

## Antivirale Therapie durch RNA-Interferenz?

Lukas T. Jeker

RNA stellt in Form der messenger-RNA (mRNA) eine Intermediärstufe der Informationsübertragung von genomischer DNA zur Bildung von Proteinen dar (Abb. 1, links). RNA wird jedoch in der Zelle auch für andere Aufgaben verwendet. So wurden vor kurzem natürlich vorkommende siRNA (short interfering RNA) beschrieben. Diese haben eine Länge von knapp 23 Nucleotiden und können spezifisch die Degradation von mRNA induzieren. Dabei definiert die Sequenz der siRNA ihren genauen Bindungsort und damit ihre Spezifität (Abb. 1, rechts). Obwohl die genauen Wirkmechanismen noch unklar sind, wird vermutet, dass siRNA auch für höhere Organismen eine Möglichkeit darstellt, sich vor Viren zu schützen. siRNA kommt somit die Funktion eines eigentlichen Mikro-Immunsystems zu.

Bisher wurde RNA-Interferenz experimentell genutzt, um durch Entfernen einzelner mRNA deren Funktion zu erforschen. Novina et al. versuchten siRNA gegen HIV einzusetzen und beschreiben damit einen neuen Therapie-Ansatz. Die Verwendung von gegen CD4 gerichteter siRNA verhinderte erfolgreich die Expression dieses HIV-Rezeptors an der Oberfläche von verschiedenen Zellen in Kultur. Die verminderte Anzahl CD4 reduzierte die Infektionseffizienz des Human-immunodeficiency-Virus markant. Weiter konnten die Forscher eine reduzierte Virus-Replikation nachweisen. Zudem

gelang es, virale Gen-Expression zu unterdrücken, wenn siRNA spezifisch für virale Gene verwendet wurden. Diese Effekte traten sowohl ein, wenn eine frische Infektion der Zellen mit HIV-1 vorgenommen wurde, d.h. bevor das HIV sein Genom in das Wirtszell-Genom integrieren konnte, als auch nach einer etablierten Infektion, wenn das Virus bereits die Integration in das Wirtsgenom abgeschlossen hatte.

Die vorliegende Studie kann als «proof of principle» für die therapeutische Verwendung der siRNA angesehen werden. Dabei konnte im speziellen gezeigt werden, dass verschiedene Schritte im HIV-Lebenszyklus gehemmt werden können. Dieser molekulare Ansatz eröffnet neue therapeutische Optionen zur Behandlung von HIV und anderen Viren.

Offen bleibt, ob CD4 das ideale Zielmolekül darstellt. Wegen der wichtigen physiologischen Funktionen dieses Proteins sind unerwünschte Nebenwirkungen bei der Anwendung beim Menschen nicht unwahrscheinlich. Möglicherweise besser geeignet ist CCR-5, ein HIV-Korezeptor, dessen Fehlen bisher nicht mit bekannten Nebenwirkungen assoziiert ist, jedoch zu HIV-Resistenz führt.

### Literatur

- 1 Novina CD, Murray MF, et al. siRNA-directed inhibition of HIV-1 infection. Nat Med 2002;8:681-6.

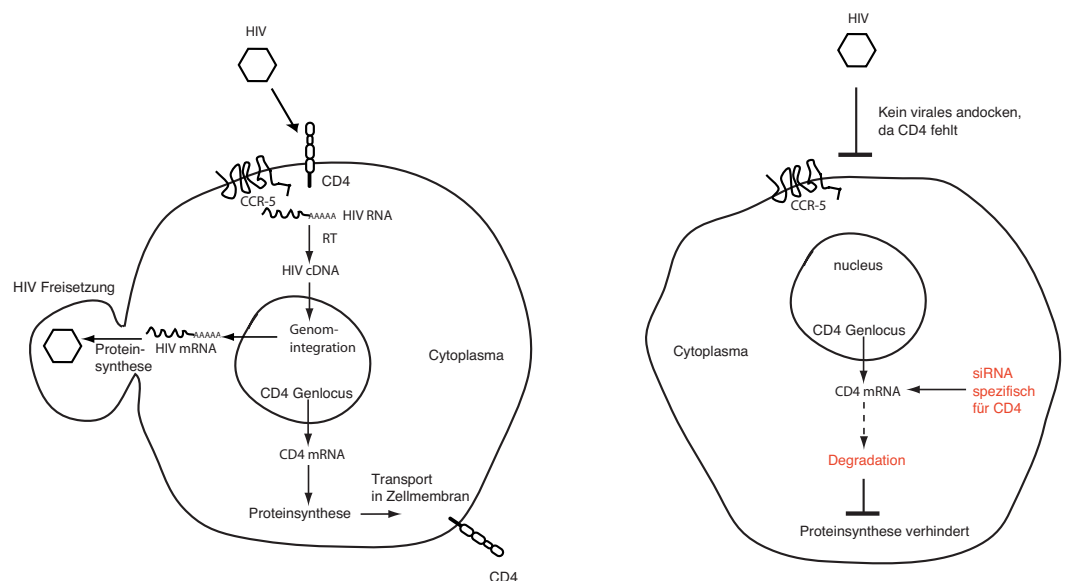


Abbildung 1.

Korrespondenz:  
Lukas T. Jeker  
Departement Forschung  
Labor 306  
Universitätsklinik  
Hebelstrasse 20  
CH-4031 Basel