RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIII/2025 – MyPred

PUMA-induced apoptosis drives bone marrow failure and genomic instability in telomerase-deficient mice
Cell Death and Differentiation. 2026 Jan. Epub 2025 Aug 19. *>>Pubmed-Link<<*

Molnar C, Rajak J, Weiss JM, Gonzalez-Menendez I, Andrieux G, Schreiber F, Kornemann EM, Wendeburg L, Göhring G, Strahm B, Beier F, Steinemann D, Börries M, Rudelius M, Quintanilla-Martinez L, Niemeyer CM, Niewisch MR, Labi V, Bohler S, Erlacher M.

Apoptose (programmierter Zelltod) von prämalignen Zellen ist ein wichtiger Kontrollmechanismus, um die Tumorentstehung zu verhindern. Nun zeigt die Arbeitsgruppe von Miriam Erlacher jedoch, dass die Apoptose von prämalignen Zellen in bestimmten Situationen die maligne Entartung beschleunigen kann – und zwar, wenn die Leukämie auf dem Boden eines Knochenmarkversagens entsteht. Als Modellerkrankung für diese Arbeit wurden Telomererkrankungen verwendet.

Als Telomere bezeichnet man die Endkappen unserer Chromosomen, die für die Stabilität und den Schutz der Chromosomen entscheidend sind. Telomeropathien sind seltene Multi-System-Erkrankungen, die durch eine genetisch bedingte frühzeitige Verkürzung von Telomeren verursacht werden und zur frühzeitigen Alterung der Zellen führen. Eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen bei Telomeraphatien ist das Knochenmarkversagen, bei dem eine unzureichende Zahl an reifen Blutzellen gebildet wird. Aus dem Knochenmarkversagen kann sich bei betroffenen Pateint*innen eine Leukämie oder ein myelodysplastisches Syndrom entwickeln, wenn sich die übriggebliebenen, vorgeschädigten Zellen vermehrt teilen müssen. Durch einen erhöhten “Proliferationsdruck” (Teilungsdruck) und Selektionsdruck kann es zur Entstehung von prämalignen Zellen kommen, die sich im Knochenmark durchsetzen und eine Leukämie entwickeln.

Mit Hilfe eines genetisch veränderten Mausmodells wurde die Erkrankung experimentell nachgestellt und untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Knochenmarkversagen bei verkürzten Telomeren auf eine deutlich vermehrte Apoptose von hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen, induziert durch die Proteine p53 und PUMA, zurückgeführt werden kann. Bei diesem physiologischen Prozess werden verkürzte Telomere über den Tumorsuppressor p53 als Gefahr für die Stabilität der Chramosomen und des Genoms erkannt. P53 kann Reparaturmechanismen in Gang setzen, bei irreparablen Schäden induziert p53 den Zelltod - in diesem Fall über das pro-apoptotische Protein PUMA.

In unserem experimentellen Mausmodell konnte durch das Ausschalten von PUMA die Apoptose in den Stamm- und Vorläuferzellen verringert und das Knochenmarkversagen vermieden werden, ohne dass das Risiko einer genomischen Instabilität erhöht wurde. Hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen mit verkürzten Telomeren überlebten länger und konnten ihre Funktion, alle Blutzelllinien zu bilden, beibehalten, wenn PUMA deletiert war. Auf diese Weise konnte in unserem experimentellen Modell nicht nur ein Knochenmarkversagen verhindert werden, die Zellen waren auch weniger anfällig dafür; sich in eine experimentell induzierte Leukämie zu entwickeln. Dies ist bemerkenswert, da ein Verlust von p53 zu genomischer Instabilität und Leukämie führen würde. Bei Verlust von PUMA blieben andere Zielproteine von p53 weiterhin aktiv und erhielten die genomische Stabilität.

Unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass Apoptosehemmung (hier durch Depletion von PUMA) den Teufelskreis bei Knochenmarkversagen durchbrechen kann, welcher durch erhöhten Zelltod, vermehrte Proliferation/Selektion und stärkere Zellschädigung charakterisiert ist. Weitere Studien sind notwendig, um eine therapeutische Anwendung von Apoptosehemmung zu untersuchen.

Hier ist das richtige Timing sicher essentiell – Apoptosehemmung in Zellen, die zu stark geschädigt sind, könnte nämlich durchaus die Leukämieentstehung fördern.

Autorin: Prof. Miriam Erlacher
Kontakt: Miriam.Erlacher@uniklinik-ulm.de

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QIII/2025 – MyPred

PUMA-induced apoptosis drives bone marrow failure and genomic instability in telomerase-deficient mice
Cell Death and Differentiation. 2026 Jan. Epub 2025 Aug 19. *>>Pubmed-Link<<*

Molnar C, Rajak J, Weiss JM, Gonzalez-Menendez I, Andrieux G, Schreiber F, Kornemann EM, Wendeburg L, Göhring G, Strahm B, Beier F, Steinemann D, Börries M, Rudelius M, Quintanilla-Martinez L, Niemeyer CM, Niewisch MR, Labi V, Bohler S, Erlacher M.

Apoptosis (programmed cell death) of premalignant cells is an important control mechanism to prevent tumor formation. However, the group of Miriam Erlacher has now shown that, in certain situations, apoptosis of premalignant cells can actually accelerate malignant transformation -specifically when leukemia develops as a consequence of bone marrow failure. Telomere disorders were used as a model disease for this study.

Telomeres are the end caps of our chromosomes, crucial for their stability and protection. Telomeropathies are rare multi-system diseases caused by genetically determined premature shortening of telomeres, leading to the early aging of cells. One of the most common and most serious complication of telomeropathies is bone marrow failure, in which an insufficient number of mature blood cells is produced. In affected patients, leukemia or myelodysplastic syndrome can develop from bone marrow failure when the remaining, pre-damaged cells are forced to divide more frequently. Increased proliferative pressure and selection pressure can then lead to the emergence of premalignant cells, which expand in the bone marrow and eventually result in leukemia.

Using a genetically modified mouse model, the researchers replicated and examined the disease experimentally. They demonstrated that bone marrow failure with shortened telomeres can be traced back to markedly increased apoptosis of hematopoietic stem and progenitor cells, induced by the proteins p53 and PUMA. In this physiological process, shortened telomeres are detected by the tumor suppressor p53 as a threat to the stability of chromosomes and the genome. p53 may activate repair mechanisms, but in the case of irreparable damage, p53 induces cell death, in this case via the pro-apoptotic protein PUMA.

In our experimental mouse model, depleting PUMA reduced apoptosis in hematopoietic stem and progenitor cells and prevented bone marrow failure without increasing the risk of genomic instability. Hematopoietic stem and progenitor cells with shortened telomeres survived longer and retained their ability to generate all blood cell lineages when PUMA was depleted. This way, bone marrow failure in the experimental model was prevented, and the cells were even less succeptible to developing into experimentally induced leukemia. This is remarkable, as depletion of p53 would lead to genomic instability and leukemia. When PUMA is depleted, other targets of p53 remained active and maintained genomic stability.

Our results suggest that inhibition of apoptosis (here by depletion of PUMA) can break the vicious cycle of bone marrow failure, which is characterized by increased cell death, accelerated proliferation/selection, and increased cell damage. Further studies are needed to investigate the therapeutic application of apoptosis inhibition.

The right timing will certainly be essential, since inhibiting apoptosis in cells that are already severely damaged could in fact promote leukemia development.

Author: Prof. Miriam Erlacher
Contact: Miriam.Erlacher@uniklinik-ulm.de