

Lange nichtkodierende RNA (lncRNA)

Gen- und Genomregulation

Klassische Prinzipien der Genregulation

Das systembiologische Prinzip der Genregulation beruht auf epigenetischen, transkriptionellen und posttranskriptionellen Steuerungsmechanismen, die in Interaktion mit spezifischen Koaktivatoren und Mediatoren eine entwicklungs- und gewebespezifische Genexpression bedingen. Die Genregulation ist dabei von der genomischen Architektur und der intra- und interchromosomalen Kommunikation abhängig. Genomische Regulatoren, die innerhalb eines Chromosoms agieren, sind *cis*-regulatorische Elemente (CRE); interchromosomale Regulation wird als *in trans* bezeichnet. Neben Enhancer- und Silencerelementen fungieren Insulatoren als Barriere zwischen Genregulatoren und ihren Zielgenen oder definieren unterschiedliche Chromatinstadien, die sekundär die Genexpression beeinflussen. Genregulatoren können evolutionär hoch konserviert sein, im Gegensatz zur häufig differierenden gewebespezifischen Genregulation in unterschiedlichen Spezies. Die quantitative Beeinflussung der Genexpression wird durch Chromatinschleifen ausgelöst, die Regulator und Promotor in physikalische Nähe bringen. Dabei binden Transkriptionsfaktoren und Koaktivatoren an Konsensusmotive in genregulatorischen Sequenzen strangauf- oder strangabwärts des Zielgens und rekrutieren chromatinmodifizierende Proteine, die die Genexpression positiv oder negativ verändern. Bisher galten mehrere Kilobasen bis 1,25 Megabasen (Mb) als geno-

mische Distanz zwischen Gen und Regulator als Standard.

Die Histonmodifikationen des Chromatins stellen die Grundlage der Genexpression dar. Sowohl reversible als auch irreversible epigenetische Modifikationen variieren zwischen Geweben oder Spezies. Mittlerweile kennt man mehr als 60 Histonmodifikationen, die Euchromatin oder Heterochromatin charakterisieren. Die Auswahl der aktivierenden oder reprimierenden Histonmodifikation basiert wahrscheinlich auf einem sequenziellen oder kombinatorischen Kode. Dieser Kode ist durch die gewählte Modifikation, sekundär bindende Proteine oder nichtkodierende RNAs charakterisiert. Er garantiert dadurch Gewebespezifität und lässt epigenetische Veränderungen zu. Die spezifischen Genpromotoren, die Auswahl des jeweiligen funktionellen Genregulators, die embryologischen oder gewebespezifischen Entwicklungsstadien, die Histonmodifikationen und die verwendeten Transkriptionsfaktoren bestimmen prinzipiell die Genregulation. Invol-

vierte epigenetische Mechanismen beeinflussen systemisch die einzelnen Elemente der Genregulation (■ **Abb. 1**). Veränderungen der komplexen Interaktionen der Genregulation zeigen sich bei numerisch oder strukturell aberranten Karyotypen. Die physikalische Dissoziation zwischen Genregulator und Promotor bedingt dabei den Positionseffekt. Er äußert sich in differenzieller Genexpression, die mit klinisch apparenten Phänotypen einhergehen kann.

Paradigmenwechsel: Genregulation im Zeitalter der lncRNAs

Seit das Encyclopedia-of-DNA-elements(ENCODE)-Konsortium im Jahr 2003 systematisch versucht, sowohl funktionelle Elemente des humanen Genoms zu katalogisieren als auch Transkriptome zu analysieren, wurde deutlich, dass Gene nur eine Haupteinheit unseres Genoms darstellen [8]. Der Großteil des Genoms wird transkribiert, allerdings kodie-

Infobox 1 Biologische Funktionen von lncRNAs

- Regulation der Zellproliferation (*FMR4*)
- Determinierung der Gewebespezifität (*Braveheart*, *EGO*)
- Epigenetische Regulation in *cis* (*XIST*) und in *trans* (*HOTAIR*)
- Enhancerähnliche lncRNA (*CISTR-ACT*, *utNgn1*)
- Imprinting (*UBE3A-ATS*, *H19*)
- Koaktivierung (*HOTTIP*) oder -repression (*PCAT-1*)
- Splicing Regulation (*Malat1*)
- Stabilisierung der Sense-mRNA (*BACE1-AS*)
- Aktivierung oder Repression der Sense-mRNA (*Tsix*)
- „Competing endogenous“ lncRNA (ceRNA; *linc-MD1*)
- Abbau von mRNA ($\frac{1}{2}$ -*sbsRNAs*)

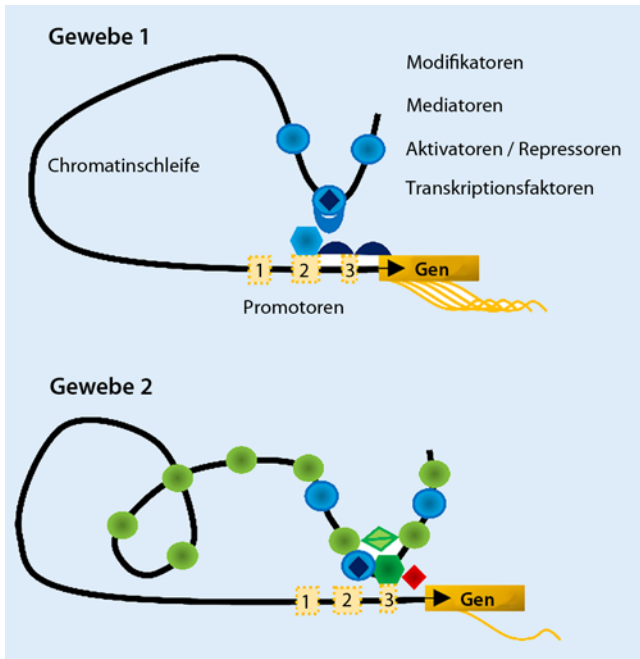


Abb. 1 ▲ Schema der gewebespezifischen Genregulation durch Chromatinschleifenbildung eines Gens in 2 unterschiedlichen Geweben. Die physikalische Nähe zwischen Regulator und Promotor mit interagierenden chromatinmodifizierenden Proteinen, Histonmodifikationen, Koaktivatoren oder Repressoren und Transkriptionsfaktoren ist dargestellt. Rote, grüne und blaue Symbole stellen die unterschiedlichen Proteinmediatoren der Genregulation dar

ren nur <3% der Gene für Proteine. Nichtkodierende RNAs (ncRNAs) werden in kurze (<200 Nukleotide) und lange (>200 Nukleotide) ncRNAs unterteilt. Die funktionellen mikroRNAs (miRNA), „small interfering“ RNAs (siRNA) und PIWI-interagierende RNAs (piRNA) gehören zur Klasse der kurzen nichtkodierenden RNAs. Lange ncRNAs sind per definitionem über 200 Nukleotide lang und wurden sowohl intra- als auch intergenisch und sowohl mit als auch ohne Poly-A-Signal identifiziert. Lineare ncRNAs und die Klasse der zirkulären ncRNAs (circRNA) besitzen kein proteinkodierendes Potenzial und kommen als mono- bzw. multiexonische Sense- und Antisense-Transkripte vor [9]. Mehrere Studien zeigen, dass lncRNAs schwächer und gewebespezifischer als proteinkodierende Gene exprimiert werden. Chromatinimmunopräzipitationen (ChIP) mit anschließender Next-generation-Sequenzierung (ChIP-seq) detektierten H3K4me1, H3K27ac und p300, die genaktivierende Enhancer charakterisieren, aber auch Regionen, die lncRNA-Transkripte produzieren. Generell stellen lncRNAs neu entdeckte Werk-

zeuge der Gen- und Genomregulation und Genomkonformation im Nukleus dar [10].

Das bekannteste und älteste Beispiel einer lncRNA ist *Xist* („X-inactive specific transcript“; Gensymbol: *XIST*), dessen Erforschung seit dem Jahr 1991 zur mechanistischen Aufklärung der weiblichen X-Chromosom-Inaktivierung zur Gendosiskompensation beiträgt [2]. Kürzlich entdeckte man, dass *Xist* die dreidimensionale Struktur des X-Chromosoms nutzt, um sich ausgehend von seinem Transkriptionsort auf X-chromosomale Regionen mit transkriptionell aktiven Lozi und hoher Gendichte, die genomisch in räumlicher Nähe sind, auszubreiten. Nach der Rekrutierung von Polycomb-group (PcG)-Proteinen und anderen chromatinmodifizierenden Proteinen kann *Xist* weitere Abschnitte des X-Chromosoms in seinen Aktionsbereich bringen und die X-Inaktivierung schreitet fort [4]. Diese Erkenntnisse revidieren jedwede Form der bisher geltenden Prinzipien der Genregulation. Die bereits komplexen Prozesse der Chromatinschleifenbildung zur Genexpression werden sowohl

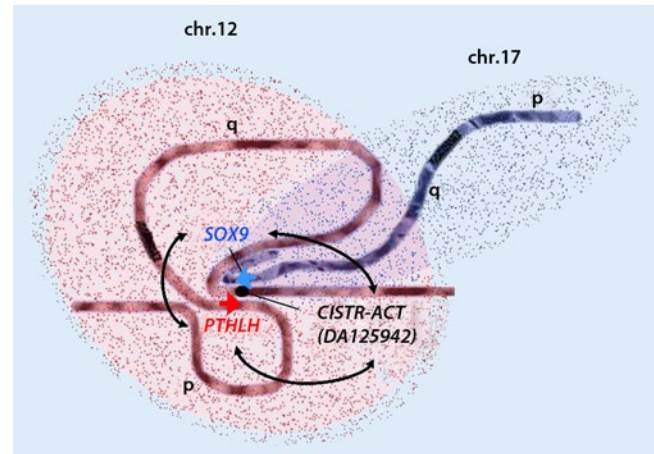


Abb. 2 ▲ Schema der intra- und interchromosomalen Kommunikation von Chromosom 12 und 17 und die *CISTR-ACT*-vermittelte Genregulation von *PTHLH* und *SOX9* in einem expressionsabhängigen Netzwerk. Die physikalische Interaktion konnte sowohl auf DNA- als auch auf RNA-Ebene gezeigt werden. (Nach [7])

um lncRNA und deren assoziierte Proteine als auch um die Genomarchitektur erweitert. Die detaillierteren Beispiele einiger lncRNAs (Tab. 1) zeigen deutlich, dass der Nukleus eine hochorganisierte Struktur ist, in dessen physikalischem Raum einerseits die Organisation der Chromosomen nicht zufällig stattfindet, andererseits das komplexe Zusammenspiel aus Chromosomenterritorien, Chromatinstatus und lncRNA die Genregulation ausführt [3]. Transkriptionell aktives Euchromatin befindet sich zumeist im Nukleuszentrum, während das kompakte Heterochromatin am Kernrand lokalisiert ist. Topologische Domänen im Nukleus determinieren durch unterschiedliche Eigenschaften und Größen die gewebespezifische Genregulation. lncRNAs können hierbei nukleäre Adressen darstellen, die regional-, lokus- und allelspezifisch im Genom agieren, damit Genexpression stattfindet. Die lncRNA-Transkription initiiert und signalisiert entweder in cis oder in trans die zu startende Genregulation durch Rekrutierung von chromatinmodifizierenden Proteinen oder Faktoren, die Bestandteil der Transkriptionsmaschinerie sind. Initial kann auch die lncRNA-Transkription die Modellierung von nukleären Domänen beeinflussen, damit sekundär die Genexpression etabliert wird [1].

Bisher wurden die bekannteren lncRNAs mit den fundamentalen biolo-

medgen 2014 · 26:5–10
DOI 10.1007/s11825-013-0432-6
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

P.G. Maass

Lange nichtkodierende RNA (lncRNA). Gen- und Genomregulation

Zusammenfassung

Lange nichtkodierende RNAs (lncRNA) ergänzen die bisher bekannten Mechanismen und Möglichkeiten der Genregulation. lncRNAs beeinflussen auf transkriptioneller oder posttranskriptioneller Ebene – in Interaktion mit der Genomarchitektur – fundamentale biologische Prozesse, wie genomisches Imprinting, Histonmodifikationen, Genaktivierung oder -repression, die Determinierung von Gewebespezifitäten oder Zellproliferation. Die Assoziation von lncRNAs in der molekularen Pathogenese von klinisch apparenten Phänotypen wurde gezeigt und unterstreicht die Bedeutung der lncRNA-vermittelten Genregulation und jeglicher Veränderungen der regulativen Netzwerke im Nukleus. Aufgrund der gewebespezifischen lncRNA-Expression und der Zielgenspezifität stellen lncRNAs potenzielle Ziele für therapeutische Ansätze dar.

Schlüsselwörter

Genexpressionsregulation · Histoncode · Lange nichtkodierende RNA · Genom · Chromosomale Territorien

Long non-coding RNA (lncRNA). Gene and genome regulation

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) expand our knowledge of transcriptional or posttranscriptional gene regulation. In interaction with the nuclear architecture, lncRNAs are involved in fundamental biological mechanisms, such as imprinting, histone code regulation, gene activation, gene repression, lineage determinations, and cell proliferation. Associations with apparent phenotypes have been attributed to lncRNAs. The involvement of lncRNA in gene regulation and disease underscores the importance of lncRNA-mediated regulatory networks. Manipulating lncRNAs is a conceivable therapeutic strategy because of their tissue-specific expression and their selective target genes.

Keywords

Gene expression regulation · Histone code · Long noncoding RNA · Genome · Chromosomal territories

gischen Funktionen der X-Inaktivierung, des Imprinting, der Regulation von Entwicklungsstadien, der Chromatinremodellierung und Genregulation durch Enhancer-lncRNAs assoziiert. Die Tabelle (Tab. 1) gibt eine allgemeine Übersicht über die Funktionen von bekannten lncRNAs, deren biologische Funktionen und potenzielle oder bewiesene Assoziationen mit klinischen Krankheitsbildern experimentell untersucht wurden.

Die bisher bekannten gewebe-, gen- und entwicklungspezifischen Regulationsmechanismen werden von unterschiedlichen lncRNA-Subklassen ausgeführt. Bisher sind „competing endogenous“ lncRNAs (ceRNA), aktivierende oder enhancerähnliche lncRNAs, „natural antisense transcript“ (NAT-)lncRNAs und „small nucleolar“ (sno)RNAs bekannt. Die raren wissenschaftlichen Erkenntnisse zu molekularen Mechanismen und Eigenschaften der aufgelisteten lncRNAs (Tab. 1) lassen sich unter transkriptioneller und posttranskriptioneller Gen- und Genomregulation zusammenfassen.

Mechanismen der lncRNA-vermittelten Genregulation

Es wurde erst begonnen, die mechanistischen Prozesse der lncRNA-vermittelten Genregulation zu verstehen (s. Infobox). Kontrovers diskutiert ist die Frage, wie eine lncRNA eine spezifische Kommunikation mit Zielgenen im Nukleus etablieren kann. Bauen lncRNAs mit gebundenen Proteinmediatoren Gerüste zwischen Zielgenpromotor und in-cis- oder in-trans-lokalisierten Regulatoren auf, damit adäquate Genregulation funktioniert? Ist die Ausbildung einer lncRNA-DNA-DNA-Triplehelix der Clou? Bindet die lncRNA an spezifische DNA-bindende Proteine (Transkriptionsfaktoren), damit Genexpression stattfindet? Eine Alternative wäre das „Absetzen“ der lncRNA von gebildeten Chromatinschleifen und die direkte lncRNA-DNA-Bindung, damit direkt am Promotor agiert wird. Oder bindet die lncRNA das native mRNA-Transkript für posttranskriptionelle Modifikationen? Die Möglichkeiten der Triplehelixformation (pRNA), die Verwendung von DNA-bindenden Transkriptions-

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Tab. 1 Biologische Funktionen von lncRNAs und bisherige Ergebnisse für Assoziationen in Erbkrankheiten, Tumoren, kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen

Name	Charakteristika/Funktion	Entwicklung/ zelluläre Instand- haltung/Imprinting	Erb- krank- heiten	Tumor- erkran- kungen	Kardiovas- kuläre Er- krankungen	Neurologi- sche Erkran- kungen
<i>½-sbsRNAs</i>	Abbau von mRNA; Transaktivierung von STAU1 zur Binding an mRNAs	+				
<i>Alc1-as/cTNf-as</i>	Korepressor; NAT; posttranskriptionelle Regulation; Involvement in Fallot-Tetralogie, Ischämie, Herzinsuffizienz				+	
<i>Air</i>	Chromatinremodellierung; monoallelische Expression; <i>Imprinting/Silencing</i> von <i>incis</i> gelegenen Genen in Mausplazenta	+				
<i>ANRASSF1</i>	Transkriptioneller Korepressor des Tumorsuppressorgens <i>RASSF1A</i> ; Verstärkung der Zellproliferation			+		
<i>ANRIL/p15AS</i>	Chromatinremodellierung; PCR1-vermittelte Repression des <i>INK4A-ARF-INK4b</i> -Tumorsuppressorlokus; kardiovaskuläre Erkrankungen; hochreguliert in Prostatakarzinom; Leukämie; Detektion von Mutationen			+	+	
<i>BACE1-AS</i>	Regulation der <i>BACE1</i> -mRNA Stabilität und transkriptionelle Koaktivierung von <i>BACE1</i> ; NAT; hochreguliert bei Alzheimer					+
<i>Braveheart</i>	Festlegung der kardialen Linie in <i>Mus musculus</i>	+				
<i>CISTR-ACT</i>	Enhancerkodierte lncRNA; Chromatinremodellierung; Transkriptionelle Koaktivierung und –repression von Chondrogenese genen; Hochregulation bei Chromosom-12-Translokationen, die mit Brachydaktylie Typ E einhergehen	+	+			
<i>CTBP1-AS</i>	Transkriptionelle Repression von <i>CTBP1</i> ; Förderung der Zellproliferation; Prostatakrebs			+		
<i>DISC2</i>	Transkriptionelle Regulation von <i>DISC1</i> ; NAT; Schizophrenie					+
<i>EGO</i>	Regulation der eosinophilen Differenzierung	+				
<i>Fendrr</i>	Expression im murinen lateralen Plattenmesoderm; Vorläufer des Herzes	+				
<i>FMR4</i>	Antiapoptotische Funktion; Fragiles-X-Syndrom		+			
<i>Gomafu</i>	ZNS-Neurone; neurale Stammzellentwicklung	+				+
<i>H19</i>	Transkriptionelle Repression; <i>Imprinting</i> ; Expression fördert Zellproliferation; Hochregulation in Magentumoren	+		+		
<i>HELLPAR</i>	Aktivierung von Zellzyklusgenen; HELLP-Syndrom		+			
<i>HOTAIR</i>	Chromatinremodellierung; Transkription am <i>HOXC</i> -Genkluster und dessen Repression; Hochregulation in Brust- und Kolontumoren; Förderung von Metastasen	+		+		
<i>HOTAIRM1</i>	Myelopoese; Modulation der <i>HOXA</i> -Genexpression	+				
<i>HOTTIP</i>	Chromatinremodellierung; transkriptionelle Koaktivierung des <i>HOXA</i> -Genklusters; mögliche Involvement in Leukämien	+		+		
<i>Jpx</i>	X-Inaktivierung; Aktivierung von <i>Xist</i> , wahrscheinlich durch Interferenz mit <i>Tsix</i>	+				
<i>LincRNA-EPS</i>	Inhibierung der erythroiden Differenzierung und Apoptosestimulation	+				
<i>Linc-MD1</i>	„Competing endogenous“ lncRNA (ceRNA); Kontrolle der Muskeldifferenzierung, Köder für miR-133 und miR-135	+				
<i>Lin-cRNA-p21</i>	Transkriptionelle Koaktivierung; p53-Regulation nach DNA Schädigung; NAT; Hochregulation in Tumorzelllinien			+		
<i>KNCQ1OT1</i>	Chromatinremodellierung; Imprintingverlust bei kolorektalen Karzinomen	+		+		
<i>MALAT1</i>	Posttranskriptionelle Modifikation; Kontrolle des alternativen Spleißens; Hochregulation in Tumorgeweben			+		
<i>MIAT/RNCR2</i>	Retinaentwicklung; Myokardinfarkt	+			+	
<i>Myh7-as</i>	Korepressor; NAT; Regulation des Expressionsverhältnisses der Sarkomerkomponenten <i>Myh6</i> und <i>Myh7</i>	+			+	
<i>PCA3</i>	Kontrolle von und Hochregulation in Prostatakarzinomzellen; Modulation der Androgenrezeptorsignale			+		

Tab. 1 Biologische Funktionen von lncRNAs und bisherige Ergebnisse für Assoziationen in Erbkrankheiten, Tumoren, kardiovaskulären und neurologischen Erkrankungen (Fortsetzung)

Name	Charakteristika/Funktion	Entwicklung/zelluläre Instandhaltung/Imprinting	Erbkrankheiten	Tumorerkrankungen	Kardiovaskuläre Erkrankungen	Neurologische Erkrankungen
<i>PCAT-1</i>	Förderung der Zellproliferation; Prostata- und kolorektales Karzinom; Biomarker			+		
<i>PRINS</i>	Protektive Eigenschaften für gestresste Zellen in der Psoriasis		+			
<i>pRNA</i>	RNA-abhängige DNA-Methylierung; Triplexformation	+				
<i>PTENP1</i>	Pseudogen, das das Tumorsuppressor <i>PTEN</i> durch kompetitive miRNA-Bindung reguliert; Totalverlust in manchen Tumoren			+		
<i>SCA8</i>	Transkriptionelle Repression von <i>KLHL1</i> ; spinocerebelläre Ataxie					+
<i>SRA</i>	Transkriptioneller Koaktivator von Steroidrezeptoren; hochreguliert während der Brusttumorgenese			+		
<i>utNgn1</i>	Enhancerkodierte lncRNA; transkriptionelle Regulation von <i>Neurog1</i>	+				
<i>TERRA</i>	Proteinblockierung (Telomerase); Förderung der telomeren Heterochromatinbildung; reprimiert in Tumorzelllinien			+		
<i>UBE3A-ATS</i>	<i>Imprinting</i> von <i>UBE3A</i> ; Angelman-Syndrom		+			
<i>Tsix</i>	Repression von <i>XIST</i> durch transkriptionelle Interferenz	+				
<i>XIST</i>	Chromatinremodellierung; X-Inaktivierung; reprimiert in Brust-, Ovarial- und Zervixtumorzelllinien; Leukämie	+		+		
<i>Xite</i>	Koaktivator der <i>Tsix</i> -Expression	+				

NAT „natural antisense transcript“; *HELLP* haemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count.

faktoren (*Xist*) und die gezielte lncRNA-Vermittlung durch Chromatinschleifen (*HOTTIP*) wurden bereits nachgewiesen.

Die folgenden Eigenschaften der lncRNA-vermittelten Beeinflussung der Gen- und Genomregulation lassen sich aufgrund der bisherigen Daten zusammenfassen:

Funktion als

- Köder („decoys“), um regulatorische Proteine abzufangen,
- Gerüst („scaffolds“), damit gen- oder chromatinregulatorische Proteine im Komplex agieren oder
- Orientierungshilfen und Adressanten („guides“) in Interaktion mit Proteinen zur gezielten Wechselwirkung mit genomischen Regionen.

Die Idee der zellulären Adressen bzw. Adressanten der lncRNA spielt bei der Gen- und Genomregulation eine große Rolle, da die Frage, ob Gen- oder lncRNA-Expression Priorität hat, bisher nicht beantwortet werden kann. Und wie wird die lncRNA-Expression geregelt? Sind gewebespezifische Transkriptionsfaktoren und der Histoncode für die gewebespezifische Expression der einzelnen Transkriptom-

zuständig? Wie kann eine lncRNA mit assoziierten Proteinmediatoren nur lokal das Chromatin remodellieren? Möglicherweise sind die marginale lncRNA-Expression in Zusammenarbeit mit gewebespezifischen Proteinen ausreichend, lokal die Genregulation zu beeinflussen.

Inwieweit spielt auch der Zufall eine Rolle? Metaphorisch interpretiert kann man sich Chromosomen im Nukleus als 46 Regenwürmer mit 3·10⁹ Segmenten in einem Plastikbeutel vorstellen, die entweder geordnet oder doch chaotisch miteinander kommunizieren. Wie kann die Kommunikation im Nukleus mit einer ordentlichen Infrastruktur trotz mitotischer Prozesse aufrechterhalten beziehungsweise wiederhergestellt werden, damit die spezifizierten Aufgaben der Zelle ausgeführt werden? Bereits im Jahr 1904 prägte Theodor Boveri den Begriff der chromosomalen Territorien. Während der letzten Jahre zeigten mehrere Studien an Nuklei unterschiedlicher Spezies, dass Chromosomen nicht zufällig im Kern angeordnet sind [3]. Bei den molekulargenetischen Hochdurchsatztechniken, wie „chromatin conformation capture“ (Hi-C) oder „chromatin interaction analysis by paired-

end tag sequencing (ChIA-PET), werden durch Ligation alle zueinander räumlich nahe chromosomale Interaktionen festgehalten. Die experimentellen Analysen bestätigten einerseits das Vorhandensein von chromosomalen Territorien und die räumliche Nähe von genreichen Regionen und Chromosomen, andererseits auch die Segregation von eu- und heterochromatischen Bereichen bis auf eine Auflösung von etwa 1 Mb [5, 6]. Die Kommunikation der Territorien von Chromosom 12 mit 17 bzw. 2 bewiesen 2 lncRNAs, die jeweils interchromosomal mit ihren Zielgenen kommunizieren. Die lncRNA *HOTAIR* („HOXC antisense intergenic RNA“) wird am HOXC-Gencluster auf Chromosom 12 transkribiert und reprimiert innerhalb einer Länge von 40 kb die Expression des HOXD-Genclusters auf Chromosom 2 durch PcG-Rekrutierung und folgender H3K27-Trimethylierung [11]. *HOTAIR* wurde mit Metastasierung und als prognostischer Marker mit Brustkrebstumoren in Verbindung gebracht. Die Depletion von *HOTAIR* reduzierte die Invasivität. Ein anderes Beispiel für die territoriale Interaktion zwischen Chromosom 12 und 17 ist *CISTR-ACT* („cis and trans chromo-

somal acting element“) und die dort kodierte lncRNA (*DAI25942*). *CISTR-ACT* ist ein in cis und in trans agierender Enhancer auf Chromosom 12, der in direkter Interaktion mit dem *PTHLH*-Lokus in cis, und in trans mit *SOX9* auf Chromosom 17 kommuniziert (■ Abb. 2). In 2 unterschiedlichen Translokationen konnte gezeigt werden, dass die räumliche Trennung von den Zielgenen und *CISTR-ACT* zur Dysregulation von Genen und lncRNA führt. Der translokationsbedingte Positionseffekt und die Fehlregulation von Chondrogenesegenen konnte mit autosomal-dominanter Brachydaktylie Typ E assoziiert werden [7]. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Genomarchitektur. Chromosomale Aberrationen führen zur Dysregulation von expressionsabhängigen Genen und lncRNA-Netzwerken im Nukleus.

Aufgrund der gewebespezifischen lncRNA-Expression und der häufig sehr spezifischen Zielgenregulation stellen lncRNAs potenzielle therapeutische Ansatzpunkte dar. Während bisherige Therapeutika als inhibierende Agenzien fungieren, können inhibierte lncRNAs zur Hochregulation von Genen führen. „Natural antisense transcripts“ (NAT), zu deren Klasse einige lncRNAs gehören, werden dabei durch antagonistische einzels-trängige Oligonukleotide (antagoNAT) an der Bindung der spezifischen mRNA gehindert oder selbst degradiert. Die endogene Derepression von Genen stellt bei verschiedenen Haploinsuffizienzen eine therapeutische Möglichkeit dar. Hochregulierte lncRNAs, die nativ eine Köderfunktion ausüben und in Tumoren hochreguliert sind, wären für den Einsatz von antagoNATs eine weitere Alternative [12].

Die detaillierten systembiologischen Mechanismen der lncRNA-Funktionen sind Gegenstand aktuellster Forschung und werden in Zukunft das Verständnis der molekularen Regulationsmechanismen des Nukleus und von damit assoziierten Pathogenesen erheblich erweitern.

Fazit für die Praxis

- Das komplexe Zusammenspiel aus Chromosomenterritorien, Chromatinstatus und lncRNA bedingt nach heutiger Vorstellung die Regulation der Genexpression.
- lncRNAs sind per definitionem über 200 Nukleotide lang und wurden intra- bzw. intergenisch mit/ohne Poly-A-Signal identifiziert.
- Unterschiedliche lncRNA-Subklassen, wie „competing endogenous“ lncRNAs (ceRNA), aktivierende oder enhancerähnliche lncRNAs, „natural antisense transcript“ (NAT)-lncRNAs und „small nucleolar“ (sno)RNAs, vermitteln verschiedene gewebe-, gen- und entwicklungspezifische Regulationsmechanismen.
- Die zugrundeliegenden molekularen Prozesse der lncRNA-vermittelten Genregulation wurden bisher nur in Ansätzen aufgedeckt. Als Biomarker geeignete lncRNAs werden bald zur Verfügung stehen.
- lncRNAs stellen aufgrund ihrer gewebespezifischen Expression und der häufig sehr spezifischen Zielgenregulation potenzielle therapeutische Ansatzpunkte dar.

Korrespondenzadresse

Dr. P. G. Maass

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC)
Robert-Rössle-Str. 10, 13125 Berlin
philipp.maass@mdc-berlin.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P.G. Maass gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Batista PJ, Chang HY (2013) Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell* 152:1298–1307
2. Brown CJ, Ballabio A, Rupert JL et al (1991) A gene from the region of the human X inactivation centre is expressed exclusively from the inactive X chromosome. *Nature* 349:38–44
3. Cremer T, Cremer M (2010) Chromosome territories. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2:a003889
4. Engreitz JM, Pandya-Jones A, McDonel P et al (2013) The Xist lncRNA exploits three-dimensional genome architecture to spread across the X chromosome. *Science* 341:1237973
5. Fullwood MJ, Liu MH, Pan YF et al (2009) An oestrogen-receptor-alpha-bound human chromatin interactome. *Nature* 462:58–64
6. Lieberman-Aiden E, Berkum NL van, Williams L et al (2009) Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science* 326:289–293
7. Maass PG, Rump A, Schulz H et al (2012) A misplaced lncRNA causes brachydactyly in humans. *J Clin Invest* 122:3990–4002
8. Maher B (2012) ENCODE: the human encyclopaedia. *Nature* 489:46–48
9. Memczak S, Jens M, Elefsinioti A et al (2013) Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. *Nature* 495:333–338
10. Rinn JL, Chang HY (2012) Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem* 81:145–166
11. Rinn JL, Kertesz M, Wang JK et al (2007) Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 129:1311–1323
12. Wahlestedt C (2013) Targeting long non-coding RNA to therapeutically upregulate gene expression. *Nat Rev Drug Discov* 12:433–446