

**Spezielle sensorische Nukleinsäuren zur
Diagnose, Prophylaxe und Behandlung viraler
Erkrankungen**

Spezielle sensorische Nukleinsäuren zur Diagnose, Prophylaxe und Behandlung viraler Erkrankungen

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung nimmt ausdrücklich Bezug auf die deutschen Patentan-
5 meldungen 10 2021 001 841.9 und 10 2021 002 567.9 und schließt deren Offenbarungsgel-
halt vollumfänglich ein.

Es besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf an einer Entwicklungsstrategie für
Therapeutika für emergente Krankheiten, die es erlaubt, ausreichend schnell eine Behand-
lung für jedwede (bekannte oder) neu identifizierte Viruserkrankung zu schaffen, um sie zu
10 heilen oder zu lindern, die Symptome zu reduzieren, das Überleben zu verlängern oder
wahrscheinlicher zu machen, bleibende Schäden zu vermeiden oder zu verringern
und/oder die Ausbreitung einer neuartigen Krankheit zu reduzieren, anstatt gesunde Indi-
viduen vor einer Infektion bzw. dem Ausbruch einer Krankheit nach einer Infektion zu
schützen zu versuchen. Die beschriebene Erfindung erfüllt diese Aufgabe durch eine funkti-
15 onell zweiteilige Nukleinsäure, die einen Effektor und einen molekularen Kontrollschalter
für denselben umfasst, wobei der Kontrollschalter die unabhängige Anwesenheit „malig-
ner Information“, insbesondere spezifischer viraler oder neoplastischer Elemente innerhalb
der Zelle erfordert, um den Effektor in seine wirksame Form zu bringen. Damit ist sicherge-
stellt, dass die Nukleinsäure – die „sensorische Nukleinsäure“ – in gesunden Zellen keine
20 schädlichen Wirkungen entfalten kann, was den therapeutischen Index stark erhöht und
grundsätzlich den Einsatz von aggressiveren Effektoren erlaubt. Dementsprechend betrifft
die vorgestellte Erfindung eine Substanz zur Behandlung eines medizinischen Zustands, der
die Expression eines nicht-physiologischen Proteins umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass
die Substanz eine Nukleinsäure umfasst, die mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst,
25 die mit einem nicht-physiologisch exprimierten Protein interagiert, um die Replikation
und/oder Expression von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, deren Replikation
und/oder Expression der Manifestation des medizinischen Zustands entgegenwirkt
und/oder zum Zweck der Diagnose des medizinischen Zustands oder Identifikation seines
Erregers leicht messbar ist.

Eine Aufgabe der nun vorliegenden Erfindung besteht in der Anwendung des oben zusammengefassten erfinderischen Gehalts von DE 10 2021 001 841.9 – der „parasitischen Expression“ nur in Gegenwart eines Virus, eines Viroids oder einer genetischen Entartung – auf weitere Aspekte durch Vermittlung von Resistenz eines nichtmenschlichen Organismus, vorzugsweise eines Nutztiers oder einer agri- oder hortikulturell genutzten Pflanze, gegen einen bestimmten Krankheitserreger, insbesondere einen viralen Krankheitserreger.

Die vorliegende Erfindung löst diese Aufgabe durch Bereitstellung eines Transgens in diesem nichtmenschlichen Organismus, welches eine Nukleinsäure vom oben genannten Typus umfasst, und betrifft mithin einen transgenen nichtmenschlichen Organismus, dadurch gekennzeichnet, dass das Transgen mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst, die mit einem nichtphysiologisch exprimierten Protein oder einer nichtphysiologisch gebildeten Nukleinsäure interagiert, um die Replikation und/oder Expression von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, deren Replikation und/oder Expression der Etablierung, Manifestation und/oder Ausbreitung des nichtphysiologischen Zustands entgegenwirkt, wobei es bevorzugt ist, dass die Kontrollsequenz (I) eine Replikationssequenz des Krankheitserregers, insbesondere die Sequenz, die von der RNA-Replikase eines RNA-Virus erkannt wird, umfasst, und die Effektorsequenz (II) eine gegen diesen Krankheitserreger wirksame Sequenz, vorzugsweise wie in DE 10 2021 001 841.9 beschrieben, umfasst, insbesondere eine Gegensinn-Sequenz zu einer genomischen Sequenz des Krankheitserregers, besonders bevorzugt eine Gegensinn-Sequenz, z.B. eine siRNA, zu einer ein anderes Protein als die Replikase codierenden viralen Sequenz.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist der Organismus eine Nutzpflanze, der nichtphysiologische Zustand eine Infektion mit einem RNA-Virus und die Kontrollsequenz eine Sequenz, die eine Erkennungssequenz für die Replikase des RNA-Virus umfasst.

In einer beispielhaften Ausführungsform ist der transgene Organismus eine Nutzpflanze aus der Gruppe der Zitrusfrüchte, z.B. eine Orangenpflanze, die Kontrollsequenz umfasst die von Vives et al. 2002 (*Virology* 295(2):328-336) beschriebene Hexanukleotidsequenz am 5'-Ende aller genomischen und subgenomischen RNAs des Citrivirus (auch Citrus Leaf Blotch Virus oder CLBV genannt), nämlich GAAAAG (SEQ ID No:1), und die Effektorsequenz umfasst eine Antisense-RNA, z.B. eine Gegensinnsequenz der gesamten codierenden Sequenz des Capsidproteins des Citrivirus, vorzugsweise der in GenBank: MH985704.1

eingetragenen, oder eine Gegensinnsequenz zu einem Teil, vorzugsweise zu einem 5'-terminalen Teil dieser Sequenz, bevorzugt eine Gegensinnsequenz mit einer Schmelztemperatur von mindestens 60 °C, z.B. GCCAAUAGUUGAUGGUUGUGGCAUUAUCGUUG-GUGAUUUUCAU (SEQ ID №:2), oder eine siRNA gegen das Capsidprotein des Citrivirus, wobei Methoden zur Bestimmung einer geeigneten siRNA-Sequenz aus dem Stand der Technik bekannt sind; siehe zu dieser Sequenz insbesondere Vives et al. 2008 (Molecular Plant Physiology 9(6), 787-797). Der Fachmann versteht, dass die Sequenz zwar in der RNA-Form angegeben ist, jedoch auch DNA-Formen derselben, z.B. eine doppelsträngige DNA, von welcher die aktive RNA transkribiert werden kann, erfindungsgemäß ist.

10 In einer besonderen Ausführungsform ist das Transgen nochmals zweigeteilt und umfasst zum einen eine antivirale, proapoptotische und/oder zytolytische Sequenz, z.B. die codierende Sequenz für eine unspezifische RNase, wobei die Expression oder Replikation dieser Sequenz, nachfolgend als Inhibitor bezeichnet, durch die Expression eines zweiten Gens gehemmt wird, welches den anderen Teil der relevanten Sequenz des Transgens bildet und ihrerseits unter der Kontrolle eines Promotorsystems steht, das von dem Pathogen herunterreguliert wird, so dass Präsenz des Pathogens zu Verlust der Inhibition der Expression oder Replikation der antiviralen, proapoptotischen und/oder zytolytischen Sequenz führt. Entsprechende antivirale, proapoptotische und/oder zytolytische Sequenzen, Inhibitoren und Promotoren sowie Verfahren zu ihrer Identifikation sind aus dem Stand der Technik bekannt; exemplarisch sei hierbei auf die dem Fachmann vertrauten Arbeiten zu durch Tetracyclin und durch Ecdyson kontrollierbarer Genexpression in eukaryontischen Zellen verwiesen. Der transgene Organismus ist also dadurch gekennzeichnet, dass das Transgen einen genetischen Inhibitor umfasst, dessen Bildung in der Gegenwart eines nichtphysiologisch exprimierten Proteins oder einer nichtphysiologisch gebildeten Nukleinsäure gehemmt wird, sowie eine antivirale, proapoptotische und/oder zytolytische Sequenz, deren Expression durch den genetischen Inhibitor gehemmt wird. Ohne Beschränkung durch oder auf die Theorie wird angenommen, dass ein solches Transgen sich in besonderem Maße zur Herstellung von Resistenz gegen Viroide eignet.

30 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung einer besonderen Ausführungsform des Offenbarungsgehalts von DE 10 2021 001 841.9, in

der eine Hemmung der Virusausbreitung innerhalb wie außerhalb eines befallenen Organismus unter Maximierung der Immunreaktion erreicht wird. Der Fachmann versteht, dass die bislang diskutierten antiviralen Effektoren das grundsätzliche Dilemma beinhalten, dass eine wirksame Blockade eines essentiellen Virusgens einerseits die Replikation des Virus unterdrückt, andererseits eben dadurch den eine Immunreaktion auslösenden Stimulus verringert.

Die vorliegende Erfindung löst diese Aufgabe einerseits durch Bereitstellung einer Effektorsequenz, die nicht gegen die Expression eines von dem Pathogen selber codierten Genprodukts gerichtet ist, sondern gegen die Expression eines von dem Wirtsorganismus codierten und mithin physiologisch vorliegenden Genprodukts, das jedoch von dem Virus zur Ausbildung seiner reifen und infektiösen Form benötigt wird. Der Fachmann erkennt hierbei, dass aufgrund des erfindungsgemäßen Mechanismus, welcher dafür sorgt, dass die Effektorsequenz nur in Gegenwart des Pathogens aktiv wird, auch für die Wirtszelle selber essentielle Gene inaktiviert werden dürfen; sonderlich bei aggressiven Viren kann ein solcher Kollateralschaden sogar ein erwünschter stützender Effekt sein – es sei betont, dass dieses Konzept für alle erfindungsgemäßen Nukleinsäuren und ihre Anwendungen gilt. Mithin betrifft die Erfindung auch eine Substanz zur Diagnose, Prophylaxe oder Behandlung einer Virus- oder Viroidinfektion, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie eine Nukleinsäure umfasst, die mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst, die mit einem viral oder viroidal exprimierten Protein oder einer viral oder viroidal gebildeten Nukleinsäure interagiert, um die Replikation und/oder Expression von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, deren Replikation und/oder Expression der Expression eines zellulären Genprodukts entgegenwirkt, das für den Gang der Virus- oder Viroidinfektion von Bedeutung ist.

In einer beispielhaften Ausführungsform umfasst die Effektorsequenz die von der Replikase des Covid-19-Virus erkannte Sequenz und die Effektorsequenz eine siRNA gegen Furin.

Die vorliegende Erfindung löst diese Aufgabe andererseits auch durch Bereitstellung eines Proteins, welches dergestalt in die Struktur der Wirtszellmembran eingreift, dass es die Virusfreisetzung aus infizierten Zellen stört, insbesondere bei membranumhüllten Viren, die die weite Mehrzahl der für eukaryontische Organismen pathogenen Viren bilden. Diese verlassen topologisch gesehen die intrazelluläre Phase nie, sondern schnüren

sich als Membranvesikel aus der Mutterzelle ab und dringen per Membranfusion in die Zielzelle ein. Da die selbstversiegelnde Struktur der Zellmembran („flüssiges Mosaik“) durch die Kombination aus hydrophobem Inneren und äußerem Membranpotential erreicht wird, finden sich in viralen Membranen und in Membranen virusinfizierter Zellen typischerweise Proteine, die dieses Potential herabsetzen, damit die Membran destabilisieren und nicht nur sowohl Abschnürung als auch Membranfusion, sondern auch die Bildung von Syncytien begünstigen, wiewohl dies in von Spezies zu Spezies unterschiedlichem Maß geschieht, etwa in solch starkem Maße, dass es namensgebend für das Virus war, beim Respiratory Syncytial Virus (HRSV), für das von Gagliardi et al. 2017 (Intervirology 60:56-60) vermutet wurde, dass es die Syncytienbildung – für die das Protein F des Virus genügt – nutzt, um seine Exposition gegenüber extrazellulären Teilen des Immunsystems zu minimieren.

Es existieren weiterhin Hinweise darauf, dass die auch als „Rafts“ bezeichneten flüssigkristallinen Bereiche in der ansonsten glasigen Zellmembran generell bei der Organisation transienter supermolekularer Strukturen eine Rolle spielen, indem sie Proteine, die interagieren sollen, in kleinen Oberflächenbereichen zusammendrängen. Dies wurde z.B. für die Bildung der sogenannten immunologischen Synapse demonstriert und für membranumhüllte Viren zumindest vermutet. Was membranständige Proteine betrifft, so zeigen sie, durch die Struktur der jeweiligen in die Membran eingetauchten oder sie durchquerenden Domäne bedingt, drei grundsätzlich mögliche Verhaltensweisen: Akkumulation in Rafts; Ausschluss aus Rafts; oder durch Ligandenbindung oder andere Signale variable Affinität zu Rafts. Es versteht sich, dass dieser Prozess in beiden Richtungen funktioniert und zur Akkumulation in Rafts neigende Proteine den Kristallisationsgrad in ihrer Umgebung erhöhen und umgekehrt, somit auch, dass Proteine mit variabler Affinität zu Rafts in Abhängigkeit der eingehenden Signale auch den Kristallisationsgrad der Membran variabel beeinflussen. Flankierend sei hier auf das APP (Amyloid Precursor Protein) hingewiesen, für das – während typische Transmembrandomänen α -Helices von 17 – 21 stark hydrophoben Aminosäuren (typischerweise reich an V, I, L und F) sind, die von kleinen Anzahlen stark hydrophiler Aminosäuren (typischerweise 2 – 4 R und K) flankiert werden – sich auch experimentell keine präzise Angabe über die Membraneinbettung machen lässt, sondern ein Bereich von etwa 30 Aminosäuren teilweise membraneingebettet erscheint, was sich zwanglos

dadurch erklären lässt, dass dieses Protein in der Membran vertikal beweglich ist und in Abhängigkeit von Interaktionen mit anderen Molekülen weiter C-terminal oder weiter N-terminal in der Membran positioniert ist, was wiederum die Vermutung nahelegt, dass dieses Protein Ligandenbindungen in Einflüsse auf den Kristallisationsgrad der Zellmembran umwandelt, welche wiederum andere Signalübertragungsprozesse beeinflussen. Auch die Wirkung von Cholesterin in beiden Richtungen – Hypercholesterinämie begünstigt entzündliche Prozesse und damit kardiovaskuläre Erkrankungen, starke Hypocholesterinämie prädestiniert für bestimmte Krebsformen – lässt sich hiermit in Einklang bringen, wenn man davon ausgeht, dass eine cholesterinreiche Membran bei gleichem Fluiditätsgrad einen höheren Kristallisationsgrad als eine an ungesättigten Fettsäuren reiche Membran hat und damit zu Hyperaktivität bestimmter Immunsystemkomponenten, eine stark cholesterinarme Membran hingegen zu Hypoaktivität und damit mangelnder Immunüberwachung führt.

Flaig 1997 (Promotionsschrift Medizin Heidelberg) wies darauf hin, dass der Zusammenbau fertiger Virionen ein räumlich, zeitlich und mengenmäßig fein abgestimmter Prozess ist, der so eingestellt ist, dass er einerseits aus den verfügbaren Ressourcen ein Maximum an Nachkommenviren bildet, andererseits ein Minimum an immunologischen Signalen generiert, wobei letzteres umso anspruchsvoller ist, als das Immunsystem verschiedene „Wahrnehmungsbereiche“ besitzt, z.B. die Präsenz viraler Peptide auf MHC-Molekülen mittels der T-Zellen und die Unterdrückung des MHC-Systems im Sinne des „missing self“ mittels der NK-Zellen detektiert, und ein Virus sich im „toten Winkel“ zwischen diesen Wahrnehmungsbereichen halten muss. Mithin ist zu erwarten, dass jede erhebliche Beeinflussung der Membran virusinfizierter Zellen für das Virus negativ ist. Es ergeben sich mithin zwei Aspekte, in denen entweder Steigerung oder Verringerung die reguläre Propagation des Virus stören kann, bis zu dem Punkt, dass es immunologisch sichtbar wird: Das Membranpotential und die Kristallinität. In beiden Fällen ist davon auszugehen, dass eine signifikante Veränderung zytotoxische und/oder organotoxische Wirkungen hat, weswegen eine Nutzung dieses Ansatzes an die erfindungsgemäßen sensorischen Nukleinsäuren gebunden ist, welche sicherstellen, dass die beabsichtigten Veränderungen nur – vermittelt der in 10 2021 001 841.9 und 10 2021 002 567.9 sowie der vorliegenden Anmeldung als Grundidee betrachteten „parasitären Expression“ – in virusinfizierten Zellen erfolgen.

Stabilisierung der Membran kann z.B. durch eine Effektorsequenz erreicht werden, die für ein Protein codiert, das in seiner reifen Form als Transmembranprotein vorliegt und eine typische Transmembrandomäne wie oben beschrieben besitzt, beidseitig flankiert von hydrophilen Resten und typischerweise überdies mit natürlichen Glykosylierungsstellen, z.B. ein Glycophorin (CD235/236). Destabilisierung der Membran kann durch ein fusogenes Protein begünstigt werden, z.B. das F-Protein von HRSV. Ohne Beschränkung durch oder auf die Theorie wird angenommen, dass Membranstabilisierung zu „Geburtsproblemen“ des Virus und damit zur Anreicherung viraler Komponenten in der Zelle über die immunologische Wahrnehmungsschwelle hinaus führen kann, während von weiterer Destabilisierung Verlust an Zell- und Virusmaterial, eventuell Zelltod und immunologische Wahrnehmbarkeit erwartet werden. Erhöhung und Senkung der Kristallinität können z.B. durch Effektorsequenzen erreicht werden, die die Transmembrandomänen von raftaffinen bzw. raft-abgewiesenen Proteinen umfassen, und in beiden Fällen ist eine Störung von Zusammenbau und Freisetzung der Nachkommenviren zu erwarten.

Die vorliegende Erfindung betrifft mithin auch eine Substanz zur Diagnose, Prophylaxe oder Behandlung einer Virus- oder Viroidinfektion, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Nukleinsäure umfasst, die mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst, die mit einem viral oder viroidal exprimierten Protein oder einer viral oder viroidal gebildeten Nukleinsäure interagiert, um die Replikation und/oder Expression von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, die die Stabilität und/oder den Kristallisationsgrad der Zellmembran beeinflusst.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass die Kürze der charakterisierten Replikaseerkennungs- und Verpackungssequenzen es für denkbar und eine einfache Monte-Carlo-Simulation es für wahrscheinlich erachten lässt, dass bei einer Infektion einer typischen eukaryontischen Zelle mit einem RNA-Virus einzelne physiologisch vorliegende Transkripte von der viralen Replikase ganz oder teilweise vervielfältigt werden, was zu einer entsprechenden Beeinflussung des Transkriptoms und Proteoms und auf diesem Weg zu weder direkt viral bedingten noch durch eine Immunreaktion gegen das Virus ausgelösten Sekundärschäden führt, und/oder physiologisch vorliegende Transkripte in Virushüllen verpackt und die beschriebenen Sekundäreffekte auf diese Weise größerflächig im Gewebe oder sogar im Organismus ausgebreitet werden. Erfindungsgemäße Effektorsequenzen

können auch Gegensinnsequenzen oder Antagonisten für solchermaßen „kollateral“ vielfältige zelluläre Sequenzen sein, um deren Wirkungen aufzuheben bzw. zu kompensieren. Verfahren zur Identifikation solchermaßen vielfältiger zellulärer Sequenzen, z.B. durch subtraktive Hybridisierung, sind aus dem Stand der Technik grundsätzlich bekannt; die deutsche Patentanmeldung 10 2021 001 841.9 beschreibt überdies Mittel zur einfachen Verifikation, dass in einer bestimmten Nukleotidsequenz tatsächlich eine durch eine virale Replikase erkannte Sequenz enthalten ist.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, ein Mittel bereitzustellen, um in einem infizierten Organismus die Viruslast zu senken und zugleich die immunologische Erkennung des Virus zu steigern.

Die vorliegende Erfindung löst diese Aufgabe für ein RNA-Virus mittels einer Substanz zur Diagnose, Prophylaxe oder Behandlung einer Infektion durch ein RNA-Virus, die dadurch gekennzeichnet ist, dass sie ein Liposom umfasst, welches eine Nukleinsäure umfasst, die mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst, die mit der Replikase des Virus interagiert, um die Replikation von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, deren Translation antigenpräsentierende Aktivitäten steigert; in einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Liposom eine oder mehrere RNAs, in denen sich jeweils stromaufwärts von Leserastern für die Zelloberflächenmoleküle B7.1, ICAM-1 und LFA-3 eine Erkennungssequenz für die Replikase befindet, insbesondere dergestalt, dass am 5'-Ende der RNA sich ein weiterer Leserahmen für ein irrelevantes Protein, z.B. ein Albumin oder Fluoreszenzprotein, befindet, gefolgt von den einzelnen Replikaseerkennungssequenz-Leserahmen-Paaren. Besonders bevorzugt ist es, wenn das Liposom außerdem eine RNA mit einem Leserahmen mit antiviraler Aktivität, z.B. einer siRNA gegen ein virales Strukturprotein oder ein Protein, das das Virus zur Ausblendung der Immunabwehr nutzt, umfasst. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das Liposom zur Verlangsamung der Aufnahme durch das retikuloendotheliale System pegyliert, vorzugsweise geringgradig pegyliert; entsprechende Liposomen und Techniken zu ihrer Herstellung sind aus dem Stand der Technik bekannt (für eine Übersicht siehe Flaig 2001, Promotionsschrift Pharmazie Heidelberg). Insbesondere bei pegylierten Liposomen ist es bevorzugt, wenn ihre Lipidmembran zusätzlich ein Protein, das als Rezeptor für das RNA-Virus fungiert, z.B. ACE2 für das Covid-19-Vi-

rus, und/oder ein fusogenes Protein wie etwa das oben erwähnte Protein F des HRSV, umfasst. Ohne Beschränkung durch oder auf die Theorie wird angenommen, dass bei Virämie das Liposom früher oder später im retikoendothelialen System endet, nachdem es Gelegenheit hatte, mit Viruspartikeln in Kontakt zu kommen. Hatte das Liposom keinen Kontakt
5 mit Viruspartikeln, wird in den Zellen, mit denen es schließlich durch Membranfusion verschmilzt, lediglich eine geringe Menge des irrelevanten Proteins gebildet, ehe die im Liposom enthaltenen RNAs im Rahmen des natürlichen „Turnover“ abgebaut werden. Beim Kontakt mit Viruspartikeln jedoch verschmelzen deren Membranen mit der des Liposoms, so dass nun der riboproteinöse Kern des Virus im Inneren des Liposoms enthalten ist; wird
10 ein solches Liposom von einer Zelle des retikoendothelialen Systems oder einer anderen Zelle aufgenommen, so beginnt dort mit der Demontage des Viruskerns durch zelluläre Faktoren das infektiöse Geschehen, wie es bei einer direkten Infektion der Zielzelle erfolgen würde, jedoch in Gegenwart der im Liposom enthaltenen RNAs, die unter diesen und nur unter diesen Bedingungen „parasitisch“ von der Replikase des Virus vermehrt werden,
15 auf welche Weise die stromabwärts der Replikaseerkennungssequenzen befindlichen Leserahmen ihre antigenpräsentationsstimulierenden, antiviralen usw. Aktivitäten ausspielen können, so dass am Ende keine produktive Infektion resultiert, sondern vielmehr eine starke Präsentation viraler Antigene gegenüber dem Immunsystem.

Ansprüche

1. Transgener nichtmenschlicher Organismus, dadurch gekennzeichnet, dass das Transgen mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst, die mit einem nichtphysiologisch exprimierten Protein oder einer nichtphysiologisch gebildeten Nukleinsäure interagiert, um die Replikation und/oder Expression von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, deren Replikation und/oder Expression der Etablierung, Manifestation und/oder Ausbreitung des nichtphysiologischen Zustands entgegenwirkt.
2. Transgener nichtmenschlicher Organismus nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Organismus eine Nutzpflanze ist, der nichtphysiologische Zustand eine Infektion mit einem RNA-Virus ist und die Kontrollsequenz eine Erkennungssequenz für die Replikase des RNA-Virus umfasst.
3. Transgener nichtmenschlicher Organismus nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Organismus eine Orangenpflanze ist, die Kontrollsequenz die Nukleotidfolge GAAAAG (SEQ ID №:1) umfasst und die Effektorsequenz die Nukleotidfolge GCCA-AUAGUUGAUGGUUGUGGCAUUAUCGUUGGUGAUUUUCAU umfasst (SEQ ID №:2).
4. Transgener nichtmenschlicher Organismus nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Transgen einen genetischen Inhibitor umfasst, dessen Bildung in der Gegenwart eines nichtphysiologisch exprimierten Proteins oder einer nichtphysiologisch gebildeten Nukleinsäure gehemmt wird, sowie eine antivirale, proapoptotische und/oder zytolytische Sequenz, deren Expression durch den genetischen Inhibitor gehemmt wird.
5. Substanz zur Diagnose, Prophylaxe oder Behandlung einer Virus- oder Viroidinfektion, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Nukleinsäure umfasst, die mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst, die mit einem viral oder viroidal exprimierten Protein oder einer viral oder viroidal gebildeten Nukleinsäure interagiert, um die Replikation und/oder Expression von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, deren Replikation und/oder Expression der Expression eines zellulären Genprodukts entgegenwirkt, das für den Gang der Virus- oder Viroidinfektion von Bedeutung ist.

6. Substanz nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Effektorsequenz die von der Replikase des Covid-19-Virus erkannte Sequenz und die Effektorsequenz eine siRNA gegen Furin ist.
- 5 7. Substanz zur Diagnose, Prophylaxe oder Behandlung einer Virus- oder Viroidinfektion, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Nukleinsäure umfasst, die mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst, die mit einem viral oder viroidal exprimierten Protein oder einer viral oder viroidal gebildeten Nukleinsäure interagiert, um die Replikation und/oder Expression von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, die die Stabilität und/oder den Kristallisationsgrad der Zellmembran beeinflusst.
- 10 8. Substanz zur Diagnose, Prophylaxe oder Behandlung einer Infektion durch ein RNA-Virus, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Liposom umfasst, welches eine Nukleinsäure umfasst, die mindestens (I) eine Kontrollsequenz umfasst, die mit der Replikase des Virus interagiert, um die Replikation von (II) einer Effektorsequenz zu ermöglichen, deren Translation antigenpräsentierende Aktivitäten steigert.

15

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft, basierend auf DE 10 2021 001 841.9 und DE 10 2021 002 567.9, Nukleinsäuren zur Behandlung, Diagnose und einer viralen und/oder viroidalen Krankheit, wobei nur in Anwesenheit des Virus/Viroids spezifische Mechanismen aktiviert werden, um durch „parasitische Expression“ den Krankheitsprozess zu stören und/oder Präsenz des Agens sichtbar zu machen, indem die Substanz ein Element umfasst, das in Gegenwart des auslösenden Agens transaktiviert wird. Insbesondere betrifft die Erfindung einen transgenen menschlichen Organismus wie ein Nutztier oder eine Nutzpflanze, der durch die erfindungsgemäße Nukleinsäure gegen ein Virus unempfindlicher gemacht ist, ferner Nukleinsäuren, deren parasitische Expression auf die Suppression zelleigener, jedoch für den Krankheitsprozess essentieller Komponenten zielt sowie solche, die Eigenschaften der Wirtszellmembran wie Kristallinität und Stabilität beeinflussen.

Sequenzprotokoll

<110> Ruediger Marcus Flaig

<120> Spezielle sensorische Nukleinsäuren zur Diagnose,
Prophylaxe und Behandlung viraler Erkrankungen

<160> 2

<210> 1

<211> 6

<212> RNA

<213> Citrivirus

<400> gaaaag 6

<210> 2

<211> 43

<212> RNA

<213> Citrivirus

<400> gccaauguu gaugguugug gcuuuacgu uggugauuuu cau 43