

Projekt

„Eine translationelle Perspektive für immunstimulatorische RNA-Oligonukleotide zur Therapie des Kolonkarzinoms: Optimierung der Delivery-Technologie“

Projektleitung

PD Dr. med. Dr. rer.nat. Carole Bourquin

Prof. Dr. med. Stefan Endres

Klinikum der Universität München

Klinische Pharmakologie

Ziemssenstraße 1

80336 München

Tel: 0 89 / 51 60 – 7301

Fax: 0 89 / 51 60 – 7330

endres@lmu.de

carole.bourquin@med.uni-

muenchen.de

www.klin-pharm.de



Projektfortschritt 2011

Die Entdeckung, dass synthetische DNA und RNA Oligonukleotide für eine effiziente Aktivierung des Immunsystems genutzt werden können, war ein bedeutender Durchbruch für die Immunologie. Speziell entwickelte Oligonukleotide, die bestimmte molekulare Muster enthalten und deshalb durch unser angeborenes Immunsystem erkannt werden können, erschließen nun eine neue pharmakologische Substanzklasse in der Krebs-Immuntherapie. Eine wichtige Voraussetzung für die klinische Anwendung immunstimulatorischer RNA Oligonukleotide ist die Entwicklung sicherer und effizienter Trägersysteme. Denn die fragile RNA muss vor Abbau geschützt und gezielt in bestimmte intrazelluläre Kompartimente von Tumor- und Immunzellen transportiert werden.

In diesem Projekt haben wir die Trägertechnologie immunstimulatorischer RNA für die Anwendung in der Tumorthherapie optimiert. Auf Basis von Gelatine entwickelte Nanopartikel zur Stabilisierung der RNA erwiesen sich als effizientes Mittel bei der in vivo Anwendung von Oligonukleotiden zur Induktion einer komplexen Immunantwort. Wir konnten zeigen, dass bestimmte RNA Sequenzen eine Stimulation von zytotoxischen T-Zellen und natürlichen Killer-Zellen bewirken sowie die Suppressivität regulatorischer T-Zellen reduzieren kann. Diese vielschichtige Aktivierung des Immunsystems ließ sich in eine erfolgreiche Behandlung verschiedener Tumormodellen umsetzen. Klinische Studien solcher Immuntherapien am Menschen haben jedoch gezeigt, dass eine systemische Immunaktivierung Therapie-limitierende Nebenwirkungen hervorrufen kann. Eine Hürde für die klinische Anwendung immunstimulatorischer RNA Oligonukleotide ist deshalb die Entwicklung zielgerichteter Therapietechnologien, um die starke Immunaktivierung durch RNA auf das Tumorgewebe zu konzentrieren.

April 2011