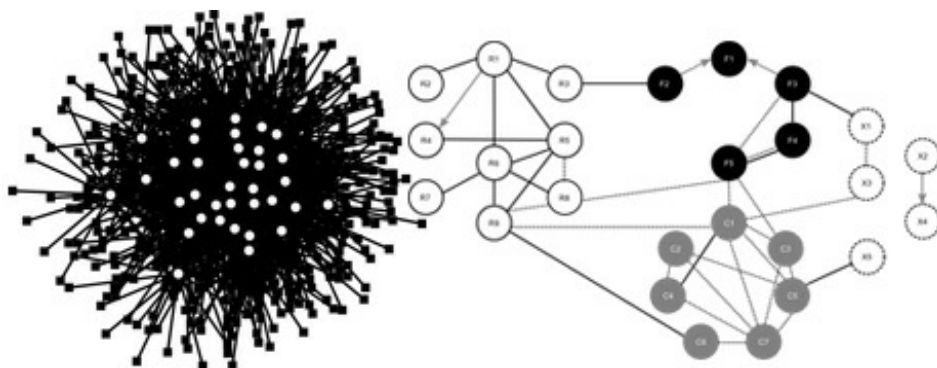


Neuer Forschungsansatz zur Wirkung kleiner Erbgut-Stücke bei der Tumorhemmung

Mit einem neu entwickelten Forschungsansatz haben Heidelberger Wissenschaftler entschlüsselt, welche Rolle bestimmte kleine Erbgut-Stücke – sogenannte regulatorische microRNAs – für einen bei Brustkrebs häufig außer Kontrolle geratenen Signalweg spielen. Die Wissenschaftler um Privatdozent Dr. Stefan Wiemann und Dr. Özgür Sahin vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) entdeckten dabei drei solcher microRNAs, die hemmend in den sogenannten EGFR-Signalweg eingreifen und so das Wachstum der Tumorzellen bremsen. Für die Untersuchungen im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes wurden Experimente in einem Hochdurchsatzverfahren mit der computerbasierten Analyse der Daten kombiniert.

Tumorzellen vermehren sich unkontrolliert, weil bei ihnen jene komplizierten Regelkreise gestört sind, die normalerweise das Zellwachstum in Schach halten. Zu den Signalwegen, die bei Brustkrebs entgleisen können, gehört der Signalweg des Epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Eine Daueraktivierung des Rezeptors führt häufig zu ungehemmter Zellteilung. Dabei kann die durch die EGFR-Aktivierung angestoßene Reaktionskette auf verschiedene Art und Weise beeinflusst werden. Bekannt ist, dass kleine Erbgut-Stücke hemmend in diesen Signalweg eingreifen und damit eine Anti-Tumor-Wirkung haben können. Diese microRNAs blockieren die Herstellung bestimmter Komponenten der Reaktionskette, indem sie verhindern, dass die entsprechende Erbinformation in Proteine übersetzt wird. Erstmals haben die Wissenschaftler um Özgür Sahin und Stefan Wiemann am DKFZ untersucht, wie microRNAs in ihrer Gesamtheit den EGFR-Signalweg koordinieren.



Die Abbildung zeigt Interaktionen zwischen microRNAs und Proteinen vor und nach dem Ausfiltern der Daten. Aus der Vielzahl der „milden“ Interaktionen zwischen den microRNAs und Proteinen (links) kann mit Hilfe des neuen Forschungsansatzes festgestellt werden, welche tatsächlich signifikanten Ko-Regulierungs-Muster zwischen den Proteinen bestehen. Dadurch ergibt sich ein wesentlich kleineres Netzwerk mit interpretierbaren Proteinengruppen (rechts)
© Dr. Katharina Zweig / Emőke-Ágnes Horvát

Die Besonderheit der Forschungsarbeiten lag darin, dass die Heidelberger Wissenschaftler alle bisher bekannten microRNAs gemeinsam untersucht haben, anstatt sich auf einzelne Moleküle zu beschränken. Sie brachten dazu in einem Zellkulturansatz zunächst alle microRNAs einzeln in eine Brustkrebszelllinie ein. Dann analysierten sie in einem Hochdurchsatzverfahren, wie sich die Anwesenheit der jeweiligen microRNAs in der Zelle auf 26 Proteine des EGFR-Signalwegs auswirkte, das heißt, ob und welche Proteine durch microRNAs reguliert wurden. Dabei ist gerade die Auswirkung der microRNAs auf die Proteine schwierig nachzuweisen: Diese kleinen Erbgut-Stücke üben zum einen nur eine milde Wirkung aus. Zum anderen sind die Daten aus Hochdurchsatzverfahren generell „verrauschter“ als manuell erzeugte Daten. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, betrachteten Katharina Zweig und Emőke-Ágnes Horvát vom Interdisziplinären Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR) der Universität Heidelberg Proteine und microRNAs als ein Netzwerk und entwickelten einen speziellen Filter für die Datenanalyse.

Die beiden Wissenschaftlerinnen konnten damit Paare von Proteine identifizieren, die dauerhaft von einer beträchtlichen Anzahl von microRNAs gemeinsam reguliert werden. „Zugrunde lag dabei die Vermutung, dass diese Ko-Regulierungen nicht nur eine zufällige Schwankung sind, sondern eine erhöhte Wahrscheinlichkeit haben, echt zu sein“, erläutert Dr. Zweig. „Unsere Methode bestand darin, konsequente Ko-Regulierungs-Muster zu entdecken und deren Signifikanz durch den Vergleich mit einem Null-Modell zu beurteilen.“ Die Forscherinnen haben Proteinpaare gesucht, die im originalen Datennetzwerk häufiger auftreten als in einer Stichprobe von zufälligen Netzwerken mit den gleichen Eigenschaften. Diese Methode führte schließlich zu der Identifizierung von drei dieser microRNAs als neuen potenziellen Tumorsuppressoren. Die DKFZ-Forscher konnten experimentell nachweisen, dass diese microRNAs in der Tat unkontrolliertes Zellwachstum bei Brustkrebs hemmen.

Die Forschungsergebnisse wurden in der Fachzeitschrift „Molecular Systems Biology“ veröffentlicht. Ein Kommentar zum Artikel ist in der „News and View“-Sektion der Zeitschrift erschienen.

Originalveröffentlichung:

S. Uhlmann, H. Mannsperger, J.D. Zhang, E.-Á. Horvát, C. Schmidt, M. Küblbeck, F. Henjes, A. Ward, U. Tschulena, K. Zweig, U. Korf, S. Wiemann & Ö. Sahin: Global microRNA level regulation of EGFR-driven cell cycle protein network in breast cancer, *Molecular Systems Biology* 8:570, 14 February 2012, doi:10.1038/msb.2011.100

Kommentar:

M. Malumbres: miRNAs versus oncogenes: the power of social networking, *Molecular Systems Biology* 8:569, 14 February 2012, doi:10.1038/msb.2012.2

21.03.2012

Quelle: Universität Heidelberg (13.03.2012)

