

Press release

Leibniz-Institut für Immuntherapie

Dr. Kerstin Wild

08/13/2024

<http://idw-online.de/en/news838146>

Research results
Biology, Medicine
transregional, national



Mutationen am Protein STAG2 und die damit verbundene räumliche Strukturveränderung der DNA können Leukämie verursachen

Forschende des Leibniz-Instituts für Immuntherapie (LIT) untersuchten hunderte Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML). Dabei entdeckten sie, dass bestimmte Mutationen des Proteins STAG2 eine veränderte Faltung der DNA im Zellkern verursachen und so zur Entstehung der AML beitragen.

Hintergrund

Die dreidimensionale Struktur der DNA im Zellkern wird durch den Proteinkomplex Cohesin stabilisiert. Er hilft dabei, die DNA richtig zu falten und so die Aktivität von Genen zu steuern. Cohesin enthält die zwei sehr ähnlichen Untereinheiten STAG1 oder STAG2. Bei myeloischen Leukämien sind insbesondere Mutationen in der Cohesin-Untereinheit STAG2 häufig anzutreffen, während solche in STAG1 praktisch nie beobachtet werden. „Wir wollten herausfinden, warum gerade die STAG2 Untereinheit so oft betroffen ist und wie eine Mutation, die zum Funktionsverlust des Cohesinkomplexes führt, zur Entstehung von Leukämie beitragen kann“, erklärt Prof. Michael Rehli, Leiter der LIT-Arbeitsgruppe.

Studienergebnisse

In Zusammenarbeit mit Prof. Ruud Delwel vom Erasmus Medical Center in Rotterdam untersuchten die Forschenden Veränderungen der räumlichen DNA-Struktur bei AML-Patientenproben mit und ohne Cohesin-Mutationen. Sie fanden heraus, dass Mutationen von STAG2 zu einer Veränderung der DNA-Struktur in AML-Zellen führen. Diese Veränderungen beeinträchtigen die normale Genregulation, was zur Folge hat, dass bestimmte Gene entweder übermäßig oder gar nicht mehr aktiviert werden. Besonders bemerkenswert an dieser Entdeckung ist, dass diese Störungen nicht durch das Protein STAG1 kompensiert werden können, was die Rolle von STAG2 bei der AML hervorhebt.

In einem weiteren Schritt untersuchten die Forschenden hämatopoetische Stammzellen aus dem Nabelschnurblut von Neugeborenen. Diese Stammzellen sind Vorläuferzellen, die sich zu Blut- und Immunzellen weiterentwickeln können. „Wir deaktivierten STAG2 in diesen Zellen, woraufhin sie Schwierigkeiten hatten, sich normal zu entwickeln und in einem unreifen Zustand verblieben – ein Merkmal, das typisch für AML ist. Interessanterweise trat dieses Problem nicht auf, wenn stattdessen STAG1 deaktiviert wurde. Dies zeigt, wie wichtig STAG2 für die normale Entwicklung dieser Zellen ist“, erläutert Erstautor Dr. Alexander Fischer die Ergebnisse.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass STAG2 eine zentrale Rolle bei der Organisation der DNA, der Regulierung der Genaktivität und der Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen zu Blut- und Immunzellen spielt. Mutationen im STAG2-Gen können daher zur Entstehung von AML führen. „Diese innovative Forschung bietet wertvolle Einblicke in die molekularen Mechanismen der AML und könnte neue Ansätze für Diagnose und Therapie eröffnen,“ fasst Projektleiterin Dr. Claudia Gebhard die Bedeutung der Ergebnisse zusammen.

Über das Leibniz-Institut für Immuntherapie (LIT)

Das LIT ist ein Institut innerhalb der Leibniz-Gemeinschaft mit Sitz in Regensburg, Deutschland. Unsere Aufgabe ist es, innovative Therapien für die Behandlung von Krebs, Autoimmunität und chronischen Entzündungen zu entwickeln. Durch die Reprogrammierung von Immunzellen mittels synthetischer und pharmakologischer Strategien bauen wir Zellen, die Leben retten.

contact for scientific information:

Dr. Claudia Gebhard
NGS Core Labor- und Projektleiterin
Telefon: +49 941 944 18186
E-Mail: Claudia.Gebhard@lit.eu
Dr. Alexander Fischer
Postdoc
Telefon: +49 941 944 38477
E-Mail: Alexander.Fischer@lit.eu
LIT- Leibniz Institut für Immuntherapie
c/o Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauss-Allee 11
93053 Regensburg

Original publication:

Alexander Fischer, Benjamín Hernández-Rodríguez, Roger Mulet-Lazaro, Margit Nuetzel, Fabian Hölzl, Stanley van Herk, François G. Kavelaars, Hanna Stanewsky, Ute Ackermann, Amadou H. Niang, Noelia Diaz, Edith Reuschel, Nicholas Strieder, Inmaculada Hernández-López, Peter J.M. Valk, Juan M. Vaquerizas, Michael Rehli, Ruud Delwel, Claudia Gebhard. STAG2 mutations reshape the cohesin-structured spatial chromatin architecture to drive gene regulation in acute myeloid leukemia. Cell Reports, 2024.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114498>



KI-generierte künstlerische Darstellung eines mutierten Cohesin-Komplexes
LIT