

ADJ	ADJ	ADJ	ADJ	ADJ	ADJ	ADJ	ADJ
654	6281	167	1075	1719	4971	117	117
5493	4444	35	606	1647	120	491	117
4495	3792	35	289	1622	280	11	117
11391	7278	1166	2498	1641	1000	212	117
5665	4525	39	169	1688	111	228	117
3009	1946	25	282	168	475	148	117
15932	10824	1435	2982	2278	5228	1000	117
6547	2276	31	478	1278	298	288	117
3068	798	9	164	985	190	148	117
14481	5205	848	1477	1298	2527	1012	117
4026	2762	29	584	528	498	498	117
4893	3789	37	331	1278	332	117	117
2475	1204	44	192	716	492	218	117
1551	1610	12	163	447	152	117	117
4161	3299	17	417	642	241	117	117
1612	1778	237	314	455	710	117	117
4679	3308	13	289	713	182	117	117
1557	1813	239	332	450	738	117	117
2705	1498	15	185	874	159	117	117
2652	1555	38	300	944	344	117	117
3038	1802	77	339	612	807	117	117
5701	6523	41	1146	1299	1100	117	117
5000	2472	320	350	937	138	117	117
1542	2067	285	386	183	201	117	117
5252	6083	41	1079	1216	8	117	117
3954	3185	76	482	618	117	117	117
1431	444	4	71	552	117	117	117
826	77	0	15	150	117	117	117
3513	2296	63	378	570	117	117	117
3374	3225	49	461	641	117	117	117
1137	602	49	138	138	117	117	117
2182	2020	45	336	4	117	117	117
4308	2020	45	336	461	117	117	117
2308	3927	3	98	262	117	117	117
2497	624	187	251	226	117	117	117
2168	973	139	152	152	117	117	117
1400	2298	30	8	8	117	117	117
3822	524	115	155	155	117	117	117
1408	3327	345	2	2	117	117	117
1456	1456	1	1	1	117	117	117

micro-RNAs

# Die molekulare Unterschrift der Alzheimer-Krankheit

Es gibt bestimmt keinen Grund, hinter jeder verlegten Brille oder Brieftasche gleich das Gespenst „Alzheimer“ zu vermuten. Aber wie entkräftet man diesen Verdacht hieb- und stichfest? Immerhin kann ja eine leichte kognitive Einschränkung der manifesten Krankheit um Jahre vorausgehen.

## Biomarkerprofile

Goldstandard der Alzheimerdiagnostik ist nach wie vor die histopathologische Untersuchung des Gehirns *post mortem*. Am Leben kann man neben neuropsychologischen Tests die Bildgebung (PET-MRT) zum Nachweis von Amyloidablagerungen im Gehirn einsetzen oder die Hirnflüssigkeit laborchemisch auf Amyloid A $\beta$  1-42 und Tau-Protein untersuchen. Ersteres ist extrem teuer, letzteres unangenehm – denn wer lässt sich schon wegen Vergesslichkeit gern in das Rückenmark stechen?

Ideal wäre natürlich ein Bluttest; doch aufgrund der Blut-Hirn-Schranke stehen die Chancen dafür eher schlecht. Seit einigen Jahren mehren sich dennoch Berichte über Biomarkerprofile, die Alzheimer-Patienten von Gesunden unterscheiden können – wenn auch meist mit mäßiger Sensitivität und Spezifität. Angeboten werden Serumtests (Enzyme, Hormone, Entzündungsmarker, Antikörper) und intrazelluläre Protein- oder RNA-Muster peripherer Blutzellen.

Vor allem spezielle kurzkettige RNA-Moleküle, sogenannte micro-RNAs, gelten heute als vielversprechende Kandidaten. Sie stellen eine besondere RNA-Klasse mit etwa 21 Nukleotidbausteinen dar, deren Informationsgehalt nun von Biochemikern und Bioinformatikern entschlüsselt wird.

Sicher ist, dass es bei den in ihrem Code enthaltenen „Botschaften“ um Genregulation im Allgemeinen und Immunreaktionen im Speziellen geht.

Da bei Demenzerkrankungen genetische und immunologische Phänomene eine Rolle spielen, lag es nahe, die Verteilung der unterschiedlichen Sequenzen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit (AD) und minimaler kognitiver Einschränkung (MCI) im Vergleich zu gesunden Probanden genauer unter die Lupe zu nehmen. Die Ergebnisse, die wir 2013 publizieren konnten<sup>[1]</sup>, sprechen in der Tat für eine Art „molekulare Unterschrift“ der Alzheimer-Krankheit, die eine höhere Aussagekraft als bisher beschriebene Blutprofile besitzt.

## Auswahl aus 3.000 Kandidaten

Es gelang uns, unter knapp 3.000 Kandidaten, von denen 140 ein auffälliges Genexpressionsmuster zeigten, letztlich zwölf miRNAs zu isolieren, deren Blutspiegel recht spezifisch für die Alzheimer-Krankheit, nicht aber für Allgemeinerkrankungen anderer Art zu sein scheinen.

Die farbige Abbildung unten visualisiert den Befund anhand einer Clusteranalyse von sechs dieser miRNAs bei gut hundert Probanden. Die Zahl der MCI- und AD-Patienten nimmt von links nach rechts zu. Man erkennt bei den Gesunden in der linken Hälfte normale bis leicht erniedrigte Werte (weiß bis hellblau), bei den MCI- und AD-Patienten der rechten Hälfte dagegen deutlich pathologische Spiegel: eine Verminderung des obersten Markers hsa-miR-107 (blau), eine starke Zunahme von hsa-let-7d-3p in der Zeile darunter (orange) und leicht erhöhte Werte für die übrigen

vier miRNAs. Nimmt man alle zwölf Marker zusammen, so erhielten wir für gesund versus AD eine Aussagekraft (*accuracy*) von 93 Prozent, für die Abgrenzung der AD von anderen neurologischen Erkrankungen wie Schizophrenie und multipler Sklerose von rund 75 Prozent.

## Prospektive Studien

Unsere unten zitierte Publikation wurde von Grundlagenforschern und Ärzten mit großem Interesse aufgenommen: Die Arbeit rangiert derzeit ganz vorn unter den meist gelesenen Arbeiten der weltweit beachteten *Genome Biology*.

Aber bei aller Begeisterung für dieses initial gute Ergebnis steht uns die eigentliche Herausforderung erst noch bevor, nämlich der prospektive Beweis, dass die an Patienten mit bekannter Diagnose gewonnene Signatur auch bei unbekannter Diagnose nützlich ist. Die Abbildung macht auch dies deutlich: Es gibt in der linken Hälfte durchaus MCI- und AD-Patienten mit relativ normalen Mustern und in der rechten Hälfte einige Gesunde mit einem „Alzheimer-Muster“. Hierin liegt wohl der spannendste Teil unserer künftigen Forschung. 

Prof. Dr. Andreas Keller

Universität des Saarlandes

andreas.keller@ccb.uni-saarland.de

[1] Leidinger et al. A blood based 12-miRNA signature of Alzheimer disease patients. *Genome Biology* 2013;14:R78

Die hier vorgestellten Experimente wurden in Kooperation mit Siemens Healthcare, die unten gezeigte Visualisierung der Ergebnisse gemeinsam mit Prof. G. Hoffmann durchgeführt. Dabei kamen die Programme *Trillium-Reader* und *Trillium-Explorer* zum Einsatz.

□ Kontrolle    ■ MCI (Minimal Cognitive Impairment)    ■ AD (Alzheimer Disease)

hsa-miR-107  
hsa-let-7d-3p  
hsa-miR-5010-3p  
brain-mir-112  
hsa-miR-151a-3p  
brain-mir-161

