

| ADJ | ADJ | ADJ | ADJ | ADJ | ADJ | ADJ | ADJ |
|-------|-------|------|------|------|------|------|-----|
| 654 | 6281 | 167 | 1075 | 1719 | 4971 | 117 | 117 |
| 5493 | 4444 | 35 | 806 | 1847 | 120 | 491 | 117 |
| 4495 | 3792 | 35 | 289 | 1622 | 80 | 11 | 117 |
| 11391 | 7278 | 1166 | 2498 | 1641 | 1000 | 212 | 117 |
| 5665 | 4525 | 39 | 189 | 1888 | 111 | 228 | 117 |
| 3009 | 1946 | 25 | 282 | 198 | 475 | 148 | 117 |
| 15932 | 10824 | 1435 | 2982 | 2278 | 5228 | 1000 | 117 |
| 6547 | 2276 | 31 | 478 | 1218 | 298 | 288 | 117 |
| 3068 | 798 | 9 | 164 | 985 | 140 | 140 | 117 |
| 14481 | 5205 | 848 | 1477 | 1298 | 2527 | 1475 | 117 |
| 4026 | 2762 | 29 | 584 | 528 | 498 | 498 | 117 |
| 4893 | 3789 | 37 | 331 | 1278 | 332 | 332 | 117 |
| 2475 | 1204 | 44 | 192 | 716 | 492 | 492 | 117 |
| 1551 | 1610 | 12 | 163 | 447 | 157 | 157 | 117 |
| 4161 | 3299 | 17 | 417 | 642 | 241 | 241 | 117 |
| 1612 | 1778 | 237 | 314 | 455 | 710 | 710 | 117 |
| 4679 | 3308 | 13 | 289 | 713 | 182 | 182 | 117 |
| 1557 | 1813 | 239 | 332 | 450 | 738 | 738 | 117 |
| 2705 | 1498 | 15 | 185 | 874 | 159 | 159 | 117 |
| 2652 | 1555 | 38 | 300 | 944 | 344 | 344 | 117 |
| 3038 | 1802 | 77 | 339 | 612 | 807 | 807 | 117 |
| 5701 | 6523 | 41 | 1146 | 1299 | 1100 | 1100 | 117 |
| 5000 | 2472 | 320 | 350 | 937 | 138 | 138 | 117 |
| 1542 | 2067 | 285 | 386 | 183 | 201 | 201 | 117 |
| 5252 | 6083 | 41 | 1079 | 1216 | 8 | 8 | 117 |
| 3954 | 3185 | 76 | 482 | 618 | 618 | 618 | 117 |
| 1431 | 444 | 4 | 71 | 552 | 150 | 150 | 117 |
| 826 | 77 | 0 | 15 | 570 | 570 | 570 | 117 |
| 3513 | 2296 | 63 | 378 | 641 | 641 | 641 | 117 |
| 3374 | 3225 | 49 | 461 | 138 | 138 | 138 | 117 |
| 1137 | 602 | 49 | 336 | 336 | 336 | 336 | 117 |
| 2182 | 2020 | 45 | 336 | 461 | 461 | 461 | 117 |
| 4308 | 3927 | 45 | 461 | 98 | 98 | 98 | 117 |
| 2308 | 624 | 3 | 187 | 262 | 262 | 262 | 117 |
| 2497 | 973 | 139 | 251 | 226 | 226 | 226 | 117 |
| 2168 | 2298 | 30 | 157 | 157 | 157 | 157 | 117 |
| 1400 | 524 | 115 | 8 | 8 | 8 | 8 | 117 |
| 3822 | 3327 | 345 | 2 | 2 | 2 | 2 | 117 |
| 1408 | 186 | 7 | 7 | 7 | 7 | 7 | 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 Lebenden kann man neben neuropsychologischen Tests die Bildgebung (PET-MRT) zum Nachweis von Amyloidablagerungen im Gehirn einsetzen oder die Hirnflüssigkeit laborchemisch auf Amyloid A β 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^[1], 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.

