

Kurzreferat

Prof. Dr. med. Gunther Hartmann, Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Bonn

CpG-DNA bis 3pRNA: Entwicklung therapeutischer Oligonukleotide für die Tumorthherapie

Gehalten am 8.2.2011 vor der Berliner Medizinischen Gesellschaft im Langenbeck-Vichow-Haus

Das wissenschaftliche Interesse von Herrn Hartmann richtet sich seit 1995 auf die molekularen Mechanismen, über die bakterielle und virale Nukleinsäuren von unserem Abwehrsystem erkannt werden. Auf diesem Gebiet ist Herr Hartmann international bekannt. Als DFG-Stipendiat im Labor von Arthur Krieg in den USA hat er 1999 das molekulare Muster (sog. CpG Motiv) identifiziert, über das mikrobielle DNA durch das humane Immunsystem erkannt wird (Erkennung von CpG-DNA über Toll-like Rezeptor 9, TLR9). Wieder zurück in Deutschland zeigten seine Arbeiten zum Wirkprinzip von CpG-Oligonukleotiden, dass neben der B-Zelle nur eine weitere Zelle, die sogenannte plasmazytoide dendritische Zelle, den verantwortlichen Rezeptor TLR9 exprimiert und die immunologische Wirkung bestimmt. CpG-DNA war der erste molekular definierte Stimulus zur Aktivierung dieser erst 1999 entdeckten plasmazytoiden dendritischen Zelle. Herr Hartmann hat die heute allgemein gültige Einteilung von CpG-Oligonukleotiden in CpG-Klassen etabliert (CpG-A, CpG-B und CpG-C). Es folgten zahlreiche Arbeiten über die molekularen Mechanismen und die immunologische Wirkung von CpG-Oligonukleotiden. Das von Herrn Hartmann erstpublizierte Oligonukleotid ODN 2006 (ProMune) wurde von Coley Pharmaceuticals klinisch weiterentwickelt und befindet sich derzeit in Phase III der klinischen Prüfung.

Mit der Immunerkennung von RNA eröffnete sich ein weiteres spannendes Forschungsgebiet. Im Jahr 2005 hat Hartmann's Gruppe eine aufsehenerregende Arbeit in Nature Medicine publiziert. In dieser wurde gezeigt, dass siRNA (short interfering RNA) über einen weiteren Toll-like Rezeptor, TLR7, sequenzabhängig erkannt wird, und diese Erkennung zu einer antiviralen Immunantwort mit Produktion von IFN-alpha führt. Diese Erkenntnisse haben das Gebiet der RNA-Interferenz nachhaltig beeinflusst. Darüberhinaus ermöglicht die Identifizierung von RNA-Motiven, die über TLR7 erkannt werden, die Entwicklung von immunstimulatorischen Oligonukleotiden mit neuen Wirkprofilen. In Kombination mit der Technologie der siRNA (gene silencing) eröffnet sich hier ein ganz neues Feld von Oligonukleotid-Therapeutika für die klinische Entwicklung.

Zwei Helicasen (RIG-I und MDA-5) sind für die Erkennung von viraler RNA im Zytosol (TLRs sind im Endosom) verantwortlich sind. Hartmann's Gruppe hat in der Zeitschrift Science die spezifische RNA-Struktur publiziert, die von RIG-I erkannt wird. Es handelt sich um eine Triphosphat-Gruppe am 5'-Ende der RNA. Damit hat Hartmann das seit Jahrzehnten bestehende Dogma der Typ I-IFN-Induktion durch virale lange Doppelstrang RNA (Proteinkinase R, PKR) grundlegend verändert und erweitert. Darüber hinaus gelang es Hartmann's Gruppe, mit Hilfe eines neuen synthetischen Verfahrens zur Herstellung von definierten 5'-Triphosphat-RNA-Molekülen die exakte Liganden-Struktur für RIG-I zu definieren (Immunity 2009), die Signalwege von RIG-I zu charakterisieren (Nature Immunology 2010 und Journal of Clinical Investigation 2009), sowie die Kristallstruktur der RIG-I-Ligand-Beziehung aufzuklären (Nature Structure and Molecular Biology 2010). Das Verständnis der tatsächlichen molekularen Vorgänge bei der Erkennung von Viren wird zweifelsohne in die Entwicklung innovativer Oligonukleotid-Therapeutika münden.