

RNA-Interferenz als therapeutischer Ansatz

Selektives Knockout krankheitsrelevanter Gene

Mithilfe der RNA-Interferenz sollen pathologisch relevante Gene gezielt ausgeschaltet werden. Für den Transport der sog. small interfering RNA in die Zielorgane werden neue, nanoskalige Trägersysteme entwickelt.

— Bei vielen Erkrankungen wie z. B. Tumorerkrankungen oder viralen Infektionen spielt eine veränderte Expression bestimmter Gene eine zentrale Rolle. Durch das gezielte Einbringen von spezifischen Oligonukleotiden versucht man, die Expression eines als krankheitsrelevant erkannten Gens ganz auszuschalten oder zumindest zu bremsen. Eine Methode zum zielgerichteten Knockout eines bestimmten Gens ist die RNA-Interferenz (RNAi).

Proteinsynthese wird blockiert

RNAi ist ein Mechanismus, der nach der Transkription ansetzt und auf kurzen, doppelsträngigen RNA-Molekülen beruht, berichtete Prof. Dr. Achim Aigner, Marburg. Diese RNA-Moleküle können endogenen Ursprungs sein oder im Rahmen einer Gentherapie exogen als sogenannte siRNA (small interfering RNA) zugeführt werden. Diese siRNAs binden,

sobald sie in die Zelle gelangen, sequenzspezifisch an die Ziel-mRNA. Daraufhin kommt es zur Entwindung und Spaltung der Ziel-mRNA. In der Folge werden ihre jetzt ungeschützten Enden rasch durch intrazelluläre Nukleasen abgebaut. Durch das gezielte Einbringen solcher zur Ziel-mRNA komplementären siRNAs lässt sich selektiv die zelluläre Herstellung pathologisch relevanter Proteine unterbinden.

Voraussetzungen für den therapeutischen Einsatz

Um die siRNAs in die gewünschten Zielzellen einzuschleusen, müssen allerdings einige Voraussetzungen erfüllt sein. Zunächst muss sichergestellt werden, dass die sehr instabilen siRNAs gegen den Abbau durch Serumnukleasen geschützt sind und effizient in die Zellen aufgenommen werden. Weiterhin sollten sie keine Immunstimulation bewirken

und dürfen nicht schnell durch Leber oder Niere eliminiert werden. Die Applikation von nackten siRNAs ist daher auf die lokale Anwendung oder eine Applikation nahe dem Zielgewebe begrenzt und erfordert relativ große Mengen an siRNA. Dadurch steigt wiederum die Gefahr von unspezifischen Nebenwirkungen.

Gut verpackt ans Ziel

Eine Strategie für die Einschleusung von siRNAs basiert auf ihrer Verpackung in Polymeren wie Polyethylenimin (PEI). Die unter physiologischen Bedingungen positiv geladenen PEI-Partikel sind in der Lage, mit der negativ geladenen siRNA auf elektrostatischen Wechselwirkungen beruhende Komplexe (Nanoplexe) zu bilden. Diese Nanoplexe werden dann von Zellen über Endozytose aufgenommen. Im Zellinneren kommt es osmotisch bedingt zum Platzen der Partikel, wobei die Nukleinsäure freigesetzt wird. Durch die Komplexbildung mit dem Polymer werden die siRNA-Moleküle außerdem gegen enzymatischen Abbau geschützt.

Nach den Worten von Aigner konnte bereits in mehreren Studien gezeigt werden, dass PEI/siRNA-Komplexe nach systemischer Applikation Gentergating-Effekte bewirken. Durch chemische Modifikation der PEIs kann eine hohe Gewebeselektivität erreicht werden.

Einschleusung mit Nanohalen

Für die pulmonale Verabreichung von siRNAs forscht man an der Entwicklung sogenannter „Nanohale“, nanoskaligen und zur Inhalation geeigneten Trägersystemen. Solche Carriersysteme haben mehrere Vorteile: Anders als bei nackter, chemisch nicht modifizierter siRNA sind die Oligonukleotide vor enzymatischer Degradation geschützt. Im Vergleich zu einer Verwendung viraler Trägersysteme weisen Nanocarrier ein geringeres Gefahrenpotenzial auf, da sie nicht in das Genom integriert werden können.

Abdol A. Ameri

Quelle: 50. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Mannheim, 20. März 2009

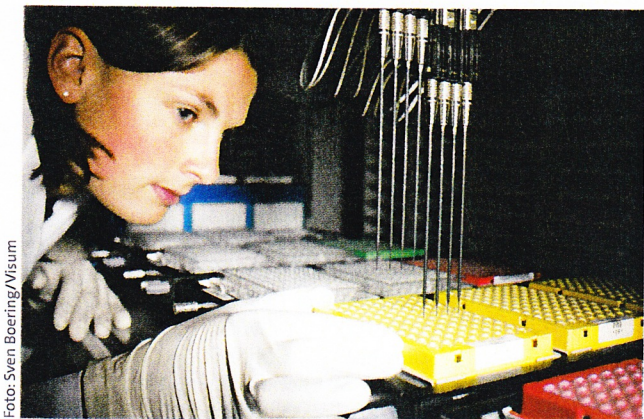


Abb. 1: Pipetierroboter für Hochdurchsatzanwendungen der RNA-Interferenz.