

mikroRNAs – Erfolgsgeschichte der mächtigen Winzlinge

Ursachen von Krankheiten bekämpfen, ohne direkt in das Erbgut der Erkrankten einzugreifen?

Professor Thum und sein Team machen es möglich



Die medizinische Forschung ist ständig auf der Suche nach neuen Medikamenten für schwer zu behandelnde oder noch unheilbare Erkrankungen. Ein traditioneller Ansatz ist, die Auswirkungen mithilfe geeigneter Medikamente zu mildern. Gentherapien wiederum sollen die Ursachen direkt bekämpfen, indem gezielt kleine DNA-Abschnitte in die Körperzellen eines Patienten eingefügt werden und dadurch deren Erbgut gezielt verändert wird.

Einen anderen Weg verfolgt Professor Dr. Dr. Thomas Thum, Kardiologe und Leiter des MHH-Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS). Er will bei den Krankheitsursachen ansetzen, ohne direkt in die Erbinformation von Patienten einzugreifen. Dabei hat er sogenannte nicht codierende RNAs (ncRNA) im Blick, die – anders als codierende RNA-Moleküle – nicht in Proteine übersetzt werden.

„Weil nicht codierende RNAs keine genetische Information der DNA umsetzen, dachte man lange, sie hätten selbst auch

keine Funktion“, erklärt Professor Thum. Doch die zu Beginn ihrer Entdeckung in den 1990er-Jahren fälschlich noch als „Junk-RNA“ beschriebene Gruppe rückte bald in den Fokus der Wissenschaft. Vor allem mikroRNAs (miRNA), besonders kleine ncRNA-Moleküle, finden inzwischen große Beachtung. Denn offenbar haben sie eine große Bedeutung für die Steuerung wichtiger Prozesse in unseren Zellen und dirigieren ganz gezielt das Orchester unseres Genoms.

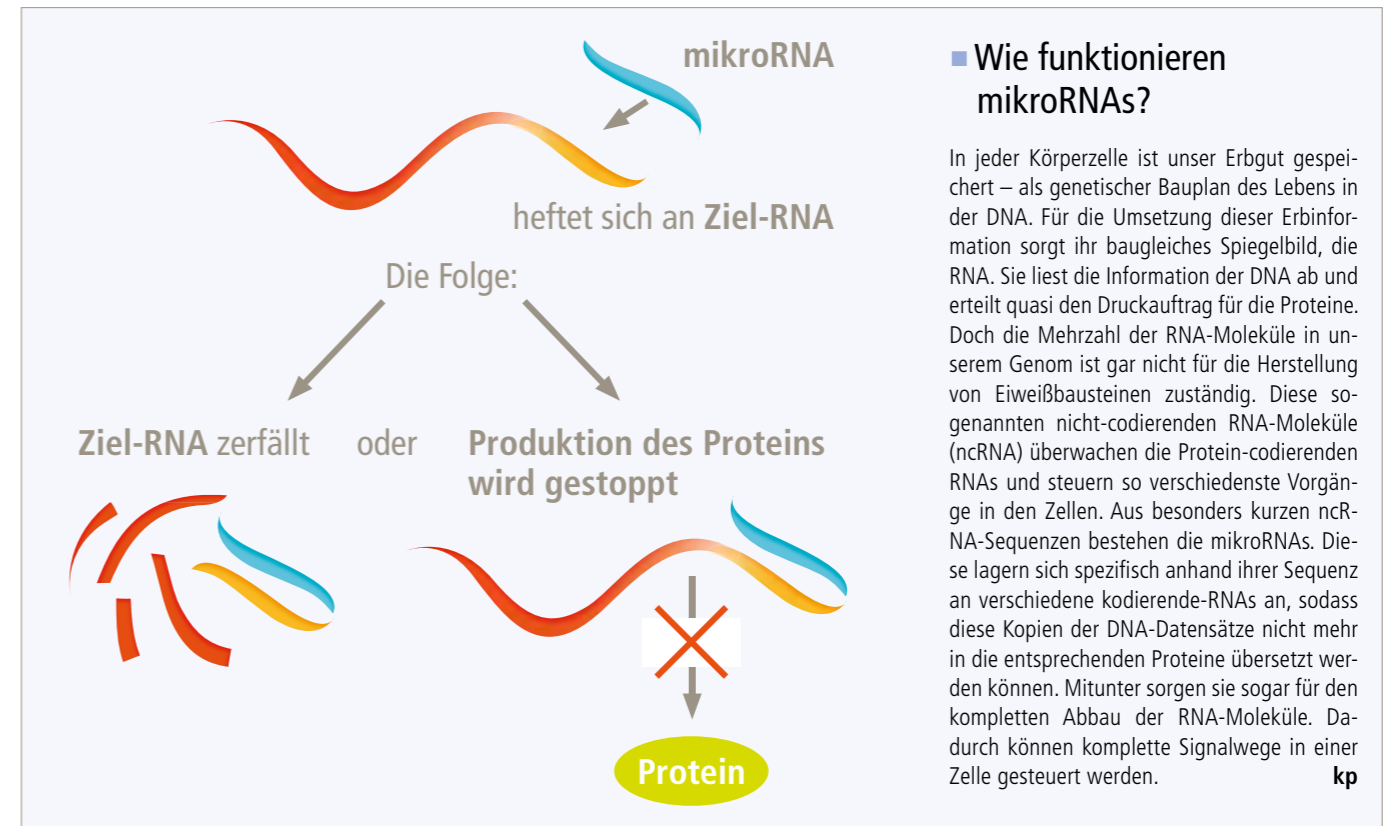
Auf das Herz übertragbar

Das Interesse des MHH-Wissenschaftlers wurde schon früh geweckt. Im Rahmen seiner PhD-Ausbildung in molekularer Kardiologie am Imperial College London – parallel zu seiner Facharzt Ausbildung Innere Medizin und Kardiologie in Würzburg – erfuhr er vor 15 Jahren von einer Forschungsarbeit über die Rolle von mikroRNA in Leberzellen. „Ich habe Kontakte zu den Wissenschaftlern geknüpft,

die ihre Arbeit in der renommierten Fachzeitschrift ‚Nature‘ publiziert hatten.“ Sofort stand für den Kardiologen fest: „Das lässt sich auch auf das Herz übertragen.“

Der Mediziner konzentrierte sich mit seinem Team auf die miRNA-Forschung im kardiovaskulären Bereich. „Wir konnten schnell den Wirkmechanismus verschiedener miRNAs aufklären und haben die therapeutischen Möglichkeiten erkannt“, sagt Professor Thum. Die Pionierarbeit begann, als der Wissenschaftler und sein Team entdeckten, dass die winzigen Moleküle offenbar Prozesse bei Patienten mit Herzschwäche (Herzinsuffizienz) regulieren.

In weiteren Untersuchungen fanden sie heraus, dass die mikroRNA vom Typ miR-21 eine Schlüsselrolle für das krankhafte Wachstum des Herzmuskels spielt, mit dem der Körper die durch Herzschwäche verminderte Pumpleistung des Muskels auszugleichen versucht. Außerdem konnten die Forscher an Mäusen zeigen, dass mit einem Gegenspieler die



Wie funktionieren mikroRNAs?

In jeder Körperzelle ist unser Erbgut gespeichert – als genetischer Bauplan des Lebens in der DNA. Für die Umsetzung dieser Erbinformation sorgt ihr baugleiches Spiegelbild, die RNA. Sie liest die Information der DNA ab und erteilt quasi den Druckauftrag für die Proteine. Doch die Mehrzahl der RNA-Moleküle in unserem Genom ist gar nicht für die Herstellung von Eiweißbausteinen zuständig. Diese sogenannten nicht-codierenden RNA-Moleküle (ncRNA) überwachen die Protein-codierenden RNAs und steuern so verschiedenste Vorgänge in den Zellen. Aus besonders kurzen ncRNA-Sequenzen bestehen die mikroRNAs. Diese lagern sich spezifisch anhand ihrer Sequenz an verschiedene codierende-RNAs an, sodass diese Kopien der DNA-Datensätze nicht mehr in die entsprechenden Proteine übersetzt werden können. Mitunter sorgen sie sogar für den kompletten Abbau der RNA-Moleküle. Dadurch können komplette Signalwege in einer Zelle gesteuert werden. **kp**

miR-21-Konzentration gesenkt und die unerwünschte Fibroseneigung des Herzmuskels verringert werden konnte. „2008 haben wir in der Fachzeitschrift ‚Nature‘ die weltweit erste Studie veröffentlicht, die das Potenzial von mikroRNA-Blockern für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt hat“, betont Professor Thum.

Das vor zwölf Jahren entdeckte, antifibrotisch wirkende Molekül anti-miR-21 wird derzeit in einer klinischen Studie an Patientinnen und Patienten mit Nierenfibrose getestet.

Über 40 Patente gesichert

In den vergangenen zehn Jahren hat sich die MHH zu einem wichtigen Zentrum für die Forschung an ncRNAs in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen entwickelt. Mehr als 40 Patente für ncRNA-basierte Therapeutika für Herzerkrankungen hat Professor Thum bis heute angemeldet. Um die Entwicklung von Medikamenten aus ncRNA für Patienten mit Herzinfarkt und Herzinsuffizienz zu beschleunigen, wurde 2016 das Biopharmaunternehmen Cardior Pharmaceuticals aus dem IMTTS ausgegründet. Dieses hat vor Kurzem die weltweit erste Studie eines mikroRNA-Hemmers in Patienten mit Herzschwäche durchgeführt.

Und auch die biochemischen und molekularbiologischen Methoden und Techniken sind im Laufe der Jahre am IMTTS

immer weiter entwickelt und verfeinert worden. So lassen sich für die Forschung vielversprechende RNA-Sequenzen mit Hochdurchsatz-Roboter-Screening identifizieren, gezielte Blocker gegen miRNAs entwickeln und in verschiedenen Zelllinien testen. Mittlerweile ist es dank ultradünner Myokardschnitte sogar möglich, pharmakologische Wirkstoffe direkt im lebenden Herzgewebe zu untersuchen. Die Proben stammen sozusagen aus dem Abfall von Herzoperationen, bei denen überschüssiges Gewebe entfernt werden muss.

Herzerkrankungen und insbesondere die damit einhergehende Fibrose sind bis heute Forschungsthema Nummer eins am

IMTTS. Das Team um Professor Thum untersucht aber längst nicht mehr nur, wie Erkrankungen in Herzmuskelzellen entstehen. Nicht codierende RNAs sind auch als Biomarker interessant. So könnte das Vorkommen charakteristischer miRNAs im Blut von Patienten Aufschluss über Risikofaktoren geben oder helfen, Strategien für eine individuelle, personalisierte Behandlung zu entwickeln. „Der Ansatz, Krankheiten zu verhindern, indem man die steuernden Schlüssel-moleküle stoppt, ist universell“, schwärmt der Kardiologe. Und er ist sicher: Die Möglichkeiten, die mikroRNAs für Diagnose und Therapie bieten, sind noch längst nicht ausgeschöpft. **kp**



Professor Thum hat die MHH zu einem wichtigen Zentrum für die ncRNA-Forschung gemacht.