



Gesellschaft für Genetik

Präsident: Prof. Dr. Wolfgang Nellen
Universität Kassel
Abt. Genetik
Heinrich-Plett-Straße 40
D-34132 Kassel
Tel: 0561-8044 805, Fax: 0561-8044 800
nellen@uni-kassel.de

Vizepräsident: Prof. Dr. Frank Kempken
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Abt. Botanische Genetik und Molekularbiologie
Olshausenstraße 40
D-24098 Kiel
Tel: 0431-880 4274, Fax: 0431-880 4248
fkempken@bot.uni-kiel.de

Vizepräsident: Prof. Dr. Manfred Schartl
Biozentrum der Universität
Lehrstuhl Physiologische Chemie I
Am Hubland
D-97074 Würzburg
Tel: 0931-31 84148, Fax: 0931-31 84150
phch1@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Schatzmeister: Prof. Dr. Klaus Schughart
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
Abt. für Infektionsgenetik
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
Tel.: 0531-6181 1100, Fax: 0531-6181 1199
Klaus.Schughart@helmholtz-hzi.de

Schriftführer: PD Dr. Joachim Altschmied
IUF-Leibniz Institut für Umweltmedizinische Forschung
Molekulare Altersforschung
Auf'm Hennekamp 50
40225 Düsseldorf
Tel: 0211-3389 291, Fax: 0211-3389 331
Joachim.Altchmied@uni-duesseldorf.de

Der Beirat:
Prof. Dr. Gerhard Braus
Georg August University Göttingen
Abteilung Molekulare Mikrobiologie und Genetik
Grisebachstraße 8
37077 Göttingen
Tel: 0551-393771
Fax: 0551-393330
gbraus@gwdg.de

Prof. Dr. Ann Ehrenhofer-Murray
Universität Duisburg-Essen
Zentrum für Medizinische Biotechnologie
Universitätsstraße 5
45117 Essen
Tel: 0201-1834132
Fax: 0201-1834397
ann.ehrenhofer-murray@uni-due.de

Prof. Dr. Jochen Graw
Helmholtz-Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
Institut für Entwicklungsgenetik
Ingolstädter Landstraße 1
D-85764 Neuherberg
Tel: 089-31872610
Fax: 089-31872210
graw@helmholtz-muenchen.de

Prof. Dr. Jonathan Howard
Universität zu Köln
Institut für Genetik - Zellgenetik
Zülpicher Straße 47a
D-50674 Köln
Tel: 0221-4704864
Fax: 0221-4706749
jhoward@uni-koeln.de

Prof. Dr. Reinhard Köster
TU Braunschweig
Zoologisches Institut - Zellphysiologie
Biozentrum
Spielmannstraße 7
38106 Braunschweig
Tel: 0531-3913230
Fax: 0531-3913222
r.koester@tu-bs.de

Mitgliedsbeiträge:

Vollmitglieder	55,- €
Ehepaare	60,- €
Studenten	20,- €
Rentner, Pensionäre (auf Antrag)	20,- €

Bankverbindung:
Sparkasse Freiburg-Nördl. Breisgau
BLZ 680 501 01; Kto.-Nr.: 12733 138

GfG-Homepage: www.gfgenetik.de

Elisabeth-Geoff-Preis 2013



Aus einer Reihe hochqualitativer Bewerbungen hat die Gesellschaft für Genetik Herrn Dr. Tony Gutschner als Träger des Elisabeth-Geoff-Preises 2013 ausgewählt. Tony Gutschner begann seine wissenschaftliche Ausbildung an der Martin-Luther-Universität in Halle/Saale, wo er von 2003 bis 2008 Biochemie studierte. Seine Diplomarbeit fertigte er in der Abteilung Allgemeine Biochemie unter der Leitung von Prof. Dr. Elmar Wahle in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Antje Ostareck-Lederer und PD Dr. Dirk Ostareck an. Hier kam er das erste Mal näher mit RNA in Berührung, als er den Einfluss RNA-bindender Proteine auf die Translation von mRNAs untersuchte. Nach dem erfolgreichen Abschluss seiner Diplomarbeit zog es Tony Gutschner nach Heidelberg, wo er sich 2008 der neu gegründeten Arbeitsgruppe *Molekulare RNA Biologie und Krebs* unter der Leitung von Herrn Dr. Sven Diederichs anschloss, welche am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und am Institut für Pathologie der Universitätsklinik Heidelberg angesiedelt ist. Gefördert durch ein Doktoranden-Stipendium des DKFZs beschäftigte sich Tony Gutschner im Folgenden mit langen nicht-kodierenden RNAs und deren Rolle in der Krebsentstehung und -progression. Seine besondere Aufmerksamkeit galt dabei dem Transkript des *MALAT1* Gens. Diese regulatorische RNA ist bei Säugern hochkonserviert und ein negativer prognostischer Marker für das Überleben von Lungenkrebspatienten. Ihre erhöhte Expression in primären Tumoren korreliert mit dem Auftreten von Metastasen, der Hauptursache krebsbedingter Todesfälle. Welche Rolle diese RNA hierbei genau spielt und ob *MALAT1* lediglich Biomarker oder auch von funktioneller Relevanz ist, war zunächst unbekannt. Um diese Fragen näher zu untersuchen, entwickelte Tony Gutschner eine neue Methode, welche es ihm erlaubte die Expression von *MALAT1* in humanen Lungenkrebszellen auszuschalten. Hierzu benutzte er so genannte Zinkfinger-nukleasen (ZFNs) und integrierte mit deren Hilfe RNA-destabilisierende Elemente in den Promotorbereich des *MALAT1* Genlokus. Dies resultierte in einer mehr als 1000-fachen Reduktion der *MALAT1* RNA Menge, ein Wert, der durch klassische RNA-Interferenzmethoden nicht zu erreichen ist. Diese Methode ist universell anwendbar und lässt sich somit auch zum gezielten Abschalten von proteinkodierenden Genen nutzen. In nachfolgenden Untersuchungen konnte Herr Gutschner zeigen, dass die nicht-kodierende *MALAT1* RNA nicht nur einen Biomarker

darstellt, sondern auch als aktiver Regulator der Lungenkrebsmetastasierung fungiert. Damit wurde *MALAT1* als ein interessantes Therapiezielgen zur präventiven Behandlung von Lungenkrebs etabliert. In Zukunft könnte eine gezielte Inaktivierung zu einer besseren Prognose von Lungenkrebspatienten beitragen. Für seine Arbeiten wurde er mit dem *Best Poster Award* der Deutschen Gesellschaft für Zellbiologie (DGZ) sowie mit dem renommierten *Keystone Future of Science Fund Scholarship* ausgezeichnet. Eine Zusammenfassung seiner Arbeiten erwartet Sie in der nächsten Ausgabe des *BIOspektrums* in der Rubrik *Karriere, Köpfe & Konzepte*. Seine Doktorarbeit schloss Tony Gutschner 2012 mit der Disputation an der biologischen Fakultät der Universität Heidelberg mit dem Prädikat *summa cum laude* ab und arbeitete anschließend als Untergruppenleiter in der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Diederichs in den neuen Laborräumen des Pathologischen Instituts. In Fortsetzung seiner Arbeiten beschäftigte er sich weiterhin mit langen, nicht-kodierenden RNAs sowie RNA-bindenden Proteinen. Im Rahmen dieser Arbeiten konnte er zeigen dass bestimmte RNA-bindende Proteine eine wichtige Funktion in der Entstehung von Leberkrebs spielen. Seit August 2013 arbeitet Dr. Gutschner als Postdoktorand am renommierten MD Anderson Cancer Center in Houston, Texas. In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Lynda Chin beschäftigt er sich nun ausführlich mit dem Krebsgenom und versucht personalisierte Krebstherapien, insbesondere zur Verhinderung von Metastasen zu entwickeln. Während seiner Doktorarbeit war Dr. Gutschner neben seiner wissenschaftlichen Arbeit auch sehr aktiv in der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses. So organisierte er Doktoranden-Retreats, gab Tutorien, Vorlesungen und Seminare und betreute Studenten in Laborpraktika sowie Master- oder Diplomarbeiten. Mit vielen seiner Studenten steht er auch weiterhin in Kontakt und ist oft Ansprechpartner und Ratgeber für jene, deren wissenschaftliche Laufbahn gerade erst beginnt. Darüber hinaus unterstützte er Schüler des Heidelberger Life-Science Labs, einer Einrichtung des DKFZs mit der Zielsetzung der Förderung mathematisch und naturwissenschaftlich-technisch besonders interessierter und begabter Mittel- und Oberstufenschüler und Studenten, bei der Anfertigung ihrer besonderen Lehrleistung. In Würdigung seiner bisherigen Leistungen verleiht ihm die Gesellschaft für Genetik den Elisabeth-Geoff-Preis 2013 und wünscht ihm für seinen zukünftigen Weg in der Forschung und Lehre alles Gute. ■

**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-nucleasen 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].

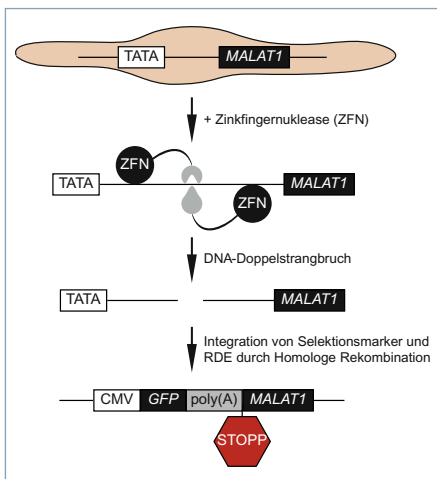
Das Beispiel *MALAT1* verdeutlicht eindrucksvoll die funktionelle und klinische Relevanz der „dunklen Seite“ des humanen Genoms. Zukünftige Studien an nicht-codierenden RNAs werden neue Therapieansätze aufzeigen und zur Behandlung von Krebs beitragen. ■

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-nucleasen 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.