

Gensuppression – Ein Forschungsansatz in der Molekularbiologischen Grundlagenforschung

In der molekularbiologischen Forschung werden medizinische Fragestellungen meist über die funktionelle Untersuchung relevanter Proteine beantwortet - in diesem Zusammenhang haben sich verschiedene Untersuchungsstrategien entwickelt und schließlich etabliert.

Eine häufig angewandte Möglichkeit der funktionellen Untersuchung stellt das gezielte Ausschalten (Knockout) oder die gezielte Reduktion (knock-down) des entsprechenden Proteins dar – folglich wird der Funktionsverlust des Proteins von Interesse (Target-Protein) induziert. Der große Vorteil dieser Methoden liegt darin, dass sich über den Knockout resp. den Knock-down des Proteins Rückschlüsse über dessen eigentliche Funktion innerhalb eines Signalweges ableiten lassen. Typischer Weise erfolgt der Eingriff nicht auf der Ebene der Proteine, sondern vielmehr auf den Ebenen der DNA und RNA. Der vollständige Funktionsverlust eines Proteins kann nur erreicht werden, wenn bereits in der DNA entsprechende Modifikationen des Zielgens (Target-Gen) vorgenommen werden; in diesem Zusammenhang hat sich lediglich die sog. Knockout-Technologie durchgesetzt. Dem gegenüber stehen Techniken, die lediglich einen knock-down des Target-Proteins nach sich ziehen; sie werden unter dem Begriff Antisense-Technologien und RNA-Interferenz (RNAi) zusammengefasst. Der Eingriff erfolgt dabei auf post-transkriptioneller Ebene. Durch das Blockieren oder Degradieren der entsprechenden messenger RNA (mRNA) wird die Translation des Target-Proteins stark vermindert oder gar verhindert.

Die Wahl einer geeigneten Technik und Strategie ist zum einen von den technischen Möglichkeiten, dem zeitlichen Rahmen und finanziellen Bedingungen, als auch zum anderen von dem entsprechenden Target-Gen resp. Target-Protein und natürlich der primären wissenschaftlichen Fragestellung abhängig. Liegt das primäre Ziel beispielsweise darin begründet, die prinzipielle Funktion eines Proteins innerhalb eines Organismus aufzuklären, bietet sich die Knockout-Technologie an. Liegt die primäre Fragestellung hingegen darin begründet, die Konzentration eines Target-Proteins innerhalb einer Zelle zu reduzieren, bietet sich die Antisense-Technologie bzw. RNAi an. Somit finden beide Techniken in der *in vivo* Untersuchung Anwendung und unterscheiden sich letztendlich nur bezüglich der Ebene (Zelle, Gewebe, Organismus) des Eingriffs. Bei der *in vitro* Untersuchung auf zellulärer Ebene resp. an Geweben ist jedoch stets zu berücksichtigen, dass resultierende Zusammenhänge nicht zwingend mit den im Organismus stattfindenden Reaktionskaskaden vergleichbar sind.