

MicroRNA weisen den Weg: Neue Erkenntnisse zur Biologie und zukünftigen Therapie von Prostatakrebs

Prostatakrebs ist weltweit die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Männern. Um die Patienten erfolgreich zu behandeln, ist es wichtig, zu verstehen, wie zelluläre Signalwege von Krebszellen fehlgeleitet werden, um das Tumorwachstum anzukurbeln. Forscher der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und der Universität Leipzig untersuchten nun im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes die Beziehung bestimmter Moleküle, die die Signalwege in den Zellen regulieren, und falsch angesteuerter Zielproteine. Aus ihren Erkenntnissen entwickelten sie ein experimentelles Therapiemodell, mit dem es gelang, das Tumorwachstum entscheidend zu bremsen.

1,2 Millionen Männer erkranken jährlich neu an Prostatakrebs. Ist die Erkrankung in frühen Stadien gut zu behandeln, stellt das fortgeschrittene oder sogar metastasierte Prostatakarzinom jedoch eine große Herausforderung für Ärztinnen und Ärzte dar. Hier besteht ein großer Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapien. Die Schwierigkeit dabei ist, zu erkennen, welche Signalwege in Tumorzellen gestört sind und welche ihnen spezifische Eigenschaften verleihen, wie unkontrolliertes Wachstum oder die Ansiedlung von Tochtergeschwülsten.

Ein Forscherteam um Dr. Sven Wach und Prof. Dr. Helge Taubert vom Lehrstuhl für Urologie der FAU sowie Prof. Dr. Achim Aigner vom Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Leipzig hat im Rahmen eines von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Forschungsprojektes die Beziehung zwischen Molekülen, die Signalwege regulieren, und sogenannten Zielproteinen, die angesteuert werden, um bestimmte Prozesse zu veranlassen, untersucht. Im Zentrum der Untersuchungen standen sogenannte MicroRNA: Dies sind kleine RNA-Moleküle, die selbst keine Information zur Proteinherstellung tragen, aber in der Lage sind, andere RNA, die Informationen tragen, zu regulieren und damit ganze Signalwege zu beeinflussen.

Die Wissenschaftler wendeten eine innovative Nachweisteknik an, die auf der gleichzeitigen Markierung von RNA-Molekülen und Proteinen mithilfe von Fluoreszenzfarbstoffen basiert. Mit der anschließenden hochauflösenden Mikroskopie gelang es Ihnen, auf Gewebeschnitten simultan sowohl die regulierende MicroRNA als auch das regulierte Protein darzustellen. Dadurch konnten sie die Beziehung auf Ebene einzelner Zellen und sogar innerhalb von Zellen genauer untersuchen. Ein prominentes Ergebnis hierbei war, dass das im Prostatakarzinom gut bekannte Tumorprotein ERG und die regulierende MicroRNA miR-145 niemals zusammen in Tumorzellen auftreten (Abbildung; Eckstein et al. Lab Invest 99:1527-1534, 2019).

Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse entwickelte das Forscherteam anschließend exemplarisch ein experimentelles Therapiemodell. Hierfür wählten die Wissenschaftler eine MicroRNA (miR-143) und ein von ihr reguliertes Protein (uPAR) aus, das eine wichtige Rolle für die Tumorausbreitung spielt. In ihrem Therapiemodell zeigten sie, dass die Injektion von miR-143 ausreicht, um das Tumorwachstum entscheidend zu hemmen (Wach et al. Mol Ther Nucleic Acids 16:272-283, 2019). In weiteren Untersuchungen wollen die Forscher diese experimentelle Therapie mit den aktuell in der Klinik angewandten Therapieformen, wie Hormonentzug oder Chemotherapie, kombinieren (Aigner A. Nanomedicine (Lond) 14:2777-2782, 2019). Langfristig ergibt sich hier die Möglichkeit,

die Behandlung von Prostatakrebs effektiver zu gestalten.

Originalpublikation:

Wach S, Brandl M, Borchardt H, Weigelt K, Lukat S, Nolte E, Al-Janabi O, Hart M, Grässer F, Giedl J, Jung R, Stöhr R, Hartmann A, Lieb V, Höbel S, Peters A, Stäubert C, Wullich B, Taubert H, Aigner A. Exploring the MIR143-UPAR Axis for the Inhibition of Human Prostate Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019 Jun 7;16:272-283. doi: 10.1016/j.omtn.2019.02.020. Epub 2019 Feb 27.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30933831>

Eckstein M, Sailer V, Nielsen BS, Wittenberg T, Wiesmann V, Lieb V, Nolte E, Hartmann A, Kristiansen G, Wernert N, Wullich B, Taubert H, Wach S; German Prostate Cancer Consortium (DPKK). Co-staining of microRNAs and their target proteins by miRNA in situ hybridization and immunohistofluorescence on prostate cancer tissue microarrays. *Lab Invest*. 2019 Oct;99(10):1527-1534. doi: 10.1038/s41374-019-0251-8. Epub 2019 Jun 11.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31186527>

Aigner A. Perspectives, issues and solutions in RNAi therapy: the expected and the less expected. *Nanomedicine (Lond)*. 2019 Nov;14(21):2777-2782. doi: 10.2217/nnm-2019-0321. Epub 2019 Nov 22.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31752594>

Weitere Informationen:

<https://wilhelm-sander-stiftung.de/>

<https://www.fau.de/presseportal-der-fau/>