

Multiplex CRISPR/Cas9-basiertes Genom-Editing hämatopoetischer Stammzellen zur Generierung von leukämischen Mausmodellen

Etablierung eines Mausmodells zur Akuten Erythroleukämie mit multiplen genetischen Aberrationen <https://ash.confex.com/ash/2018/webprogram/Paper118817.html>

Fragestellung

Ist multiples CRISPR/Cas9-basiertes Genom-Editing hämatopoetischer Stammzellen geeignet, genetisch komplexe Mausmodelle zu erstellen und therapeutisch relevante Zielstrukturen zu identifizieren?

Hintergrund

Die akute Erythroleukämie (AEL, früher FAB M6) gehört zu den prognostisch ungünstigen akuten Leukämien. Genetisch können 6 Subgruppen differenziert werden. Häufig treten mehrere relevante Aberrationen gleichzeitig auf. Es fehlen geeignete Tiermodelle für die AEL, u. a. auch für Therapiebezogene Experimente.

Ergebnisse

Die Arbeitsgruppe hat verschiedene Kombinationen von genetischen ‚Loss-of-Function‘-Aberrationen in hämatopoetischen Stammzellen eines Mausmodells mithilfe der CRISPR/Cas9-Technologie induziert. Untersucht wurden 9 Gene: *Tp53*, *Tet2*, *Dnmt3a*, *Asx11*, *Ezh2*, *Stag2*, *Bcor*, *Ppm1d*, *Rb1* und *Nfix*. Das gleichzeitige Editing von *Tp53/Bcor/Dnmt3a* oder von *Tp53/Bcor/Rb1/Nfix* führte zum Bild der AEL, Editing von *Tp53/Bcor/Tet2* zu B-Linien-ALL, *Dnmt3a* und *Tet2* ohne *Tp53* zur akuten T-Zell-ALL. Leukämische Klone der Primärleukämien konnten seriell weiter transplantiert werden. Dabei wurden zusätzliche somatische Mutationen mit klonaler Expansion akquiriert, u. a. Aberrationen von *Notch1* und *Ikzf1* bei T-ALL, von *Sf3b3* bei B-ALL, sowie von *Ptpn11*, *Kit* (D816V), *Kras* (Q61L) und *Lmo7* bei AEL. In Experimenten zum Ansprechen auf unterschiedliche Arzneimittel zeigte sich eine Korrelation zum jeweiligen Genotyp.

Zusammenfassung der Autoren

Mittels der Multiplex CRISPR/Cas9-Technologie konnte ein genetisch definiertes Mausmodell für die akute Erythroleukämie etabliert werden, auch geeignet zur Testung neuer Arzneimittel.

Kommentar

Mittels der Multiplex CRISPR/Cas9-Technologie wurden unterschiedliche Formen akuter Leukämien mit jeweils mehreren Loss-of-Function-Aberrationen generiert. Die spontane Akquisition zusätzlicher, genetischer, klonaler Aberrationen bei serieller Transplantation bestätigt den Wert dieses Mausmodells.