

miRNA zur früheren und genaueren Diagnose von Patienten mit Nierentumoren im Kindesalter

Was sind Nierentumoren?

Geschwulste der Niere bzw. Nierentumoren im Kindesalter sind selten. In Deutschland treten jedes Jahr rund 100 bösartige Nierentumoren bei Kindern auf. Die aller meisten sind sogenannte Nephroblastome oder auch benannt nach einem Ihrer Erstbeschreiber, Dr. Max Wilms, Wilms Tumoren. Es gibt allerdings auch einige noch seltenere Formen, wie das Klarzellensarkom der Niere, den Rhabdoid Tumor oder das Mesoblastische Nephrom. Manchmal haben diese Nierentumoren bei Diagnose bereits Absiedlungen gebildet, so genannte Geschwistergeschwulste oder auch Metastasen.

Warum muss man denn diese früh unterscheiden?

In der Medizin werden in den aller meisten Fällen Tumoren erst behandelt, wenn ein Pathologe in einer feingeweblichen Untersuchung den Typ des Tumors bestimmt hat. Hierzu werden die Tumoren entweder teilweise, eine so genannte Biopsie, oder in einer radikalen Operation vollständig entfernt. Bei Nierentumoren im Kindesalter ist beides sehr riskant, weil es oft zu ungewollter Ausbreitung von Tumorzellen in den Bauchraum kommt, die mit einem höheren Risiko eines Rückfalls einhergeht. Die Biopsien reichen oft nicht, um die verschiedenen Typen sicher unterscheiden zu können. Alle Kinder erhalten daher zunächst eine hochauflösende Schnittbildgebung in Form einer Magnet-Resonanztomographie (MRT/“Kernspin“) und einer Ultraschalluntersuchung. Dann erhalten sie eine kurze Chemotherapie vor der Operation allein basierend auf diesen Schnittbildern des Nierentumors, wenn diese ein Nephroblastom sehr wahrscheinlich machen. Für die Wahl der Intensität dieser Therapie ist auch der Nachweis von Metastasen wichtig. Mit den heute sehr viel feineren Computertomographie-Untersuchungen, kann man aber in vielen Fällen kleinste Veränderungen sehen, bei denen man sich nicht sicher ist, ob es sich um eine Metastase handelt, oder nicht (Vgl. Abbildung 1).

Der Nierentumor wird schließlich nach 4 bis 6 Wochen operativ entfernt. Die Intensität der endgültigen Chemotherapie und gegebenenfalls auch Strahlentherapie wird dann durch die feingewebliche Untersuchung und die Bestimmung der Risikoklasse (hoch, intermediär oder niedrig)

bestimmt. Eine Beschleunigung der abschließenden Zuordnung, könnte Patienten mit niedrigem Risiko unnötige Therapie ersparen, während Patienten mit einem hohen Risiko oder Metastasen früher von einer intensiveren Therapie profitieren könnten.

Was sind miRNA?

Im menschlichen Körper gibt es 2 Formen der Erbinformation. Die Desoxyribonukleinsäure (DNA – a für englisch Acid=Säure) und die Ribonukleinsäure (RNA) beide bestehen aus Ketten von unterschiedlichen Zuckermolekülen. In ihrer Reihenfolge ist die Information gespeichert. DNA ist eine stabile Form von

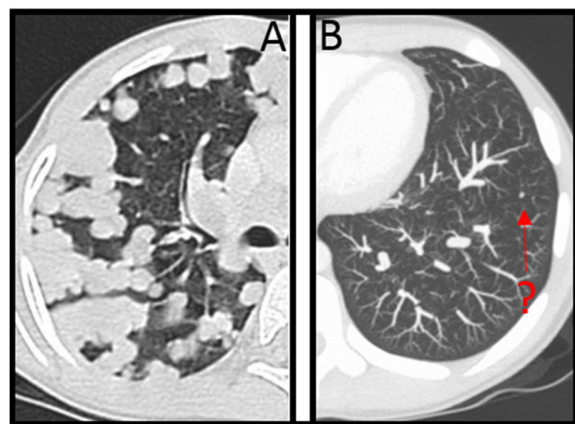


Abb. 1 Computer-Tomographie der Lunge.
A: Viele eindeutige große Lungenmetastasen
B Kleiner Rundherd – Metastase?

Erbinformation aus der die menschlichen Zellen die Programme und Rezepte ablesen. Hierzu übersetzen sie diese Information in RNA. Es gibt verschiedene Formen RNA, die unterschiedlich lang sind und unterschiedliche Funktionen haben. Nachrichten RNA (mRNA, m=messenger) sind lange mehrere hundert bis tausende Zuckermoleküle lang und können zum Beispiel den Bauplan eines Eiweiß beinhalten. Damit eine Zelle aber nicht nur ein Eiweiß in Übermaß produziert, werden diese mRNA sehr schnell wieder abgebaut. Mikro-RNA (miRNA) sind hingegen nur rund 22 Zuckermoleküle lange, sehr stabile RNA-Stückchen, die keinen Bauplan enthalten. Sie können aber mit anderen Eiweißen und Erbinformation in Wechselwirkung treten und auf diese Art und Weise die Aktivität von Zellen beeinflussen. Es sind mittlerweile mehrere Tausende dieser miRNA bekannt. Es konnte gezeigt werden, dass es miRNA gibt, die in die Hemmung und Aktivierung von Tumorzellen eingreifen. Auch für kindliche Nierentumoren konnten eine Reihe solcher miRNA gezeigt werden.

Was ist das Ziel des Projekts?

Da miRNA sehr stabil sind, kann man sie auch im Blut nachweisen. Wir konnten in Versuchen an Blutproben von Patienten mit Nierentumoren zeigen, dass gewisse miRNA vermehrt oder verringert nachweisbar sind. Wenn Patienten bereits Absiedlungen des Nierentumors entwickelt haben, heißt das, dass Tumorzellen Zugang zum Blut hatten. Dies macht das Vorhandensein von spezifischen miRNA-Profilen noch wahrscheinlicher. Da bei Nierentumoren im Kindesalter die Therapie ohne feingewebliche Untersuchung erfolgt und es oft schwierig ist eine sichere Aussage zu den möglichen Geschwistergeschwulsten (Metastasen, siehe auch Abbildung 1) zu treffen, wollen wir spezifische miRNA Profile aus Vollblut von Patienten mit Nierentumoren erstellen, mit denen diese notwendigen Unterscheidungen bereits bei Diagnose möglich ist. Langfristig wäre es vorstellbar, dass man diese Methode so verfeinert, dass man die Prognose und damit auch die Therapie danach ausrichten kann.

Wie wird das untersucht?

Wir werden speziell hierfür gesammelte über 300 PAXgene® Blutproben und Seren untersuchen. Einerseits werden wir ein Verfahren, das sich Mikroarray nennt anwenden. Bei einem Mikroarray können auf einmal mehr als 2600 miRNA mit einer Blutprobe auf ihr Vorhandensein und ihre Menge untersucht werden. Hierzu binden die im Blut vorhandenen miRNA an kleine RNA Teile und verursachen ein mengenabhängiges Leuchten (Fluoreszenz), das gemessen werden kann. Außerdem sollen bereits identifizierten miRNAs mit quantitativer PCR aus Serum bestätigt werden. Bei der quantitativen PCR werden RNA-Stücke spezifisch vermehrt und können dann auch in Ihrer Menge bestimmt werden.

Wer ist der Projektleiter?

Privatdozent Dr. med. Rhoikos Furtwängler ist Oberarzt an der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg. Neben seiner klinischen Tätigkeit, forscht er seit 15 Jahren zur Behandlung von Nierentumoren im Kindesalter und ist Mitglied im Steuerungskomitee der Nierentumorstudien-Gruppe der Internationalen Gesellschaft für pädiatrische Onkologie (SIOP-RTSG). Seine Tätigkeit ist in über 50 internationalen Publikationen belegt. Sein besonderes Interesse gilt auch der Personalisierung der Behandlung durch neue diagnostische und prädiktive Methoden.

Danksagung

Projekte dieses Umfangs sind ausschließlich durch Kooperation von vielen Kliniken möglich. Hierbei sind so viele Menschen beteiligt, die man leider nicht alle im Einzelnen benennen kann. Ihnen möchte ich aber an dieser Stelle in dieser anonymen Form danken. Dann möchte ich mich natürlich besonders bei der

Gesellschaft für KinderKrebsForschung e.V. bedanken, die uns mit ihrer großzügigen Unterstützung sehr helfen dieses wichtige Projekt einen großen Schritt weiter zu bringen. Schließlich gilt mein besonderer Dank vor allem auch meinem langjährigen Mentor Prof. Norbert Graf, ohne den dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre. Bei Dr. Nicole Ludwig und Prof. Eckart Meese, Institut für Humangenetik der Universität des Saarlandes, möchte ich mich für die hervorragende Kooperation bedanken und freue mich auf die weitere fruchtbare Zusammenarbeit auch in diesem Projekt.