

Paper of the Quarter – Q1/2026 – [MyPred](#)

MDM4 HAPLOINSUFFICIENCY LEADS TO P53-MEDIATED BONE MARROW FAILURE

Blood. 2026 Feb 27. >>[Pubmed-Link](#)<<

Richa Sharma, Senthil Velan Bhoopalan, Robert Meyer, Lei Han, Swarna Beesetti, Nana Liu, Priyanka Singh, Lance E Palmer, Baranda S Hansen, Majd Khiami, Lise Larcher, Matthias Begemann, Selim Corbacioglu, Lara Heller, Marcus Jakob, Yan Ju, Sushree S Sahoo, Nathan Gray, Gabriela Gheorghe, Miriam Elbracht, Claudia Khurana, Martin Kirschner, Ingo Kurth, Miriam Erlacher, Tim H Brümmendorf, Jean Soulier, Shondra M Pruett-Miller, Fabian Beier, Marcin W Wlodarski

Als Syndrome mit Knochenmarkversagen (*bone marrow failure syndromes* “BMFS”) bezeichnet man eine Reihe von Erkrankungen, bei denen das Knochenmark zu wenig Blutzellen bildet. BMFS sind seltene, aber schwerwiegende Erkrankungen, die Menschen jeden Alters betreffen können. Knochenmarkversagen kann – je nach Art der betroffenen Blutzellen - zu schwerer Anämie, Infektionen und unkontrollierten Blutungen führen und geht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms und einer Leukämie einher. Mutationen in einer Anzahl von Genen mit Funktionen in unterschiedlichen zellulären Prozessen konnten bereits mit BMFS in Verbindung gebracht werden. Im Rahmen der Bemühungen, bislang ungeklärte BMFS Fälle aufzuklären, haben die Forschenden in dieser Studie Mutationen im Gen MDM4 als Ursache für das Knochenmarkversagen mehrerer Patient:innen identifiziert. Dabei zeigte sich die Ausprägung des Knochenmarkversagen bei den betroffenen Patient:innen recht unterschiedlich. Die genauen Folgen der in den Patient:innen identifizierten MDM4 Mutationen auf die Blutbildung untersuchten die Forschenden in unterschiedlichen experimentellen Modellen. Sie konnten zeigen, dass der MDM4 Funktionsverlust zur Hyperaktivierung des Proteins p53 führt, das auch als “Wächter des Genoms” bezeichnet wird. Normalerweise aktiviert p53 DNA-Reparaturmechanismen, stoppt den Zellzyklus bei Schäden oder leitet bei irreparablen Schäden den programmierten Zelltod (Apoptose) ein, um so beschädigte Zellen zu eliminieren. In seiner physiologischen Funktion verhindert p53 Aktivität also normalerweise die Entstehung von Leukämie und anderen Tumoren. Die Hyperaktivierung von p53 als Folge des MDM4 Funktionsverlustes führte aber in den untersuchten experimentellen Modellen zum Zelltod gesunder Zellen und zu fehlender Bildung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und bestimmte Abwehrzellen (Myeloiden Zellen). Diese Ergebnisse zeigen die zentrale Rolle der MDM4-p53-Achse für das Gleichgewicht der Blutbildung.

Die in der Studie gewonnenen Erkenntnisse verbessern das Verständnis der genetischen Ursachen von Knochenmarkversagen und könnten langfristig helfen, die Diagnose für betroffene Patient:innen zu verbessern und neue Behandlungen zu entwickeln.

Autor: Marcin Wlodarski

Kontakt: Marcin.Wlodarski@STJUDE.ORG

Paper of the Quarter – Q1/2026 – [MyPred](#)

MDM4 HAPLOINSUFFICIENCY LEADS TO P53-MEDIATED BONE MARROW FAILURE

Blood. 2026 Feb 27. [.>>Pubmed-Link<<](#)

Richa Sharma, Senthil Velan Bhoopalan, Robert Meyer, Lei Han, Swarna Beesetti, Nana Liu, Priyanka Singh, Lance E Palmer, Baranda S Hansen, Majd Khiami, Lise Larcher, Matthias Begemann, Selim Corbacioglu, Lara Heller, Marcus Jakob, Yan Ju, Sushree S Sahoo, Nathan Gray, Gabriela Gheorghe, Miriam Elbracht, Claudia Khurana, Martin Kirschner, Ingo Kurth, Miriam Erlacher, Tim H Brümmendorf, Jean Soulier, Shondra M Pruett-Miller, Fabian Beier, Marcin W Wlodarski

Bone marrow failure syndromes (BMFS) are a group of disorders in which the bone marrow does not produce enough blood cells. BMFS are rare but serious conditions that can affect people of any age. Depending on the type of blood cells affected, bone marrow failure can lead to severe anemia, infections, and uncontrolled bleeding, and is associated with an increased risk of developing myelodysplastic syndrome and leukemia. Mutations in a number of genes involved in various cellular processes have already been linked to BMFS. As part of efforts to elucidate previously unexplained cases of BMFS, the researchers in this study identified mutations in the MDM4 gene as the cause of bone marrow failure in several patients. The severity of bone marrow failure varied considerably among the affected patients. The researchers investigated the effects of the MDM4 mutations identified in the patients on blood formation using various experimental models. They were able to demonstrate that the loss of MDM4 function leads to hyperactivation of the protein p53, which is also known as the “guardian of the genome.” Normally, p53 activates DNA repair mechanisms, halts the cell cycle in the event of damage, or initiates programmed cell death (apoptosis) in the case of irreparable damage, thereby eliminating damaged cells. Thus, in its physiological function, p53 activity normally prevents the development of leukemia and other tumors. However, in the experimental models studied here, the hyperactivation of p53 resulting from the loss of MDM4 function led to the death of healthy cells and to a failure to produce red blood cells (erythrocytes) and certain immune cells (myeloid cells). These results demonstrate the central role of the MDM4-p53 axis in maintaining the homeostasis of hematopoiesis.

The findings from this study enhance our understanding of the genetic causes of bone marrow failure and could, in the long term, help improve diagnosis for affected patients and lead to the development of new treatments.

Author: name Marcin Wlodarski
Contact: Marcin.Wlodarski@STJUDE.ORG