

RNA-Interferenz: Häckseln und Schneiden im Dienst der Zellgesundheit

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2006 geht an den Biochemiker Craig Mello und den Biologen Andrew Fire



Die Preisträger vereint um Paul Ehrlich: Die beiden amerikanischen Wissenschaftler Prof. Dr. Craig C. Mello (rechts) und Prof. Dr. Andrew Z. Fire sowie Dr. Ana Martin-Villalba, die als Erste mit dem Nachwuchspreis ausgezeichnet wurde.

Das Erbgut jeder tierischen und pflanzlichen Zelle enthält Tausende von Genen. Damit immer nur diejenigen Gene in Proteine übersetzt werden, die jeweils benötigt werden, bedient sich die Zelle verschiedener Schutzmechanismen. Diese regulieren effektiv, welche Gene in Boten-RNA umgeschrieben werden, die als Blaupause für die Proteinsynthese durch die zellulären Proteinfabriken, die Ribosomen, dient. Doch nicht nur körpereigene Gene müssen je nach Entwicklungsstadium und Zellfunktion stillgelegt werden. Wichtiger noch ist es, dass die Zelle schädliche Gene, zum Beispiel Gene von Krankheitserregern, abfängt und inaktiviert. Hierzu hat sie im Laufe der Evolution verschiedene Sicherungssysteme entwickelt. Eines der effek-

tivsten ist die RNA-Interferenz. Für die Entdeckung so genannter nicht-kodierender doppelsträngiger »small interfering Ribonucleinacid« (siRNA), auch bekannt als Mittler der RNA-Interferenz, wurden die beiden US-Amerikaner, der Biochemiker Prof. Dr. Craig C. Mello, Howard Hughes Medical Institute an der Massachusetts Medical School in Worcester, und der Biologe Prof. Dr. Andrew Fire, School of Medicine der Stanford University, Kalifornien, in diesem Jahr mit dem mit 100 000 Euro dotierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis ausgezeichnet.

Fast alle pflanzlichen und tierischen Zellen nutzen diesen Schutzmechanismus, um die RNA-Abschriften von potenziell gefährlichen Genen zu zerstören, bevor

diese in Proteine übersetzt werden können. Mit Hilfe von RNA-Interferenz reguliert die Zelle darüber hinaus die Aktivität normaler Gene im Verlauf von Wachstum und Entwicklung, denn in einer Muskelzelle sind beispielsweise andere Gene aktiv als in einer Nervenzelle. Die RNA-Interferenz ist ein universelles System der Genregulation, das prinzipiell auf jede RNA-Sequenz angewendet werden kann. Damit stellt das Verfahren ein ideales Werkzeug dar, zelluläre Gene für die funktionelle Genomanalyse gezielt vorübergehend abzuschalten, um deren Funktion zu verstehen. Die Einsatzmöglichkeiten dieser Methode sind so vielfältig, dass die Fachzeitschrift »Science« die von Mello und Fire entdeckten siRNAs im Dezember des Jahres 2002 als »Durchbruch des Jahres« feierten.

Ein universelles System der Genregulation

Die beiden Wissenschaftler hatten in Experimenten beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* mit so genannter *anti-sense*-RNA zeigen können, dass die *anti-sense*-RNA-Sequenz – sie hat eine zur Boten-RNA komplementäre Basenabfolge – in der Lage ist, die Bildung des von der Boten-RNA kodierten Proteins zu verhindern, denn der doppelsträngige Komplex aus Boten-RNA und *anti-sense*-RNA kann von den Ribosomen, den Proteinfabriken, nicht »verarbeitet« werden. Zu ihrer eigenen Verblüffung stellten Fire und Mello jedoch fest, dass auch die mit der Boten-RNA identische *sense*-Sequenz die Genexpression unterbinden kann, obwohl sie die gleiche Sequenz wie die Boten-RNA hat und diese daher nicht durch Paarung abfangen kann. Sie stellten die Hypothese auf, dass bei allen bis dahin durchgeführten Versuchen Spuren von doppelsträngigen RNA-Abschriften in den Versuchsreagenzien vorhanden waren und die Inaktivierung ausgelöst hätten. Zur Überprüfung experimentierten sie

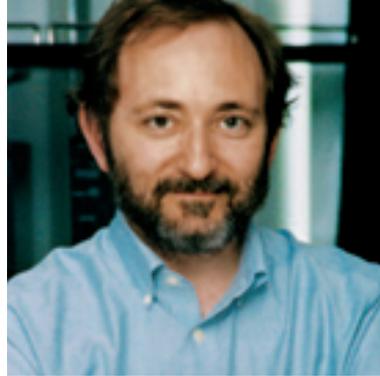
mit absolut reinen Präparationen von doppelsträngigen sowie einzelsträngigen RNA-Abschriften in der *sense*- und der *anti-sense*-Form von einem Gen mit der Bezeichnung »unc-22«, das für die Muskelfunktion des Fadenwurms eine große Rolle spielt. Während die einzelsträngigen Varianten auch in größe-

und mit sich selber einen Doppelstrang ausbildet. Andrew Fire und Craig Mello entdeckten mit der RNA-Interferenz ein universelles System der Genregulation, das inzwischen auch im Menschen nachgewiesen wurde – Voraussetzung für die Anwendung dieses Mechanismus in der Medizin.

zum so genannten RNA-induzierenden Silencing Complex (RISC). Dieser Komplex fängt Boten-RNAs mit komplementären Abschnitten ein. Passt deren Sequenz ziemlich perfekt zur Vorlage, wird das gefangene Boten-RNA-Molekül durch ein als Slicer (Hobel) bezeichnetes Enzym des RISC-Komplexes in der



Ausgezeichnet: Dr. Klaus Theo Schröder (rechts), Staatssekretär im Bundesministerium für Gesundheit, und Hilmar Kopper (zweiter von rechts), Vorsitzender der Paul Ehrlich-Stiftung, überreichten Prof. Dr. Andrew Z. Fire (links) und Prof. Dr. Craig C. Mello den Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis 2006. Wie in jedem Jahr wurde der Preis am 14. März, dem Geburtstag von Paul Ehrlich, in der Frankfurter Paulskirche verliehen.

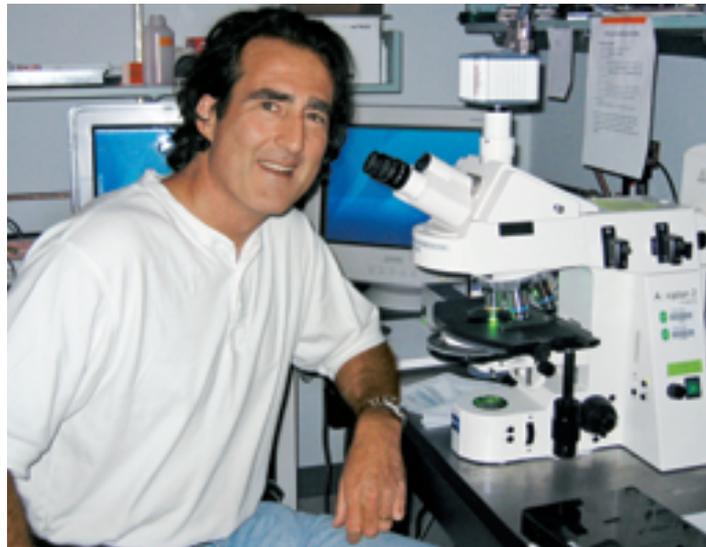


Der 47-jährige Andrew Fire wechselte 2003 von der Johns Hopkins University, Baltimore, wo er als Biologe ab 1989 forschte, an die School of Medicine der Stanford University, Kalifornien.

rer Menge keinen Einfluss auf das Verhalten der Tiere hatten, begannen sie nach der Injektion der doppelsträngigen Variante unkontrolliert zu zucken: Die Funktion von »unc-22« war gestört. Diesen »Abschalteteffekt« beobachteten Mello und Fire daraufhin bei jedem Gen, dem sie auf diese Weise zu Leibe rückten, und nannten den Effekt »RNA-Interferenz«. Weitere Experimente belegten, dass jede Form von doppelsträngiger RNA dazu führt, dass die in der Sequenz eingeschlossenen Gene nicht gebildet werden. Dabei ist es unerheblich, ob von außen zugegebene RNA-Sequenzen zur Doppelpaarung führen oder die RNA sich zurückbiegt

Wie funktioniert RNA-Interferenz?

Bei der RNA-Interferenz verhindert die Zelle die Expression eines Gens, indem sie kleine doppelsträngige RNA-Moleküle (siRNAs) bildet. Diese entstehen, wenn ein Enzym namens Dicer (Häcksler) längere doppelsträngige RNA-Moleküle – virale RNA-Moleküle, regulatorische RNA-Sequenzen oder von außen in die Zelle eingeführte synthetische RNAs – in Fragmente von einheitlicher Länge (21 bis 23 Basenpaare) zerschneidet. Alle diese RNA-Schnipsel werden dann in ihre beiden Einzelstränge zerlegt. Je einer davon verbindet sich daraufhin mit Proteinen



Als »Durchbruch des Jahres« feierte die renommierte Fachzeitschrift »Science« die von Prof. Dr. Craig C. Mello und Prof. Dr. Andrew Z. Fire entdeckten siRNAs im Dezember des Jahres 2002. Der 45-jährige Biochemiker Mello arbeitet seit 2003 am Howard Hughes Medical Institute an der Massachusetts Medical School in Worcester, USA.

Die Paul Ehrlich-Stiftung

Goldene Plakette für die Preisträger: Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis gehört zu den höchsten und international renommiertesten



Auszeichnungen, die in der Bundesrepublik Deutschland auf dem Gebiet der Medizin vergeben werden. Er wird jedes Jahr am 14. März, dem Geburtstag von Paul Ehrlich, in der Frankfurter Paulskirche verliehen.

Die Paul Ehrlich-Stiftung ist eine rechtlich unselbstständige Stiftung der Vereinigung von Freunden und Förderern der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main e.V. Ehrenpräsident der 1929 von Hedwig Ehrlich eingerichteten Stiftung ist der Bundespräsident, der auch die gewählten Mitglieder des Stiftungsrats und des Kuratoriums beruft. Der Vorsitzende der Vereinigung von Freunden und Förderern ist gleichzeitig Vorsitzender des Stiftungsrats der Paul Ehrlich-Stiftung. Dieses Gremium, dem 12 national und international renommierte Wissenschaftler aus vier Ländern angehören, entscheidet über die Auswahl der Preisträger. Der Präsident der Johann Wolfgang Goethe-Universität ist qua Amt Mitglied des Kuratoriums der Paul Ehrlich-Stiftung. Finanziert wird der Preis je zur Hälfte durch zweckgebundene Spenden von Unternehmen und dem Bundesgesundheitsministerium.

Die Autorin

Dr. Monika Mölders, 40, ist Pressesprecherin der Paul Ehrlich-Stiftung. Bis April 2005 war die Biologin als Referentin für Wissenschaftskommunikation an der Universität Frankfurt tätig, auch als Redakteurin dieses Wissenschaftsmagazins. Seit Mai 2005 ist sie Pressesprecherin von Roche Diagnostics, Mannheim.

Mitte zerschnitten und damit unbrauchbar gemacht. Das von dieser Boten-RNA kodierte Protein kann dadurch nicht mehr gebildet werden. Passt die gefangene Boten-RNA nur teilweise zur Sequenz der im RISC eingebundenen siRNA, hält RISC die Boten-RNA lediglich fest. Dadurch bleiben die Ribosomen bei der Proteinsynthese auf der Boten-RNA stecken und bilden ebenfalls kein funktionierendes Protein. Je nach siRNA kann demnach die Proteinsynthese bestimmter Gene komplett ausgeschaltet werden. Dies gilt auch für siRNAs, die von außen in die Zelle eingebracht werden.

»Und hierin liegt das große Potenzi-

al der RNA-Interferenz für die medizinische Anwendung«, erläutert Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein, Leiter des Instituts für Klinische und Molekulare Virologie der Universität Erlangen-Nürnberg und Mitglied des Paul Ehrlich-Stiftungsrats. »Denn durch die Synthese von bestimmten RNA-Doppelstrangkettchen kann man genau festlegen, welche Ziel-Boten-RNA zerstört werden soll.«

Therapeutisches Potenzial

So gelang es internationalen Forscherteams, durch Einschleusung definierter siRNA-Moleküle in Kulturen menschlicher Zellen die Ausbreitung von Viren, darunter Erre-

ger von Aids, Kinderlähmung und Hepatitis C, zumindest zeitweise zu unterbinden, indem sie die Produktion viraler Proteine hemmten, die für die Vermehrung der Krankheitserreger unentbehrlich sind. Doch noch ist der Weg bis zur therapeutischen Anwendung der RNA-Interferenz beim Menschen weit. Denn während sich der hemmende Effekt der siRNAs beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* und bei Pflanzen über den gesamten Organismus ausbreitet, ist dieser bei Säugern, also auch beim Menschen, lokal begrenzt. Wie sich siRNAs gezielt an den Wirkort bringen lassen, ist Gegenstand intensiver Forschung. ♦

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis für Ana Martin-Villalba



Ausgezeichnet mit dem Nachwuchspreis: Die Spanierin Ana Martin-Villalba, 34, studierte Medizin an der Universität Murcia, arbeitete dann am Universitäts-

krankenhaus Wien und setzte ihre Studien in Leeds im Rahmen des Erasmus-Programms fort. Während ihrer Promotion an der Universität Heidelberg war Ana Martin-Villalba Mitglied des Graduiertenkollegs »Molekulare und zelluläre Neurobiologie«. Nach der Promotion arbeitete sie zunächst als Assistenzärztin für Neurologie an der Universitätsklinik Heidelberg und dann als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Heidelberger Institut für Physiologie und Pathophysiologie. Seit 1999 ist die dreifache Mutter im Deutschen Krebsforschungszentrum in der Abteilung für Immunogenetik (Leitung Prof. Dr. Peter Kramer) tätig.

Die schwimmende Maus: Wird das CD 95-System einer querschnittsgelähmten Maus effektiv gehemmt, kann das Tier seine Hinterbeine nach zirka vier Wochen Behandlungsdauer wieder bewegen (im Bild). Eine unbehandelte Maus bleibt gelähmt.

Die Medizinerin Dr. Ana Martin-Villalba vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg wird mit dem erstmals vergebenen Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis ausgezeichnet. Sie erhält den mit 60 000 Euro dotierten Preis für ihre »grundlegenden und international viel beachteten Beiträge zur Rolle des CD95-Signalsystems für physiologische und pathophysiologische Prozesse im Nervensystem«, so die Begründung des Stiftungsrats der Paul Ehrlich-Stiftung. Unter anderem konnte Ana Martin-Villalba zeigen, dass die Blockade dieses Signalsystems bei Mäusen die Regeneration im Rückenmark nach einer Querschnittsverletzung mit großer Effizienz fördert.

Im Tierversuch bedeutete dies, dass querschnittsgelähmte Mäuse die Hinterbeine nach vier Wochen Behandlungsdauer wieder bewegen konnten, während unbehandelte Mäuse gelähmt blieben. Damit gelang Ana Martin-Villalba nicht nur die Aufklärung eines bedeutenden Signaltransduktionswegs. Ihre Entdeckung, dass dessen Stimulierung die Regeneration von geschädigtem Nervengewebe anregt, ist darüber hinaus von großem medizinischem Interesse – zum Beispiel für die Behandlung von Schlaganfallpatienten sowie Patienten mit Querschnittslähmungen. Voraussetzung für den Erfolg der Arbeiten war eine Kombination von Untersuchungen am Organismus und in Zellkultur sowie biochemischen und molekulargenetischen Analysen.

Der Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Nachwuchspreis wird von der Paul Ehrlich-Stiftung einmal jährlich an einen Nachwuchswissenschaftler/eine Nachwuchswissenschaftlerin verliehen, der/die an einer Forschungseinrichtung in Deutschland herausragende Leis-

tungen auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung erbracht hat. Das Preisgeld muss forschungsbezogen verwendet werden.

Vorschlagsberechtigt sind Hochschullehrer und Hochschullehrerinnen sowie leitende Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen von Forschungseinrichtungen in Deutschland. Die Nachwuchswissenschaftler dürfen das 40. Lebensjahr noch nicht vollendet haben. Die Auswahl der Preisträger erfolgt durch den Stiftungsrat auf Vorschlag einer Auswahlkommission, der acht deutsche Wissenschaftler angehören – unter ihnen auch der Vizepräsident der Universität Frankfurt, der Biologe Prof. Dr. Jürgen Bereiter-Hahn. Im Rahmen der ersten Ausscheidung stellten fünf Kandidatinnen und Kandidaten, die zuvor aus einem starken Bewerberfeld ausgewählt worden waren, ihre Forschungsergebnisse im Dezember 2005 im Frankfurter Georg-Speyer-Haus den Gutachtern vor. Die Jury kürte zum Abschluss Ana Martin-Villalba zur ersten Preisträgerin.

