

Hochrisiko-Leukämien durch chromosomalen Translokationen des MLL-Gens

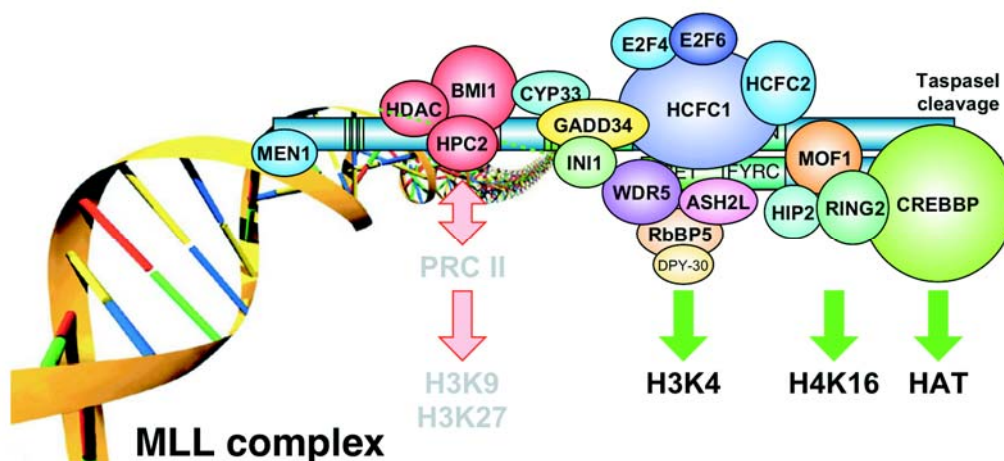
### Onkogene Verwandte

Veränderungen an Chromosomen sind ein typisches Merkmal bösartiger Blut-Erkrankungen. Ungefähr 75 Prozent aller Leukämien und Lymphome beruhen auf chromosomalen Translokationen. Es gibt etwa 280 Gene im menschlichen Genom, die an solchen reziproken Chromosomen-Translokationen beteiligt sind. Ungefähr 20 Prozent von ihnen betreffen das MLL (*mixed lineage leukemia*)-Gen auf Chromosom 11.

Die Ausprägung dieses Gens führt zu Bildung des MLL-Proteinkomplexes. Durch reziproke chromosomale Translokationen des MLL-Gens entstehen zwei neuartige Fusionsgene, die onkogene Varianten des MLL-Proteins darstellen. Diese lösen anschliessend entweder eine Akute Myeloische (AML) oder Akute Lymphoblastische Leukämie (ALL) aus.

Durch die reziproke Fusion des MLL-Gens mit mehr als 60 anderen Genen gehen bestimmte Eigenschaften des MLL-Proteins verloren und es entstehen neuartige Eigenschaften in den beiden resultierenden Fusionsproteinen. Diese führen zur Aktivierung genetischer „Stammzell-Programme“ und Entwicklung von äußerst schlecht therapierbaren Leukämien.

Unsere Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die molekularen Krankheitsmechanismen, die durch MLL-Fusionsproteine ausgelöst werden. Um transkriptionelle Prozesse, Signalwege und globale Genexpression zu studieren, haben wir eine Reihe zellulärer Testsysteme und Tiermodelle entwickelt. Zudem konnten wir die hochmolekularen Proteinkomplexe von MLL-Fusionsproteinen biochemisch reinigen und molekular charakterisieren. Unser langfristiges Ziele ist es, mit Hilfe dieser Erkenntnisse möglicherweise eine Therapie für schwerwiegende Leukämie-Erkrankungen zu entwickeln. Weitere Projekte in unserem Labor beschäftigen sich mit den molekularen Mechanismen, die erst die Entstehung von chromosomaler Translokationen des MLL-Gens erlauben.



Der MLL Proteinkomplex ist für vielfältige Aufgaben in der „Chromatin-Regulation“ notwendig. Durch diese Chromatinkontrolle können in unterschiedlichen Geweben verschiedene Gene in Proteine umgesetzt werden. Die Kombination der vorhandenen Proteine entscheidet über die biologischen Eigenschaften eines Gewebes.



*Rolf Marschalek wurde 1960 in Heidenheim/Brenz geboren. Nach seinem Biologie-Studium an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg hat er sich zunächst mit eukaryonter Transkription und retrotransposablen Elementen beschäftigt. 1992 wurde er Assistenzprofessor am Lehrstuhl für Genetik und initiierte bereits dort seine derzeitigen Forschungsaktivitäten. 2000 erhielt einen Ruf an die Goethe-Universität in Frankfurt. Seit dieser Zeit arbeitet er am Institut für Pharmazeutische Biologie und unterrichtet Pharmaziestudenten. Rolf Marschalek ist verheiratet und hat zwei erwachsene Kinder. Der aktive Sportler sowie seine Frau, die künstlerisch tätig und durch zahlreiche Ausstellungen bekannt ist, haben eine gemeinsame Passion für Italien und die mediterrane Küche.*

### Top-Publikationen

Burmeister T, Meyer C, Schwartz S, Hofmann J, Molkentin M, Kowarz E, Schneider B, Raff T, Reinhardt R, Gökbüget N, Hoelzer D, Thiel E, **Marschalek R** (2009)

The MLL recombinome of adult CD10-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results from the GMALL study group.

*Blood* 113:4011-4015

Metzler M, Staeger MS, Harder L, Mendelova D, Zuna J, Fronkova E, Meyer C, Flohr T, Bednarova D, Harbott J, Langer T, Gesk S, Trka J, Siebert R, Dingermann T, **Marschalek R**, Niemeyer C, Rascher W (2008)

Inv(11)(q21q23) fuses MLL to the Notch co-activator mastermind-like 2 in secondary T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 22:1807-1811

Gaussmann A, Wenger T, Eberle I, Bursen A, Bracharz S, Herr I, Dingermann T, **Marschalek R** (2007)

Combined effects of the two reciprocal t(4; 11) fusion proteins MLL . AF4 and AF4 . MLL confer resistance to apoptosis, cell cycling capacity and growth transformation.

*Oncogene* 26:3352-3363

Meyer C, Schneider B, Jakob S, Strehl S, Attarbaschi A, Schnittger S, Schoch C, Jansen M, Dongen JJM, Boer ML, Pieters R, Ennas MG, Angelucci E, Koehl U, Greil J, Griesinger F, zur Stadt U, Eckert C, Szczepanski T, Niggli FK, Schäfer BW, Kempinski H, Brady HJM, Zuna J, Trka J, Nigro LL, Biondi A, Delabesse E, Macintyre E, Stanulla M, Schrappe M, Haas OA, Burmeister T, Dingermann T, Klingebiel T, **Marschalek R** (2006)

The MLL recombinome of acute leukemias.

*Leukemia* 20:777-784

Meyer C, Schneider B, Reichel M, Angermüller S, Strehl S, Schnittger S, Schoch C, Jansen, MJC, van Dongen JJ, Pieters R, Haas OA, Dingermann T, Klingebiel T, **Marschalek R** (2005)

A new diagnostic tool for the identification of MLL rearrangements including unknown partner genes.

*P Natl Acad Sci USA* 102:449-454