

Ute Schepers - Therapeutisches Potenzial kleiner RNAs und molekulare Transporter

Kleine RNAs können gezielt in das Getriebe der Zelle eingreifen, oder genauer: in die Maschinerie der zellulären Proteinbiosynthese. Deshalb wollen Wissenschaftler sie irgendwann gegen Krebszellen oder anders gestörte Zellen einsetzen. Aber wie kommen sie an den Ort, an dem sie die Produktion von gefährlichen Proteinen verhindern sollen? Privatdozentin Dr. Ute Schepers und ihr Team von Karlsruher Institut für Technologie (KIT) erforschen nicht nur das therapeutische Potenzial der kleinen Moleküle, sondern auch molekulare Transporter, die ihre Fracht im Körper genau zum Zielort und nur zum Zielort bringen können.

RNA-Interferenz nennt sich das Verfahren, das Forscher irgendwann zum Beispiel gegen Erbkrankheiten wie Chorea Huntington oder gegen Krebs einsetzen möchten. Der Mechanismus basiert auf der Fähigkeit von kurzen Stücken Ribonukleinsäure (RNA), sich an komplementäre Stücke der sogenannten Messenger-RNA anzulagern und ihren Abbau zu bewirken. Messenger-RNAs sind Kopien von unseren Genen, die für bestimmte Proteine codieren. Sie sind die Blaupausen, aus denen in einer Zelle schließlich Enzyme, Strukturproteine oder Signalmoleküle entstehen. Damit sind interferierende RNAs in der Lage, die zelluläre Produktion bestimmter Eiweiße gezielt zu verhindern. Und genau das wollen Forscher ausnutzen, wenn es darum geht, die Wirkung von gestörten Genen bei bestimmten Krankheiten auszuschalten. „Gerade gegen seltene Erbkrankheiten gibt es oft keine Medikamente“, sagt Privatdozentin Dr. Ute Schepers vom Institut für Toxikologie und Genetik des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT). „Als Alternative zu einer Gentherapie bietet sich die RNA-Interferenz an, mit der man gezielt überexprimierte Gene runterregulieren kann. Allerdings kann man einem Patienten nicht einfach RNA in die Blutbahn spritzen; man möchte sie gezielt in die geschädigten Zellen einbringen.“

Das eigene Immunsystem mäßigen

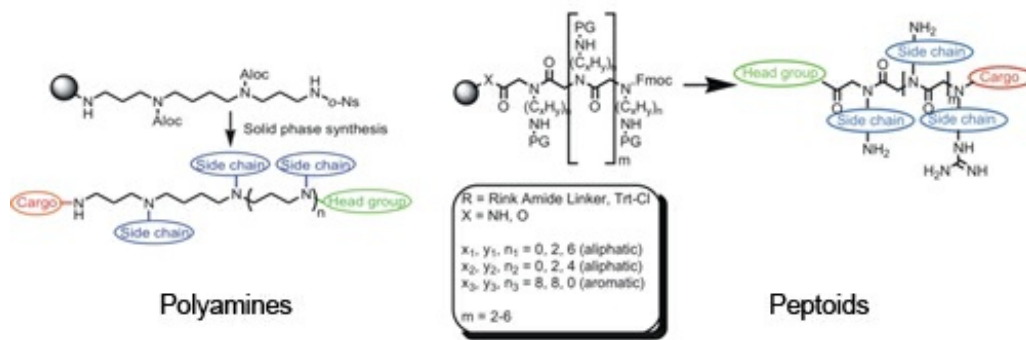
Die Chemikerin Schepers erforscht seit Jahren das Potenzial der kleinen RNAs. Sie untersuchte in einem Projekt mit Intensivmedizinern zum Beispiel kürzlich, wie man mit der Hilfe kleiner RNAs Organversagen bei Patienten verhindern kann, die unter einem septischen Schock leiden. Gerade auf Intensivstationen treten Infektionen der Blutbahn mit multiresistenten Erregern sehr häufig auf. In rund 97 Prozent der Fälle führt die Sepsis bei Intensivpatienten zu Multiorganversagen und zum Tod. Aber anders als viele meinen, ist in einem solchen Fall vor allem Herzversagen die Todesursache, und zwar, weil das eigene Immunsystem Herzgewebe angreift. „Wir haben untersucht, ob man mit Hilfe von interferierenden RNAs einen speziellen Rezeptor auf der

Oberfläche von Herzmuskelzellen runterregulieren kann, den sogenannten CD14-Rezeptor“, sagt Schepers. „Dieser Rezeptor erkennt Bestandteile der Bakterienwand und alarmiert das Immunsystem, woraufhin eine oft schädliche Immunantwort in Gang kommt.“ Schepers und ihr Team entwickelten eine kleine RNA, die die Herstellung des Rezeptors in einer Herzmuskelzelle hemmen kann. Aber um diese kleine RNA in Tierversuchen zu testen, mussten die Forscher noch die schon erwähnte Hürde nehmen.



Die Forschungsgruppe von Dr. Ute Schepers (erste von links) am KIT
© Dr. Ute Schepers

Denn der Rezeptor sollte nur im Herzen ausgeschaltet werden, im restlichen Körper sollte das Immunsystem weiterhin funktionieren. Schepers und ihr Team suchten deshalb nach einer Möglichkeit, die RNA ganz gezielt nur in Herzmuskelzellen einzubringen. Und dabei kam der zweite Forschungsschwerpunkt in der Schepers-Gruppe zum Einsatz: Die Expertise im Bereich von molekularen Transportern auf Peptoid- oder Polyaminbasis. Peptoide oder Polyamine sind gewissermaßen Trojanische Pferde. Chemisch gesehen sind sie - ähnlich wie Proteine und Peptide - aus Aminosäuren aufgebaut. Aber die chemischen Bindungen zwischen den einzelnen Aminosäuren unterscheiden sich etwas von denen in Proteinen, weshalb sie von körpereigenen Abbauenzymen nicht erkannt und nicht zerschnitten werden können. Ihre Oberfläche ist so aufgebaut, dass sie typische Strukturen auf Oberflächen eines bestimmten Zelltyps erkennen können und von diesem Zelltyp aufgenommen werden. Damit wandert ein molekularer Transporter unbehelligt durch den Körper, bis er an eine Zielzelle andockt und in sie hinein gelangt. „An solche Transportmoleküle kann man nun in einem speziellen Verfahren kleine RNAs koppeln“, sagt Schepers. Und damit schleust das Trojanische Pferd seine Fracht theoretisch direkt in den gewünschten Zelltyp hinein.



Chemische Struktur von Polyaminen (links) und Peptoiden (rechts), die als molekulare Transporter benutzt werden können (die rote Teilstruktur wäre jeweils die Fracht, also zum Beispiel eine interferierende RNA).

© Dr. Ute Schepers

Mitten ins Herz

„In unserem Projekt gelang es uns, einen Transporter zu finden, der unsere hemmende RNA gezielt in die Herzmuskelzellen von Mäusen einbringen kann und nicht in andere Zelltypen wie etwa in der Leber oder in der Milz“, sagt Schepers. In den Experimenten konnten die Karlsruher Forscher die Lebensspanne von Mäusen verlängern, die unter einem septischen Schock standen. Einen passenden molekularen Transporter für eine RNA zu entwickeln, ist in der praktischen Ausführung allerdings nicht ganz so einfach, wie es scheint. Hunderte von potenziell in Frage kommenden Molekülen müssen in Zellkulturen durchgetestet werden, bis eines dabei ist, das gezielt an die Herzmuskelzellen andockt und auch noch seine Fracht darin abladen kann. Danach muss in Tierversuchen überprüft werden, ob die Kandidaten im Körper tatsächlich in das entsprechende Organ finden.

Ob das Verfahren auch beim Menschen funktioniert, muss in Zukunft noch geprüft werden. Schepers und ihr Team wollen jetzt neben anderen Projekten erst einmal untersuchen, wie die molekulare Erkennung zwischen Transporter und Zielzelle funktioniert. Welche Strukturen sind zum Beispiel auf der Oberfläche einer Zelle entscheidend? Eine therapeutische Anwendung scheint noch weit entfernt. Auf der anderen Seite gibt es Forschungsgruppen, die mithilfe der Technologie der RNA-Interferenz Virus-Erkrankungen wie Hepatitis oder HIV zu bekämpfen versuchen, und das sogar schon in klinischen Studien. Denn auch die Vermehrung von viralen Proteinen können kleine RNAs potenziell stoppen. „Die Forschung an der RNA-Interferenz ist zur Zeit sehr populär“, sagt Schepers. Aber damit Forscher nicht mit einer Schrotflinte auf Spatzen schießen müssen, werden intelligente molekulare Transporter unabdingbar sein.

Fachbeitrag

29.08.2011

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Priv.- Doz. Dr. Ute Schepers

Institut für Toxikologie und Genetik

KIT - Campus Nord
Hermann-von-Helmholz-Platz 1
76344 Eggenstein-Leopoldshafen
Tel.: +49 (0)721 /608 23444
E-Mail: Ute.Schepers(at)kit.edu

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



RNA-Interferenz: Die Zuversicht ist wieder zurückgekehrt

