene klinische Variabilität, die die Etablierung klinischer Studien zur Behandlung der ARPKD erschwert und deren Ursachen bisher unzureichend verstanden sind. Patienten mit führender klinischer Symptomatik eines Organs, also von Nieren oder Leber, sind beschrieben worden. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen waren bislang auf die Beschreibung schwerer Verläufe beim Vorliegen von zwei Varianten im *PKHD1* Gen begrenzt, die zu einem Verlust des Proteins z.B. durch Stop-Varianten führen.

In der vorliegenden Arbeit aus dem NEOCYST-Verbund konnten Genotyp-Phänotyp Korrelationen bei der ARPKD präziser definiert werden. Grundlage hierfür waren Daten von 304 Patienten mit der klinischen Diagnose einer ARPKD und relevantem *PKHD1* Variantennachweis und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von annähernd 5 Jahren. Der größte Teil der Patienten wurde in der internationalen ARegPKD Registerstudie nachverfolgt. Die Kohorte stellt den bisher größten Datensatz zu genotypisierten Patienten mit einer ARPKD und verfügbaren klinischen Daten weltweit dar.

Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit zwei schwerwiegenden *PKHD1* Varianten einen ausgeprägten Phänotyp in Niere und Leber zeigen. Für Patienten mit mindestens einer Variante, die zu einem Aminosäureaustausch führt, deuten die Daten darauf hin, dass die betroffene Region im *PKHD1* Gen für die Ausprägung des klinischen Phänotyps relevant ist. Es konnten einerseits Regionen im *PKHD1* Gen identifiziert werden, die mit einem besseren Outcome bzgl. des Nierenüberlebens assoziiert waren und andererseits Regionen, die verstärkt mit einer früheren Lebersymptomatik einhergingen. Die Arbeit kann somit Einblicke in die genetischen Grundlagen der ARPKD geben. Die Daten können zu einem besseren Verständnis des bei der ARPKD betroffenen Proteins Fibrozystin und der ARPKD als Erkrankung dienen und so zur Entwicklung gezielter Therapieansätze beitragen. Des Weiteren können die Daten die Möglichkeiten der individuellen Beratung von Patienten und Familien mit dieser schwerwiegenden genetischen Erkrankung verbessern.

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – NEOCYST

Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease and *PKHD1* gene variants.

Kidney International 2021; 100(3): 650-659 [PubMed-Link](#)

Burgmaier K, Brinker L, Erger F, Beck BB, Benz MR, Bergmann C, Boyer O, Collard L, Dafinger C, Fila M, Kowalewska C, Lange-Sperandio B, Massella L, Mastrangelo A, Mekahli D, Miklaszewska M, Ortiz-Bruechle N, Patzer L, Prikhodina L, Ranchin B, Ranguelov N, Schild R, Seeman T, Sever L, Sikora P, Szczepanska M, Teixeira A, Thumfart J, Uetz B, Weber LT, Wühl E, Zerres K; ESCAPE Study group; GPN study group, Dötsch J, Schaefer F, Liebau MC on behalf of the ARegPKD consortium

Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) is a rare but severe disorder affecting the kidneys and the liver and usually presenting in early childhood. ARPKD is among the most important causes for a need of kidney replacement therapy during childhood and adolescence. The disease is usually caused by variants in the *PKHD1* gene encoding the protein fibrocystin. There is major and unexplained phenotypical variability and patients with kidney- or liver-predominant symptoms have been described. Genotype-phenotype correlations have previously been restricted to the type of variants with two severe variants in *PKHD1* that are expected to result in complete loss of protein function being associated with severe clinical courses.

A manuscript from the NEOCYST consortium now refines genotype-phenotype correlations in ARPKD on the base of data from 304 patients with the clinical diagnosis of ARPKD, proof of relevant *PKHD1* variants and a mean follow-up time of almost 5 years. Most of the patients are being followed in the ARegPKD registry study. The dataset comprises the largest collection of clinical data from genotyped patients with ARPKD. The authors can show that patients with two *PKHD1* variants expected to result in loss of protein function show the most severe clinical renal and hepatic phenotypes. In addition to the type of variant the affected region of *PKHD1* seems to be important for the phenotype. For patients with at least a single missense variant affected regions in *PKHD1* were identified that were associated with a better outcome of kidney function. In addition, variants in other regions of *PKHD1* were identified that were associated with poorer liver outcome. Thus, the manuscript and the insights into genetics can contribute to our understanding of the function of the affected protein fibrocystin and may serve as a starting point for the development of novel therapeutic approaches. Furthermore, the data may be helpful for the individual counselling of patients and families suffering from this severe genetic disorder.

Author: Max C. Liebau
Contact: max.liebau@uk-koeln.de

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – TREAT-ION

4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2-encephalopathy.

Science Translational Medicine 2021 Sep;13(609):eaaz4957. [PubMed-Link](#)

U. B. S. Hedrich SL, M. Wolff, M. Synofzik, T. Bast, A. Binelli, J. M. Serratosa, P. Martínez-Ulloa, N. M. Allen, M. D. King, K. M. Gorman, B. B. Zeev, M. Tzadok, L. Wong-Kisiel, D. Marjanovic, G. Rubboli, S. M. Sisodiya, F. Lutz, H. P. Ashraf, K. Torge, P. Yan, C. Bosselmann, N. Schwarz, M. Fudali, H. Lerche.

Entwicklungsbedingte und epileptische Enzephalopathien sind verheerende Erkrankungen, die durch Epilepsie, geistige Behinderung und andere neuropsychiatrische Symptome gekennzeichnet sind. Leider sind die verfügbaren Behandlungen in den meisten Fällen nicht wirksam. Ursache einer Form der frühkindlichen Epilepsie können seltene Gendefekte im *KCNA2* Gen sein, welches den Kaliumkanal Kv1.2 kodiert. Der Forschungsverbund Treat-ION war nun an einer erfolgreichen medikamentösen Behandlung betroffener Kinder und Erwachsener beteiligt. Die Forschenden setzten erstmals ein Medikament ein, das eigentlich gegen Multiple-Sklerose zugelassen ist.

Mutationen im *KCNA2* Gen führen zu einer gesteigerten oder einer eingeschränkten Aktivität der Kaliumkanäle. Der Arzneistoff wirkt dabei den Mutationen, die in manchen Unterformen der Erkrankung zu einer gesteigerten Aktivität des Kanals führen, den *gain-of-function* Mutationen, direkt entgegen. Der Kanalblocker 4-Aminopyridin, der die Überaktivität der Kaliumkanäle hemmt und zur Behandlung von Gangstörungen und Multiple Sklerose zugelassen ist, konnte erfolgreich in Patientinnen und Patienten mit diesem Gendefekt eingesetzt werden. In Kooperation mit acht weiteren Zentren konnten die Tübinger Forschenden in neun von elf behandelten Patienten deutliche Verbesserungen erzielen. Genmutationen, die zu einer eingeschränkten Aktivität des Kanals führen, können damit allerdings nicht behandelt werden. Um behandelnden Ärzten eine schnelle Entscheidung zu ermöglichen, haben die Forschenden eine Datenbank erstellt, in der bekannte Mutationen aus der *KCNA*-Genfamilie sowie die damit verbundenen Auswirkungen auf den Kaliumkanal aufgelistet sind. So kann die Therapie der Betroffenen schnell begonnen und der Krankheitsverlauf gelindert werden.

Autor*innen: Ulrike Hedrich, Stephan Lauxmann, Holger Lerche
Kontakt: holger.lerche@uni-tuebingen.de

Paper of the Quarter – QIII / 2021 – TREAT-ION

4-Aminopyridine is a promising treatment option for patients with gain-of-function KCNA2-encephalopathy.

Science Translational Medicine 2021 Sep;13(609):eaaz4957. [PubMed-Link](#)

U. B. S. Hedrich SL, M. Wolff, M. Synofzik, T. Bast, A. Binelli, J. M. Serratosa, P. Martínez-Ulloa, N. M. Allen, M. D. King, K. M. Gorman, B. B. Zeev, M. Tzadok, L. Wong-Kisiel, D. Marjanovic, G. Rubboli, S. M. Sisodiya, F. Lutz, H. P. Ashraf, K. Torge, P. Yan, C. Bosselmann, N. Schwarz, M. Fudali, H. Lerche.

Developmental and epileptic encephalopathies are devastating disorders characterized by epilepsy, intellectual disability, and other neuropsychiatric symptoms. Unfortunately, available treatments are not effective in most cases. One cause of this early childhood epilepsy are rare genetic defects in the *KCNA2* gene, which encodes the potassium channel $K_v1.2$. The Treat-ION research network has now been involved in a successful drug treatment for affected children and adults. For the first time, the researchers used a drug that is actually approved for multiple sclerosis.

Variants in the *KCNA2* gene lead to increased or decreased potassium channel activity. The drug directly counteracts the variants that lead to increased activity of the channel in some subtypes of the disease, the gain-of-function variants. The channel blocker 4-aminopyridine, which inhibits potassium channel hyperactivity and is approved for the treatment of gait disorders and multiple sclerosis, has been successfully used in patients carrying this genetic defect. In cooperation with eight other centers, the Tübingen researchers were able to achieve significant improvements in nine out of eleven patients treated. However, genetic variants that lead to restricted activity of the channel cannot be treated with it. To enable treating physicians to make a quick decision, the researchers have created a database listing known variants from the *KCNA* gene family and their associated effects on the potassium channel. In this way, the therapy of those affected can be started quickly and the course of the disease can be alleviated.

Authors: Ulrike Hedrich, Stephan Lauxmann, Holger Lerche

Contact: holger.lerche@uni-tuebingen.de

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

Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia-A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany

J Clin Oncol. 2022; 40(1):32-39 (2022 Jan 1, Epub 2021 Oct 1) >>[PubMed-Link](#)<<

Dutzmann CM, Spix C, Popp I, Kaiser M, Erdmann F, Erlacher M, Dörk T, Schindler D, Kalb R, Kratz CP

Bei der Fanconi-Anämie (FA) und Ataxia teleangiectatica (AT) führen genetische Veränderungen zu Fehlern bei der körpereigenen DNA-Reparatur. Damit zählen diese Erkrankungen zu den Krebsprädispositionssyndromen - einer Gruppe von verschiedenen seltenen, angeborenen Erkrankungen, die die Entstehung von Krebs begünstigen. Betroffene Personen weisen bereits im Kindesalter ein deutlich erhöhtes Krebsrisiko auf, welches aber nur unzureichend bekannt ist und bislang nicht weitergehend untersucht wurde. Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsverbunds *ADDress (Netzwerk für Erkrankungen mit gestörter DNA-Reparatur)* eine Registerstudie durchgeführt. Dabei wurden 421 Patient*innen mit FA und 160 Patienten mit AT identifiziert, die zwischen 1973 und 2020 in deutschen Referenzlaboren für DNA-Reparaturstörungen diagnostiziert wurden. Labordaten dieser Patienten wurden mit Daten aus dem Deutschen Kinderkrebsregister verknüpft und analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass etwa 11 % der Patienten mit FA und 14 % der Patienten mit AT bis zum Alter von 18 Jahren Krebs entwickelten. Bei den 421 Patienten mit FA trat in 33 Fällen Krebs im Kindesalter auf, insbesondere sogenannte myeloischen Neoplasien. Im Vergleich zu Inzidenzraten der Allgemeinbevölkerung in Deutschland steht diese Zahl 0,74 erwarteten Fällen in dieser Kohorte gegenüber - dies entspricht einem 39-fach erhöhten Krebsrisiko. Unter den 160 Patienten mit AT wurden 19 Fälle von Krebs im Kindesalter beobachtet, zumeist Non-Hodgkin und Hodgkin Lymphome sowie Leukämien. Gegenüber 0,32 erwarteten Fällen entspricht dies einem 56-fach erhöhten Risiko für eine Krebserkrankung. Diese neuen Erkenntnisse ermöglichen es, zukünftig bessere Vorhersagen zu treffen, mit welcher Wahrscheinlichkeit Kinder mit FA oder AT an welcher Art von Tumoren erkranken könnten. Die Resultate der Studie ermöglichen außerdem eine verbesserte individuelle Beratung und Untersuchung der Betroffenen. Weiterführende Fragestellungen, die durch die Registerstudie aufgekommen sind, könnten für die Forschung wegweisend sein, um weitere wichtige Erkenntnisse zu neuen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten zu erarbeiten.

Kontakt: Kratz.Christian@mh-hannover.de, R.Kalb@uni-wuerzburg.de, schindler@biozentrum.uni-wuerzburg.de

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

Cancer in Children With Fanconi Anemia and Ataxia-Telangiectasia-A Nationwide Register-Based Cohort Study in Germany

J Clin Oncol. 2022; 40(1):32-39 (2022 Jan 1, Epub 2021 Oct 1) >>[PubMed-Link](#)<<

Dutzmann CM, Spix C, Popp I, Kaiser M, Erdmann F, Erlacher M, Dörk T, Schindler D, Kalb R, Kratz CP

In Fanconi anemia (FA) and ataxia teleangiectasia (AT), genetic alterations lead to abnormal DNA damage response. Thus, these diseases belong to the cancer predisposition syndromes - a group of various rare, congenital diseases that predispose to the development of cancer. Affected persons show a significantly increased risk of cancer already in childhood. This risk is still insufficiently known and has not yet been assessed in a population-based cohort before. Against this background, a registry study was conducted within the framework of the research network *Translational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response (ADDress)* funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF).

The scientists identified 421 patients with FA and 160 patients with AT diagnosed in German reference laboratories for DNA repair disorders between 1973 and 2020. Laboratory data from these patients were linked to data from the German Childhood Cancer Registry. Results of the data analysis show that approximately 11% of patients with FA and 14% of patients with AT developed cancer by age 18 years. Among the 421 patients with FA, cancer occurred in childhood in 33 cases, particularly so-called myelodysplastic syndromes. Compared with incidence rates in the general population in Germany, this number compares with 0.74 expected cases in this cohort - representing a 39-fold increased risk. Among the 160 patients with AT, 19 cases of childhood cancer were observed, mostly non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma and leukemia. Compared to 0.32 expected cases, this represents a 56-fold increased risk.

These new findings will allow for better predictions in the future of how likely children with FA or AT might develop which type of tumors. The results of the study will also allow for improved individual counseling and screening of affected persons. Further questions raised by the registry study could lead the way for research to develop further important findings on new diagnostic and therapeutic options.

Contact: Kratz.Christian@mh-hannover.de, R.Kalb@uni-wuerzburg.de, schindler@biozentrum.uni-wuerzburg.de

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

Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis

JAMA Oncol. 2021; 7(12):1800-1805 (2021 Dec 1, Epub 2021 Oct 28) >>[PubMed-Link](#)<<

Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, Nichols KE, Schiffman JD, Evans DG, Achatz MI, Savage SA, Weitzel JN, Garber JE, Hainaut P, Malkin D.

Das Li-Fraumeni-Syndrom ist ein Krebsprädispositionssyndrom, das mit einem hohen, lebenslangen Risiko für ein breites Spektrum von Krebsarten verbunden ist. Ursache für die Erkrankung ist eine erbliche Veränderung im TP53-Gen, welches die Tumorentstehung unterdrückt. Vorhersagemöglichkeiten zum Krankheitsverlauf und eine Klassifizierung, die das breite Erkrankungsspektrum berücksichtigt fehlten bislang. Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Forschungsverbunds *ADDress, ein Netzwerk für Erkrankungen mit gestörter DNA-Reparatur*, wurde eine neue Li-Fraumeni-Spektrum-Klassifikation definiert, die das komplette klinische Bild der Erkrankung berücksichtigt. Anschließend analysierte das Team mithilfe der TP53-Datenbank der International Agency for Research on Cancer Daten von 3.034 Personen aus 1.282 Familien, bei denen Veränderungen im TP53-Gen vorlagen.

Die Tumorspektren zeigten signifikante Unterschiede: Patient*innen, die die genetischen Li-Fraumeni-Syndrom-Testkriterien erfüllten, erkrankten häufiger an frühen Nebennieren-, Hirn-, Bindegewebs- und Knochentumoren; Patienten, die den genetischen Testkriterien für das Li-Fraumeni-Syndrom nicht entsprachen, hatten mehr Brustkrebs und andere Krebsarten, von denen 45 % nach dem Alter von 45 Jahren auftraten. Die Analysen zeigten außerdem signifikante Unterschiede des TP53-Variantenspektrums zwischen Patienten mit schweren und milden Erkrankungsverläufen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass diese neue Li-Fraumeni-Spektrum-Klassifikation das Verständnis darüber verbessert, welche Faktoren zu den phänotypischen Unterschieden führen. Außerdem könnten die Ergebnisse nicht nur die individuelle Beratung betroffener Familien deutlich verbessern, sondern auch als Modell für die Charakterisierung anderer Krebsprädispositionssyndrome dienen.

Kontakt: Kratz.Christian@mh-hannover.de

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

Analysis of the Li-Fraumeni Spectrum Based on an International Germline TP53 Variant Data Set: An International Agency for Research on Cancer TP53 Database Analysis

JAMA Oncol. 2021; 7(12):1800-1805 (2021 Dec 1, Epub 2021 Oct 28) [>>PubMed-Link<<](#)

Kratz CP, Freycon C, Maxwell KN, Nichols KE, Schiffman JD, Evans DG, Achatz MI, Savage SA, Weitzel JN, Garber JE, Hainaut P, Malkin D.

Li-Fraumeni syndrome is a cancer predisposition syndrome associated with a high, lifelong risk of a wide spectrum of cancers. The cause of the disease is a hereditary alteration in the TP53 tumor suppressor gene. Predictive methods for the course of the disease and a classification that takes into account the broad spectrum of the disease have been lacking until now. Within the framework of the research network *Translational Research for Persons with Abnormal DNA Damage Response (ADDress)*, funded by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF), a new Li-Fraumeni spectrum classification was defined that takes into account the complete clinical picture of the disease. Using the International Agency for Research on Cancer TP53 database, the team analyzed data from 3,034 persons belonging to 1,282 families who had alterations in the TP53 gene.

The tumor spectra showed significant differences: patients who met the Li-Fraumeni syndrome genetic testing criteria were more likely to have early adrenal, brain, connective tissue, and bone tumors; patients who did not meet the Li-Fraumeni syndrome genetic testing criteria had more breast cancer and other cancers, 45% of which occurred after the age of 45. The analyses also showed significant differences in TP53 variant spectrum between patients with severe and mild disease courses.

The results suggest that this new Li-Fraumeni spectrum classification improves understanding of what factors lead to the phenotypic differences. Furthermore, the results could not only significantly improve individual counseling of affected families, but also serve as a model for characterization of other cancer predisposition syndromes.

Contact: Kratz.Christian@mh-hannover.de

Paper of the Quarter – QIV/2021 – GAIN

The expansion of human T-bet^{high} CD21^{low} B cells is T cell dependent

Sci Immunol. 2021; 6(64):eabh0891 (2021 Oct 15, Epub 2021 Oct 8) >>[PubMed-Link](#)<<

Baerbel Keller, Valentina Strohmeier, Ina Harder, Susanne Unger, Kathryn J Payne, Geoffroy Andrieux, Melanie Boerries, Peter Tobias Felixberger, Jonathan J M Landry, Alexandra Nieters, Anne Rensing-Ehl, Ulrich Salzer, Natalie Frede, Susanne Usadel, Roland Elling, Carsten Speckmann, Ina Hainmann, Elizabeth Ralph, Kimberly Gilmour, Marjolein W J Wentink, Mirjam van der Burg, Hye Sun Kuehn, Sergio D Rosenzweig, Uwe Kölsch, Horst von Bernuth, Petra Kaiser-Labusch, Florian Gothe, Sophie Hambleton, Alexandru Daniel Vlagea, Ana Garcia Garcia, Laia Alsina, Gašper Markelj, Tadej Avcin, Julia Vasconcelos, Margarida Guedes, Jing-Ya Ding, Cheng-Lung Ku, Bella Shadur, Danielle T Avery, Nils Venhoff, Jens Thiel, Heiko Becker, Lucía Erazo-Borrás, Claudia Milena Trujillo-Vargas, José Luis Franco, Claire Fieschi, Satoshi Okada, Paul E Gray, Gulbu Uzel, Jean-Laurent Casanova, Manfred Fliegau, Bodo Grimbacher, Hermann Eibel, Stephan Ehl, Reinhard E Voll, Marta Rizzi, Polina Stepensky, Vladimir Benes, Cindy S Ma, Claudia Bossen, Stuart G Tangye, Klaus Warnatz

Bei chronischer Aktivierung des adaptiven Immunsystems kann es zur Anreicherung einer speziellen B Zellpopulation im peripheren Blut kommen, sogenannter T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen, die im Blut gesunder Personen selten sind. Dies ist im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie der Rheumatoiden Arthritis oder dem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) der Fall oder bei Infektionskrankheiten, wie unter anderem während einer HIV Infektion. Besonders im Zusammenhang mit Autoimmunität tragen diese Zellen potentiell zum Fortschreiten der Erkrankung bei. Die Prozesse, die für die Entstehung dieser Zellen verantwortlich sind, sind nicht im Detail geklärt.

Die vorliegende Studie zeigt die kritische Rolle des Transkriptionsfaktors T-bet in der Regulation dieser T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen anhand von RNAseq und ATACseq Analysen. Neben funktionellen Untersuchungen wurden außerdem immundefiziente Patienten analysiert, die durch Mutationen in Genen, die für das Immunsystem relevant sind, eine Fehlsteuerung des Immunsystems zeigen. Da bei diesen Patienten meist eine chronische Immunaktivierung vorliegt, ist das Fehlen dieser T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen im Blut ein Indiz, dass das durch die Mutation betroffene Protein eine kritische Rolle in der Differenzierung dieser B Zellen spielt. Patienten mit diesen kritischen Gendefekten sind sehr selten. Deshalb war die Untersuchung dieser Kohorte nur in Zusammenarbeit mit einer Vielzahl internationaler Kollaborationspartner und des GAIN Forschungsverbundes möglich. Bei Personen mit sehr bestimmten monogenetischen Defekten sammeln sich diese Zellen trotz chronischer Immunaktivierung nicht im Blut an. So konnte gezeigt werden, dass T Zellen und hier im speziellen von T-Zellen stammendes IFN γ , IL-21 und CD40 Ligand essentiell bei der Entwicklung von T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen in-vivo sind. Die gewonnenen Erkenntnisse können helfen, gezieltere Therapien für Autoimmunerkrankheiten zu entwickeln, in denen T-bet^{high}CD21^{low} B Zellen an der Pathogenese beteiligt sind und Therapien gezielter einzusetzen.

Autorin: Bärbel Keller

Kontakt: klaus.warnatz@uniklinik-freiburg.de

Paper of the Quarter – QIV/2021 – GAIN

The expansion of human T-bet^{high} CD21^{low} B cells is T cell dependent

Sci Immunol. 2021; 6(64):eab0891 (2021 Oct 15, Epub 2021 Oct 8) >>[PubMed-Link](#)<<

Baerbel Keller, Valentina Strohmeier, Ina Harder, Susanne Unger, Kathryn J Payne, Geoffroy Andrieux, Melanie Boerries, Peter Tobias Felixberger, Jonathan J M Landry, Alexandra Nieters, Anne Rensing-Ehl, Ulrich Salzer, Natalie Frede, Susanne Usadel, Roland Elling, Carsten Speckmann, Ina Hainmann, Elizabeth Ralph, Kimberly Gilmour, Marjolein W J Wentink, Mirjam van der Burg, Hye Sun Kuehn, Sergio D Rosenzweig, Uwe Kölsch, Horst von Bernuth, Petra Kaiser-Labusch, Florian Gothe, Sophie Hambleton, Alexandru Daniel Vlagea, Ana Garcia Garcia, Laia Alsina, Gašper Markelj, Tadej Avcin, Julia Vasconcelos, Margarida Guedes, Jing-Ya Ding, Cheng-Lung Ku, Bella Shadur, Danielle T Avery, Nils Venhoff, Jens Thiel, Heiko Becker, Lucía Erazo-Borrás, Claudia Milena Trujillo-Vargas, José Luis Franco, Claire Fieschi, Satoshi Okada, Paul E Gray, Gulbu Uzel, Jean-Laurent Casanova, Manfred Fliegau, Bodo Grimbacher, Hermann Eibel, Stephan Ehl, Reinhard E Voll, Marta Rizzi, Polina Stepensky, Vladimir Benes, Cindy S Ma, Claudia Bossen, Stuart G Tangye, Klaus Warnatz

T-bet^{high}CD21^{low} B cells represent a specific B-cell subpopulation that accumulates in peripheral blood in a state of chronic immune activation. These cells are rare in peripheral blood of healthy individuals. An expansion of T-bet^{high}CD21^{low} B cells is observed in autoimmune diseases as in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) but also in chronic infections as in HIV. In the context of autoimmunity this cell type potentially contributes to disease pathogenesis. The processes underpinning the development of these cells remain incompletely defined.

The study explores the crucial role of the transcription factor T-bet in the regulation of T-bet^{high}CD21^{low} B cells using RNAseq and ATACseq analysis. Beside functional assays, the authors analysed immunodeficient patients with monogenic defects affecting genes, which are relevant for the immune system. Most of these patients present with immune dysregulation and chronic immune activation. Thus, the lack of Tbet^{high}CD21^{low} B cells in the peripheral blood indicates a critical role of the mutation for the differentiation of these cells. Patient with meaningful mutations are very rare. Therefore, this study was conducted with international collaborators and the GAIN research consortium. In patients with distinct monogenetic defects, the T-bet^{high}CD21^{low} B-cell population was reduced despite chronic immune activation. The authors could show that T cell-derived IFN γ , IL-21 and CD40 ligand is crucial for the development of T-bet^{high}CD21^{low} B cells in vivo. These findings may support the development of more targeted therapies in autoimmune diseases where T-bet^{high}CD21^{low} B cells contribute to disease pathogenesis.

Author: Bärbel Keller

Contact: Klaus.warnatz@uniklinik-freiburg.de

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, Müller 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.

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

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

Paper of the Quarter – QIV/2021 – [STOP-FSGS](#) – special COVID-19

SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis

Cell. 2021; 184(26):6243-6261.e27 (2021 Dec 22, Epub 2021 Nov 27) >>[PubMed-Link](#)<<

Daniel Wendisch, Oliver Dietrich, Tommaso Mari, Saskia von Stillfried, Ignacio L Ibarra, Mirja Mittermaier, Christin Mache, Robert Lorenz Chua, Rainer Knoll, Sara Timm, Sophia Brumhard, Tobias Krammer, Henrik Zauber, Anna Luisa Hiller, Anna Pascual-Reguant, Ronja Mothes, Roman David Bülow, Jessica Schulze, Alexander M Leipold, Sonja Djudjaj, Florian Erhard, Robert Geffers, Fabian Pott, Julia Kazmierski, Josefine Radke, Panagiotis Pergantis, Kevin Baßler, Claudia Conrad, Anna C Aschenbrenner, Birgit Sawitzki, Markus Landthaler, Emanuel Wyler, David Horst, Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI); Stefan Hippenstiel, Andreas Hocke, Frank L Heppner, Alexander Uhrig, Carmen Garcia, Felix Machleidt, Susanne Herold, Sefer Elezkurtaj, Charlotte Thibeault, Martin Witzernath, Clément Cochain, Norbert Suttorp, Christian Drosten, Christine Goffinet, Florian Kurth, Joachim L Schultze, Helena Radbruch, Matthias Ochs, Roland Eils, Holger Müller-Redetzky, Anja E Hauser, Malte D Luecken, Fabian J Theis, Christian Conrad, Thorsten Wolff, Peter Boor, Matthias Selbach, Antoine-Emmanuel Saliba, Leif Erik Sander

In einer kürzlich durchgeführten Studie haben Forscher*innen gezeigt, dass durch eine fehlgeleitete Immunreaktion bei COVID-19 eine ausgedehnte Vernarbung der Lunge verursacht wird, was ein Grund dafür sein könnte, warum Patienten bei COVID-19-bedingtem Atemversagen länger beatmet werden müssen. Die Studie wurde von Forschern der Charité - Universitätsmedizin Berlin, des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI), des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC), der Uniklinik RWTH Aachen und des Robert-Koch-Instituts durchgeführt.

In dieser Studie fanden die Forscher heraus, dass Makrophagen, d. h. Immunzellen, die fremde Substanzen verschlingen und verdauen, dabei eine zentrale Rolle spielen. Einige der Mechanismen, die an der COVID-19-bedingten Ateminsuffizienz beteiligt sind, ähneln denen der idiopathischen Lungenfibrose, einer bisher unheilbaren Krankheit, die zu einer Vernarbung der Lunge führt. Fehlgeleitete Wundheilungsreaktionen, die zur Vernarbung führen, könnten erklären, warum COVID-19-Patienten so lange in Ateminsuffizienz verharren und warum sie eine verlängerte Unterstützung durch extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) benötigen. Im Vergleich zu anderen Ursachen von akutem Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrom, ARDS) ist die durch COVID-19 verursachte Lungenschädigung besonders schwerwiegend und geht mit einer hohen Sterblichkeitsrate von etwa 50 Prozent einher. Die Forscher zogen eine Reihe möglicher Ursachen für dieses anhaltende Lungenversagen in Betracht, darunter eine bestimmte Art von ARDS, die zu einer Vernarbung der Lunge und damit zu einer Verdickung und Versteifung des Gewebes führt. Ein solcher Gewebeumbau (bekannt als Fibrose) war bei bestimmten Patient*innen schon relativ früh während der Pandemie beobachtet worden. Das interdisziplinäre Forschungskonsortium, an dem Forscher aus ganz Deutschland beteiligt waren, hat nun bestätigt, dass ein schweres COVID-19-bedingtes Lungenversagen häufig mit einer ausgedehnten Vernarbung der Lunge einhergeht und dass eine fehlgeleitete Reaktion der Makrophagen dafür mitverantwortlich sein könnte. Die Ergebnisse aus mehreren gut charakterisierten Patientenkohorten und -proben, einschließlich Autopsien, sowie aus verschiedenen Techniken deuten darauf hin, dass die ausgeprägte Anhäufung von Makrophagen eines der Hauptmerkmale bei COVID-19-Patienten ist, die ein Lungenversagen entwickeln. Diese Zellen beseitigen nicht nur eingedrungene Krankheitserreger oder Zelltrümmer, sondern spielen auch eine Rolle bei der Wundheilung und Gewebereparatur. Die Makrophagen, die bei Patienten mit COVID-19 gefunden wurden, wiesen ähnliche Merkmale auf wie die Makrophagen bei der idiopathischen

Lungenfibrose, einer Form der Lungenerkrankung, die zu chronischer Narbenbildung führt. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass das SARS-CoV-2-Virus, anstatt sich innerhalb der Immunzellen zu vermehren, diese offenbar auf einen profibrotischen Phänotyp umprogrammiert, was die Forscher z. B. beim Influenzavirus nicht beobachtet haben. Insgesamt könnte die Studie einen Hinweis darauf liefern, warum einige der Risikofaktoren für COVID-19 auch Risikofaktoren für die idiopathische Lungenfibrose sind und dass die Narbenbildung bei beiden Erkrankungen bis zu einem gewissen Grad und potenziell reparabel sein könnte.

Autor: Peter Boor

Kontakt: pboor@ukaachen.de

Paper of the Quarter – QIV/2021 – [STOP-FSGS](#)– special COVID-19

SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis

Cell. 2021; 184(26):6243-6261.e27 (2021 Dec 22, Epub 2021 Nov 27) >>[PubMed-Link](#)<<

Daniel Wendisch, Oliver Dietrich, Tommaso Mari, Saskia von Stillfried, Ignacio L Ibarra, Mirja Mittermaier, Christin Mache, Robert Lorenz Chua, Rainer Knoll, Sara Timm, Sophia Brumhard, Tobias Krammer, Henrik Zauber, Anna Luisa Hiller, Anna Pascual-Reguant, Ronja Mothes, Roman David Bülow, Jessica Schulze, Alexander M Leipold, Sonja Djudjaj, Florian Erhard, Robert Geffers, Fabian Pott, Julia Kazmierski, Josefine Radke, Panagiotis Pergantis, Kevin Baßler, Claudia Conrad, Anna C Aschenbrenner, Birgit Sawitzki, Markus Landthaler, Emanuel Wyler, David Horst, Deutsche COVID-19 OMICS Initiative (DeCOI); Stefan Hippenstiel, Andreas Hocke, Frank L Heppner, Alexander Uhrig, Carmen Garcia, Felix Machleidt, Susanne Herold, Sefer Elezkurtaj, Charlotte Thibeault, Martin Witzernath, Clément Cochain, Norbert Suttorp, Christian Drosten, Christine Goffinet, Florian Kurth, Joachim L Schultze, Helena Radbruch, Matthias Ochs, Roland Eils, Holger Müller-Redetzky, Anja E Hauser, Malte D Luecken, Fabian J Theis, Christian Conrad, Thorsten Wolff, Peter Boor, Matthias Selbach, Antoine-Emmanuel Saliba, Leif Erik Sander

In a recent study, researchers have shown extensive lung scarring caused by misguided immune response in COVID-19, which could be an underlying mechanism for why patients require prolonged ventilation in COVID-19-related respiratory failure. The study was conducted by researchers from Charité – Universitätsmedizin Berlin, the Helmholtz Institute for RNA-based Infection Research (HIRI), the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC), the RWTH Aachen University clinic and the Robert Koch Institute.

The researchers found that macrophages, i.e. immune cells which engulf and digest foreign substances, play a central role in this regard. Some of the mechanisms involved in COVID-19-related respiratory failure resemble those seen in idiopathic pulmonary fibrosis, a previously incurable disease which causes scarring of the lungs. Misguided wound healing responses resulting in scarring may explain why COVID-19 patients remain in respiratory failure for so long, and why they require prolonged extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. When compared with other causes of ARDS, the lung damage caused by COVID-19 is particularly severe and associated with a high mortality rate of approximately 50 percent. The researchers considered a number of potential causes for this prolonged lung failure, including a particular type of ARDS which causes pulmonary scarring leading to tissue thickening and stiffness. Tissue remodeling of this type (known as fibrosis) had been observed in certain patients relatively early on in the pandemic. The interdisciplinary research consortium, which brought together researchers from all across Germany, has now confirmed that severe COVID-19-related lung failure is frequently associated with extensive scarring of the lungs and that a misguided response by macrophages may be partly responsible for this. The results from the several well characterized patient cohorts and samples, including autopsies, and multiple techniques, suggested that the pronounced accumulation of macrophages is one of the key features in COVID-19 patients who develop respiratory failure. In addition to eliminating invading pathogens or cellular debris, these cells also play a role in wound healing and tissue repair. The macrophages found in patients with COVID-19 displayed similar characteristics to those seen in idiopathic pulmonary fibrosis, a form of lung disease which causes chronic scarring. The findings suggested that rather than replicating inside the immune cells, the SARS-CoV-2 virus appears to reprogram them to a profibrotic phenotype, something that the researchers did not observe e.g. with the influenza virus. Overall, the study

might provide a link why some of the risk factors for COVID-19 are also risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis, and that the scarring might be, to a certain extent and potentially repairable in both conditions.

Author: Peter Boor

Contact: pboor@ukaachen.de