

MicroRNA Screening beim Equinen Sarkoid

Projektleitung:
 Prof. Dr. med. vet.
 Dipl. ECVS und ACVS
 Christoph Koch
 und
 Dr. med. vet., PhD,
 Dipl. ECEIM
 Lucia Unger
 Dr. med. vet.
 Ophélie Christen-Clottu

Ein prognostischer Indikator für den klinischen Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf spezifische Therapieformen



MicroRNAs (miRNAs) sind kleine Moleküle, die eine wichtige Rolle bei der Genregulation spielen. Bei Krankheiten sind die miRNA-Profile häufig im Gewebe und im Blut verändert und werden deshalb als diagnostische und prognostische Marker für diverse Erkrankungen beim Menschen und beim Tier getestet. In unserer Studie haben wir erforscht, ob initiale miRNA-Profile im Vollblut bei Pferden mit Sarkoiden, den häufigsten Hauttumoren bei dieser Spezies, mit dem finalen Therapieerfolg korrelieren und sich im Laufe der Therapie verändern.

Ziel der Studie

Ziel war, einen praxistauglichen, nicht-invasiven, miRNA-basierten Screening-Test für Pferde mit Sarkoiden für prognostische und theranostische (Therapie und Diagnose) Zwecke zu entwickeln. Da miRNA-Profile sich nicht nur aufgrund von Krankheiten verändern, sondern auch durch Geschlecht oder Pferderasse und gegebenenfalls sogar saisonal beeinflusst werden können, wurden diese Faktoren bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Klinische Relevanz

Es gibt derzeit keinen Test, um die längerfristige Prognose von Sarkoiden oder deren Ansprechen auf Therapie verlässlich einzuschätzen. Die hier beschriebene Studie ist Teil einer Reihe von Studien der ISME Pferdeklinik Bern mit dem Ziel der Entwicklung eines nicht-invasiven miRNA-basierten Tests für diese Zwecke.

Bisherige Ergebnisse

Insgesamt wurden die Profile der drei vielversprechendsten miRNAs (eca-miR-127, eca-miR-379 und eca-miR-432) bei 45 Pferden mit Sarkoiden, sowie bei 15 Sarkoid-freien Kontrollpferden untersucht. Während der 14-monatigen Studienzeit wurden dafür sämtliche Pferde zu drei im Voraus festgelegten Zeitpunkten (T0, T1, T2) untersucht. Die 45 Pferde mit Sarkoiden wurden während der Studienzeit entweder oral oder per subkutaner Injektion mit meinem Mistelpräparat oder mit Placebo behandelt.

Geschlecht, Pferderasse und Saison zeigten keinen Einfluss auf die miRNA-Profile. Pferde mit Sarkoiden zeigten deutlich niedrigere Level der miRNA eca-miR-432 im Vergleich mit Sarkoid-freien Pferden (Abbildung 1). Diese miRNA kann als diagnostischer Marker für equine Sarkoide mit einer Sensitivität (Wahrscheinlichkeit, ein Sarkoid zuverlässig als solches zu erkennen) von 79 % und einer Spezifität (Wahrscheinlichkeit ein Sarkoid-freies Pferd zuverlässig als solches zu erkennen) von 72 % genutzt werden.

Allerdings korrelierten keine Profile der drei getesteten miRNAs mit der Prognose, weder mit der allgemeinen Entwicklung der Sarkoid-Läsionen noch mit dem Ansprechen auf Therapie. Die Therapie mit dem Mistelpräparat hatte jedoch einen Einfluss auf die Vollblut-Level von eca-miR-432: Pferde, die mit dem Mistelpräparat behandelt worden waren, hatten zum Zeitpunkt T1 (direkt am Ende des 7-monatigen Behandlungszyklus) deutlich höhere Level dieser miRNA im Vergleich mit Pferden, die nur das Placebo-Präparat erhalten hatten.

Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen, dass die Entwicklung eines praxisrelevanten miRNA-Tests zur Abschätzung der langfristigen Prognose und des Ansprechens auf Therapie bei Sarkoid-erkrankten Pferden noch in weiter Ferne liegt. Um dafür geeignete miRNA-Kandidaten zu finden, müssten deutlich grösser angelegte Studien über mehrere Jahre durchgeführt werden. Jedoch hat eine der getesteten miRNAs, eca-miR-432, ein gutes Potential als diagnostischer Biomarker in dieser

grösstenteils aus Warmblütern zusammengesetzten Studienpopulation gezeigt. Interessant ist auch, dass die Level derselben miRNA als Antwort auf die Misteltherapie ansteigen. Die Misteltherapie scheint also das Pferde-miRNA-Profil direkt zu beeinflussen. Unsere Studie stellt einen weiteren, wichtigen Baustein bei der Erforschung der komplexen Funktionsweise der miRNAs beim Pferd und deren möglicher Eignung als Biomarker dar.

Referenzenliste

Cosandey J, Hamza E, Gerber V, Ramseyer A, Leeb T, Jagannathan V, Blaszczyk K, Unger L. Diagnostic and prognostic potential of eight whole blood microRNAs for equine sarcoid disease. PLoS One. 2021 Dec 23; 16(12).

Hamza E, Cosandey J, Gerber V, Koch C, Unger L. The potential of three whole blood microRNAs to predict outcome and monitor treatment response in sarcoid-bearing equids. Vet Res Commun. 2023 Jan; 47(1):87-98.

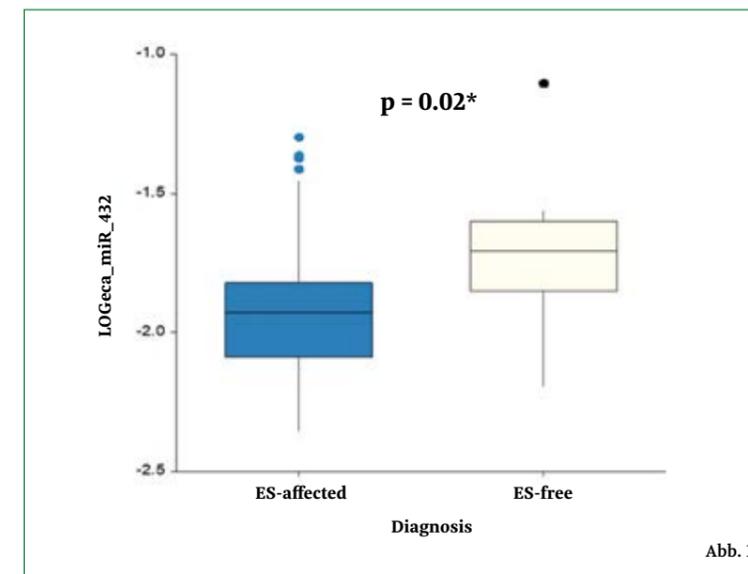


Abb. 1

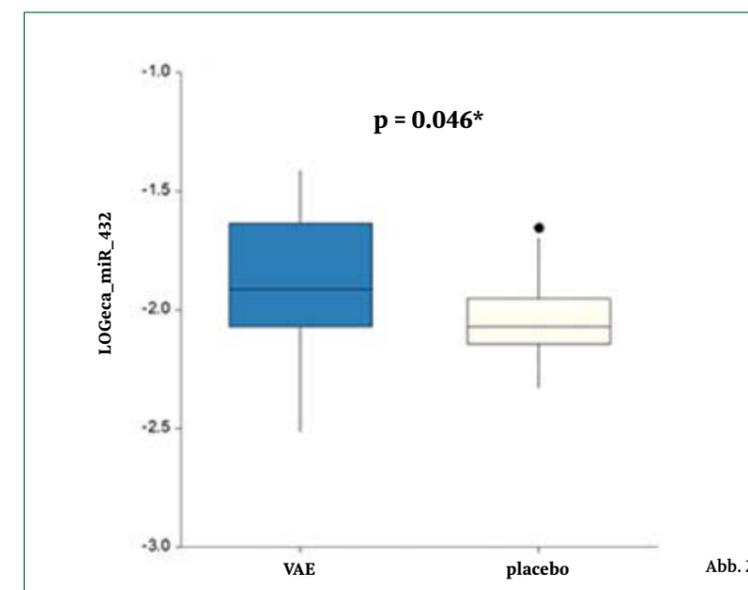


Abb. 2

Abbildung 1:
 In blau dargestellt sind die Level der miRNA eca-miR-432 im Vollblut von an Sarkoid-erkrankten Pferden, welche deutlich niedriger sind als die von Sarkoid-freien Pferden (in hellgelb dargestellt). Der angegebene p-Wert liegt unter 0.05, was bedeutet, dass der Unterschied signifikant ist.

Abbildung 2:
 In blau dargestellt sind die Level der miRNA eca-miR-432 zum Zeitpunkt T1 von Pferden, die mit dem Mistelpräparat therapiert worden sind, in hellgelb die deutlich niedrigeren miRNA-Level von Pferden, die das Placebo-Präparat erhalten haben. Der angegebene p-Wert liegt unter 0.05, was bedeutet, dass der Unterschied signifikant ist.

Abbildung 3:
 Mit einer ganzen Reihe von Studien wird an der ISME Pferdeklinik Bern an der Entwicklung eines nicht-invasiven miRNA-basierten Tests gearbeitet, um die längerfristige Prognose von Sarkoiden oder deren Ansprechen auf Therapie verlässlich einschätzen zu können.



Abb. 2