Martin Fischer
2006–2011 B. Sc. und M. Sc. Biochemie. **2014** Dr. rer. nat. Biologie, Universität Leipzig. **2014–2015** PostDoc. **2015** Dr. rer. med. Molekulare Onkologie, Universität Leipzig. **2015–2017** Postdoc, Leopoldina-Stipendiat, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School. **2016–2017** Projektleiter, Universität Leipzig. Seit **2017** Projekt- und Laborleiter, Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI). Seit **2020** Privatdozent für Molekulare Medizin, Universität Jena.

DOI: 10.1007/s12268-024-2084-2
© Der Autor 2024

Nachwuchswissenschaftler:innen stellen sich vor

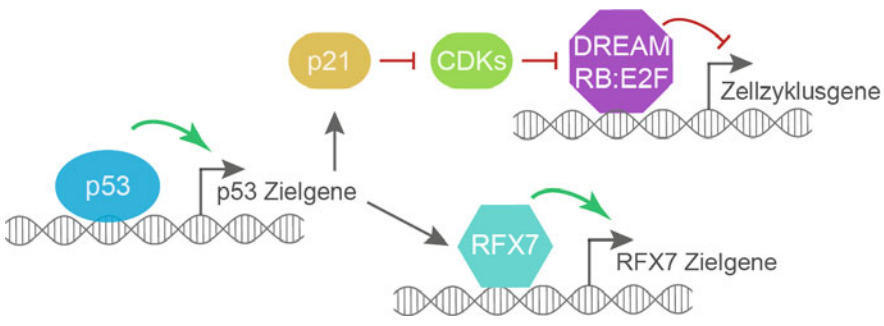
Genomregulation durch Tumorsuppressoren und Onkoproteine

MARTIN FISCHER
LEIBNIZ-INSTITUT FÜR ALTERNSFORSCHUNG – FRITZ-LIPMANN-INSTITUT (FLI)

Die Regulation der Genexpression beeinflusst maßgeblich die Verfügbarkeit von Proteinen und damit das Verhalten von Zellen. Transkriptionsfaktoren regulieren in der Regel die Expression vieler Gene. Bei Krebserkrankungen sind Gene, die für Transkriptionsfaktoren codieren, besonders häufig verändert (mutiert oder amplifiziert), da hier bereits einzelne Veränderungen zu weitreichenden Anpassungen in den Zellen führen können. Das wohl bekannteste Beispiel ist der Transkriptionsfaktor p53, der als Tumorsuppressor wirkt und in mehr als der Hälfte aller Tumoren mutiert ist.

Mein Team interessiert sich dafür, wie Transkriptionsfaktoren Gene regulieren, welche Gene davon betroffen sind und wie dies das Verhalten von Zellen beeinflusst. In den letzten zwei Jahrzehnten haben uns Hochdurchsatztechnologien in die Lage versetzt, die Gesamtheit aller Gene einer Zelle – das Genom – und die davon abgeschriebenen Transkripte – das Transkriptom – zu untersuchen. Genom- und Transkriptomstudien haben wesentlich zum Verständnis der Funktionsweise von Transkriptionsfaktoren beigetragen. So war z. B. lange unklar, wie der Tumorsuppressor p53 die Expression bestimmter Gene anschaltet und gleichzeitig die Expression anderer Gene abschaltet. Unsere Forschung hat gezeigt, dass p53 selbst nur Gene anschaltet [1, 2]. Zum Abschalten von Genexpression verwendet p53 Helfer. Die größte Gruppe von Genen, deren Expression durch p53 abgeschaltet wird, sind die Zellzyklusgene. Das sind Gene, die in Abhängigkeit vom Zellzyklus exprimiert werden und oft essenzielle Funktionen bei der Zellvermehrung haben. Die zellzyklusabhängige Genexpression wird durch eine Reihe von Transkriptionsfaktoren koordiniert, deren Aktivität durch Cyclin-abhängige Kinasen (CDKs) gesteuert wird [3]. Um Zellzyklusgene abzuschalten, aktiviert p53 die Transkription des Gens *CDKN1A*, das für den CDK-Inhibitor p21 codiert. p21 hemmt die Funktion von CDKs, wodurch die Transrepressorkomplexe DREAM und RB:E2F reaktiviert werden, die die Expression von Zellzyklusgenen abschalten [1, 4]. p53 nutzt Helfer aber nicht nur, um die Expression von Genen abzuschalten, sondern auch, um sie anzuschalten (**Abb. 1**). Mithilfe des Transkriptionsfaktors RFX7 aktiviert p53 zusätzliche Gene, die für tumorsuppressive Proteine codieren [5] und beispielsweise die Funktion der Kinasen AKT und mTORC1 hemmen, die das Zellwachstum und -überleben fördern [6]. Bei vielen Genen ist jedoch noch unklar, wie p53 sie reguliert [7].

Mit unserer Forschung wollen wir zu einem besseren Verständnis der Funktionsweise von Transkriptionsfaktoren beitragen und hoffen, damit langfristig eine Grundlage für neue Therapieansätze zu schaffen.



▲ **Abb. 1:** Genregulation durch den Transkriptionsfaktor p53. p53 selbst aktiviert eine Vielzahl von Zielgenen [1]. Dazu gehört *CDKN1A*, das für den CDK-Inhibitor p21 codiert. p21 hemmt CDKs, wodurch die Repressorkomplexe DREAM und RB:E2F reaktiviert werden und die Expression von Zellzyklusgenen abschalten [1, 4]. p53 aktiviert auch den Transkriptionsfaktor RFX7, der seine Zielgene anschaltet [5].

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Steve Hoffmann und der gesamten Arbeitsgruppe sowie meinen Kooperationspartnern.

Literatur

[1] Fischer M, Grossmann P, Padi M, DeCaprio JA (2016) Integration of TP53, DREAM, MMB-FOXM1 and RB-E2F target gene analyses identifies cell cycle gene regulatory networks. Nucleic Acids Res 44: 6070–6086
[2] Fischer M (2017) Census and evaluation of p53 target genes. Oncogene 36: 3943–3956
[3] Fischer M, Schade AE, Branigan TB et al. (2022) Coordinating gene expression during the cell cycle. Trends Biochem Sci 47: 1009–1022
[4] Fischer M, Quaas M, Steiner L, Engeland K (2016) The p53-p21-DREAM-CDE/CHR pathway regulates G2/M cell cycle genes. Nucleic Acids Res 44: 164–174
[5] Coronel L, Riege K, Schwab K et al. (2021) Transcription factor RFX7 governs a tumor suppressor network in response to p53 and stress. Nucleic Acids Res 49: 7437–7456
[6] Coronel L, Häckes D, Schwab K et al. (2022) p53-mediated AKT and mTOR inhibition requires RFX7 and DDIT4 and depends on nutrient abundance. Oncogene 41: 1063–1069
[7] Sammons MA, Nguyen TA, McDade SS, Fischer M (2020) Tumor suppressor p53: from engaging DNA to target gene regulation. Nucleic Acids Res 48: 8848–8869

Funding note: Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.
Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de.

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Dr. Martin Fischer
Leibniz-Institut für Alternsforschung –
Fritz-Lipmann-Institut (FLI)
Beutenbergstraße 11
D-07745 Jena
Martin.Fischer@leibniz-fli.de
www.fischer-research.org