

MicroRNAs und der Nobelpreis: Werden sie jemals als Medikamente nützlich sein?

Der Nobelpreis für Mikro-RNAs wirft Fragen auf: Wann werden diese molekularen Entdeckungen als Medikamente eingesetzt?



Nobelpreis: Abgehakt. Medizinische Revolution: Noch offen.

Es dauerte dreißig Jahre, bis ein Nobelpreis-Komitee die Entdeckung winziger RNA-Moleküle, die **Geneaktivität** in unseren Zellen regulieren, anerkannt hat. Die Umwandlung dieser faszinierenden „MicroRNAs“ in Medikamente wird jedoch noch länger dauern.

Am 7. Oktober wurde der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin **zwei Wissenschaftlern zuerkannt, die MicroRNAs** zum ersten Mal im Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* entdeckt und charakterisiert haben. Seit dieser Entdeckung im Jahr 1993 haben Forscher Hunderte von MicroRNAs im menschlichen

Genom gefunden – einige mit vielversprechenden Anwendungsmöglichkeiten, wie der Behandlung von Krebs oder der Vorbeugung von Herzkrankheiten.

Bislang wurden jedoch keine auf MicroRNA basierenden Medikamente von der US-amerikanischen Food and Drug Administration genehmigt, einer Behörde, die in vielen Ländern als Maßstab dient, und die Branche hat derzeit eine „etwas schwache Phase“, so Frank Slack, der MicroRNA am Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston, Massachusetts, untersucht.

Das könnte sich jedoch bald ändern: „Das Potenzial ist vorhanden. Die Technologie verbessert sich“, sagt Slack. „Und die Aufmerksamkeit durch **den Nobelpreis** ist wirklich positiv – das wird wieder Interesse wecken.“

Wachsende Ambitionen

Die Behandlung von Krankheiten stand für Slack nicht im Vordergrund, als er in den 1990er Jahren zum ersten Mal auf MicroRNAs stieß. Damals arbeitete er im Labor von Garry Ruvkun am Massachusetts General Hospital in Boston, wo er, Ruvkun und andere die zweitbekannte MicroRNA, genannt let-7, ebenfalls in Fadenwürmern entdeckten **1**. Ruvkun teilte sich in diesem Jahr den Medizin-Nobelpreis mit Victor Ambros von der University of Massachusetts Chan Medical School in Worcester.

In den 1990er Jahren waren Forscher an MicroRNAs interessiert, weil sie einen neuen Weg zur Regulierung der Genaktivität darstellten, so Slack. Doch die Ambitionen wuchsen, als er und seine Kollegen erkannten, dass let-7 auch ein Teil des menschlichen Genoms war **2** und möglicherweise zur Krebsprävention beitragen könnte **3**. „Wir begannen wirklich zu überlegen, dass dies medizinisch anwendbar sein könnte“, sagt Slack. „Die erste klinische Studie kam sehr schnell danach.“

Vielleicht etwas zu schnell, sagt er.

Diese erste Studie testete eine MicroRNA, die der let-7 ähnlich war und miR-34 genannt wurde, die ebenfalls das Potenzial hatte, Krebs abzuwehren. Studien an Mäusen mit Lungenkrebs zeigten, dass die Verabreichung eines Moleküls, das miR-34 ähnlich war, zu Beginn der Krankheit Tumore verlangsamen konnte **4**. Doch zu diesem Zeitpunkt wussten die Forscher nur wenig darüber, wie RNA-Medikamente verpackt werden sollten, um eine gefährliche Immunreaktion zu vermeiden, oder wie sie am besten an den richtigen Ort im menschlichen Körper geliefert werden konnten.

Infolgedessen mussten die Klinikärzte ungewöhnlich hohe Dosen der MicroRNA in den Blutkreislauf der Studienteilnehmer verabreichen. Dies löste eine Immunreaktion aus, und vier Personen starben. Die Studie wurde abgebrochen.

Enttäuschungen überall

Seit diesen frühen Tagen haben Forscher in der akademischen und industriellen Welt gelernt, wie man RNA-Moleküle so verpackt oder modifiziert, dass sie sicher und in niedrigeren Dosen an bestimmte Organe geliefert werden können, so Anastasia Khvorova, eine chemische Biologin an der University of Massachusetts Chan Medical School.

Aber die miR-34-Studie war nicht die einzige Enttäuschung auf dem Weg, MicroRNA zu einem Medikament zu machen. Eine weitere kam, als Forscher von Santaris Pharma in San Diego, Kalifornien, eine Therapie testeten, die darauf abzielte, die Expression einer menschlichen MicroRNA zu reduzieren, die vom Hepatitis-C-Virus genutzt wird, um Leberzellen zu infizieren. Erste Ergebnisse bei Menschen schienen positiv zu sein **5**. „Es war ein Meilenstein“, sagt Sakari Kauppinen, der RNA-basierte Medizin an der Aalborg Universität in Kopenhagen untersucht und im Team bei Santaris arbeitete.

Während die Forscher feierten, kündigte ein anderes Unternehmen an, dass es eine konventionellere Behandlung für

Hepatitis C entwickelt hatte. Aus Angst, nicht konkurrieren zu können, gab Santaris die MicroRNA-Ansätze auf, so Slack.

Trotz dieser Fehlstarts gibt es jeden Grund zu erwarten, dass auf MicroRNA basierende Medikamente ihre Zeit haben werden, sagt Khvorova.

Forscher entwickeln MicroRNA-Therapien zur Behandlung von Epilepsie, Fettleibigkeit und Krebs. Ein Zeichen des Vertrauens in MicroRNAs ist, dass das Pharmaunternehmen Novo Nordisk in Bagsvaerd, Dänemark, im März zugesagt hat, bis zu 1 Milliarde Euro (1,1 Milliarden US-Dollar) für den Kauf eines Unternehmens namens Cardior Pharmaceuticals in Hannover, Deutschland, zu zahlen. Cardior führt eine Phase-II-Studie zu einem MicroRNA-Inhibitor durch, der zur Behandlung von Herzinsuffizienz entwickelt wurde.

Ein Wendepunkt steht bevor?

Ein weiterer Grund, success_for_microRNAs zu erwarten, ist, dass andere auf RNA basierende Medikamente genehmigt wurden und mit einem sehr ähnlichen Mechanismus arbeiten, sagt Khvorova. Diese Medikamente, die zur Behandlung von Erkrankungen wie hohem Cholesterin entwickelt wurden, basieren auf einer Technik namens **RNA-Interferenz**, um die Aktivität eines gezielten Gens zu verringern. Ein Unterschied zwischen ihnen und MicroRNAs besteht jedoch darin, dass MicroRNAs natürlich vom Körper produziert werden und oft die Aktivität vieler Gene beeinflussen, fügt Khvorova hinzu. Das bedeutet, dass sorgfältige Laborstudien notwendig sind, um sicherzustellen, dass das Anheben oder Absenken einer natürlichen MicroRNA keine unerwünschten Nebenwirkungen hat.

Im Laufe der Jahre hat sich dieser MicroRNA-Datenbestand angesammelt, sagt Khvorova, und das Feld könnte einem Wendepunkt näherkommen. „Es hinkt hinterher, aber es kommt“, sagt sie. „Ich bin zuversichtlich, dass es mehrere

Programme gibt, die wahrscheinlich Medikamente erzeugen werden.“

In der Zwischenzeit hat Slack, der mehrere Unternehmen beratend unterstützt und gegründet hat, die an der Entwicklung von MicroRNA-Therapien beteiligt sind, Jahre später zu miR-34 zurückgekehrt. Ausgestattet mit besseren Methoden zur Verabreichung der Behandlung im Körper hofft er, dass die Fähigkeit der MicroRNA, gleichzeitig mehrere Gene, die an der Tumoralabwehr beteiligt sind, zu beeinflussen, bei besonders schwer zu behandelnden Krebsarten wie Bauchspeicheldrüsenkrebs helfen könnte.

„Ich habe niemals aufgegeben“, sagt er.

1. Reinhart, B. J. et al. Nature 403, 901–906 (2000).

Artikel
PubMed
Google Scholar

2. Pasquinelli, A. E. et al. Nature 408, 86–89 (2000).

Artikel
PubMed
Google Scholar

3. Johnson, S. M. et al. Cell 120, 635–647 (2005).

Artikel
PubMed
Google Scholar

4. Trang, P. et al. Mol. Ther. 19, 1116–1122 (2011).

Artikel
PubMed

[Google Scholar](#)

5. Janssen, H. L. A. et al. New Engl. J. Med. 368, 1685–1694 (2013).

[Artikel](#)

[PubMed](#)

[Google Scholar](#)

Referenzen herunterladen

Details

Besuchen Sie uns auf: [natur.wiki](#)