

Neu entdeckte Moleküle sind für Fibrosen verantwortlich

Forschungsteam unter Tübinger Leitung identifiziert Molekülgruppe, die Gewebeverhärtungen steuert - Möglicher Ansatz zu Behandlung von Leberkrebs

Molekularbiologen haben RNA-Moleküle identifiziert, die für die Entstehung von Fibrosen verantwortlich sind: Krankhafte Verhärtungen im Gewebe von Organen, die deren Funktion beeinträchtigen und unter anderem bei Patienten mit Leberzirrhose und Krebs auftreten. Die Erkenntnisse könnten neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen. Professor Alfred Nordheim vom Interfakultären Institut für Zellbiologie der Universität Tübingen hatte die Studie gemeinsam mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Heidelberg, Dortmund, Braunschweig und Aachen durchgeführt. Die Ergebnisse wurden kürzlich im Wissenschaftsjournal *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS) publiziert.

Fibrosen entstehen durch Erkrankungen, aber auch im Alterungsprozess oder durch eine ungesunde Lebensweise. Dabei lagern sich in den Zellen des Organgewebes Proteine, vor allem Kollagene ab, die zu einer Verhärtung des Gewebes und bis zum Organversagen führen können. Dies kann Lunge, Herz, Niere oder Leber betreffen. Bei Krebspatienten geht der Bildung von Tumoren oft eine Fibrose am betroffenen Organ voraus, besonders bei Leberkarzinomen wie dem hepatozellulären Karzinom (HCC), einer meist tödlich verlaufenden Krebserkrankung.

Alfred Nordheim und sein Team hatten die Entstehung und das Fortschreiten von Leberkrebs an Mäusen untersucht und dabei die beteiligte RNA-Molekülgruppe entdeckt. Diese sogenannten microRNA-Moleküle unterbinden die Bildung von Kollagenen und anderen Proteinen, die mit Fibrose in Zusammenhang gebracht werden. Unter normalen Umständen verhindern sie die Bildung von Fibrosen in der Leber. Im Verlauf der Krebsbildung werden sie jedoch „ausgeschaltet“. So setzt die Fibrosebildung ein und fördert dadurch beispielsweise das Fortschreiten des Leberkarzinoms. Zusätzlich wertete das Team bereits vorhandene Datenbanken aus und stellte fest, dass die Bildung der fraglichen RNA-Moleküle auch bei Brust- und Lungenkrebs beim Menschen unterdrückt ist.

Wie die Tübinger Doktorandinnen Ivana Winkler und Catrin Bitter in weiteren Forschungen feststellten, kooperieren die Moleküle dabei in einer Art Netzwerk unterschiedlicher microRNAs. Erst das Zusammenwirken verhindert die Bildung von Verhärtungen. Koordiniert wird dies von einem sogenannten Regulatorprotein namens „PPAR γ “. An Mäusen überprüfen die Wissenschaftler derzeit, ob diese zentrale Steuerung durch PPAR γ neue therapeutische Möglichkeiten eröffnet: Bei gezielter pharmakologischer Aktivierung könnte sich die Entstehung fibrotischen Gewebes bei Patienten reduzieren lassen, so die Hoffnung.

Das Projekt führte die Arbeitsgruppe Nordheim gemeinsam mit Kollegen aus der Tübinger Bioinformatik sowie vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg, vom Dortmunder Leibniz-Institut für Arbeitsforschung, vom Braunschweiger Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung sowie vom Institut für Pathobiochemie am Universitätsklinikum Aachen durch. Die Arbeiten wurden unter anderem von der Deutschen Krebshilfe (Projekt 109886) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG; SFB/TR 209 (Projekt-ID 314905040), Teilprojekt B02) finanziert.

Publikation:

Winkler I, Bitter C, Winkler S, Weichenhan D, Thavamani A, Hengstler JG, Borkham-Kamphorst E, Kohlbacher O, Plass C, Geffers R, Weiskirchen R and A Nordheim. Identification of Ppar γ -modulated miRNA hubs that target the fibrotic tumor microenvironment. *Proceedings of the National Academy of The Sciences of the United States of America* 2019, <https://www.pnas.org/content/early/2019/12/20/1909145117>.

www.uni-tuebingen.de/universitaet/aktuelles-und-publikationen