

Sequenzierung des menschlichen Genoms: die Zeit der Ernte ist gekommen

Daniel Schorderet

Die Sequenzierung des menschlichen Genoms war mit dem Beginn des 21. Jahrhunderts praktisch abgeschlossen. Was für ein Zusammentreffen für die Numerologen – und was für ein wunderbares Geschenk für die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Sicher wird es noch eine Weile dauern, bis man die politische und wissenschaftliche Bedeutung dieses grossen Abenteuers begreifen wird; wir gleichen ein wenig den Geographen des 15. Jahrhunderts, denen die Karavelle durch einen Überseedampfer und das Astrolabium durch ein GPS-System ersetzt wurde. Die eingeschlagene Richtung ist nicht so wichtig, man kann immer wieder neue Gefilde entdecken, wenn man sich die Zeit dafür nimmt. Die grosse Herausforderung besteht heute weniger darin, die Geschwindigkeit des Schiffes zu erhöhen, als vielmehr darin, aus den Seeleuten und Entdeckern neuer Kontinente Prospektoren und Ingenieure des Wissens zu machen.

Das Jahr 2002 brachte eine Reihe neuer Gene. Es gelang, den genetischen Ursprung verschiedener Syndrome zu klären, z.B. des Sotos-, des Hermansky-Pudlak-, des Kenny-Caffey-, des Borjesson-Forsmann-Lehmann- und des Vander-Woude-Syndroms. Wie immer unter solchen Umständen ist es schwierig zu sagen, welche der Neuerungen des Jahres die wichtigste war. Dies aus verschiedenen Gründen. Die Informationen, mit denen die Entdeckung möglich wurde, stammen oft aus früheren Arbeiten, die manchmal in keinem direkten Zusammenhang mit der Entdeckung selber stehen. Zudem handelt es sich – ausser für die Person, welche die Entdeckung macht – um einen langsamen Prozess, bei dem verschiedene Bereiche der Wissenschaft zusammenspielen müssen, bis man begreift, dass eine Erkenntnis aussergewöhnlich ist.

Unter allen Entdeckungen der letzten Jahre ist 2002 eine so weit gereift, dass sie nun sowohl für die Forschung als auch für die Therapie als herausragende Richtung klar hervorsteht. Es handelt sich um die Molekulartherapie.

Die Molekulartherapie basiert auf dem Konzept der Signalübertragung in Zellen und ihrer potentiellen Interferenz. Das Leben einer Zelle und dadurch auch das eines Organismus baut vollständig auf Kommunikation auf, unabhän-

gig davon, ob diese intrazellulär (Signaltransduktion), interzellulär (Organogenese) oder über Distanzen (Hormone) stattfindet. In den letzten Jahren konnte anhand verschiedener Entdeckungen gezeigt werden, dass die Mechanismen der Signalübertragung auf verschiedene Weise moduliert werden können, sei es durch Antisense-DNA, Ribozyme, DNAsen, RNA-Interferenz (RNAi) oder Peptide.

All diese Ansätze haben zum Ziel, eine Signalübertragung zu beeinflussen. Je nach ihrer Wirkungsweise können sie als Anti-DNA, Anti-RNA oder Anti-Protein klassiert werden. Knauer und Glazer [1] haben die Verwendung von Oligonukleotiden beim Ansatz mit Anti-DNS gut zusammengefasst. Diese Oligonukleotide bilden eine Tripelhelix, wenn sie sich in die DNS einfügen, und verhindern so die korrekte Transkription des Gens. Der Ansatz mit Messenger-RNA gewann an Bedeutung, als 2002 die Bedeutung der RNA-Interferenz entdeckt wurde. Es handelt sich um eine Modulation des Messengers nach der Transkription. In diesem System inaktiviert eine doppelsträngige RNA eine spezifische RNA-Sequenz in einem Vorgang, den man noch nicht genau kennt, der aber an einen speziellen Komplex erinnert, den RISC (RNA-induced silencing complex), der unter anderem aus Nukleasen aus der Familie der RNase-III gebildet wird. Das Einbringen von grossen Molekülen in einen Organismus ist für diesen nicht gefahrlos. Im Verlauf der Zeit haben zahlreiche Organismen verschiedene Systeme entwickelt, die solche «Infektionen» verhindern sollen, und die meisten Moleküle lösen humorale oder zelluläre Abwehrreaktionen aus. Um diesen Effekt zu umgehen, kann man viel kleinere Moleküle mit 20 bis 25 Nukleotiden verwenden, welche die gleichen Eigenschaften wie ihre grossen Schwestern besitzen, jedoch keinerlei Immunreaktion hervorrufen. Das gleiche Vorgehen wird auf den Ansatz mit Peptiden angewandt, wie ich weiter unten aufzeigen werde. Kürzlich hat Hannon [2] die RNA-Interferenz nochmals untersucht. Eine quantitative Modulation von Messenger-RNA kann auch durch Ribozyme erfolgen. In diesem System ist eine spezielle und hochspezifische Sequenz der mRNA Ziel einer Hybridation und anschliessenden Katalyse. Es gibt min-

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Daniel Schorderet
Division autonome
de Génétique Médicale
CHUV
CH-1011 Lausanne

daniel.schorderet@chuv.hospvd.ch

destens sechs Klassen von Ribozymen, darunter die Varianten «hammerhead» oder «hairpin», für die bereits interessante klinische Anwendungen existieren. Die grosse Entdeckung der letzten Jahre beruht aber mehr auf dem Transportsystem, welches das Ribozym in die Zelle bringen soll, und auf der Modulierung seiner Expression. So kann ein Lentivirus, das für ein spezifisches Ribozym kodiert, das durch einen induzierbaren Promotor reguliert wird, nach Bedarf in einem bestimmten Organ aktiviert werden.

Der heute vielversprechendste Zugang ist schliesslich die Modulation der Zelltransduktion auf dem Niveau der Interaktionen von Protein zu Protein. Ich werde dies mit zwei Beispielen erläutern. Im ersten ist das Ziel die Produktion eines abnormen Proteins, im zweiten wird eine übertriebene physiologische Reaktion gebremst.

Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, die biologisch und histologisch durch Plaques und neurofibrilläre Tangles charakterisiert ist. Die Plaques sind dichte Depots, die als Hauptprotein Beta-Amyloid enthalten, das aus einem Amyloid-Präkursor stammt (APP). APP wird durch Sekretasen gespalten, und je nach verwendetem Enzym und den Umständen kann eine Form aus 42 Aminosäuren entstehen. Diese neigt stark zu Bildung von Aggregaten, und eben diese finden sich auch in den Depots. Die genaue Charakterisierung der dreidimensionalen Struktur der Amyloiddepots hat es ermöglicht, mehrere Bestandteile zu finden, deren Hemmwirkung auf die Plaquebildung vielversprechend ist.

Die Zellen eines lebenden Organismus sind ständig zahlreichen Stressreaktionen ausgesetzt, sei es infolge von externen Angriffen oder von internen Störungen. Die Apoptose ist ein ausserordentlich wirkungsvoller und definitiver Antwortmechanismus der Zelle für solche Situationen. Eine Apoptose kann auf verschiedenen Signalübertragungswegen induziert werden, die hier nicht alle aufgelistet werden können. Zu jeder Etappe dieser Signalübertragung gibt es aber mögliche agonistische oder

antagonistische Interventionen. Ein Beispiel ist die Aktivierung von c-Jun und die Rolle der Aktivierung von JNK in der Apoptose der Betazellen des Pankreas, die durch Interleuin-1 induziert wird, oder von Neuronen durch schwere Hypoxie. Durch die Untersuchung der Struktur eines Proteins, das wir kürzlich identifiziert haben, wurde es möglich, das genaue Gebiet zu identifizieren, das für die Aktivierung eines Proteins namens c-JUN-Amino-Terminal-Kinase (JNK) verantwortlich ist. Diese Region besteht aus nur rund 20 Aminosäuren, und ihre Synthese ist heutzutage einfach. Wie bei allen therapeutischen Wirkstoffen ist jedoch Wirksamkeit nur möglich, wenn die Substanz physisch am «kritischen» Ort der Protein-Protein-Beziehung eingreifen kann. Mehrere Systeme wurden in letzter Zeit entwickelt, aber wenige sind klinisch anwendbar, sei es, weil sie zu toxisch oder zu immunogen sind, sei es, weil sie zu wenig wirksam sind. Wir haben einen anderen Weg gewählt und einen Peptid-Transporter entwickelt, der resistent gegenüber den verschiedenen zellulären Proteasen ist. Dieses Peptid, der Prototyp für künftige Transporter, ist ubiquitär wirksam und dürfte eine sehr wichtige Entwicklung in diesem Gebiet ermöglichen, entweder durch Veränderung der Spezifität des Transporters oder durch Veränderung des durch den Effektor angepeilten Ziels [3]. Eine neue Studie zeigt die grosse Unbeständigkeit eines solchen Zuganges bei einem Hirnschlag-Modell bei Ratten [4].

Schlussfolgerung

Die in den letzten Jahren erreichten Fortschritte im Verständnis der zellulären Transduktionswege und der Möglichkeiten einer Modulation der Expression markieren eine wichtige Etappe für die Anwendung der Erkenntnisse aus der Sequenzierung des menschlichen Genoms. Wir sind eindeutig dabei, vom vorwiegend theoretischen Ansammeln von Wissen zur Anwendung dieser Informationen am Krankenbett überzugehen.

Literatur

- 1 Knauer MP, Glazer PM. Triplex forming oligonucleotides: sequence-specific tools for gene targeting. *Hum Mol Genet* 2001;10:2243-51
- 2 Hannon GJ. RNA interference. *Nature* 2002;418:244-51.
- 3 Bonny C, Oberson A, Negri S, Schorderet DF. Cell-permeable peptide inhibitors of JNK: novel blockers of beta-cell death. *Diabetes* 2001;50:77-82.
- 4 Borsello et al., submitted.