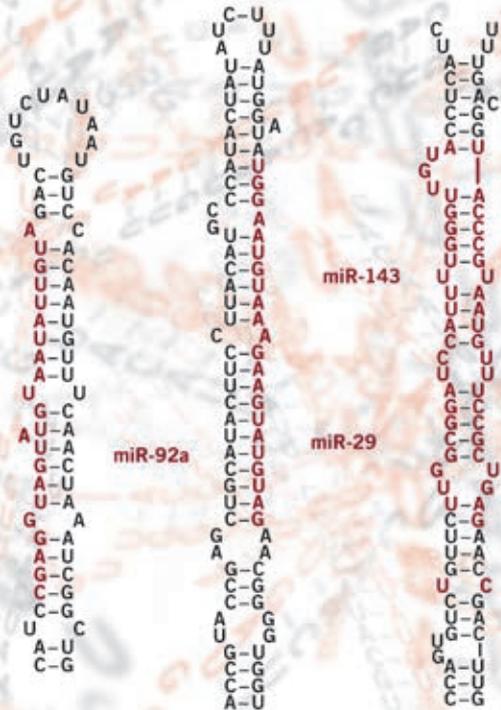


Kleine Schnipsel mit großer Wirkung

Wie microRNAs Herz-Kreislauf-Erkrankungen steuern



von Reinier Boon und Stefanie Dimmeler

1993 stellte die Entdeckung winziger Stückchen von Ribonukleinsäuren, heute als microRNAs bekannt, die Wissenschaftler vor ein Rätsel. Erstmals beobachtet wurden sie in dem Fadenwurm *C. elegans*, einem einfachen, vergleichsweise leicht durchschaubaren Organismus. Was die Wissenschaftler verwirrte, war die Tatsache, dass diese microRNAs ganz offensichtlich nicht für Proteine kodierten. Welche Funktion haben sie dann? Inzwischen weiß man, dass sie eine wichtige Rolle bei der Genregulation spielen. Und das nicht nur im Fadenwurm: MicroRNAs sind evolutionär hoch konserviert, sie kommen auch in höheren Organismen vor. Im Menschen sind mehr als 1500 microRNAs beschrieben, und man geht davon aus, dass mindestens 30 Prozent der Gene direkt durch microRNAs reguliert werden. Das lässt sich auch für therapeutische Zwecke nutzen. In unserer Arbeitsgruppe erforschen wir insbesondere die Rolle der microRNAs bei Herz- und Gefäß-Erkrankungen.

MicroRNAs werden von Genabschnitten abgelesen, die ursprünglich als wertlos betrachtet wurden, weshalb man sie auch als »junk DNA« (Abfall-DNA) bezeichnete. Auch das war eine Überraschung, denn lange Zeit ging man davon aus, RNA habe hauptsächlich die Funktion einer Blaupause der DNA und diene der Übersetzung des genetischen Codes. Inzwischen weiß man aber, dass bei Eukaryoten ein überraschend großer Teil der durch Transkription gebildeten RNAs nicht kodierend sind: Beim Menschen sind es 98 Prozent. Dazu gehören die ribosomale RNA (eine Struktur-RNA, die in den Ribosomen verwendet wird), transfer RNAs (sie transportieren Aminosäuren für die Proteinsynthese zum Ribosom), verschiedene kleine RNAs (darunter microRNAs) und weitere nicht kodierende längere RNAs, deren Funktion noch unklar ist.

Genregulation mit microRNAs

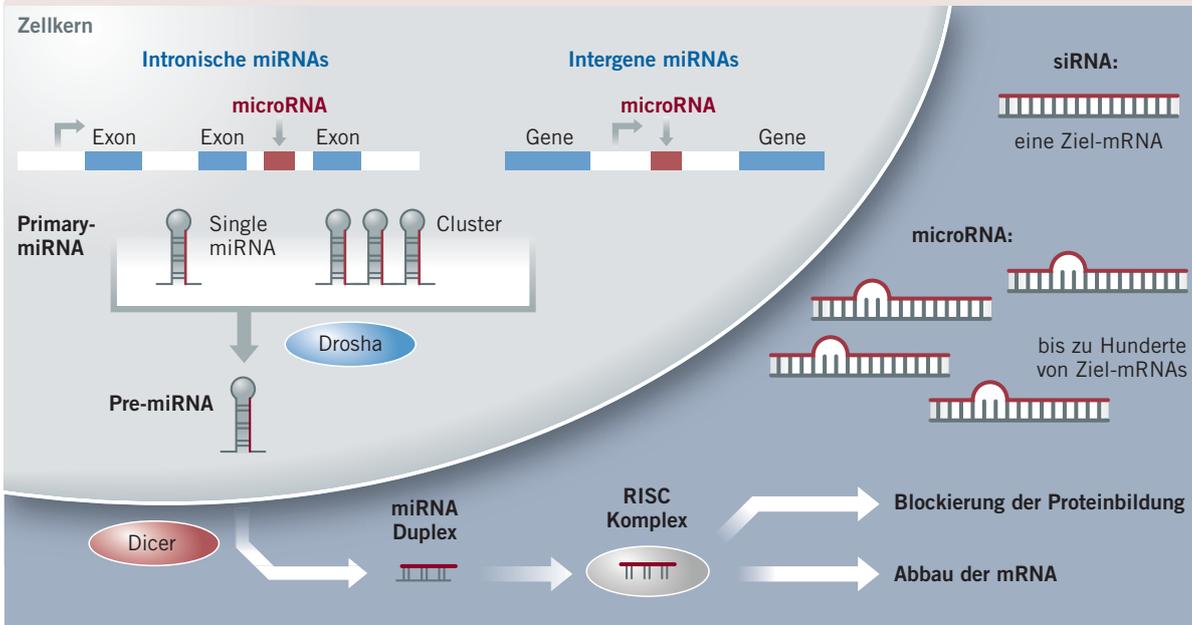
MicroRNAs werden zunächst als Vorläufer (primary microRNA) gebildet und dann über verschiedene Zwischenstufen durch die Enzyme Droscha und Dicer in 18 bis 22 Nukleotide lange kleine Ribonukleinsäuren gespalten.^{[1] [2]} In einem Proteinkomplex (RISC Komplex) binden die microRNAs dann an die Ziel-RNA und bewirken dadurch eine Degradation der RNA oder eine Hemmung der Proteinbildung [siehe »Genregulation«]. Dieses Prinzip ist bereits seit Langem für die silencing RNAs (siRNAs) beschrieben, die zur Hemmung von spezifischen Genen auch therapeutisch eingesetzt werden.

Im Gegensatz zu siRNAs binden microRNAs jedoch nicht zu 100 Prozent komplementär und haben daher bis zu mehrere Hundert Zielgene, so dass sie Genexpressionsmuster modulieren und nicht einzelne Zielgene. Sie beeinflussen auf diese Weise regulatorische Netzwerke und haben auch einen Anteil an der Entstehung verschiedener Krankheiten.^{[1][3]} Daher ist die Erforschung der microRNAs nicht nur ein neues und sehr aktuelles Thema in der Molekular- und Zellbiologie, sondern auch von großem Interesse für die medizinische Forschung.

Genregulation

Die Umwandlung der genetischen Information, die in der DNA gespeichert ist, geschieht in zwei Schritten. Zunächst wird von dem gewünschten Gen eine komplementäre Kopie aus RNA angefertigt (Transkription). Diese messenger RNA (mRNA) wird dann in bestimmten Zellorganellen, den Ribosomen, in Proteinketten übersetzt (Translation). Die mRNA wird immer wieder abgelesen, bis genug von dem gewünschten Protein entstanden ist. Um den Prozess zu stoppen, muss die mRNA entweder abgebaut oder an der Translation gehindert werden. Hier kommen microRNAs ins Spiel: Sie heften sich an die Ziel-mRNA und bewirken entweder eine Degradation oder eine Inhibition.

MicroRNAs



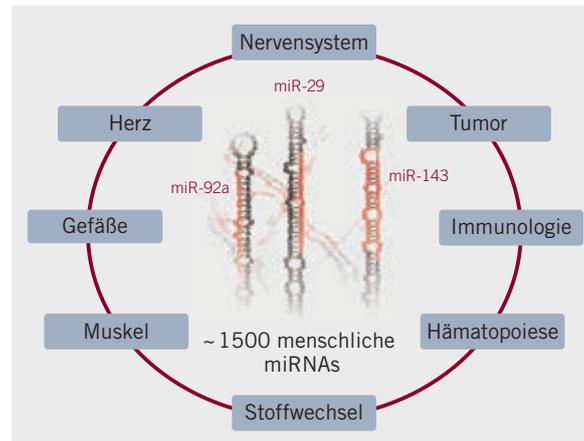
Bildung und Funktion von microRNAs

MicroRNAs gegen Herzinfarkt

Um erste Hinweise zur Funktion von microRNAs im kardiovaskulären System zu erhalten, haben wir die Expression von microRNAs in den Zellen der Blutgefäße und im Herzen bestimmt. In einem zweiten Schritt konnten wir die Funktion einiger microRNAs nachweisen.^{13/} Einem Herzinfarkt gehen häufig Gefäßschädigungen (atherosklerotische Läsionen) voran. Die Forscher des Exzellenzclusters in Bad Nauheim konnten zeigen, dass sich dies durch ein microRNA-Cluster aus zwei miRNAs, miR-143 und miR-145, verhindern lässt. Sie konnten dies nachweisen, indem sie die Expression der schützenden microRNAs in Versuchstieren durch einen genetischen Knock-out unterdrückten. Dies führte zu einer Beschleunigung der Entstehung der gefährlichen atherosklerotischen Läsionen.^{14/} Eine mögliche therapeutische Option bietet die Behandlung mit miR-143 und miR-145, die in Mikrovesikeln verpackt sind. Das konnte unsere Arbeitsgruppe in Kollaboration mit der Gruppe von Achilleas Frangakis vom Institut für Biophysik der Goethe-Universität nachweisen.^{15/}

Zudem konnten Frankfurter Forscher zeigen, dass microRNAs eine zentrale Rolle für das Gefäßwachstum und die Sauerstoffversorgung nach einer Unterbrechung der Blutzufuhr, wie zum Beispiel nach Herzinfarkt, spielen. Die microRNA-92a hat dabei eine negative Funktion und reduziert die Bildung von Blutgefäßen. Daher wurde microRNA-92a mit spezifischen anti-sense-Inhibitoren blockiert, und wir konnten zeigen, dass diese medikamentöse Hemmung der microRNA-92a die Durchblutung des geschädigten Gewebes und die Herzfunktion nach Infarkt deutlich verbessert.^{16/} Die Verbesserung der Durchblutung und der Schutz des Muskelgewebes nach Hemmung der microRNA-92a sind vermutlich Folge der Regulation verschiedener protektiver Proteine, wie der Integrine und der NO-Synthase. Erste Untersuchungen mit diesen microRNA-92a-Inhibitoren in präklinischen Großtierstudien zeigen, dass sie die Herzinfarktgröße reduzieren und die Herzfunktion verbessern. Basierend auf diesen experimentellen Ergebnissen hoffen wir, auf diese Weise insbesondere Patienten mit einer Minderdurchblutung wie nach Herzinfarkt oder der »Schaufensterkrankheit« zu behandeln. Die Schaufensterkrankheit

oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (paVK) äußert sich vor allem in einer Minderdurchblutung der Beine. Schmerzen beim Gehen zwingen die Betroffene



Funktion von microRNAs

Die Autoren



Preis für Medizin und dem Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Prof. Dr. Stefanie Dimmeler, 44, hat in Konstanz Biologie studiert und ist seit 1995 an der Goethe-Universität tätig. Im Jahr 2000 wurde sie auf die C3-Professur »Molekulare Kardiologie« berufen. Seit 2008 leitet sie das Institut für Kardiovaskuläre Regeneration. Inhaltlich beschäftigt sich ihre Arbeitsgruppe mit der Regeneration des Herzens durch Zelltherapie und der epigenetischen Kontrolle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Prof. Dimmeler wurde mit mehreren Preisen ausgezeichnet, unter anderem mit dem Jung-



Dr. Reinier Boon, 30, hat in Amsterdam Medizinische Biologie studiert und ist seit 2008 Postdoc am Institut für Kardiovaskuläre Regeneration. Seit Januar 2012 leitet er eine Nachwuchsgruppe zur Regulation und Funktion von microRNAs im Herz-Kreislauf-System insbesondere im Alter. Dr. Boon wurde mit mehreren Nachwuchspreisen ausgezeichnet und erhielt 2010 den Young Investigator Award der American Heart Association für seine Arbeiten zur altersabhängigen Regulation der Herzfunktion durch microRNAs.

dimmeler@em.uni-frankfurt.de
<http://www.cardiovascular-regeneration.com/>

boon@med.uni-frankfurt.de

Entwicklung von microRNA-Therapeutika in der kardiovaskulären Forschung



nen zu häufigen Pausen, was manche durch Stehenbleiben vor Schaufenstern zu kaschieren versuchen.

Neue Therapie bei Aneurysmen

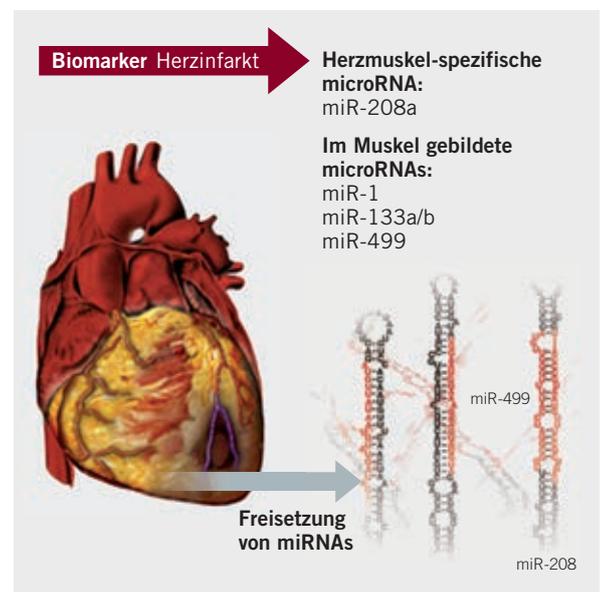
Ein drittes Krankheitsbild, welches untersucht wurde, sind Aneurysmen. Aneurysmen sind Aussackungen der Blutgefäße, die zur Ruptur neigen und lebensbedrohliche Blutungen verursachen können, insbesondere wenn die Bauchschlagader oder Gehirnarterien betroffen sind. Eine Therapie ist bisher nur durch eine chirurgische Operation möglich. Durch Analyse der microRNAs in Aneurysmen, die bei Patienten entfernt wurden, konnten wir eine microRNA-Familie identifizieren, die durch Alter, ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Aneurysmen, hoch reguliert wird. Eine Hemmung der miR-29-Familie verhinderte die Erweiterung der Aorta und verbesserte die Matrixzusammensetzung der Gefäßwand.¹⁷¹ Diese von Reinier Boon und seinen Frankfurter Kollegen erstmals veröffentlichten Erkenntnisse wurden durch das »LOEWE-Zentrum für Zell- und Gentherapie« durch einen »start-up grant« gefördert und mittlerweile von mehreren Gruppen in den USA bestätigt.

Diese aktuellen Ergebnisse experimenteller Untersuchungen eröffnen nicht nur eine völlig neue Sichtweise auf die molekularen Ursachen von Krankheiten, sondern ermöglichen gleichzeitig neue Behandlungsansätze von Gefäßerkrankungen wie Aneurysmen, atherosklerotischen Läsionen oder zur Verbesserung der Herzfunktion nach Herzinfarkt.

Zirkulierende microRNAs als neue Biomarker?

MicroRNAs spielen jedoch nicht nur eine wichtige Rolle bei der Regulation der Genexpression in den Zellen, sondern können auch aus den Zellen freigesetzt werden. Die genauen Mechanismen der Freisetzung und die Funktion dieser extrazellulären microRNAs sind zwar noch nicht völlig geklärt, aber aus mehreren Arbeiten

lässt sich vermuten, dass diese zirkulierenden microRNAs von anderen Zellen aufgenommen werden können und damit eine neue Art von Kommunikationssystem darstellen.¹⁵¹ Die Tatsache, dass microRNAs auch ins Blut freigesetzt werden können, kann deshalb dazu genutzt werden, über eine einfache Blutprobe erste Hinweise über eine Zellaktivierung oder -schädigung zu erhalten.¹⁸¹ Bei Herzerkrankungen konnten Forscher des Exzellenzclus-



Zirkulierende microRNAs als Biomarker für Herzinfarkt?

ters zeigen, dass spezifisch aus dem Herzen freigesetzte microRNAs im Blut von Patienten mit Herzinfarkt, aber nicht bei gesunden Freiwilligen zu messen sind.¹⁹¹ Weiterführende Studien sollen nun zeigen, ob diese Messungen tatsächlich zur frühen Diagnose von Herz-Kreislauf-Erkrankungen genutzt werden können. ♦

Literatur

¹¹¹ Bartel DP *MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function* Cell 2004; 116:281–297.

¹²¹ Kuehbach A, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S *Role of Dicer and Drosha for endothelial microRNA expression and angiogenesis* Circ Res 2007; 101:59–68.

¹³¹ Bonauer A, Boon RA, Dimmeler S *Vascular microRNAs* Curr Drug Targets 2010; 11:943–949.

¹⁴¹ Boettger T, Beetz N, Kostin S, Schneider J, Krueger M, Hein L, Braun T *Acquisition of the contractile phenotype by murine arterial smooth muscle cells depends on the Mir143/145 gene cluster* J Clin Invest 2009; 119:2634–2647.

¹⁵¹ Hergenreider E, Heydt S, Treguer K, Boettger T, G. HAJ, Zeiher AM, Scheffer MP, Frangakis AS, Yin X, Mayr M, Braun T, Urbich C, Boon RA, Dimmeler S *Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs* Nat Cell Biol 2012; 14:249–256.

¹⁶¹ Bonauer A, Carmona G, Iwasaki M, Mione M, Koyanagi M, Fischer A, Burchfield J, Fox H, Doebele C, Ohtani K, Chavakis E, Potente M, Tjwa M, Urbich C, Zeiher AM, Dimmeler S *MicroRNA-92a controls angiogenesis and functional recovery of ischemic tissues in mice* Science 2009; 324:1710–1713.

¹⁷¹ Boon RA, Seeger T, Heydt S, Fischer A, Hergenreider E, Horrevoets AJ, Vinciguerra M, Rosenthal N, Sciacca S, Pila-to M, van Heijningen P, Essers J, Brandes RP, Zeiher AM, Dimmeler S *MicroRNA-29 in Aortic Dilation: Implications for Aneurysm Formation* Circ Res 2011; 109:1115–1119.

¹⁸¹ Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, Schwietz T, Fischer A, Liebetrau C, Weber M, Hamm CW, Roxel T, Muller-Ardogan M, Bonauer A, Zeiher AM, Dimmeler S *Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease* Circ Res 2010; 107:677–684.

¹⁹¹ De Rosa S, Fichtlscherer S, Lehmann R, Assmus B, Dimmeler S, Zeiher AM *Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs* Circulation 2011; 124:1936–1944.



*„Ich bin bei den
Freunden, weil ich bei
der Förderung kluger
Köpfe helfen will,
die für uns alle die
Zukunft gewinnen.“*

PROF. DR. HEINZ RIESENHUBER
MdB, FORSCHUNGSMINISTER A. D.

Machen Sie mit, werden Sie ein Freund der Goethe-Universität!

Name _____

Straße _____

PLZ, Ort, Staat _____

Die folgenden Angaben helfen, unsere Angebote auf Ihre Interessen abzustimmen.

Tätigkeitsfeld _____

Studium/Ausbildung _____

an der Uni Frankfurt Ja Nein

Ich bin Mitglied der Alumnivereinigung des Fachbereichs _____

Telefon _____ Telefax _____

E-Mail _____ Geburtsdatum _____

Ich möchte die Vereinigung von Freunden und Förderern der
Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. unterstützen mit

- einer einfachen Mitgliedschaft (Jahresbeitrag 50,-)
 einer Firmenmitgliedschaft (Jahresbeitrag 500,-)
 ich bin bereit, über den Mindestbeitrag hinaus jährlich _____ Euro zu zahlen.

Bitte buchen Sie den Jahresbeitrag und darüber hinausgehende jährliche
Zuwendungen von meinem Konto ab.

Kontonummer _____

BLZ _____ Bankinstitut _____

Datum, Unterschrift _____

Bitte senden Sie den ausgefüllten Coupon an folgende Adresse:

Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V.
Postfach 11 1932, D-60054 Frankfurt am Main

Die Vereinigung von Freunden und Förderern der Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. ist als gemeinnütziger
Verein anerkannt. Spenden und Mitgliedsbeiträge sind steuerlich in vollem Umfang absetzbar.

Der Speicherung meiner Angaben in einer nur zu Vereinszwecken geführten computergeschützten Datei stimme ich zu.