

Transporternukleinsäuren zur zellulären Einschleusung von Nukleinsäurewirkstoffen

Allgemeines

Neben dem Einfügen zusätzlicher genetischer Information in das Genom eines Organismus (Gentherapie) wird insbesondere in der Humanmedizin die Entwicklung von therapeutischen Oligonukleotiden vorangetrieben. Insbesondere dann, wenn Krankheitsbilder mit fehlgesteuerter, weit erhöhter Genexpression oder viraler Genexpression korreliert sind, können oligomere Nukleinsäure-Wirkstoffe erfolgreich als Therapeutikum angewandt werden. Die aussichtsreichsten Klassen oligomerer Nukleinsäure-Wirkstoffe schließen Antisense-Oligonukleotide, doppelsträngige RNA (siRNA) und Ribozyme ein.

Stand der Technik

Eines der weitgehend ungelösten, technischen Erfordernisse für die biologische Anwendung sowie die therapeutische Applikation von Nukleinsäurewirkstoffen ist die zelluläre Einschleusung. Es ist beispielsweise bekannt, dass Antisense-Oligonukleotide von Ziel-Zellen nur in geringem Maße oder nicht messbar spontan aufgenommen werden. Die Aufnahme kann teilweise dadurch verbessert werden, dass bestimmte Trägerstoffe, oft peptidische, lipidische oder kationische organische Substanzen, verwendet werden, die die zelluläre Aufnahme der Antisense-Oligonukleotide erhöhen und damit auch die Wirkung der applizierten Antisense-Oligonukleotide verbessern. In Säugetieren und beim Menschen erweisen sich solche Trägerstoffe oft als toxisch und daher nicht anwendbar. Daher besteht insbesondere für die klinische Anwendung von oligomeren Nukleinsäurewirkstoffen der Bedarf an geeigneten Verfahren für deren Einschleusung in Ziel-Zellen und Ziel-Gewebe.

Die Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine pharmazeutische Zubereitung zur Verbesserung der zellulären Aufnahme von Nukleinsäuren, insbesondere Nukleinsäurewirkstoffen.

Sie basiert auf dem neuen Erkenntnis, dass auf bestimmte Weise modifizierte Nukleinsäuren die zelluläre Aufnahme anderer Nukleinsäuren, insbesondere doppelsträngige RNA (siRNA), verbessern und somit als Transporternukleinsäuren agieren. Die zelluläre Aufnahme der Oligonukleotidwirkstoffe ist von der Konzentration und der Länge der Transporternukleinsäure abhängig, nicht jedoch von deren Sequenz. Abb. 1 illustriert die, durch die Co-Inkubation mit einer erfindungsgemäßen Transporternukleinsäure vermittelte 70-fache Steigerung der zellulären Aufnahme von siRNA.

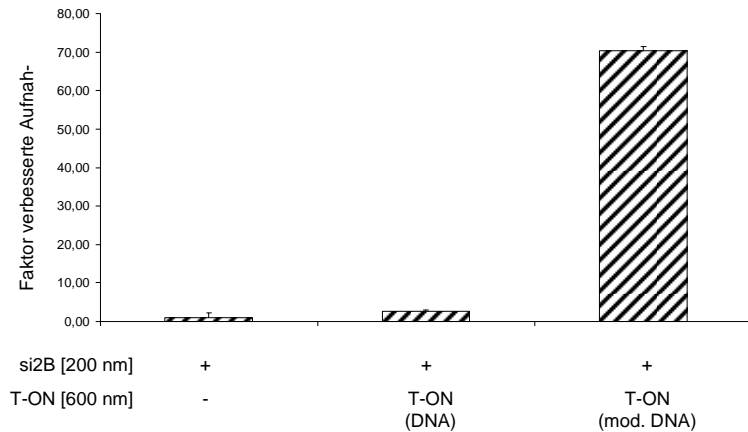


Abb. 1: Verbesserte zelluläre Aufnahme von siRNA in ECV-304-Zellen durch Co-Inkubation mit einer Transporternukleinsäure. si2B: siRNA, T-ON: Transporter-Oligodesoxyribonukleotid, T-ON (DNA): unmodifiziertes Transporter-Oligodesoxyribonukleotid (=neg. Kontrolle), T-ON (mod. DNA): erfindungsgemäßes modifiziertes Transporter-Oligodesoxyribonukleotid.

*Vorteil /
Marktpotenzial*

Die Modulation der Genexpression gewinnt in der Wissenschaft und der klinischen Medizin zusehends an Bedeutung. Die effektive Einschleusung von Nukleinsäuren ist hierbei von entscheidender Bedeutung. Trotz eines inzwischen breiten Spektrums an kommerziell verfügbaren Transfektionsreagenzien besteht daher ein verstärkter Bedarf an effizienten und insbesondere toxikologisch unbedenklichen Transfektionssystemen.

*Verwertungs-
konzept*

Es wird die Lizenzierung dieser Erfindung an ein Unternehmen angestrebt, das das beschriebene Verfahren zur Marktreife führt und den Vertrieb übernimmt. Auf Wunsch wird die PVA SH GmbH die Verwertung durch Kontaktvermittlung zum Erfinder und Finanzierung der Entwicklung eines molekularbiologischen-Muster-Kits auch weiterhin unterstützen.

Kontakt

PVA SH GmbH
 Dr. Alexandra Baumgartner
 Wissenschaftszentrum
 Fraunhoferstr. 13
 D-24118 Kiel

Tel. (0431) 800 99 37
 FAX (0431) 800 99 33
 E-Mail baumgartner@pva-sh.de