

Die RIBOLUTION

Lange Zeit galt ein großer Teil unseres Erbguts als »genetischer Müll«. Wissenschaftler haben herausgefunden, dass diese vermeintliche »junk DNA« als Bauplan für Ribonukleinsäuren, RNAs, dient. Diese »Müll-RNAs« scheinen an der Entstehung von Krankheiten wie Krebs oder Herzinfarkt beteiligt zu sein. Nun sollen neue Biomarker für die Diagnose von Volkskrankheiten gefunden werden.

Text: Monika Offenberger

Als vor zehn Jahren erstmals die komplette Genomsequenz eines Menschen erfasst worden war, hätte die Überraschung nicht größer sein können: Wir besitzen nur wenig mehr Gene als Fadenwürmer oder ähnlich primitive Organismen. Und nur mickrige 1,5 Prozent unseres Erbguts dienen als Bauanleitung für Proteine, den Grundbausteinen der Zellen. Wozu der große Rest gut ist, konnten sich die Biologen anfangs nicht erklären – und taten ihn daher kurzerhand als »junk DNA«, als genetischen Müll, ab.

»Doch gerade die Menge dieser scheinbar nicht genutzten genetischen Elemente ist beim Menschen um ein Vielfaches größer als beim Fadenwurm«, erklärt Prof. Friedemann Horn vom Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI in Leipzig. Aufwändige Untersuchungen des internationalen Forschungsverbunds ENCODE haben gezeigt, dass auch die als »genetischer Müll« oder als »nichtkodierende Gene«, bezeichneten Abschnitte des Erbguts nahezu vollständig in RNA übersetzt sind. Und sie haben eine Funktion: Diese »nicht-Protein-kodierende RNA« – kurz ncRNA – reguliert die Gene, nach deren Bauplan die Proteine zusammengesetzt werden. Geht hier etwas schief, produziert der Körper beispielsweise zu viel oder zu wenig Proteine, gerät die Körperzelle aus dem Gleichgewicht – Krankheiten entstehen. An ENCODE sind



© gettyimages

Das Projekt »RIBOLUTION – Integrierte Plattform für die Identifizierung und Validierung innovativer RNA-basierter Biomarker für die Personalisierte Medizin« ist im Januar 2011 gestartet und soll zunächst drei Jahre lang laufen. Gefördert wird es durch die Fraunhofer-Zukunftsstiftung. Beteiligt sind fünf Institute:

- Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI, Leipzig
- Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM, Hannover
- Fraunhofer-Institut für Angewandte Informationstechnik FIT, Sankt Augustin
- Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB, Stuttgart
- Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA, Stuttgart

die Universität Leipzig und das IZI als einzige deutsche von insgesamt 30 Institutionen beteiligt.

Um diese zum Teil noch kaum verstandene Gruppe von RNA-Molekülen dreht sich ein Forschungsvorhaben namens RIBOLUTION, an dem sich fünf Fraunhofer-Institute beteiligen. Professor Horn erläutert das Ziel des vom IZI koordinierten Verbund-Projekts: »Wir wollen aussagekräftige Biomarker für die Diagnose von Volkskrankheiten wie Krebs und Rheuma aufspüren. Und parallel dazu entwickeln wir Verfahren, die eine effiziente und kostengünstige Identifizierung solcher Biomarker ermöglichen.« Die Wortschöpfung 'RIBOLUTION' verweist auf die Ribonukleinsäuren (RNA), die zur Lösung (englisch: solution) diagnostischer und therapeutischer Fragen beitragen sollen.

Die ncRNAs fungieren als eine Art zentrale Steuer-Software der Zelle, sagt Friedemann Horn: »Es gibt ganze Familien von ncRNAs, die in den Transport oder das Prozessieren anderer RNA-Moleküle eingreifen. Viele binden auch an Proteinkomplexe an und dirigieren diese zu bestimmten Stellen an den Chromosomen, wo sie die An- und Abschaltung von Genen steuern. Diese Komplexität wird uns noch sehr viel Kopfzerbrechen bereiten.« Doch eines haben die Wissenschaftler im ENCODE-Projekt bereits herausgefunden: Die ncRNAs werden viel spezifischer gebildet und reguliert als die ausschließlich für Proteine kodierenden Boten-RNAs. »Und das bedeutet: Die ncRNAs haben eine stärkere Aussagekraft über den Zustand einer Zelle. Außerdem beschreiben sie auch pathologische Zustände, also Krankheiten. Und genau darin liegt ihr großes Potenzial als spezifische Biomarker«, betont Horn.

Qualitätsgeprüfter automatisierter Prozess

Aus diesem gigantischen Schatz an potenziellen Biomarkern wollen die RIBOLUTION-Forscher jene herausfiltern, die sich am besten zur Diagnose von drei Erkrankungen eignen: der Rheumatoiden Arthritis, dem Prostatakrebs und der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung. »Die Schwierigkeit liegt dabei nicht nur in der Identifizierung neuer Biomarker-Kandidaten«, erklärt Horn. »Ein wesentliches Nadelöhr, an dem viele Studien scheitern, ist die Validierung solcher Biomarker: Man beobachtet ein Molekül, das in einem bestimmten Krankheitszustand mehr oder weniger in der Zelle gebildet wird. Aber eine statistisch fundierte Aussage, ob es sich um einen für die Klinik brauchbaren diagnostischen Marker handelt, ist oft sehr schwierig. Wir wollen diese Problematik durch einen Drei-Phasen-Prozess angehen.«

Zunächst konzentrieren sich die Wissenschaftler auf einen Vergleich weniger Patienten und gesunder Kontrollpersonen. Friedemann Horn: »In Phase 1 rastern wir deren gesamtes Genom und fischen sämtliche RNAs heraus, die zwischen den Kranken und Gesunden unterscheiden.« Diese Unter-

suchungen werden am IZI und am Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik IGB in Stuttgart durchgeführt. Wie erfolgreich diese Methode ist, zeigen erste Ergebnisse an Alzheimer-Patienten: Gehirnproben, die nach dem Tod der Betroffenen untersucht worden waren, unterschieden sich in rund 2000 ncRNAs von Proben nicht erkrankter Personen. Bei Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs fanden die Fraunhofer-Forscher im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen sogar noch weit mehr Unterschiede in den ncRNA-Profilen. »In Phase 2 wollen wir aus dieser riesigen Menge unterschiedlicher Signale die besten herausfischen«, erläutert Horn, »dazu fassen wir sie alle auf einem kleineren Microarray zusammen und screenen damit zehnmal so viele Probanden wie vorher. Mit den Top-Kandidaten testen wir schließlich in Phase 3 eine noch wesentlich größere Kohorte.«

Durch dieses schrittweise Vorgehen will der IZI-Forscher aussagekräftige Biomarker finden, mit denen sich eine drohende Krankheit bereits vor ihrem Ausbruch erkennen lässt. Sein weiteres Interesse gilt der Frage nach der Wirksamkeit von Therapien. Beispiel Rheuma: Nicht alle Betroffenen sprechen gleich gut auf ein bestimmtes Medikament an – manchmal verschafft es Erleichterung, während es bei anderen wirkungslos bleibt. Letztere Patienten könne man mit entsprechenden Biomarkern vor einer sinnlosen Behandlung schützen – und zugleich enorme Kosten sparen, meint Prof. Horn.

Das RNA-Screening soll zunächst mit den gängigen Methoden geschehen. »Doch die manuelle Durchführung im Labor nimmt sehr viel Zeit in Anspruch und verschlingt enorme Ressourcen«, weiß Horn. Deshalb wollen die Forscher das händische Vorgehen in einen automatisierten Prozess überführen, der mit geringsten Probemengen auskommt. Diese Automatisierung erfolgt am Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung IPA in Stuttgart. Der automatisierte Prozess soll qualitätskontrolliert ablaufen. Professor Harald Mathis vom Fraunhofer-Institut für Angewandte Informationstechnik FIT in Sankt Augustin schildert das Problem: »Im Moment muss man während der aufwändigen Vorbereitung der RNA-Proben für die Sequenzierung und Array-Analysen fast die gesamte Probe opfern, um ihre Qualität zu kontrollieren. Also wird diese Qualitätskontrolle oft nicht durchgeführt. Wir wollen Analysemethoden entwickeln, die nur einen Bruchteil der Probe verbrauchen und mit Nano- oder sogar Picolitern auskommen.«

Ausgesprochen klingt der Name RIBOLUTION wie das englische Wort 'revolution' – ein Bezug, der durchaus gewollt ist. Denn die RNA-Moleküle haben tatsächlich das Potenzial, den Bereich der molekularen Diagnostik zu revolutionieren: Sie könnten eine bessere und individuelle Früherkennung von Erkrankungen ermöglichen und dabei helfen, eine optimale Therapie für bestimmte Patienten zu finden und schwere Krankheitsverläufe zu verhindern. ■