Tony Gutschner

Jahrgang 1983. 2003–2008 Biochemiestudium, Universität Halle/Saale, dort 2008 Diplomarbeit. 2008–2012 Promotion bei Dr. S. Diederichs, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg und Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, PhD-Stipendium

DKFZ. 2012–2013 Postdoktorand und Untergruppenleiter bei Dr. S. Diederichs. Seit 2013 Postdoktorand bei Prof. Dr. L. Chin, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA.

DOI: 10.1007/s12268-013-0372-3

© Springer-Verlag 2013

■ Das haploide humane Genom besteht aus drei Milliarden Basenpaaren, von denen lediglich zwei Prozent die Information für den Aufbau von Proteinen enthalten. Im Gegensatz dazu werden ca. 70 bis 90 Prozent des Genoms in RNA transkribiert. Somit repräsentieren nicht-(Protein-)codierende RNAs (ncRNAs) bzw. nicht-codierende Gene die dominante Klasse. Lange Zeit wurde dieser Anteil des Genoms als *junk-DNA* oder *transcriptional noise* angesehen. Neuere Forschungsergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass ncRNAs eine funktionell relevante Klasse von Genen darstellen, die bei humanen Erkrankungen, insbesondere Krebs, eine

Elisabeth-Gateff-Preis der GfG 2013

Lange, nicht-codierende RNAs und Krebs

TONY GUTSCHNER

DEPARTMENT OF GENOMIC MEDICINE, UT M. D. ANDERSON CANCER CENTER, HOUSTON, TX, USA

wichtige Rolle spielen [1]. Viele ncRNAs zeigen eine hohe Gewebsspezifität und sind in organspezifische Tumorerkrankungen involviert [2]. Andere ncRNAs zeigen eine ubiquitäre Expression, spielen eine wichtige Rolle in diversen Tumorarten und bei generellen Tumorprozessen wie beispielsweise der Metastasierung.

Zur letzteren Kategorie zählt die lange ncRNA *MALAT1*. Es handelt es sich hierbei um eine sehr konservierte und abundante RNA, welche bei diversen Tumorerkrankungen eine erhöhte Expression aufweist [3]. *MALAT1* wurde ursprünglich im Lungenkrebs entdeckt, und eine hohe Expression von *MALAT1* korreliert mit einer schlechten Überlebensprognose sowie einem erhöhten Risiko für die Bildung von Metastasen. Die grundlegende Frage war für lange Zeit, ob *MALAT1* hierbei lediglich ein prognostischer Marker ist oder ob *MALAT1* tatsächlich aktiv an der Regulation der Krebsmetastasierung beteiligt ist. Die Entwicklung einer neuen Methode zum Ausschalten humaner Gene ermöglichte hier genauere Einblicke in die zelluläre Funktion von *MALAT1* (Abb. 1). Durch die gezielte, genomische Integration von RNA-destabilisierenden Elementen mittels Zinkfinger-nukleasen in humanen Lungenkrebszellen wurde die intrazelluläre Expression von *MALAT1* um mehr als das Tausendfache reduziert [4]. Die so hergestellten isogenen *MALAT1*-Knock-out-Zellen weisen eine verringerte Motilität auf und bilden signifikant weniger Metastasen *in vivo* [5]. *MALAT1* kontrolliert dabei als nukleäre RNA die Expression weiterer Metastasen-relevanter Gene und fungiert so als aktiver Regulator der Lungenkrebsmetastasierung. Bemerkenswerterweise lässt sich durch Antisense-Oligonukleotide eine Reduktion von *MALAT1* in primären, subkutanen Tumoren erreichen, was die Bildung von Lungenmetastasen im murinen Tumor-

modell drastisch reduziert [5]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Reduktion von *MALAT1* als präventive Maßnahme zur Verhinderung von Metastasen das Überleben von Lungenkrebspatienten verlängern könnte. In diesem Zusammenhang ist wichtig, dass ein Fehlen von *MALAT1* keinen Einfluss auf die normale Entwicklung oder das Überleben gesunder Zellen hat, wie im Maus-Knock-out-Modell gezeigt werden konnte [6].

Das Beispiel *MALAT1* verdeutlicht eindrucksvoll die funktionelle und klinische Relevanz der „dunklen Seite“ des humanen Genoms. Zukünftige Studien an nicht-codierenden RNAs werden neue Therapieansätze aufzeigen und zur Behandlung von Krebs beitragen. ■

Literatur

- [1] Gutschner T, Diederichs S (2012) The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 9:703–719
- [2] Hämmerle M, Gutschner T, Uckelmann H et al. (2013) Post-transcriptional destabilization of the liver-specific long non-coding RNA *HULC* by the IGF2 mRNA-binding protein 1 (IGF2BP1). *Hepatology*, doi: 10.1002/hep.26537
- [3] Gutschner T, Hämmerle M, Diederichs S (2013) *MALAT1* – a paradigm for long noncoding RNA function in cancer. *J Mol Med* 91:791–801
- [4] Gutschner T, Baas M, Diederichs S (2011) Noncoding RNA gene silencing through genomic integration of RNA destabilizing elements using zinc finger nucleases. *Genome Res* 21:1944–1954
- [5] Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M et al. (2013) The noncoding RNA *MALAT1* is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer Res* 73:1180–1189
- [6] Eißmann M, Gutschner T, Hämmerle M et al. (2012) Loss of the abundant nuclear non-coding RNA *MALAT1* is compatible with life and development. *RNA Biol* 9:1076–1087

Korrespondenzadresse:

Dr. Tony Gutschner
Department of Genomic Medicine
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center
1901 East Road, 4SCR6.1314
Houston 77054, TX, USA
Tel.: +1-713-792-8628
tgutschner@mdanderson.org

▲ **Abb. 1:** Die Expression von *MALAT1* in Tumorzellen lässt sich durch gezielte Integration von RNA-destabilisierenden Elementen (RDEs), z. B. Polyadenylierungssignalen (poly(A)), um mehr als das Tausendfache reduzieren. Hierfür werden Zinkfinger-nukleasen benötigt, welche einen DNA-Doppelstrangbruch erzeugen. In Gegenwart eines Reparaturplasmids, welches einen Selektionsmarker sowie das RDE enthält, lässt sich der DNA-Schaden durch Homologe Rekombination korrigieren und das „Stopp-Signal“ integrieren.