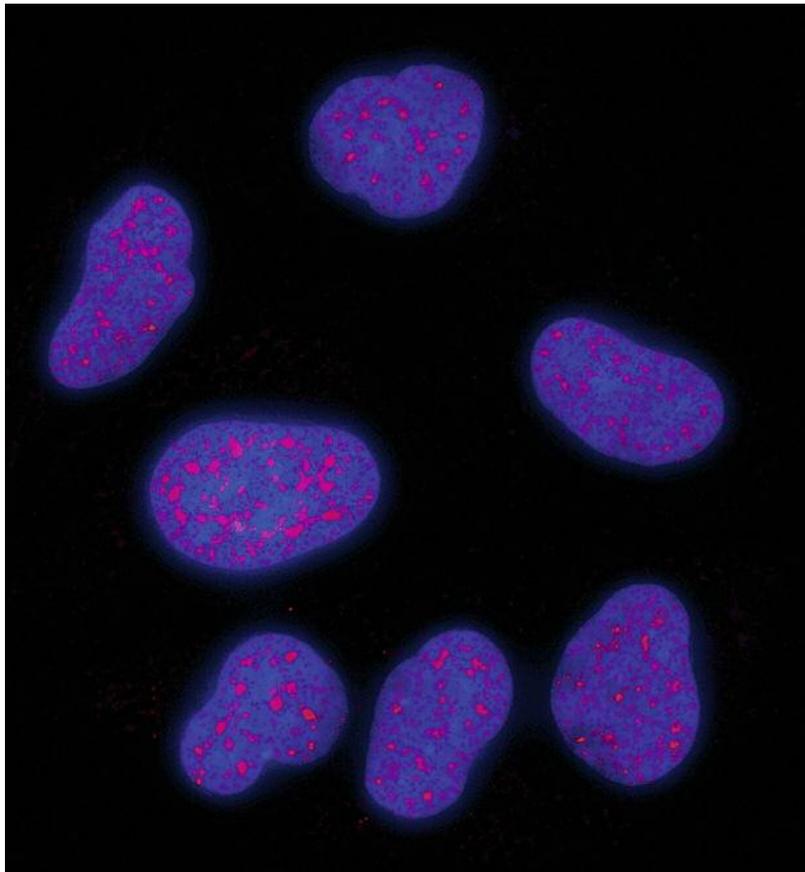




TIM WEGNER / DER SPIEGEL



ANNA ROTH, SVEN DIEDERICHS / DKFZ

Forscher Diederichs, verdächtige RNA in Lungenkrebszellen (rot): „Völlig neue Welt“

MEDIZIN

Mächtige Schnipsel

Ein riesiger Teil des menschlichen Erbguts galt lange als nutzlos, ein Abfallprodukt der Evolution. Nun suchen Forscher in ihm den Schlüssel zu Therapien gegen Krebs und Alzheimer.

Verspätete Flüge sind gewöhnlich kein Grund zur Freude. An ihre gemeinsame Wartezeit erinnern sich Felix Rosenow und David Henshall dennoch gern. Die Neurowissenschaftler saßen 2011 nach einer Konferenz auf dem Flughafen von Verona fest – und hatten viel Zeit zum Plaudern.

Jetzt leiten die beiden Mediziner aus Marburg und Dublin ein Team von Wissenschaftlern aus acht europäischen Ländern, Brasilien und den USA. Für ihr Projekt namens „EpimiRNA“ stehen ihnen 11,5 Millionen Euro zur Verfügung – die Folge eines gemeinsamen Antrags auf EU-Forschungsgeld, dessen Grundzüge sie während ihrer Wartezeit in der Abflughalle erdacht hatten.

Die Wissenschaftler wollen das molekulare Geheimnis einer der häufigsten neurologischen Erkrankungen lüften: der Epilepsie. Welche Mechanismen sind für das Anfallsleiden verantwortlich? Wie

können Ärzte den Verlauf der Krankheit besser vorhersagen? Offenbaren die Erkenntnisse neue Ansätze für Behandlungen, vor allem für jenes knappe Drittel der Patienten, bei dem bislang kein Medikament wirkt?

Rosenow und Henshall haben ein Molekül im Blick, das lange Zeit unverdächtig war, an der Entstehung von Krankheiten mitzuwirken: Die Ribonukleinsäure (RNA) – bis vor wenigen Jahren vor allem bekannt als Helferlein der Erbsubstanz DNA. Die RNA, so glaubte man, sei lediglich dazu da, Informationen aus dem Zellkern herauszuschaffen und sich als eine Art Baugerüst für Eiweiße zu verdingen. Diese Proteine wiederum sind die Grundbausteine des Lebens – sie steuern den Stoffwechsel, erkennen Signalstoffe oder regeln die Funktion von Nervenzellen.

Doch dann enthüllten Genomanalysen, dass zwar ein großer Teil der menschli-

chen DNA in RNA übersetzt wird – aber nur rund zwei Prozent tatsächlich Vorlagen für Bausteine des Körpers bilden (siehe Grafik). Bei weitem in der Überzahl sind also jene RNA-Moleküle, die nicht für die Herstellung von Proteinen zuständig sind. Mehr noch: Je komplexer der Organismus, desto üppiger sein Vorrat an solchen RNAs. Bei Einzellern und Pflanzen zum Beispiel wird immerhin rund die Hälfte der RNA-Moleküle in Eiweiße übersetzt.

Mittlerweile haben Wissenschaftler auf der ganzen Welt Tausende dieser vordergründig nutzlosen Erbgutschnipsel entdeckt; seit kurzem bringen sie das Molekül mit den unterschiedlichsten Leiden in Verbindung.

Inzwischen gilt die RNA als wahres Zaubermolekül der Zelle: Sie bestimmt, ob und wie häufig aus einem Gen ein Protein gemacht wird, und allein deswegen schon wirkt sie mit deutlich größerer Macht als die DNA, die ja bloß Matrize für die Proteine ist. Andere RNAs treiben im Blutstrom umher; womöglich dienen sie als Botenstoffe. „Dieses Wissen eröffnet uns eine völlig neue Welt möglicher Therapien“, sagt der Heidelberger Krebsforscher Sven Diederichs.

Denn bei vielen Krankheiten fällt auf, dass in den Zellen der Patienten bestimmte RNAs, die nicht in Eiweiße überschrieben werden, viel häufiger vorhanden sind als bei Gesunden – Grund genug für gro-

ße Forschungsinstitutionen, millionenteure Programme aufzulegen:

► Komenden März entscheidet die Deutsche Forschungsgemeinschaft über ein neues RNA-Schwerpunktprogramm, das sich mit Erkrankungen des Nervensystems beschäftigt. „Die Themen reichen von Alzheimer und Parkinson über Chorea Huntington bis hin zu Schizophrenie und Autismus“, erklärt der Marburger Biochemiker Gerhard Schratt, der das Vorhaben koordiniert. Schratt selbst hat eine bestimmte Sorte RNA im Visier, die er als Mittäter bei der Entstehung manisch-depressiver Erkrankungen sieht;

► im August starteten die US-amerikanischen National Institutes of Health ein 17-Millionen-Dollar-Förderprogramm, in dem Wissenschaftler zum Beispiel enträtseln wollen, welche Funktion RNA bei unheilbaren Krebsarten wie aggressiven Hirntumoren hat;

► am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg haben sich knapp 200 Wissenschaftler um Koordinator Sven Diederichs auf die Spur der mächtigen Minimoleküle begeben.

Hat man die verantwortlichen Erbgut-schnipsel erst einmal identifiziert, so die Hoffnung, lassen sie sich trickreich ausknipsen – Tumoren könnten schrumpfen, epileptische Anfälle verschwinden.

Auch Diabetes ließe sich vielleicht verhindern, blockierte man nur die richtige RNA: Markus Stoffel von der ETH Zürich fand heraus, dass fettleibige Mäuse besonders viel von einigen bestimmten RNA-Sorten bilden. Diese Moleküle stören die Wirkung des blutzuckersenkenden Hormons Insulin – die Nager werden zuckerkrank. Schaltet Stoffel die Moleküle durch passgenaue Gegenspieler aus, sinkt der Blutzuckerspiegel.

Ein Schwestermolekül jener RNAs wiederum scheint etwas mit Epilepsie zu tun zu haben. Es ist bei Patienten nach einem besonders langwierigen Anfall viel höher konzentriert als in gesunden Nervenzellen. Die Neuroforscher Henshall und Rosenow vermuten, dass es mitverantwortlich ist für die durch den Anfall verursachte Zerstörung von Hirnzellen – und somit wohl auch dafür, dass in der Folge die Wahrscheinlichkeit für weitere schwere Anfälle steigt.

Bei Mäusen gelang es Henshall, diesen Teufelskreis elegant zu durchbrechen: Er spritzte seinen Versuchstieren einen Wirkstoff ins Hirn, der die verdächtige RNA blockiert – dadurch, dass er spiegelbildlich dazu aufgebaut ist. Die beiden Molekülstränge lagern sich aneinander wie bei einem Reißverschluss; das legt die verdächtige RNA lahm. Nach der Prozedur waren die Tiere unempfindlich gegen Substanzen, die zuvor epileptische Anfälle ausgelöst hatten.

„Wir sind noch ganz am Anfang“, räumt Mediziner Rosenow ein, „für Patienten wird das erst in zehn Jahren interessant.“ Denn zunächst müssen die Wissenschaftler einen Weg finden, ihren Wunderwirkstoff auch im Menschenhirn korrekt zu platzieren.

In der Leber geht dies leichter, deswegen wird ein Medikament gegen Hepatitis C, das auf demselben Prinzip beruht, schon an menschlichen Patienten getestet. „Miravirsin“ soll die Täter-RNA blockieren; gelingt dies, können sich die Hepatitis-Viren nicht mehr vermehren.

Im Labor von Sven Diederichs am DKFZ steht ein Kühlschrank, der stets sorgsam abgeschlossen ist. Hier ruht bei minus 20 Grad Diederichs Hoffnung im Kampf gegen den Krebs: Zellkultur-Platten mit mehr als 600 verschiedenen RNA-Schnipseln.

Der Biochemiker hat die Moleküle in menschlichen Krebszellen aufgespürt. Bei Patienten mit Lungen-, Leber oder Brustkrebs sind sie sehr viel häufiger vorhanden als in gesundem Gewebe. „Vielleicht haben sie Funktionen innerhalb der Zelle, die speziell den Tumoren beim Wachstum helfen“, spekuliert der Wissenschaftler.

Als Nächstes will er den Krebszellen ihre molekularen Helfer entreißen. Für sämtliche Kandidaten hat Diederichs Gegenstücke hergestellt, die sie gleichsam lähmen sollen. Im Nährmedium der Zellkultur wird sich dann zeigen: Bringt das gezielte Ausschalten bestimmter RNAs die Krebszellen um? Stört es ihr Wachstum oder zumindest ihre Mobilität – eine wichtige Voraussetzung für die Entstehung von Tochtergeschwulsten?

Für sein Lieblingsmolekül, eine lange RNA-Kette, hat Diederichs solche Effekte längst bewiesen. Sie fiel ihm schon vor Jahren auf, weil sie vor allem in jenen Lungentumoren im Übermaß vorhanden war, die aggressive Metastasen bilden. Anfangs war diese RNA also kaum mehr als ein Hinweis auf eine schlechte Prognose.

Dass das Molekül den Krebs aktiv befördert, belegte Diederichs, indem er das entsprechende Gen für diese RNA in menschlichen Tumorzellen ausschaltete. „Wenn sie diese RNA nicht mehr bilden können, wandern die Krebszellen weniger und können deswegen kaum Metastasen ausbilden“, berichtet Diederichs.

Auch außerhalb der Petrischale hat Diederichs den Effekt schon bewiesen – bislang jedoch nur an Mäusen: Die Blockade jener speziellen Erbgutstückchen stoppte die Ausbreitung von Lungentumoren. „Offenbar haben wir ein ganzes Programm ausgeschaltet, das sonst in die Metastasierung mündet“, berichtet der Forscher. „Das ist schon eine positive Überraschung.“

Aber Diederichs weiß auch, dass der Weg vom Labor zum Krankenbett weit ist: „Wir müssen vor allem technische Hürden überwinden“, sagt der Forscher. Ähnlich wie Henshalls Epilepsieblocker müssen die fragilen Kleinstmoleküle im menschlichen Körper genau dorthin gelangen, wo sie gebraucht werden. Und über mögliche Nebenwirkungen ist so gut wie nichts bekannt.

Da fügt es sich, dass Diederichs sein Forscherleben noch vor sich hat – gerade ist er 37 geworden: „Die Arbeit wird mir so schnell nicht ausgehen“, sagt er.

JULIA KOCH

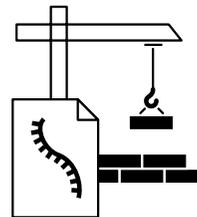
Mehr als Müll

Die **Aufgaben** der Ribonukleinsäuren (RNA)



Kopieren

Am aufgetrennten Doppelstrang der DNA entsteht im Zellkern die einsträngige RNA – das Spiegelbild des Erbgutabschnitts.



Konstruieren

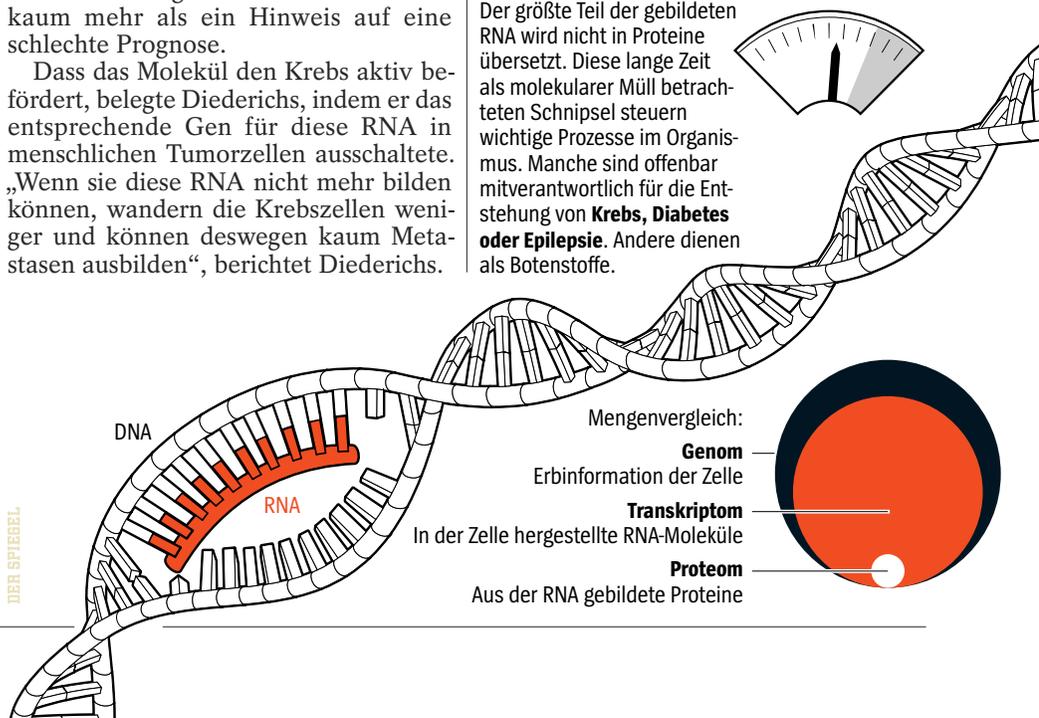
Außerhalb des Zellkerns werden nach dem Bauplan der RNA Proteine aufgebaut.

Regulieren

Der größte Teil der gebildeten RNA wird nicht in Proteine übersetzt. Diese lange Zeit als molekularer Müll betrachteten Schnipsel steuern wichtige Prozesse im Organismus. Manche sind offenbar mitverantwortlich für die Entstehung von **Krebs, Diabetes oder Epilepsie**. Andere dienen als Botenstoffe.



DER SPIEGEL



DNA

RNA

Mengenvergleich:

Genom

Erbinformation der Zelle

Transkriptom

In der Zelle hergestellte RNA-Moleküle

Proteom

Aus der RNA gebildete Proteine