

Daniel Bernhard Ludwig Lipka

Dr. med.

Molekulargenetische Charakterisierung der kritischen Deletionsregion bei myeloischen Leukämien in den chromosomalen Banden 7q22-q31.1.

Geboren am 09.04.1976

Reifeprüfung am 20.06.1995 in Rimbach

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1995 bis WS 2001/2001

Physikum am 09.09.1997 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg und Madrid

Staatsexamen am 15.05.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. K. Döhner

Der Verlust von Chromosom 7 (-7) oder die Deletion seines langen Arms (7q-) zählen zu den häufigsten rekurrenten Aberrationen bei myeloischen Leukämien. Diese Aberrationen sind sowohl mit de novo oder sekundär entstandenen Leukämien als auch mit konstitutionellen Erkrankungen der Myelopoese assoziiert. Der rekurrente Verlust von chromosomalem Material lässt vermuten, dass in dieser Deletionsregion pathogenetisch relevante Gene kartieren. Mit Hilfe von FISH- und LOH-Studien konnte eine so genannte kritische Konsensusdeletionsregion von ca. 2-3 Mb Größe in den chromosomalen Banden 7q22-q31.1 identifiziert werden. Dort werden ein oder mehrere Tumorsuppressorgene vermutet.

Ziel dieser Arbeit war die molekulare Charakterisierung dieser Konsensusdeletionsregion sowie die Identifizierung von potentiellen Kandidatengenen. Anhand einer physikalischen Karte aus YAC-, BAC-, PAC- und Cosmid-Klonen wurde eine Transkriptionskarte der kritischen Region erstellt. Hierbei konnten drei bereits bekannte Gene –*RELN*, *ORC5L*, und *SRPK2*– der kritischen Region zugeordnet und genau kartiert werden. Des Weiteren gelang die Identifizierung und Kartierung eines neuen, bislang unbekanntes Gens. Dieses Gen, *MLL5*, kodiert für eine mRNA von 7139 bp und weist ein offenes Leseraster von 5577 bp auf. Es zeigt eine Homologie zu dem bekannten Onkogen *MLL* (auch: *HRX*, *ALL1*), das in der

chromosomalen Bande 11q23 kartiert und häufig bei AML und ALL alteriert ist. Diese Homologie ist durch zwei Sequenzmotive bedingt, einen sog. PHD-Finger und eine SET-Domäne, die DNA-Bindung und Protein-Protein-Interaktion vermitteln. Zudem wurde mittels Datenbankanalysen ein homologes Gen in der Maus identifiziert. Es repräsentiert 78 % des humanen *MLL5*-Gens mit einer Basenpaarhomologie von 88,5 %.

Das *MLL5*-Gen ist ein neues potentiell Kandidatengen bei myeloischen Leukämien. Die pathogenetische Relevanz dieses Gens wird gegenwärtig mittels Mutationsanalysen an Patienten mit myeloischen Leukämien und 7q-Aberrationen untersucht. Des Weiteren wird an der Etablierung eines Mausmodells gearbeitet, von dem man sich weiterführende Hinweise auf die physiologische Funktion und den Pathomechanismus des *MLL5*-Gens verspricht.