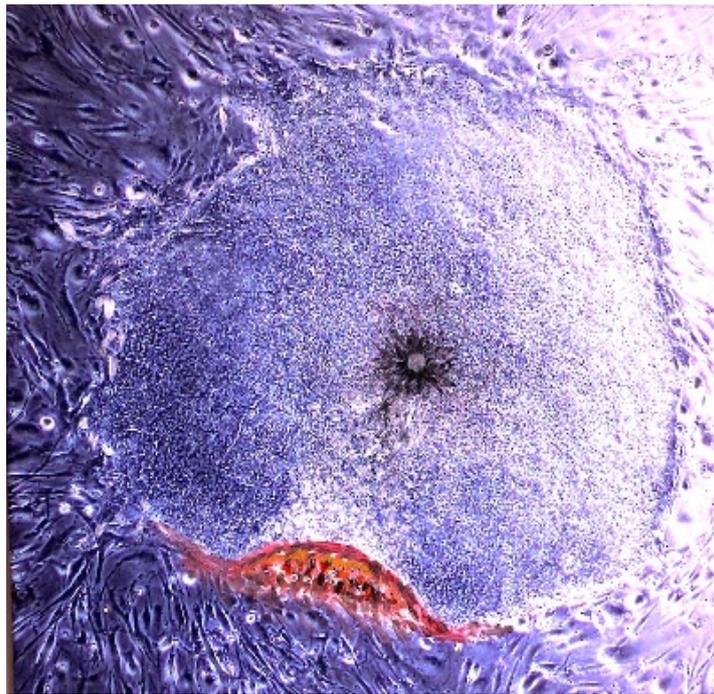


BONE MARROW UNIVERSE

Vernissage – September 1, 2020, Vienna, Austria



Vernissage – September 1, 2020, Vienna, Austria

BONE MARROW UNIVERSE

PREFACE

This painting project was started in 2018 and was completed in 2020. The purpose of our project was to visualize and document our preclinical and clinical research and the scientific achievements of others in the fields of hematology and stem cell research by painting on key photographic artwork prepared by us and/or by our colleagues between 1990 and 2020. Key discoveries and major concepts are highlighted and are interconnected with stories around our experimental work and personal experience in applied medicine. In several pictures, unmet goals and dreams in science are shown. Other pictures project scientific concepts and photographic artwork into the magic worlds of stories and fairy tales. The first part of this exhibition (Peter Valent) highlights scientific concepts, theories and dreams in hematology and stem cell research whereas the second part of the project (Heidrun Karlic) highlights the biologic context and the magic worlds of nature and fairy tales. Both parts address the vulnerabilities and limitations of life on earth and both painters dedicate their work to COVID-19 victims in 2020 and their relatives, and to all physicians, scientists and health care providers who work together to overcome the corona virus pandemic.



Die Träume der Hämatologen, Mastzellforscher und Stammzellforscher
Am Campus der Medizinischen Universität Wien 2019

Vernissage – 1. September 2020, Wien, Austria

KNOCHENMARKS-WELTEN

VORWORT

Dieses Malerei-Projekt wurde 2018 initiiert und 2020 abgeschlossen. Das Ziel des Projektes war es, unsere präklinischen und klinischen Arbeiten und Konzepte und die wissenschaftlichen Leistungen anderer Forscher auf dem Gebiet der Hämatologie und Stammzell-Forschung farbkraftig abzubilden. Dazu wurden die besten von uns oder unseren Kollegen/innen gefertigten Photographien aus den Jahren 1990-2000 ausgesucht und bemalt. Die Bilder erzählen wichtige Stationen in der hämatologischen Forschung und Stammzellforschung, und integrieren Erkrankungen sowie persönliche Erlebnisse und Erfahrungen in der Medizin und in der Forschungswelt. In einigen Bildern werden unerfüllte Ziele und Träume der Forscher angesprochen. Andere Bilder führen in die Wunder-Welt der Nature und der Märchen. Der erste Teil der Ausstellung (Peter Valent) bezieht sich auf wissenschaftliche Konzepte und Theorien, und der zweite Teil (Heidrun Karlic) führt in die Natur und in die Welt der Geschichten und Märchen. Beide Teile nehmen Bezug auf die Vulnerabilität und Endlichkeit des Lebens und beide, Maler & Malerin, widmen ihre Arbeiten den COVID-19 Opfern 2020, deren Angehörigen sowie den Ärzten, Forschern und den zahllosen Helfern, die gemeinsam versuchen die Corona Pandemie so gut wie möglich zu bewältigen.



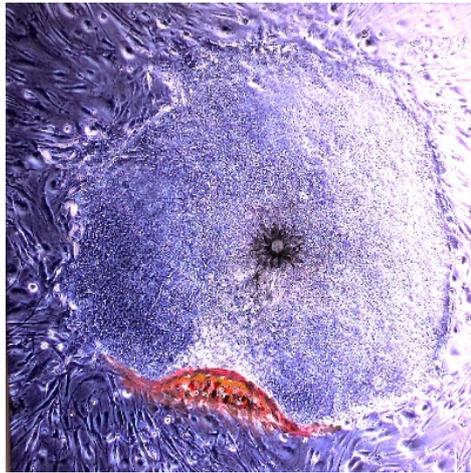
Alles Gute wünschen

Heidrun Karlic

und

Peter Valent

Part 1

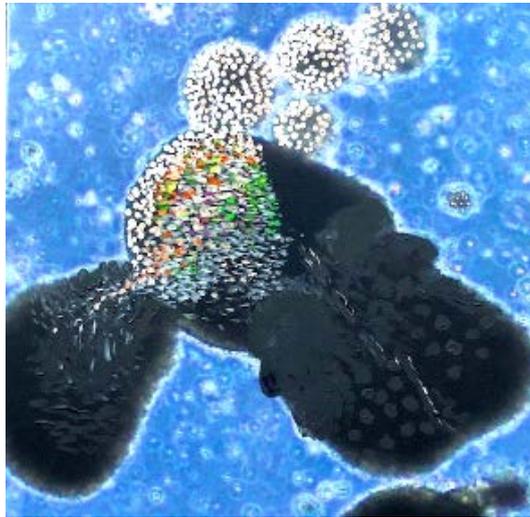


MARE IPSCE

The ocean is the ancestral site of origin of life. An archaic feature of multi-cell organisms is the self-renewing capacity of pluripotent stem cells that can propagate all organs and cells for unlimited time-periods. One approach to study the earliest phases of stem cell evolution is to generate induced pluripotent stem cells (iPSC). These cells can differentiate into all germ-layers and organ-specific stem cells, including hematopoietic stem cells. It is tricky to maintain iPSC in culture and to avoid differentiation, which typically starts from the edges of the iPSC cluster. The picture shows an iPSC derived from neoplastic bone marrow stem cells. The surrounding nutritional feeder layer appears in a sea-like shape. The ancestral furious energy of the stem cell in the center is highlighted together with its ability to trigger differentiation once reprogramming started as indicated by the color change and the organoid patterns in the detaching layer. In 2012, the development of the iPSC technology was awarded with the Nobel prize.

MARE IPSCE

Der Ozean gilt als früher Ursprungsort des Lebens. Eine archaische Fähigkeit von Multizell-Organismen ist die Selbsterneuerungspotenz ihrer pluripotenten Stammzellen, welche die Fähigkeit haben, alle Organe zeitlebens nachzubilden. Eine Möglichkeit diese frühe Stammzellphase zu untersuchen ist es, induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC) im Labor zu züchten. Diese Zellen können alle Keimblätter und Stammzellen in allen Organen nachbilden, inklusive der Blut-Stammzellen. Allerdings ist es schwierig, eine unkontrollierte Differenzierung zu verhindern. Die Übermalung zeigt eine iPSC aus einer hämatologischen Neoplasie im Knochenmark. Die umliegenden Feeder-Zellen sind Ozean-artig dargestellt und umfließen die iPSC. Man sieht auch die archaische Energie der Stammzelle und ihre Fähigkeit zur Differenzierung, welche am Rande des iPSC Clusters auftritt und in Form von bunten Organanlagen erscheint. Im Jahr 2012 wurde die Etablierung der iPSC Technologie mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

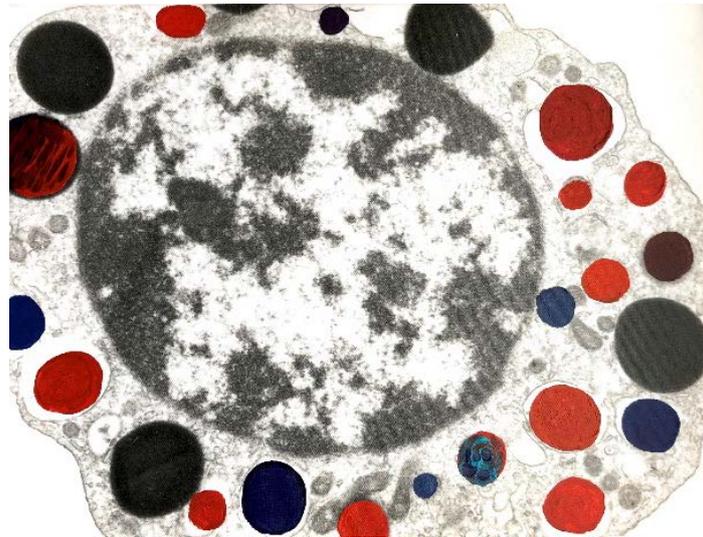


STEM CELL DREAMS

In the second half of the 20th century research on hematopoietic stem cells was initiated by a few groups and major growth factors for hematopoietic progenitor cells (colony-stimulating factors and others) were identified. Later, the stem cell theory was confirmed by translating the concept of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) to patients. The ultimate dream of the hematologist was to produce unlimited numbers of normal hematopoietic stem cells from various sources *in vitro*. The iPSC technology would be a way to make this dream come true. However, so far, this dream did not translate into clinical practice. Whereas HSCT and the development of the iPSC technology were awarded with the Nobel prize, the basic technology of cloning and the identification of hematopoietic growth factors were not awarded with the prize. The overlay painting was established from a photography taken from a human iPSC and describes the stories and dreams around the research on human hematopoietic stem cells.

STAMMZELL-TRÄUME

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts entwickelten einzelne Gruppen Ansätze zur Beforschung der hämatopoetischen Stammzellen. Zur gleichen Zeit wurden stammzellaktiven Wachstumsfaktoren identifiziert. Später wurde das Konzept der Blutstammzellen durch die erfolgreiche Anwendung der Stammzell-Transplantation (SCT) im Patienten eindrucksvoll bestätigt. Der ultimative Traum der Hämatologen ist es, eine unbeschränkte Zahl an normalen Blutstammzellen aus diversen Organen im Labor zu züchten. Die iPSC Technologie würde diesen Traum möglich machen. Allerdings konnte dieser Traum bisher nicht verwirklicht werden. Während sowohl die SCT als auch die iPSC Technologie mit dem Nobel-Preis ausgezeichnet wurden, trifft dies für die Entdeckung der Stammzellen und ihrer Wachstumsfaktoren nicht zu. Das Bild zeigt eine Übermalung einer humanen iPSC und erzählt darin die bunten Geschichten und Träume der Forschung rund um die Entdeckung und Analyse der Blutstammzellen.

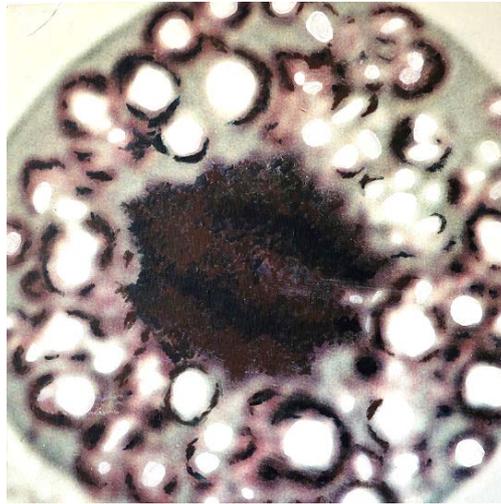


EOSINOBASOPHIL

Eosinophils and basophils derive from a common bi-committed progenitor cell in the bone marrow. During differentiation and maturation, these cells either form eosinophilic (red colored) or basophil (blue colored) granules. Sometimes, however, the immature cell seems to express both, red and blue granules in their cytoplasm, just as if the cell is uncertain where to go and differentiate – eosinophil or basophil. Later, it turned out that in these cells (where a mixture of blue and red granules is found) the blue granules are in fact immature granules of eosinophil progenitor cells. However, there is still a debate about whether or not the bone marrow can produce true eosinobasophils, at least in neoplastic states such as chronic myeloid leukemia.

EOSINOBASOPHIL

Eosinophile Granulozyten und basophile Granulozyten entstehen aus einer gemeinsamen spezifischen Vorläuferzelle. Während ihrer Differenzierung und Ausreifung entwickeln beide Zellarten spezifische eosinophile (rote) oder basophile (blaue) Granula. Manchmal passiert es allerdings scheinbar, dass eine unreife Zelle beide Granula-Varianten enthält, so als würde die Zelle sich nicht entscheiden können, in welche Richtung hin sie differenzieren will: in eosinophile oder basophile Granulozyten. Später hat man nachgewiesen, dass die blauen Granula in diesen gemischt-granulierten Zellen unreife eosinophile Granula sind. Trotzdem gibt es weiterhin eine Diskussion um die Existenz echter Eosinobasophiler, vor allem im Kontext bestimmter Knochenmarks-Neoplasien, wie beispielsweise der chronisch myeloischen Leukämie.

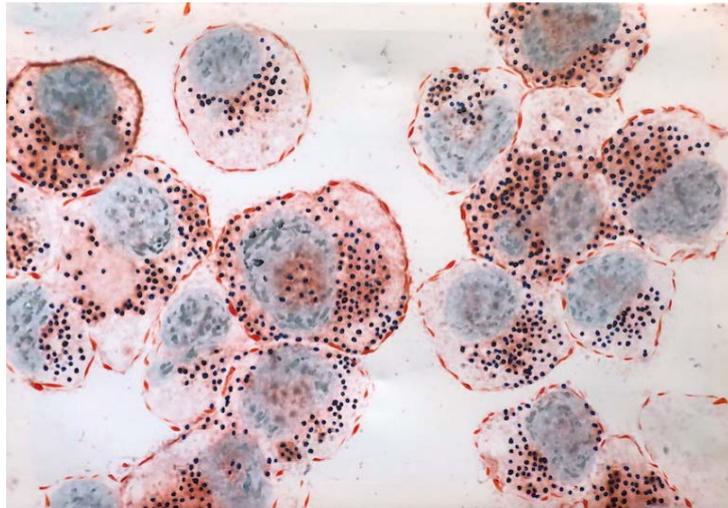


THE TGF-BASOPHIL

The most potent growth factor for human basophils is interleukin-3 (IL-3). The addition of other myeloid growth factors or cytokines to IL-3-supplemented cell cultures usually decrease basophil development because of competitive recruitment of uncommitted myeloid progenitors by these cytokines into other myeloid series, including neutrophils, eosinophils or monocytes. However, there is one cytokine that can strongly promote IL-3-induced basophil differentiation in myeloid progenitor cells: transforming growth factor-beta (TGF-B). When hematopoietic progenitors are cultured with this cytokine-combination (IL-3 plus TGF-B), a huge number of mitotic and pre-mitotic figures resembling premature basophils can be detected. The photograph was taken in 1990. It was long regarded the most beautiful image of a basophil we ever took and presented. Later we lost it, and the only copy that we found was on a poster, of very bad quality. So, we had to restore it completely by painting.

DER TGF-BASOPHILE

Der stärkste Wachstumsfaktor für basophile Granulozyten ist Interleukin-3 (IL-3). Der Zusatz von anderen myeloische Wachstumsfaktoren wirkt oft hemmend auf die Basophilen-Differenzierung, vor allem weil es zu einer kompetitiven Rekrutierung von Vorläuferzellen in andere Differenzierungswege kommt. Ein Zytokin kann jedoch die IL-3-induzierte Basophilenentwicklung aus ihren Vorläuferzellen nochmals erheblich verstärken: transforming growth factor-beta (TGF-B). Wenn man hämatopoietische Vorläuferzellen mit dieser Zytokin-Kombination (IL-3+TGF-B) behandelt, entstehen viele unreife Vorläuferzellen, Mitosefiguren und Prä-Mitose-Figuren welche Basophilen-Granula enthalten. Die Photographie wurde 1990 gefertigt. Sie wurde bei uns lange Zeit als die schönste Abbildung eines Basophilen angesehen. Leider haben wir diese aber verloren – und die einzige Kopie war auf einem Poster ausgestellt und leider von schlechter Qualität. Somit mussten wir die Abbildung komplett restaurieren.



ROUND MAST CELLS

Normal tissue mast cells are round and possess a round centralized nucleus. Various pathologic conditions can produce an increase in such round mast cells, including reactive mast cell hyperplasia, hereditary alpha-tryptasemia, well-differentiated mastocytosis, mast cell leukemia (MCL) and myelomastocytic leukemia (MML). In MCL and MML mast cells are usually immature or even exhibit a blast-like morphology.

RUNDE MASTZELLEN

Normale Gewebsmastzellen sind rund und besitzen einen runden zentralen Zellkern. Runde Mastzellen findet man aber auch in diversen pathologischen Zustandsbildern, inklusive der reaktiven Mastzellhyperplasie, hereditären Alpha-Tryptasämie, gut-differenzierten Mastozytose, Mastzellen-Leukämie (MZL) und Myelomastozytären Leukämie (MML). In der MCL und MML sind die Mastzellen in der Regel unreif und weisen oft auch eine Blasten-artige Morphologie auf.

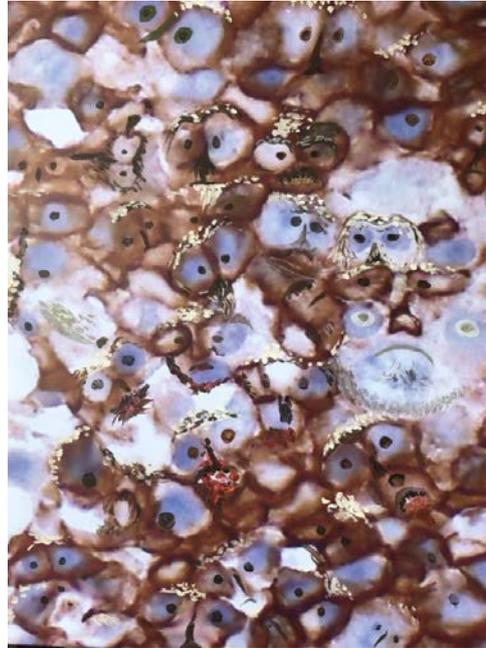


BIG LAB VISION 2020

The advent of precision medicine has revolutionized applied hematology and all related disciplines in the new millennium. One such key discipline is laboratory medicine where more and more morphologic, genetic, cytogenetic, molecular and immunological parameters can now be analyzed in an automated fashion using high-capacity tools and machines, fully equipped roboter-systems, and high-end bioinformatics. The increasingly complex data sets that arise from these investigations in each patient and each patient-cohort are often helpful for the physician but also overwhelming and can sometimes be difficult to interpret in clinical contexts. One approach to overcome this problem may be to let the machines and computers do substantially more of the entire work, from data capturing until the final interpretation of all merged data, and the resulting clinical recommendation. The picture was drawn in an attempt to introduce the bright and dark atmosphere in this emerging vision.

LABORVISIONEN 2020

Die Entwicklung der personalisierten Medizin hat die angewandte Hämatologie und die mit ihr kommunizierenden Disziplinen im neuen Jahrtausend revolutioniert. Einer dieser Disziplinen ist die Labormedizin, in der mittlerweile mehr und mehr genetische, zytogenetische, molekulare und immunologische Parameter in einer vollautomatisierten Weise ausgewertet werden, und zwar durch Einsatz von Computer- und Roboter-gestützter Hochleistungs-Analyseverfahren und entsprechender Bio-Informatik. Die dadurch gewonnenen Erkenntnisse und komplexen Datensätze sind oft hilfreich und unterstützen den Kliniker und die Wissenschaft, sie können aber auch überwältigend werden und es ist oft schwierig, den Gesamtdatensatz und seine Implikationen im funktionellen und klinischen Kontext zu interpretieren. Eine Lösungsstrategie liegt darin, dass man schrittweise mehr und mehr Kompetenzen und Analysen an die Maschinen abgibt, von der Datenaufnahme und -verknüpfung bis zur klinischen Interpretation der Daten und den daraus resultierenden Empfehlungen. Das Bild zeigt die lichte und die düstere Seite dieser Vision.

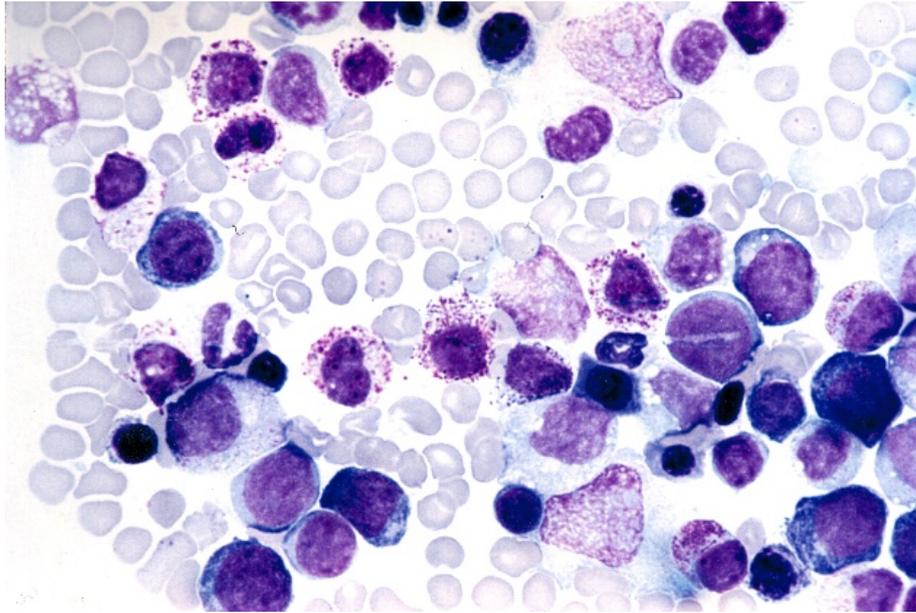


M6 WALL

The M6 variant of acute myeloid leukemia, also known as erythroid leukemia, has a poor prognosis with a short survival time. The disease is a chameleon and great mimicker, with hundred different faces and presentations. And each face and feature are indicative of poor outcome. M6 may also be misdiagnosed or overlooked easily, because it often starts with mild to moderate anemia without reticulocytopenia. The disease usually does not respond to conventional drugs or chemotherapy and even stem cell transplantation may fail. Thus, M6 is an impenetrable wall of adverse faces and features. The picture was prepared from a bone marrow section obtained from an M6 patient and was stained by immunohistochemistry using an antibody against an erythroid antigen.

M6 WAND

Die M6 Variante der akuten myeloischen Leukämie, auch als Erythroleukämie bekannt, geht mit einer schlechten Prognose einher. Die Erkrankung ist ein diagnostisches Chamäleon und ein großer Mimiker, mit hundert Gesichtern und unterschiedlichen klinischen Präsentationen. Und jede Farbe und Gestalt der Erkrankung spiegelt die schlechte Prognose wider. Die M6 Leukämie kann auch leicht übersehen oder verwechselt werden, vor allem weil sie oft mit einer milden Zytopenie und normalen Retikulozytenzahlen beginnt. Die Erkrankung ist gegenüber konventioneller Chemotherapie zumeist refraktär und selbst eine Stammzelltransplantation ist oft nicht erfolgreich. Die Übermalung zeigt eine M6 Leukämie, dargestellt in einer Färbung mit einem Antikörper gegen ein erythrozytäres Antigen.

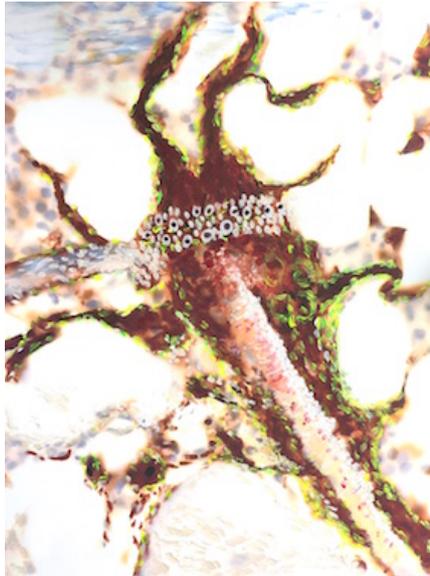


MML

Myelomastocytic leukemia (MML) is a rare hematologic disease characterized by an advanced myeloid neoplasm, usually a myeloid leukemia, increase and expansion of neoplastic mast cells, and absence of criteria sufficient to diagnose systemic mastocytosis or mast cell leukemia. Mast cells are usually immature and often have a blast-like morphology. The image was taken from a bone marrow smear (Giemsa stain) in a patient with MML (1990) and was adjusted slightly (overlay painting) to highlight the mast cell component.

MML

Die myelomastozytäre Leukämie (MML) ist eine seltene hämatologische Erkrankung. Charakteristischerweise finden sich eine fortgeschrittene myeloische Neoplasie, zumeist eine Leukämie und eine Expansion von unreifen neoplastischen Mastzellen. Sichere Hinweise oder Kriterien für eine systemische Mastozytose oder eine Mastzellenleukämie finden sich nicht. Die Mastzellen in der MML sind zumeist unreif und zeigen oft eine Blasten-artige Morphologie. Die Photographie wurde aus einem Knochenmarksstrich (Giemsa-Färbung) in einem Patienten mit MML gefertigt (1990) und gering nachbearbeitet (übermalt), um die Mastzellexpansion hervorzuheben.



SM CRITERIA

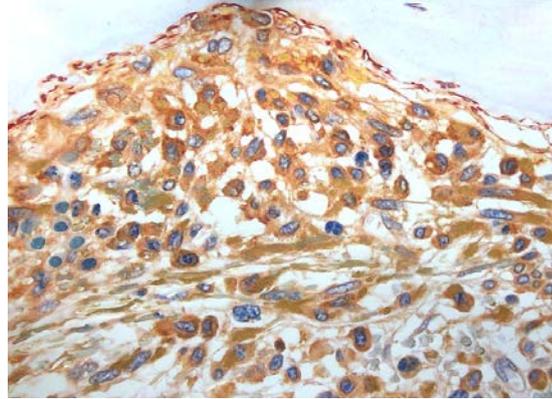
Systemic mastocytosis (SM) is a hematologic neoplasm characterized by an expansion and accumulation of mast cells in the bone marrow and in other hematopoietic organs. The disease is defined by certain diagnostic criteria. The development of these criteria took some time (1990-2000) and required some monstrous discussion rounds and sessions in the Year 2000 Working Conference on Mastocytosis (Vienna, 2000). Finally, the classification and the criteria (major and minor) were adopted by the WHO in 2001 and since then serve as official WHO criteria of SM. The overlay painting shows the many different aspects of major and minor SM criteria (tryptase stain in a bone marrow section in a patient with SM) and provides a feeling of the monstrous efforts we took to establish this holy construct of criteria and the classification of mastocytosis.

SM KRITERIEN

Die systemische Mastozytose (SM) ist eine hämatologische Neoplasie in welcher es zu einer Expansion und Akkumulation von Mastzellen im Knochenmark und in anderen Organsystemen kommt. Die Erkrankung ist über sogenannte SM-Kriterien definiert. Die Entwicklung dieser Kriterien war ein langwieriger Prozess (1990-2000) und erforderte monströse Bemühungen und zum Teil erhebliche Diskussionen im Rahmen der dazu einberufenen Year 2000 Working Conference (Wien, 2000). Letztlich wurden die vorgeschlagenen Kriterien (Haupt- und Nebenkriterien) und die Klassifikation der SM im Jahr 2001 direkt von der WHO übernommen. Und sie gelten seither auch als offizielle WHO Kriterien. Die Übermalung zeigt die Aspekte der Haupt- und Neben Kriterien der SM (Tryptase-Färbung im Knochemarksschnitt in einem Patienten mit SM) und vermittelt einen Eindruck von der monströsen Diskussion welche geführt wurde.



A



B

SPINDLE-CELLS AND SMOLDERING MASTOCYTOSIS

In systemic mastocytosis (SM) the presence of spindle-shaped mast cells is an important diagnostic criterion. These cells are often hypogranulated and exhibit an oval nucleus. A: The painting shows spindle-shaped mast cells and other cells in the bone marrow. B: In smoldering SM, a huge increase in spindle-shaped mast cells in the bone marrow are usually found. These spindle-shaped mast cells form large sheets and aggregates in the bone marrow.

SPINDEL-ZELLEN UND DIE SCHWELENDE MASTOZYTOSE

In der systemischen Mastozytose (SM) gilt der Nachweis von spindelförmigen Mastzellen als ein wichtiges diagnostisches Kriterium. A: Das Bild zeigt spindelförmige Mastzellen und andere Zellen des Knochenmarks. B: In der schwelenden (smoldering) SM findet sich zumeist eine massive Ansammlung von spindeligen Mastzellen im Knochenmark. Diese Zellen exprimieren Tryptase und formen große Infiltrate und Aggregate im Knochenmark.

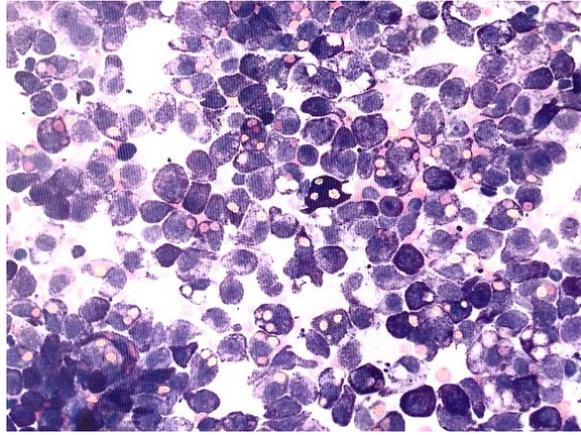


HAUL AND OVERHAULING DIAGNOSIS

Between 2000 and 2010 there was a debate about a special variant of mast cell leukemia (MCL), the so-called chronic MCL. In these patients, the typical clinical findings and symptoms of an aggressive mast cell disease (organ damage) were lacking, but the patients fulfilled all other criteria of MCL. Until 2010 we were sceptic. Later, we had identified one such patient in Austria. Typically, mast cells are more mature cells (unlike in acute MCL) and sometimes these cells are spindle-/haul-shaped. But the time from diagnosis was short. And when the patient was lost for follow up I was no longer sure whether we should describe this new entity (overall only 3 cases had been reported thus far). But later, after a couple of months, the patient called me from Brazil and told me that she is fine. The picture shows an overlay painting of MCL mast cells (Giemsa stain) and the transition from lacking knowledge (at the bottom) up to more information - often from patients - up to the crowing (golden) end of this story.

HOLT DIE ÜBERHOLTE DIAGNOSE

Zwischen 2000 und 2010 gab es eine lebhaftige Diskussion zur Frage, ob es eine chronische Form einer Mastzelleukämie (MCL) gibt. In diesen Patienten fehlen die typischen Zeichen einer aggressiven Mastzellerkrankung (Organschaden), ansonsten werden aber alle Kriterien einer MCL erfüllt. Bis 2010 waren wir skeptisch und hatten auch noch keinen Fall gesehen. Später wurde jedoch eine Patientin von uns entdeckt, welche offensichtlich eine chronische MCL hatte. Typischerweise sind die Mastzellen im Knochenmarkstrich reifzellig, gut granuliert und manchmal auch spindelförmig. Lediglich der Zeitraum von der Erstdiagnose war noch zu kurz um die Diagnose stellen zu können. Und nachdem die Patientin nicht mehr zur Kontrolle kam waren wir wieder unsicher ob wir einen Bericht zur chronische MCL verfassen können (bislang waren nur 3 Fälle bekannt). Aber nach einigen Monaten ruft die Patientin uns aus Brasilien an und sagt, dass es ihr gut geht. Das Bild zeigt eine Übermalung einer chronischen Mastzelleukämie (Giemsa-Färbung) und die Entwicklung des Konzeptes von einer unklaren Datenlage (unterer Teil des Bildes) über das Wissen - in diesem Fall auch durch die Patientin vermittelt – bis zum krönenden goldenen Abschluss.

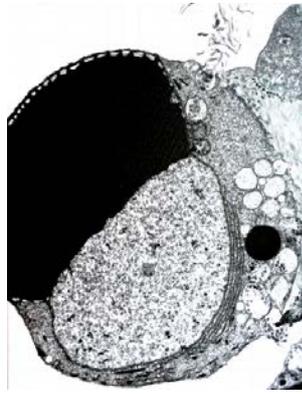


ERY-MASTOPHAGY

When Paul Ehrlich discovered the mast cells in 1878, he claimed that mast cells have the capacity to eat certain tissue particles, dead cells, microbes and/or toxins (mast=feed). Later, other leukocytes, including neutrophils and macrophages were found to take up and digest bacteria, other microbes and also other hematopoietic cells, whereas mast cells were considered to have little if any capacity to take up (phagocytosis) or kill other cells. Erythrophagocytosis is usually seen in the context of an advanced hematologic neoplasm or an active autoimmune process. The cells that can ingest erythrocytes are usually macrophages. However, in certain instances, other cell types are involved. In the present picture, neoplastic mast cells (mast cell leukemia) have ingested erythrocytes (Giemsa stain) which is rarely seen. In fact, both pathologic conditions are extremely rare and we have only seen one such case in over 20 years. The picture represents an overly painting of the original photograph.

ERY-MASTOPHAGIE

Mit der Entdeckung der Mastzellen durch Paul Ehrlich um 1878 wurden diverse Theorien zur Morphologie und Funktion dieser Zellen entwickelt und diskutiert. Paul Ehrlich selbst dachte, dass diese Zellen unter anderem die Aufgabe hätten, bestimmte Materialien, Zellen, Zellreste und (getötete) Pathogene (Keime) aufzunehmen und zu verdauen (daher der Name: Mastzellen). Später wurde diese Theorie widerlegt und gezeigt, dass andere Zellen (Neutrophile Granulozyten, Makrophagen) diese Aufgabe übernehmen. Die Erythrophagozytose, eine Aufnahme von roten Blutkörperchen, sieht man vor allem bei bestimmten hämatologischen Neoplasien und in bestimmten Auto-Immun-Erkrankungen - auch dabei sind normalerweise die Makrophagen involviert. Es gibt allerdings Ausnahmen, welche an die alte Hypothese von Paul Ehrlich erinnern lassen. In dem gezeigten Bild handelt es sich um eine Mastzell-spezifische Erythrophagozytose in einem Fall einer Mastzellen-Leukämie (Giemsa-Färbung). Hier kommen somit zwei an sich extrem seltene hämatologische Pathologien zusammen. Es war auch der einzige gut dokumentierte Fall unter vielen Tausenden den wir gesehen haben. Die Übermalung der Fotografie verstärkt den Eindruck der Ery-Phagozytose.

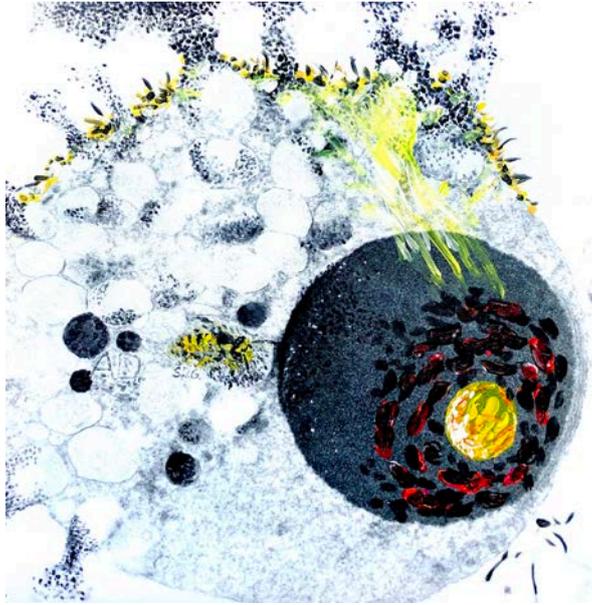


PIECEMEAL DEGRANULATION

Piecemeal degranulation is a special form of degranulation observed in mast cells and other leukocytes. This form of degranulation can be visualized by electron microscopy. In contrast to acute anaphylactic degranulation, piecemeal degranulation takes several minutes to hours, is mainly triggered by cytokines and involves a vesicular transport of substance to the cell surface. The microenvironment can provoke piecemeal degranulation through known and unknown mechanisms. One important cytokine triggering a delayed form of degranulation in mast cells is stem cell factor (SCF), also known as mast cell growth factor. SCF is produced by activated microenvironmental cells, including endothelial cells and fibroblasts. The released mast cell-derived substances may in turn influence the microenvironment. Many experts believe that some of the symptoms of chronic mast cell activation are caused by mechanisms related to piecemeal degranulation in mast cells. The picture shows an electron microscopic image of a granulated leukocyte. The overlay painting was kept in black and white in order to highlight the discrete (slow and low-level) form of the reaction. The microenvironment is shown in form of an allegorical person in the back who shapes the cells and surroundings in the tissues depending on his mood, attitude and appetite.

GEQUANTELTE DEGRANULATION

Die Piecemeal Degranulation (gequantelte Freisetzung) ist eine stückweise Freisetzung von Inhaltsstoffen aus Mastzellen und anderen Leukozyten. Sie kann in der Elektronen-Mikroskopie nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur anaphylaktische Degranulation handelt es sich um einen schrittweisen Transport von Vesikeln an die Zelloberfläche von wo aus die Stoffe in den extrazellulären Raum ausgestoßen werden. Die Piecemeal Degranulation dauert einige Minuten bis Stunden und wird vor allem durch Zytokine und das Mikoenvironment gesteuert. Der exakte Mechanismus ist unbekannt. Bei den Mastzell-aktiven Zytokinen handelt es sich oft um stem cell factor (SCF). SCF wird vor allem im aktivierten Mikroenvironment (Endothelzellen und Fibroblasten) gebildet. Man nimmt an, dass einige der Symptome der chronischen Mastzellaktivierung über Mechanismen gesteuert werden, die mit Piecemeal Degranulation in Zusammenhang stehen. Das Bild zeigt eine elektronen-mikroskopische Aufnahme eines aktivierten Leukozyten. Die Übermalung ist in Schwarz und Weiß gehalten um die diskreter Form der Reaktion (langsam und gering) zu unterstreichen. Das Mikroenvironment ist in Form einer allegorischen Gestalt dargestellt, welche die Zellen und umliegenden Strukturen nach Lust, Laune und Appetit bearbeitet.



MCAS

Mast cell activation and anaphylaxis are seen in patients with IgE-dependent allergies and/or patients with mastocytosis. In severe cases, a mast cell activation syndrome (MCAS) is diagnosed. In such MCAS patients, the granule content consisting of vasoactive and pro-inflammatory mediators, is transported to the cell surface and is then released suddenly into the extracellular space. The explosive release of these mediators is triggered by a cascade of signal transduction events and is accompanied by de-novo synthesis of several mediators and cytokines. Some of the granule mediators are also considered to be involved in the local repair as these substances degrade several elicitors of the anaphylactic reaction.

MCAS

Mastzellaktivierung und Anaphylaxie finden sich typischerweise in Patienten mit IgE-abhängigen Allergien und/oder in Fällen mit Mastozytose. In schweren Fällen wird ein Mastzell-Aktivierungs-Syndrom (MCAS) diagnostiziert. In diesen MCAS Patienten wird der Granula-Inhalt der Mastzellen, der unter anderem aus vasoaktiven und entzündungsfördernden Substanzen besteht, an die Zelloberfläche transportiert und dann plötzlich aus der Zellen ausgestoßen. Die explosive Freisetzung der Mastzellinhaltsstoffe wird durch eine von Signal-Transduktions-Molekülen gesteuert und wird von einer de-novo Synthese von diversen Mediatoren und Zytokinen begleitet. Einige der Granula-Mediatoren sind in der Gegensteuerung der Anaphylaxie beteiligt und können bestimmte Auslöser der allergischen Reaktion abbauen.

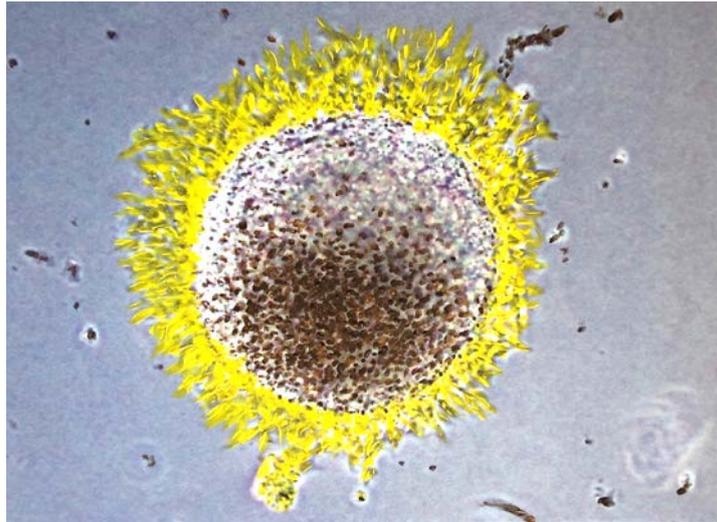


IMMUNOTHERAPY

During the past 20 years, a number of immunotherapies have been developed in clinical hematology, with the aim to improve overall outcome and survival in patients with blood cell cancer. These therapies are based on specific antibodies directed against neoplastic cells, T cells or NK cells engineered to attack neoplastic lymphoid or myeloid stem and progenitor cells, vaccination therapies, and conventional drugs modulating the immune response or immune checkpoint expression on leukemic (stem) cells. In several instances, the efficacy of such immunotherapies has been well-documented and some of these therapies are already considered standard therapy in certain neoplasms. The overlay painting shows an attack of a targeted antibody and of small molecules and the resulting signs of apoptosis in the target cell. The original photograph is an electron microscopy image of an immature myeloid cell.

IMMUNOTHERAPIE

In den letzten 20 Jahren wurden eine Reihe von Immuntherapien in der klinischen Hämatologie entwickelt, mit dem Ziel die Therapie-Erfolge und die Prognose der Patienten mit hämatologischen Systemerkrankungen zu verbessern. Diese Therapien basieren auf spezifischen Antikörpern welche gegen Blutkrebszellen gerichtet sind, speziell abgerichtete T Zellen und NK Zellen welche lymphatische oder myeloische Krebszellen und deren Vorläuferzellen attackieren können, Impftherapien, und konventionelle Medikamente welche des Immunsystem und die Immunantwort gegen neoplastische Zellen modulieren können. In vielen Fällen haben sich die Immuntherapien als extrem wirksam und effektiv im Kampf gegen den Blutkrebs oder Lymphdrüsenkrebs gezeigt und einige dieser Therapien gelten bereits als Standardtherapien. Die Übermalung zeigt einen Angriff von einem Antikörper und von einem konventionellen Medikament und die dadurch ausgelöste Apoptose in der Zielzelle. Das Original zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines unreifen Leukozyten.



SUNFLOWER AND CORONA-FIRE 2020

The sunflower is the favorite flower of the painter. The overlay painting was prepared from a photography of an iPSC in 2019. Unlike in all other paintings, the painter was not able to relate the picture to any medical or cellular topic in hematology or applied medicine until 2020. Between January and March 2020, more and more evidence was accumulating to suggest that the Corona crisis is a pandemic and a most severe problem for human life on earth. From this time on it was clear that the painting is reflecting the Corona-fire on earth. We dedicate this picture to all COVID-19 victims on earth, their relatives, and to all physicians, scientists and health care providers who worked together to overcome the Corona virus pandemic.

SONNENBLUME UND CORONA-BRAND 2020

Die Sonnenblume ist die Lieblingsblume des Malers. Die Übermalung wurde im Sommer 2019 an einer Fotografie einer iPSC vorbereitet. Im Gegensatz zu allen anderen Bildern fanden wir aber bis 2020 keine Assoziation mit einem medizinischen oder Zell-spezifischen Thema oder einer hämatologischen Erkrankung. Zwischen Jänner und März 2020 wurde schrittweise klar, dass die Corona-Krise zu einer Pandemie ausartet und für die Menschheit eine relevante Bedrohung darstellt. Zu dieser Zeit war dann auch klar, dass das Bild das Corona-Feuer der Erde (Erdenbrand) zeigt. Das Bild ist allen COVID-19-Opfern der Erde, den Angehörigen und den Ärzten, den Forschern und den zahllosen Helfern gewidmet, die gemeinsam versucht haben, die Corona Pandemie so gut wie möglich zu bewältigen.

Part 2

Nature and Origin of Life on Earth

Introduction

In this series of overlay paintings, we introduced major aspects, concepts and components of nature, including mountains, plants or animals. Driving forces of inspiration were early ancient forms of interpretation created by humans (stories, fairy tales, myths) and well-known etiologies and associations relevant to biological systems and medicine.

Teil 2

Natur und der Ursprung des Lebens

Einleitung

In dieser Serie von Übermalungen wurden Konzepte, Themen und Motive aus der Natur, beispielsweise Berge, Pflanzen oder Tiere, in die Fotografien eingearbeitet. Als Inspiration dienten frühe menschliche Interpretationen (Sagen, Geschichten, Mythen) als auch bekannte Zusammenhänge in der Biologie und in der Medizin.



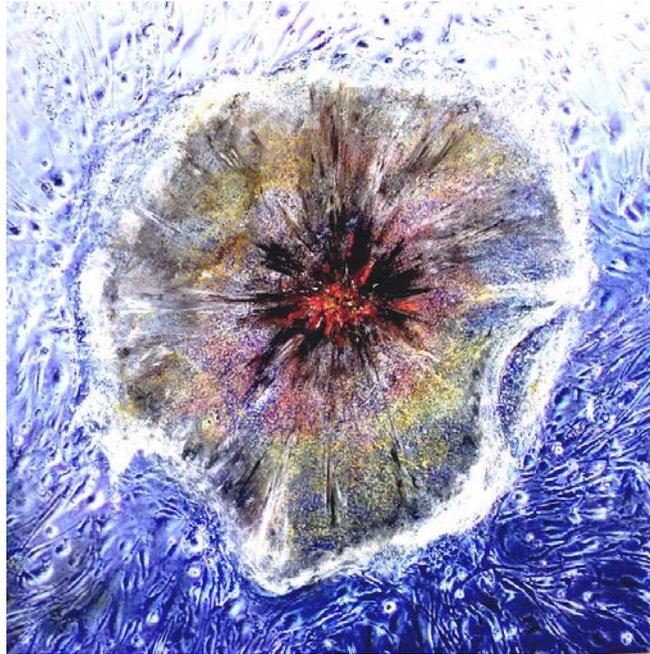


Mountains as Holy Grail of Life

For ages, mountains have been regarded as ancient holy places and divine domiciles of gods and other special creatures. In many instances, these places have been regarded as the site of origin and birth of gods and humans or as places where gods or special divinely chosen human beings (demigods, kings, others) reside and live together. Usually, these mountains are high in altitude, are volcanos and/or are difficult to reach. One example is mount Olympus in Greece. Living in or on these mountains was usually colorful and busy and resembled a dynamic social unit (town, castle, country). Sometimes, the gods or demigods, or their messengers, would walk down into the valleys and visit human beings which often resulted in confusion and fairytales. Both overlay paintings were prepared on an immunohistochemical staining of mast cells in smoldering systemic mastocytosis (SSM) in the bone marrow. This form of mastocytosis (SSM) is characterized by a huge mass (mountain) of mast cells. The etiology is complex and colorful. Sometimes, messengers and mediators or even neoplastic mast cells are released and can cause symptoms and progression.

Der Berg als Heiliger Gral des Lebens

Berge gelten seit ewigen Zeiten als heilige Stätten der Götter und Sagenwelten, oft in Zusammenhang mit der Erschaffung von Menschen und Göttern und/oder mit der Heimat von Göttern und entrückten Menschen (Halbgötter, Könige, Auserwählte). Oft handelt es sich um sehr hohe Berge, Vulkane, oder unerreichbare Bergspitzen. Ein Beispiel ist der Olymp in Griechenland. Das Leben im oder auf dem Berg ist je nach Sage oder Mythos bunt und lebendig und gleicht einer dynamischen sozialen Einheit (Stadt, Burg, Land). Selten aber doch werden aus diesen Gemeinschaften des Berges Boten oder Spezialisten zu den Menschen in den Tälern entsendet, was zumeist zu Turbulenzen und spannenden Geschichten führt. Beide Bilder wurden aus Fotografien von immunhistochemischen Färbungen in der Smouldering Systemic Mastocytosis (SSM) durch Übermalung entwickelt. Diese Form der Mastozytose (SSM) ist ebenso ortsgebunden und entwickelt einen massiven Berg an neoplastischen Mastzellen im Knochenmark. Die Pathogenese der SSM ist bunt und komplex. Auch hier gibt es Botenstoffe und manchmal auch eine Mobilisierung und Entsendung von neoplastischen Mastzellen mit sekundärer Absiedlung welche beide zu einem turbulenten Krankheitsverlauf führen können.



Stem Cell Volcano

Overlay painting of a photograph of cultured induced pluripotent stem cells in form of a volcano – inspired by Olympus Mons, the highest volcano in our solar system on Mars. The volcano motif in the stem cell context was employed to underline the fundamental role these volcanos played in the earliest phases of the development of life on our planet.

Stammzell Vulkan

Übermalung einer fotografierten Zellkultur von induzierten pluripotenten Stammzellen in Form eines Vulkans – inspiriert durch Olympus Mons, dem höchsten Vulkan im Sonnensystem auf dem Mars. Das Vulkanmotiv im Stammzellkontext soll die elementare Bedeutung der Vulkane als einen ursprünglichen Ort der Entstehung des Lebens auf der Erde hervorheben.



A1



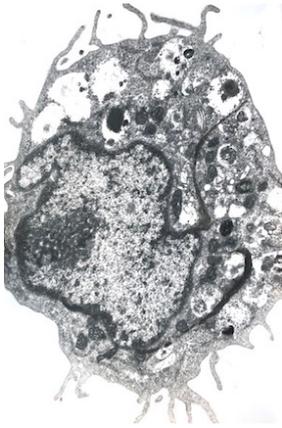
A2

Alice in Wonderland

The literary novel from Lewis Carroll with its mystic episodes, some of them being employed by the Pop Music Culture, was the inspiration for these paintings. A1 shows Alice in front of a mystic animal and A2 is an imagination of the toothless dragon Jabberwocky. In this overlay paintings, the underlying immunohistochemistry stains are derived from two mysterious bone marrow conditions, namely acute mast cell leukemia (A1) and idiopathic bone marrow fibrosis (A2).

Alice im Wunderland

Dieses literarische Märchen von Lewis Carroll mit seinen geheimnisvollen Episoden, die auch von der Popkultur übernommen worden sind, war die Inspiration zu einigen Übermalungen: Da sitzt im Bild A1 Alice vor der Erscheinung eines rätselhaften Tieres, der wie eine „Fata Morgana“ vor ihr erscheint. Im Bild A2 erscheint der zahnlose Drache Jabberwocky. Die zugrundeliegenden Immunhistochemien zeigen zwei bislang rätselhafte Knochenmarksveränderungen, nämlich die akute Mastzell-Leukämie (A1) und die idiopathische Knochenmarksfibrose (A2).



ALA1



ALA2



ALA3

Aladdin's Magic Lamp

Aladdin meets a mysterious magician (ALA1) who instructs him to find a special lamp in a magic cave, the home of the good ghost Dschinn (ALA2). This ghost makes him rich and happy and he gets married to a beautiful daughter of a sultan (ALA3). The painting was performed on electron microscopic images of immature leukocytes in the bone marrow. A detailed subcellular analysis of these cells by electron microscopy in bone marrow disorders is very difficult and time-consuming and only those who will find the magic lamp in the diagnostic cave will be able to arrive at the correct diagnosis.

Aladins Wunderlampe

Aladin begegnet einem geheimnisvollen Zauberer (ALA1), der ihn beauftragt, eine Öllampe in einer magischen Höhle zu finden, in welcher der gute Geist Dschinn wohnt (ALA2). Dieser Geist macht ihn reich und mächtig, und Aladin darf die schöne Sultanstochter heiraten (ALA3). Bemalt wurden elektronenmikroskopische Bilder von unreifen Leukozyten aus dem Knochenmark. Eine eingehende subzelluläre Analyse dieser Zellen gilt bei den Knochenmarksneoplasien noch immer als extrem schwierig und aufwendig, und nur wer in der Höhle dieser Studien auch die Wunderlampe findet, wird zur korrekten Diagnose geführt.



Death in Fiber Robe

In most hematologic neoplasms, marked bone marrow fibrosis (increase in collagen fibers) is associated with a poor prognosis. Many of these patients die from the consecutive severe pancytopenia (lack of all blood cell series). Death may happen suddenly. In this overlay painting we were inspired by a picture of Hieronymus Bosch.

Der Tod im Fasergewand

In den meisten hämatologischen Neoplasien ist eine ausgeprägte Markfibrose (Kollagenfaservermehrung) mit einer schlechten Prognose behaftet. Viele dieser Patienten sterben in der Folge an der konsekutiven schweren Panzytopenie (Blutarmut in allen Zellreihen). Der Tod tritt dann oft plötzlich auf. Die Überarbeitung wurde von einem Bild von Hieronymus Bosch inspiriert.

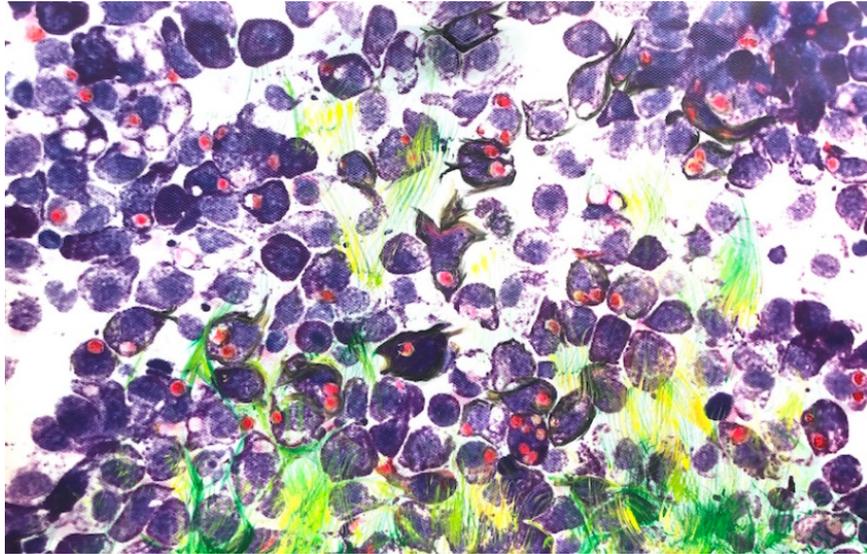


The Owls Series

Owls are often considered mysterious creatures and are often regarded 'symbolic' for wisdom, patience, wealth and/or economic life. Owls live in hidden places and are adjusted optimally to certain biological niches. The Greek version of the Euro coin is decorated by the owl-motif, and the same motif was used already by the ancient Greeks in Athens – a strong indication for the long-term survival of these creatures in our world. In the current overlay paintings, the owl was used as symbol of bone marrow stem cells in the bone marrow stem cell niche. In the normal bone marrow as well as in bone marrow neoplasms, stem cells often behave like owls: these cells are living in hidden places in niches, where they are optimally protected, based on their quiescence and their ability and skills to survive.

Die Eulen Serie

Eulen haben etwas Geheimnisvolles an sich und werden oft mit Geduld, Weisheit, Reichtum und Sparsamkeit in Verbindung gebracht. Eulen leben versteckt und nutzen biologische Nischen aus. Wie auch heute noch auf dem griechischen Euro, war die Eule auch bereits auf den athenischen Silbermünzen im Altertum abgebildet – ein Zeichen für die lange, unveränderliche Präsenz dieser Wesen in unserer Welt. In den vorliegenden Übermalungen sind die Eulen als Metapher für die Stammzellen in der Knochenmarks-Nische dargestellt. Im gesunden Mark wie auch in den Neoplasien verhalten sich Stammzellen 'Eulenartig': sie leben versteckt in Nischen, sind dort optimal und oft im Sparmodus angepasst, und sind klug und reich genug um dauerhaft zu überleben.



Under Water World

Overlay painting of a bone marrow smear in a case of erythrophagocytosis (Giemsa stain). Patients with erythrophagocytosis have a poor prognosis. The cytological picture is often colorful and characterized by signs of cell activation and destruction. In most cases, the etiology remains unknown – in some cases an underlying bone marrow neoplasm is found. The inspiration in this case guided us into the deep sea where the law of eating and being eaten is standard and the biological systems and cascades are complex and largely interconnected.

Unterwasserwelt

Übermalung eines Knochenmarks mit Erythrophagozytose (Giemsa-Färbung). Die Erythrophagozytose ist eine ernste Diagnose mit schlechter Prognose. Das zytologische Bild ist oft bunt und durch Zellaktivierung und Zerstörung gekennzeichnet. Die Pathogenese bleibt zumeist unbekannt – in einem Teil der Fälle findet sich eine zugrundeliegende Knochenmarksneoplasie. Die Inspiration führte hier beim Übermalen in die Unterwasserwelt in der das Gesetz des Fressens und Gefressen-Werdens herrscht und die biologischen Systeme und Kaskaden ebenfalls bunt und sehr interaktiv aufgebaut sind.

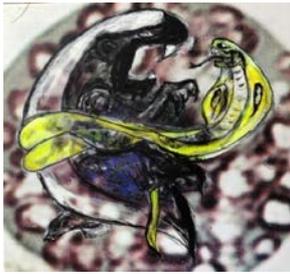


Multifaceted Fish

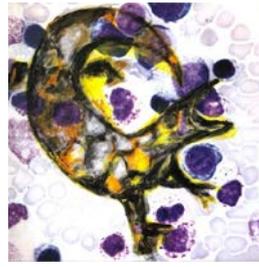
Similar to the multiple types of blood cells, there is also an endless diversity in the colored world of animals. The image shows an overlay painting of a Fish in a cluster of different types of leukocytes in the bone marrow (Giemsa staining). The photography was taken in a case of an unclassifiable myeloid neoplasm with involvement of all myeloid cell lineages, including mast cells, basophils and eosinophilic granulocytes.

Multi-Facetten Fisch

Analog zur Vielfalt der verschiedenen Blutzellen ist auch die Welt der Tiere unendlich bunt. Das Bild zeigt einen phantasievoll eingemalten Fisch in einem Verband von unterschiedlichen Blutzellen im Knochenmark (Giemsa-Färbung). Die Fotografie stammt aus einem Fall einer unklassifizierbaren myeloischen Neoplasie mit Beteiligung aller myeloischer Zellreihen, inklusive der Mastzellen, basophilen Granulozyten und eosinophilen Granulozyten.



LIZ1



LIZ2



LIZ3

Lizard Series

Honey Badger & Cobra (LIZ1), Gila Monster (LIZ2) and Lizard in Cave (LIZ3). The inspiration for this overlay painting came from a lecture held by Stephen Galli in Vienna 2019 (see: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5525434/>). When specific immunoglobulin E (IgE) bound to mast cell and basophils via IgE receptors, recognizes an antigen, a series of complex intra-cellular signalling pathways are initiated, resulting in the release of various vasoactive and pro-inflammatory mediators, such as histamine. At the same time, mast cells also release mast cell proteases which are involved in tissue repair processes. Moreover, mast cell proteases are able to degrade several different animal-derived venoms. This mast cell-dependent anti-venom system works well in the Honey badger, who can resist highly toxic peptide venoms such as the venom of the king cobra as well as venom of the Gila Monster. The Gila Monster also has a glucagon-like peptide (GLP-1) in its saliva, which serves as a drug for the treatment of diabetes mellitus. This lizard also hibernates during wintertime in caves – provided here in form of a Lizard in the cave in the bone marrow niche.

Echsenserie

Honigdachs & Kobra (LIZ1), Gila Krustenechse (Gila Monster) (LIZ2) und Echse in der Höhle (LIZ3). Die Inspiration für diese Bilder kamen aus einem Vortrag von Stephen Galli in Wien (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5525434/>). Wenn spezifisches Immunglobulin E (IgE), welches an Mastzellen und basophilen Granulozyten über den IgE Rezeptor gebunden ist, Antigene (wie z.B. toxische Peptide) erkennt, werden intrazelluläre Signalkaskaden induziert die zur Freisetzung von verschiedenen gefäßaktiven und entzündungsfördernden Mediatoren wie Histamin führen. Zur Freisetzung kommen aber auch Mastzell-Proteasen, welche in der Gewebe-Reparatur zur Geltung kommen. Überdies können diese Proteasen auch diverse tierische Gifte neutralisieren. Beim Honigdachs funktioniert dieser Mastzellproteaseschutz gut. Daher kann dieses Tier extrem giftige Königskobras und auch die in Arizona heimische Gila Krustenechse jagen und verzehren. Die Gila Krustenechse (Gila Monster) hat außerdem ein Glukagon-ähnliches Peptid (GLP-1) im Speichel, das pharmazeutisch zur Behandlung von Diabetes mellitus eingesetzt wird. Das Tier hält einen Winterschlaf – daher auch das Bild von der Echse in der Höhle.

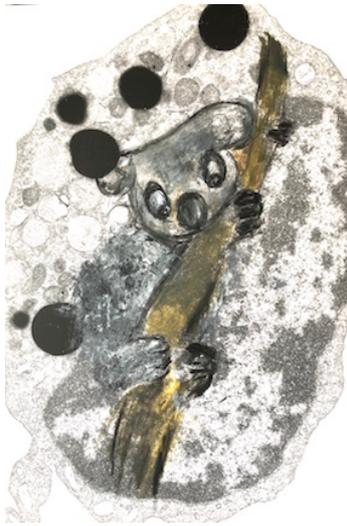


Insect Series

Insect species play an important role in the biology of nature. However, in the context of an allergy, these animals can cause serious problems. In patients with systemic mastocytosis, a concomitant allergy against bee or wasp venom is a relevant finding, as the reaction provoked may be life-threatening (anaphylaxis).

Insektenserie

Die Insekten spielen in der Biologie der Natur eine wesentliche Rolle. Im Kontext mit einer Allergie können sie aber auch zu Plagegeistern werden. In der systemischen Mastozytose ist vor allem eine Allergie auf Wespen- oder Bienen-Gift relevant, da es zu lebensbedrohlichen Reaktionen (Anaphylaxie) kommen kann.



Koala



Eisbär



Panda

Bears Series

A Koala, a Polar Bear and a Panda Bear were painted on electron-microscopic images of human mast cells. In general, the bears are peaceful, shy and rarely seen – after heavy feeding (mast) they disappear in hidden places – or even fall asleep to hibernation in wintertime. Unfortunately, today, only a few bears are living in the wild.

Bären Serie

Je ein Koala, ein Eisbär und ein Pandabär wurden auf dem Hintergrund von elektronenmikroskopischen Aufnahmen von Mastzellen aufgemalt. In der Regel sind die Bären alle friedfertig, scheu und leben versteckt – nach einer reichlichen Mast verschwinden sie im Versteck – oder ziehen sich sogar in den Winterschlaf zurück. Leider gibt es nur mehr wenige Tiere in freier Wildbahn.



Conquest of Land - From Sea to Land

The picture shows the conquest of land during evolution from fish to reptiles and birds. The sea is projected into the nucleus of the cell, and the land is represented by the cytoplasmic compartment of the cell. Similarly, the cytoplasm is the major site of production and processing of most of the complex molecules.

Landerobringung – vom Meer ans Land

Das Bild zeigt die Landerobringung im Rahmen der Evolution von Fischen zu Reptilien und Vögeln. Das Meer als Urheimat wurde in den Zellkern hineinprojiziert. Das Zytoplasma wurde dem Land als neuen Ort der Entwicklung der Arten und Formen zugeordnet. In Analogie dazu erfolgt auch im Zytoplasma der Zelle die eigentliche Entwicklung der höheren Moleküle, Molekülverbände und Botenstoffe.



Adam



Eva



Adam und Eva

Origin of Humans: Adam and Eve in a Stem Cell Context

The creation and evolution of humans is not only subject of religions, but is also a major topic in a variety of scientific theories and studies, including research on human stem cells. The image shows an overlay painting of electron microscopic images representing Adam and Eve. In addition, Adam and Eve are shown as a couple on the background of a culture of induced pluripotent stem cells.

Ursprung der Menschheit: Adam und Eva im Stammzell-Kontext

Die Erschaffung und Entwicklung des Menschen wird nicht nur im religiösen Kontext thematisiert, sondern ist auch Gegenstand von vielen wissenschaftlichen Untersuchungen. Die Stammzellforschung spielt dabei auch eine wichtige Rolle. Übermalungen von je einem elektronenmikroskopischen Bild mit Adam und mit Eva, sowie beide vereint auf einem Zellkultur-Bild von induzierten pluripotenten Stammzellen.



Flower Power

Complementary to visualizing the evolution of animals and humans, these pictures were prepared with the aim to highlight the impact of plants on earth. For animals and humans, these are primarily the plant-derived oxygen and the many other plant-derived substances (for example vitamins or plant-based medicines) we need for survival. During the Corona crisis of 2020 when global and local traffick had to be stopped air pollution and smog-layers faded away instantly. At that time, 'mother nature' recovered and biologically, it made more sense again for the plants to supply us with oxygen.

Flower Power

Ergänzend zu den Themen aus der Evolution von Tier und Mensch wird in diesen Bildern auf die wichtige Bedeutung der Pflanzenwelt auf der Erde hingewiesen. Für die Tiere und Menschen sind das vor allem der aus der Pflanzenwelt stammende Sauerstoff und die vielen anderen pflanzlichen Produkte (wie beispielsweise Vitamine oder Heilstoffe) die wir zum Überleben benötigen. Während der Corona Krise 2020 mussten der globale und lokale Personenverkehr stark reduziert und zum Teil sogar gestoppt werden was zu einer sofortigen Rückbildung der Luftverschmutzung und der Smogglocken führte. Zu dieser Zeit hat sich die Natur also erholt und es macht für die Pflanzenwelt wieder mehr Sinn uns mit Sauerstoff zu versorgen.