

» Wenn
der Europäer
Recht hat,
bin ich
erledigt«

Warum es bei
wissenschaftlichen
Kontroversen nicht
nur um Fakten geht

von Anne Hardy

MLL Gen

Wissenschaft findet nicht nur im Labor statt. Sie ist eingebettet in ein soziales und wirtschaftliches Gefüge. Dieses kommt besonders dann zum Ausdruck, wenn Kontroversen über die Interpretation von Experimenten entstehen. Ein Beispiel dafür ist Prof. Dr. Rolf Marschaleks Theorie zur Entstehung bestimmter Leukämien. Der Frankfurter Forscher hält die über viele Jahre als richtig akzeptierte Theorie seiner bekannten amerikanischen Kollegin Janet Rowley für zu eng gefasst – und macht sich damit in der Fachwelt jenseits des Atlantiks nicht nur Freunde.

Wenn Rolf Marschalek auf eine Tagung zur Leukämieforschung in Europa fährt, kennt und würdigt ihn jeder. »Ich bin eine honorige Person«, schmunzelt der 54-jährige, der nicht die geringsten Anzeichen von Starallüren hat. Tagungen in den USA besucht er dagegen nicht, denn »von den amerikanischen Kollegen werde ich wegen meiner Arbeiten zur Entstehung akuter Lymphatischer Leukämien geteert und gefedert«, sagt er. Seine Theorie widerspricht der in den USA vorherrschenden Lehrmeinung. Dort ist sie richtungsweisend für das Design von Wirkstoffen zur Behandlung von Leukämie. Und weil inzwischen große Summen investiert worden sind, fiel es den amerikanischen Kollegen schwer zuzugeben, dass sie etwas übersehen haben, was Marschalek entdeckt hat. »Mancher wird sich denken: Wenn der Europäer recht hat, bin ich erledigt«, bedauert er.

Es sieht fast so aus, als lebte die in Europa einflussreiche »Frankfurter Schule«, wie sie Marschalek nennt, neben der amerikanischen Schule her. Man geht sich aus dem Weg, auch in Fach-Journals. Eine Publikation in der angesehenen amerikanischen Fachzeitschrift »Cell« unterzubringen, ist für Marschalek und seine Mitstreiter schwierig. Stattdessen publiziert er in dem europäischen Top-Journal der Hämatologie »Leukemia«. Die Editorin kennt ihn inzwischen als einen grundsoliden, sorgfältigen Wissenschaftler. Aber immer wieder muss Marschalek auch erleben, dass die Editoren anderer Fachzeitschriften seine Arbeit anzweifeln oder behaupten: »Das kann nicht sein«.

Einer einflussreichen Forscherin widerspricht man nicht

Warum etwas nicht sein kann, obwohl es dafür nachprüfbar experimentelle Belege gibt, hängt in diesem Fall damit zusammen, dass die ein-

flussreiche amerikanische Hämatologin Janet D. Rowley es vor etwa 40 Jahren behauptet hat. Einflussreich war Rowley deshalb, weil sie als erste Wissenschaftlerin eine genetische Ursache für die Entstehung von Leukämien fand. 1972 konnte sie nachweisen, dass das Philadelphia-Chromosom, das bei 95 Prozent der Menschen mit einer chronischen myeloischen Leukämie auftritt, durch eine Gen-Translokation entsteht – ein Fehler, der bei der Zellteilung passiert: Chromosomen brechen, und bei der Reparatur werden die Bruchteile falsch zusammen gesetzt. Beim Philadelphia-Chromosom ist beispielsweise der Hauptteil des langen Arms von Chromosom 9 an Chromosom 22 geheftet und umgekehrt.

Gen-Translokationen können Krebs auslösen, weil sie Gene in Nachbarschaft zueinander bringen, die vorher auf verschiedenen Chromoso-



1 Die amerikanische Hämatologin Janet D. Rowley war in der Leukämieforschung äußerst einflussreich. Vor 40 Jahren zeigte sie, dass das Philadelphia-Chromosom durch eine Gentranslokation entsteht. Im Jahr 1992 postulierte sie, dass MLL-Translokationen stets zur Bildung von »MLL-X Fusionsproteinen« führen, die allein für die Entstehung von Akuten Leukämien (ALL oder AML) verantwortlich sein müssen.

men waren. Wenn diese nun gemeinsam abgelesen werden, können neue Proteine entstehen, welche die Regulation in der Zelle aus dem Gleichgewicht bringen. Im Fall des Philadelphia-Chromosoms geschieht das Unheil durch das Zusammenwirken des Gens Bcr auf dem Chromosom 22 mit dem Gen Abl auf dem Chromosom 9. Statt der Abl-Kinase, einem Enzym, entsteht nun ein fusioniertes Protein, BCR-ABL, das zu einer unkontrollierten Vermehrung der weißen Blutkörperchen führt. Das erkannte Janet Rowley in ihren grundlegenden Arbeiten. Die Forschung suchte daraufhin nach einem Wirkstoff, der das verhängnisvolle BCR-ABL gezielt hemmt. Der Erfolg kam 2001 mit dem Medikament Imatinib. Bei mehr als 95 Prozent der Patienten kann die unkontrollierte Zellteilung damit gehemmt und eine Normalisierung des Blutbildes erreicht werden.

der Entdeckung der MLL-X-Translokationen erfuhr. Es war das Jahr, in dem sein Doktorvater Theo Dingermann an die Goethe-Universität wechselte. Dessen Nachfolger, Georg Fey, kam mit der Neuigkeit frisch aus den USA. Mit Marschalek zusammen klärte er in den nächsten Jahren die Genstruktur von MLL-X-Translokationen auf. Damit war eine Basis für die Diagnostik dieser Gruppe von Leukämien geschaffen. »Ich hatte das Glück, mit meiner Arbeit als Postdoc einen riesengroßen Fußabdruck zu hinterlassen«, sagt Marschalek rückblickend.

Als Marschalek anfang, nach den Leukämie auslösenden Fusionsproteinen zu suchen, zog er nicht nur das MLL-X in Betracht, sondern auch sein Gegenstück, das X-MLL. Zunächst sah es so aus, als lägen die amerikanischen Anhänger Janet Rowleys richtig. Sie konnten in drei Fällen zeigen, dass bestimmte Translokationen auf dem Chro-



2 Dr. Claus Meyer (links) und Prof. Dr. Rolf Marschalek sind Experten beim Aufspüren verschiedenster Gentranslokationen für Leukämien. Am Frankfurter Diagnostikzentrum für akute Leukämie entdeckten sie rund 40 neue Krebsgene.

1992 wurden weitere Gen-Translokationen entdeckt, die als »mixed lineage leukemia«, kurz MLL, bezeichnet wurden, weil ein Bruchstück von Chromosom 11 mit bis zu 80 verschiedenen anderen Chromosomen-Bruchstücken ausgetauscht werden kann. Man bezeichnet diese Gruppe von Translokationen als MLL-X, wobei das X für eines der 80 Bruchstücke steht. Die Frage ist nun, ob die Fehlregulation in der Zelle, die zur Leukämie führt, von dem veränderten Chromosom 11 ausgeht (MLL-X) oder von seinem Gegenstück, an den sich das abgebrochene Stück von Chromosom 11 angelagert hat (X-MLL).

Wer unbefangen ist, kann Neues entdecken

Janet Rowley war der Meinung, nur das MLL-X sei krebsauslösend. Und ihre Meinung hatte Gewicht. Jedenfalls bei den amerikanischen Wissenschaftlern. Rolf Marschalek, der 1992 als Postdoktorand an der Universität Erlangen arbeitete, war jedoch vollkommen unbefangen, als er von

mosom 11 (MLL-AF9, MLL-ENL und MLL-AF10) eine Leukämie verursachten. Wenn man die Gene, die durch die Fusion hochreguliert wurden (HOXA, Meis1), in Mäuse einschleuste, vermehrten sich deren weiße Blutzellen unkontrolliert. Doch bei einer weiteren Kombination, MLL-AF4, erkrankten die Mäuse nicht. Für Marschalek war das eine Bestätigung seiner Vermutung, dass in Wirklichkeit die reziproke Translokation, AF4-MLL, krebsauslösend ist. Der Nachweis gelang ihm 2007 – zunächst *in vitro*. Zudem konnte er zeigen, dass bei allen Patienten auch das X-MLL vorhanden ist. Diese Erkenntnis wurde bereits einen Tag, nachdem er seine Publikation bei der Zeitschrift *Leukemia* eingereicht hatte, editoriiell akzeptiert – ohne Review Prozess. Den Editoren war sofort klar, dass diese Entdeckung die herrschende Lehrmeinung infrage stellte.

Marschalek war zu diesem Zeitpunkt bereits sieben Jahren in Frankfurt, wo er ein für seine Ideen aufgeschlossenes Umfeld fand. Besonders fruchtbar war die Zusammenarbeit mit seinem

Doktoranden Claus Meyer, der bis heute von den möglichen MLL-X Translokationen etwa 40 neue entdeckt hat. Meyer entwickelte ein besonders effizientes Verfahren zur Erkennung der Translokationen, das 2005 die Eröffnung des Diagnostikzentrums für Akute Leukämie (DCAL) nach sich zog. Es erhält aus aller Welt Blutproben von Leukämien, deren Ursache mit den gängigen Verfahren nicht diagnostiziert werden können. »Mit den Routineverfahren sucht man nur nach den drei bis vier häufigsten Varianten«, erklärt Marschalek. Alle komplizierteren Fälle kommen nach Frankfurt. »Claus Meyer legt mit seiner Arbeit einen Grundstein, vom dem die Forschung in den nächsten Jahrzehnten noch zehren wird«, prognostiziert Marschalek.

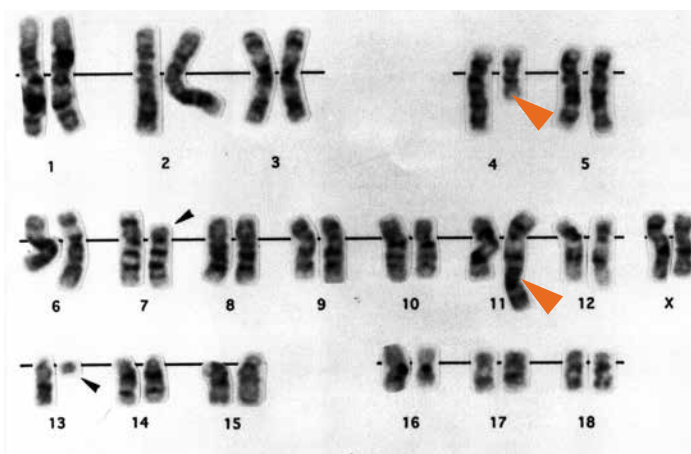
Diagnostik weitet den Blick für Komplexität

Das DCAL entstand in enger Kooperation mit dem Klinikum. Auch dort stieß Marschalek mit seiner Theorie auf offene Ohren. Sein Kollege Martin Ruthardt aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie von Prof. Hubert Serve kam auf Janet Rowleys Theorie über die Entstehung von Leukämien bei Patienten mit dem Philadelphia-Chromosom zurück. 2009 konnte er zeigen, dass die Grande Dame sich geirrt hatte: Nicht nur das Fusionsprotein BCR-ABL ist krebserregend, sondern auch das reziproke Protein ABL-BCR. »Dass wir in Frankfurt einen weiteren Blick entwickelt haben und komplexere genetische Veränderungen als krebserregend in Betracht ziehen, ist durch unser Engagement in der Diagnostik gefördert worden«, erklärt er.

2010 konnten Marschalek und sein Team dann auch nachweisen, dass die AF4-MLL-Translokation Leukämien in der Maus verursacht – auch in Abwesenheit des MLL-AF4 Proteins. »Das war ein Meilenstein in der Leukämieforschung«, urteilt Marschalek, »aber die Erkenntnis setzt sich nur langsam in den Köpfen durch«. 2011 konnte die Gruppe dann auch den Pathomechanismus des Fusionsproteins entschlüsseln. Es ist ein komplizierter Mechanismus, der im Wesentlichen die Zelle deprogrammiert, weil das Fusionsprotein wahllos alle Transkriptionsprozesse in der Zelle anschiebt. Im letzten Jahr hat sich ein Kollege aus Großbritannien der Frankfurter Sichtweise angeschlossen. Inzwischen breitet sich die Erkenntnis auch über das Festland hinaus auf die britischen Inseln aus. 2013 hat ein Kollege aus England die Ergebnisse Marschaleks durch eigene Experimente bestätigt.

Die Kontroverse könnte Patienten gefährden

Dass die amerikanische Theorie weiterhin einen großen Einfluss auf die Wirkstoffforschung hat, erfüllt den Frankfurter Genetiker mit Sorge. Als die Pharmafirma Epizyme im vergangenen Jahr in der ersten Ausgabe der Zeitschrift »Blood«



über die Entwicklung eines Inhibitors für Fusionsproteine bei MLL-X-Leukämien berichtete, schrieb er einen langen Brief an den Herausgeber. Er befürchtet schwere Nebenwirkungen der Therapie, weil das Enzym auf alle schnell proliferierenden Zellen wirkt, insbesondere die Nervenzellen in der Gehirnrinde, die für Denken, Lernen und Erinnern zuständig sind. »Ein möglicher Effekt auf normales Gewebe wurde in dem etablierten *in vivo*-Transplantationsmodell an Ratten jedoch nicht untersucht. Alternativ dazu hätte eine längere Beobachtungszeit der behandelten Ratten dazu beitragen können, einige der kritischen Punkte bei der Verwendung von DOT1L-Inhibitoren zu klären«, schrieb er. Der Herausgeber ließ ihn die Stellungnahme noch zweimal umschreiben und auf die Hälfte des Umfangs kürzen. In der gedruckten Fassung sind diese beiden Sätze unter den Tisch gefallen. Übrig geblieben ist von seiner Kritik, dass auch die blutbildenden Stammzellen durch die Therapie mit dem neuen Inhibitor angegriffen werden könnten.

Wie wissenschaftliche Kontroversen gelöst werden, dazu hat die Wissenschaftstheorie verschiedenste Szenarien entwickelt. Eines davon ist der Tod von einem der beiden Kontrahenten. Aber obwohl Janet Rowley 2013 im Alter von 88 Jahren starb, ist ihr wissenschaftliches Erbe in den USA noch einflussreich. Bis sich die Frankfurter Theorie auch jenseits des Atlantiks etabliert, werden nach Einschätzung von Rolf Marschalek noch weitere zehn Jahre vergehen. ●

3 Ein typisches Karyogramm einer Leukämiezelle mit einer chromosomalen Translokation $t(4;11)(q21;q23)$. Diese Form der Leukämie ist die häufigste MLL-Translokation und wird predominant bei Säuglings-Leukämien diagnostiziert. Diese Erkrankung ist als Hochrisiko-Leukämie klassifiziert.

Dr. Anne Hardy

Dr. Anne Hardy, 49, ist Redakteurin von Forschung Frankfurt. Wissenschaftliche Kontroversen untersuchte sie im Rahmen ihrer Dissertation in Wissenschaftsgeschichte.

hardy@pvw.uni-frankfurt.de