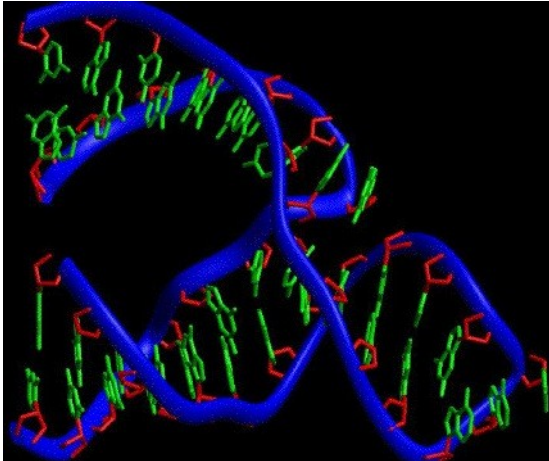


## Viren mit eingebautem Gen-Schalter

Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) entwickelten gemeinsam mit Kollegen von der Universität Konstanz so genannte „RNA-Schalter“, mit denen sie in Viren Gene gezielt an- oder abschalten können. Damit sollen in Zukunft Gentherapien oder Virustherapien von Krebs besser reguliert werden.



Struktur der selbstschneidenden Komponente des RNA-Schalters  
© Frederic Dardel, Wikimedia Commons

Zahlreiche Viren stehen heute im Dienst der Wissenschaft. Sie sollen als Gentaxis therapeutische Gene in Körperzellen einschleusen oder gezielt als Virustherapie Krebszellen infizieren und zerstören. Für solche Einsätze werden die Viren oft mit zusätzlichen Genen ausgestattet, etwa für Immun-Botenstoffe oder für Proteine, die den programmierten Zelltod auslösen. Diese Genprodukte könnten dem Körper jedoch schaden, würden sie zum falschen Zeitpunkt oder in zu großer Menge freigesetzt. „Ideal wäre es, wenn wir die eingeschleusten Gene zu einem bestimmten Zeitpunkt gezielt an- oder abschalten könnten“, sagt Dr. Dirk Nettelbeck, Virologe aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum.

Patrick Ketzer, Mitarbeiter in Nettelbecks Arbeitsgruppe, experimentierte zu diesem Zweck gemeinsam mit Kollegen von der Universität Konstanz mit so genannten RNA-Schaltern. Um einen solchen Schalter zu konstruieren, fügen die Forscher in direkter Nachbarschaft des eingeschleusten Gens synthetische DNA-Abschnitte in das Viruserbgut ein. Dieses Konstrukt wird in der infizierten Zelle gemeinsam mit dem eingeschleusten Gen zu einem einzigen Boten-RNA-Molekül (mRNA) abgelesen. Mit einem Wirkstoff, den die Wissenschaftler zu den virusinfizierten Zellen geben, wird der Schalter betätigt. Die Substanz dockt passgenau an das RNA-Molekül an und veranlasst es, sich selbst zu zerschneiden. So kann das potentiell gefährliche Protein nicht hergestellt werden. Diesen Regulationsmechanismus haben sich die Forscher von Bakterien abgeschaut, die die Produktion zahlreicher Proteine über RNA-Schalter steuern.

Die DKFZ-Virologen konstruierten zunächst einen RNA-Schalter, der durch den Wirkstoff permanent in der „aus“-Position gehalten wird. Erst wenn kein Wirkstoff mehr zugegeben wird, startet die Produktion des fremden Proteins. „Das war ein erster Beweis, dass RNA-Schalter in Viren überhaupt funktionieren. Genauso gut ist es aber umgekehrt möglich, Schalter zu konstruieren, die erst bei Wirkstoffzugabe die Proteinproduktion ermöglichen“, erklärt Dirk Nettelbeck. In Zellen lassen sich Gene bereits seit vielen Jahren gezielt an- und abschalten. Wissenschaftler veränderten dazu bestimmte als „Promoter“ bezeichnete natürliche Schalterregionen im zellulären Erbgut. Das bewirkt, dass die Zugabe des Antibiotikums Tetracyclin die mRNA-Produktion an- oder ausschaltet.

„Diese Art von Schaltern ist für eine Anwendung in Viren jedoch zu groß und komplex oder funktioniert dort nicht“, erklärt Dirk Nettelbeck. „Die RNA-Schalter dagegen sind gerade mal 100 Basenpaare lang.“ Mit den RNA-Schaltern konnten die Forscher um Nettelbeck die Produktion des therapeutischen Gens um das zehnfache steigern. „Da ist aber noch viel Luft nach oben“, erklärt Nettelbeck. „Die Konstruktion von RNA-Schaltern ist extrem variabel. Ist die Technik einmal ausgereift, werden wir Viren für zahlreiche therapeutische Anwendungen besser ausrüsten und kontrollieren können.“ Nettelbeck und sein Team sind davon überzeugt, dass die praktischen RNA-Schalter sich auch für vielfältige weitere Anwendungen in Forschung und Medizin durchsetzen werden.

**Literatur:** Patrick Ketzer, Simon F. Haas, Sarah Engelhardt, Jörg S. Hartig und Dirk M. Nettelbeck: Synthetic Riboswitches for External Regulation of Genes Transferred by Replication-Deficient and Oncolytic Adenoviruses. *Nucleic Acids Research* 2012; doi:10.1093/nar/gks734.