https://mail.gen-ethisches-netzwerk.de/node/413

Gen-ethischer Informationsdienst

Kollateralschaden durch "Präzisions-Gentherapie"

AutorIn
Mae-Wan Ho

Es hat sich herausgestellt, dass eine angebliche Präzisions-Gentherapie beträchtliche Nebenwirkungen hat. Nichtsdestotrotz haben erste klinische Tests begonnen.

Ein Verfahren der Gentherapie, das im Jahre 2002 noch als "Durchbruch des Jahres" bejubelt worden war, hat sich letzten Endes weder als treffsicher noch als besonders präzise erwiesen. Die Euphorie war seinerzeit sehr groß, weil man davon ausging, dass mit Hilfe der neuen Technik jedes gewünschte Gen gezielt und präzise abgeschaltet werden kann. Das Verfahren macht sich die so genannte RNA-Interferenz zunutze. Als RNA-Interferenz bezeichnet man die Fähigkeit bestimmter kurzer doppelsträngiger RNA-Sequenzen, die Expression eines Gens zu beeinflussen und es dadurch abzuschalten.

Perfekte Übereinstimmung?

Die Technik beruht auf einer perfekten Übereinstimmung zwischen der Sequenz der neu eingeführten siRNA (small interfering RNA) und der komplementären Sequenz der mRNA. (...) Doch scheint es, dass manche Abweichungen zwischen der siRNA und ihrem Ziel toleriert werden, so dass andere DNA-Abschnitte - mit ähnlichen Sequenzen - ebenfalls [von der neu eingefügten siRNA] beeinflusst werden. Peter Linsley, Geschäftsführer im Bereich Krebsforschung des Unternehmens Rosetta Inpharmatics - einem Tochterunternehmen des Pharmariesen Merck mit Sitz in Seattle (US-Bundesstaat Washington), setzte siRNAs vor dem Hintergrund ein, zielgenauere Wirkstoffe herzustellen. Er hoffte, mit der eingefügten siRNA ein bestimmtes Gen abzuschalten. Ergänzend sollte ein Wirkstoff gegeben werden, der auf das gleiche Gen zielt. So sollte herausgefunden werden, ob durch die Wirkstoffgabe weitere Gene beeinflusst werden. Sein Team fand jedoch heraus, dass die siRNAs neben dem einen, anvisierten Gen noch weitere abschalteten. "Die siRNAs waren weniger präzise als unsere Präparate", sagte Linsley. Man kam immer wieder zu denselben Ergebnissen und schloss daraus, dass die siRNAs Wechselwirkungen mit anderen Zielorten, das heißt mit anderen Genen, haben könnten.(1) (...)

Ungeklärte Phänomene

Zuerst betrachtete die RNA-Interferenz-Community diese Ergebnisse mit Skepsis, wurde aber durch Linsleys Arbeit dazu gebracht, ihre eigenen Ergebnisse sorgfältiger zu betrachten. "Wir entdeckten immer mehr ungeklärte Phänomene", räumte Rene Bernards, Genetiker am Niederländischen Krebsinstitut in Amsterdam,

ein. Phillip Zamore, Biochemiker an der Universität der Massachusetts Medical School in Worcester, geht inzwischen davon aus, dass die Grenzen dieser Technik eigentlich nicht hätten übersehen werden können und dass es "unglaublich unvernünftig" gewesen sei, eine absolut spezifische Wirksamkeit anzunehmen. Forscher, die Microarrays (2) benutzen, um Nebeneffekte ausfindig zu machen, kommen im Allgemeinen zu dem Schluss, dass durch eine einzige siRNA ein Dutzend Gene beeinflusst werden können. Linsley hingegen hat Auswirkungen auf durchschnittlich mindestens vierzig Gene festgestellt. Aber durch Microarrays können nur Auswirkungen auf RNA-Transkripte aufgezeigt werden, nicht die auf Proteine.(3) Also könnten die Nebeneffekte noch viel weitreichender sein. Dies ist besonders mit dem heute verfügbaren Wissen verständlich, da Genetiker zahlreiche Arten von Micro-RNAs entdeckt haben, die natürlicherweise und ausgiebig auf Gen- und Proteinfunktionen einwirken. SiRNAs zu benutzen ist, als werfe man einen Universalschraubenschlüssel nach dem Zufallsprinzip in den überaus komplizierten und differenzierten Mechanismus, als den sich die RNA-Interferenzen erwiesen haben. Es steht zu befürchten, dass die Befürworter dieser Technik weiterhin davon ausgehen, dass solche Nebeneffekte vernachlässigbar seien und dass sie durch weitere Forschung ausgeschlossen werden könnten.

Schon reif für die klinische Phase?

Die ersten klinischen Versuche mit der siRNA-Therapie wurden im Oktober 2004 vom Unternehmen Acuity Pharmaceuticals, Philadelphia, gestartet. Dabei werden Makuladegenerationen behandelt, bei denen ein kleiner Bereich der Netzhaut des Auges, die Makula, funktionsunfähig geworden ist. Diese ist für die Sehschärfe verantwortlich und ihre Degeneration kann bis zur Erblindung führen. Da sich die Behandlung - die RNA-Gentherapie in den klinischen Tests - auf das Auge der Patienten beschränkt, geht man davon aus, dass hier das Risiko von Nebenwirkungen von untergeordneter Bedeutung sein könnte. Ein anderes mögliches Einsatzfeld könnte Hepatitis B sein. Man hofft, dass die siRNA den Virus unschädlich machen könnte, ohne allzugroßen Schaden durch Nebenwirkungen anzurichten. In Anbetracht der traurigen Bilanz des bisherigen Einsatzes der Gentherapie wäre es jedoch unverantwortlich, hier - ohne dass weitere Forschung stattgefunden hat - weiter voranzuschreiten.
Übersetzung: Theresia Scheierling

Fußnoten

Fußnoten:

1. Die Arbeiten von Peter S. Linsley, Aimee L. Jackson und anderen sind zum Beispiel erschienen in: Nature Biotechnology, Ausgabe 21, S. 635-637 (Juni 2003): "Expression profiling reveals off-target gene regulation by RNAi"; Aimee L. Jackson, Steven R. Bartz, Janell Schelter, Sumire V. Kobayashi, Julja Burchard, Mao Mao, Bin Li, Guy Cavet, Peter S. Linsley.
2. Microarray (= DNA-Chip): Glas- oder Membranträger, auf den DNA-Fragmente aufgebracht sind, mit denen die komplementären so genannten m-(messenger-)DNA-Stücke hybridisieren, das heißt, sich anlagern. M-RNA ist der erste Zwischenschritt zwischen der DNA und den Proteinen (nach: Michael Wink: Molekulare Biotechnologie, Wiley-VCH, Weinheim 2004).
3. "Biotech wonder tool in disarray"; ISIS-Pressemitteilung zum Aufsatz vom 23.3.05, unter www.i-sis.org.uk/BWTID.php.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 170 vom Juni 2005
Seite 43 - 44