



Wirkstoffsuche mit der RNA-Interferenz

Erfolgreiche Zielfahndung

Es gibt viele Arten von Krebs. Wirksame Medikamente müssen die Tumore deshalb individuell attackieren. Mit der RNA-Interferenz suchen Forscher von Bayer HealthCare deshalb nach neuen Angriffspunkten in der Zelle und beeinflussen dazu ganz gezielt die Funktion einzelner Gene.

Seit der Entschlüsselung des menschlichen Genoms versuchen Wissenschaftler einzelne Gene auszuschalten, um mehr über ihre Funktion zu erfahren. Denn kennen sie erst einmal den genauen Arbeitsauftrag eines Gens, können sie dieses Wissen für die Entwicklung neuer Medikamente nutzen. Bei der Division Bayer Schering Pharma in Berlin suchen rund 40 Mitarbeiter unter der Leitung des Biochemikers Dr. Hans-Dieter Pohlenz durch gezielte Genabschaltung unter anderem nach neuen Angriffsziele – auch Targets genannt – für Wirkstoffe gegen Krebs. „Dabei handelt es sich in der Regel um Proteine, die auf zellulärer Ebene im Verlauf einer Krebserkrankung eine wichtige Rolle spielen“, erläutert Pohlenz.

„Unser Ziel ist es zu beweisen, dass ein Target eine hohe Bedeutung für den Krankheitsverlauf hat und dass wir ihn über die Hemmung des Targets beeinflussen können“, sagt Dr. Bertolt Kreft, Leiter der Gruppe Target Validation. Bei der Lösung dieser Aufgabe bedienen sich die Forscher unter anderem eines Mechanismus, für dessen Entdeckung die Wissenschaftler Andrew Fire und Craig Mello 2006 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin erhalten haben – der sogenannten RNA-Interferenz, kurz: RNAi (s. a. „research“ 16, „Wenn die Gene schweigen“). Bei der RNA-Interferenz werden die Botenstoffe der Erbinformation – die mRNA – abgefangen, das zugehörige Gen kann seine Funktion nicht erfüllen, es verstummt. „Mit Hilfe dieser Methode gelingt es schnell, einfach und zuverlässig, die Wirkung eines



Arzneimittels auf nahezu jedes potenzielle Target zu simulieren", erklärt Pohlenz die revolutionäre Bedeutung der Methode für die Pharmaforschung.


Gezielte Gen-Abschaltung als Forschungsgrundlage für neuartige Krebsmedikamente

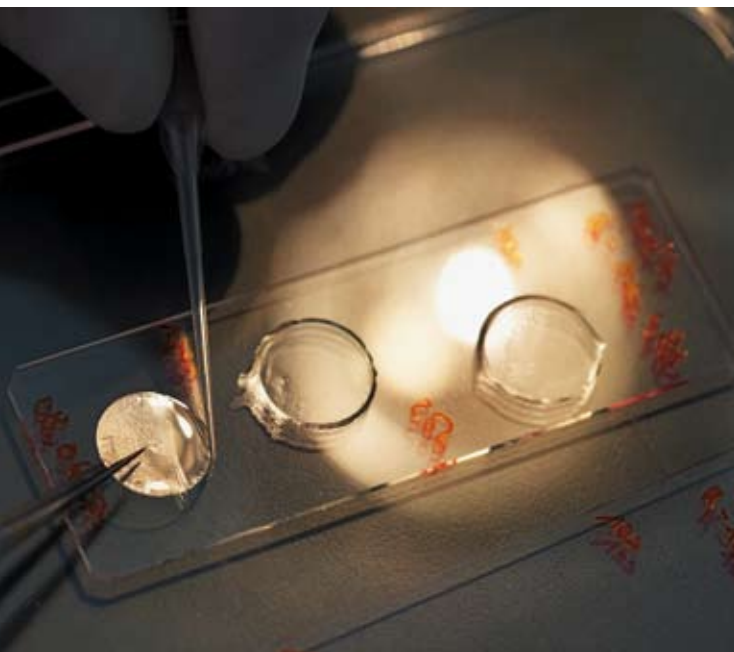
Mit der RNA-Interferenz stellen die Forscher ein natürliches Phänomen in den Dienst der Wissenschaft. „Es handelt sich hierbei um eine evolutionär konservierte Strategie der Zelle, mit der sie eingedrungene Viren an der Vermehrung hindert und unschädlich macht“, so Kref. Das gelingt der Zelle dadurch, dass sie die für viele Viren typische Erbsubstanz – die sogenannte Doppelstrang-RNA – erst in kurze Stücke zerlegt und dann in Einzelstränge teilt. Ein weiterer komplexer Prozess macht es anschließend unmöglich, die in der Erbsubstanz gespeicherte Bauanleitung für das Virus abzulesen und umzusetzen. „Durch den Mechanismus legt die Zelle die viralen Gene regelrecht lahm“, beschreibt Kref das Ergebnis.

Durch die gezielte Abschaltung eines Gens verhindern die Targetforscher die Produktion bestimmter Proteine und simulieren so die Wirkung eines Arzneimittels. Auf diese Weise haben sie jetzt auch ein Target dingfest gemacht, das als Angriffsziel für innovative Krebsmedikamente in Frage kommt. Dabei handelt es sich um ein Enzym aus der Klasse der Kinasen, das in gesunden Zellen eine wichtige Aufgabe hat: „Es sorgt bei der Zellteilung für die richtige Verteilung des Erbmaterials auf die Tochterzellen“, erklärt Kref. Dadurch wird sichergestellt, dass jede Tochterzelle exakt die gleiche Art und Anzahl von Chromosomen besitzt wie die Mutterzelle. Dieser

Mechanismus ist in Tumorzellen jedoch bereits gestört. „Durch eine reduzierte Enzymfunktion wird das Erbmaterial fehlerhaft auf die Tochterzellen verteilt. Diese sogenannte chromosomale Instabilität ist ein typisches Merkmal von Krebszellen“, erläutert er.

Die These der Forscher: Wenn wir die Funktion des Schlüsselenzyms noch weiter reduzieren, gerät die Verteilung des Erbmaterials bei der Teilung der Krebszelle völlig außer Kontrolle. Ergebnis: Den Tochterzellen fehlen lebenswichtige Gene, sie gehen zugrunde. „Dadurch könnten wir Krebszellen an ihrer Achillesferse treffen“, beschreibt Kref die Wirkung eines potenziellen Medikaments. Gesunde Zellen könnten hingegen mit der Enzymhemmung recht gut fertig werden. Ein neuartiger Wirkstoff, der dieses Target trifft, hätte voraussichtlich nur geringe Nebenwirkungen. „Durch unsere Experimente konnten wir zeigen, dass diese Annahme stimmt“, berichtet Kref. So ist es mit Hilfe der RNAi-Methode gelungen, in Krebszellen das verantwortliche Gen auszuschalten und damit die Enzymproduktion zu stoppen. Die Forscher steuerten mittels der ausgefeilten Methode die Proteinproduktion nach Belieben: mal unterdrücken und mal zulassen. „Wir konnten die Zelle sozusagen beim Sterben beobachten und sicher zeigen, dass unsere These hieb- und stichfest ist“, erläutert Kref. Das war das erhoffte Startsignal für die Bayer-Wirkstoffforscher. „Und die Kollegen haben bereits erste vielversprechende Leitsubstanzen identifiziert“, so Pohlenz.

 www.bio-pro.de/de/life/thema/02552/index.html
Der Link bietet weiterführende Erklärungen und eine Vielzahl an Artikeln zum Thema RNA-Interferenz.



Immunfluoreszenz: Behandelte Zellen werden auf Objektträger aufgebracht, um mikroskopisch zu untersuchen, ob die RNA-Interferenz Auswirkungen auf das Überleben von Krebszellen hat.



Visualisierung: Dr. Hans-Dieter Pohlenz (li.) und Dr. Bertolt Kref vor der Fotoprojektion von Zellen, die mittels Immunfluoreszenz – einer Methode zur Verdeutlichung von RNA-Interferenz – eingefärbt wurden.