

Adrienne Vancura¹, Rory Johnson²

Transcriptomics: Wie wir Ribonukleinsäure (RNA) zur Diagnostik, Prognose, Therapie und Zukunftsforschung nutzen

Die Untersuchung der RNA-Expression – auch Transcriptomics genannt – bezeichnet ein sich rasch entwickelndes Feld der Genforschung. Durch Transcriptomics wurden neue Erkenntnisse und medizinische Durchbrüche im Bereich von Diagnostik/Prognostik geliefert sowie vielversprechende, neue Forschungsergebnisse generiert. RNA spiegelt den aktuellen Zustand der sich ständig verändernden Umgebung in der Zelle wider. Die RNA hat verschiedene Rollen und kann verwendet werden, um dynamische und regulatorische Informationen über den Krankheitszustand innerhalb spezifischer Gewebe effizient aufzuspüren.

RNA und die Entstehung des Lebens

Laut der RNA-Welt-Hypothese geht die RNA, aufgrund ihrer Fähigkeit genetische Informationen zu speichern und biochemische Reaktionen zu katalysieren, sowohl der DNA als auch den Proteinen in der Evolutionsgeschichte des Lebens auf der Erde voraus [1]. Ein essenzielles Beispiel ist die ribosomale RNA die den katalytischen Kern des Ribosoms, das Proteine synthetisiert, bildet. Womit klar wird, dass die RNA absolut lebenswichtig ist.

Die reiche Vielfalt der RNA-Typen

Die DNA ist ein statisches Molekül. Diese Unveränderlichkeit ist wichtig, da sie den Speicher der genetischen Information darstellt. Im Gegensatz zur DNA ist RNA dynamisch und spiegelt eine Momentaufnahme des genetischen Zustands einer Zelle wider (Fig. 1). Die Gesamtheit der RNA-Moleküle in einer Zelle oder einem Organ wird als Transkriptom bezeichnet. Das Forschungsgebiet, das sich mit der Untersuchung des Transkriptoms und dessen dynamischen Zuständen befasst, wird als Transcriptomics bezeichnet. RNA kann in zwei Haupttypen unterteilt werden. Die erste ist die Messenger-RNA (mRNA), die die genetische Information, die in der DNA gespeichert ist, für die Synthese von Proteinen überträgt. Die mRNA umfasst ungefähr

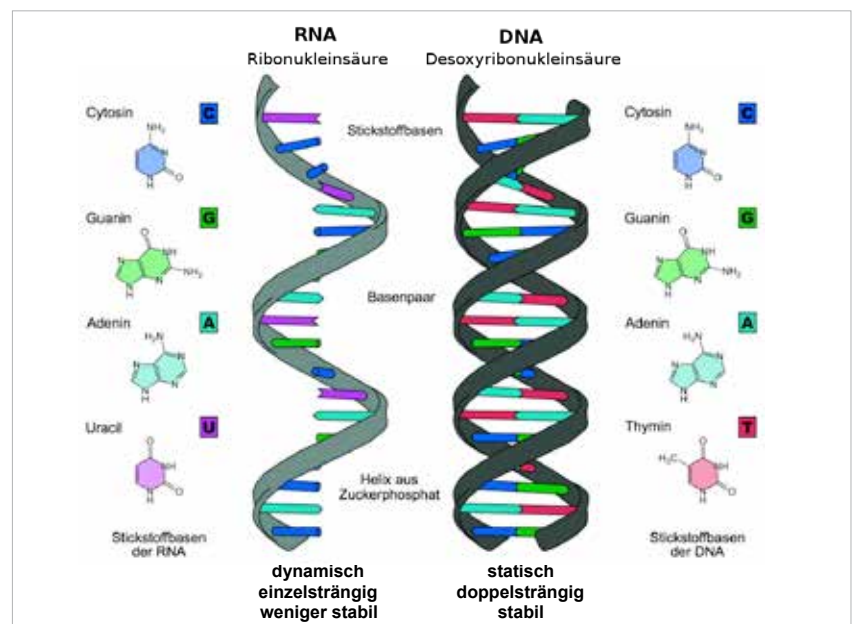
2% des Transkriptoms. Die zweite ist die nicht proteinkodierende RNA (ncRNA), die direkt in molekularen Netzwerken innerhalb der Zelle fungiert. Die ncRNA machen die restlichen 98% des Transkriptoms aus. Es gibt zahlreiche Klassen von ncRNA, die bereits mit verschiedenen Funktionen und Eigenschaften, wie unterschiedlichen Längen, identifiziert wurden. Es gibt kurze ncRNA, die an der Hemmung anderer RNA-Moleküle beteiligt sind. Diese werden als microRNA bezeichnet.

Eine weitere grosse Population von eher unbekanntenen RNA sind die langen nicht kodierenden RNA (lncRNA). Diese können molekulare Komplexe in der Zelle bilden, die für die korrekte

Zellfunktion essenziell sind (Figur 2). Nach Jahrzehnten der Erforschung werden neue Entdeckungen bei der zellulären und molekularen Rolle der RNA gemacht. Das oben genannte Wissen ist nur ein Bruchteil dessen, was es in diesem Gebiet noch zu entdecken gibt.

RNA-Funktion bei Krankheiten

Krankheiten werden durch äussere Faktoren wie Krankheitserreger oder durch innere Funktionsstörungen verursacht. Wenn die Zelle auf Krankheiten reagiert, verändert sich die dynamische RNA am schnellsten, und diese RNA-Veränderungen können leicht mit nicht invasiven Techniken erfasst werden.



Figur 1: Das RNA-Molekül (links) ist im Gegensatz zu einem DNA-Moleküle (rechts) einzelsträngig und besitzt eine Uracil-Stickstoffbase statt einer Thymin-Base. Die DNA ist der stabile Träger der genetischen Information, während die weniger stabile RNA die dynamische Manifestation der Genetik darstellt. (Bild wurde adaptiert von «Strukturformeln der Nucleobasen von Roland1952») https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Difference_DNA_RNA-DE.svg

1 Adrienne Vancura, PhD student, Department for BioMedical Research, University of Bern, Bern, Switzerland, and Department of Neurosurgery, VU University Medical Center, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
 2 Prof. Dr. Rory Johnson, Department for BioMedical Research, University of Bern, Bern, Switzerland



Die Gewebespezifität von ncRNA ist ein vielversprechender Aspekt für die Verwendung in der Diagnostik und bei Therapien. Viele spezifische RNA werden nur in bestimmten Zelltypen produziert. Dies macht die RNA zu attraktiven Angriffspunkten für neue Medikamente. Zusätzlich unterscheidet sich die produzierte RNA in verschiedenen Stadien des Krankheitsprozesses, was eine genaue Analyse des Krankheitsverlaufs ermöglicht [2].

Techniken zur Messung von RNA

Ein Hauptvorteil für die Verwendung von RNA ist die Anwendbarkeit von nicht invasiven, kostengünstigen und schnellen Analysetechniken, die in einer klinischen Umgebung eingesetzt werden können.

High-throughput-Sequenzierungsmethoden, auch als RNAseq bezeichnet, können verwendet werden, um RNA aus Blut, Körperflüssigkeiten oder Gewebeproben zu detektieren. Die RNA-Stränge werden dabei gelesen, gezählt und analysiert. Eine veränderte Detektion von RNA-Sequenzen zwischen Proben von gesunden und erkrankten Individuen impliziert eine wichtige biomolekulare Aktivität, die weiter untersucht werden kann. Diese messbaren Indikatoren werden als diagnostische Biomarker bezeichnet. Neben der RNAseq gibt es auch schnelle Detektionsverfahren mit geringem Durchsatz, wie die Polymerase-Kettenreaktion-(PCR)-Amplifikation. Sie sind anwendbar, um diese individuellen krankheitsspezifischen Biomarker nachzuweisen.

RNA als diagnostische Biomarker bei Krebs

Das Erkennen und Behandeln von Krebs in immer früheren Stadien verbessert die Heilungschancen des Patienten. Die vielversprechenden Eigenschaften der RNA, wie z. B. die Gewebs- und Krankheitsstadiumspezifität, erlauben es, sie als spezifischen Biomarker für jeden Krebsstyp und für die Charakterisierung von Krebssubtypen zu verwenden, womit eine optimale Intervention gestartet werden kann.

Ein Beispiel für ein solches klinisch anerkanntes diagnostisches Werkzeug ist die lncRNA PCA3. Diese ist in Urinproben von Prostatakrebspa-

tienten hochkonzentriert und weist auf die Notwendigkeit einer Prostatabiopsie hin. Dieser einfache Urintest, Progensa-PCA3-Test genannt, ermöglicht die Früherkennung von Prostatakrebs und eine sofortige Behandlung. PCA3 erhöht die Genauigkeit der Früherkennung und ist schneller als frühere DNA- oder proteinbasierte Diagnostikverfahren [3].

Zurzeit analysieren Forscher die Unterschiede von mRNA in grossen Kohorten von Patientenblutproben mit verschiedenen Krebsarten. Sie wollen damit den genauen Ursprung und den Subtyp von Krebs mit einem einfachen Bluttest ermitteln [4]. Ihr Ziel ist es, Blut in Zukunft regelmässig auf Frühindikatoren von Krebs und anderen Krankheiten testen zu können, um diese früher und somit erfolgreicher zu behandeln.

RNA für die Erfolgsprognose bei Krebsbehandlungen

Ziel der personalisierten Medizin ist es, die Wirkung und die Erfolgsrate eines spezifischen Arzneimittels bei einem bestimmten Patienten in einem spezifischen Zustand vorherzusagen. Da RNA gewebs- und krankheitsstadiumspezifische Moleküle sind, eignen sie sich sehr gut als prognostische Biomarker. Setzt man sie in der personalisierten Medizin ein, wird das dazu

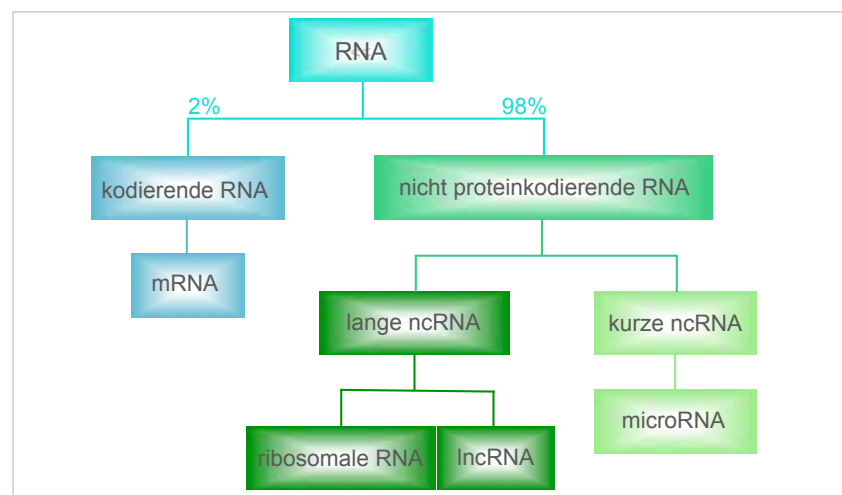
Transcriptomique: comment nous utilisons l'acide ribonucléique (ARN) pour le diagnostic, le pronostic, la thérapie et la recherche prospective

Contrairement à l'ADN statique, l'acide ribonucléique (ARN) est une manifestation dynamique de la génétique. L'ARN, longtemps considéré comme simple neurotransmetteur, est désormais appréhendé comme une molécule active ne codant pas les protéines et qui participe aux processus biologiques de base. Les molécules d'ARN sont aujourd'hui utilisées pour le diagnostic des maladies, comme indicateurs de pronostic d'une réussite thérapeutique ou pour fixer des objectifs dans les nouvelles thérapies ou les nouvelles recherches.

führen, dass Patienten nicht invasiv und teuer behandelt werden müssen, wenn keine heilende Wirkung besteht. RNAs werden bereits in frühen Entwicklungsphasen für die Prognose bei Pankreas-, Prostata-, Lymphom- und Brustkrebs angewendet [5]. Ein spezifisches Beispiel gibt es beim Darmkrebs, bei dem ncRNAs erfolgreich positive therapeutische Ergebnisse für eine Behandlung unter Verwendung einer teuren Immunsystem aktivierenden Therapie vorhersagen [6].

RNA in der Krebstherapie

RNA sind auch interessante Arzneimittelkandidaten. Dies wurde durch die Entwicklung von inhibitorischen Molekülen, die als Antisense-Oligonu-



Figur 2: Es existieren verschiedene RNA-Typen in einer Zelle. Die kodierende RNA, auch mRNA genannt wird für die Proteinbiosynthese verwendet. Die nicht proteinkodierende RNA (ncRNA) ist weiter in Subtypen je nach Grösse unterteilt. Die bekanntesten kurzen ncRNAs sind die microRNAs. Sie können andere RNA-Moleküle hemmen. Die ribosomale RNA und lncRNAs gehören zu den langen ncRNAs, die viele verschiedene komplexe Funktionen haben. In diesem Diagramm werden nur die Subtypen aus dem Text abgebildet. Es ist zu berücksichtigen, dass bereits viele weitere RNA-Subtypen erforscht wurden.



kleotide (ASO) bezeichnet werden, vorangetrieben. ASO sind kurze RNA, die andere RNA-Moleküle spezifisch inhibieren. Das erste Oligonukleotid wurde kürzlich von der US-amerikanischen Food and Drug Administration zur Verwendung zugelassen. Ein spezifisches Beispiel ist die lncRNA MALAT1, ein prognostischer Marker von einem Metastasen bildenden Lungenkrebs. Forscher haben ASO verwendet, um MALAT1 therapeutisch zu hemmen, und konnten Lungenkrebsmetastasen in Mausmodellen verhindern [7]. Das ist nur eine von vielen prä-klinischen Forschungsarbeiten, die sich mit ncRNA als mögliches Medikamentenziel beschäftigen.

Transcriptomics an der Spitze der biomedizinischen Forschung

Transcriptomics bietet ein enormes Potenzial für zukünftige Forschungsarbeiten und biomedizinische Durchbrüche. Aufgrund der grossen Datenmengen der modernen Trans-

criptomics spielt die Bioinformatik für den weiteren Fortschritt eine entscheidende Rolle. Transcriptomics-Daten, die mit klinischen Daten in grossen Datenbeständen verknüpft sind, ermöglichen es Forschern auf der ganzen Welt, neue Hypothesen für biomedizinische Anwendungen zu generieren und zu testen.

Wir gehen davon aus, dass in den kommenden Jahren die Analyse der RNA und die RNA als Medikamententarget zu einem fundamentalen Bestandteil der Alltagsmedizin werden.

Korrespondenz
rony.johnson@dbmr.unibe.ch

Abkürzungen

RNA: Ribonukleinsäure
DNA: Desoxyribonukleinsäure
mRNA: Messenger-RNA
ncRNA: nicht proteinkodierende RNA
PCA3: Prostatakrebsantigen 3
MALAT1: Metastasenassoziiertes Lungenadenokarzinomtranskript 1
PCR: Polymerase-Kettenreaktion
ASO: Antisense-Oligonukleotide
RNAseq: RNA-Sequenzierung

Referenzen

- 1 Neveu M, Kim HJ, Benner SA (Apr 2013). «The «strong» RNA world hypothesis: fifty years old». *Astrobiology*.
- 2 Cabili et al. (2011) «Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses». *Genes and Development*
- 3 Evans JR, Feng FY, and Chinnaiyan AM (2016). «The bright side of dark matter: lncRNAs in cancer». *Journal of Clinical Investigation*
- 4 Best et al. (2015). «RNA-Seq of Tumor-Educated Platelets Enables Blood-Based Pan-Cancer, Multiclass, and Molecular Pathway Cancer Diagnostics». *Cancer Cell*
- 5 Xi et al. (2017) «RNA Biomarkers: Frontier of Precision Medicine for Cancer». *Non-Coding RNA*
- 6 Garajova et al. (2017) «Non-Coding RNAs as Predictive Biomarkers to Current Treatment in Metastatic Colorectal Cancer». *International Journal of Molecular Sciences*
- 7 Gutschner et al. (2013) «The noncoding RNA MALAT1 is a critical regulator of the metastasis phenotype of lung cancer cells». *Cancer Research*



TOSOH

TOSOH AUTOMATED GLYCOHEMOGLOBIN ANALYZER HLC-723® G11 ANALYZER

the latest addition to the Tosoh HPLC Family

Tosoh Bioscience offers **YOU** a solution
to fit **YOUR** laboratory needs

FAST 60 samples per hour | first
result in 2 minutes

FLEXIBLE 90 and 290 Sample
Loaders | stand alone, full
automation or trackable

CONVENIENT Timer set-up so the analyser
is ready when you really
need it

for further information contact:
Tosoh Bioscience on 041 250 44 80
or email info@tosohbioscience.ch



Now available in
B Thalassemia mode