

## Pressemitteilung für Fachmedien

Workshop der Paul-Martini-Stiftung diskutiert Therapien der Zukunft

Oligonukleotide – neue Waffen gegen Krebs und Viren in der Erprobung

**Berlin, 14.06.03 (PMS). Oligonukleotide sind die neuesten Hoffnungsträger im Kampf gegen Krebs, Virusinfektionen und Entzündungskrankheiten. Denn diese Nachbildungen natürlicher DNA oder RNA greifen auf völlig neue Weise ins Krankheitsgeschehen ein. Dass einige von ihnen in klinischen Studien tatsächlich halten können, was die Laborversuche versprochen, belegten deutsche und internationale Experten am 14. und 15. Juni 2003 vor rund 100 Ärzten und Wissenschaftlern auf dem Workshop „Therapeutic oligonucleotides in drug development“ in Berlin. Veranstalter war die Paul-Martini-Stiftung, Berlin, die sich in der Förderung der klinischen Forschung in Deutschland engagiert.**

Wie heiß das noch junge Gebiet der Oligonukleotide ist, zeige die Würdigung einer neuen Klasse dieser Moleküle – der interferierenden Ribonukleinsäuren (RNAi) – als Entdeckung des Jahres 2002 durch die Zeitschrift „Science“. Das betonte der Münchner Professor Dr. Stefan Endres, Leiter des Organisationskomitees des Workshops. Bisher sei erst ein Oligonukleotid-Medikament zugelassen. Es wirke gegen Cytomegaloviren, die bei AIDS-Patienten die Netzhaut befallen. Zwei Medikamente gegen maligne Tumoren durchliefen derzeit fortgeschrittene klinische Tests der Phase III.

Die Referenten des Workshops berichteten von zahlreichen frühen klinischen Studien der Phase I und II, in denen andere Oligonukleotide mit zumeist ermutigenden Ergebnissen gegen maligne Myelome, Gliome, Leukämien und Lymphome, aber auch gegen Immunstörungen wie Asthma, Myasthenia gravis und andere Erkrankungen erprobt werden.

Oligonukleotide, so erläuterte Prof. Dr. Georg Sczakiel, Universität Lübeck, sind chemische Verbindungen, die der natürlichen RNA oder DNA nachempfunden sind. Meist sind sie einzelsträngig, rund 20 Basen lang und enthalten chemische Modifikationen, die sie stabiler als naturidentische Moleküle machen. Bei

therapeutischen Anwendungen werden sie ins Blut oder direkt ins therapeutische Zielgebiet, etwa einen Tumor, gespritzt, wo sie in die Zellen aufgenommen werden. Ihre Wirkung können sie dort auf zwei ganz unterschiedlichen Wegen entfalten, bei denen in jedem Fall ihre Sequenz eine entscheidende Rolle spielt:

Zum einen können sie sich als „Antisense-RNA“ mit einer zelleigenen messenger-RNA verbinden, deren Sequenz komplementär ist. Die hierdurch doppelsträngig gewordene messenger-RNA wird von der Zelle abgebaut, die sich damit der Möglichkeit beraubt, das von der messenger-RNA kodierte Protein zu bilden. Geeignete Oligonukleotide können so beispielsweise die Entstehung eines krankheitsrelevanten Proteins verhindern. Damit wirken sie früher als herkömmliche Medikamente, die erst an bereits gebildeten Molekülen ansetzen können.

Zum anderen können die Oligonukleotide typische Merkmale bakterieller bzw. viraler DNA imitieren. Dazu gehört insbesondere das häufige Auftreten der unmethylierten Basenfolge CG in bestimmten, CpG-Motiv genannten Sequenzen. Wie Prof. Dr. Stefan Endres und PD Dr. Gunther Hartmann, Universität München, berichteten, sorgen solche Oligonukleotide für eine starke Stimulation des Immunsystems, das sie als Anzeichen einer Infektion einstuft. Diese Stimulation lässt sich für die Tumorbekämpfung nutzen. Sie kann aber auch die Ansprechrate von Impfstoffen steigern, wie Dr. Christian Schetter von Coley Pharmaceutical Group Wellesley MA, Langenfeld, berichtete.

Obwohl der Natur nachempfunden, sind Oligonukleotide keine biotechnologischen, sondern chemische Wirkstoffe. Dr. Beate Greiner von Aventis, Frankfurt a.M., sowie Dr. Marc Lemaitre und Dr. Brian S. Sproat von den belgischen Unternehmen Eurogentec S.A. bzw. RNA-TEC NV erläuterten die Grundzüge und Probleme ihrer Synthese: Für ein Wirkstoffmolekül von 20 Basen Länge sind rund 100 chemischen Reaktionen erforderlich. Während Oligonukleotide der ersten Generation – darunter alle derzeit in Phase III untersuchten – weitgehend natürlichen Nukleinsäuren gleichen, sind die Moleküle der zweiten Generation dank chemischer Abwandlungen am Zucker-Phosphat-Rückgrat und an den Basen bei gleichem Bindungsvermögen erheblich widerstandsfähiger gegen raschen Abbau im Körper.

Wie Prof. Dr. Fritz Eckstein vom MPI für experimentelle Medizin, Göttingen abschließend betonte, müssen vor einer breiteren Anwendung der Oligonukleotide

noch mehrere Herausforderungen gemeistert werden. So erreichten bisher nur wenige der injizierten Wirkstoffmoleküle tatsächlich ihr intrazelluläres Ziel. Auch sei der Preis für Oligonukleotide aufgrund der komplizierten Herstellung immer noch außerordentlich hoch. Hier könne man jedoch auf die Findigkeit der Chemiker vertrauen, im Falle eines medizinischen Erfolgs dieser Wirkstoffklasse die Produktion zu optimieren und damit preiswerter zu machen.

### **Die Paul-Martini-Stiftung**

Die gemeinnützige Paul-Martini-Stiftung, Berlin, fördert die Arzneimittelforschung sowie die Forschung über Arzneimitteltherapie und intensiviert den wissenschaftlichen Dialog zu Fragen der Arzneimittelforschung und -entwicklung zwischen medizinischen Wissenschaftlern in Universitäten, Krankenhäusern, der forschenden pharmazeutischen Industrie und anderen Forschungseinrichtungen sowie Behörden.

Die Stiftung wurde 1966 von den in der medizinisch-pharmazeutischen Studiengesellschaft zusammengeschlossenen sieben deutschen Pharmaunternehmen gegründet. 1994 übernahm der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA), Berlin, mit seinen derzeit 44 Mitgliedsunternehmen die Trägerschaft.

Die Stiftung ist benannt nach dem herausragenden Bonner Wissenschaftler und Arzt Professor Paul Martini, in Würdigung seiner besonderen Verdienste um die Förderung und Weiterentwicklung der klinisch-therapeutischen Forschung, die er mit seiner 1932 veröffentlichten „Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung“ über Jahrzehnte wesentlich geprägt hat. Nach ihm ist auch der jährlich von der Stiftung verliehene, mit 25 000 Euro dotierte Preis für herausragende klinische Forschung benannt.

Ihr Kontakt:  
Paul-Martini-Stiftung  
Dr. Rolf Hömke  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin  
Telefon +49. 30. 20 60 42 04  
Telefax +49. 30. 20 60 42 09  
E-Mail [rolf.hoemke@paul-martini-stiftung.de](mailto:rolf.hoemke@paul-martini-stiftung.de)  
<http://www.paul-martini-stiftung.de>