RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QII/2026 – MyPred

High-resolution single-cell mapping of clonal hematopoiesis and structural variation in aplastic anemia
Nat Genet. 2026 May;58(5):1073-1086. *>>Pubmed-Link<<*

Yoshida M, Sahoo SS, Arnold PY, Gurnari C, van Leeuwen A, Pu L, van Roosmalen MJ, Chang TC, Goodings C, Mehmood R, Derks LLM, Gray N, Boals M, Lewis S, Kotmayer L, Branstetter CN, Thota S, Leow J, Zhang W, Li Y, Loyd MR, Ridout G, Walker EV, LaFlamme CW, Mefford HC, Brady Z, Shah YB, Congdon RG, Erlacher M, Strahm B, Yoshimi A, Hirabayashi S, Reed HD, Shimamura A, Kang G, Chen X, Zhang J, Niemeyer CM, Oved JH, Olson TS, van Boxtel R, Maciejewski JP, Babushok DV, Wlodarski MW

Aplastische Anämie (AA) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung des Knochenmarks, bei der alle wichtigen Blutzellen im Körper vermindert sind. Die Ursache liegt meist in einer fehlgeleiteten Immunreaktion, bei der T-Zellen blutbildende Stammzellen (HSPZ) zerstören. Warum das Immunsystem die Zellen als fremd erkennt, ist noch nicht vollständig geklärt. Allerdings wurden bei betroffenen Personen bestimmte genetische Varianten von Leukozytenantigenen (HLA) häufiger gefunden, die Merkmalen von Zytomegalovirus und Eppstein Barr-Virus ähneln und dadurch die Autoimmunreaktion auslösen könnten. Durch den dauerhaften Angriff des Immunsystems vermehren sich im Knochenmark verschiedene Zellklone mit Veränderungen, die es ihnen ermöglichen, dem Angriff der T-Zellen zu entkommen. Drei verschiedene Arten solcher Veränderungen bei AA wurden bislang beschrieben: 1) Funktionsverlust von HLA durch Mutationen in HLA Genen oder uniparentale Disomie des kurzem Arms von Chromosom 6 (UPD6p), der die HLA Region enthält; 2) Proliferationsvorteil der hämatopoetischen Stammzellen durch somatische Mutationen im X-chromosomalen *PIGA* Gen (Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A); und 3) Proliferationsvorteil durch Mutationen, die mit der klonalen Hämatopoese unbestimmten Potenzials (englisch „Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential“, kurz CHIP) assoziiert sind. Die Folgen dieser Veränderungen hängen davon ab, welche Zellklone sich durchsetzen. Einige Veränderungen sind harmlos, während andere eine spezielle Behandlung oder sogar eine Stammzelltransplantation notwendig machen können.

Um die Entstehung und Entwicklung der verschiedenen Zellklone bei AA besser zu verstehen, führten die Forschenden hier Genom- und Proteomanalysen auf Einzelzellebene durch. Die Merkmale der Krankheit unterscheiden sich teils deutlich zwischen Kindern und Erwachsenen, weshalb beide Altersgruppen hier vergleichend analysiert wurden. Die Forschenden konnten zeigen, dass sich unter dem Selektionsdruck autoreaktiver T-Zellen parallel bis zu fünfzehn verschiedene Zellklone mit dem Verlust jeweils nur eines spezifischen aber von Klon zu Klon unterschiedlichen HLA vermehren. Diese Klone sind lange vor AA Diagnose nachweisbar. Diese parallele klonale Evolution bei einer AA unterscheidet sich sowohl von der altersbedingten klonalen Evolution, die bei allen Menschen auftritt, als auch von der klonalen Evolution bei der Entstehung von Tumoren, bei der sich genetische Veränderungen meist schrittweise in einem einzelnen Zellklon ansammeln. HLA-Verlust und CHIP-assoziierte Mutationen traten fast nie im im selben Klon auf. Dies lässt darauf schließen, dass Klone, die bereits dem Immunsystem ausweichen können, keinen weiteren Proliferationsvorteil benötigen, um sich zu vermehren. Die bei Kindern mit AA am häufigsten gefundenen CHIP-assoziierten Mutationen betrafen die Gene *ASXL1*, *BCOR* und *BCORL1*. Bei Erwachsenen AA Patient*innen war dagegen eine größere Zahl verschiedener Gene betroffen.

Zusammengefasst ist die klonale Evolution bei AA deutlich komplexer und dynamischer als bei altersbedingten Veränderungen. Diese Erkenntnisse haben wichtige Implikationen für Diagnose, Prognose und zukünftige Therapieansätze. Die Ergebnisse dieser Studie können die Entwicklung von biomarkerbasierten Prognosetests für AA voranbringen.

Autoren: Marcin Wlodarski, Ursula Kern
Kontakt: Marcin.Wlodarski@STJUDE.ORG

RESEARCH FOR RARE
Forschung für seltene Erkrankungen

Paper of the Quarter – QII/2026 – MyPred

High-resolution single-cell mapping of clonal hematopoiesis and structural variation in aplastic anemia
Nat Genet. 2026 May;58(5):1073-1086. *>>Pubmed-Link<<*

Yoshida M, Sahoo SS, Arnold PY, Gurnari C, van Leeuwen A, Pu L, van Roosmalen MJ, Chang TC, Goodings C, Mehmood R, Derks LLM, Gray N, Boals M, Lewis S, Kotmayer L, Branstetter CN, Thota S, Leow J, Zhang W, Li Y, Loyd MR, Ridout G, Walker EV, LaFlamme CW, Mefford HC, Brady Z, Shah YB, Congdon RG, Erlacher M, Strahm B, Yoshimi A, Hirabayashi S, Reed HD, Shimamura A, Kang G, Chen X, Zhang J, Niemeyer CM, Oved JH, Olson TS, van Boxtel R, Maciejewski JP, Babushok DV, Wlodarski MW

Aplastic anemia (AA) is a life-threatening bone marrow disorder in which the numbers of all major blood cells in the body are reduced. The cause is usually an autoimmune response in which T cells destroy hematopoietic stem cells (HSPCs). Why the immune system recognizes these cells as foreign is not yet fully understood. However, certain genetic variants of human leukocyte antigens (HLA) have been found more frequently in affected individuals; these variants resemble characteristics of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus and could lead to the autoimmune response. As a result of the immune system's persistent attack, various cell clones carrying alterations enabling them to evade the attack by T cells expand in the bone marrow. Three different types of such alterations have been described in AA to date: 1) Loss of HLA function due to mutations in HLA genes or uniparental disomy of the short arm of chromosome 6 (UPD6p), which contains the HLA region; 2) A proliferative advantage of hematopoietic stem cells due to somatic mutations in the X-linked PIGA gene (Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A); and 3) A proliferative advantage due to mutations associated with clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP). The consequences of these changes depend on which cell clones prevail. Some changes are harmless, while others require specific treatment, sometimes even bone marrow transplantation.

To understand the clonal landscape in AA, the researchers conducted genome and proteome analyses at the single-cell level. The characteristics of the disease differ, in some respects significantly, between children and adults, which is why both age groups were analyzed comparatively in this study.

The researchers were able to show that, under the selective pressure of autoreactive T cells, up to fifteen different cell clones proliferate in parallel, each losing only one specific HLA molecule that varies from clone to clone. These clones are detectable long before an AA diagnosis. This parallel clonal evolution distinguishes AA from the age-related clonal evolution that occurs in all humans and from the clonal evolution involved in tumor development, which involves the sequential accumulation of mutations within a single clone. HLA loss and CHIP-associated mutations almost never occurred together within the same clone. This suggests that clones that are already capable of evading the immune system do not need any further proliferative advantage to multiply. The CHIP-associated mutations most frequently found in children with AA were in the ASXL1, BCOR, and BCORL1 genes; in adult AA patients, a larger number of genes were affected.

In summary, clonal evolution in AA is more complex and dynamic than in age-related changes, with important implications for diagnosis, prognosis, and treatment. The findings of this study may advance the development of biomarker-based prognostic tests for AA.

Authors: Marcin Wlodarski, Ursula Kern
Contact: Marcin.Wlodarski@STJUDE.ORG

Translated with DeepL.com (free version) and modified