

Paper of the month, September 2014

Serum microRNAs in patients with genetic amyotrophic lateral sclerosis and pre-manifest mutation carriers.

Freischmidt A, Müller K, Zondler L, Weydt P, Volk AE, Božič AL, Walter M, Bonin M, Mayer B, von Arnim CA, Otto M, Dieterich C, Holzmann K, Andersen PM, Ludolph AC, Danzer KM, Weishaupt JH.

Brain. 2014 Nov;137(Pt 11):2938-50. Epub 2014 Sep 5.

Bei genetischen Erkrankungen lässt sich die Erkrankungswahrscheinlichkeit asymptomatischer Träger meist relativ genau berechnen. Theoretisch bietet sich hier die Gelegenheit einer wirksamen Primärprophylaxe – einer Verhinderung oder zumindest ein Abschwächen der Erkrankung. Bei einigen angeborenen Erkrankungen wird dies auch erfolgreich durchgeführt, entweder als kausale Therapie wie im Falle einer Stammzell-Transplantation bei schweren Immundefekten oder zumindest symptomatisch wie bei einer antiarrhythmischen Therapie von angeborenen Herzrhythmusstörungen. Allerdings ist der Stellenwert einer solchen präsymptomatischen Therapie nicht immer ausreichend untersucht. Darüber hinaus sind die Voraussetzungen bei einigen Erkrankungen sehr komplex. Dies gilt beispielsweise für die neurodegenerative Amyotrophe Lateralsklerose (ALS). Hier beträgt die Zeit bis zur Manifestation der Erkrankung oft Jahrzehnte und die verfügbaren Medikamente zeigen insgesamt einen eher moderaten Nutzen, der richtige Zeitpunkt für einen Therapiebeginn ist also schwer zu ermitteln.

Die Gruppe um Jochen Weishaupt vom MND-Net hat sich dieses Themas angenommen und untersucht, welche pathomolekulare Veränderungen bei der ALS bereits vor Ausbruch der Symptome auftreten und ob diese Veränderungen ggf. auf neue therapeutische Ziele hinweisen können.

Dafür untersuchten sie Profile von MicroRNAs, also kleiner nicht-kodierender RNA mit genregulatorischer Funktion, in Patienten, Mutations-Trägern und in einem gesunden Vergleichskollektiv. Dabei konnten sie zeigen, dass bereits viele Jahre vor Ausbruch der Erkrankung eine Gruppe von microRNAs mit definierten Sequenzmotiven verändert ist.

Diese Muster stellen die bislang frühesten pathomolekularen Veränderungen bei der ALS dar und bieten so eine Hilfestellung bei künftigen Studien zur präsymptomatischen ALS-Therapie. Die identifizierten Sequenzmotive weisen darüber hinaus auf mögliche neue Krankheitsmechanismen und vergrößern so unser Verständnis dieser komplexen Erkrankung.

In genetics, the probability of an asymptomatic mutation carrier developing the according disease can be estimated with reasonable accuracy. This offers the opportunity of real primary prophylaxis - a prevention or at least a mitigation of the disease before it develops. In some congenital diseases this is successfully carried out, either as causal therapy, e.g. stem cell transplantation in severe immunodeficiencies, or symptomatically, e.g. antiarrhythmic therapy of congenital cardiac arrhythmia. However, in many other genetic diseases the relevance of pre-symptomatic therapy is not well understood. This is also true for neurodegenerative amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In ALS, the latency period sometimes amounts to decades and the available drugs show a rather moderate benefit. Therefore, it is difficult to determine the right moment to initiate a therapy. The group led by Jochen Weishaupt of the MND-Net addressed this issue and investigated the pathomolecular changes which occur in ALS before the onset of clinical symptoms. They examined profiles of microRNAs - small non-coding RNA with gene regulatory function - in patients, mutation carriers and in healthy controls. Interestingly, a group of microRNA was altered many years before the outbreak of the disease. Moreover, these microRNAs share defined sequence motifs pointing to novel pathophysiological mechanism.

Until now, these microRNA patterns are the earliest pathomolecular changes identified in ALS and therefore provide a point of reference for future studies of presymptomatic ALS therapy. The identified sequence motifs also highlight possible new disease mechanisms and increase our understanding of this complex disease.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich
tilmann.schober@med.uni-muenchen.de