

## DIAGNOSTIKZENTRUM FÜR AKUTE LEUKÄMIE

## Chromosomale Translokationen des MLL Gens und Akute Leukämie

Leukämie-Erkrankungen werden sehr häufig durch spezifische chromosomale Translokationen ausgelöst. Dabei spielen chromosomale Translokationen des menschlichen MLL Gens eine wichtige Rolle. Das MLL Gen kann mit bis zu 64 verschiedenen anderen Genen unseres Genoms rekombiniert werden. In allen Fällen entsteht daraus eine Akute Leukämie (AML oder ALL). Das Diagnostikzentrum für Akute Leukämie (DCAL) in Frankfurt versucht diese vielen verschiedenen Translokationen des MLL Gens mit einer neuentwickelten Technik in den Biopsieproben von Leukämie-Patienten zu identifizieren. In den letzten 5 Jahren konnten so bereits 20 der 64 MLL Fusionen in Frankfurt entdeckt werden. Die Biopsieproben werden dazu von grossen Leukämie-Zentren, Studienzentralen aus ganz Europa und einigen außereuropäischen Zentren zu uns nach Frankfurt geschickt, um die entsprechende MLL Translokation in den Patientenzellen zu identifizieren. Unsere Technik verwendet dazu die genomische DNA aus wenigen Blutstropfen dieser Leukämiepatienten. Das reicht in der Regel aus, um eine entsprechende Translokation des MLL Gens aufzuklären. Durch unsere Methode werden patientenspezifische DNA Sequenzen generiert, die nur in den Leukämiezellen des jeweiligen Patienten vorkommen, nicht aber in den gesunden Zellen des Patienten. Mit Hilfe dieser DNA-Sequenzen kann man anschließend die verbliebenen Tumorzellen durch quantitative PCR-Techniken aufspüren, und somit den Behandlungserfolg beobachten („minimale Resterkrankung“). Dadurch wird frühzeitig erkennbar, ob und wie gut ein Patient auf die jeweilige Therapie anspricht, bzw. es können weitere therapeutische Maßnahmen ergriffen werden, falls ein Rückfall auftritt. Damit kann das Frankfurter DCAL in einem Europa-weiten Netzwerk einen wesentlichen Beitrag für eine Risiko-adaptierte und optimale Behandlung von Leukämie-Patienten leisten.

## DIAGNOSTIC CENTER OF ACUTE LEUKEMIA

## Chromosomal translocations of the MLL gene and Acute Leukemia

Leukemic diseases were mainly caused by specific chromosomal translocations. In that respect, the human MLL gene play an important role. The human MLL gene is frequently involved in chromosomal translocation, and so far, about 64 different genes of our genome were identified to be involved in reciprocal translocations to the MLL gene. In all cases, such chromosomal translocations result in the development of an Acute Leukemia. The Diagnostic Center of Acute Leukemia (DCAL) in Frankfurt identifies chromosomal translocations involving the human MLL gene, by applying a technique that has been developed at the Frankfurt University. In the past 5 years 20 out of 64 MLL fusions were discovered in Frankfurt. For the purpose of our studies, biopsy material collected at major european leukemia centers, leukemia study groups or centers located outside of Europe is forwarded to us in order to identify those individual rearrangements of the MLL gene. This type of analysis can be done with isolated genomic DNA obtained from only a few blood drops of a given patient. This is quite enough to identify and diagnose the corresponding MLL translocation. Moreover, the applied technique generates patient-specific DNA sequences that occur only in the leukemic cells of a given patient, but were absent in normal cells of the same patient. With the help of these tumor-specific DNA sequences, investigators at those centers are able to monitor the frequency of residual tumor cells („minimal residual disease“) in the patient during and after treatment, and thus, enable investigators to monitor treatment response or failure. If treatment failure occurs, specific fall-back options can be used at the time of relapse, with the aim to generate a better outcome for those leukemia patients. By offering this specialized service in a european-wide setting, the Frankfurt DCAL is providing an essential tool for risk-adapted treatment of acute leukemia patients.



## LITERATUR / REFERENCES

Meyer C, Schneider B, Reichel M, Angermueller S, Strehl S, Schnittger S, Schoch C, Jansen MWJC, van Dongen JJ, Pieters R, Haas OA, Dinger T, Klingebiel T, Marschalek R. (2005). Diagnostic tool for the identification of MLL rearrangements including unknown partner genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**, 449-454.

Meyer C, Schneider B, Jakob S, Strehl S, Schnittger S, Schoch C, Jansen MWJC, van Dongen JJM, den 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, Kempki H, Brady HJM, Trka J, Lo Nigro L, Biondi A, Delabesse E, Macintyre E, Stanulla M, Schrappe M, Haas OA, Burmeister T, Dinger T, Klingebiel T, Marschalek R. (2006). The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* **20**, 777-784.

Burmeister T, Marschalek R, Schneider B, Meyer C, Gökbüget N, Schwartz S, Hoelzer D, Thiel E. (2006). Monitoring minimal residual disease by quantification of genomic chromosomal breakpoint sequences in acute leukemias with MLL aberrations. *Leukemia* **20**, 451-457.

Meyer C, Eric E, Hofmann J, Renneville A, Zuna J, Trka J, Ben Abdelali R, Macintyre E, De Braekeleer E, De Braekeleer M, Delabesse E, Pombo de Oliveira M, Cavé H, Clappier E, van Dongen JJM, Balgobind BV, van den Heuvel-Eibrink MM, Beverloo HB, Panzer-Grümayer R, Teigler-Schlegel A, Harbott J, Kjeldsen E, Schnittger S, Koehl U, Gruhn B, Heidenreich O, Chan LC, Yip SF, Krzywinski M, Eckert C, Mörice A, Schrappe M, Alonso CN, Schäfer BW, Krauter J, Lee DA, zur Stadt U, Te Kronnie G, Sutton R, Izraeli S, Trakhtenbrot L, Lo Nigro L, Tsaur G, Fechina L, Szczepański T, Strehl S, Ilencikova D, Molkenin M, Burmeister T, Dinger T, Klingebiel T, Marschalek R. New insights to the MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* in press.

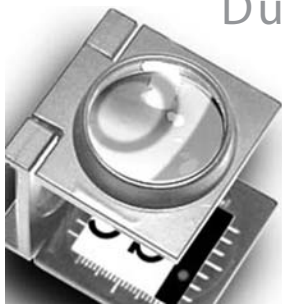
## KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Rolf Marschalek

Fachbereich Biochemie, Chemie und Pharmazie  
Institut für Pharmazeutische Biologie / ZAFES / DCAL  
Max-von-Laue-Str. 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](mailto:Rolf.Marschalek@em.uni-frankfurt.de)  
<http://web.uni-frankfurt.de/fb14/dcal>

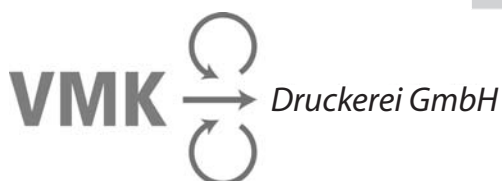
Wir haben den  
Durchblick!



Sie erwarten

- KOMPETENZ
- ZUVERLÄSSIGKEIT
- INNOVATION...

...BEI UNS FINDEN SIE ALLES  
Hand in Hand mit unseren Kunden



Faberstraße 17 · 67590 Monsheim  
Tel.: 06243 / 909-110 · Fax: 909-100  
[info@vmk-druckerei.de](mailto:info@vmk-druckerei.de)  
[www.vmk-druckerei.de](http://www.vmk-druckerei.de)