

FORSCHERGRUPPE

Pathologische Genprodukte und ihre Wirkmechanismen

In Frankfurt wurde 2005 eine Forschergruppe mit 8 verschiedenen Teilprojekten etabliert, die von der Deutschen Krebshilfe e.V. finanziell gefördert wird. Die einzelnen Teilprojekte involvieren Wissenschaftler des Georg-Speyer-Hauses, des Uniklinikums, des Blutspendedienstes und des Biozentrums der Goethe-Universität. Aufgabe dieses Forschungsverbundes ist es, grundlegende Mechanismen von verschiedenen hämatologischen Tumorerkrankungen zu erforschen (biochemisch, molekularbiologisch, zellbiologisch und massenspektrometrisch). Diese Erkenntnisse sollen anschließend in translatorische Projekte umgesetzt werden. Erkenntnisse, die in den einzelnen Teilprojekten generiert werden, sollen anschließend im Tiermodell getestet werden (Zentralprojekt). Bislang wurden erfolgreich Mausmodelle für BCR-ABL-, RUNX1-ETO, PML-RARalpha und AF4-MLL-Leukämien des Menschen etabliert. Sie bilden die Grundlage für therapeutische Ansätze, die ebenfalls in einzelnen Teilprojekten verfolgt werden.

Diese tierexperimentellen Ansätze gehen allerdings noch einen Schritt weiter. Dabei geht es um die Häufigkeit der sogenannten „Tumorstammzellen“ in den verschiedenen Leukämieerkrankungen des Menschen. Diese Frage ist eng an die Therapierbarkeit dieser Erkrankungen gekoppelt, denn je häufiger Tumorstammzellen in bestimmten Leukämien vorkommen, umso schlechter ist die therapeutische Bandbreite des behandelnden Kliniklers.

Mit Hilfe von limitierenden Verdünnungsexperimenten kann die Frequenz der Tumorstammzellen bestimmt werden. Aus diesen Experimenten lassen sich wichtige Rückschlüsse für die Therapie am Menschen ziehen. Weiterhin können diese Tumorstammzellen gereinigt und molekular und immunophänotypisch charakterisiert werden. Auch hier bietet sich ein neues Tool für die Behandlung der menschlichen Leukämieerkrankungen an, denn eine gezielte Eliminierung dieser Tumorstammzellen im Patienten würde die derzeitigen Behandlungsmethoden möglicherweise revolutionieren.

Dieses Verbundprojekt wird – mit nun 9 Teilprojekten - noch bis Ende 2011 von der Deutschen Krebshilfe e.V. gefördert.

RESEARCH GROUP

Pathological gene products and their disease mechanisms

An integrated research group was founded in 2005 and comprises 8 different scientific projects, funded by the German Cancer Aid e.V. The research projects involve scientists located at the Georg-Speyer-Haus, Medical departments, the blood bank and the biocenter of the Frankfurt University. The aim of the research group is to identify and study basic cancer mechanisms in different human leukemias and lymphomas by using biochemical and molecular experiments, cell biology experiments and mass spectrometry. Results obtained in these studies will be translated into new therapeutic options and will be tested in animal model systems established by a central core unit. The successful establishment of different leukemic mouse models was already obtained by using the BCR-ABL, RUNX1-ETO, PML-RARalpha und AF4-MLL fusion genes that are prototypic for different leukemia entities in the human system. These animal models can be used to develop and test novel therapeutic concepts.

These animal model offers also the interesting possibility to investigate tumor stem cells. The frequency of tumor stem cells in different leukemia entities is strictly coupled to questions concerning the cure rates of different cancers. The more tumor stem cells are present, the worse is the outcome of a patient. It also limits treatment options of clinicians when treating a given type of leukemia.

By using limited dilution assays in combination with mouse transplantation experiments, the frequency of tumor stem cells can be estimated. From the results of these experiments, important conclusion can be drawn for the human disease. Moreover, different tumor stem cells can be phenotyped and analyzed by molecular techniques. The results of these studies will presumably allow to identify such cells in human patients. A depletion of these tumor stem cells in human leukemia patients may be a novel tool to revolutionize the treatment of certain human cancer.

This research project will be – now with 9 subprojects – funded until the end of 2011 from the German Cancer Aid e.V.

LITERATUR / REFERENCES

- Wichmann C, Chen L, Heinrich M, Baus D, Pfitzner E, Zörnig M, Ottmann OG, Grez M (2007). Targeting the oligomerization domain of ETO interferes with RUNX1/ETO oncogenic activity in t(8;21)-positive leukemic cells. *Cancer Res* **67**, 2280-2289.
- Engels K, Knauer SK, Loibl S, Fetz V, Harter P, Schweitzer A, Fisseler-Eckhoff A, Kommos F, Hanker L, Nekljudova V, Hermanns I, Kleinert H, Mann W, du Bois A, Stauber RH (2008). NO signaling confers cytoprotectivity through the survivin network in ovarian carcinomas. *Cancer Res* **68**, 5159-5166.
- 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.
- Jaganathan BG, Ruester B, Dressel L, Stein S, Grez M, Seifried E, Henschler R (2007). Rho inhibition induces migration of mesenchymal stromal cells. *Stem Cells* **25**, 1966-1974.
- Beissert T, Hundertmark A, Kaburova V, Travaglini L, Mian AA, Nervi C, Ruthardt M (2008). Targeting of the N-terminal coiled coil oligomerization interface by a helix-2 peptide inhibits unmutated and imatinib-resistant BCR/ABL. *Int J Cancer* **122**, 2744-2752.
- Brune V, Tiacci E, Pfeil I, Döring C, Eckerle S, van Noesel CJ, Klapper W, Falini B, von Heydebreck A, Metzler D, Bräuninger A, Hansmann ML, Küppers R (2008). Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med* **205**, 2251-2268.
- Puccetti E, Zheng X, Brambilla D, Seshire A, Beissert T, Boehrer S, Nürnberger H, Hoelzer D, Ottmann OG, Nervi C, Ruthardt M (2005). The integrity of the charged pocket in the BTB/POZ domain is essential for the phenotype induced by the leukemia-associated t(11;17) fusion protein PLZF/RARalpha. *Cancer Res* **65**, 6080-6088.

KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Rolf Marschalek (Sprecher)

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie
Institut für Pharmazeutische Biologie / ZAFES / DCAL
Max-von-Laue-Strasse 9
D-60438 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 798-29647
Fax: ++49 (0)69 798-29662
E-Mail: Rolf.Marschalek@em.uni-frankfurt.de
<http://www.translocations.uni-frankfurt.de/>

VMK
Verlag für Marketing
und Kommunikation
GmbH & Co. KG



VMK
Druckerei GmbH

**Ihre Partner rund
um Publikation
und Druck**



Verlag

Faberstrasse 17
67590 Monsheim
P: +49.6243.909-0
F: +49.6243.909-400
E: info@vmk-verlag.de
www.vmk-verlag.de

Druckerei

Faberstrasse 17
67590 Monsheim
P: +49.6243.909-110
F: +49.6243.909-100
E: info@vmk-druckerei.de
www.vmk-druckerei.de

