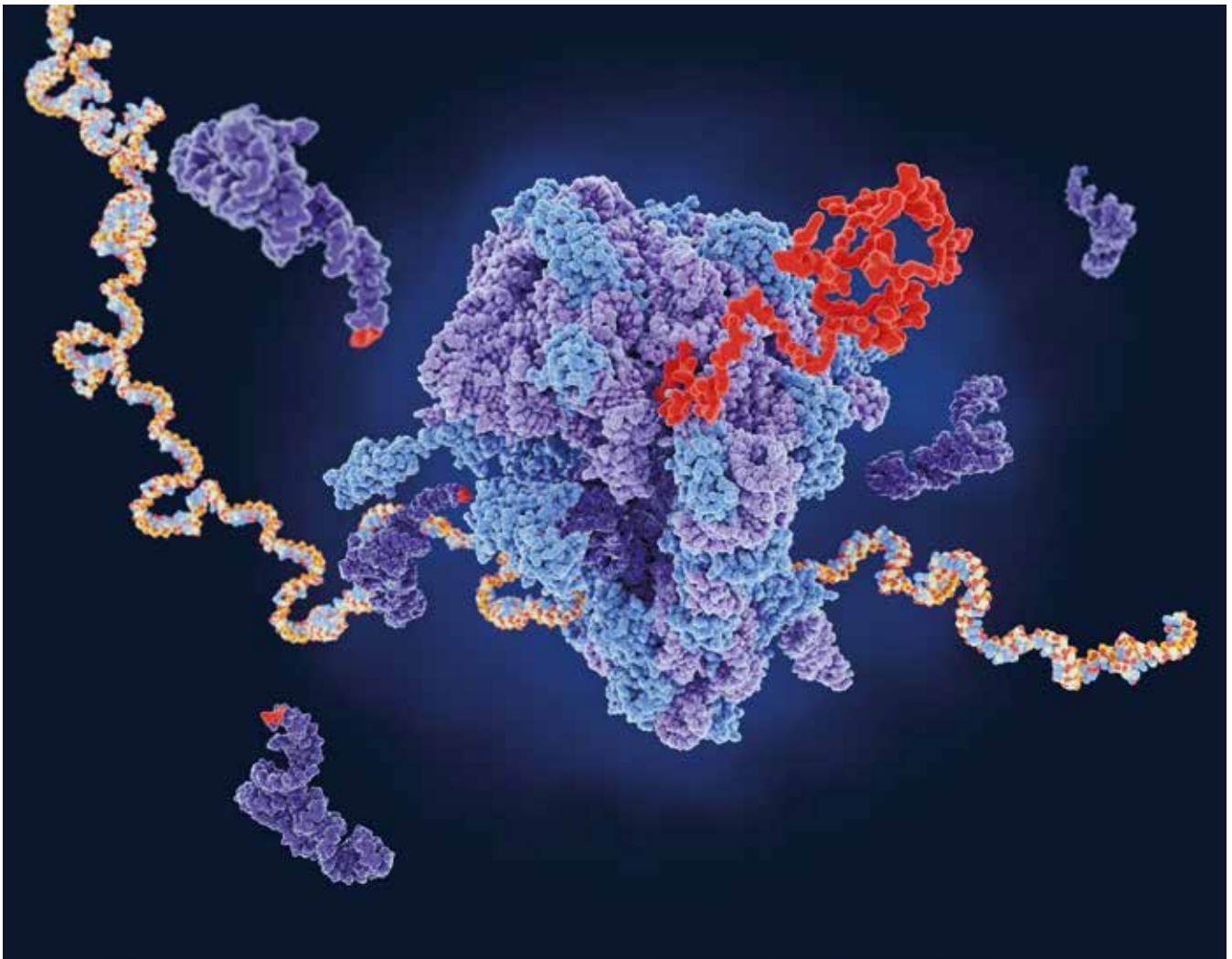




Die kettenförmigen mRNA-Moleküle sind die Blaupausen für Proteine. Ribosomen (blau) sind die zellulären Minifabriken. Sie lesen die mRNA-Moleküle (mehrfarbig) ab und produzieren dabei ein Protein (rot). Doch es gibt noch weitere Formen von RNA.

Biomarker deuten auf schwere Covid-19-Verläufe hin

Winzige Schnipsel von Ribonukleinsäure, sogenannte Mikro-RNAs, können anzeigen, wie schwer eine Infektion mit dem Coronavirus ist.

Maren Schenk

RNA – diese Abkürzung kennt inzwischen wohl jeder. Sie steht für Ribonukleinsäure und wurde vor allem dadurch bekannt, dass der erste gegen Covid-19 in der EU zugelassene Impfstoff ein sogenannter mRNA-Impfstoff ist: „m“ steht für „messenger“ oder Boten-RNA. Doch es gibt noch weitere Formen von Ribonukleinsäure. Eine davon, die Mikro-RNA, könnte künftig eine wichtige Rolle als Biomarker bei Corona-Erkrankungen spielen.

Normalerweise findet sich die Mikro-RNA (miRNA) im Innern von Zellen. Dort haben die kleinen Ribonukleinsäuren Kontakt zur Boten-RNA und regulieren Gene. Vor einigen Jahren haben Wissenschaftler entdeckt, dass Mikro-RNAs auch außerhalb von Zellen vorkommen. „Sie können im Blut nachgewiesen werden und diagnostische Hinweise geben“, erläutert Professor Thomas Thum, Chef des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien der Medizinischen Hochschule Hannover und Leiter der von der Deutschen Herzstiftung geförderten Studie „Nicht-kodierende RNAs als diagnostische und prognostische Biomarker in herzkranken Covid-19-Patienten“.

Findet man beispielsweise im Blut Mikro-RNA, die sonst nur im Innern von Herzmuskelzellen vorkommt, muss mit dem Herzen etwas passiert sein. „Das Herz ist dann möglicherweise geschädigt oder wird krankhaft umgebaut“, erklärt Thum. Insgesamt sind beim Menschen rund 2000 verschiedene Mikro-RNAs bekannt. Sie gelten auch deshalb als ideale Kandidaten für zuverlässige Biomarker, weil sie im Unterschied zur Boten-RNA eher stabil und lange im Blut nachweisbar sind. „Von vielen dieser Mikro-RNAs weiß man, in welchen Organen sie ursprünglich vorkommen“, sagt Thum. „Wir haben Mikro-RNAs untersucht, die bereits als Marker für Schäden im Herz-Kreislauf-System und für Entzündungen bekannt waren.“

MARKER IM BLUT

Thum und seine Kollegen entdeckten bestimmte Mikro-RNAs im Blut von schwerkranken Covid-19-Patienten. Für die unlängst in der re-

nommierten Fachzeitschrift „European Journal of Heart Failure“ veröffentlichten Studie haben die Wissenschaftler die Blutproben von drei Patientengruppen untersucht: schwerkranke Covid-19-Patienten, die auf den Intensivstationen der Medizinischen Hochschule Hannover beatmet wurden; schwerkranke Grippepatienten, die an einem akuten Atemnotsyndrom litten und ebenfalls beatmet werden mussten, sowie gesunde Kontrollpersonen.

Die Forscher analysierten im Blutserum der Studienteilnehmer die Konzentration mehrerer Mikro-RNAs, die für Herz-Kreislauf-Krankheiten relevant sind. Das Ergebnis: Bei den schwer erkrankten Covid-19-Patienten fanden sich deutlich erhöhte Konzentrationen von Mikro-RNAs im Blut, die auf Gefäß- und Herzschäden hindeuten. Bei den Grippepatienten und den gesunden Kontrollpersonen hingegen ließen sich nicht so stark erhöhte Werte finden. „Obwohl sowohl Covid-19- als auch Grippepatienten ähnliche Probleme mit der Lunge haben, konnten wir nur bei Covid-19-Patienten erhöhte Mikro-RNA-Biomarker nachweisen,

EIN MOLEKÜL NAMENS RNA

Bei der RNA oder Ribonukleinsäure handelt es sich um ein Molekül, das aus einer Kette von einzelnen Bausteinen, den Nukleotiden, besteht. RNA-Moleküle spielen bei der Umsetzung von genetischer Information in Proteine eine wichtige Rolle. Die Boten-RNA etwa dient als Informationsüberträger (siehe Abbildung Seite 48).

Als Mikro-RNAs, kurz miRNAs, werden sehr kurze RNA-Stücke (rund 20 Nukleotide) bezeichnet, die an der Genregulation beteiligt sind. Die winzigen RNA-Schnipsel lagern sich etwa an Boten-RNA an und erschweren beziehungsweise verhindern, dass die Boten-RNA die genetische Information zu den Ribosomen, den Proteinfabriken der Zelle, bringt.

Dieser universelle Mechanismus der Genregulation wurde erst Ende des letzten Jahrhunderts entdeckt. Da Mikro-RNAs bei vielen zellulären Prozessen eine wichtige regulatorische Rolle spielen und zudem leicht nachzuweisen sind, hofft man, sie beispielsweise als sensitive Biomarker nutzen zu können, die den Verlauf einer Krankheit anzeigen.

die sonst nur im Herzen vorkommen“, berichtet Thum.

Bei schwerkranken Covid-19-Patienten ist also nicht nur die Lunge betroffen wie bei Grippepatienten. Die Mikro-RNA-Marker deuten darauf hin, dass bei Covid-19-Patienten zudem Herzmuskel- und Gefäßzellen angegriffen werden. Dann kann es zu schweren Verläufen mit Herz- und Gefäßschäden kommen und zu einer erhöhten Neigung, Blutgerinnsel zu bil-

den. „Aus unseren Ergebnissen schließen wir, dass das Coronavirus nicht nur die Lunge, sondern auch andere Organsysteme angreift“, sagt Dr. Anselm Derda, wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistenzarzt in der Kardiologie der Medizinischen Hochschule. Das hat man schon länger vermutet, konnte aber bislang nicht anhand von Biomarkern gezeigt werden. „Die von uns entdeckten Mikro-RNAs können möglicherweise als frühzeitige Marker dienen – lange



Drei Fragen an ...

... **Professor Dr. Dr. Thomas Thum**, Leiter des Instituts für Molekulare und Translationale Therapiestrategien der Medizinischen Hochschule Hannover

Herr Professor Thum, was interessiert Sie an Mikro-RNAs?

Mich hat fasziniert, dass es Moleküle gibt, die wie ein Dirigent im Orchester viele Dinge gleichzeitig tun und daher als wesentliche Steuermechanismen sehr interessant sind. Um die Jahrtausendwende habe ich dazu erstmals eine Publikation in der Zeitschrift „Nature“ gelesen. Darin beschrieb eine Arbeitsgruppe die Untersuchung von Mikro-RNA in der Leber. Daraufhin habe ich als einer der ersten Forscher die Mikro-RNA bei Herzerkrankungen untersucht und die Ergebnisse ebenfalls in der Zeitschrift „Nature“ veröffentlicht. Auch im Herzen steuern Mikro-RNAs bestimmte Mechanismen.

Welche Mikro-RNA haben Sie im Herzen entdeckt?

Wir haben „miRNA-21“ gefunden. Sie fördert eine krankhafte Vermehrung des Bindegewebes, die sogenannte Fibrose. Wenn miRNA-21 gehäuft auftritt, findet mehr Fibrose im Herzen statt. Als wir miRNA-21 mit einem Hemmstoff ausschalteten, konnten wir die Fibrose deutlich reduzieren. Andere Forscher haben entdeckt, dass der miRNA-21-Hemmstoff auch in weiteren Organsystemen die Fibrose reduzieren kann. Dieser Hemmstoff wird gerade weiterentwickelt und in klinischen Studien getestet, derzeit als Medikament gegen Nierenfibrose.



Was ist Ihr wichtigstes Forschungsziel?

Wir versuchen, neue diagnostische Methoden und prognostische Marker zu finden. Noch stärker aktiv sind wir bei der Entwicklung von Therapeutika der nächsten Generation, beispielsweise von Hemmstoffen der Mikro-RNA, insbesondere für Herzerkrankungen. Wir haben beispielsweise eine Substanz entwickelt, die „miRNA-132“ hemmen kann: Diese Mikro-RNA regt das krankhafte Wachstum von Herzmuskelzellen an, wie man es bei Patienten mit chronischer Herzschwäche findet. Unser Hemmstoff zeigte vielversprechende Ergebnisse in einer Phase-1b-Studie, demnächst wird er in einer Phase-2-Studie mit Herzschwächepatienten getestet.

bevor es zu den klinischen Zeichen einer Herz-beteiligung kommt“, ergänzt Thomas Thum.

Derzeit erfolgen in Hannover Langzeit-vergleiche: Die Wissenschaftler ermitteln bei überlebenden Covid-19-Patienten, wie sich deren Mikro-RNA-Spiegel über die Zeit hinweg verändern. Auf diese Weise hoffen die Forscher zu klären, ob bestimmte erhöhte Mikro-RNA-Werte zu Beginn der Erkrankung eine Aussage darüber zulassen, wie die Krankheit weiterhin verlaufen wird. Möglicherweise deuten verschiedene Marker auf einen schwereren Verlauf hin. Solche prognostischen Marker lassen frühzeitig Patienten erkennen, die eine intensivere Betreuung brauchen. „Bislang können wir noch nicht sagen, ob die von uns entdeckten erhöhten Mikro-RNA-Marker tatsächlich eine solch prognostische Aussagekraft haben“, sagt Thum. Die bisherige Studie sei dafür noch zu klein und zu kurz gewesen.

NEUE HEMMSTOFFE

Derzeit läuft eine länger angelegte Studie mit mehr Patienten, auch mit ehemaligen Intensivpatienten, die nach ihrer Covid-19-Erkrankung in die Ambulanz der Medizinischen Hochschule kommen. Neben Blutuntersuchungen erfolgen Leistungstests, Echokardiographien oder Lungenfunktionstests. Die Forscher messen mehrere Mikro-RNA-Marker zu verschiedenen Zeitpunkten und vergleichen sie. Neben Prognosen zum Langzeitverlauf versuchen Thum und sein Team auch, Aussagen zum sogenannten Long-Covid-Syndrom zu treffen, das mit monatelanger Atemnot, Müdigkeit oder Kopfschmerzen einhergeht. Darüber hinaus untersuchen die Forscher in ihrer umfassenderen Folgestudie, ob unterschiedliche Virusvarianten unterschiedliche Effekte auf Mikro-RNAs haben. Möglicherweise beeinflussen verschiedene Virusstämme zudem unterschiedlich stark das Herz.

Die Wissenschaftler in Hannover erforschen auch, ob sie Mikro-RNAs therapeutisch einsetzen können. Im Fokus vieler Studien steht der „ACE2-Rezeptor“, die Andockstelle auf der Oberfläche menschlicher Zellen, über die

das Coronavirus in die Zellen eindringt, auch in Herzmuskelzellen. „Wir untersuchen, ob wir diesen Rezeptor so verändern können, dass die Viren ihn nicht mehr benutzen können, um in menschliche Zellen zu gelangen“, sagt Thum. Mehrere Mikro-RNA-Moleküle, die den ACE2-Rezeptor beeinflussen, haben die Wissenschaftler bereits identifiziert. Derzeit erfolgen erste Untersuchungen in Zellkulturen.

Weiter fortgeschritten ist bereits die Entwicklung eines Wirkstoffs, der Mikro-RNAs hemmen kann. „Unsere Gruppe hat weltweit die erste Studie durchgeführt, in der ein Mikro-RNA-Hemmstoff bei Patienten mit chronischer Herzschwäche eingesetzt wurde“, sagt Thum. Bislang sind Studien mit Hemmstoffen von Mikro-RNA nur bei Patienten mit Nieren- oder Leberleiden erfolgt. Die Forscher hoffen darauf, entsprechende Substanzen auch bei Covid-19-Patienten einsetzen zu können.



Ein Video der Herzstiftung zu diesem Forschungsvorhaben ist abrufbar unter www.youtube.com/watch?v=LMSAFFIK3Nw

COVID-19-PROJEKT-FÖRDERUNG

14 hochkarätige Forschungsvorhaben wurden im Frühjahr 2020 für die „Covid-19-Projektförderung“ der Deutschen Herzstiftung in Höhe von insgesamt einer Million Euro ausgewählt. Das hier vorgestellte Projekt der Medizinischen Hochschule Hannover ist mit 50 000 Euro unterstützt worden.

Über Spenden zur gezielten Förderung der Herzforschung freuen wir uns sehr!

Deutsche Herzstiftung, Spendenkonto bei der Frankfurter Volksbank
IBAN: DE97 5019 0000 0000 1010 10

Literatur:

Garg, A. et al. (2021): Circulating cardiovascular microRNAs in critically ill COVID-19 patients. Eur J Heart Fail. doi: 10.1002/ejhf.2096