

Anwendungsmöglichkeiten von DNA-Arrays in der pharmazeutischen Industrie

Peter Spreyer

Bayer AG, Pharma Forschung ZNS
Wuppertal

Mit DNA Arrays kann man den „steady-state level“ einer sehr großen Anzahl individueller mRNAs eines spezifischen Zelltyps oder Gewebes parallel messen. Da mit Hilfe dieser Technik nicht nur das Expressionsmuster gesunder Gewebe sondern auch das von kranken Geweben dargestellt werden kann, liegt ihre Anwendung in der medizinischen und pharmazeutischen Forschung auf der Hand: Die Analyse pathologisch veränderter Genaktivität kann zur Aufklärung von Krankheitsmechanismen und zur Identifizierung neuer therapeutischer Angriffspunkte beitragen. „Gen-Chips“ könnten somit zu einem wichtigen Faktor bei der praktischen Umsetzung des Human-genomprojekts werden.

In der pharmazeutischen Industrie ist der Einsatz von DNA-Arrays in fast allen Bereichen der präklinischen und klinischen Forschung denkbar und wird in vielen Fällen bereits praktiziert (Abb 1):

Eine wichtige Rolle spielen DNA Arrays bei der Identifizierung neuer pharmakologischer „Targets“, die als molekulare Angriffspunkte zur Identifizierung neuer Arzneimittel-Kandidaten dienen (Abb 2). So kann zum Beispiel eine vergleichende Expressionsanalyse zwischen gesunden und kranken Geweben eine veränderte Expression von Rezeptoren oder Enzymen aufdecken, deren Korrektur durch pharmakologische Intervention zur Wiederherstellung des gesunden Phänotyps führen kann.

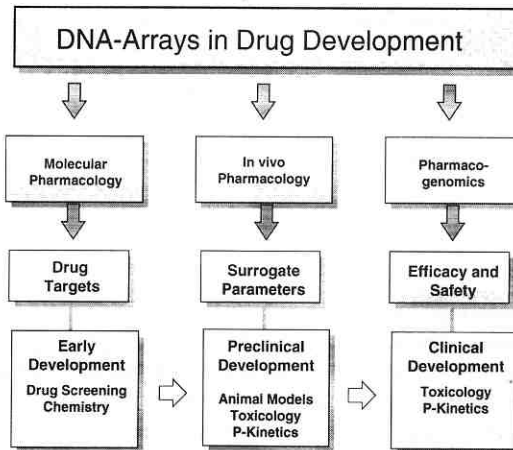


Abb 1
Die verschiedenen Einsatzbereiche für DNA-Arrays in Forschung und Entwicklung

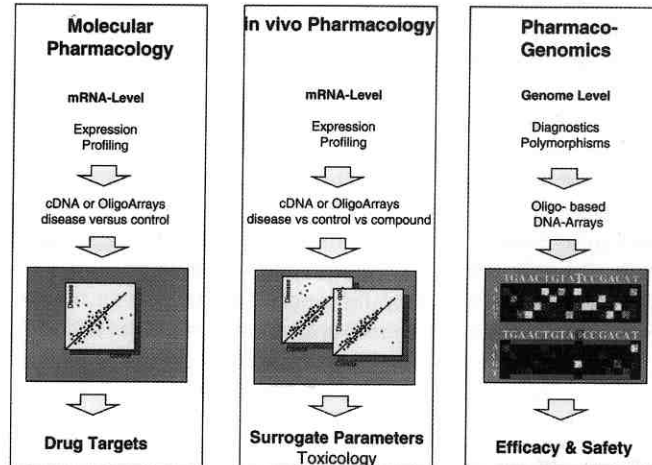


Abb 2
Durch den Einsatz von DNA-Arrays sind Fortschritte bei der Target-Identifizierung, bei Tierversuchen und im Bereich „Efficacy“ und „Safety“ zu erwarten

Surrogat Parameter

- für Tiermodelle -

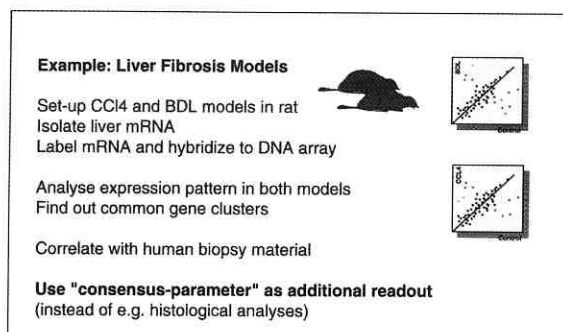


Abb 3 Beispiel für die Identifizierung von Surrogatparametern mit Hilfe von „DNA-Chips“

Die Ide
onsmu
(Abb 3
stellt ei
keit da
DNA-A
Arznei
den kö
pressio
modell
ren Al
krankt
außer
zur Va

Der Ei
cher a
von A
deutu
Frage
schen
sind,
Reakt
tel ze
wortu
spiel
phism
zyme
Chips
re, s
dung
mat i
analy
(Abb

Korre:
Peter
Bayer
Pharm
Aprät
D-420
Tel. 0
Fax 0
Peter.

Die Identifizierung von Genexpressionsmustern als Surrogatparameter (Abb 3) für aufwendige Tiermodelle stellt eine vielversprechende Möglichkeit dar, wie durch den Einsatz von DNA-Arrays Zeit und Kosten bei der Arzneimittelentwicklung gespart werden könnten. Ein Vergleich der Expressionsprofile verschiedener Tiermodelle für eine Krankheit sowie deren Abgleich mit entsprechend erkranktem humanem Gewebe wäre außerdem eine interessante Strategie zur Validierung von Modellen.

Der Einsatz von DNA-Arrays wird sicher auch für die klinische Entwicklung von Arzneimitteln eine gewisse Bedeutung erlangen. Hierbei steht die Frage im Vordergrund, welche genetischen Faktoren dafür verantwortlich sind, daß Patienten unterschiedliche Reaktionen auf das gleiche Arzneimittel zeigen können (Abb 4). Die Beantwortung dieser Frage könnte zum Beispiel durch umfangreiche Polymorphismen-Analysen metabolischer Enzyme mit Hilfe von „Resequencing-Chips“ erleichtert werden. Eine andere, sehr vielversprechende Anwendungsmöglichkeit für dieses Chipformat ist die Diagnostik und Resistenzanalyse von Infektionskrankheiten (Abb 5).

Korrespondenzadresse
 Peter Spreyer
 Bayer AG
 Pharma Forschung ZNS
 Aprather Weg 18a
 D-42096 Wuppertal
 Tel. 0202-36-8947
 Fax 0202-36-8188
 Peter.Spreyer@bayer-ag.de

Pharmacogenomics

- genomische Analysen mit Hilfe von DNA Arrays -

1. Metabolische Enzyme und "Drug Targets"

Verschiedene Allele für die Gene metabolischer Enzyme können zu schneller oder langsamer Metabolisierung von Pharmaka führen.

Beispiele: Die P450 Allele (CYP2D6, CYP2C19, CYP2E1 und CYP3A4)
 Die NAT2 (N-Acetyltransferase) Allele

Verschiedene Allele für die Targetgene selbst können zu unterschiedlicher "Efficacy" von Medikamenten führen.

Beispiele: Beta-2 Adrenerge- und 5-HT Rezeptoren
 (Ligandenbindung, G-Protein-Kopplung; Ile 491 in Beta-2 Rezeptor)

Abb 4 Metabolische Enzyme und Polymorphismen bei „Drug Targets“

Pharmacogenomics

- genomische Analysen mit Hilfe von DNA Arrays -

2. Infektionskrankheiten und Resistenz

M. tuberculosis Resistenzen
 HIV reverse Transcriptase / Protease
 Responder / non-responder für HBV- Vaccine (HLA B8DR3)

3. Prädisposition

ApoE4 Allel (Alzheimersche Krankheit)
 BRCA1 (Krebs)
 CETP (Arteriosklerose)

Abb 5 Anwendungsmöglichkeiten in der Diagnostik von Infektionskrankheiten und Prädisposition