

Onkologie

Kleine Ribonukleinsäure mit großer Wirkung bei Hormon-sensitiven Brusttumoren

Pedro de Souza Rocha Simonini, Yasser Riazalhosseini, Jörg D. Hoheisel

In normalem adulten Epithelgewebe der Brust findet keine Expression des Östrogen-Rezeptors α (ER α) statt. Dagegen exprimieren etwa 2/3 aller diagnostizierten Brusttumore, die überwiegend epithelialen Ursprungs sind, den Rezeptor und nutzen die wachstumsfördernde Wirkung des Sexualhormons Östrogen. Eine kleine Ribonukleinsäure – microRNA-375 – spielt dabei eine wichtige Rolle, da sie die Aktivität eines ER α -Inhibitors stark negativ beeinflusst.

Weltweit ist Brustkrebs die am häufigsten auftretende Krebserkrankung unter Frauen. Laut einer aktuellen Studie gehen fast 1/4 (1,38 Mio.) aller jährlich weltweit neu registrierten Krebserkrankungen sowie 16% (458 400) aller Krebstodesfälle bei Frauen auf Brustkrebserkrankungen zurück [1]. Das Wachstum von Brustzellen ist von Sexualhormonen abhängig, die diverse Signaltransduktionswege anschalten und zelluläre Proliferation induzieren. Ein wichtiger Rezeptor für eines der Sexualhormone ist der Östrogen-Rezeptor α (ER α), ein Nuklearrezeptor, der durch die Bindung von Estrogen aktiviert wird. Interessanterweise wird ER α in normalem adulten Brustgewebe nur marginal exprimiert, aber bei etwa 70% aller diagnostizierten Brusttumore in erhöhter Konzentration gefunden.

Die Fähigkeit, die Expression von Genen anzuschalten, die das Zellwachstum fördern, macht ER α zu einem wichtigen Ziel für Medikamente gegen ER α -positive Tumore. Die Unterscheidung zwischen ER α -positiven und -negativen Tumoren ist folglich für die klinische Behandlung

von Brustkrebs-Patientinnen von großer Bedeutung, da die beiden Brustkrebs-Typen auf unterschiedliche Wachstumssignale reagieren. Obwohl der Östrogen-Rezeptor α ein sehr gut charakterisierter Transkriptionsfaktor ist, sind die regulatorischen Mechanismen, die zu einer erhöhten Expression in Brustkrebszellen führen, noch nicht genau bekannt.

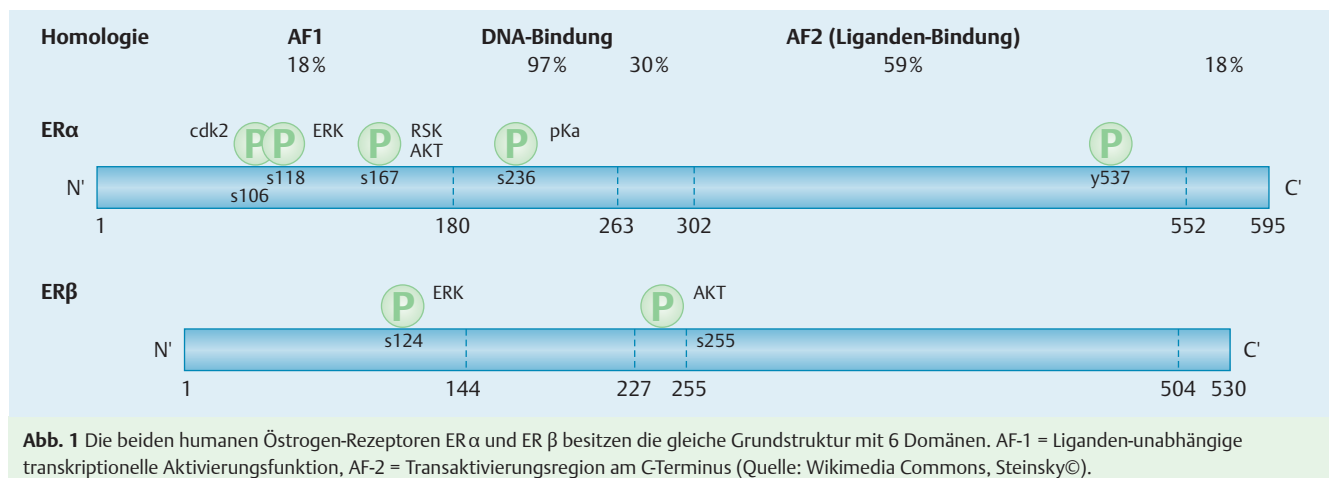
Kleine, nicht-kodierende Ribonukleinsäuren



Humane und viele andere eukaryotische Zellen produzieren eine Vielzahl von sehr kleinen, nicht-kodierenden Ribonukleinsäuren, auch microRNAs oder miRNAs genannt [2]. Diese 21 bis 23 Nukleotide langen Moleküle blieben wegen ihrer geringen Größe lange Zeit unentdeckt. Ihre Funktion zählt zu den wichtigsten bekannten posttranskriptionellen Kontrollmechanismen der Genexpression. In der Zelle liegen miRNAs nicht frei vor, sondern werden in einen großen Proteinkomplex eingebunden, dem sogenannten RNA

Induced Silencing Complex (= RISC). RISC nutzt die Sequenzspezifität von miRNAs, um an bestimmte Boten-RNA (= mRNA)-Moleküle durch Basenpaarung anzudocken. Die daraus entstehende Interaktion ist sehr spezifisch und führt zur reduzierten Bildung des jeweils kodierten Proteins durch Abbau der mRNA oder eine Inhibierung der Translation.

Mehr als 1400 verschiedene humane miRNA-Sequenzen sind gegenwärtig bekannt und ihre Zahl steigt kontinuierlich an. Da eine miRNA mehrere Ziel-mRNAs haben kann, ist die Anzahl der Gene, die durch miRNAs kontrolliert werden können, sehr hoch. Schätzungen zufolge könnte mehr als die Hälfte aller Proteinkodierenden Gene durch miRNAs reguliert werden. In der Tat werden viele wichtige zelluläre Prozesse durch miRNAs gesteuert, wie beispielweise Metabolismus, Differenzierung, Zellmigration, Proliferation und Apoptose. Es ist somit nicht überraschend, dass fast die Hälfte aller wissenschaftlichen Publikationen, die miRNAs als Studienobjekt behandeln, eine Verbindung zu Krebs zeigen.



MicroRNAs als Biomarker



Die Beobachtung, dass miRNAs sowohl zwischen gesundem und Tumor-Gewebe als auch in verschiedenen Krebsstypen differenziell exprimiert sind, wird derzeit vielfach in der Forschung genutzt, um diagnostische und prognostische Aussagen zu treffen. Ein häufig verwendeter Ansatz für die Untersuchung der miRNA-Expression ist die Verwendung von DNA-Mikrochips, auf denen die Menge aller miRNAs gleichzeitig bestimmt werden kann. In einer kürzlich durchgeführten Analyse haben wir festgestellt, dass es zwischen ER α -positiven und -negativen Brustkrebszelllinien große Unterschiede in der miRNA-Expression gibt [3]. Einen der größten Unterschiede wies die miRNA-375 (miR-375) auf, die in ER α -positiven Zelllinien stark exprimiert war. In normalem Brustgewebe ist diese miRNA dagegen nicht bzw. nur sehr gering exprimiert. Dafür sorgt eine kompakte Chromatinstruktur, die durch DNA-Methylierungsmuster und Histon-Modifikationen charakterisiert ist. Diese epigenetische Kontrolle geht bei ER α -positiven Zellen für den miR-375-Promoter verloren und führt dazu, dass die miRNA vermehrt exprimiert wird. Interessanterweise ermöglicht dies auch, dass ER α selbst mit dem miR-375-Promoter interagiert und dessen Transkriptionsrate ankurbelt. miR-375 wiederum beeinflusst einen ER α -Inhibitor negativ. Diese wechselseitige Abhängigkeit führt zu einer positiven Rückkoppelung, die sich positiv auf das Wachstum der Krebszellen auswirkt. In einer anderen aktuellen Studie wurde die Expression von miRNAs während der Entwicklung von Brustgewebe zum Invasiven Lobulären Karzinom [4] untersucht, das in seiner Mehrheit ER α -positiv ist. Sie stellten fest, dass die Expression von miR-375 zwischen den unterschiedlichen Entwicklungsstadien stark variiert. Normales Epithelgewebe wies die niedrigste, Invasives Lobuläres Karzinom die höchste Expression auf.

Zusammen beschreiben beide Studien pathologische und molekulare Zusammenhänge zwischen miR-375, ER α und Brustkrebs. Sie legen die Vermutung nah, dass die deregulierte Expression von miR-375 ein frühes Ereignis in der Entwicklung von Brustkrebs ist. Damit könnte miR-375 ein vielversprechender Biomarker für die Krebsfrüherkennung sein. Aber auch für mögliche Therapieansätze ergeben sich interessante Perspektiven. Viele chemische ER α -Inhibitoren beeinflussen die Proliferation von ER α -positiven Tumoren negativ,

stören aber gleichzeitig die physiologischen Funktionen von ER α in anderen Geweben und verursachen so viele Nebenwirkungen. Ein gutes Beispiel ist Tamoxifen, das bei der Behandlung ER α -positiver Brustkrebserkrankung eingesetzt wird und u.a. die Entwicklung von Endometriumkarzinomen auslösen kann. Weitere Nebenwirkungen werden durch die Tatsache verursacht, dass ER α -Liganden auch an ER β – einen weiteren Östrogen-Rezeptor – binden können (► **Abb. 1**). ER β hat keine überlappende Funktionen mit ER α und wird in vielen Geweben exprimiert, die keine ER α -Expression aufweisen. Folglich wird bei der Behandlung von ER α -positiven Tumoren auch die Aktivität von ER β gestört. Eine spezifischere Inhibition von ER α im Tumorgewebe wäre für die Behandlung von Brustkrebspatientinnen sehr wünschenswert. Die Inhibition von miR-375 verlangsamt die Proliferationsrate von ER α -positiven Krebszellen deutlich. Ein noch besseres Verständnis der mechanistischen Details, wie miR-375 die Expression von ER α in Tumoren reguliert, könnte möglicherweise zu der Entwicklung von spezifischeren ER α -Inhibitoren und somit besseren Behandlungsmöglichkeiten führen.

Fazit

Die positive Rückkoppelung zwischen ER α und miR-375 ist ein wichtiger Faktor für die Proliferation von ER α -positiven Brustkrebszellen. Diese neu gewonnenen Erkenntnisse erlauben tiefere Einblicke in die molekulare Grundlage des Wachstums von ER α -positiven Tumoren und zeigen neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten auf.

Literatur

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- 2 Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; 294: 853-858
- 3 de Souza Rocha Simonini P, Breiling A, Gupta N et al. Epigenetically deregulated microRNA-375 is involved in a positive feedback loop with estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *Cancer Res* 2010; 70: 9175-9184
- 4 Giricz O, Reynolds PA, Ramnauth A et al. Hsa-miR-375 is differentially expressed during breast lobular neoplasia and promotes loss of mammary acinar polarity. *J Pathol* 2011; DOI: 10.1002/path.2978

Korrespondenzautor:

Dr. Jörg Hoheisel, Heidelberg
Deutsches Krebsforschungszentrum,
E-Mail: j.hoheisel@dkfz.de