

Paper of the Quarter – Q1/2025 – [MyPred](#)

Oncogenic and microenvironmental signals drive cell type specific apoptosis resistance in juvenile myelomonocytic leukemia

Cell Death Dis. 2025 Mar 8. [>>Pubmed-Link<<](#)

Naile Koleci, Ying Wu, Niels Anton Wehner, Jovana Rajak, Venugopal Rao Mittapalli, Julia Mergner, Hui Xiao, Jun Wang, Madeleine Wahl, Sheila Bohler, Konrad Aumann, Georg Häcker, Senthilkumar Ramamoorthy, Melanie Boerries, Susanne Kirschnek, Miriam Erlacher

Die juvenile myelomonozytäre Leukämie, kurz “JMML” ist eine seltene und sehr aggressive Blutkrebsart, die im frühen Kindesalter auftritt. Ursächlich ist eine genetisch bedingte Hyperaktivierung des RAS Signalweges. Diese Hyperaktivierung führt zu einer abnormen Vermehrung von Monozyten. Diese infiltrieren das Knochenmark und andere Organe und führen dort zu Beschwerden wie Fieber, Blutbildauffälligkeiten, Atembeschwerden und Durchfällen. Leber und Milz sind meist stark vergrößert. Die Stammzelltransplantation ist bisher für die meisten Patient:innen die einzige Behandlungsmöglichkeit. Ist diese Therapie nicht erfolgreich, verläuft die Erkrankung meist tödlich. Neue, gegen die Tumorzellen gerichtete Therapien werden deshalb dringend benötigt.

In einem genetischen Mausmodell, das die Krankheitsstadien der JMML von Patient:innen widerspiegelt, konnte die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Erlacher beobachten, dass die Tumorzellen mit dem Voranschreiten der Leukämie zunehmend resistenter gegen den programmierten Zelltod, die sog. „Apoptose“, waren. Die Leukämiezellen veränderten darüber hinaus die Nische in einer Weise, dass auch nicht-bösartige Zellen eine ähnliche Apoptose-Resistenz zeigen. Dafür mit verantwortlich war die Hochregulation von BCL-XL, einem anti-apoptotischen Protein, in den Tumorzellen. Inhibiert man dieses anti-apoptotische Protein, lässt sich im Mausmodell das Voranschreiten der Leukämie verlangsamen. BCL-XL Hemmung war auch bei menschlichen JMML-Zellen in Zellkultur und im Xenograft Mausmodell sehr wirksam, sodass BCL-XL Hemmer eine neue therapeutische Alternative darstellen. Klinische Daten stehen jedoch bisher noch nicht zur Verfügung.

Autorin: Miriam Erlacher

Kontakt: Miriam.Erlacher@uniklinik-ulm.de

Paper of the Quarter – Q1/2025 – [MyPred](#)

Oncogenic and microenvironmental signals drive cell type specific apoptosis resistance in juvenile myelomonocytic leukemia

Cell Death Dis. 2025 Mar 8. [>>Pubmed-Link<<](#)

Naile Koleci, Ying Wu, Niels Anton Wehner, Jovana Rajak, Venugopal Rao Mittapalli, Julia Mergner, Hui Xiao, Jun Wang, Madeleine Wahl, Sheila Bohler, Konrad Aumann, Georg Häcker, Senthilkumar Ramamoorthy, Melanie Boerries, Susanne Kirschnek, Miriam Erlacher

Juvenile myelomonocytic leukemia, short "JMML", is a rare and very aggressive type of blood cancer that occurs in early childhood. JMML is caused by genetically determined hyperactivation of the RAS signaling pathway. This hyperactivation leads to a hyperproliferation of monocytes. These infiltrate the bone marrow and other organs and lead to symptoms such as fever, abnormal blood counts, respiratory problems and diarrhea. The liver and spleen are usually greatly enlarged. Stem cell transplantation is currently the only treatment option for most patients. If this therapy is not successful, the disease is usually fatal. New targeted therapies directed against the tumor cells are therefore urgently needed.

In a genetic mouse model that reflects the disease stages of JMML in patients, Prof. Erlacher's team was able to observe that the tumor cells became increasingly resistant to programmed cell death, or apoptosis, as the leukemia progressed. The leukemia cells also altered the tumor niche in such a way that non-malignant cells also showed a similar resistance to apoptosis. This was partly due to the upregulation of BCL-XL, an anti-apoptotic protein, in the tumor cells. When this anti-apoptotic protein was inhibited, the progression of leukemia was slowed down in the genetic mouse model. BCL-XL inhibition was also very effective in human JMML cells in cell culture and in a xenograft mouse model, making BCL-XL inhibitors a new therapeutic alternative. However, clinical data is not yet available.

Author: Miriam Erlacher

Contact: Miriam.Erlacher@uniklinik-ulm.de