

Auf der Erfolgsspur: RNA-Technologien in der Medizin und der Landwirtschaft

Kurzfassung des Berichts
RNA-Technologien: Wirkmechanismen, Anwendungen und Verabreichungsformen



IMPRESSUM

HERAUSGEBERIN UND KONTAKT

Akademie der Naturwissenschaften Schweiz (SCNAT)
Forum Genforschung
Haus der Akademien • Laupenstrasse 7 • Postfach • 3001 Bern • Schweiz
+41 31 306 93 36 • geneticresearch@scnat.ch • geneticresearch.ch • X @scnatCH

ZITIERVORSCHLAG

Kümin M (2024) Auf der Erfolgsspur: RNA-Technologien in der Medizin und der Landwirtschaft. Swiss Academies Reports 19 (2)

AUTOR

Michael Kümin

PROJEKTLEITUNG

Michael Kümin (Forum Genforschung, SCNAT)

REVIEW

Aline Koch (Universität Regensburg) • Klaus Eyer (Universität Aarhus)

ILLUSTRATIONEN

Anne Seeger

LAYOUT

Olivia Zwygart (SCNAT)

TITELBILD

Dr_Microbe – stock.adobe.com (generiert mit KI)

Dieser Bericht wurde mit finanzieller Unterstützung des Bundesamts für Umwelt verfasst.
Für den Inhalt ist allein die SCNAT verantwortlich.

Es handelt sich bei diesem Bericht um eine Kurzfassung des technischen Berichts RNA-Technologien: Wirkmechanismen, Anwendungen und Verabreichungsformen. Eine detailliertere Beschreibung der vorgestellten Technologien und Literaturangaben finden Sie in diesem Bericht.

1. Auflage, 2024

Technischer Bericht und Kurzfassung sind elektronisch verfügbar unter <https://scnat.ch/de/publications>.

ISSN (online) 2297-1807

DOI: doi.org/10.5281/zenodo.12168216



Auf der Erfolgsspur: RNA-Technologien in der Medizin und der Landwirtschaft

Kurzfassung des Berichts
RNA-Technologien: Wirkmechanismen, Anwendungen und Verabreichungsformen

Inhaltsverzeichnis

1	RNA: ein allgegenwärtiges Molekül wird zum Heilmittel	3
2	Massgeschneiderte Proteine erzeugen: mRNA.....	5
3	Die Proteinherstellung regulieren: RNA-Interferenz und ASO	8
4	Gezielt andocken und Reaktionen beeinflussen: Aptamere	11
5	RNA-Sprays als neuer Ansatz im Pflanzenschutz.....	14
6	Anspruchsvoller Weg zum Ziel: Die Verabreichung	16
7	Aktive Rolle der Schweiz in einem vielversprechenden Forschungsfeld	18
	Glossar.....	19

1 RNA: ein allgegenwärtiges Molekül wird zum Heilmittel

RNA steuert viele lebenswichtige Abläufe in jeder Zelle. Fehler bei dieser Steuerung können Krankheiten verursachen. Versteht man die dabei wirksamen Mechanismen, kann «massgeschneiderte» RNA aber auch dazu dienen, fehlerhafte Prozesse zu korrigieren. Im Zentrum stehen dabei drei verschiedene Ansätze.

Ribonukleinsäuren (RNA) gehören zu den wichtigsten biologischen Molekülen überhaupt. Ob Mensch, Tier, Pflanze, Pilz oder Bakterium: RNA ist an praktisch allen essenziellen Funktionen ihrer Zellen beteiligt. Anders als die bekanntere Desoxyribonukleinsäure (DNA) können RNAs nicht nur genetische Information speichern und übertragen, sondern je nach ihrer Zusammensetzung und Form mit anderen Molekülen interagieren und dadurch die Entstehung von Proteinen auf vielfältige Weise beeinflussen und auch verschiedene chemische Reaktionen beschleunigen. RNAs sind so vielseitig, dass gar spekuliert wird, das frühe Leben auf unserem Planeten habe einmal mehrheitlich auf diesen Molekülen basierte.

Weil RNA eine solch wichtige Rolle in vielen zellulären Prozessen spielt, können defekte oder falsch regulierte RNAs dramatische Folgen haben und teilweise schwere Krankheiten verursachen. Zugleich eignen sich RNAs mit ihren diversen Funktionen aber auch als Instrumente, um Krankheiten zu therapieren. Insbesondere die Tatsache, dass die genetische Information der DNA zuerst in RNA übersetzt wird, bevor daraus ein Protein entsteht (siehe Kap. 2), eröffnet eine Fülle an Möglichkeiten, um genetische Defekte bereits auf dieser Ebene zu korrigieren. So können etwa mutierte RNAs, die zu einem fehlerhaften Protein führen – wie das in Krebszellen und bei vielen vererbten Krankheiten der Fall ist – durch künstlich hergestellte RNAs reduziert oder ausgetauscht werden. Auch ein Überschuss oder ein Mangel an bestimmten Proteinen kann auf diese Weise korrigiert werden. Darüber hinaus ist es möglich, Körperzellen bestimmte Proteine produzieren zu lassen, die daraufhin vom Immunsystem erkannt werden und eine Immunantwort gegen Krankheitserreger oder Krebszellen auslösen.

In der Landwirtschaft wiederum können RNAs genutzt werden, um wichtige biologische Prozesse von Pflanzenschädlingen zu beeinflussen und sie dadurch zu schwächen oder zu eliminieren. Das macht RNAs zu aussichtsreichen Wirkstoffen für Pflanzenschutzmittel.

Obwohl das Potenzial der RNAs als Wirkstoffe seit langem bekannt ist, dauerte es Jahrzehnte, bis erste Anwendungen für den Menschen zugelassen wurden. In vielen Fällen handelte es sich dabei um Nischenprodukte

für seltene genetische Erkrankungen, für die es kaum andere Medikamente gab. Der Grund dafür war, dass sich bei der praktischen Umsetzung viele Probleme ergaben. Insbesondere die Verabreichung stellte die Forschung vor grosse Herausforderungen. Die RNA musste die Zellen erreichen, um ihre Funktion auszuführen, und dies bevor sie abgebaut oder vom Immunsystem erkannt wird. Fortschritte bei der Gestaltung der RNAs und besonders bei den Verabreichungsformen haben jedoch der Entwicklung von RNA-basierten Medikamenten in den letzten Jahren neuen Schwung verliehen. Diese Fortschritte ermöglichten es auch, dass im Jahr 2020 innert kurzer Zeit RNA-basierte Impfstoffe gegen das Sars-CoV-2-Virus entwickelt und weltweit erfolgreich eingesetzt werden konnten (siehe Kasten S. 7). Dieser Erfolg führte seitdem zu einem sprunghaften Anstieg in Forschungstätigkeiten und Investitionen in RNA-Technologien. Auf den folgenden Seiten werden einige dieser Technologien mit Anwendungsbeispielen vorgestellt.

DNA und RNA im Vergleich

Die beiden Stränge der DNA-«Strickleiter» – gewissermassen deren doppeltes Rückgrat – bestehen aus einer Zucker-Phosphat-Verbindung (Desoxyribose), während die «Sprossen» durch die vier organischen Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin gebildet werden, welche sich jeweils zu zweit ergänzen. Im Unterschied dazu ist die RNA oft einsträngig, und sie verfügt an ihrem Rückgrat über eine zusätzliche Wasserstoff-Sauerstoffgruppe (Hydroxygruppe). Ausserdem tritt Uracil an die Stelle von Thymin. Aufgrund ihrer Besonderheiten ist die RNA anfällig für den Abbau durch Ribonukleasen. Das sind Enzyme, welche das «Rückgrat» der RNA auftrennen und die in allen Organismen vorkommen. Dadurch ist die RNA viel weniger stabil als die DNA. Ein weiterer wichtiger Unterschied besteht darin, dass die RNA ein Produkt der DNA ist, das zwar im Zellkern geschrieben wird, diesen aber in der Regel anschliessend verlässt und ausserhalb des Zellkerns aktiv wird, während die DNA im Zellkern verbleibt. RNA verändert selber die Erbsubstanz nicht.

Kodieren, blockieren, regulieren: Stossrichtungen der RNA-Technologien

Heute ist eine Vielzahl von RNA-Typen bekannt, und es kommen laufend neue hinzu. RNAs lassen sich nach verschiedenen Merkmalen gruppieren. So unterscheiden sie sich etwa in ihrer Länge und Form, in ihrer Herkunft und Lokalisierung in der Zelle oder in ihrer Zusammensetzung. Zudem gibt es neben einzelsträngigen RNAs auch doppelsträngige. Im vorliegenden Bericht werden die vorgestellten RNA-Technologien aufgrund ihrer Funktion drei Klassen zugeordnet – wobei gewisse RNAs in mehr als eine Klasse gehören (siehe Abb. 1). Die erste Klasse sind RNAs, die für ein Protein kodieren (Protein-Code). RNAs der zweiten Klasse binden einen bestimmten Abschnitt der Ziel-RNA (Sequenz-Komplementarität). Die RNAs der dritten Klasse binden andere Moleküle durch ihre dreidimensionale Struktur (3-D-Struktur).

Sequenzkomplementarität

Die Sprossen der DNA- oder RNA-«Strickleiter» bestehen aus jeweils zwei Molekülen, Basen genannt. Diese Basen binden sich untereinander immer mit dem gleichen Partner: Adenin bindet sich mit Thymin, beziehungsweise Uracil; Cytosin mit Guanin. Das bezeichnet man als Basenpaarung. Abschnitte einzelsträngiger DNA- oder RNA-Moleküle, deren Basen genau zusammenpassen, sodass sie einen Doppelstrang bilden können, nennt man komplementär.

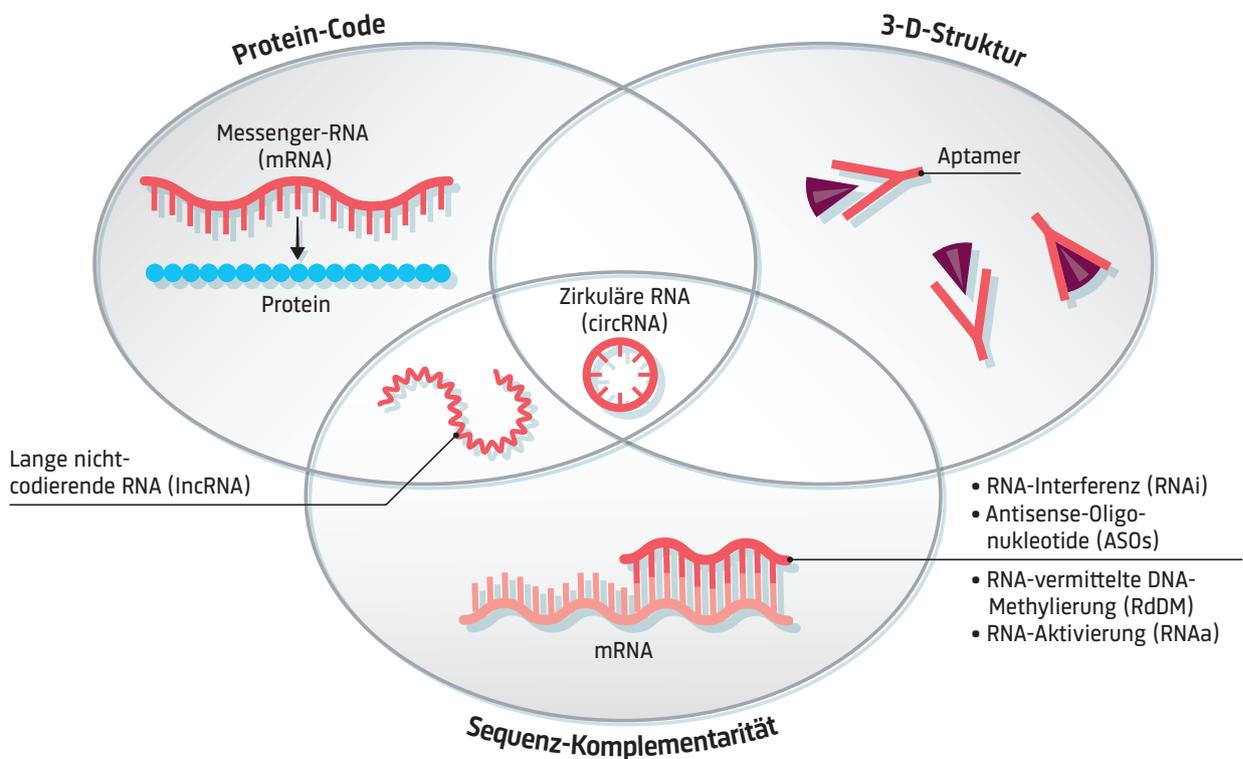


Abbildung 1: Kategorien von RNA-Technologien

RNA-Technologien können entsprechend ihrer Funktionsweise in drei Kategorien eingeteilt werden: Protein-kodierende RNAs; RNAs, die komplementäre Sequenzen binden; und RNAs, die ein Ziel-Molekül über ihre dreidimensionale Struktur binden.

2 Massgeschneiderte Proteine erzeugen: mRNA

mRNAs ermöglichen es, bestimmte Proteine von Körperzellen produzieren zu lassen. Damit können nicht nur in kurzer Zeit Impfungen gegen neuartige Viren entwickelt werden. Damit eröffnen sich Möglichkeiten für die Entwicklung neuer Therapien gegen verschiedene Krebsarten.

Boten-RNA (mRNA) ist die RNA-Klasse, deren Funktion als erste beschrieben wurde. mRNAs enthalten die Information für die Herstellung eines Proteins. Sie entstehen im Zellkern, indem während der sogenannten Transkription die auf der DNA enthaltene genetische Information zu einer Vorstufe der mRNA – der prä-mRNA – umgewandelt wird. Anschliessend wird die prä-mRNA weiterverarbeitet. Die dabei entstehende mRNA wird sodann aus dem Zellkern in das ihn umgebende Zytoplasma befördert, wo sie von Molekülkomplexen – den Ribosomen – abgelesen wird. Durch diesen Prozess, Translation genannt, werden verschiedene Aminosäuren gemäss der in der mRNA enthaltenen Sequenzinformation zu einem Protein zusammengefügt. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als Genexpression (siehe Abb. 2).

mRNA kann aber auch künstlich hergestellt und in eine Zelle eingebracht werden. Wenn man den genetischen Code für ein bestimmtes Protein kennt, ist es somit möglich, diesen Code in Form von mRNA in die Zelle zu bringen und diese das gewünschte Protein produzieren zu lassen. mRNA bleibt dabei ausserhalb des Zellkerns und verändert das Erbmaterial nicht. Dieser Prozess kann auf verschiedene Arten medizinisch genutzt werden.

Abwehrkräfte gegen Viren und Krebs mobilisieren

Bei einer Infektion durch Viren und andere Krankheitserreger reagiert das Immunsystem, indem Fresszellen die Erreger aufnehmen und zerstören. Anschliessend präsentieren die Fresszellen einzelne Proteine des Erregers an ihrer Oberfläche, damit sie von anderen Immunzellen erkannt werden. Diese produzieren daraufhin «Antikörper» genannte Proteine gegen den Erreger. Dieser Vorgang dauert jedoch einige Zeit, während der sich der Krankheitserreger ungehemmt verbreiten kann. Durch eine mRNA-Impfung wird dieser Prozess der Immunisierung bereits vor der Infektion ausgelöst, sodass das Immunsystem den Erreger im Fall einer Infektion bereits kennt und ihn bekämpfen kann. Dafür wird die genetische Information eines viralen Proteins in Form von mRNA in die Körperzellen eingebracht, wo dieses produziert und anschliessend vom Immun-

system erkannt wird. Dieses Prinzip wendet man zum Beispiel in den mRNA-basierten Covid-19-Impfungen an (siehe Abb. 3). Impfstoffe gegen viele weitere Viren, wie etwa das Influenza-Virus, befinden sich in der Entwicklung.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgen auch die mRNA-Impfungen gegen verschiedene Krebsarten: Krebszellen werden ähnlich wie Viren meist schnell vom Immunsystem erkannt und eliminiert. Doch einige mutieren so, dass sie von den Immunzellen nicht mehr bemerkt werden. Bei Immuntherapien präsentiert man dem Immunsystem ein Protein, das typisch für diese Krebszellen ist, sodass es sie erkennen und zerstören kann. Dies wird erreicht, indem man die DNA der Tumorzellen analy-

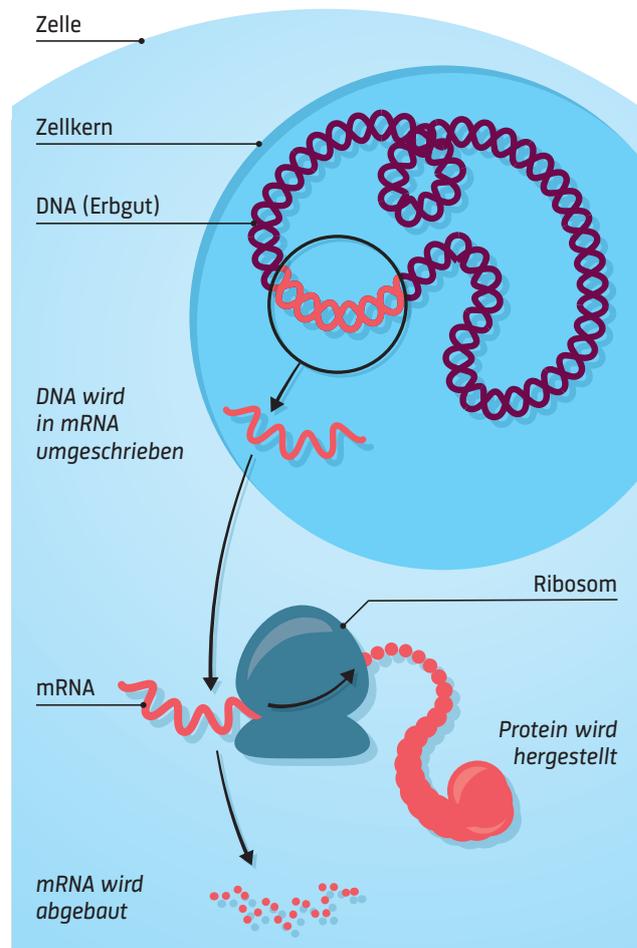


Abbildung 2: Von DNA zum Protein

DNA wird im Zellkern zu mRNA umgeschrieben und in das Zytoplasma transportiert. Dort wird die mRNA im Ribosom in ein Protein übersetzt. Nach einiger Zeit wird die mRNA abgebaut.

siert und nach Veränderungen sucht, die nur in diesen Zellen vorkommen. Wenn diese Veränderungen den Bauplan für ein Protein betreffen, kann dieser als mRNA verabreicht werden. Darauf wird im Körper der Patientin oder des Patienten dieses tumorspezifische Protein produziert und eine Immunreaktion gegen den Tumor ausgelöst.

Defekte Proteine austauschen: Proteinersatztherapien

Bei zahlreichen Krankheiten liegt die Ursache in Störungen der Proteinherstellung. An Therapien für den Ersatz von fehlerhaften Proteinen – etwa bei Herz-Lungen-Krankheiten, Stoffwechsel- und Blutbildungsstörungen sowie neurologischen Erkrankungen – wird daher intensiv geforscht. Bei mRNA-basierten Proteinersatztherapien wird eine mRNA, die für ein korrekt funktionierendes Protein kodiert, in die Zellen des betroffenen Gewebes eingebracht. Die daraus hergestellten Proteine übernehmen dann die Funktion der defekten Varianten. Am weitesten fortgeschritten ist die Forschung an einer mRNA, die für einen Wachstumsfaktor für Blutgefäße am Herzen codiert, und für eine weitere RNA, die auf die Behandlung zystischer Fibrose abzielt. Eine Hürde bei der Anwendung dieser Technologie ist allerdings die gezielte Verabreichung in die gewünschten Zellen (siehe Kap. 6).

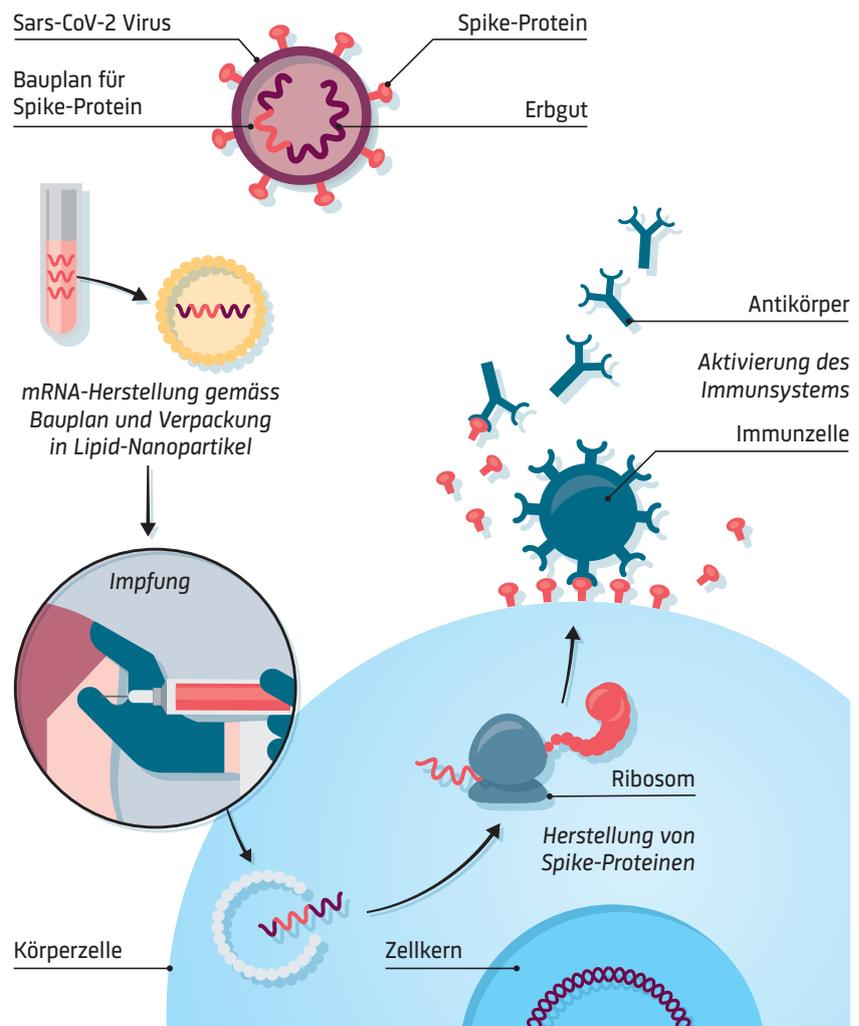


Abbildung 3: mRNA-Impfung gegen das Sars-CoV-2 Virus

Der Bauplan für das Spike-Protein des Virus wird als mRNA in Lipid-Nanopartikel verpackt und in den Muskel gespritzt. In den Körperzellen wird aus der mRNA das Spike-Protein hergestellt. Dieses wird vom Immunsystem erkannt und führt dazu, dass das Virus bekämpft wird.

Die lange Vorgeschichte der Covid-19-Impfung

Die Covid-19-Pandemie hat die RNA-Technologien ins Zentrum der öffentlichen Aufmerksamkeit gerückt. Sie haben es ermöglicht, innerhalb weniger Monate Impfstoffe gegen die Krankheit zu entwickeln. Doch auch wenn es sich um neuartige Impfstoffe handelt: An ihren Grundlagen wird seit Jahrzehnten geforscht.

Die 1950er-Jahre waren eine Zeit grundlegender molekularbiologischer Entdeckungen. Obwohl es dem Basler Chemiker Friedrich Miescher bereits in den 1860er-Jahren gelang, Nukleinsäuren aus Eizellen zu isolieren, blieb die Struktur und die Funktion sowohl der DNA, als auch der RNA bis Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts unklar. Die meisten Forschenden waren damals der Ansicht, Merkmale würden durch Proteine vererbt. Erst 1952 konnten Alfred Hershey and Martha Chase zeigen, dass die DNA-Trägerin der Erbinformation ist, und ein Jahr später präsentierten Francis Crick und James Watson eine mögliche Funktionsweise, wie die Information weitergegeben werden konnte. Basierend auf den Vorarbeiten von Rosalind Franklin entwickelten sie ein dreidimensionales Modell der DNA als schraubenförmig gewundener «Strickleiter», wobei die Sprossen der Leiter die Erbinformation enthalten. Da jede Sprosse aus zwei Basen besteht, die immer mit der gleichen Partnerin verbunden sind, kann die Leiter in der Mitte geteilt werden, ohne dass die beiden Seiten die Information verlieren. Dieser Mechanismus konnte zwar erklären, wie die Erbinformation bei einer Zellteilung in die beiden Tochterzellen weitergegeben wird, jedoch nicht, wie sie ausserhalb des Zellkerns in Proteine übersetzt wird. Man spekulierte, dafür komme eine kurzlebige Boten-RNA (auf Englisch messenger Ribonucleic Acid oder mRNA genannt) zum Einsatz, die eine Kopie der Erbinformation enthält und aus dem Zellkern in das Zellplasma transportiert wird. Diese mRNA konnte 1962 tatsächlich in Zellen nachgewiesen werden. In den nächsten Jahrzehnten wurden viele weitere RNAs entdeckt und deren Funktion erforscht. Etwa die rRNA (für ribosomale Ribonukleinsäure), die nicht für Proteine codiert, sondern auf chemische Reaktionen in der Zelle einwirkt. Wieder andere RNA bilden Schlaufen und können sich dank ihrer Dreidimensionalität an bestimmte Moleküle binden und so beispielsweise chemische Reaktionen beeinflussen.

1984 gelang es Forschenden der Harvard-University erstmals, mRNA im Labor herzustellen. Damit glückte ein entscheidender Schritt zum medizinischen Einsatz dieser Moleküle: Drei Jahre später führte ein 22-jähriger Doktorand am Salk Institute in einem Vorort von San Diego (Kalifornien), ein Experiment durch, das die Tore zu einem neuen Forschungsfeld aufstossen sollte. In seinem Versuch mischte er eine Art molekularen Cocktail zusammen, in den er Stränge von mRNA eines Leuchtkäfers und Fetttröpfchen dazugab. Menschliche Zellen, die in diesem Mix badeten, nahmen die mRNA auf und begannen, das Leuchtprotein zu produzieren. Es waren insbesondere die Fetttröpfchen – in der Fachsprache Liposome genannt –, die der mRNA grössere Stabilität verliehen hatten.

Obwohl bereits damals das Potential als Medikament erkannt wurde, sollte es mehr als dreissig Jahre dauern, bis die Technologie bereit zum Einsatz war. Viele Forscherinnen und Forscher scheiterten an den Hürden, die sich ihnen präsentierten. Die RNA war zu instabil, oder löste Immunreaktionen aus. Deshalb zogen sich viele Firmen und Forschungsgruppen aus diesem Forschungsbereich zurück.

Ein grosser Schritt in Richtung der medizinischen Nutzung von mRNA gelang 2005 der Biochemikerin Katalin Karikó und dem Immunologen Drew Weissman, die damals beide für die University of Pennsylvania in Philadelphia an einer Impfung gegen das HI-Virus arbeiteten. Sie fanden heraus, dass synthetische mRNAs dank geringfügiger Veränderungen für das Immunsystem gewissermassen unsichtbar und von diesem nicht angegriffen wird. Diese Entdeckung ebnete den Weg für den therapeutischen Einsatz synthetischer mRNA und trug Katalin Karikó und Drew Weissman 2023 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ein.

Mit der Covid-19-Impfung kam erstmals im grossen Massstab eine medizinische mRNA-Anwendung zum Einsatz: Weltweit wurden mehrere Milliarden Dosen von mRNA-Impfstoffen verabreicht. Doch es haben sich davor bereits andere RNA-Medikamente bewährt. Lange standen dabei seltene Krankheiten im Blickpunkt, weil es für diese kaum andere Heilmittel gab. Jetzt aber eröffnen die Fortschritte beim Design der RNAs und der Zusammensetzung der Hüll-Partikel, welche die mRNA-Impfstoffe gegen Covid-19 ermöglichten, auch für häufigere Leiden vielversprechende Behandlungsmöglichkeiten.

3 Die Proteinherstellung regulieren: RNA-Interferenz und ASOs

Kurze nicht-kodierende RNAs können so gestaltet werden, dass sie mRNAs spezifisch binden und dadurch die Proteinherstellung beeinflussen. Mit dieser Methode kann die Menge bestimmter Proteine in der Zelle reduziert oder erhöht werden. Es ist sogar möglich, die Zusammensetzung von Proteinen zu beeinflussen. Solche RNAs werden bereits als Medikamente eingesetzt.

RNAs aus dieser Gruppe dienen nicht direkt der Produktion von Proteinen, können aber deren Erzeugung hemmen oder fördern. Bei ihrer Entdeckung spielte das Rous-Sarkom-Virus eine entscheidende Rolle: 1978 stellten Forschende ein Stück DNA her, das komplementär zu einer kurzen Sequenz eines viralen Gens war. Als sie das

nachgebaute Stück in eine Zellkultur gaben, stellten sie fest, dass sich das Virus in den Zellen nicht mehr verbreiten konnte. Das komplementäre Stück hatte sich an die Gensequenz des Virus geheftet und damit dessen Replikation unterbunden.

1998 veröffentlichten die beiden Mediziner Craig Mellow und Andrew Fire einen Artikel über ihre Forschungsarbeit an einem Fadenwurm. Sie zeigten, wie sich ein RNA-Molekül an die mRNA bindet, das komplementär zu dieser ist. Die gebundene mRNA wird dann von der Zelle zerstört. Die Arbeit trug den beiden Forschern 2006 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ein. In der weiteren Erforschung dieses als RNA-Interferenz bezeichneten Phänomens stellte sich heraus, dass viele weitere Organismen solche kurzen RNAs herstellen, die bei der Abwehr von Viren, bei der Genregulation und beim Schutz des Genoms eine wichtige Rolle spielen. Die beiden häufigsten Typen heißen small interfering RNA (siRNA) und microRNA (miRNA).

Diese beiden Entdeckungen sind sich zwar auf den ersten Blick ähnlich, funktionieren aber mittels unterschiedlicher Mechanismen: Im ersten Fall bindet die kurze einzelsträngige RNA einen komplementären Abschnitt der mRNA. Dort kann es den Translationsprozess blockieren und zum Abbau der mRNA führen, oder es kann die Herstellung von Proteinvarianten bewirken. Die kurzen künstlichen RNAs, die diesen Mechanismus auslösen, werden Antisense-Oligonukleotide (kurz ASOs) genannt. Bei der RNA-Interferenz hingegen werden doppelsträngige RNAs durch Enzyme zerkleinert und in einen RNA-Proteinkomplex (RISC) eingebunden. Dieser Komplex bindet an einen komplementären Abschnitt einer mRNA und blockiert die Translation oder spaltet die mRNA (siehe Abb. 4).

Nicht-kodierende RNA kann medizinisch genutzt werden, um die Produktion einer Ziel-RNA zu regulieren. Auf diese Weise ist es beispielsweise möglich, die Menge eines krank machenden Proteins zu senken. Umgekehrt lässt sich Erzeugung von Proteinen erhöhen, die eine Krankheit verhindern, indem schädliche RNA gebunden wird, welche die Herstellung der entsprechenden Eiweiße hemmt. Auch ist es möglich, die Zusammensetzung des Proteins zu beeinflussen.

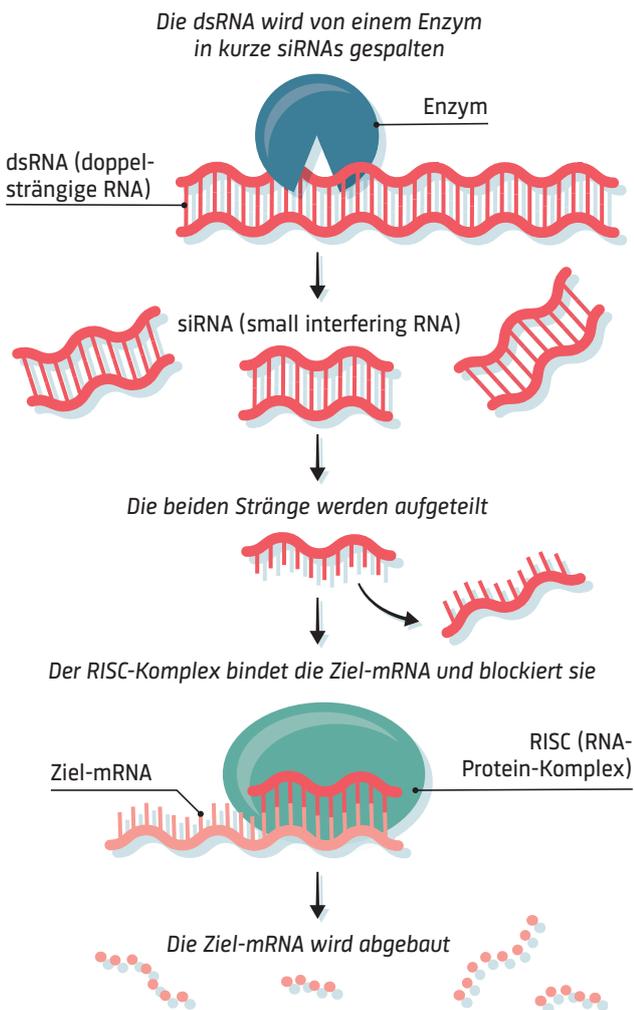


Abbildung 4: Funktionsweise der RNA-Interferenz

Aus einer langen doppelsträngigen RNA werden durch ein Enzym kurze siRNAs hergestellt. Eine siRNA bindet die Ziel-mRNA und sorgt mit dem RISC-Komplex dafür, dass diese abgebaut wird.

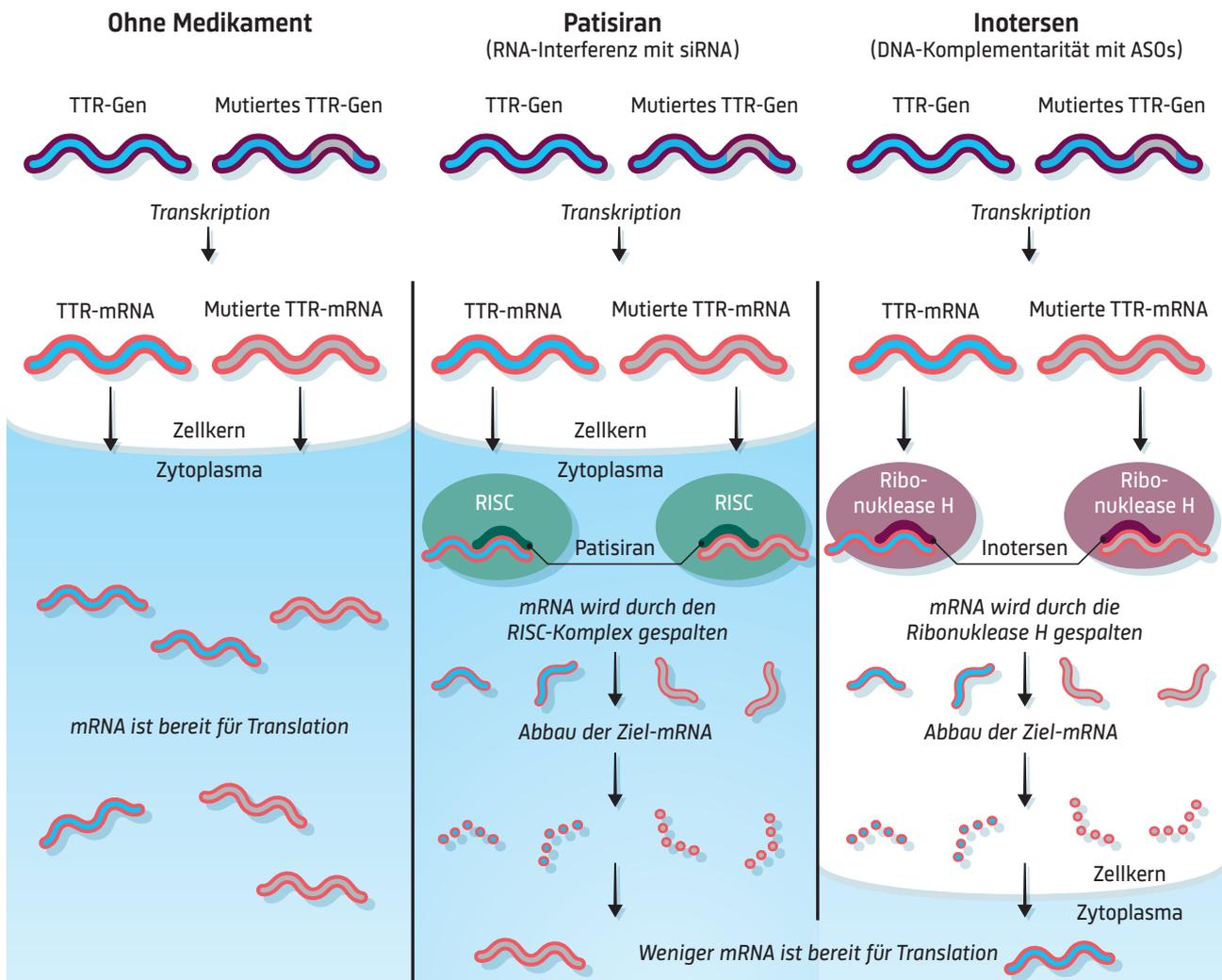


Abbildung 5: Funktionsweise von Patisiran und Inotersen

Bei der hereditären TTR-Amyloidose ist das TTR-Gen mutiert. Aus der mutierten TTR-mRNA wird eine schädliche Proteinvariante hergestellt. Patisiran und Inotersen verhindern die Entstehung der schädlichen Proteine indem sie die TTR-mRNA abbauen.

Die Bildung von Proteinen reduzieren: Patisiran und Inotersen

Die ATTR-Amyloidose gehört zu den seltenen Krankheiten und betrifft weltweit ungefähr 5000 bis 10000 Menschen. Diese Krankheit entsteht durch einen Defekt des Proteins Transthyretin (TTR). TTR wird in der Leber gebildet und wirkt im Blutserum am Transport eines Schilddrüsenhormons mit. Bei Menschen, die an ATTR-Amyloidose leiden, ballt sich das TTR-Eiweiss zu unlöslichen Klumpen zusammen. Diese können zu Versteifung der Herzmuskulatur und zum Verlust der Nierenfunktion führen, die Sehfähigkeit beeinträchtigen und im Gehirn

Störungen bis hin zu Demenz hervorrufen. Das 2018 auf den Markt gekommene Medikament Patisiran bekämpft dieses Leiden. Es nutzt die RNA-Interferenz, indem es in der Leber die TTR-mRNA abbaut und dadurch die Bildung des TTR-Proteins reduziert (siehe Abb. 5). Der Name des Medikaments verweist mit der Endsilbe «-siran» auf die dabei eingesetzte «small interfering RNA».

Ein anderes Medikament gegen die ATTR-Amyloidose heisst Inotersen. Im Unterschied zur siRNA Patisiran ist Inotersen ein ASO. Als Besonderheit weist es zwischen den RNA-Abschnitten eine DNA-Sequenz auf, die genau komplementär zu einem Abschnitt der mRNA ist, die für

TTR-codiert. Die künstliche DNA-Sequenz bindet somit gezielt an die TTR-mRNA in den Transthyretin-produzierenden Zellen der Leber. Dadurch wird die Bildung des TTR-Proteins um mehr als die Hälfte gesenkt.

Defekte Proteine neu zusammensetzen: Nusinersen

Eine weiteres ASO – Nusinersen – wurde 2017 als Therapeutikum zur Behandlung von spinaler Muskelatrophie zugelassen. An spinaler Muskelatrophie Erkrankte bilden nicht genug SMN-Proteine. Die Abkürzung steht für Survival of Motor Neuron, und wie der Name verrät, ist das Eiweiss für jene Nervenzellen überlebenswichtig, die das Gehen, Sitzen, aber auch das Schlucken und Atmen ermöglichen. In ihrer schwersten Form führt die Krankheit zum Tod. Herabgesetzt wird die SMN-Konzentration durch einen Fehler bei der Übersetzung des SMN-Gens in ein Protein: Gene werden bei der Genexpression zuerst in eine Vorstufe der mRNA, die prä-mRNA, umgewandelt (siehe Kap. 2). In einem Prozess, der Spleissen genannt wird, werden gewisse Abschnitte aus der prä-mRNA entfernt, sodass daraus die mRNA entsteht. Je nachdem, welche Abschnitte entfernt werden, wird am Ende des Prozesses ein anderes Protein hergestellt (Alternatives Spleissen) (siehe Abb. 6). Beim Spleissen der Prä-mRNA des SMN-Gens geht ein wichtiger Abschnitt verloren, weshalb überwiegend ein verkürztes, funktionsuntüchtiges Protein produziert wird (Protein 2 in Abb. 6). Die Bindung von Nusinersen an die Prä-mRNA verhindert das Heraustrrennen dieses Exons, wodurch mehr des funktionierenden SMN-Proteins (Protein 1 in Abb. 6) entsteht.

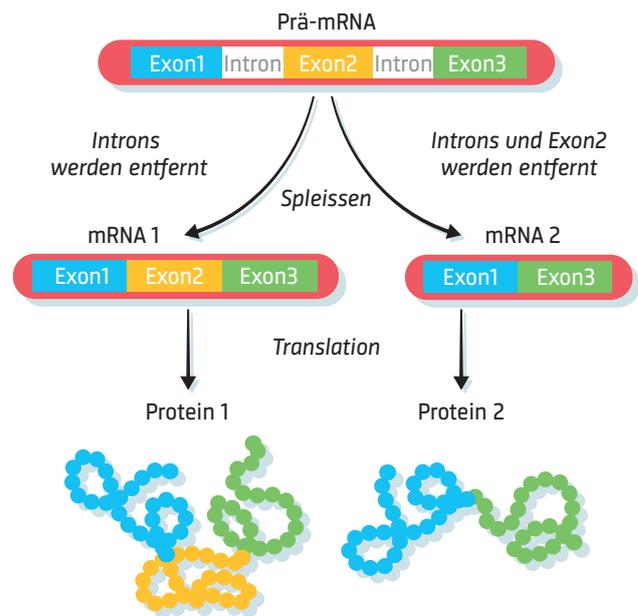


Abbildung 6: Alternatives Spleissen

Alternatives Spleissen: Die Prä-mRNA besteht aus Introns (nicht-kodierenden Elementen) und Exons (kodierenden Elementen). Beim Spleissen werden die Introns und einige Exons entfernt. Je nach entferntem Exon entsteht eine andere mRNA. Aus diesen verschiedenen mRNAs werden dann unterschiedliche Proteine gebildet.

Die Bildung von Proteinen ankurbeln: RNA-Aktivierung

Als Hoffnungsträger in der Krebstherapie werden auch sogenannte small activating RNA (zu Deutsch: kurze aktivierende RNA) gehandelt. Wie bei der RNA-Interferenz bindet sich auch hier eine kurze nicht-kodierende RNA in einem RNA-Protein-Komplex an die mRNA. Sie reduziert die Expression des Gens aber nicht, sondern ankurbelt sie im Gegenteil an. So kann zum Beispiel die Menge eines Proteins erhöht werden, welches das Krebswachstum hemmt. Das Verfahren wurde bereits im Tiermodell getestet und zeigte, dass es bei verschiedenen Krebsarten das Wachstum des Tumors deutlich bremsen konnte.

4 Gezielt andocken und Reaktionen beeinflussen: Aptamere

RNA-Aptamere können durch ihre dreidimensionale Struktur an andere Moleküle binden. Auf diese Weise ist es möglich, die Funktion dieser Moleküle zu beeinflussen oder sie zu detektieren.

Anders als oft dargestellt, liegen einzelsträngige RNA-Moleküle nicht als flache, langgestreckte Streifen vor, sondern bilden komplexe dreidimensionale Strukturen, indem sie sich selbst an verschiedenen Stellen binden und dadurch Bögen und Schleifen bilden, die sich wiederum gegenseitig binden. Es ist möglich, RNAs herzustellen, die durch ihre dreidimensionale Struktur spezifisch an bestimmte Moleküle binden. Dadurch können sie diese Moleküle zum Beispiel detektieren oder an ihrer Funktion hindern. Sie ähneln damit Antikörpern, also Proteinen des Immunsystems, die fremde Moleküle erkennen können und die heute in vielen Therapien zur Anwendung kommen. Diese massgeschneiderten RNA-Moleküle bezeichnet man als Aptamere (vom lateinischen Verb «aptare», für «anpassen»).

Erzeugen lassen sich Aptamere, indem man eine zufällig erzeugte Sammlung von vielen verschiedenen RNA-Stücken (Oligonukleotide genannt) in einer Art Wettbewerb gegeneinander antreten lässt. Dabei werden immer diejenigen RNAs ausgesucht, die das Zielmolekül stark binden. In mehreren Durchgängen erschwert man dann schrittweise die Bedingungen für die RNAs. In diesem «evolutionären Selektionsprozess» bleiben schliesslich diejenigen RNAs übrig, die sich am stärksten mit dem Zielmolekül oder der Zielzelle binden. Dieses Verfahren wird «Systematische Evolution von Liganden durch exponentielle Anreicherung» (kurz: SELEX) genannt (siehe Abb. 8).

Gebremst durch Bindung

Der Verlust der Sehkraft im Alter kann verschiedene Ursachen haben. Die feuchte Makuladegeneration ist eine davon. Bei dieser Krankheit bilden sich Ödeme unter der Netzhaut. Aufgrund der dabei entstehenden Lücke

zur mittleren Augenhaut wachsen vermehrt Blutgefässe von dieser in die Netzhaut, wodurch sich letztlich die verschiedenen Netzhautschichten voneinander ablösen. Die Folge sind Vernarbungen, die zu erheblichem Sehschärfeverlust führen. Das Arzneimittel Pegaptanib wird seit 2004 erfolgreich gegen dieses Leiden eingesetzt. Pegaptanib wird in den Glaskörper des Auges gespritzt, wo sich das Aptamer an den Wachstumsfaktor bindet, der das Wachstum neuer Blutgewässe anregt, wodurch die Ausbreitung neuer Blutgefässe verhindert wird (siehe Abb. 7).

Auch in der Therapie von Prostatakrebs setzt man Hoffnungen auf Aptamere. Zellen von Prostatumoren expri-

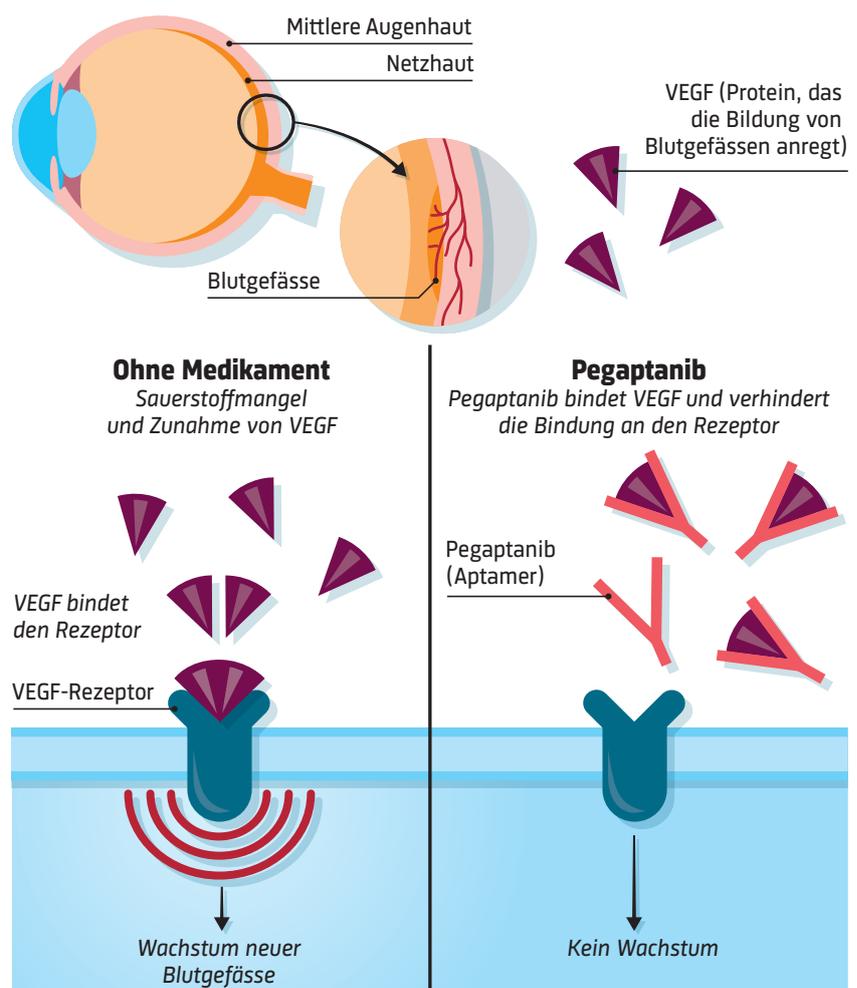


Abbildung 7: Funktionsweise von Pegaptanib

Die feuchte Makuladegeneration führt zu einer Zunahme des Wachstumsfaktors VEGF, der bei der Bindung an den entsprechenden Rezeptor Blutgefässe aus der mittleren Augenhaut in die Netzhaut wachsen lässt. Dadurch wird die Netzhaut geschädigt. Das Aptamer Pegaptanib bindet VEGF und verhindert die Bindung an den Rezeptor.

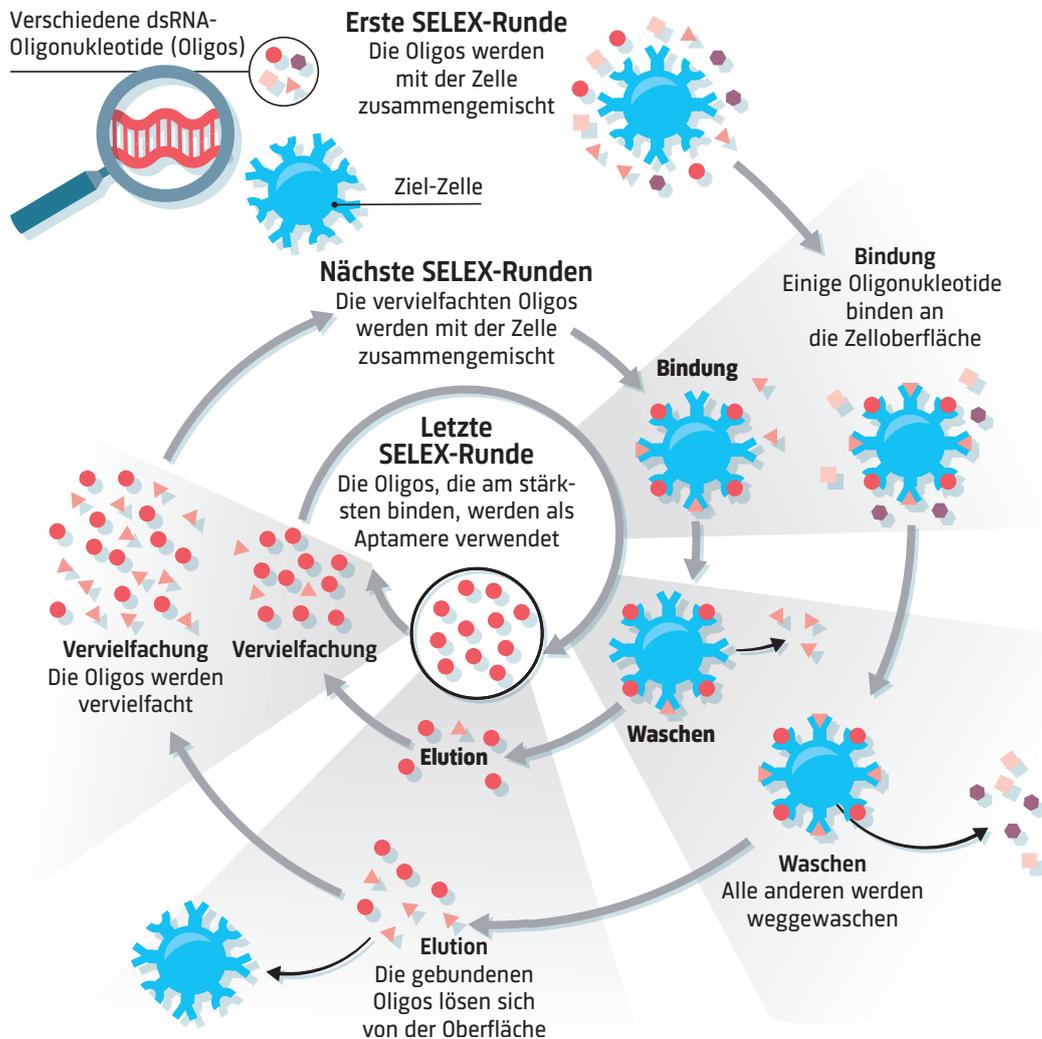


Abbildung 8: SELEX

Oligonukleotide mit zufälliger Zusammensetzung werden erzeugt und zusammengemischt mit der Zelle, an die sich das Aptamer binden soll. Ein kleiner Teil der Oligonukleotide bindet und der Rest wird gewaschen. Die gebundenen Oligos lösen sich und werden vervielfältigt. In den nächsten Schritten werden beim Waschen jeweils die am schwächsten gebundenen Oligos gelöst, bis nur noch die passendsten übrig bleiben und als Aptamere verwendet werden

mieren sogenanntes prostataspezifisches Membran-Antigen PSMA. Auch in gesundem Gewebe ist PSMA vorhanden, seine Werte sind aber bei Krebszellen um das 8- bis 12-fache erhöht. In frühen Laborversuchen konnten durch das SELEX-Verfahren Aptamere entwickelt werden, die aufgrund ihrer dreidimensionalen Struktur an verschiedene Stellen von PSMA binden und so das Wachstum des Tumors bremsen.

Krankheitserreger entdecken, bevor sie Schaden anrichten

Aptamere könnten sich auch als nützlich erweisen, um Krankheitserreger bereits zu entdecken, bevor sie Men-

schen schädigen. Denn man könnte solche gezielt hergestellten RNA-Moleküle einsetzen, um krankmachende Organismen im Trinkwasser zu detektieren. Dabei werden beispielsweise mittels SELEX passend auf den Erreger – etwa den multiresistenten Keim *Staphylococcus aureus* oder die Magen-Darm-Krankheiten verursachende *Salmonella typhimurium* – zugeschnittene Aptamere auf einem Träger aufgebracht, der sodann in die Wasserprobe gehalten wird. Sind die gesuchten Organismen im Wasser vorhanden, binden sie an die Aptamere. Auch Parasiten lassen sich auf die gleiche Weise auffinden – und rechtzeitig unschädlich machen.

5 RNA-Sprays als neuer Ansatz im Pflanzenschutz

RNA-Technologien könnten sich auch in der Landwirtschaft bewähren. RNAs können so konstruiert werden, dass sie wichtige Gene in Schädlingen ausschalten. Auf Nutzpflanzen gesprüht, haben sie das Potenzial, diese vor Schädlingen zu schützen.

Nutzpflanzen werden von einer Vielzahl von Krankheiten und Schädlingen bedroht. Zum Schutz der Pflanzen werden deshalb grosse Mengen an synthetischen Pflanzenschutzmitteln auf die Felder gesprüht. Deren Einsatz ruft jedoch oft unerwünschte Nebenwirkungen hervor: Unter Umständen halten sie nicht nur Fressfeinde der Pflanzen fern, sondern schaden auch nützlichen Insekten. Auch drohen die Chemikalien letztlich in die Bäche und ins Grundwasser zu gelangen und dadurch die Umwelt zu schädigen.

RNA-Sprays als neuer Ansatz im Pflanzenschutz?

Eine Alternative zu konventionellen Pflanzenschutzmitteln sind nicht-kodierende RNAs, die auf die Nutzpflanzen aufgesprüht werden können. Zum Einsatz kommen dabei RNAs, die lebenswichtige Gene im Schädling herunterregulieren und diesen dadurch schwächen oder gar töten können. Grundsätzlich wäre ein solches Pflanzenschutzmittel für die Umwelt schonend, weil die eingesetzte RNA gezielt auf das Erbgut des Schadorganismus abgestimmt werden könnte. Da sich RNA rasch abbaut, ist es auch unwahrscheinlich, dass sie langfristig in der Umwelt bleibt.

Im Labor und in ersten Feldversuchen konnte die Tauglichkeit des Ansatzes grundsätzlich nachgewiesen werden. Allerdings war die Wirkung nicht bei allen Insektenarten gleich stark. In Versuchen reagierten einige Schaben und Termiten, Heuschrecken und die Käfer deutlich auf die Aufnahme von RNA. Bei Schmetterlingen und Moten sowie bei Fliegen war der Effekt merklich schwächer oder blieb ganz aus.

Wie effektiv RNAs bei verschiedenen Insektenarten wirken, hängt von zahlreichen Einflussgrössen ab. Die Stabilität der RNA bzw. die Geschwindigkeit, mit der sie im Insekt von Nukleasen abgebaut wird, spielt eine Rolle, ausserdem können sich RNAs bei bestimmten Insekten im ganzen Körper verbreiten, während sie bei anderen lokalisiert bleiben. Wird, wie im Fall der Blattläuse, die RNA direkt von der Mutter an die Larve weitergegeben, kann sie sogar während mehreren Generationen erhalten bleiben.

Zudem muss das Aufbringen der Sprays auf die unterschiedlichen Ernährungsweisen der Schädlinge abgestimmt sein. RNA-Wirkstoffe gegen blattfressende Insekten wie den Kartoffelkäfer müssen gut an der Oberfläche der Pflanze haften und gegen Umweltbedingungen besonders stabil sein. Wenn es hingegen um die Bekämpfung saugend-stechender Insekten geht, müssen die RNAs ins Blattinnere aufgenommen werden. Auch das direkte Aufsprühen auf Schadinsekten ist möglich – eine Methode, die sich vor allem für Arten eignet, die andere Lebewesen parasitieren. Allerdings darf dafür die Haut des Schädlings nicht zu dick sein.

Bei der Bekämpfung von Pilzbefall an Pflanzen hat sich die Methode im Labor als effektiv erwiesen. Ob RNAs sich allerdings auch dazu eignen, bakterielle Pflanzenkrankheiten wirkungsvoll zu bekämpfen, steht derzeit noch nicht fest.

Im Feldversuch wurde bereits ein RNA-Insektizid gegen den Kartoffelkäfer geprüft. Die tödliche Wirkung des RNA-Sprays auf die Käferlarven war vergleichbar mit der von herkömmlichen Insektiziden. Dieses Mittel namens «Ledprona» von Greenlight Biosciences erhielt im Dezember 2023 eine vorläufige Zulassung in den Vereinigten Staaten.

Ein weiteres Produkt derselben Firma wird aktuell in den USA von der entsprechenden Zulassungsbehörde evaluiert: Es handelt sich um einen Wirkstoff gegen die Milbe *Varroa destructor*, welche die Larven der Honigbiene befällt. Indem die Milbe die Bienen schwächt und Krankheiten überträgt, schädigt sie die Bienenvölker stark. Der RNA-Wirkstoff wird in einem Sirup verabreicht und von den Bienen zu den Brutzellen gebracht, wo er gegen die Milben wirkt.

Andere Farben, veränderte Reifung

Bei Pflanzen können RNAs die Proteinerzeugung nicht nur nach der Transkription regulieren, sondern bereits vorher. Dabei werden der Pflanzen-DNA Methylgruppen (d.h. einfachste Atomanordnungen von einem Kohlenstoff- und drei Wasserstoff-Atomen) angefügt. Dieser Prozess heisst RNA-vermittelte DNA-Methylierung. Gene, die sich in der betroffenen Region befinden, werden dadurch seltener transkribiert. Dieser Effekt könnte verwendet werden, um bestimmte Gene zu unterdrücken, ohne dabei die DNA-Sequenz zu verändern.

Mittels DNA-Methylierung konnten bis jetzt allerdings erst die Fruchtreifung von Tomaten und durch Zufall die Blütenfarbe von Petunien verändert werden. Marktreife Anwendungen des Ansatzes sind noch nicht in Sicht.

Auswirkungen auf die Umwelt

Vor der Zulassung von RNA-basierten Pflanzenschutzmitteln müssen Fragen zur Wirkung von RNA in der Umwelt bzw. auf andere Lebewesen geklärt werden: Ist es vorstellbar, dass Schädlinge, die RNA-Sprays ausgesetzt sind, Resistenzen entwickeln? Und wie könnte sich ein solches Sprühmittel auf andere Organismen auswirken, auf die es gar nicht abzielt? Solche Fragen sind nicht ohne Weiteres zu beantworten.

Was die Auswirkung von RNAs auf Lebewesen betrifft, die nicht durch die Bekämpfungsmassnahmen anvisiert werden, erweist es sich als vorteilhaft, dass unbehandelte RNA in der Umwelt generell schnell abgebaut wird. Auf lehmigen Böden ist sie nach zwei Tagen nicht mehr nachweisbar. Auf Kartoffelblätter aufgesprühte RNA blieb aber mindestens vier Wochen aktiv. Behandlungen, die darauf abzielen, die Stabilität von RNA zu erhöhen (siehe nächstes Kap.), verlängern tendenziell deren Haltbarkeit in der Umwelt.

Bei Insekten, die zwar nicht Ziel des RNA-Sprays sind, die aber ähnliche Gensequenzen aufweisen wie der Zielorganismus, könnte es zu einer ungewollten Stilllegung der Genexpression kommen. Diese Gefahr kann dadurch reduziert werden, dass man mittels bioinformatischer Methoden Sequenzen auswählt, die nur im Zielorganismus vorkommen.

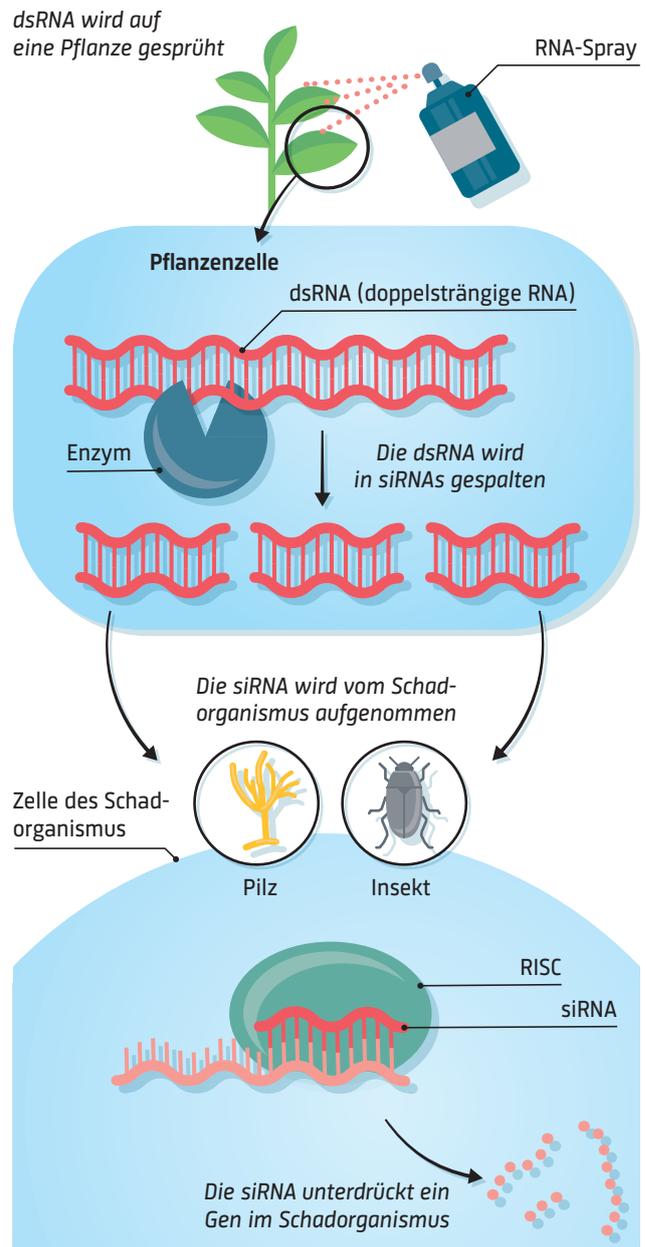


Abbildung 9: Funktionsweise von RNA-Sprays

Funktionsweise von RNA-Sprays: Doppelsträngige RNA wird auf eine Pflanze aufgesprüht. In der Pflanzenzelle wird die RNA in kürzere siRNA aufgespalten. Wenn sie von einem Schadorganismus aufgenommen werden, unterdrücken die siRNAs in dessen Zellen lebenswichtige Gene.

6 Anspruchsvoller Weg zum Ziel: Die Verabreichung

Eine der grossen Herausforderungen besteht darin, die RNAs an ihr Ziel zu bringen. Das erfordert geeignete Transportmittel. Zudem muss es gelingen, den vorzeitigen Abbau von RNA zu verhindern.

Noch gibt es verschiedene Hürden, die der erfolgreichen Anwendung von RNAs in einigen Bereichen im Weg stehen. Ihre Instabilität – bedingt durch ihren raschen Abbau durch Nukleasen (siehe Kasten S. 3) – erschwert Anwendungen in der medizinischen und landwirtschaftlichen Praxis. Versucht man, durch chemische Veränderungen der RNA deren Stabilität zu verbessern, beeinträchtigt dies oft ihre Bindungsfähigkeit an das Zielmolekül. In der medizinischen Forschung wird denn auch nach Wegen gesucht, wie sich RNAs modifizieren lassen, ohne dass diese ihre pharmakologisch nützlichen Eigenschaften verlieren. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, RNAs zielgenau an ihren Bestimmungsort zu bringen. Eine grosse Herausforderung bleibt auch die Aufnahme in die Zelle: Unsere Zellen sind darauf programmiert, sich gegen das Eindringen von RNAs zu wehren, weil es sich dabei meist um Viren oder andere Bedrohungen handelt. Die Zelle muss dazu gebracht werden, die RNA trotzdem aufzunehmen, indem man sie verpackt, oder mit anderen Molekülen verbindet.

Höhere Erfolgchancen, wenn Zielgenauigkeit keine Rolle spielt

Im Fall der Covid-19-Impfung warf die gezielte Verabreichung insofern weniger Probleme auf als bei anderen RNA-Technologien, weil es für das Immunsystem keine grosse Rolle spielt, wo genau im Körper es auf die RNA stösst. Damit erübrigt sich deren zielgenaue Auslieferung. Gewisse Immunzellen nehmen die RNA auch relativ einfach auf. Anders verhält es sich, wenn es darum geht, die Erzeugung eines bestimmten Proteins stillzulegen oder zu fördern. Dies will man meist nur in bestimmten Zellen oder Geweben erreichen, und die Genexpression in den falschen Zellen kann zu Nebenwirkungen führen. Dazu muss die RNA zu den entsprechenden Zellen gelangen, ohne dass sie durch Enzyme abgebaut oder durch das Immunsystem eliminiert wird.

Hüllen als Schutz vor dem Abbau

Die Injektion von «nackter» RNA – also von RNA-Molekülen ohne Umhüllung – ist die einfachste Art, RNA in den Körper einzuschleusen. Dieser droht allerdings der

rasche Abbau (siehe Kasten S. 3), denn sie wird entweder von Enzymen gespalten, vom Immunsystem erkannt und bekämpft oder über die Nieren ausgeschieden. Das reduziert die Wirkung unverbundener RNA erheblich. Die Fachwelt versucht auf unterschiedliche Weise, die Haltbarkeit von RNAs zu verbessern.

Kleinste fettähnliche Partikel – sogenannte Lipid-Nanopartikel (LNPs) – sind derzeit die am häufigsten verwendeten «Transportmittel» für RNA-Wirkstoffe. LNPs können RNA umschliessen und werden mitsamt ihres Inhalts von den Zellen aufgenommen. In der Zelle löst sich die RNA von dem LNP und wird aktiv. Mit zusätzlichen Hilfssubstanzen wie etwa Cholesterin lässt sich der Eintritt in die Zelle erleichtern. Das Medikament Patisaran (siehe Kap. 3) verwendet in Lipid-Nanopartikel gehüllte RNA, desgleichen die Covid-19-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax.

Daneben wird auch an Nanopartikeln aus biologisch abbaubaren Kunststoffen geforscht, die den RNAs ähnlich wie die Lipid-Nanopartikel den Zelleintritt erleichtern könnten. Sie haben den Vorteil, dass sie grössere RNAs aufnehmen können als die LNPs.

Im Prinzip lassen sich auch Peptide – kleine Proteine – als Transportmittel nutzen, indem bestimmte RNAs (siRNA) sich an Peptide binden. Nach dem Transport durch die Zellmembran kann sich diese Verbindung wieder lösen. In der Praxis wirft dieser Ansatz allerdings einige Schwierigkeiten auf, die bis jetzt noch nicht zufriedenstellend behoben werden konnten.

Verbunden ans Ziel

Wenn eine RNA – ob umhüllt oder nicht – in die Blutbahn injiziert wird, wird sie im Blutserum durch den Körper gespült, bis sie von Immunzellen aufgenommen oder von Enzymen abgebaut wird. Falls die RNA aber stattdessen in einem bestimmten Zelltyp aktiv werden soll, muss sie diese Zellen erkennen und von ihnen aufgenommen werden. Dies kann zum Beispiel dadurch erreicht werden, dass man die RNA an ein bestimmtes Molekül bindet. Wenn dieses Molekül der Zielzelle begegnet, bindet es sich an ein Protein an deren Oberfläche. Wie ein Schlüssel, der im passenden Schlüsseloch gedreht wird, «öffnet» das Molekül die Hülle der Zelle und es wird zusammen mit der RNA in das Zellinnere aufgenommen. Bisher funktioniert diese Methode vor allem mit siRNAs, die mit dem Molekül N-Acetylgalactosamin (GalNAc)

zusammen in Leberzellen aufgenommen werden. Nach weiteren solchen Molekülen wird gesucht. In Frage kommen zum Beispiel auch Aptamere, die an die Oberflächenproteine von gewissen Zellen angepasst wurden.

Umhüllt auf den Acker

Auch bei Anwendungen im Pflanzenschutz sind die RNAs vom Abbau gefährdet. Auf der Pflanzenoberfläche sind sie den Elementen ausgesetzt. Anschliessend müssen sie das Verdauungssystem des Insekts überstehen und in die Insektenzellen aufgenommen werden. Dabei müssen sie funktional bleiben. Unverpackte RNA ist diesen Strapazen zwar unter günstigen Bedingungen gewachsen, für viele Anwendungen ist jedoch eine höhere Stabilität notwendig. Gegenwärtig wird deshalb nach geeigneten Hüllen und Transportmedien gesucht, welche RNAs bei landwirtschaftlichen Anwendungen an ihr Ziel bringen. Ein Produkt, das für diesen Zweck getestet wird, ist NanoClay – eine Legierung aus Magnesium und Eisen, die RNA bindet und, in Wasser gelöst, auf die Blätter gesprüht werden kann. Auch Nanopartikel aus Kohlenstoff oder aus Gold werden als Transportmittel für RNA genutzt.

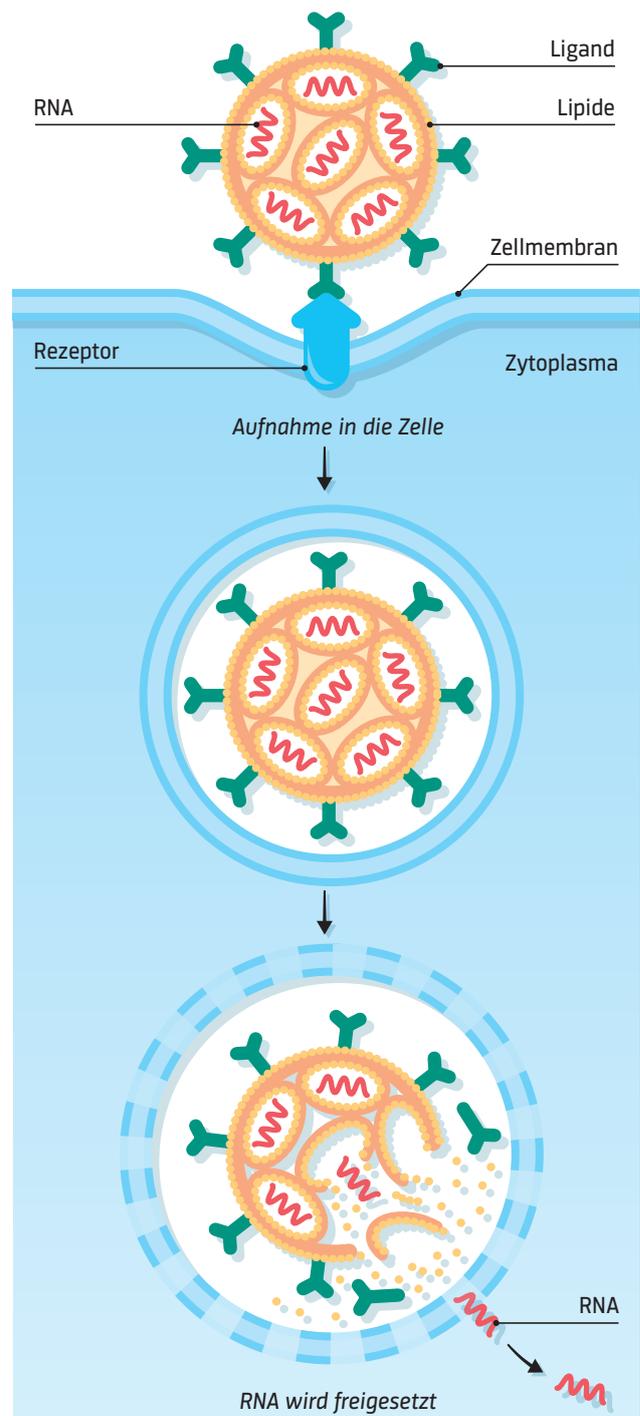


Abbildung 10: Gezielte Verabreichung
 Das Lipid-Nanopartikel umschließt die RNAs. Moleküle (Liganden) an der Oberfläche binden spezifisch an Rezeptoren der Zelle, worauf das Partikel von der Zellmembran umschlossen in die Zelle aufgenommen wird. In der Zelle löst sich die Membran auf und die RNA wird in das Zytoplasma entlassen.

7 Aktive Rolle der Schweiz in einem vielversprechenden Forschungsfeld

RNAs sind mannigfaltig und anpassungsfähig. Das macht sie attraktiv für eine Vielfalt von Anwendungen. Die Schweiz spielt eine wichtige Rolle bei der Erforschung und Entwicklung von RNA-Anwendungen.

Die Schweiz ist ein international bedeutender Standort für die Lebenswissenschaften. Sowohl in der biologischen Grundlagenforschung als auch bei der angewandten Forschung gehört das Land zur Weltspitze. Die Erforschung der verschiedenen Funktionen von RNA-Molekülen und deren Einsatz in der Medizin und im Pflanzenschutz nimmt dabei einen immer wichtigeren Platz ein. Bereits 2014 lancierte der Schweizerische Nationalfonds den nationalen Forschungsschwerpunkt «RNA & Disease». Während der rund achtjährigen Laufzeit investierten der Bund, die Universität Bern, die ETH Zürich und die Industrie insgesamt fast 88 Millionen Franken in das breit aufgestellte Förderprogramm. Dieses zielte nicht zuletzt darauf ab, Schweizer Forschungsgruppen zusammen zu bringen, die verschiedene Aspekte der RNA-Biologie in Organismen wie Hefe, Pflanzen, Rundwürmern, Mäusen und menschlichen Zellen untersuchen, um die Ursachen für Krankheiten besser zu verstehen und die Erkenntnisse in Therapien zu übersetzen. Die 24 daran beteiligten Forschungsgruppen publizierten nicht nur mehrere hundert Fachartikel, sondern meldeten auch eine Reihe von Patenten an.

Es bleibt viel zu tun

Die Covid-19-Impfung hat die Wirksamkeit von RNA-Technologien bezeugt und wichtige Impulse gesetzt für die Entwicklung weiterer RNA-Anwendungen. Mehrere Therapien werden bereits klinisch getestet, und viele weitere befinden sich in den Startlöchern. Allerdings ist die Arbeit der Grundlagenforschung längst nicht abgeschlossen. Etlichen erfolgversprechenden RNA-Therapien stehen noch mehr oder weniger fortgeschrittene Testphasen bevor. Für Anwendungen in der Landwirtschaft wiederum gilt es, nicht nur die passenden RNAs und Darreichungsformen zu entwickeln, sondern auch deren Auswirkungen auf die Umwelt zu klären.

Glossar

Aminosäuren	Chemische Verbindungen, die sich zu Proteinen zusammenfügen lassen. 21 davon kommen im menschlichen Körper vor.
Antigen	Protein (oder Teil davon) eines Krankheitserregers, welches von Antikörpern gebunden wird und eine Immunantwort auslöst.
Antikörper	Protein, welches sich spezifisch an ein bestimmtes Zielmolekül (Antigen) bindet.
Antisense Oligonukleotid (ASO)	Kurze, künstlich hergestellte, einzelsträngige RNA oder DNA-Sequenz. ASOs binden sich an ihre Ziel-RNA und beeinflussen sie dadurch.
Aptamer	Eine RNA, die über ihre dreidimensionale Struktur andere Moleküle bindet.
Gen	Ein Abschnitt der DNA, der die Information für die Herstellung einer biologisch aktiven RNA trägt.
Genexpression	Der Prozess, bei dem die Information eines Gens in ein Genprodukt umgewandelt wird. Das Genprodukt kann ein Protein oder eine nicht-kodierende RNA sein.
Ligand	Ein Stoff, der spezifisch an ein Protein binden kann.
Lipide	Fettartige, wasserunlösliche Stoffe. Sie sind die Hauptbestandteile der Zellmembran.
Lipid-Nanopartikel (LNP)	Mikroskopisch kleine Bläschen, die hauptsächlich aus Lipiden bestehen und RNAs oder andere Moleküle umhüllen können.
DNA	Desoxyribonukleinsäure: Molekül, das die Erbinformation enthält. Bestimmte Abschnitte (Gene) können in RNAs übersetzt werden.
miRNA	microRNA: Kurze, doppelsträngige RNA-Sequenz, welche natürlicherweise durch RNA-Interferenz die Genexpression regulieren kann.
mRNA	messenger RNA: RNA, welche die genetische Information für den Bau eines bestimmten Proteins trägt.
Nicht-kodierende RNA (ncRNA)	RNA, die keine genetische Information zur Herstellung eines Proteins enthält.
Nuklease	Enzym, welches Nukleinsäuren (RNA/DNA) abbaut, indem es die Hydrolyse der Bindungen zwischen den einzelnen Nukleotiden katalysiert.
Nukleotide	Die Bausteine der RNA und DNA. Sie bestehen aus der Base (Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C), Thymin (T) oder Uracil (U)), aus einem Zucker (Ribose bzw. Desoxyribose) und einem Phosphat.
Oligonukleotid	Kurze DNA- oder RNA-Sequenz aus wenigen Nukleotiden (normalerweise etwa bis zu 10–200 Nukleotiden).
Peptide	Kleine Moleküle, die aus Aminosäuren zusammengesetzt sind.
prä-mRNA	Vorform der mRNA, welche direkt nach der Transkription entsteht. Die prä-mRNA wird modifiziert und zur mRNA weiterverarbeitet.
Protein	Auch «Eiweiss»: Verbindung aus mehreren Aminosäuren. Proteine erfüllen vielfältige Funktionen in der Zelle.
Ribonuklease	Enzym, das die Spaltung von RNA beschleunigt.

Ribosom	Komplex aus RNA und Proteinen, welcher in den Zellen die Translation und somit die Herstellung von Proteinen katalysiert.
RISC	Ein Komplex aus Proteinen und RNA, der sich an eine Ziel-mRNA bindet und deren Aktivität beeinflusst.
RNA	Ribonukleinsäure: ein Molekül, das der DNA ähnlich ist und in der Zelle verschiedene Aufgaben erfüllt.
RNA-Aktivierung (RNAa)	Verfahren zur Erhöhung der Transkription eines Gens.
RNA-Interferenz (RNAi)	Mechanismus zur Regulation der Genexpression. Bei der RNAi binden sich kleine RNA-Sequenzen an ihre komplementäre Ziel-RNA und hemmen die Herstellung des entsprechenden Proteins.
siRNA	«small interfering RNA»: kurze, doppelsträngige RNA-Sequenz, welche sowohl natürlicherweise als auch in synthetischer Form als Pharmazeutika um die Genexpression regulieren kann.
Spleissen	Entfernen von bestimmten Sequenzen (Introns) aus der prä-mRNA. Das Splicing ist ein wichtiger Schritt bei der Weiterverarbeitung von prä-mRNA zu mRNA. Wenn durch Splicing unterschiedliche Sequenzen aus der prä-mRNA geschnitten werden, können unterschiedliche Eiweisse entstehen.
Transkription	Übersetzen der DNA in mRNA.
Translation	Übersetzung von mRNA in Proteine.
Zellmembran	Eine zweilagige Schicht aus Lipiden, die das Zellinnere (Zytoplasma) umschliesst. Neben Lipiden enthält sie verschiedene Proteine.
Zystische Fibrose	Eine angeborene Stoffwechselerkrankung. Die Betroffenen leiden unter zähflüssigem Schleim in der Lunge und häufig auch unter Beschwerden im Verdauungstrakt.
Zytoplasma	Der gesamte lebende Inhalt einer Zelle.

SCNAT – vernetztes Wissen im Dienste der Gesellschaft

Die **Akademie der Naturwissenschaften Schweiz (SCNAT)** engagiert sich regional, national und international für die Zukunft von Wissenschaft und Gesellschaft. Sie stärkt das Bewusstsein für die Naturwissenschaften als zentralen Pfeiler der kulturellen und wirtschaftlichen Entwicklung. Ihre breite Abstützung macht sie zu einem repräsentativen Partner für die Politik. Die SCNAT vernetzt die Naturwissenschaften, liefert Expertise, fördert den Dialog von Wissenschaft und Gesellschaft, identifiziert und bewertet wissenschaftliche Entwicklungen und legt die Basis für die nächste Generation von Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern. Sie ist Teil des Verbundes der Akademien der Wissenschaften Schweiz.

Das **Forum Genforschung** der Akademie der Naturwissenschaften Schweiz (SCNAT) befasst sich mit Entwicklungen in der Genforschung und ihren Auswirkungen auf die Gesellschaft. Dabei fördert das Forum den Austausch zwischen Wissenschaftler:innen, Entscheidungsträger:innen und der Öffentlichkeit.

