RNA-Interference

Ein Paradigmenwechsel in der Therapie von schwerwiegenden Erkrankungen

München (8. August 2017) - Substanzen, die auf neuen Wirkmechanismen basieren, können die Behandlung von Erkrankungen tiefgreifend verändern. Das junge Unternehmen Alnylam® Pharmaceuticals hat es sich zum Ziel gesetzt, insbesondere für komplexe und schwer therapierbare Krankheitsbilder sowie für seltene Erkrankungen, bei denen bis dato keine zufriedenstellenden Therapieoptionen existieren, neue Wirkstoffe zu entwickeln, die das Potenzial besitzen, das Leben der Patienten nachhaltig zu verbessern.

Der Schlüssel zu diesem ehrgeizigen Vorhaben liegt in der Nutzbarmachung eines innovativen Wirkprinzips, dessen Entdeckung im Jahr 2006 mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet wurde.1 der RNA-Interferenz (RNAi). Doch wie funktioniert RNAi und welches Potenzial hat diese Technologie in der Klinik? Anlässlich des International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Kongresses 2017 in Berlin wurde diese Frage anhand von experimentellen Studiendaten und persönlichen Erfahrungen im Rahmen von klinischen Studien von Prof. Andreas Tiede, Hannover und Prof. Hartmut Schmidt, Münster – zusammen mit RNA-Experten des Unternehmens – intensiv diskutiert. Im Vordergrund standen dabei das Potenzial der Technologie und ihr Stellenwert für die Therapie bei Hämophilie und Transthyretin Amyloidose. Darüber hinaus wurden auch die Perspektiven für weitere Erkrankungen beleuchtet, bei denen ein hoher Bedarf an neuen Behandlungsoptionen besteht.

RNA – Transienter Träger von Erbinformationen2

RNA erfüllt in Zellen eine wichtige Rolle in der Übersetzung genetischer Informationen in Proteine. Im Vorfeld der Proteinbiosynthese wird im ersten Schritt das Gen auf der DNA im Zellkern in Boten-RNA (messenger/mRNA) übersetzt. Nach Modifikationen gelangt die mRNA anschließend ins Zytoplasma, wo sie als Matrize für die Proteinbildung dient. Somit erfüllt mRNA als transienter Träger der Erbinformation eine zentrale Rolle.

Abbildung 1: Im Vorfeld der Proteinbiosynthese werden in der DNA kodierte Erbinformationen in mRNA übersetzt, die als Matrize zur Proteinbiosynthese fungiert. Quelle: Alnylam® Germany GmbH.

Das Wirkprinzip der RNA-Interference3,4: Gezielte Stillegung der Genexpression, ohne Eingriff in das Erbgut

Eigene einzelsträngige mRNA ist für den Stoffwechsel der Zelle entscheidend; fremde Doppel-strang(ds)-RNA – zumeist von Viren eingeschleust – führt hingegen zur Aktivierung des zellulären RNAi-Mechanismus, erklärte Dr. Martin Maier, Cambridge (USA).

Gelangt kurze dsRNA (19-21 Basenpaare; sogenannte small interfering RNA, siRNA) ins Zytoplasma, so bindet diese im ersten Schritt an den RNA-induced Silencing Complex (RISC). Daraufhin wird der kodierende Strang der siRNA entfernt, so dass der codogene Strang an RISC gebunden zurückbleibt. Bindet nun Ziel-RNA über die vollständige Länge an den Komplementär-strang, kommt es zur Spaltung der Ziel-RNA durch RISC. Dieser Abbau verhindert die Übersetzung ihrer Information in Proteine. Die Nutzung dieses Prinzips durch das Einbringen von maßgeschneiderter siRNA erlaubt so die gezielte Stillegung jeglicher Gene auf RNA-Ebene. Damit ist der Effekt dieser Technologie transient und genau steuerbar ohne in das Erbgut der Zelle einzugreifen.

Abbildung 2: Wirkmechanismus der RNA-Interference. Extrazelluläre doppelsträngige RNA gelangt ins Zellinnere. Dort dissoziiert diese in Einzelstrang siRNA, die an den Protein-Komplex RISC bindet. Erkennt dieser Verbund aus siRNA und RISC nun mRNA, die komplementäre Abschnitte zur siRNA besitzt; so kommt es zum RISC-vermittelten Abbau der mRNA. Quelle: Alnylam® Germany GmbH.

Von der Entdeckung zum Wirkstoff

Die Entdeckung der RNAi erhielt im Jahr 2002 die Auszeichnung „Science Breakthrough of the Year".5 bereits vier Jahre später verlieh die königlich schwedische Akademie der Wissenschaften den beteiligten Forschern dafür den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin1 – ein deutlicher Beweis, welch immenses Potenzial der Technologie seinerzeit bereits zugeschrieben wurde, so Dr. Maier. Das biologische Prinzip der RNAi ist Basis der Wirkstoffe von Alnylam®, betonte Dr. Pushkal Garg, Cambridge (USA). Substanzen, die sich derzeit in klinischen Studien befinden, zielen alle auf die Leber als Wirkungsort ab.4 Die organspezifische Wirksamkeit der Stoffe wird durch ein ausgeklügeltes Träger-System erreicht.4 Formulierungen der ersten Generation umfassen Nanopartikel, in denen die siRNA von einer Lipidhülle umgeben sind.4 Derartige Wirkstoffe werden intravenös (i.v.) verabreicht.4 Mit der Entwicklung von GalNAc-Konjugaten konnte Alnylam® die bestehende hochspezifische Leberaufnahme zudem mit einer subkutanen (s.c.) Applikation kombinieren.4

Umfangreiches Entwicklungsprogramm für unterschiedliche Indikationen4

Neben der einfacheren s.c. Applikation zeichnen sich die Wirkstoffe in experimentellen klinischen Studien durch ihre Wirksamkeitsraten aus, die anhand der Stillegung des Genprodukts gemessen werden (sogenannte Knockdown-Raten). Diese Knockdown-Raten betragen zwischen 80 und 99%, so Dr. Garg. Die Stillegung bleibt über einen längeren Zeitraum erhalten und ist keinen Wirkstoff-schwankungen unterworfen. Der Grund dafür ist, dass der siRNA-RISC-Verbund über einen längeren Zeitraum in der Zelle aktiv ist. Dies reduziert die Frequenz der Substanzgabe erheblich.

So können RNAi-basierte Therapeutika einmal pro Monat bis hin zu einmal pro Halbjahr verabreicht werden. Dies kann entscheidend zur verbesserten Therapieadhärenz seitens des Patienten beitragen. Zudem sind die meisten siRNA-Therapeutika bei Raumtemperatur lagerfähig – ein wichtiger Aspekt, welcher die Verwendung der Technologie auch in weniger entwickelten Regionen ermöglicht bzw. erleichtert.

Aktuell befinden sich mehrere Substanzen in fortgeschrittenen klinischen Prüfungsstadien,
unter anderem zur Therapie der Hämophilie, der Hypercholesterinämie, der Porphyrie sowie der Transthyretin Amyloidose. Das Unternehmen Alnylam® rechnet ab dem Jahr 2018 mit drei Marktzu-lassungen – jeweils eine pro Jahr.

Therapeutischer Bedarf bei Hämophilie

Die Hämophilie A ist durch einen Mangel an Faktor VIII, die Hämophilie B durch einen Mangel an Faktor IX gekennzeichnet, erklärte Prof. Andreas Tiede, Hannover. Beide Faktoren unterstützen die Bildung von Thrombin (Faktor IIa) aus Prothrombin.6,7 Thrombin ist zentraler Faktor in der Gerinnungskaskade und katalysiert die Thrombusbildung durch Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin;7 es kann wiederum selbst durch Anti-Thrombin inaktiviert werden.8 Hämophilie-Patienten weisen infolge ihres jeweiligen Faktor-Mangels eine reduzierte Thrombinbildung auf, was in einer Störung der Blutgerinnung resultiert.6-8 Herkömmliche Therapiestrategien umfassen in erster Linie die Substitution von Faktor VIII oder IX.9 Dies ist jedoch mit hohem Aufwand und in der Regel häufiger intravenöser Applikation verbunden, die von den Patienten erlernt werden müsse, so
Prof. Tiede. Die geringe Halbwertszeit führe zudem zu Schwankungen des jeweiligen Faktor-spiegels im Körper – mit dem Ergebnis, dass der Faktor bei prophylaktischer Gabe – heute der Therapiestandard – etwa alle zwei Tage gespritzt werden müsse.

Von besonderer klinischer Bedeutung ist darüber hinaus die Bildung von Antikörpern (sogenannte Hemmkörper) gegen den verabreichten Faktor, eine schwere Komplikation, die sich bei etwa 30% der Hämophilie-A-Patienten im Therapieverlauf einstellt.10 Bei dieser Patientengruppe besteht ein besonders hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen.

RNAi bei Hämophilie: aktuelle Daten zu Fitusiran

Eine mögliche neue Behandlungsperspektive bietet Fitusiran, ein gegen Anti-Thrombin gerichteter experimenteller Wirkstoff.4 Im Gegensatz zur Faktor-Supplementierung wirkt Fitusiran direkt auf die Thrombinbildung, indem es dessen Konzentration durch die genetische Stillegung seines Inhibitors und Gegenspielers Anti-Thrombin erhöht.4

Aktuelle Daten einer Phase-II-Studie, die im New England Journal of Medicine (NEJM) publiziert wurden, unterstreichen das Potenzial von Fitusiran in der Therapie der Hämophilie A bzw. B, sowohl bei Patienten mit und ohne Hemmkörpern. In der Studie erzielten Patienten unter monatlicher Fitusiran-Gabe eine anhaltende Reduktion der Anti-Thrombin-Konzentration von über 80%, wobei der Effekt über den Beobachtungszeitraum von einem Jahr anhielt.11 Damit einher ging eine Erholung der Thrombinbildung. So erzielte die Mehrzahl der Studienteilnehmer nach zweimaliger monatlicher Fitusiran-Gabe Thrombinspiegel, die nahezu im Normbereich gesunder Erwachsener lagen.11

Häufigste Unerwünschte Ereignisse (UE) waren in der Studie der Anstieg von Leberwerten.11
Dies wurde jedoch nur bei Hämophilie-Patienten beobachtet, die bereits vor Einschluss in die Studie mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert waren. Ein Patient mit einer Vorgeschichte epileptischer Anfälle beendete die Studie aufgrund eines weiteren Anfalls vorzeitig.11 Häufige UE waren Rötungen an der Injektionsstelle.11 Prof. Tiede betonte, dass in der Studie keine Antikörper gegen den Wirkstoff beobachtet wurden.

Hinsichtlich der Blutungsraten zeigten sich unter Therapie mit Fitusiran insbesondere bei Patienten mit Hemmkörpern deutliche Verbesserungen. Vor Studienbeginn wies diese Patientengruppe eine mediane jährliche Blutungsrate von 38 auf.11 Unter Fitusiran lag dieser Wert bei 0, ein dramatischer positiver Effekt, so Prof. Tiede. Zudem sei Fitusiran in der Behandlung der Hämophilie besonders gut steuerbar, da der Knockdown von Anti-Thrombin durch Gabe von Anti-Thrombinkonzentraten kurzfristig reversibel sei, resümierte der Hämophilie-Experte.

RNAi in der Behandlung der Transthyretin Amyloidose (ATTR): Partisiran als neue Therapieoption?

Bei der Transthyretin Amyloidose kommt es infolge einer Ansammlung fehlgefalteter Amyloid-Proteine (als sogenannte Amyloidfibrillen) zu deren Ablagerung in Organen und Geweben, so Prof. Schmidt, Münster. Häufig steht das Transthyretin (TTR)-Protein im Mittelpunkt dieser patho-logischen Veränderungen; diese Manifestation wird als ATTR-Amyloidose bezeichnet.12 Folge sind je nach betroffenem Organ unter anderem Neuropathien motorischer oder sensorischer Natur sowie Kardiomyopathien, die progredient verlaufen und vielfach tödlich enden.12 Die aktuellen Therapie-optionen bei ATTR-Amyloidose sind äußerst begrenzt und der Weg bis zur Diagnose der Erkrankung beträgt meist zwischen zwei bis sechs Jahren, erläuterte Prof. Schmidt. Dies hänge insbesondere mit der relativ geringen Bekanntheit der Erkrankung zusammen. Deshalb sollte der Kardiologe bei Patienten mit Herzsymptomen und begleitender peripherer Polyneuropathie ebenso an eine ATTR-Amyloidose denken, wie dies der Nervenarzt bei neurologischen Komplikationen und kardialer Symptomatik tun sollte, so die Empfehlung des ATTR-Spezialisten Prof. Schmidt.

In der Behandlung der ATTR-Amyloidose liegen klinische Erfahrungen mit dem RNAi-Therapeutikum Partisiran vor. In den aktuellen Daten der Phase-II-Studie führte die Gabe von Partisiran zu mittleren Knockdown-Raten von über 80%.4 Zudem verbesserten sich neurologische Scores unter der Therapie bei der Mehrheit der Patienten.4 Dies bedeute seit langem einen großen Fortschritt in der Behandlung der Erkrankung, unterstrich Prof. Schmidt. Bei ATTR-Amyloidose stellt Partisiran eine mögliche neue Therapieoption dar, die von den Patienten und ihren Angehörigen bereits nachdrücklich angefragt wird, so Prof. Schmidt. Umfassende Daten werden im September 2017 erwartet. Dann werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie zu Partisiran bei ATTR-Amyloidose präsentiert, schloss der Hepatologe.

Download

Backgrounder_RNAi.pdf (1.65 MB)
Backgrounder_Hämophilie_Fitusiran.pdf (1.52 MB)
Backgrounder_Amyloidose.pdf (1.52 MB)

Referenzen

1. Nobelprize.org. Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006. Online verfügbar unter: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/ – Letzter Zugriff am 04.08.2017.
2. Nature Education. Ribosomes, Transcription, and Translation. Online verfügbar unter: https://www.nature.com/scitable/topicpage/ribosomes-transcription-and-translation-14122669 . Letzter Zugriff am 04.08.2017.

Phoca PDF

3. University of Massachusetts Medical School. How RNAi Works. Online verfügbar unter: http://www.umassmed.edu/sbl/biology/how-rnai-works/

- Letzter Zugriff am 04.08.2017.

4. Alnylamill Pharmaceuticals. Data on File.

5. Sciencemag.org. Science Breakthrough of the Year 2002. Online verfügbar unter: http://www.sciencemag.org/news/2002/12/breakthrough-year-small-rnas

- Letzter Zugriff am 04.08.2017.

6. Hemophilia Foundation. What is Hemophilia. Online verfügbar unter:

https://www.hemophilia.org/Bleeding-Disorders

- Letzter Zugriff am 04.08.2017.

7. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system.

Indian J Anaesth 2014; 58(5):515-523.

8. Patnaik MM, Moll S. Inherited antithrombin deficiency: a review. Haemophilia 2008; 14(6):1229-1239.

9. NIH. How is Hemophilia Treated. Online verfügbar unter:

https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia/treatment

- Letzter Zugriff am 04.08.2017.

10. Hemophilia Federation of America. Inhibitors. Online verfügbar unter: https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/hemophilia/treatment

- Letzter Zugriff am 04.08.2017.

11. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P et al. Targeting Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. NEJM 2017; doi: 10.2064/NEWJMea1616569.

12. National Amyloidosis Centre (UK). What is Amyloidosis. Online verfügbar unter: http://www.amyloidosis.org.uk/introduction-to-ath-amyloidosis/

- Letzter Zugriff am 04.08.2017.

Quelle: Alnylam, 22.08.2017 (IB).

Phoca PDF