

Kleines Molekül ganz groß

MikroRNAs und ihre Bedeutung für Therapieresistenz und Metastasierung beim Mammakarzinom: Ursache - Prädiktor - Target

MAINZ - Schwieriger als die Frage „Was war zuerst da: das Huhn oder das Ei?“, gestaltete sich lange Zeit das Mysterium der Entstehung des genetischen Codes. Gerade als die Forscher dachten, sie hätten mit der Sequenzierung des menschlichen Genoms mit der DNA das wichtigste Molekül der Zelle entschlüsselt, bahnte sich eine lange Zeit unterschätzte Molekülspezies ihren Weg auf die globale Bühne - die RNA.

In einer Zeit, in der es weder DNA noch Proteine auf unserer Erde gab, waren sie das Maß aller Dinge - als Informationsspeicher und auch als zentraler Katalysator der Lebensprozesse. Mit der Entschlüsselung des Erbguts wurde deutlich, dass sie auch heute noch das Leben in einer Zelle maßgeblich mitbestimmen.

Mit steigender Komplexität der Organismen wächst auch der Anteil an DNA, der nicht als „Blaupause“ für Proteine dient. Dieses, lange Zeit als „genetischer Müll“ bezeichnetes, Füllmaterial der Evolution kodiert für Hunderte kleiner RNAs, welche ursprünglich wahrscheinlich der Bekämpfung eingedrungener viraler DNA dienten, und nun innerhalb der Zelle vielfältige regulatorische Aufgaben erfüllen (Abb. 1). Diese 18 bis 25 Nukleotide großen, hochkonservierten mikroRNAs oder kurz miRNAs entstehen aus wesentlich längeren Vorläufern in mehreren Schritten. Sie heften sich an die RNA-basierten DNA-Abschriften, die zur Herstellung von Proteinen benötigt werden, wodurch diese blockiert oder sogar abgebaut werden, noch bevor sie zur Proteinproduktion verwendet werden können.

Diese Feinregulation eröffnet der Zelle neue, bisher ungeahnte Möglichkeiten, die Art und Menge der hergestellten Proteine den biologischen Anforderungen gemäß zu kontrollieren.

Bis heute sind beim Menschen über 450 miRNAs identifiziert worden und man schätzt ihre Gesamtzahl auf etwa 1000. So vermutet man, dass bis zu 30 Prozent aller menschlichen Gene durch diese moduliert werden können. Mit ihrer lebenswichtigen Rolle für die reibungslose Funktion der Zelle vermag die miRNA nicht nur neue Einblicke in die molekulare Grundlage zahlreicher Erkrankungen zu bieten, sondern eröffnet auch neue therapeutische Möglichkeiten.

Zellen aus dem Takt

In Hinblick auf ihre Rolle in der Tumorentstehung lassen sich auch miRNAs in zwei Klassen unterteilen: die so genannten „Onco-miRs“, also miRNAs, die - ähnlich den Onkogenen - das Tumorwachstum vorantreiben, und die Tumorsuppressoren. Unterdrückt letztere miRNA

ein Onkogen, kann auf diese Weise in der gesunden Zelle das Wachstum kontrolliert werden, die miRNA wirkt als Tumorsuppressor.

Fällt diese Kontrolle jedoch aus, so wird die reife mRNA des Onkogens nicht mehr reguliert, das Onkoprotein in zu großen Mengen gebildet und somit das Tumorwachstum gefördert. Als ein Paradebeispiel sei hier das c-Myc-Onkogen zu nennen, dessen Fehlfunktion bei 15 Prozent aller menschlichen Krebserkrankungen eine Rolle spielt.

Um das Ausmaß der genomweiten Expression von miRNAs deren kausale Beteiligung an der Krebserkrankung systematisch beurteilen zu können, finden in Analogie zu

dass die derzeitige Förderung im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) für Brust- und Darmkrebs zukünftig nicht mehr zur Verfügung steht.

MicroRNAs als Regulatoren bei Brustkrebs

Während Primärtumore bei Brustkrebspatientinnen mit den heutigen modernen Behandlungsmethoden gut bekämpft werden können, stellen Metastasen die Hauptursache für den tödlichen Verlauf dieser Erkrankung dar. Die grundlegenden Ursachen dieser Prozesse zu verstehen und somit zielgerichtet zu verhindern, wäre daher von großem Nutzen für die Therapie. Verschiedene nationale und internationale Forschergruppen haben bereits in Zellen von Brustkrebstumoren eine Rei-

miRNAs (Abb. 2). Darunter befindet sich auch die miRNA-10b, welche über ein komplexes Regelwerk das Loslösen von Tumorzellen aus dem Verbund begünstigt.

MicroRNAs als neue Diagnostika und Therapeutika?

Erste umfassende Studien bei Brust- und anderen Krebsarten deuten darauf hin, dass der „miRNA-Fingerabdruck“ als zukünftiges diagnostisches Hilfsmittel eingesetzt werden könnte, um die Früherkennung und Therapieplanung in der Klinik zu verbessern. Da die Anzahl an miRNAs relativ gering ist, könnten miRNA-Gensignaturen den



Prof. Roland H. Stauber

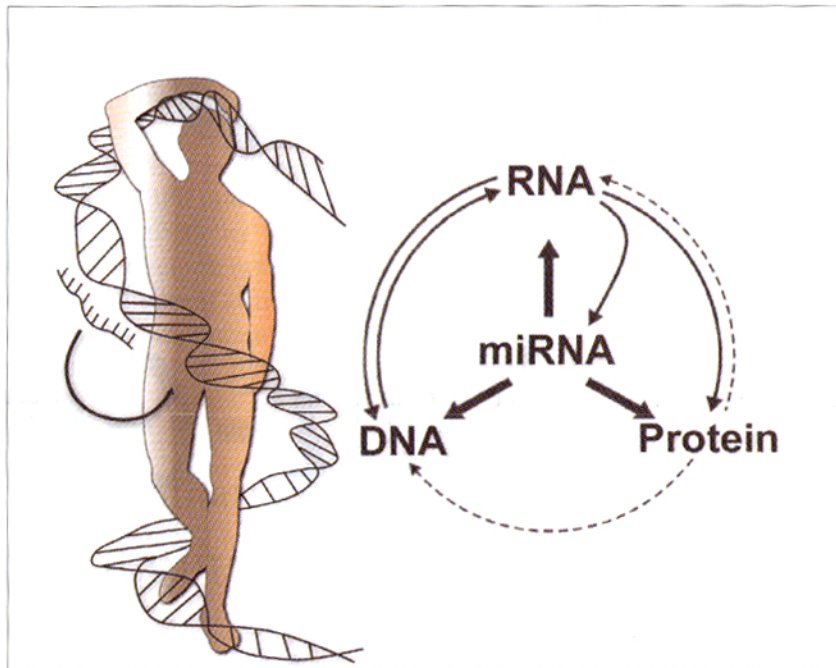


Abb. 1: miRNAs - kleine Moleküle mit großer Wirkung. Bei den meisten bekannten Regulatoren der Zellvermehrung handelt es sich um Proteine. Die in Form von DNA gespeicherte Erbinformation wird in RNA übersetzt, anhand welcher Proteine gebildet werden. Die moderne Genomforschung zeigt jedoch, dass nicht alle RNAs zur Entfaltung ihrer Wirkung in Proteine übersetzt werden müssen. miRNAs können wichtige regulatorische Funktionen wahrnehmen und auch an Krebserkrankungen ursächlich beteiligt sein.

den Gen-Chips Hochdurchsatztechnologien Anwendung. Aktuelle Ergebnisse mit solchen miRNA-Chips zufolge erfüllen miRNAs bedeutende Funktionen bei der Regulation von Proliferation, Differenzierung und Zelltod von Tumorzellen.

Ziel dieser Forschungsarbeiten ist es, den unverwechselbaren „Fingerabdruck“ von miRNAs dem der mRNAs zuzuordnen, das heißt, jener RNA Moleküle, welche letztendlich die Herstellung der Proteine bestimmen. Dies würde es erlauben, die Wirkung bestimmter miRNAs auf krebsspezifische Signaltransduktionswege sowie deren therapeutisches Potenzial bereits bioinformatisch vorhersagen zu können und somit mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden.

Diese Art der Herstellung und Analysen von genomweiten miRNA- und korrespondierenden mRNA-Profilen ist kostspielig und zeitaufwendig. Es ist daher zu bedauern,

he von miRNAs nachgewiesen, die wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Metastasenbildung und der Therapieresistenz spielen. So stellte sich heraus, dass der Spiegel von drei miRNA-Typen (miR-355, miR-126 und miR-206) in den zur Metastasierung fähigen Zellen deutlich geringer war. Offenbar blockieren diese miRNAs die zur Streuung nötigen Gene. Diese Annahme bestätigte sich, als die Forscher die verringerte Produktion der miRNAs in Versuchen mit Zellkulturen wieder normalisierten: Die so behandelten Tumorzellen verloren dadurch die Fähigkeit, bei Mäusen Metastasen in Knochen und Lungen zu bilden.

Nicht nur für die Metastasierung generell, sondern auch für deren Organspezifität könnten miRNAs eine wichtige Rolle spielen. Beim Vergleich der miRNA-Profile von Primärtumoren und Lymphknotenmetastasen von Brustkrebspatientinnen fanden die Mainzer Wissenschaftler eine Reihe deregulierter

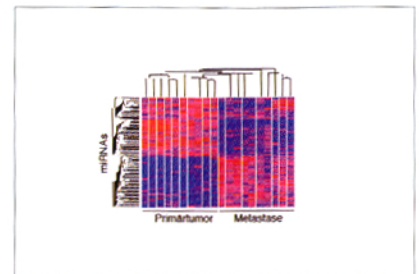


Abb. 2: MicroRNA-Profil erlauben die Unterscheidung von primären Brustkrebstumoren und korrespondierenden Lymphknotenmetastasen. Blau bedeutet häufiges, rot selteneres Vorkommen.

weitaus komplexeren mRNA-Mustern in der praktischen Anwendbarkeit und der Vorhersagekraft sogar noch überlegen sein.

Trotz vieler positiver Schlagzeilen muss die Zuverlässigkeit dieser neuen Art von Krebsdiagnose in umfassenden Studien jedoch kritisch hinterfragt werden. Gleiches gilt für die therapeutische Anwendung von miRNAs. Dabei sollen kleine künstliche RNA-Moleküle, so genannte siRNAs (für short interfering) in die Zelle eingebracht werden, um ein krankmachendes Gen stillzulegen.

Diese RNA-Stücke imitieren die zelleigenen miRNAs, welche in normalen Zellen Krebsgene unterdrücken. Die künstlichen siRNA-Moleküle und die natürliche miRNA nutzen für ihre Aufgabe nun aber dieselbe Zellmaschinerie, konkurrieren also um Ressourcen. Wird die Zelle mit künstlicher RNA überschwemmt, dann kommen die RNAs der Zelle zu kurz, und die normale Genregulation gerät durcheinander, was eventuell zu Nebenwirkungen führen kann. Eine weitere Problematik können Seiteneffekte darstellen, bei denen die miRNAs nicht nur ihr eigentliches Ziel, sondern auch andere Gene ungewollt beeinflussen.

Prof. Roland H. Stauber
Universitätsklinikum Mainz
Molekulare und Zelluläre Onkologie
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
tel.: +49(0)6131-177002
fax: +49(0)6131-176671
e-mail: rstauber@uni-mainz.de
web: www.stauber-lab