

Paper of the Quarter – Q1/2025 – [CONNECT-GENERATE](#)

Spectrum of Clinical and Imaging Features of Children With GFAP Astrocytopathy

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2025 Jan. [>>Pubmed-Link<<](#)

Simon Sommer, Andreas Panzer, Annikki Bertolini, Robert Cleaveland, Vivek Jain, Tugba Kapanci, Ute Derichs, Tobias Geis, Axel Neu, Christa Löhr-Nilles, Rahel Aeschmann-Huhn, Marina Flotats-Bastardas, Kumaran Deiva, Thais Armangue, Gemma Olivé-Cirera, Sudheeran Kannoth, Anne Koy, Hadas Meirson, Aviva Fattal-Valevski, Esther Ganelin-Cohen, Heike Losch, Annacarin Horne, Ronny Wickström, Justina Dargviniene, Frank Leypoldt, Kevin Rostasy

Hintergrund: Zunehmend werden auch bei Kindern mit Enzephalitis eine Reihe unterschiedlicher Autoantikörper gefunden. Antikörper (Ak) gegen das gliafibrilläre saure Protein (GFAP) wurden bisher vorwiegend bei Erwachsenen mit verschiedenen autoimmunen Erkrankungen beschrieben, während klinische und neuroradiologische Daten bei betroffenen Kindern rar sind. Ziel der vorliegenden multizentrischen Studie war es, das klinische Spektrum und die bildgebenden Merkmale bei Kindern mit GFAP-Astrozytopathie systematisch zu erfassen.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden zwischen 2020 und 2023 Kinder aus 13 Kliniken aufgenommen, die (1) GFAP-Ak im Serum und/oder Liquor aufwiesen und (2) über vollständige klinische sowie MRT-Daten verfügten. Alle Patienten wurden virologisch, bakteriell und immunologisch untersucht; das Ausmaß der Behinderung wurde mittels modifizierter Rankin-Skala (mRS) erfasst.

Ergebnisse: 15 Kinder (5 Mädchen, 10 Jungen; medianes Erkrankungsalter 9,9 Jahre, Spanne 2-16) wurden eingeschlossen.

Klinische Präsentation: Alle Kinder zeigten Merkmale einer autoimmunen Meningoenzephalitis, einer akuten Kleinhirnentzündung oder einer transversen Myelitis.

Liquorbefunde: Bei 13/15 Kindern lag eine Pleozytose vor (Median 245 Zellen/ μ l). GFAP-Ak fanden sich im Liquor von 13/15 (87 %) Patienten – davon waren 8 (53 %) im Serum nicht nachweisbar. Bei 2 Kindern fanden sich GFAP-Ak nur im Serum.

MRT-Befunde: Bei allen Kindern waren MRT-Veränderungen zu sehen. Typische Muster umfassten konfluierende Läsionen im Pons oder Nucleus caudatus (11/15; 73 %), periaquäduktale Signalveränderungen (13/15; 87 %) sowie Läsionen im Rückenmark (bei 6/ 10 Kindern; 60 %).

Verlauf: 12/15 Kinder hatten einen günstigen Ausgang (mRS $\leq$ 1); 2 Patienten verstarben in der akuten Phase oder während des weiteren Verlaufs.

Schlussfolgerung: Die GFAP-Astrozytopathie zeigt bei Kindern ein weites klinisches Spektrum mit charakteristischen MRT-Mustern, die sich von anderen antikörpervermittelten Erkrankungen (z. B. MOGAD) unterscheiden. Aufgrund dieser Befunde empfehlen die Autoren, bei Kindern mit Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis – insbesondere bei Hinweisen auf eine Hirnstammbeteiligung – routinemäßig sowohl im Serum als auch im Liquor auf GFAP-Antikörper zu testen.

Autor: Simon Sommer

Kontakt: simon.sommer@uni-wh.de

Paper of the Quarter – Q1/2025 – [CONNECT-GENERATE](#)

Spectrum of Clinical and Imaging Features of Children With GFAP Astrocytopathy

Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2025 Jan. [>>Pubmed-Link<<](#)

Simon Sommer, Andreas Panzer, Annikki Bertolini, Robert Cleaveland, Vivek Jain, Tugba Kapanci, Ute Derichs, Tobias Geis, Axel Neu, Christa Löhr-Nilles, Rahel Aeschimann-Huhn, Marina Flotats-Bastardas, Kumaran Deiva, Thais Armangue, Gemma Olivé-Cirera, Sudheeran Kannoth, Anne Koy, Hadas Meirson, Aviva Fattal-Valevski, Esther Ganelin-Cohen, Heike Losch, Annacarin Horne, Ronny Wickström, Justina Dargvainiene, Frank Leypoldt, Kevin Rostasy

Background: Glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibodies have been described primarily in adults with a spectrum of autoimmune neurological disorders, but pediatric cases are not well characterized. This multicenter study aimed to systematically describe the clinical presentations and MRI features of children with GFAP-IgG-associated disease.

Methods: Children were retrospectively recruited from 13 clinical centers between 2020 and 2023 if they tested positive for GFAP-IgG in serum and/or cerebrospinal fluid and had complete clinical and MRI data available. All patients underwent standard virologic, bacterial, and immunologic evaluations, and disease severity was assessed using the modified Rankin Scale (mRS).

Results: 15 children were included (5 girls, 10 boys; median age 9.9 years, range 2-16).

Presentation: All children presented with features of autoimmune meningoencephalitis, acute cerebellitis, or transverse myelitis.

CSF findings: Pleocytosis was observed in 13/15 patients (median 245 cells/ μ L). GFAP-IgG was detected in the CSF of 13/15 (87 %) patients – of these, 8 (53 %) were negative for GFAP-IgG in serum. In two children, GFAP antibodies were detected only in serum.

MRI findings: All patients had abnormal MRI scans. Common patterns included confluent lesions in the pons or caudate nucleus (11/15; 73 %), periaqueductal lesions (13/15; 87 %), and spinal cord involvement (6/10; 60 %).

Outcome: 12/15 patients had a favorable outcome ($mRS \leq 1$); 2 patients died in the acute phase or during follow-up.

Conclusion: Pediatric GFAP-IgG-associated disease can present with diverse encephalitic syndromes linked to a distinctive MRI pattern. These features clearly differentiate it from other antibody-mediated disorders (such as MOGAD). The authors therefore recommend testing for GFAP antibodies in both serum and CSF in children with suspected autoimmune encephalitis, especially when brainstem involvement is present.

Author: Simon Sommer

Contact: simon.sommer@uni-wh.de

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

The intestinal microbiome and metabolome discern disease severity in cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 deficiency

Microbiome. 2025 Feb 11. [->Pubmed-Link<<](#)

Prabha Chandrasekaran, Máté Krausz, Yu Han, Noriko Mitsuiki, Annemarie Gabrysch, Christina Nöltner, Michele Proietti, Theo Heller, Caroline Grou, Virginie Calderon, Poorani Subramanian, Drew R Jones, Yik Siu, Clayton Deming, Sean Conlan, Steven M Holland, Julia A Segre, Gulbu Uzel, Bodo Grimbacher, Emilia Liana Falcone

CTLA4-Defizienz ist eine seltene genetisch bedingte Erkrankung, die dazu führt, dass das Immunsystem das körpereigene Gewebe angreift. Dies verursacht Entzündungen in mehreren Organen, einschließlich des Magen-Darm-Trakts. Diese Studie ergab, dass Menschen mit CTLA4-Defizienz eine veränderte Zusammensetzung der Darmbakterien (Mikrobiom) im Vergleich zu gesunden Personen aufweisen.

Stuhlproben wurden von Patient:innen in zwei medizinischen Zentren gesammelt – einem in den USA (National Institutes of Health, NIH) und einem in Deutschland (Centrum für Chronische Immundefizienz, CCI, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg). Die Bakterien in den Stuhlproben wurden mithilfe von DNA-Sequenzierungstechnologie analysiert; zudem wurden die von diesen Bakterien produzierten chemischen Verbindungen untersucht (Metabolomik).

Die Studie zeigte, dass zwei spezifische Bakteriengattungen, Veillonella und Streptococcus, bei Patient:innen mit CTLA4-Defizienz durchweg in höheren Mengen gefunden wurden. Noch wichtiger ist jedoch, dass bei Patient:innen mit schwerer Erkrankung im Vergleich zu solchen mit milderem Symptomen unterschiedliche Mikrobiom- und Metabolom-Signaturen festgestellt wurden. Um sicherzustellen, dass die Ergebnisse spezifisch für die CTLA4-Defizienz sind, wurden sie mit Proben von Patient:innen mit einer anderen Immunkrankheit, der CVID (variabler Immundefekt, common variable immunodeficiency), verglichen. Die beiden Bakteriengattungen behielten ihre Spezifität als Biomarker für die CTLA4-Defizienz bei.

Diese Untersuchung ist bedeutsam, da der Schweregrad der CTLA4-Defizienz stark variieren kann – selbst innerhalb von Familien mit derselben genetischen Mutation. Die Studie zeigt auch, dass sich bei Patient:innen, die mit immunregulierenden Medikamenten (Sirolimus und Abatacept) behandelt werden, die Zusammensetzung ihrer Darmbakterien verbessert. Dies deutet darauf hin, dass die Überwachung der Darmbakterien dabei helfen könnte, den Erfolg der Behandlung zu verfolgen.

Die Studie öffnet die Tür für weitere Forschungen, die dazu beitragen könnten, bessere Wege zur Behandlung der CTLA4-Defizienz zu finden, einschließlich der Verwendung von Probiotika oder der Transplantation der fäkalen Mikrobiota.

Autoren: Prof. Dr. Bodo Grimbacher, Máté Krausz

Kontakt: bodo.grimbacher@uniklinik-freiburg.de, mate.krausz@uniklinik-freiburg.de

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

The intestinal microbiome and metabolome discern disease severity in cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 deficiency

Microbiome. 2025 Feb 11. [->Pubmed-Link<<](#)

Prabha Chandrasekaran, Máté Krausz, Yu Han, Noriko Mitsuiki, Annemarie Gabrysch, Christina Nöltner, Michele Proietti, Theo Heller, Caroline Grou, Virginie Calderon, Poorani Subramanian, Drew R Jones, Yik Siu, Clayton Deming, Sean Conlan, Steven M Holland, Julia A Segre, Gulbu Uzel, Bodo Grimbacher, Emilia Liana Falcone

CTLA4 deficiency is a rare genetic disorder that causes the immune system to attack the body's own tissues, leading to inflammation in multiple organs, including the intestines. This study discovered that people with CTLA4 deficiency have a different gut bacteria composition (microbiome) compared to healthy individuals.

Stool samples were collected from patients at two medical centers—one in the United States (National Institutes of Health, NIH) and one in Germany (Center for Chronic Immunodeficiency, CCI, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg). Bacteria in the stool samples were analyzed using DNA sequencing technology, and the chemical compounds produced by these bacteria were studied as well (metabolomics).

The study showed that two specific genera of bacteria, called Veillonella and Streptococcus, were consistently found in higher amounts in patients with CTLA4 deficiency. Even more importantly, distinct microbiome and metabolomic signatures were identified in patients with severe disease compared to those with milder symptoms.

To ensure the findings were specific to CTLA4 deficiency, the results were compared to samples from patients with another immune disorder called common variable immunodeficiency (CVID); the two genera of bacteria retained their specificity as biomarkers for CTLA4 deficiency.

This research is significant because CTLA4 deficiency varies greatly in severity—even among family members with the same genetic mutation. The study also shows that patients treated with immune-regulating medications (sirolimus and abatacept) present improvements in their gut bacteria composition. This suggests that monitoring gut bacteria could help track how well treatments are working.

The study opens the door to further research that may help identify better ways to treat CTLA4 deficiency, including the use of probiotics or fecal microbiota transplantation.

Authors: Prof. Dr. Bodo Grimbacher, Máté Krausz

Contact: bodo.grimbacher@uniklinik-freiburg.de, mate.krausz@uniklinik-freiburg.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

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

Paper of the Quarter – Q1/2025 – Treat-ION

The severity of SLC1A2-associated neurodevelopmental disorders correlates with transporter dysfunction

EBioMedicine. 2025 Apr. >>[Pubmed-Link](#)<<

Peter Kovermann, Allan Bayat, Christina D Fenger, Lisette Leeuwen, Artem Borovikov, Artem Sharkov, Virginie Levrat, Gaetan Lesca, Laurence Perrin, Jonathan Levy, Christoph Fahlke, Rikke S Møller, Anders A Jensen

EAAT2 ist der wichtigste Glutamatransporter im menschlichen Gehirn und spielt eine zentrale Rolle bei der Signalübertragung. In der vorliegenden Studie wurden 18 Personen mit 13 verschiedenen Varianten des *SLC1A2*-Gens untersucht, die alle neurologische Entwicklungsstörungen aufweisen; untersucht wurde, wie diese Genvarianten die Funktion des EAAT2-Transporters beeinflussen.

Dabei zeigte sich, dass 10 der 13 Varianten die EAAT2-Funktion oder -Expression deutlich veränderten. Diese Veränderungen wurden in drei Kategorien eingeteilt: (i) vollständiger Funktionsverlust (F249Sfs*17, A432D, A439V, c.1421+1G>C), (ii) leichter Funktionsgewinn des Anionenkanals (I276S, G360A) und (iii) gemischter Transportverlust/Funktionsgewinn des Anionenkanals (G82R, L85R, L85P, P289R). Jede Kategorie ist mit unterschiedlichen klinischen Symptomen und Schweregraden verbunden. Im Gegensatz dazu bewirkten die Varianten L37P, H542R und I546T keine signifikanten Veränderungen der EAAT2-Expression oder -Funktion.

Die beobachteten Zusammenhänge zwischen genetischer Veränderung, deren funktionellen Effekten und den klinischen Phänotypen, die durch die verschiedenen Varianten hervorgerufen werden, liefern wertvolle Erkenntnisse für zukünftige Vorhersagen über den Verlauf und den Schweregrad von *SLC1A2*-assoziierten neurologischen Entwicklungsstörungen. Darüber hinaus könnten diese Zusammenhänge zwischen varianteninduzierten Veränderungen der EAAT2-Funktion und phänotypischen Merkmalen dazu beitragen, gezielte und personalisierte Behandlungen für diese Störungen zu entwickeln.

Autor: Christoph Fahlke

Kontakt: c.fahlke@fz-juelich.de

Paper of the Quarter – Q1/2025 – [Treat-ION](#)

The severity of SLC1A2-associated neurodevelopmental disorders correlates with transporter dysfunction

EBioMedicine. 2025 Apr. [>>Pubmed-Link<<](#)

Peter Kovermann, Allan Bayat, Christina D Fenger, Lisette Leeuwen, Artem Borovikov, Artem Sharkov, Virginie Levrat, Gaetan Lesca, Laurence Perrin, Jonathan Levy, Christoph Fahlke, Rikke S Møller, Anders A Jensen

EAAT2 is the most important glutamate transporter in the human brain and plays a central role in signal transmission. In the present study, 18 individuals with 13 different variants of the *SLC1A2* gene, all of whom have neurological developmental disorders, were examined to determine how these gene variants influence the function of the EAAT2 transporter.

The results showed that 10 of the 13 variants significantly altered EAAT2 function or expression. These changes were divided into three categories: (i) complete loss of function (F249Sfs*17, A432D, A439V, c. 1421+1G>C), (ii) slight gain of anion channel function (I276S, G360A), and (iii) mixed transport loss/gain of anion channel function (G82R, L85R, L85P, P289R). Each category is associated with different clinical symptoms and degrees of severity. In contrast, the variants L37P, H542R, and I546T did not cause significant changes in EAAT2 expression or function.

The observed associations between genetic alteration, its functional effects, and the clinical phenotypes caused by the different variants provide valuable insights for future predictions about the course and severity of *SLC1A2*-associated neurodevelopmental disorders. Furthermore, these associations between variant-induced changes in EAAT2 function and phenotypic traits could contribute to the development of targeted and personalized treatments for these disorders.

Author: Christoph Fahlke

Contact: c.fahlke@fz-juelich.de

Paper of the Quarter – QII/2025 – [ADDress](#)

Genetic inactivation of FAAP100 causes Fanconi anemia due to disruption of the monoubiquitin ligase core complex

J Clin Invest. 2025 Apr 15. [>>PubMed-Link<<](#)

Julia Kuehl, Yutong Xue, Fenghua Yuan, Ramanagouda Ramanagoudr-Bhojappa, Simone Pickel, Reinhard Kalb, Settara Chandrasekharappa, Weidong Wang, Yanbin Zhang, Detlev Schindler

Fanconi-Anämie (FA) ist eine seltene Erbkrankheit, die mit angeborenen Fehlbildungen, fortschreitendem Knochenmarkversagen und einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht, insbesondere für hämatologische Malignome und bestimmte Plattenepithelkarzinome. Die Erkrankung wird durch pathogene Mutationen in einem der bislang 22 beschriebenen FANC-Gene ausgelöst. Die Produkte dieser Gene kooperieren in einem DNA-Reparaturnetzwerk, dem sogenannten FA/BRCA-Signalweg, zur Erkennung und Reparatur von DNA-Doppelstrangläsionen (Interstrang-Quervernetzungen).

In der Studie wurde eine homozygote FAAP100-Variante (c.1642A>C; p.T542P) bei einem Fötus mit angeborenen Fehlbildungen identifiziert, die auf FA hindeuteten. Funktionsanalysen wurden an Zellen dieses Fötus sowie mehreren FAAP100-defizienten Modellsystemen durchgeführt, darunter menschliche, Vogel-, Zebrafisch- und Mauszellen. Es wurden Komplementierungsuntersuchungen mit Wildtyp- und mutiertem FAAP100 unternommen, zusammen mit einer In-vivo-Phänotypisierung von speziell gezüchteten *Faap100*-knockout-Mäusen. Molekulare Assays untersuchten die DNA-Reparaturaktivität, Proteininteraktion, Komplexbildung und FAAP100-Kernlokalisierung in diesen Zellen. Zellen, welche die FAAP100-T542P-Variante enthielten, zeigten eine Überempfindlichkeit gegenüber DNA-Strangvernetzungsmitteln, die in FAAP100-defizienten Modellen verschiedener Spezies nachgebildet wurde. Dieser Defekt wurde durch Wildtyp-FAAP100, nicht jedoch durch mutiertes FAAP100 behoben. *Faap100*-knockout-Mäuse zeigten typische FA-ähnliche Merkmale, darunter embryonale Letalität, Wachstumsstörungen, angeborene Anomalien und Gonadenatrophie. Mechanistisch beeinträchtigte die FAAP100-Variante den Zusammenbau des FA-Kernkomplexes, hob die nukleäre Translokation und Chromatinlokalisierung auf, wodurch die E3-Ubiquitin-Ligase-Aktivität des Komplexes für FANCD2/FANCI gestört wurde.

Die Auswirkungen von FAAP100-Mutationen beeinträchtigen den FA/BRCA-DNA-Reparaturweg und etablieren FAAP100 als authentisches FA-Gen, für das die Bezeichnung FANCX vorgeschlagen wurde. Die Studie erweitert den Katalog der FA-verursachenden Gene, rechtfertigt die Einbeziehung von FAAP100 in diagnostische Gentests für FA und bildet die Grundlage für zukünftige genbasierte Therapien. Die Schwere der Fehlbildungen bei FANCX-bedingter FA legt nahe, dass FANCX eine Rolle bei ungeklärten Fehlgeburten spielen könnte.

Autor: Detlev Schindler, Reinhard Kalb
Kontakt: R.Kalb@uni-wuerzburg.de

Paper of the Quarter – QII/2025 – [ADDress](#)

Genetic inactivation of *FAAP100* causes Fanconi anemia due to disruption of the monoubiquitin ligase core complex

J Clin Invest. 2025 Apr 15. >>[PubMed-Link](#)<<

Julia Kuehl, Yutong Xue, Fenghua Yuan, Ramanagouda Ramanagoudr-Bhojappa, Simone Pickel, Reinhard Kalb, Settara Chandrasekharappa, Weidong Wang, Yanbin Zhang, Detlev Schindler

Fanconi anemia (FA) is a rare genetic disorder characterized by congenital malformations, progressive bone marrow failure, and an increased risk of cancer, particularly leukemia and certain squamous cell carcinomas. The disease results from pathogenic mutations in any one of the 22 previously reported *FANC* genes. The products of the *FANC* genes cooperate in a DNA repair network, called the FA/BRCA signaling pathway, to recognize and eliminate DNA double-strand lesions (interstrand crosslinks).

The study identified a homozygous *FAAP100* variant (c.1642A>C; p.T542P) in a fetus with congenital malformations suggestive of FA. Functional analyses were performed on cells from the fetus and several *FAAP100*-deficient model systems, including cells from humans, birds, zebrafish, and mice. Complementation studies were conducted using wild-type and mutant *FAAP100*, together with in vivo phenotyping of customized *Faap100* knockout mice. Molecular assays examined DNA repair activity, protein interaction, complex formation, and *FAAP100* nuclear localization in these cells. Cells containing the *FAAP100* T542P variant showed hypersensitivity to DNA strand cross-linking agents, a phenomenon that was also observed in *FAAP100*-deficient models of different species. This defect was corrected by wild-type *FAAP100*, but not by mutant *FAAP100*. *Faap100* knockout mice exhibited typical FA-like features, including embryonic lethality, growth defects, congenital anomalies, and gonadal atrophy. Disruption of *FAAP100* was mechanistically shown to impair the assembly of the FA core complex, abolish *FAAP100* nuclear translocation and chromatin localization, and reduce the E3 ubiquitin ligase activity required for the monoubiquitination of FANCD2/FANCI.

The consequences of *FAAP100* mutations hinder the FA/BRCA DNA repair process and designate *FAAP100* as a bona fide 23rd FA gene, for which the name *FANCX* has been suggested. This study expands the catalog of FA-causing genes, justifies including *FAAP100* in FA diagnostic genetic testing, and paves the way for future gene-based therapies. The severity of malformations in *FANCX*-related FA suggests that *FANCX* may play a role in unexplained miscarriages.

Author: Detlev Schindler, Reinhard Kalb
Contact: R.Kalb@uni-wuerzburg.de

Paper of the Quarter – QII/2025 – [TreatHSP.net](https://treathsp.net)

Microglia activation orchestrates CXCL10-mediated CD8⁺ T cell recruitment to promote aging-related white matter degeneration

Nat Neurosci. 2025 Jun. Epub 2025 May 22. [>>PubMed-Link<<](#)

Janos Groh, Ruqing Feng, Xidi Yuan, Lu Liu, Dennis Klein, Gladis Hutahaeen, Elisabeth Butz, Zhen Wang, Lisa Steinbrecher, Jonas Neher, Rudolf Martini, Mikael Simons

Das Altern ist der wichtigste Risikofaktor für Neurodegeneration. Die weiße Substanz des Gehirns, die hauptsächlich aus myelinisierten Axonen besteht, ist besonders anfällig für altersbedingte Veränderungen. Mit zunehmendem Alter nimmt das Volumen der weißen Substanz ab, ihre mikrostrukturellen Eigenschaften degradieren und es entstehen geschädigte Regionen. Dazu gehört die Bildung von fragmentiertem und redundantem Myelin sowie Schäden und Degeneration der Axone. Die genauen Mechanismen und deren Einfluss auf die alternde weiße Substanz sind noch nicht vollständig verstanden. Daher konzentrierte sich diese Studie auf einen dieser Prozesse – die Untersuchung der Rolle von Mikroglia bei altersbedingten Veränderungen der myelinisierten Axone.

Wir verwendeten pharmakologische und genetische Ansätze bei alternden Mäusen, um unterschiedliche Populationen von Gliazellen und deren Interaktion mit peripheren Immunzellen zu untersuchen. Wir charakterisierten die Gliazellheterogenität und altersbedingte Veränderungen in der weißen Substanz mittels Einzelzell- und räumlicher Transkriptomik (einschließlich MERFISH). Durch die Integration traditioneller neurobiologischer und immunologischer Techniken mit hochauflösender Genexpressionsanalyse untersuchten wir die Mechanismen, wie das Altern zu einem Verfall der weißen Substanz bei Mäusen und Menschen führen kann.

Wir fanden komplexe Interaktionen zwischen Unterstützungszellen und Immunzellen – Glia-Immun Interaktionen – in der alternden weißen Substanz. Bemerkenswerterweise fanden wir, dass die chronische Aktivierung von Mikroglia maladaptiv und nachteilig wird, anstatt hilfreich zu sein, und zur Anreicherung schädlicher zytotoxischer CD8⁺ T-Zellen führt. Dadurch degenerieren myelinisierte Axone, was zu einer Beeinträchtigung der Gehirnfunktion führt. Besonders wichtig ist dabei, dass CXCL10, ein Interferon-stimuliertes Chemokin für CXCR3⁺ Zellen, in diesem Prozess eine entscheidende Rolle spielt: Es rekrutiert und hält die CD8⁺ T Zellen im Gewebe zurück. Wir postulieren, dass altersbedingte Schäden an Oligodendrozyten und Myelin sowie die anschließende Reaktivität der Mikroglia eine Reaktion der Astrozyten provozieren, was zu erhöhter CXCL10-Expression und der Anreicherung von CD8⁺ T-Zellen in der weißen Substanz führt.

Interaktionen zwischen reaktiven Gliazellen und deren Hochregulation von CXCL10 sind gemeinsame Merkmale in verschiedenen neurologischen Erkrankungen und im Alterungsprozess und stehen im Zusammenhang mit der Akkumulation von CD8⁺ CXCR3⁺ residenten Gedächtnis-T-Zellen. Die Hemmung der Rekrutierung oder Retention dieser CD8⁺ T-Zellen könnte ein vielversprechender Behandlungsansatz für maladaptive Immunreaktionen im Alter, bei neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Erkrankungen sein. Zudem könnte die systemische Analyse spezifischer Mediatoren im Zusammenhang mit ihrer Rekrutierung und Aktivierung potenzielle Biomarker für neuroinflammatorische Prozesse bieten.

Autor: Janos Groh

Kontakt: janos.groh@tum.de

Paper of the Quarter – QII/2025 – [TreatHSP.net](https://treathsp.net)

Microglia activation orchestrates CXCL10-mediated CD8⁺ T cell recruitment to promote aging-related white matter degeneration

Nat Neurosci. 2025 Jun. Epub 2025 May 22. [>>PubMed-Link<<](#)

Janos Groh, Ruoping Feng, Xidi Yuan, Lu Liu, Dennis Klein, Gladis Hutahaeen, Elisabeth Butz, Zhen Wang, Lisa Steinbrecher, Jonas Neher, Rudolf Martini, Mikael Simons

Aging is the primary risk factor for neurodegeneration. The white matter of the brain, which is mainly composed of myelinated axons, is especially susceptible to aging-related changes. As we age, white matter decreases in volume, loses its microstructural properties, and develops areas of damage. This includes the formation of fragmented and redundant myelin, as well as damage and degeneration of axons. The precise mechanisms and their impact on aging white matter are not completely understood. Therefore, in this study, we focused on one of these processes – investigating the role of microglia in aging-associated changes of myelinated axons.

We used pharmacological and genetic approaches in aging mice to target distinct populations of glial cells and their interaction with peripheral immune cells. We characterized glial heterogeneity and aging-related changes in white matter using single-cell and spatial transcriptomics (incl. MERFISH). By integrating traditional neurobiological and immunological techniques with high-resolution gene expression analysis, we investigated the mechanisms of how aging may result in white matter decline in mice and humans.

We found elaborate interactions between support cells and immune cells – glial-immune interactions – in the aging white matter. Notably, we found that the chronic activation of microglia becomes maladaptive and damaging instead of helpful and leads to the accumulation of harmful cytotoxic CD8⁺ T cells. As a result, myelinated axons degenerate leading to a loss of brain function. In particular, we found that CXCL10, an interferon-stimulated chemokine for CXCR3⁺ cells, is crucial in this process: it recruits and retains the CD8⁺ T cells. We propose that aging-related damage of oligodendrocytes and myelin and the subsequent reactivity of microglia provoke a response from astrocytes, leading to elevated CXCL10 levels and the accumulation of CD8⁺ T cells in white matter.

Interactions between reactive glia and their upregulation of CXCL10 are common features in various neurological disorders and aging and are associated with increased numbers of CD8⁺ CXCR3⁺ tissue-resident memory T cells. Targeting the recruitment or retention of these CD8⁺ T cells could be a promising treatment approach for maladaptive immune responses in aging, neuroinflammatory, and neurodegenerative diseases. Moreover, systemic assessment of specific mediators related to their recruitment and activation might offer feasible biomarkers of neuroinflammatory processes.

Author: Janos Groh

Contact: janos.groh@tum.de

Paper of the Quarter – QIII/2025 – [CONNECT-GENERATE](#)

Early Treatment With Intravenous Immunoglobulins and Outcomes of Patients With Anti-IgLON5 Disease

JAMA Neurol. 2025 Oct 1. [>>Pubmed-Link<<](#)

Grüter T, Gaig C, Crijnen YS, Titulaer MJ, Sabater L, Heidebreder A, Dargviniene J, Tietz A, Kovac S, Dik A, Erro ME, Lewerenz J, Kraft A, Seifert F, Höftberger R, Thaler FS, de Azevedo L, Wickel J, de Vries JM, Boon AJW, van Steenhoven RW, Gold R, Wandinger KP, Kühlenbäumer G, Dalmau JO, Leyboldt F, Graus F, Ayzenberg I, Anti-IgLON5 Disease Study Group

Anti-IgLON5-Erkrankung: Frühzeitige Diagnose und Behandlung entscheidend

Die Anti-IgLON5-Erkrankung ist eine sehr seltene Autoimmunerkrankung des Nervensystems, die meist bei älteren Menschen auftritt und oft erst spät erkannt wird. Typische Anzeichen sind schwere Schlafstörungen mit Einschlafattacken, Probleme beim Sprechen und Schlucken, Bewegungsstörungen sowie Atemprobleme, insbesondere im Schlaf. Im weiteren Verlauf kann die Erkrankung die Selbstständigkeit stark einschränken und ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden.

Die Diagnostik der IgLON5-Erkrankung ist herausfordernd, da sie viele andere neurologische Erkrankungen imitieren kann. Das wirklich Besondere an dieser Erkrankung ist, dass sie die erste ist, bei der autoimmun-entzündliche Prozesse zu neurodegenerativen Veränderungen in Nervenzellen führen, wie sie typischerweise bei Alzheimer-Demenzen beobachtet werden.

Eine internationale, multizentrische Beobachtungsstudie, die 2025 in JAMA Neurology veröffentlicht wurde, untersuchte den langfristigen Verlauf von 107 Patientinnen und Patienten mit Anti-IgLON5-Erkrankung. Die Forschungsgruppe um Priv.-Doz. Dr. Thomas Grüter und Prof. Ilya Ayzenberg in Zusammenarbeit mit dem GENERATE Netzwerk und internationalen Partnern wollte herausfinden, ob der Zeitpunkt einer Immuntherapie den Krankheitsverlauf und die Überlebenschancen beeinflusst.

Die Ergebnisse zeigen: Frühzeitige Immuntherapie führt zu besseren Langzeitergebnissen. Patientinnen und Patienten, die früh behandelt wurden, hatten im späteren Verlauf weniger körperliche Einschränkungen und eine höhere Lebenserwartung. Besonders wirksam war der frühe Einsatz intravenöser Immunglobuline (IVIG), der sowohl die Sterblichkeit senkte als auch die Alltagsfunktion deutlich verbesserte.

Wurde die Therapie erst in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium begonnen, waren die Effekte dagegen nur noch minimal. Dies deutet darauf hin, dass sich die Erkrankung im Verlauf von einer behandelbaren Autoimmunreaktion zu einem überwiegend neurodegenerativen Prozess entwickelt.

Die Studie unterstreicht, wie entscheidend eine frühe Diagnose und ein schneller Therapiebeginn sind. Sie zeigt auch die wichtige Rolle spezialisierter Zentren und Forschungsnetzwerke wie GENERATE, um Betroffene frühzeitig zu erkennen und gezielt zu behandeln. Weitere prospektive Studien sind dringend erforderlich um die Erkrankung besser zu verstehen und zu behandeln.

Autor:innen: Prof. Dr. Ilya Ayzenberg; PD Dr. Thomas Grüter

Kontakt: ilya.ayzenberg@ruhr-uni-bochum.de; thomas.grueter@ruhr-uni-bochum.de

Paper of the Quarter – QIII/2025 – [CONNECT-GENERATE](#)

Early Treatment With Intravenous Immunoglobulins and Outcomes of Patients With Anti-IgLON5 Disease

JAMA Neurol. 2025 Oct 1. [>>Pubmed-Link<<](#)

Grüter T, Gaig C, Crijnen YS, Titulaer MJ, Sabater L, Heidebreder A, Dargviniene J, Tietz A, Kovac S, Dik A, Erro ME, Lewerenz J, Kraft A, Seifert F, Höftberger R, Thaler FS, de Azevedo L, Wickel J, de Vries JM, Boon AJW, van Steenhoven RW, Gold R, Wandinger KP, Kühlenbäumer G, Dalmau JO, Leyboldt F, Graus F, Ayzenberg I, Anti-IgLON5 Disease Study Group

Anti-IgLON5 Disease: Early Diagnosis and Treatment Are Crucial

Anti-IgLON5 disease is a very rare autoimmune disorder of the nervous system that typically occurs in older adults and is often diagnosed late. Common signs include severe sleep disturbances with sudden sleep attacks, difficulties with speaking and swallowing, movement disorders, and breathing problems, especially during sleep. As the disease progresses, it can severely limit a person's independence and is associated with high mortality.

Diagnosing IgLON5 disease is challenging because it can mimic many other neurological conditions. What makes this disease truly unique is that it is the first known disorder in which autoimmune inflammatory processes lead to neurodegenerative changes in nerve cells—changes similar to those typically seen in Alzheimer's dementia.

An international, multicenter observational study published in JAMA Neurology in 2025 examined the long-term course of 107 patients with Anti-IgLON5 disease. The research team led by Priv.-Doz. Dr. Thomas Grüter and Prof. Ilya Ayzenberg, in collaboration with the GENERATE network and international partners, sought to determine whether the timing of immunotherapy influences disease progression and survival.

The results show that early immunotherapy leads to better long-term outcomes. Patients who received treatment early experienced fewer physical limitations later on and had a higher life expectancy. Early use of intravenous immunoglobulins (IVIG) was particularly effective, reducing mortality and significantly improving daily functioning.

When therapy was initiated only at an advanced stage of the disease, the effects were minimal. This suggests that the condition evolves over time from a treatable autoimmune reaction into a predominantly neurodegenerative process.

The study highlights how essential early diagnosis and rapid initiation of therapy are. It also underscores the important role of specialized centers and research networks such as GENERATE in identifying affected individuals early and providing targeted treatment. Further prospective studies are urgently needed to better understand and manage this disease.

Authors: Prof. Dr. Ilya Ayzenberg; PD Dr. Thomas Grüter
Contact: ilya.ayzenberg@ruhr-uni-bochum.de; thomas.grueter@ruhr-uni-bochum.de

Paper of the Quarter – QIII/2025 – [mitoNET](#)

Pleiotropic effects of MORC2 derive from its epigenetic signature

Brain. 2026 Jan 8. Epub 2025 Apr 30. [>>Pubmed-Link<<](#)

Peymani F, Ebihara T, Smirnov D, Kopajtich R, Ando M, Bertini E, Carrozzo R, Diodato D, Distelmaier F, Fang F, Ghezzi D, Hempel M, Iwanicka-Pronicka K, Klopstock T, Stenton SL, Lamperti C, Liu Z, Murtazina A, Okamoto Y, Okazaki Y, Piekutowska-Abramczuk D, Rötig A, Ryzhkova O, Schlein C, Shagina O, Takashima H, Tsygankova PG, Zech M, Meitinger T, Shimura M, Murayama K, Prokisch H

Heterozygote Missense-Gain-of-Function-Mutationen in MORC2, einem Chromatin-Remodeler, verursachen ein Spektrum neurologischer Störungen. Es reicht von pädiatrischen neurologischen Entwicklungsstörungen wie dem Leigh-Syndrom und dem Cockayne-Syndrom bis hin zu spät auftretenden Neuropathien wie der Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (CMT). Die Mechanismen, die der phänotypischen Heterogenität zugrunde liegen, selbst bei Patienten mit denselben Mutationen, sowie die pleiotropen Effekte sind noch unbekannt. In dieser Studie wurde eine Multi-Omics-Analyse durchgeführt, die DNA-Methylierung, Transkriptome, Proteome und klinische Phänotypen von 53 MORC2-Patienten integrierte. Es wurde eine eindeutige MORC2-spezifische DNA-Methylierungs-Epesignatur identifiziert, die in verschiedenen Geweben konserviert und bei allen assoziierten Erkrankungen universell vorhanden ist. Die Epesignatur ist vorwiegend durch eine Promotor-Hypermethylierung gekennzeichnet, die zu einer Transkriptionsrepression der Zielgene führt und eine spezifische RNA-Signatur erzeugt.

Bemerkenswert ist, dass die gleichzeitige Promotor-Hypermethylierung und Herunterregulierung von drei krankheitsassoziierten Genen, ERCC8, NDUFAF2 und FKTN, mehrere biochemische und klinische Anomalien bei MORC2-Patienten erklärte. Das Ausschalten von NDUFAF2 ist für die Manifestation des Leigh-Syndroms verantwortlich, während die Unterdrückung von ERCC8 dysmorphe Merkmale hervorruft. Die Variabilität in der Signatur, sowohl was die Zusammensetzung der unterdrückten Gene als auch ihren Grad der Stilllegung betrifft, ist die Grundlage für die phänotypische Heterogenität und Pleiotropie. Der Grad der Methylierung des bidirektionalen Promotors ERCC8-NDUFAF2 erwies sich als Prädiktor für den Schweregrad der Erkrankung und unterschied CMT vom Leigh-Syndrom.

Wir gehen davon aus, dass epigenetische Variationen zur phänotypischen Heterogenität und Pleiotropie bei anderen Mendelschen Erkrankungen beitragen.

Autorin: Dr. Fatemeh Peymani

Kontakt: fatemeh.peymani@helmholtz-munich.de

Paper of the Quarter – QIII/2025 – [mitoNET](#)

Pleiotropic effects of MORC2 derive from its epigenetic signature

Brain. 2026 Jan 8. Epub 2025 Apr 30. [>>Pubmed-Link<<](#)

Peymani F, Ebihara T, Smirnov D, Kopajtich R, Ando M, Bertini E, Carrozzo R, Diodato D, Distelmaier F, Fang F, Ghezzi D, Hempel M, Iwanicka-Pronicka K, Klopstock T, Stenton SL, Lamperti C, Liu Z, Murtazina A, Okamoto Y, Okazaki Y, Piekutowska-Abramczuk D, Rötig A, Ryzhkova O, Schlein C, Shagina O, Takashima H, Tsygankova PG, Zech M, Meitinger T, Shimura M, Murayama K, Prokisch H

Heterozygous missense gain-of-function mutations in MORC2, a chromatin remodeler, cause a spectrum of neurological disorders, ranging from pediatric neurodevelopmental disorders such as Leigh syndrome and Cockayne syndrome to late-onset neuropathies like Charcot-Marie-Tooth disease (CMT). The mechanisms underlying phenotypic heterogeneity and the pleiotropic effects of MORC2, even among patients with the same mutations, remain unknown.

In this study, multi-omics analysis, integrating DNA methylation, transcriptomes, proteomes, and clinical phenotypes from 53 MORC2 patients, has been performed. A distinct MORC2-specific DNA methylation episinature, conserved across different tissues and universal across all associated disorders, was identified. The episinature is characterized predominantly by promoter hypermethylation, resulting in transcriptional repression of target genes, making a specific RNA-signature. Notably, concurrent promoter hypermethylation and downregulation of three disease-associated genes, ERCC8, NDUFAF2, and FKTN, explained several biochemical and clinical abnormalities in MORC2 patients. Silencing of NDUFAF2 accounts for the manifestation of Leigh syndrome, whereas ERCC8 repression drives dysmorphic features. The variability in both the composition of repressed genes and their level of silencing underlie phenotypic heterogeneity and pleiotropy. The level of methylation of the ERCC8-NDUFAF2 bidirectional promoter emerged as the predictor of the disease severity, distinguishing CMT from Leigh syndrome.

We envisage that epigenetic variations contribute to the phenotypic heterogeneity and pleiotropy in other Mendelian disorders.

Author: Dr. Fatemeh Peymani

Contact: fatemeh.peymani@helmholtz-munich.de

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 prämaligen Zellen ist ein wichtiger Kontrollmechanismus, um die Tumorentstehung zu verhindern. Nun zeigt die Arbeitsgruppe von Miriam Erlacher jedoch, dass die Apoptose von prämaligen 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 Telomeropathien ist das Knochenmarkversagen, bei dem eine unzureichende Zahl an reifen Blutzellen gebildet wird. Aus dem Knochenmarkversagen kann sich bei betroffenen Patient*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 prämaligen 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 Chromosomen 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.

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 susceptible 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

Paper of the Quarter – QIII/2025 – [STOP-FSGS](#)

Pathology-oriented multiplexing enables integrative disease mapping

Nature 2025 Aug. Epub 2025 Jul 18. [->Pubmed-Link<<](#)

Kuehl M, Okabayashi Y, Wong MN, Gernhold L, Gut G, Kaiser N, Schwerk M, Gräfe SK, Ma FY, Tanevski J, Schäfer PSL, Mezher S, Sarabia Del Castillo J, Goldbeck-Strieder T, Zolotareva O, Hartung M, Delgado Chaves FM, Klinkert L, Gnirck AC, Spehr M, Fleck D, Joodaki M, Parra V, Shaigan M, Diebold M, Prinz M, Kranz J, Kux JM, Braun F, Kretz O, Wu H, Grahmmer F, Heins S, Zimmermann M, Haas F, Kyllies D, Wanner N, Czogalla J, Dumoulin B, Zolotarev N, Lindenmeyer M, Karlson P, Nyengaard JR, Sebode M, Weidemann S, Wiech T, Groene HJ, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Kuppe C, Kramann R, Karras A, Bruneval P, Tharaux PL, Pastene D, Yard B, Schaub JA, McCown PJ, Pyle L, Choi YJ, Yokoo T, Baumbach J, Sáez PJ, Costa I, Turner JE, Hodgin JB, Saez-Rodriguez J, Huber TB, Bjornstad P, Kretzler M, Lenoir O, Nikolic-Paterson DJ, Pelkmans L, Bonn S, Puelles VG

Die in *Nature* veröffentlichte Studie beschreibt eine neue Methode mit dem Namen „Pathology-oriented multiplexing“ (PathoPlex), mit der sich krankhafte Veränderungen in Gewebeproben deutlich detaillierter untersuchen lassen als mit bisherigen Verfahren. In der medizinischen Pathologie ist es entscheidend, nicht nur einzelne krankheitsrelevante Proteine nachzuweisen, sondern deren räumliche Verteilung, ihr gemeinsames Auftreten und ihre Funktion im Zellverband zu verstehen.

PathoPlex kombiniert eine hochauflösende Bildgebungstechnik mit einer computergestützten Analyse, wodurch es möglich wird, über 140 Proteine gleichzeitig und mit einer sehr hohen Auflösung bis in den subzellulären Bereich in einer einzigen Gewebeprobe sichtbar zu machen. Die Methode ist zudem für die Analyse routinemäßig gewonnener Biopsien geeignet, kann in der klinischen Diagnostik verwendet werden und erlaubt die parallele Untersuchung vieler Proben. Spezielle Analyseprogramme erkennen dabei wiederkehrende Muster von gemeinsam auftretenden Proteinen („Clustern“), die typische krankhafte Prozesse widerspiegeln.

In einem experimentellen Modell einer immunvermittelten Nierenerkrankung bei Mäusen zeigte sich, dass PathoPlex spezifische Proteincluster identifizieren kann, die eng mit dem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Diese Cluster liefern nicht nur Informationen über einzelne molekulare Veränderungen, sondern geben Hinweise auf übergeordnete Stress- und Signalwege in den betroffenen Zellen. Damit wird deutlich, dass Krankheiten auf Gewebeebene häufig durch koordinierte Veränderungen vieler Proteine geprägt sind.

Die Methode wurde ebenfalls auf Gewebeproben von Menschen mit diabetischer Nierenerkrankung angewendet. Dabei konnten Proteinmuster identifiziert werden, die mit dem Schweregrad der Nierenschädigung zusammenhängen, unter anderem Hinweise auf zellulären Stress in den Nierentubuli, der eine wichtige Rolle für das Fortschreiten der Erkrankung spielen dürfte. Besonders relevant ist, dass PathoPlex auch bei Menschen mit Diabetes, bei denen noch keine eindeutigen krankhaften Veränderungen unter dem Mikroskop sichtbar sind, bereits charakteristische Stressmuster im Gewebe nachweisen konnte. Dies deutet darauf hin, dass krankhafte Prozesse früher erkannt werden könnten als mit herkömmlichen Methoden. Zusätzlich ermöglichte die Analyse Einblicke in die Gewebefeffekte moderner Medikamente wie SGLT2-Hemmern, die zur Behandlung von Diabetes eingesetzt werden.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass PathoPlex eine sehr leistungsfähige Methode ist, um komplexe Krankheitsmechanismen im Gewebe besser zu verstehen und eröffnet damit neue Möglichkeiten für ein besseres Verständnis von Erkrankungen, eine frühere Diagnostik und langfristig auch für die Entwicklung gezielterer Therapien.

Autoren: Malte Kühl, Victor Puelles

Kontakt: malte.kuehl@clin.au.dk; v.puelles@uke.de

Paper of the Quarter – QIII/2025 – [STOP-FSGS](#)

Pathology-oriented multiplexing enables integrative disease mapping

Nature 2025 Aug. Epub 2025 Jul 18. [->Pubmed-Link<<](#)

Kuehl M, Okabayashi Y, Wong MN, Gernhold L, Gut G, Kaiser N, Schwert M, Gräfe SK, Ma FY, Tanevski J, Schäfer PSL, Mezher S, Sarabia Del Castillo J, Goldbeck-Strieder T, Zolotareva O, Hartung M, Delgado Chaves FM, Klinkert L, Gnirck AC, Spehr M, Fleck D, Joodaki M, Parra V, Shaigan M, Diebold M, Prinz M, Kranz J, Kux JM, Braun F, Kretz O, Wu H, Grahammer F, Heins S, Zimmermann M, Haas F, Kyllies D, Wanner N, Czogalla J, Dumoulin B, Zolotarev N, Lindenmeyer M, Karlson P, Nyengaard JR, Sebode M, Weidemann S, Wiech T, Groene HJ, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Kuppe C, Kramann R, Karras A, Bruneval P, Tharaux PL, Pastene D, Yard B, Schaub JA, McCown PJ, Pyle L, Choi YJ, Yokoo T, Baumbach J, Sáez PJ, Costa I, Turner JE, Hodgins JB, Saez-Rodriguez J, Huber TB, Bjornstad P, Kretzler M, Lenoir O, Nikolic-Paterson DJ, Pelkmans L, Bonn S, Puelles VG

The study published in *Nature* describes a novel method called pathology-oriented multiplexing (PathoPlex), which enables the investigation of pathological changes in tissue samples in far greater detail than previous approaches. In medical pathology, it is essential not only to detect individual disease-relevant proteins but also to understand their spatial distribution, co-occurrence, and functional relationships within the cellular context.

PathoPlex combines high-resolution imaging with computer-assisted analysis, making it possible to visualize more than 140 proteins simultaneously in a single tissue sample, with very high resolution extending to the subcellular level. The method is compatible with routinely obtained biopsy specimens, can be applied in clinical diagnostics, and allows the parallel analysis of large numbers of samples. Specialized analytical algorithms identify recurring patterns of co-expressed proteins (“clusters”) that reflect characteristic pathological processes.

In a proof-of-concept experiment using a mouse model of immune-mediated kidney disease, PathoPlex was able to identify specific protein clusters that were closely associated with disease progression. These clusters provide insights not only into individual molecular alterations but also into overarching cellular stress responses and signaling pathways. This highlights that tissue-level disease processes are often driven by coordinated changes across multiple proteins.

The method was also applied to tissue samples from patients with diabetic kidney disease. In this context, protein patterns were identified that correlated with the severity of kidney damage, including markers indicative of cellular stress in renal tubules, which is likely to play an important role in disease progression. Notably, PathoPlex was able to detect characteristic stress patterns even in individuals with diabetes who did not yet show clear pathological changes under conventional microscopy. This suggests that pathological processes may be identified at earlier stages than is possible with traditional methods. In addition, the analysis provided insights into the tissue-level effects of modern therapies such as SGLT2 inhibitors, which are widely used in the treatment of diabetes.

In summary, the study demonstrates that PathoPlex is a powerful tool for mapping complex disease mechanisms in tissues. It opens the door to better understanding of disease, earlier detection of pathological changes, and the potential development of more targeted treatments.

Authors: Malte Kuehl, Victor Puelles

Contact: malte.kuehl@clin.au.dk; v.puelles@uke.de

Paper of the Quarter – QIV/2025 – [ADDress](#)

Neoantigenic properties of TP53 variants influence cancer risk in individuals with Li-Fraumeni syndrome

EBioMedicine. 2026 Jan. Epub 2025 Dec 9. [>>PubMed-Link<<](#)

Montellier E, Manches O, Gaucher J, Freycon C, Hoyos D, Blanchet S, Verboom M, Dutzmann CM, Coutant S, Bou J, Fin B, Olaso R, Deleuze JF, Frébourg T, Greenbaum BD, Levine AJ, Kratz CP, Bougeard G, Hainaut P

Hintergrund: Das Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) ist eine Krebsprädispositionssyndrom, das durch pathogene TP53-Varianten verursacht wird und durch ein lebenslang hohes Risiko für ein breites Spektrum an Krebserkrankungen gekennzeichnet ist. Bestimmte pathogene TP53-Varianten weisen im somatischen Kontext Immunogenität auf. Ob Neoantigenität zur Heterogenität des LFS beiträgt, ist unbekannt. In dieser Studie analysierten wir die Korrelationen zwischen den vorhergesagten neoantigenen Eigenschaften pathogener TP53-Missense-Varianten und den LFS-Phänotypen.

Methoden: MHC-I-Präsentationsscores wurden für Neopeptide, die jede TP53-Missense-Variante umgeben, gegen 145 verschiedene HLA-I-Moleküle mithilfe von NetMHCpan 4.1 und der Allelfrequenz-Netzwerkdatenbank generiert. Für jede Variante wurde ein vorhergesagter Neoantigen-Score (PNS) berechnet. Eine Assoziationsstudie wurde zwischen PNS, LFS-Präsentation und individueller HLA-I-Genotypisierung bei Personen mit pathogenen TP53-Keimbahnvarianten anhand von Daten aus Mutationsdatenbanken und klinischen Registern durchgeführt. Genotyp-Phänotyp-Daten wurden aus der öffentlichen TP53-Datenbank (Keimbahndatensatz, n = 3446; <https://tp53.isb-cgc.org/>) und zwei unabhängigen LFS-Registern (n = 339) verwendet. Individuelle Korrelationen zwischen HLA-I-Genotypisierung, TP53-Missense-Varianten und Phänotypen wurden in einer Gruppe von 173 Patienten mit LFS untersucht.

Ergebnisse: Bei Personen mit pathogenen TP53-Varianten korrelierte der PNS stark mit dem mittleren Alter bei der ersten Krebserkrankung (Spanne 18–43 Jahre, R = 0,69, p = 0,0132). Im Vergleich zu Personen mit einem PNS < 1 wiesen Personen mit einem PNS > 2 ein späteres mittleres Alter bei der Erstdiagnose (34 Jahre vs. 25 Jahre, p = 0,0009), weniger Sarkome (Osteosarkom [RR 0,29, p = 0,02]; Weichteilsarkom [RR 0,41, p = 0,02]) und mehr Krebsarten auf, die typischerweise nicht mit dem Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) assoziiert sind [RR 1,61, p = 0,02].

Interpretation: Die MHC-I-neoantigenen Eigenschaften von TP53-Varianten sind mit Unterschieden im Krebsrisiko und -spektrum bei Personen mit pathogenen TP53-Varianten verbunden, was darauf hindeutet, dass eine individuelle variantenspezifische Immunantwort zur heterogenen Präsentation des LFS beitragen könnte.

Autor: Christian Kratz
Kontakt: kratz.christian@mh-hannover.de

Paper of the Quarter – QIV/2025 – [ADDress](#)

Neoantigenic properties of TP53 variants influence cancer risk in individuals with Li-Fraumeni syndrome

EBioMedicine. 2026 Jan. Epub 2025 Dec 9. [>>PubMed-Link<<](#)

Montellier E, Manches O, Gaucher J, Freycon C, Hoyos D, Blanchet S, Verboom M, Dutzmann CM, Coutant S, Bou J, Fin B, Olasso R, Deleuze JF, Frébourg T, Greenbaum BD, Levine AJ, Kratz CP, Bougeard G, Hainaut P

Background: Li-Fraumeni Syndrome (LFS) is a heterogenous cancer predisposition condition caused by pathogenic TP53 variants, characterised by a lifelong high risk of a broad spectrum of cancers. Certain pathogenic TP53 variants have been shown to be immunogenic in a somatic context. Whether neoantigenicity contributes to LFS heterogeneity is unknown. In this study we analysed the correlations between predicted neoantigenic properties of pathogenic TP53 missense variants and LFS phenotypes.

Methods: MHC-I presentation scores were generated for the set of nonameric neo-peptides surrounding each TP53 missense variant against 145 different HLA-I using NetMHCpan 4.1 and the Allele Frequency Net Database. A predicted neoantigenic score (PNS) was calculated for each variant. Association study was performed between PNS, LFS presentation and individual HLA-I genotyping, in individuals carrying TP53 germline pathogenic variants using data from mutation databases and clinical registries. Genotype-phenotype data were leveraged from the public TP53 database (germline dataset, n = 3446; <https://tp53.isb-cgc.org/>) and two independent LFS clinical registries (n = 339). Individual correlations between HLA-I genotyping, TP53 missense variants and phenotypes were investigated in a group of 173 subjects with LFS.

Findings: Among individuals with frequent TP53 pathogenic variants, PNS was strongly correlated with median age at first cancer (range 18-43 years, R = 0.69, p = 0.0132). Compared to individuals with low PNS (<1) variants, those with high PNS (>2) variants showed delayed median age at first diagnosis (34 years vs. 25 years, p = 0.0009), fewer sarcomas (osteosarcoma [RR 0.29, p = 0.02]; soft-tissue [RR 0.41, p = 0.02]), and more cancer types typically not associated with LFS spectrum [RR 1.61, p = 0.02].

Interpretation: MHC-I neoantigenic properties of TP53 variants are associated with differences in cancer risk and spectrum in individuals with pathogenic TP53 variants, suggesting that individual variant-specific immune response could contribute to the heterogenous presentation of LFS.

Author: Christian Kratz

Contact: kratz.christian@mh-hannover.de

Paper of the Quarter – QIV/2025 – [mitoNET](#)

The genotypic and phenotypic landscape of PDHA1-related pyruvate dehydrogenase complex deficiency

Brain 2025 Nov 14. [>>PubMed-Link<<](#)

Merkevicius K, (...), Klopstock T, (...), Zenker M, (...), Prokisch H, Mayr JA, Wortmann SB

Diese große retrospektive Analyse zur X-chromosomal vererbten, PDHA1-assoziierten Pyruvatdehydrogenase-Komplex-(PDHc)-Defizienz vereint erstmals systematisch publizierte und unveröffentlichte Daten aus mehreren Zentren. Insgesamt wurden 891 Betroffene erfasst – etwas mehr als die Hälfte davon Mädchen und Frauen. Damit entsteht ein ungewöhnlich breites Bild einer Erkrankung, die lange als vorwiegend männlich galt.

Die genetische Vielfalt ist bemerkenswert: 331 verschiedene PDHA1-Varianten wurden identifiziert, darunter 118 bislang unbekannte. Drei Viertel der Veränderungen traten de novo auf. Missense- und Frameshift-Varianten dominierten, doch gerade Frameshift- und Nonsense-Varianten zeigten ein ausgeprägtes geschlechtsspezifisches Muster: Bei Jungen fanden sie sich fast ausschließlich in Bereichen, die dem Nonsense-mediated decay entgehen, während sie bei Mädchen deutlich häufiger vorkamen.

Klinisch zeigte sich die Erkrankung überwiegend früh: Bei drei Viertel der Betroffenen manifestierte sich die Erkrankung neonatal oder im Säuglingsalter. Prä- und perinatale Auffälligkeiten waren häufig, insbesondere bei Varianten in NMD-relevanten Regionen, die das Risiko fetaler Befunde deutlich erhöhten. Mädchen präsentierten sich im Median früher als Jungen und hatten bei bestimmten Varianten ein erhöhtes Risiko für eine neonatale Manifestation.

Die Überlebensdaten unterstreichen die prognostische Bedeutung von Genotyp, Geschlecht und Erstvorstellung. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 10,9 Jahren; Mädchen lebten im Durchschnitt mehrere Jahre länger, obwohl sie häufiger schwerere Phänotypen aufwiesen. Eine ungünstige Prognose war besonders mit männlichem Geschlecht, neonatalem Krankheitsbeginn, bestimmten Frameshift-/Nonsense-Varianten sowie Spleißvarianten verbunden.

Zu den häufigsten klinischen Merkmalen gehörten Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, muskuläre Hypotonie, Bewegungsstörungen, epileptische Anfälle, Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und Mikrozephalie. Strukturelle Hirnveränderungen waren ebenfalls verbreitet. Ein milder Verlauf ohne Entwicklungs- oder kognitive Einschränkungen wurde nur bei vier Prozent beschrieben.

Diese bislang größte Datensammlung zu einem nukleär kodierten Defekt des mitochondrialen Energiestoffwechsels schärft das Verständnis der Erkrankung erheblich. Die klaren Zusammenhänge zwischen Genotyp, Geschlecht, klinischem Verlauf und Überleben liefern wertvolle Grundlagen für die Varianteneinordnung und die genetische Beratung.

Paper of the Quarter – QIV/2025 – [mitoNET](#)

The genotypic and phenotypic landscape of PDHA1-related pyruvate dehydrogenase complex deficiency

Brain 2025 Nov 14. [>>PubMed-Link<<](#)

Merkevicius K, (...), Klopstock T, (...), Zenker M, (...), Prokisch H, Mayr JA, Wortmann SB

This retrospective analysis of X linked, PDHA1 associated pyruvate dehydrogenase complex (PDHc) deficiency integrates published and previously unpublished data from multiple centers, covering 891 affected individuals. Slightly more than half were female, offering an unusually broad view of a condition long considered predominantly male.

A total of 331 PDHA1 variants were identified, including 118 previously unknown ones. Three quarters occurred de novo. Missense and frameshift variants were most common, while frameshift and nonsense variants showed a marked sex specific pattern: in males, they appeared almost exclusively in regions escaping nonsense mediated decay, whereas in females they were considerably more frequent.

Clinically, the disorder presented early in most individuals, with neonatal or infantile onset in about three quarters of cases. Pre and perinatal abnormalities were common, especially in association with variants located in NMD relevant regions, which increased the likelihood of fetal findings. Girls presented at a younger median age than boys and had a higher risk of neonatal manifestation when carrying specific variants.

Survival analyses highlighted the prognostic relevance of genotype, sex, and first presentation. Mean survival was 10.9 years; girls lived several years longer on average despite more often showing severe phenotypes. Poorer outcomes were associated with male sex, neonatal presentation, certain frameshift/nonsense variants, and splice variants.

Frequent clinical features included developmental delay, intellectual disability, muscular hypotonia, movement disorders, seizures, feeding difficulties, and microcephaly. Structural brain abnormalities were widespread. Only four percent showed a mild course without developmental or cognitive impairment.

This largest dataset to date on a nuclear encoded defect of mitochondrial energy metabolism substantially improves understanding of the disease. The clear associations between genotype, sex, clinical course, and survival provide valuable guidance for variant interpretation and genetic counselling.

Author: Kajus Merkevičius, MD

Contact: kajus.merkevicius@mssm.edu

Paper of the Quarter – QIV/2025 – [STOP-FSGS](#)

BioContextAI is a community hub for agentic biomedical systems

Nature Biotechnology 2025; 43(11): 1755-1757. [.>>PubMed-Link<<](#)

Kuehl M, Schaub DP, Carli F, Heumos L, Hellmig M, Fernández-Zapata C, Kaiser N, Schaul J, Kulaga A, Usanov N, Community S, Krebs CF, Panzer U, Bonn S, Lobentanzer S, Saez-Rodriguez J, Puelles VG

Hier beschreiben wir BioContextAI als eine neue offene Plattform- und Infrastrukturinitiative, die darauf abzielt, die Nutzung von intelligenten KI-Systemen in der biomedizinischen Forschung zu verbessern. Herkömmliche große Sprachmodelle (LLMs) haben zwar ein großes Potenzial, erzeugen aber häufig unzuverlässige Ergebnisse („Halluzinationen“) und können nicht direkt auf spezialisierte biomedizinische Datenbanken und Werkzeuge zugreifen, wodurch ihre Nutzung für wissenschaftliche Aufgaben einschränkt ist.

BioContextAI basiert auf dem sogenannten Model Context Protocol (MCP), einem standardisierten technischen Protokoll, das es generativen KI-Systemen ermöglicht, sicher und einheitlich auf externe, vertrauenswürdige Informationsquellen und Funktionen zuzugreifen. Diese Architektur trennt die eigentlichen Tool-Anbieter (MCP-Server) von den KI-Systemen, die diese Tools nutzen, und erlaubt damit eine flexible Erweiterbarkeit ohne zusätzliche Entwicklungsarbeit für jede neue Funktion.

Ein zentrales Element der Initiative ist der BioContextAI-Registry-Katalog, der als gemeinsame, community-getriebene Sammlung von MCP-Servern dient. Diese Server stellen standardisierte Schnittstellen zu spezialisierten biomedizinischen Ressourcen bereit, wie z. B. Datenbanken zu Proteinen, Pathways oder klinischen Studien, und folgen dabei den FAIR-Prinzipien (auffindbar, zugänglich, interoperabel, wiederverwendbar). Dadurch können KI-gestützte Systeme leichter und zuverlässiger auf hochwertige wissenschaftliche Daten zugreifen und komplexe Aufgaben ausführen.

BioContextAI soll als eine offene, gemeinschaftlich gepflegte Infrastruktur dazu beitragen, Agent-basierte KI-Systeme in der Biomedizin effektiver, transparent und vertrauenswürdig zu machen und die Zusammenarbeit zwischen Entwicklern, Forschern und Datenanbietern zu fördern.

Autoren: Malte Kühl, Victor Puelles

Kontakt: malte.kuehl@clin.au.dk; v.puelles@uke.de

Paper of the Quarter – QIV/2025 – [STOP-FSGS](#)

BioContextAI is a community hub for agentic biomedical systems

Nature Biotechnology 2025; 43(11): 1755-1757. [.>>PubMed-Link<<](#)

Kuehl M, Schaub DP, Carli F, Heumos L, Hellmig M, Fernández-Zapata C, Kaiser N, Schaul J, Kulaga A, Usanov N, Community S, Krebs CF, Panzer U, Bonn S, Lobentanz S, Saez-Rodriguez J, Puelles VG

BioContextAI is introduced as an open, community-driven framework that supports the development and deployment of agentic artificial intelligence (AI) systems for biomedical research. Traditional large language models (LLMs), while promising for tasks such as literature mining and knowledge querying, have fundamental limitations: they often hallucinate information, lack direct access to specialized biomedical resources, and do not embed sufficient domain-specific knowledge to reliably support scientific decision-making. These restrictions impede their application in rigorous biomedical contexts.

BioContextAI is based on the so-called Model Context Protocol (MCP), a standardized interface, that enables generative AI systems to interact securely and systematically with external data sources, analytical tools, and curated databases. Instead of relying solely on model-internal representations, MCP allows AI agents to invoke external “servers” that expose domain-specific functionality. This separation of AI clients and tool providers facilitates composability, where agentic systems can integrate multiple resources without bespoke integration work for each tool.

Central to the initiative is the BioContextAI Registry, a catalog of MCP-compliant servers that makes it easier for researchers to discover and reuse domain-focused services. These servers can connect to indexed knowledgebases, computation pipelines, and other verified scientific resources through a uniform protocol layer. By adhering to principles that emphasize interoperability and reusability, the platform aims to reduce fragmentation in AI tool ecosystems and promote reliable data retrieval and reasoning by agentic systems.

The overall vision behind BioContextAI is to empower AI agents in biomedicine to perform complex, context-dependent tasks, such as synthesizing evidence across databases, generating hypotheses, and supporting exploratory analysis, more robustly than standalone language models. By providing a shared infrastructure and community governance, we argue that BioContextAI can accelerate the adoption of trustworthy, scalable AI workflows in biomedical discovery and research.

Authors: Malte Kühl, Victor Puelles

Contact: malte.kuehl@clin.au.dk; v.puelles@uke.de