



Entschlüsseln die Funktion bestimmter Ribonukleinsäuren: Professor Dr. Thomas Thum, Dr. Christian Bär und Dr. Julia Beermann (von links).

Die Ein- und Ausschalter

Basis für neue Fibrose-Therapie geschaffen: Welche Funktionen haben bestimmte Ribonukleinsäuren?

Oft merkt man erst, wie wichtig etwas ist, wenn es nicht mehr funktioniert. Diese Tatsache haben sich Forscherinnen und Forscher des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien (IMTTS) zunutze gemacht: Mit einer neuen Methode gelang es ihnen, rund 4.000 verschiedene Ribonukleinsäuren (RNAs) in Zellen gezielt auszuschalten, um ihre Funktionen zu entschlüsseln. So konnten sie beispielsweise zeigen, dass eine bestimmte RNA für das Wachstum von Bindegewebszellen (Fibroblasten) notwendig ist. „Die von uns entwickelte Methode kann nun in verschiedenen Studien eingesetzt werden und so helfen, die Entstehung zahlreicher Krankheiten zu entschlüsseln und darauf aufbauend neue Therapien zu finden“, sagt IMTTS-Leiter Professor Dr. Dr. Thomas Thum. Die renommierte Fachzeitschrift *Cell Death & Differentiation* veröffentlichte die Ergebnisse der wissenschaftlichen Studie.

Die Ribonukleinsäuren (RNAs), um die es bei dieser neuen Methode geht, sind zum größten Teil noch nicht erforscht. Es handelt sich um verschiedene Arten der langen, nicht-codierenden RNA (lncRNA) – also nicht um die RNA, aus der Eiweißbausteine entstehen, sondern um die

RNAs, die in Zellvorgängen verschiedene regulatorische Aufgaben übernehmen. Wenn diese nicht funktionieren, können sie zur Entstehung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise Krebs oder Herzerkrankungen beitragen. Von einigen Dutzenden dieser schätzungsweise mehr als 100.000 lncRNA-Arten haben Forscher in den vergangenen Jahren ihre Funktion herausfinden können – meistens durch den Vergleich aller RNA-Moleküle in gesunden Zellen mit denen in kranken Zellen. „Das Problem bei diesen sogenannten Transkriptom-Analysen ist, dass sich im Zellvergleich oft hunderte bis tausende lncRNAs voneinander unterscheiden. So ist es sehr schwierig, herauszufinden, welche der lncRNA-Arten nun mit spezifischen Zellfunktionen und damit der Entstehung von Erkrankungen zusammenhängt“, erläutert die Erstautorin der Studie, Dr. Julia Beermann.

Fibrose am Wachstum hindern

Mit dem von den MHH-Forscherinnen und -Forschern entwickelten Screening-Verfahren können nun rund 4.000 lncRNAs mithilfe von insgesamt 27.000 sogenannten shRNAs stillgelegt werden. Um die Machbarkeit zu testen,

haben die Wissenschaftler die shRNAs in Fibroblasten eingeschleust. „Da jede shRNA individuell mit einem Barcode markiert war, konnten wir erkennen, dass der Verlust einer der 4.000 lncRNAs das Wachstum von Fibroblasten stark hemmt. Wir nannten sie Ntep“, erläutert IMTTS-Gruppenleiter Dr. Christian Bär. Als sie Ntep therapeutisch hemmten, konnte sie das Wachstum der Fibroblasten nicht mehr fördern, andere Zelltypen wuchsen normal weiter.

„Die krankhafte Vermehrung von Bindegewebszellen in Organen kann zum Verlust der Organfunktion führen, beispielsweise in Leber, Lunge, Niere oder Herz. Solche Fibrosen stellen noch immer ein weitgehend ungelöstes Problem dar. Methoden wie diese, die lncRNA als mögliche therapeutische Zielstruktur identifizieren, welche zum Beispiel das Wachstum der Fibroblasten verhindern, sind somit sehr wichtig. Darüber hinaus kann unser neues Verfahren in vielen Studien mit unterschiedlichen Fragen eingesetzt werden“, sagt Professor Thum. Das von ihm geleitete Institut ist Teil des Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx) und in den Exzellenzcluster REBIRTH eingebunden. **bb**