

Forscher hemmen schädliche microRNA

Im Tierversuch erfolgreich: Mittel gegen Fibroseentwicklung nach Herztransplantation gefunden

Das Team um Professor Dr. Dr. Thomas Thum hat eine Therapiemöglichkeit gegen die häufig nach Herztransplantationen auftretende Fibroseentwicklung im Spenderorgan (Allograft) gefunden. Es hat einen Weg entdeckt, um eine bestimmte microRNA auszuschalten, die für die Steuerung der gefährlichen Bindegewebeinlagerung in das Spenderherz verantwortlich ist. Die Ergebnisse veröffentlichte das Fachjournal „Cardiovascular Research“.

„Wir haben festgestellt, dass in Patienten, die nach einer Herztransplantation starke Abstoßungsreaktionen zeigen, die Konzentration einer bestimmten microRNA namens MiR-21 deutlich erhöht ist“, erklärt Professor Thum, Leiter des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien, das unter anderem in das Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) und den Exzellenzcluster REBIRTH eingebunden ist.

Eine Herztransplantation ist die einzige Heilungsmöglichkeit bei drohendem Herzversagen durch chronische Herzschwäche (Herzinsuffizienz). Doch dieser Eingriff kann eine Reihe von Komplikationen nach sich ziehen. Eine der häufigsten ist die Entwicklung einer Fibrose. Dabei wird das körperfremde Spenderorgan umgebaut und verstärkt Bindegewebe in den Herzmuskel eingelagert. Der Herzmuskel wird weniger elastisch, die Pumpleistung sinkt, die Gefahr von Herzrhythmusstörungen steigt.

MiR-21 fördert Abstoßungsreaktionen

Für diese Entwicklung sind offenbar microRNAs von entscheidender Bedeutung. Dabei handelt es sich um kleine, nicht-codierende Ribonukleinsäuren, die zwar keine genetische Information enthalten, aber die eine wichtige Rolle bei der Genregulation spielen. „Wir haben die Rolle von MiR-21 untersucht“, sagt Professor Thum. Diese microRNA wird offenbar durch die Produktion von Interleukin-6 beeinflusst, einem körpereigenen Eiweiß, das entscheidend an immunologischen Reaktionen und bei Abstoßungsreaktionen nach einer Transplantation beteiligt ist. MiR-21 wiederum aktiviert ein genetisches Programm, das den Fibroseprozess im transplantierten Herzen auslöst.

„Wir haben eine pharmakologische Behandlungsmöglichkeit gefunden, um bei Tieren nach Herztransplantation einen Fibroseschutz zu erreichen“, sagt Professor Thum. Die Wissenschaftler behandelten die Transplantate mit der Nukleinsäure LNA-21, die MiR-21 hemmt. Die Folge: Nach der Transplantation entwickelten die Spenderorgane deutlich weniger Fibrose. Thum vermutet, dass der MiR-21-Hemmer generell ein großes therapeutisches Potenzial hat. „Wir nehmen an, dass LNA-21 auch bei anderen Fibroseprozessen erfolgreich eingesetzt werden kann und nach Organtransplantationen die Fibroseneigung generell ausschalten könnte“, erklärt er. In den USA wird der pharmakologische Inhibitor derzeit bei Patienten mit Nierenfibrose untersucht.



Lagern wichtige biologische Proben in flüssigem Stickstoff:
Janika Viereck, Postdoc (links), und Shambhavi Chatterjee, PhD-Studentin im Institut von Professor Thum.

■ microRNA – Schalter im System

Jeder Zellkern enthält Desoxyribonucleinsäure, die DNA. In ihr ist die gesamte Erbinformation in einzelnen Gen-Abschnitten enthalten. Damit die gespeicherte Information auch umgesetzt werden kann, wird eine Kopie als sogenannte Boten-RNA (messenger RNA oder mRNA) aus dem Zellkern geschickt und in ein stoffwechselaktives Protein umgewandelt. Das System ist für alle Körperzellen gleich, denn sie alle enthalten die gesamte Erbinformation in ihren Zellkernen, und alle nutzen mRNA als Informationsboten. Von diesen später „Protein-bildenden“ mRNAs gibt es etwa 20.000 verschiedene.

Damit mRNAs und Proteine in ihrer Expression und Koordination gesteuert werden, nutzt die Zelle unter anderem kleine „nicht-Protein“-bildende RNAs; die sogenannten „microRNAs (miRNAs)“. Die reife miRNA befindet sich

außerhalb des Zellkerns im Zytoplasma. Dort heftet sie sich an die Boten-RNA und schaltet bestimmte mRNAs einfach aus, sodass kein Protein mehr gebildet werden kann.

Auch an der Entstehung menschlicher Krankheiten wie Krebs, Stoffwechselstörungen oder Herzerkrankungen sind miRNAs beteiligt. Das Prinzip der miRNA-Modulation nutzen Wissenschaftler, um miRNAs gezielt zur Kontrolle unerwünschter Zellfunktionen an- oder abzuschalten. Seit ihrer Entdeckung im Jahr 1993 sind sie ein beliebtes Werkzeug der biomedizinischen Forschung. Als Wirkstoffe und als Angriffspunkte für neue Therapien bei der Behandlung von Erkrankungen spielen sie seitdem eine wichtige Rolle und wurden auch bereits im Rahmen klinischer Studien an Patienten angewendet.

kp

kp