

Von der Idee zum Patienten: Grundlagen der RNA-Interferenz (RNAi)

Die RNA-Interferenz (RNAi) ist eine mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Entdeckung, die das Herzstück der therapeutischen Plattformen von Alnylam bildet. Dass RNAi ein wichtiger wissenschaftlicher Durchbruch ist, gilt als anerkannt, doch wie funktioniert sie als Therapie?

Proteine sind die Bausteine des Lebens: Sie schützen uns vor Krankheiten oder steuern das Senden komplexer Signale an unser Gehirn.

Viele schwere, chronische und lebensbedrohliche Krankheiten werden durch einen genetischen Defekt oder eine Mutation verursacht, die die Herstellung von Proteinen durch den Körper beeinträchtigt.

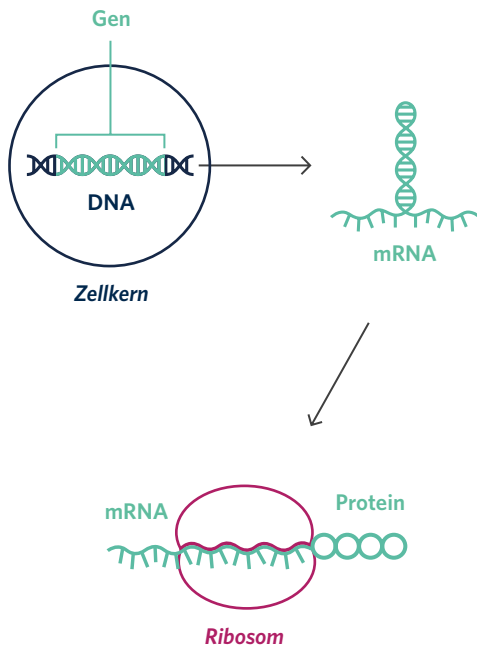
Die meisten Arzneimittel zielen auf das Protein ab, das die Krankheit verursacht: dies ist mit einem tropfenden Wasserhahn vergleichbar, bei dem nur der Boden aufgewischt wird. Die RNAi zielt auf die zugrunde liegende Ursache der Krankheit ab, indem die Proteinbildung an ihrer Wurzel unterbunden wird: der Wasserhahn tropft nicht mehr.

Die RNAi ist ein völlig neuer Ansatz zur Behandlung proteinbasierter Erkrankungen.

1. Proteine werden in Zellen gebildet

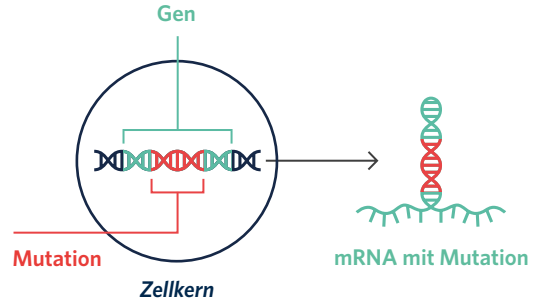
Die meisten Zellen in unserem Körper haben einen Zellkern, der DNA enthält. Eine Sequenz auf der DNA wird als Gen bezeichnet und jedes Gen beinhaltet den Bauplan für ein bestimmtes Protein.

Proteine werden von Ribosomen hergestellt. Das sind „Protein-fabriken“ außerhalb des Kerns. Die DNA ist jedoch so wertvoll, dass sie den Zellkern niemals verlässt. Um ein Protein zu bilden, sendet die Zelle daher eine Boten-RNA (messenger RNA, mRNA) mit dem Bauplan an die Ribosomen. Die mRNA ist eine temporäre Kopie oder Transkription eines Gens.



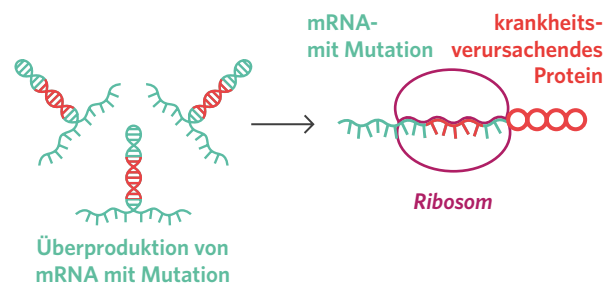
2. Mutierte Gene weisen Zellen zur Bildung pathogener Proteine an

Für den Körper ist es wichtig, die Menge und Art der in jeder Zelle gebildeten Proteine zu regulieren. Manchmal weisen Gene Veränderungen oder Mutationen in der DNA-Sequenz auf. Das führt dazu, dass in der Zelle mRNA-Moleküle hergestellt werden, die die Mutation tragen.



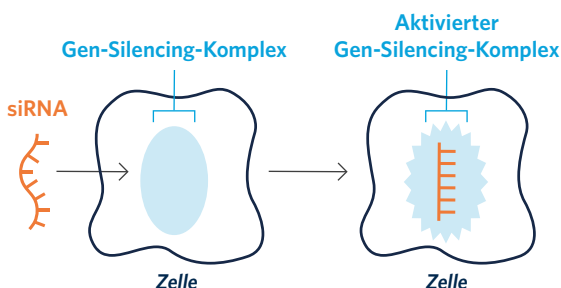
3. Pathogene Proteine können den Körper schädigen

Das Resultat ist eine Überproduktion pathogener (krankheitsverursachender) Proteine. So können viele schwere, chronische und lebensbedrohliche Krankheiten entstehen.



4. Kleine RNA-Moleküle, die siRNA, binden an den Gen-Silencing-Komplex und aktivieren diesen

Zellen verwenden den natürlichen Prozess der RNA-Interferenz (RNAi), um die Bildung bestimmter Proteine abzuschalten. Der natürliche RNAi-Prozess kann für therapeutische Anwendungen eingesetzt werden. Ein kleines RNA-Molekül (small interfering RNA, siRNA), das in die mRNA eingreift, welche für ein bestimmtes krankheitsverursachendes Protein kodiert, kann im Labor hergestellt und in das Zytoplasma der Zelle eingebracht werden, wo es an den Gen-Silencing-Komplex bindet.



5. Der aktivierte „Gen-Silencer“ nimmt die mRNA mit der Mutation ins Visier, um sie abzubauen

Der aktivierte Gen-Silencing-Komplex erkennt die entsprechende mRNA. Diese wird von ihm abgebaut oder zerteilt. So können Krankheiten bekämpft werden, indem die Bildung des die Krankheit verursachenden Proteins gezielt verhindert oder stillgelegt wird. Diese RNAi-Therapeutika sind eine neue Arzneimittelklasse.

