

Verwendungsmöglichkeiten von DNA-Chips in pharmakogenetischen Fragestellungen

Jutta Heim, Peter Fürst

Novartis Pharma AG, Basel



Abb 1

Der rapide Fortschritt in der Analyse des menschlichen Genoms, kenntlich z. B. im exponentiellen Anwachsen der EST (Expressed Sequence Tags) Datenbanken, wird die zukünftige Forschungsrichtung der Pharma-Industrie grundlegend beeinflussen. In den nächsten Jahren wird voraussichtlich die Dynamik der Expression jedes der ca. 100000 Gene des menschlichen Genoms in spatio-temporalen Abhängigkeit für alle Zelltypen, Gewebe und Organe entschlüsselt werden. Vergleichende Genom-Forschung und massive Weiterentwicklungen in der Bioinformatik werden ausserdem einen Beitrag zur Phänotypermittlung der vielen heute noch akkumulierenden Sequenzen mit unbekannter Zuordnung einer Funktion leisten.

Pharmacogenomics ist eine neue Forschungsrichtung, die sich im weiteren Sinn zum Ziel gesetzt hat, den Einfluss neu zu entwickelnder pharmazeutischer Wirkstoffe auf die Gen-Expression am zellulären Wirkort oder Zielorgan wie auch im gesamten Körper zu untersuchen. Dieser Ansatz umfasst daher sowohl die durch den Wirkstoff verursachten Änderungen der Expression, die Wirkort-spezifisch sind und damit den Krankheitsverlauf beeinflussen sollen, wie auch evtl. unerwünschte Nebeneffekte, die zu Toxizitätsbeobachtungen Anlass geben könnten. (Abb. 1) Durch die grossen Sequenzierprojekte werden z. Zt. zahllose Individuen-spezifische Polymorphismen in kodierenden Genen aufgedeckt. Von dieser Information Gebrauch machend, wird Pharmacogenomics es in Zukunft zum ersten Mal ermöglichen, unter-

schiedliche Reaktionen auf einen Wirkstoff bei individuellen Patienten / Patientengruppen auf einen genetischen Unterschied zurückzuführen. (Abb. 2) Dies betrifft nicht nur Gene, die mit dem Metabolismus von Verbindungen assoziiert sind (Pharmakogenetik), sondern auch Polymorphismen im Wirkort selbst oder in dorthin führenden Signaltransduktionsketten. Zusammenfassend soll Pharmacogenomics einen Beitrag daran leisten, den am besten geeigneten Wirkstoff dem richtigen Patienten zu verabreichen, um damit die Wirksamkeit wie auch die Sicherheit eines zukünftigen Produktes ganz wesentlich zu erhöhen.

Eine der Technologien, die für Pharmacogenomics unverzichtbar geworden sind, ist die rapide Entwicklung von DNA-Mikrochips, mit denen die simultane parallele Messung der Genaktivierung Tausender von Genen gleichzeitig möglich geworden ist. Hier soll der Einsatz von GEMs = „Gene Expression Microarrays“, pioniert durch Synteni/Incyte, Palo Alto, USA als Beispiel für die Entwicklung genetischer Surrogat-Marker beschrieben werden. Die gegenwärtigen GEMs enthalten ca. 10000 Gene, die pro Qua-

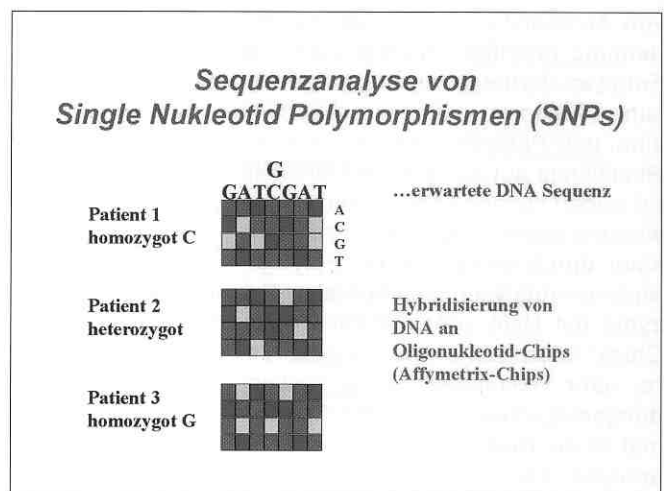


Abb 2

dratzentimeter als cDNA mit einem Tintenstrahldrucker ähnlichen Verfahren auf einer Glasoberfläche verteilt und gebunden werden. Die Expression der Gene auf dem Glaschip wird durch quantitative Hybridisierung analysiert. Als Probe dient kopierte mRNA, die durch fluoreszierende Moleküle künstlich markiert ist. Die Auswertung erfolgt mittels hochempfindlichem Fluoreszenz Scanner. (Abb. 3)

An einem Beispiel aus der Onkologieforschung soll aufgezeigt werden, wie GEMs zur Auffindung genetischer Marker der Wirkstoffaktivität im Tumorgebilde eingesetzt werden, diese dann mit Surrogatgewebe verglichen und schlussendlich als individuelle Marker mit weiterführenden Technologien wie quantitativer PCR oder „Microsphere multiplexing“ als Detektionssysteme ausgearbeitet werden. (Abb. 4)

70000
10000
1000
100
Ein so
solche
zehnt
tiert a
Klinike
Verfü
nen c
Wirks
scher
Es be
wartu
lung r
fizien
kann.
Weiter
1. Nat
2. Bail
macoç
Curr C
3. Ma
the ri
1252
Korre
PD D
Nova
WKL
CH-4
Tel. C
Fax
jutta

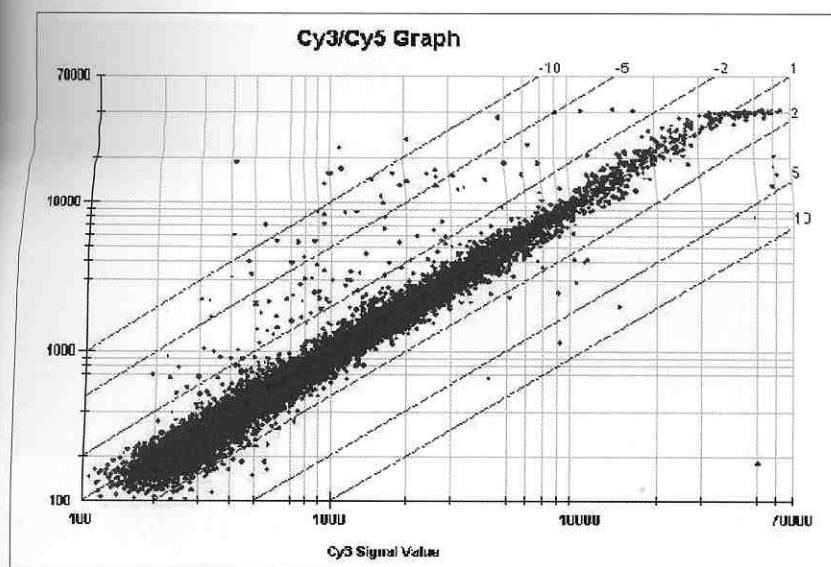


Abb 3

Ein solches (oder eine kleinere Anzahl solcher) Markergene, gefiltert aus zehntausenden von Genen, repräsentiert auf dem Initial-Chip, sollte dem Kliniker ein wesentliches Hilfsmittel zur Verfügung stellen, frühzeitige Reaktionen des Patienten auf einen neuen Wirkstoff zu verfolgen, ohne den klinischen Endpunkt abwarten zu müssen. Es besteht die berechnete Zukunftserwartung, dass dadurch die Entwicklung neuer Medikamente schneller, effizienter und sicherer gestaltet werden kann.

Weiterführende Literatur

1. Nature Genet Supplement 21 (1999)
2. Bailey DS, Bondar A, Furness LM (1998) Pharmacogenomics – it's not just pharmacogenetics. Curr Opin Biotechnol 9: 595-601
3. Marshall A (1997) Getting the right drug into the right patient. Nature Biotechnol 15: 1249-1252

Korrespondenzadresse
 PD Dr. Jutta Heim
 Novartis Pharma AG
 WKL-125.1316
 CH-4002 Basel
 Tel. 0041-61-69 63 09 8
 Fax 0041-61-69 66 32 3
 jutta.heim@pharma.Novartis.com.

**Genetische Surrogat-Marker
 (Experimentelles Beispiel aus der
 Onkologie)**

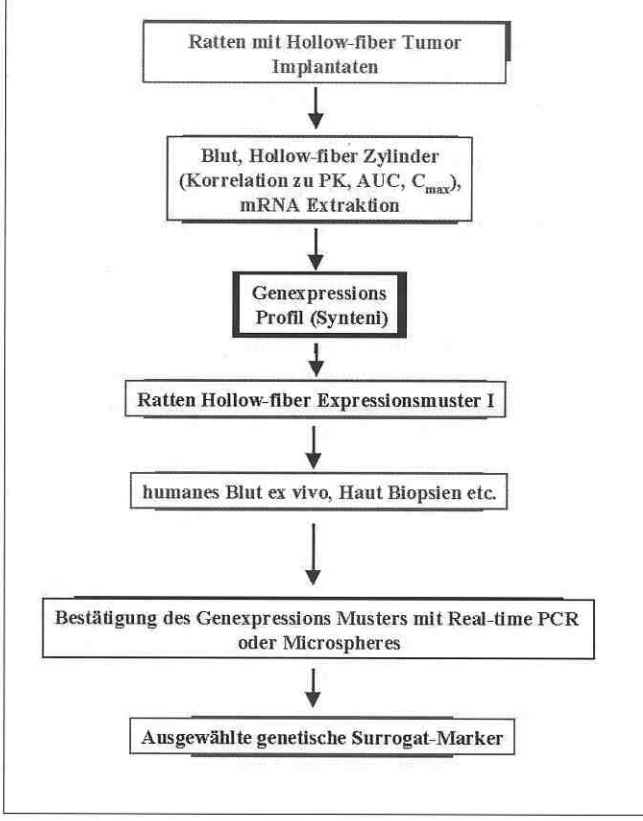


Abb 4