Acht Fragen an

Prof. Dr. Sven Diederichs

Träger des FEBS Anniversary Prize der GBM 2016

FORSCHUNGSSCHWERPUNKT

- Molekulare und funktionelle Untersuchung von Lungenkrebs und Lungenmetastasen

AKADEMISCHER WERDEGANG

- W3-Professor und Leiter der Abteilung «Onkologische Forschung», Klinik für Thoraxchirurgie, Universität Freiburg & Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK)
- Leiter der Abteilung «RNA-Biologie & Krebs» am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- Leiter einer unabhängigen Nachwuchsgruppe, DKFZ & Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- Postdoktorand, Harvard Medical School, Boston
- Promotion in Biochemie, Universität Witten/Herdecke & Klinik für Innere Medizin A, Universitätsklinikum Münster

Welche Hypothese liegt Ihrem Forschungsanliegen zugrunde bzw. was hat Sie an diesem Forschungsgegenstand gereizt?

Schon während meiner Promotion hat mich fasziniert, dass es offenbar – damals noch vollkommen unbekannte oder als «Junk-DNA» ignorierte – Gene gibt, die in der Zelle eine wichtige Rolle spielen, obwohl sie für gar kein Eiweiß kodieren [1, 2]. Deren Genprodukte, die sogenannten nicht-kodierenden RNAs (ncRNAs), kommen in jeder Zelle zu Tausenden vor, sind in Tumorerkrankungen oft dereguliert und teils evolutionär konserviert. Aus diesen Hinweisen leitete ich meine Hypothese ab, dass zumindest einige dieser ncRNAs eine wichtige Funktion bei Tumorerkrankungen spielen könnten.

Was ist das Hauptanliegen Ihrer Arbeit?

In erster Linie möchten wir neue Gene für ncRNAs entdecken und funktionell untersuchen, die für die Entstehung oder Progression von Lungenkrebs sowie für die Metastasierung anderer Tumoren in die Lunge verantwortlich sind. Neue Einblicke in die molekularen Netzwerke werden uns neue Wege für die Diagnostik und Therapie aufzeigen.

Was hat Sie während der Arbeit überrascht?

Anfangs hat mich überrascht, dass es Zehntausende von Genen für ncRNAs im menschlichen Genom gibt, die bis dahin vollkom-

men uncharakterisiert waren – und für die es in der wissenschaftlichen Gemeinschaft auch kaum Interesse gab. Heute bin ich immer wieder überrascht, welche teils fundamentalen Funktionen diese ncRNAs ausführen können und welche neuen Gruppen von ncRNAs jedes Jahr entdeckt werden.

Worin lagen die Herausforderungen des Projekts?

In einem unserer Hauptprojekte haben wir entdeckt, dass die lange ncRNA MALAT1 in Primärtumoren des Adenokarzinoms der Lunge höher exprimiert war, wenn diese Tumoren später auch metastasierten. Um nun herauszufinden, ob MALAT1 auch eine aktive Rolle in der Metastasierung spielen könnte, wollten wir ein Funktionsverlustmodell für MALAT1 generieren, was mit den

ANGABEN ZUM PREIS

Der Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Anniversary Prize der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM) wird für herausragende Forschungsleistungen der nächsten Generation führender Wissenschaftler unter 40 Jahren in den Bereichen der Biochemie und molekularen Biologie oder verwandter Wissenschaften verliehen. Die Preisträger werden eingeladen, einen Vortrag im Rahmen eines Symposiums oder Workshops während eines FEBS-Kongresses zu halten. Der Preis ist mit 2000 EUR dotiert und wird jährlich an bis zu zwei Forscher verliehen.

damals verfügbaren Methoden nicht möglich war, sodass wir einen neuen Ansatz entwickeln mussten [3]: mit Erfolg! Dieses Modell konnte zeigen, dass MALAT1 tatsächlich für die Migration und Metastasierung von Lungenkrebszellen essenziell ist (obwohl MALAT1 für gar kein Protein kodiert) [4].

Worin liegt die Relevanz Ihrer Ergebnisse für die praktische, klinische Arbeit eines Pneumologen?

Nicht-proteinkodierende RNAs werden sowohl diagnostisch als auch therapeutisch in den nächsten zehn Jahren erheblich an Bedeutung gewinnen. In anderen Tumorentitäten, z.B. beim Prostatakarzinom, gibt es bereits etablierte ncRNA-Marker. Dies wird in der Pneumologie auch bald der Fall sein. ncRNAs eignen sich auch als therapeutische Zielstrukturen, und mehrere Firmen insbesondere in den USA arbeiten derzeit an entsprechenden Wirkstoffen – auch gegen MALAT1 gerichtet.

Für welche Fachgruppen sind Ihre Ergebnisse darüber hinaus interessant?

Unsere Forschung liegt an der Schnittstelle von Molekularbiologie, Onkologie, Pathologie, Thoraxchirurgie und Pneumologie.

Womit werden Sie sich in naher Zukunft beschäftigen?

Wir erforschen weiterhin die Funktion von langen nicht-kodierenden RNAs bei Lungenkrebs und Metastasierung, erweitern unseren Blick jedoch auch auf die Komplexe dieser RNAs mit Proteinen sowie ungewöhnlichen Mutationen im Rahmen von Tumorerkrankungen [5].

Womit schaffen Sie für sich selbst und für Ihr Umfeld einen Ausgleich zu Ihrem Einsatz in der Forschung?

Als Vater einer kleinen Tochter finde ich meinen Ausgleich in meiner Familie. Die wenige Freizeit verbringe ich gerne mit meiner Kamera in der freien Natur.

Prof. Diederichs, herzlichen Dank für das Interview!

Literatur

- 1 Ji P, Diederichs S, Wang WJ, et al.: MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene* 2003;22: 8031–8041.
- 2 Diederichs S, Haber DA: Dual role for argonautes in microRNA processing and posttranscriptional regulation of microRNA expression. *Cell* 2007;131:1097–1108.
- 3 Gutschner T, Baas M, Diederichs S: *Genome Res* 2011;21:1944–1954.
- 4 Gutschner T, Hämmerle M, Eissmann M, et al.: The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells. *Cancer Res* 2013;73:1180–1189.
- 5 Diederichs S, Bartsch L, Berkman JC, et al.: The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations. *EMBO Mol Med* 2016;8: 442–457.