

Mikro-RNAs als neue Biomarker

Verschlüsselte Botschaften

Das Potenzial kleiner regulatorischer RNA-Moleküle für die Krebsdiagnostik wird seit einigen Jahren diskutiert. Inzwischen gelten sie als universelle Biomarker für die Labordiagnostik der Zukunft.

In den Siebzigerjahren gehörte die Labormedizin dank ihres technologischen Vorsprungs – beispielsweise in der Enzymologie und Immunologie – zu den angesehensten und wirtschaftlich erfolgreichsten Fächern der Medizin. Überraschenderweise konnte sie diese Spitzenstellung ausgerechnet im biochemisch geprägten Genomzeitalter nicht halten, weil auch Humangenetiker, Molekularpathologen und Nuklearmediziner als diagnostische Avantgarde erfolgreich von sich reden machten.

Der Grund dafür liegt wohl vor allem darin, dass sich die Front der molekulardiagnostischen Forschung aus dem zirkulierenden Blut – dem bevorzugten Probenmaterial der Labormedizin – ins Zellinnere verlagert hat. Ob Krebs oder Herzinfarkt, Morbus Parkinson oder Alzheimer: Die aktuell im Fokus stehenden Volkskrankheiten spielen sich vorwiegend auf zellulärer Ebene ab und hinterlassen in der Peripherie nur undeutliche Spuren.

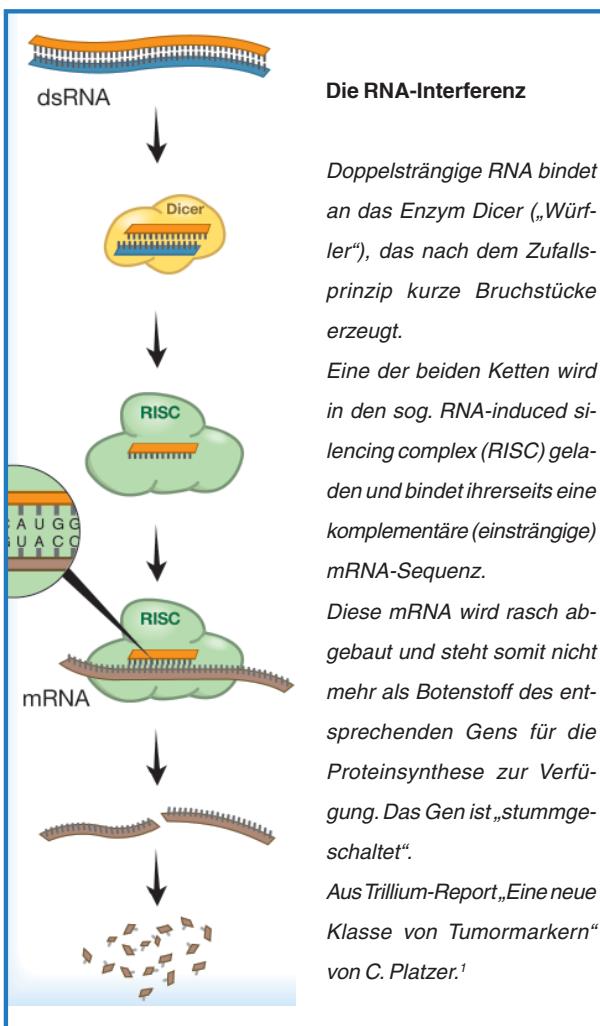
Nobelpreis für Genregulation

Vor kurzem tauchte eine neue Klasse von Biomarkern am diagnostischen Horizont auf, die etwas mit dem Nachrichtenfluss im Blut zu tun haben könnte. Es handelt sich um kleine RNA-Moleküle mit zumeist 22 Basenpaaren, die sogenannten microRNAs (miRNAs). Sie regulieren die Genexpression und damit Struktur und Funktion von Zellen mit Hilfe der „RNA-Interferenz“, die erstmals 1998 von den Nobelpreisträgern Andrew Fire und Craig Mello

beschrieben wurde. Dabei heften sich kurze RNA-Schnipsel an den genetischen Botenstoff mRNA an und beschleunigen den Abbau der so markierten Moleküle (s. Kasten).

miRNAs, heute sind es über 15.000, davon allein beim Menschen mehr als 1.200. Zahlreiche Unternehmen bieten inzwischen geeignete Nachweissysteme an, zum Beispiel Agilent, BioCat, Biomol, Febit, IMGM, Microsynth, Miltenyl und Invitrogen.

2008 entdeckten US-Forscher miRNA auch im Blut von Krebspatienten und öffneten damit die Tür für eine neue Ära der Tumormarker-Forschung (wir berichteten im selben Jahr¹). In der Folgezeit fügten sich die RNA-Schnipsel schnell zu einem viel größeren Puzzelbild zusammen. Nicht nur Krebs, sondern auch Autoimmun- und neurodegenerative Krankheiten sowie Erkrankungen des Herzkreislaufsystems hinterlassen offenbar eine „miRNA-Unterschrift“ (Signatur), die mit gebräuchlichen Techniken wie der Reverse Transkriptase-PCR (RT-PCR) im Blut schnell und einfach gelesen wer-



Das Interesse der Wissenschaft war von Anfang an gewaltig, was an der enormen Zunahme der Einträge in die miRNA-Sequenzdatenbanken abzulesen ist: Vor sieben Jahren konnte man nur rund 500 solcher

den kann. Der Vorteil liegt auf der Hand: Anstelle einer Gewebeprobe zu entnehmen oder mit aufwändigen Bildgebungsverfahren wie PET und SPECT in das Innere des Körpers zu blicken, könnte man aus einer

Blutprobe indirekt auf Krankheitsvorgänge in Zellen und Organen schließen – vergleichbar dem Nachweis eines Störfalls in einer Chemiefabrik durch die Analyse chemischer Veränderungen im vorbei fließenden Gewässer.

Zell-zu-Zell-Kommunikation

Soviel ist inzwischen gesichert: miRNAs finden sich in Körperflüssigkeiten in unterschiedlichen Kompartimenten. Erwartungsgemäß sind dies zunächst einmal die weißen Blutzellen, die der Krankheitsabwehr dienen, zum anderen gibt es sie aber auch z. B. im Serum frei zirkulierend oder in membranumhüllte Bläschen (Vesikel) verpackt. Dort sind sie erstaunlich stabil, was nicht zuletzt RNA-bindenden Schutzproteinen zu verdanken ist. Als positiver technischer Seitenaspekt kommt diese Stabilität außerdem dem Transport von Patientenproben ins Labor zugute.

Warum der Organismus Botenstoffe der Genregulation sorgsam in Vesikel verpackt mit dem Blut auf die Reise schickt, ist noch nicht geklärt, aber es gibt seit 2008 immerhin eine plausible Hypothese²: Gesunde oder auch kranke Zellen könnten bestimmte regulatorische miRNA-Moleküle auswählen und verpacken, um (in Analogie zu den Datenpaketen des Internets) genetische Informationen über ihren Zustand an andere Zellen und Organe zu übermitteln.

Auch für die diagnostische Nutzbarkeit von intrazellulären miRNA-Profilen gibt es eine diagnostisch attraktive These: Charakteristische Signaturen findet man beispielsweise bei Multipler Sklerose in bestimmten weißen Blutkörperchen, den regulatorischen T-Zellen, die mit dem Krankheitsverlauf dieser Autoimmunkrankheit assoziieren. Ähnliche Ver-

änderungen sind bei vielen Krankheiten möglich, die eine Immunantwort auslösen, seien sie nun infektiös, degenerativ, nekrotisierend oder maligne.

Am Biomarker Discovery Center in Heidelberg (www.BDC-Heidelberg.com) lotet man das diagnostische Terrain derzeit auf breiter Basis aus. Dr. Andreas Keller und seine Kollegen vergleichen hier mit finanzieller Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung die miRNA-Profile gesunder und erkrankter Probanden. Mit Biochips und Bioinformatik suchen sie nach typischen Signaturen für neurodegenerative Erkrankungen, Krebs oder Herzinfarkt. Erste Studienergebnisse mit kleineren Patientengruppen sind vielversprechend, verlangen aber natürlich nach prospektiven Studien mit großen Fallzahlen.

Sollte es das von der Wissenschaft postulierte Zell-zu-Zell-Kommunikationssystem auf Basis der kleinen miRNA-Moleküle tatsächlich geben, so stünden wir womöglich kurz vor einer diagnostischen Revolution. Dann könnten wir nämlich nicht nur die biochemischen Spuren von Krankheiten im Blut nachweisen, sondern gewissermaßen als Spione auch die Kommunikation der Zellen über das, was mit ihnen gerade geschieht, abhören. Noch sind die Botschaften des Körpers zu gut verschlüsselt, als dass wir sie verstehen würden. Doch es ist wohl nur noch eine Frage der Zeit, bis auch dieser Code geknackt ist. 

em, gh

¹ TR 2008 6(4):142. Eine neue Klasse von Tumormarkern. Download unter www.trillium.de (Suchbegriff „miRNA“).

² Cell Research (2008) 18:997–1006. Characterization of microRNAs in serum: A novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. doi: 10.1038/cr.2008.282

Terminhinweis: *Circulating nucleic acids in the era of next generation sequencing* auf der 1. Tagung der Sektion Molekulare Diagnostik der DGKL am 19.-20.5.2011 in Tutzing. Eintritt frei. www.dgkl.de.

Ventana SYMPHONY

Sicherheit durch vollautomatisierte H&E-Färbung



Innovation für die Gesundheit

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Sandhofer Straße 116
68305 Mannheim
Gewebediagnostik@roche.com

VENTANA und BENCHMARK sind Marken von Roche.
© 2010 Roche Diagnostics. Alle Rechte vorbehalten.

www.ventanamed.com