

Micro-RNA entscheidet über Bösartigkeit von Lungenkrebs

Ein kleines RNA-Molekül bestimmt darüber, ob Lungenkrebszellen invasiv wachsen und Metastasen bilden. Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Universitätsmedizin Mannheim entdeckten dies an Tumorzellen in der Kulturschale und erkannten darüber hinaus, dass auch bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs gilt: Je weniger der Micro-RNA die Tumorzellen produzieren, desto häufiger kommt es zu Metastasen.

Eine Krebserkrankung wird lebensgefährlich, wenn Tumorzellen beginnen, sich vom ursprünglichen Krebsherd abzulösen. Über Lymph- oder Blutbahnen wandern sie in andere Gewebe ein und wachsen dort zu Metastasen heran. Diese Wende zur Bösartigkeit geht mit charakteristischen Veränderungen der Krebszellen einher: Die Aktivität mehrerer Gene wird umprogrammiert und dadurch die Produktion von Proteinen, die die Zellen im Gewebeverband verankern, gedrosselt. Dagegen steigt die Menge an Oberflächenmarkern, die der Krebszelle Beweglichkeit verleihen.

Professor Dr. Heike Allgayer leitet eine Klinische Kooperationseinheit des Deutschen Krebsforschungszentrums und der Universitätsmedizin Mannheim. Sie ist Experte für die zellulären Vorgänge, die bei Krebs zu Metastasen führen. In den letzten Jahren haben Wissenschaftler entdeckt, dass die Herstellung vieler Proteine durch so genannte Mikro-RNAs gesteuert wird. Diese RNA-Moleküle, die aus nur etwa 23 Bausteinen bestehen, heften sich gezielt an Boten-RNAs, die die Bauanleitung für Proteine enthalten. So blockieren sie die Herstellung des betreffenden Proteins.

„Wir glauben, dass die Mikro-RNAs auch eine wichtige Rolle bei der Metastasierung spielen und die Zellen zu bösartigem Wachstum programmieren“, erklärt die Medizinerin Heike Allgayer. In verschiedenen Zelllinien von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs untersuchten sie und ihr Team nun in einer internationalen Kooperation mit Forschern in Turin einen besonders verdächtigen Kandidaten, genannt miR-200c, auf seine Rolle beim bösartigen Wachstum. Je weniger miR-200c eine Zelllinie bildet, so erkannte das Forscherteam, desto beweglicher ist sie und desto weiter wandert sie in umgebendes Gewebe ein – die Forscher bezeichnen dies als Invasionsfähigkeit. Wurden die Krebszellen experimentell mit zusätzlicher miR-200c ausgestattet, so stieg die Menge der gewebeverankernden Moleküle auf ihrer Oberfläche, und die Invasionsfähigkeit ging zurück. Im Tierexperiment bildeten diese Zellen weniger Metastasen aus.

Eine gefürchtete Eigenschaft von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs ist die Resistenz gegen Chemotherapie sowie gegen zielgerichtete Krebsmedikamente. Auch dabei scheint ein Mangel an miR-200c eine Rolle zu spielen: Nachdem therapieresistente Lungenkrebs-Zelllinien experimentell mit miR-200c ausgestattet wurden, ließen sie sich durch das Chemotherapeutikum Cisplatin abtöten und reagierten auf Cetuximab, ein Medikament, das Wachstumssignale abblockt.

Allgayers Team entdeckte darüber hinaus, wie es in den Krebszellen zum Verlust von miR-200c kommt: In den hochaggressiven Zellen sind die miR-200c-Gene durch chemische Markierungen mit Methylgruppen abgeschaltet. Medikamente, die diese Markierung rückgängig machen, kurbelten die Produktion von miR-200c wieder an.

Dass miR-200c nicht nur in der Kulturschale eine Rolle spielt, erkannten die Wissenschaftler, als sie die Tumorzellen von 69 Lungenkrebspatienten untersuchten: Sie bestimmten die miR-

200c-Mengen und stellten die Werte den Krankheitsdaten der Krebspatienten gegenüber. Je niedriger der miR-200c-Spiegel in den Krebszellen war, desto häufiger war der Krebs bereits metastasiert. „Unsere Ergebnisse zeigen ganz klar einen Zusammenhang zwischen dem Verlust von miR-200c und dem Übergang zu aggressivem, invasivem Wachstum, Metastasenbildung und Chemoresistenz“, fasst Heike Allgayer zusammen. „Daher wollen wir nun prüfen, ob sich die miR-200c-Produktion in Krebszellen zur Vorhersage von Metastasen und damit als Prognosefaktor für den Verlauf einer Lungenkrebserkrankung eignet. Möglicherweise lässt sich auch die Wirksamkeit bestimmter Medikamente anhand des miR-200c-Spiegels besser voraussagen.“

Paolo Ceppi, Giridhar Mudduluru, Regalla Kumarswamy, Ida Rapa, Giorgio V. Scagliotti, Mauro Papotti und Heike Allgayer: Loss of miR-200c Expression Induces an Aggressive, Invasive, and Chemoresistant Phenotype in Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer Research* 2010, DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0052

Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland und Mitglied in der Helmholtz-Gemeinschaft deutscher Forschungszentren. Mehr als 2.200 Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen, davon über 1000 Wissenschaftler, erforschen die Mechanismen der Krebsentstehung und arbeiten an der Erfassung von Krebsrisikofaktoren. Sie liefern die Grundlagen für die Entwicklung neuer Ansätze in der Vorbeugung, Diagnose und Therapie von Krebserkrankungen. Daneben klären die Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des Krebsinformationsdienstes (KID) Betroffene, Angehörige und interessierte Bürger über die Volkskrankheit Krebs auf. Das Zentrum wird zu 90 Prozent vom Bundesministerium für Bildung und Forschung und zu 10 Prozent vom Land Baden-Württemberg finanziert.

Diese Pressemitteilung ist abrufbar unter www.dkfz.de/pressemitteilungen

Dr. Stefanie Seltmann
Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg
T: +49 6221 42 2854
F: +49 6221 42 2968
presse@dkfz.de