

Forschungsprojekt

MicroRNAs: „Tumormarker“ bei Krebserkrankungen



Stephanie KREIS

Universität Luxemburg

MicroRNAs sind eine neu entdeckte Gruppe von kleinen Molekülen, die in den Zellen unseres Körpers gebildet werden und das „Verhalten“ der Zellen maßgeblich beeinflussen. Interessanterweise weisen Krebszellen ein verändertes microRNA-Muster auf als entsprechende gesunde Zellen. Im Rahmen der nun anlaufenden Studie, die von der Fondation Cancer unterstützt wird, soll untersucht werden, inwieweit microRNAs, die im Blut von Melanom-Patienten nachgewiesen werden können, mit den microRNAs übereinstimmen, die im Krebsgewebe dieser Patienten zu finden sind. Vielleicht könnte es in der Zukunft möglich sein, bereits durch eine Blutanalyse Hinweise auf das Vorhandensein von Krebszellen zu bekommen und einen Tumor besser zu charakterisieren.

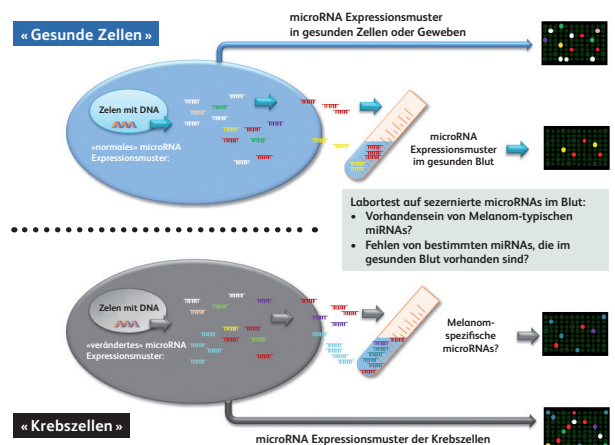
Immer mehr Menschen erkranken weltweit an Hautkrebs. Jedes Jahr erkranken z.B. in Deutschland 195.000 Menschen neu an Hautkrebs, davon 171.000 an weißem Basalzell- oder Stachelzellkrebs und 24.000 an dem besonders gefährlichen und aggressiven schwarzen Hautkrebs (malignes Melanom); rund 3.000 sterben pro Jahr am malignen Melanom (Quelle: dt. Krebshilfe, 2011). Das schwarze Melanom entsteht, indem Melanozyten, die pigmentierten Zellen der Epidermis, zu Krebszellen werden und unkontrolliert wachsen.

Das Team um Stephanie Kreis (mit Christiane Margue und Demetra Philippidou) in der „Signal Transduction Group“ (Leitung: Iris Behrmann) der Universität Luxemburg beschäftigt sich seit einigen Jahren mit diesen äußerst wichtigen Regulatoren (miRNAs). Schwerpunkt der Arbeit ist das maligne Melanom. Die für verschiedene Stadien des schwarzen Hautkrebses charakteristischen miRNA-Expressionsmuster wurden letztes Jahr bereits erfolgreich von der Luxemburger Forschungsgruppe veröffentlicht (Philippidou et al., Cancer Research, 2010).

Das Genom einer menschlichen Zelle besteht aus ca. 3.3 Milliarden einzelner Bausteine. Die spezielle Abfolge dieser Einzelbausteine enthält Informationen für ca. 25.000 Gene, die letztlich in Proteine übersetzt werden. Diesen Teil des menschlichen Genoms bezeichnet man als „kodierend“, da Informationen für die Produktion von Proteinen enthalten und verarbeitet werden, die die vielfältigen Funktionen in einer Körperzelle ausführen. Dem gegenüber stehen die „nicht kodierenden“ RNAs, zu denen auch die vor einigen Jahren entdeckten microRNAs gehören. microRNAs (oder miRNAs) sind sehr kurz Nukleinsäure-Stücke, die jeweils nur aus 22

Einzelbausteinen bestehen. Beim Menschen sind mittlerweile über 1.500 miRNAs bekannt, die über viele Jahre völlig unerkannt und unbeachtet geblieben waren. In den letzten Jahren wurde aber immer deutlicher, dass miRNAs enorme regulatorische Fähigkeiten haben: jede miRNA kann bewirken, dass die vorhandenen Mengen vieler verschiedener Proteine in der Zelle reduziert werden. Dies kann zur Folge haben, dass wichtige Zellfunktionen beeinträchtigt werden, wie z.B. die kontrollierte Zellteilung, das kontrollierte Absterben alter oder beschädigter Zellen, das kontrollierte Zellwachstum und die Reifung oder Differenzierung der Zellen. Einzelne oder mehrere dieser essentiellen Funktionen sind in nahezu allen Krebserkrankungen gestört.

Vereinfachtes Schema des Versuchsaufbaus



Interessanterweise sind nicht alle 1.500 miRNAs in gleichen Mengen in allen Zellen vorhanden: unterschiedliche gesunde Gewebe und Zelltypen, aber auch verschiedene Tumore, bzw. krebserkrankte Gewebe haben jeweils eigene und charakteristische Expressionsmuster der miRNAs, d.h. einzelne miRNAs sind überhaupt nicht vorhanden oder in geringen Mengen, während andere « über-exprimiert », also in erhöhtem Maße vorhanden sind. Diese unterschiedlichen Expressionsmuster wurden in den vergangenen Jahren für viele Gewebe und Erkrankungen nachgewiesen.

Eine ebenfalls neue und wissenschaftlich interessante Entdeckung der letzten Jahre zeigte, dass einige miRNAs aus den Zellen "herausgeschleust" (oder "sezerniert") werden und somit im Blut frei zirkulieren. Warum einige miRNAs "sezerniert" werden, wie lange sie im Blut nachweisbar sind, unter welchen Umständen miRNAs ausgeschleust werden und welche Funktionen sie dann im Blutstrom oder in anderen Gewebe übernehmen, ist noch völlig ungeklärt. Es ist vorstellbar, dass verschiedene Krebsstadien zu unterschiedlichen Mustern von sezernierten miRNAs im Blut führen. Diese exakt

zu bestimmen und weiter zu analysieren, wird Teil dieser Studie sein. Hierzu werden aus Blut isolierte miRNAs von Melanom-Patienten mit den miRNA-Mustern aus den Tumorgeweben verglichen (Abbildung). Die charakteristischen miRNA-Expressionsmuster aus einer einfachen Blutprobe könnten dann in Zukunft diagnostischen und auch prognostischen Zwecken dienen und womöglich Therapiebegleitend den Fortschritt einer bestimmten Therapie ablesbar machen. Diese microRNAs könnten somit als „Biomarker“ dienen wie auch z.B. Proteine oder Stoffwechselprodukte. „Biomarker“ werden zurzeit für viele verschiedene Krebs- und andere Erkrankungen gesucht. Einerseits erhofft man sich mit Hilfe neuer "Biomarker" exaktere Diagnosen und Krankheits-Prognosen treffen zu können, andererseits stellen insbesondere miRNAs auch vielversprechende Angriffspunkte für moderne und personalisierte Krebstherapien dar.

Die zurzeit an der Universität Luxemburg durchgeführte Studie untersucht nun die Tauglichkeit der miRNAs als frühe "Biomarker" für Melanom-Erkrankungen, sowie die Rolle der miRNAs in der Entstehung und dem Fortschreiten von Melanom Erkrankungen.

Fondation Cancer unterstützt dieses Forschungsprojekt mit 85.000 €

Krebsforschung finanziell zu unterstützen gehört zu den 3 Hauptaufgaben der Fondation Cancer: Info - Hilfe - Forschung. Seit ihrer Gründung vor 16 Jahren finanzierte die Fondation Cancer Forschungsprojekte mit einem Gesamtvolumen von fast 4 Millionen Euro.

Im Rahmen ihrer Unterstützung der Forschung fördert die Fondation Cancer derzeit ein Projekt der Uni Luxemburg, das von Stephanie Kreis, Christiane Margue sowie von Prof. Iris Behrmann geleitet wird.

Im obigen Artikel erklärt Stephanie Kreis ihr Projekt, das folgenden Titel trägt: „Systematische Untersuchung von microRNAs in Melanomen



Marie-Paule Prost (Direktorin der Fondation Cancer), Dr Carlo Bock (Präsident der Fondation Cancer), die Forscherinnen Stephanie Kreis, Prof. Iris Behrmann, Christiane Margue (Uni Luxemburg) und Prof. Lucienne Blessing (Vizektorin der Forschung an der Uni Luxemburg).

und entsprechenden Blutproben: Identifizierung von Tumormarkern“.

Die finanzielle Unterstützung der Fondation Cancer beträgt **85.000 €** für einen Zeitraum von 18 Monaten (2011-2012).

Die offizielle Überreichung des Schecks erfolgte in Anwesenheit der Presse, der Forscherinnen, der Vizerektorin der Uni Luxemburg sowie des Präsidenten und der Direktorin der Fondation Cancer.