

Arbeitsgruppe: Molekulare Onkologie - OncoMirs
Dr. rer. nat. Julia von Frowein, PD Dr. med. Irene Schmid

Die Rolle von microRNAs bei der Entstehung von Lebertumoren

Das Hepatoblastom (HB) ist ein bösartiger embryonaler Tumor der Leber, der meist bei Kindern im Alter zwischen 3 Monaten und 6 Jahren auftritt. Hepatoblastome entwickeln sich aus hepatischen Vorläuferzellen und weisen Ähnlichkeiten zu unreifen Hepatozyten einer sich entwickelnden Leber auf. Diese unreifen Vorläuferzellen besitzen ein uneingeschränktes, stammzellartiges Zellteilungspotential. Das HB ist die am häufigsten auftretende bösartige Leber-Tumorart im Kindesalter. Etwa 25% der Kinder überleben diese Krankheit nicht. Aus diesen Gründen soll dieses Projekt dazu dienen, die Ursachen der Ausbildung vom Hepatoblastom zu identifizieren d.h. das fehlerhafte An- oder Abschalten wichtiger Gene zu untersuchen, die dann als diagnostische Marker eingesetzt werden könnten. Weiterhin sollen Methoden entwickelt werden, die dieser fehlregulierten Genexpression entgegenwirken. Nur ein exaktes Verständnis der Regulationsmechanismen in veränderten Gen-Signalwegen erlaubt die Entwicklung von neuen Therapieansätzen.

Es wurde bereits gezeigt, dass die Expression von Schlüsselgenen wie z.B. Igf2 (Insulin-like growth factor 2), β -Catenin (Wingless-Int Signalweg) und Plag1 (Protoonkogen) beim Hepatoblastom drastisch erhöht ist. Diese Fehlregulationen scheinen bei der Erhöhung der Proliferationsrate (Zellteilungsrate) des Tumorgewebes mitzuwirken und somit zu einer raschen Vergrößerung des Tumors zu führen. Aber nicht nur Gene, die für Proteine kodieren, können die Ausbildung von Tumoren beeinflussen, nach neueren Erkenntnissen haben auch kleine regulatorische RNAs (sog. microRNAs – miRNAs) einen großen Einfluss auf die Regulation von Genexpression und somit auf die Entstehung von Krebs.

Die Übersetzung von Genen in Protein erfolgt über die Zwischenstufe einer Matrize, der sogenannten Vorläufer - „messenger RNA“ (mRNA). Aus dieser Vorläufer-mRNA werden über einen Prozess der sich „Spleißen“ nennt, unnötige Zwischenbereiche (Introns) herausgeschnitten und die entgültige mRNA (Exonbereiche) anschließend wieder zusammengesetzt (siehe Abbildung 1). Die kleinen herausgeschnittenen Introns wurden lange Zeit für Abfall- bzw. Abbauprodukte gehalten. Inzwischen ist allerdings bekannt, dass aus einem Teil dieser Introns kleine sog. microRNAs (miRNAs) hervorgehen, die allerdings für kein Protein kodieren, aber dennoch sehr wichtige regulatorische Funktionen ausüben und in der Lage sind, die Übersetzung bestimmter Gene sehr effektiv zu blockieren. Hierzu binden sie an komplementäre mRNA-Bereiche und blockieren so deren Übersetzung in Protein oder veranlassen sogar deren Abbau. Bisher sind etwa 450 humane miRNA-Sequenzen bekannt. Die tatsächlich vorhandene Menge an humanen miRNAs wird auf etwa 1000 geschätzt, die wiederum ca. 30-50 % der Gene regulieren.

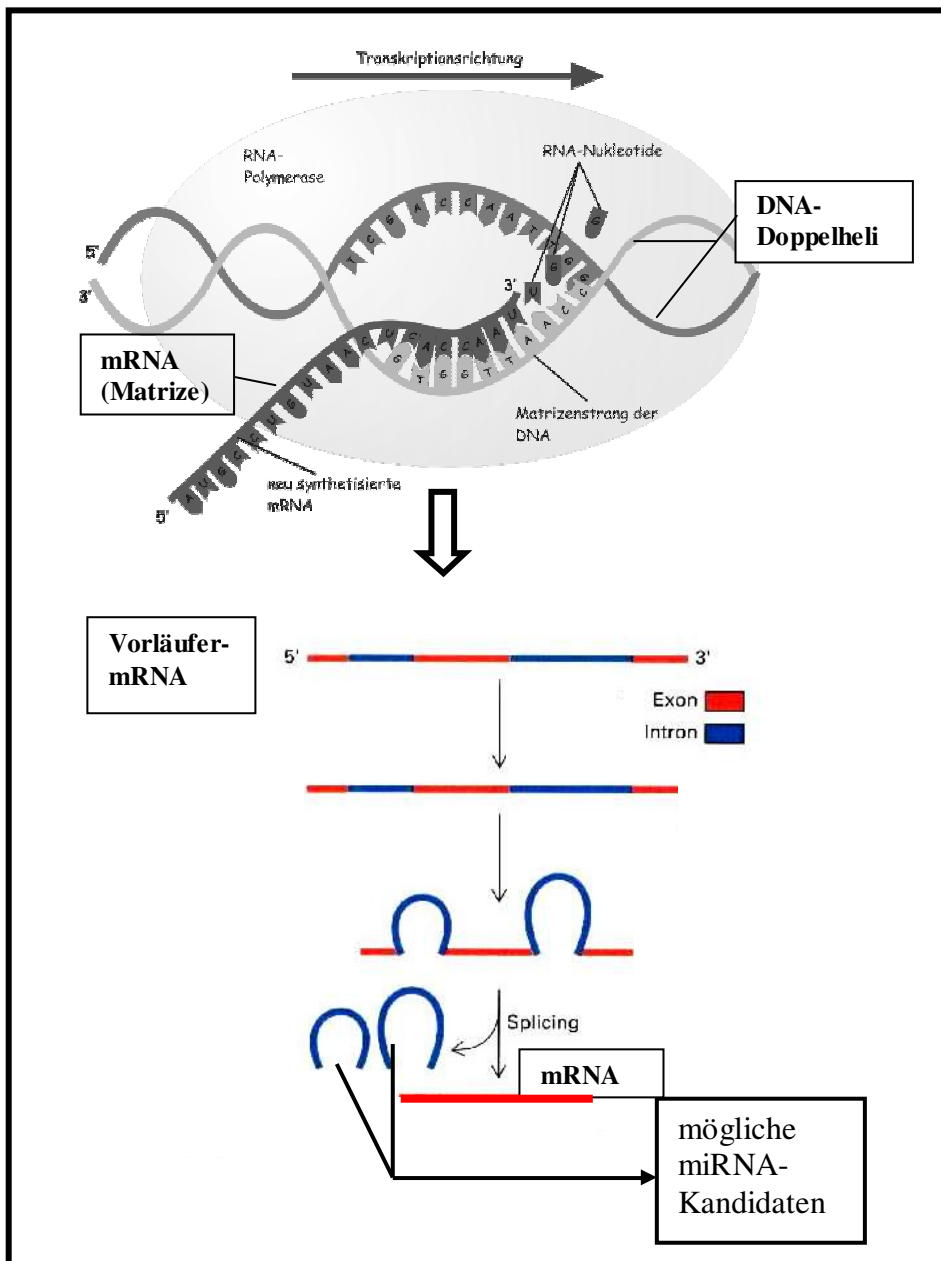


Abb. 1
 Bei der Transkription wird ein Gen abgelesen und als mRNA vervielfältigt, d.h. ein spezifischer DNA Abschnitt dient als Vorlage zur Synthese eines neuen RNA Strangs (messenger RNA-mRNA). Ein weiterer wichtiger Schritt stellt der Prozess des Spleißens der Vorläufer-mRNA statt. Die Vorläufer mRNA, die aus Exons und Introns besteht wird durch das Spleißen von Introns befreit und die angrenzenden Exons werden zur reifen mRNA verknüpft.

Sowohl die fehlregulierte Expression von mRNAs wie auch von miRNAs üben einen großen Einfluss auf zellbiologische Prozesse, wie Zellteilung und Zelltod aus und spielen daher auch bei der Entwicklung von Krebs eine wichtige Rolle. So wurde gezeigt, dass verschiedene Tumorarten ein spezifisches miRNA- Expressionsmuster aufweisen, allerdings wurde dieses Muster beim Hepatoblastom noch nicht untersucht.

In diesem Projekt sollen nun miRNAs identifiziert werden, die für das Wachstum von Hepatoblastomen eine wesentliche Rolle spielen. Ziel der Arbeit wäre, die identifizierten miRNA-Genmuster für prognostische, diagnostische und therapeutische Zwecke nutzen zu können.

Wir möchten uns an dieser Stelle herzlich bei der Mehr Leben für krebskranke Kinder-Bettina-Bräu-Stiftung bedanken für das Vertrauen und die finanzielle Unterstützung unseres Projektes.

**Dr. rer. nat. Julia von Frowein
 PD Dr. med. Irene Schmid**