

6 Transkription

“When gene expression goes awry, cellular processes are altered, a process that all too often leads to the development of cancer.” (Lodish et al. 2008)

Zusammenfassung

In Tumoren ist die Transkription von Genen fehlreguliert. Dies kann verschiedene Ursachen haben:

- Mutationen können direkt Transkriptionsfaktoren betreffen („**bottom up**“). Hierdurch können Transkriptionsfaktoren ausgeschaltet werden, sie können am falschen Ort oder zum falschen Zeitpunkt aktiv sein, ihre Wirkung kann verstärkt sein oder Mutationen ändern ihre Funktion.
- Mutationen können auch microRNAs betreffen, die die Stabilität von mRNA bzw. die Translation von Proteinen verändern können.
- Da Signalwege der Zelle in den Transkriptionsapparat münden, haben Störungen von Signalwegen auch Veränderungen der Transkription zur Folge („**top down**“).
- Gene können auch durch Methylierung von Cytosinresten in Promotoren abgeschaltet werden. Dies ist einer der Mechanismen, über den das zweite Allel eines Tumorsuppressorgens inaktiviert werden kann.
- Die Transkription wird entscheidend durch die Struktur des Chromatins beeinflusst.

Proteinkomplexe, die in embryonalen Stammzellen ganze Genregionen abschalten, sind auch in Tumor(stamm)zellen aktiv. Über DNA-Arrays kann die Genaktivität genomweit ermittelt werden. Man kann im Transkriptom Muster, Pfade und Signaturen abgrenzen, die Rückschlüsse auf Prognose und Therapieempfindlichkeit der Patienten erlauben. Methylierte Gensequenzen können nach chemischer Modifikation mittels PCR amplifiziert werden. Dies erlaubt den empfindlichen Nachweis von Tumorzellen in Körperflüssigkeiten und im Stuhl.

In transformierten Zellen ist die Transkription gestört. Die Transkription wird auf verschiedenen Ebenen reguliert, und Störungen auf jeder dieser Ebenen können zur Entartung von Zellen beitragen. Die Transkription aller eukaryonten Gene wird zunächst durch ein Ensemble cis-regulatorischer Sequenzmotive gesteuert, die in der Nähe der kodierenden Sequenz liegen. Die Information dieser DNA-Elemente wird von Proteinen abgelesen, die an spezifische DNA-Sequenzen binden. Diese Proteine werden als **Transkriptionsfaktoren** oder **Transkriptionsregulatoren** bezeichnet. Die Anwesenheit der Transkriptionsfaktoren an einem bestimmten Ort und zu einem bestimmten Zeitpunkt entscheidet in Kombination mit den jeweiligen regulatorischen DNA-Sequenzen darüber, welches Gen wann und wo transkribiert wird (Tuch et al. 2008).

In eukaryonten Zellen hängt die Transkription eines Gens nicht nur von der Sequenz regulatorischer DNA-Sequenzen und der Interaktion mit Transkriptionsfaktoren ab. Die Transkription wird auch entscheidend von der Konfiguration des Chromatins beeinflusst. Chromatin kann in einer offenen Form (**Euchromatin**) und einer geschlossenen Form (**Heterochromatin**) vorliegen. Nur Euchromatin ist transkriptionell aktiv. Im Verlauf der Mitose kondensiert das Chromatin zu Chromosomen. Die unterschiedlichen Erscheinungsformen zeigen, dass das Chromatin eine dynamische Struktur ist.

In regulatorischen DNA-Sequenzen können Regionen mit einem hohen Gehalt an Cytosin und Guanin vorkommen, sogenannte **CpG-Inseln**. Wenn die Cytosinreste in solchen CpG-Inseln methyliert sind, wird die Bindung von Transkriptionsfaktoren blockiert. Der Status des Chromatins und die Methylierung von CpG-Inseln hängen eng zusammen und können von einer Zelle auf die Tochterzellen übertragen werden. In einem solchen Fall spricht man von einer **epigenetischen Vererbung**.

RNA kann durch Paarung mit kleinen komplementären RNA-Molekülen destabilisiert oder gespalten werden. Insbesondere sogenannte **microRNAs (miRNAs)** spielen bei der Regulation der Genaktivität eine wichtige Rolle. miRNAs beeinflussen