



Antisense Drug Technology

Principles, Strategies, and Applications. Herausgegeben von Stanley T. Crooke. Marcel Dekker, Inc., New York 2001. 929 S., geb. 225.00 \$.— ISBN 0-8247-0566-1

Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms rückt die Entwicklung von genspezifischen Technologien, besonders von Oligonucleotid-basierten Strategien, sowohl auf dem Gebiet der funktionellen Genomik als auch der Gentherapie in den Mittelpunkt des Interesses. *Antisense Drug Technology* bietet einen allgemeinen Überblick über Oligonucleotid-basierte Anwendungen, wobei Erfolge, derzeitige Grenzen und künftige Richtungen in diesem Forschungsgebiet aufgezeigt werden. Die problematischen Punkte in der Entwicklung von nützlichen Oligonucleotid-Therapeutika wie die chemische Stabilität der Oligonucleotide, die Verfügbarkeit, der Wirkmechanismus und der Transport zum Wirkort werden klar und deutlich hervorgehoben. Diese Punkte betreffen in vieler Hinsicht alle Arten von Oligodesoxynucleotiden, auch die neuartigen und viel versprechenden Oligoribonucleoside („small interfering RNA“), die nach der Veröffentlichung des Buchs entwickelt wurden.

Der erste, fünf Kapitel umfassende Teil des Buchs ist eine Einleitung in die Thematik und bietet eine guten Überblick über die Möglichkeiten und Grenzen in diesem Forschungsbereich. Die grundlegenden Prinzipien der Anti-

sense-Technologie und die chemischen, biochemischen und biophysikalischen Grundlagen der Herstellung von auf Oligonucleotiden basierten Arzneistoffen werden vermittelt. Ein Beispiel für die Anwendung in der Signaltransduktion demonstriert den Nutzen solcher Substanzen sowohl als Werkzeug zum tieferen Verständnis molekularer Prozesse als auch als neue Klasse von genspezifischen Therapeutika.

In den sechs Kapiteln des 2. Teils wird die erste Generation von Antisense-Oligonucleotiden, die Phosphorothioate, vorgestellt. Die Chemie, Pharmakokinetik, Toxikologie und das therapeutische Potenzial dieser Verbindungen werden in diesem Abschnitt behandelt. Abschließend werden die biologischen Wirkungen, vorhersehbare und unerwünschte, zusammenfassend erörtert.

Im 3. Teil werden in 22 Kapitel neue Klassen von Oligonucleotiden besprochen, die aus den Bestrebungen, die Nachteile der Phosphorothioate auszuschließen, hervorgegangen sind. Zunächst werden LNAs („Locked Nucleic Acids“), Peptidnucleinsäuren (PNA), Morpholino- und 2'-O-(2-methoxy)-ethyl-modifizierte Oligonucleotide und Oligonucleotid-Konjugate beschrieben. Diese Oligonucleotide sind im Vergleich zu den Phosphorothioaten wirksamer, widerstandsfähiger gegen Nukleaseen, länger wirksam und weniger toxisch, wie in fünf Kapiteln herausgestellt wird. Im Folgenden werden eine Reihe von nützlichen Anwendungen von Antisense-Oligonucleotiden vorgestellt. Nicht nur über ihre herkömmliche Verwendung zur Regulierung der Genexpression, sondern auch über ihre stimulierende Wirkung auf das Immunsystem und ihren Einfluss auf das Spleißmuster von Genen wird berichtet. Antisense-Oligonucleotide wurden hauptsächlich als genspezifische, insbesondere als Isotyp-spezifische Inhibitoren, verwendet, und erlaubten dadurch eine genaue Analyse komplexer Vorgänge. Einige dieser Inhibitoren werden zurzeit auf ihren therapeutischen Einsatz bei Entzündungskrankheiten, Transplantationen, Krebs und viralen Infektionen hin untersucht. Zwei Methoden wurden hierbei angewandt: Antisense-Oligonucleotide können erstens als einziges Medikament verabreicht werden, wenn das Krankheits-spezifische Gen identifiziert

ist, oder zweitens in Kombination mit bereits eingeführten Therapeutika, um die toxischen Nebenwirkungen der herkömmlichen Therapie zu mindern. Außerdem erfährt der Leser in diesem Abschnitt, wie die Entwicklung neuer Formulierungen und die Modifizierung der Resorption die Effizienz und Stabilität von Oligonucleotid-basierten Arzneimitteln steigert und somit die Breite ihrer Anwendungen immer mehr zunimmt. Diese Verbesserungen betreffen nicht nur die parenterale Verabreichung einfacher wässriger Lösungen, sondern auch die topische, pulmonale und orale Aufnahme. Weniger gut untersuchte genspezifische Methoden, bei denen Ribozyme und Antigene eingesetzt werden, werden in drei Kapiteln abgehandelt. Die Letztgenannten werden als Code-erkennende Moleküle beschrieben, die den DNA-Metabolismus beeinflussen können. Sie eröffnen neue Möglichkeiten, DNA-basierte Funktionen zu steuern und Verbindungen mit Antitumorwirkung an bestimmte Sequenzen zu dirigieren. Dadurch könnten deren Selektivität deutlich gesteigert und toxische Nebenwirkungen reduziert werden.

Jedes Thema wird detailliert und umfassend abgehandelt. Leser, die sich noch eingehender mit den Themen beschäftigen wollen, finden in jedem Kapitel eine Liste mit einer reichhaltigen Auswahl an weiterführender Literatur. Der überwiegende Teil der Beiträge ist sorgfältig verfasst und deckt die jeweilige Thematik vollkommen ab. Die eigenständigen Kapitel sind nach Anwendungsgebieten geordnet, durch das übersichtliche Inhaltsverzeichnis gut zugänglich, und Wiederholungen kommen nur selten vor. Die ausgewogene Mischung der Themen aus der Chemie und der Biologie macht das Buch für Wissenschaftler beider Fachrichtungen interessant. Leser, die mit dem Thema Antisense-Wirkstoffe weniger vertraut sind, erhalten einen informativen und gründlichen Einblick in dieses Gebiet. Für Spezialisten ist dieses Werk eine wichtige, erfrischende Quelle von Informationen, stimulierenden Fragen und Anreizen für künftige Forschungsaktivitäten.

Neue Generationen von Antisense-Oligonucleotiden mit, verglichen mit den „alten“ Phosphorothioaten, größerer

Stabilität und Wirksamkeit werden beschrieben. Kürzlich wurden wirksame Oligoribonucleoside entdeckt. Beide Verbindungsklassen werden zur Regulierung eines bestimmten Gens durch selektive Erniedrigung des RNA-Spiegels verwendet. Antisense-Oligonucleotide können so modifiziert werden, dass sie gegenüber RNase-H resistent sind und somit die RNA-Integrität aufrechterhalten können. Deshalb werden solche Substanzen verwendet, um eine kontrollierte Störung des Spleißens herbeizuführen und um die Aktivitäten von Ribonucleoproteinen wie der Telomerase zu behindern. Ein größeres Wissen über die Transfektionsbedingungen und den In-vivo-Einsatz von Oligonucleotiden werden dazu beitragen, dass diese Arzneistoffe die in sie gesetzten Hoffnungen auf dem Gebiet der funktionellen Genomik und als Therapeutika erfüllen.

Die Lektüre von *Antisense Drug Technology* ist jedem wärmstens zu empfehlen, der sich mit genspezifischen Techniken in der medizinischen Chemie befasst.

Carine Giovannangeli
Muséum National d'Histoire Naturelle
Laboratoire de Biophysique,
Paris (Frankreich)

Teflon, Post-it und Viagra



Große Entdeckungen durch kleine Zufälle. Von Martin Schneider. Wiley-VCH, Weinheim 2002. 216 S., 24.90 €.—ISBN 3-527-29873-8

Zur Lieblingslektüre meiner Jugend zählte *Der Gute Kamerad – ein Jahrbuch für Jungen*. Dieses wie auch sein Schwestern- und Konkurrenzprodukt *Das Neue Universum* erschien im Jahresrhythmus schon seit Ende des 19. Jahrhunderts und stellte die jeweils interessantesten „Erfindungen und Entdeckungen auf allen Gebieten“ vor. An

beide Serien — die es schon lange nicht mehr gibt — fühlte ich mich bei der Lektüre des Schneiderschen Buchs erinnert, das in einem weiten Bogen die oft von Zufälligkeiten begleiteten Entdeckungsgeschichten so unterschiedlicher Produkte wie Teflon und Tesafilm, Post-it-Notizzettel und Viagra vorstellt, aber auch von wichtigen physikalischen Phänomenen und Entdeckungen wie der natürlichen Radioaktivität, der Kernspaltung und der kosmischen Hintergrundstrahlung berichtet. Dass hierbei die Chemie nicht fehlt — illustriert beispielsweise durch die Niederdruck-Polyethylensynthese nach Ziegler oder die Entdeckung und Herstellung der Fullerene — versteht sich eigentlich von selbst. Wie die anderen Entdeckungsgeschichten sind auch diese einfach spannend und unterhaltsam, und sie werden vom Autor effektsicher präsentiert, wobei er dem Laienpublikum eine erstaunliche Anzahl und Vielfalt naturwissenschaftlicher Erkenntnisse vermittelt. Wissenschaftler haben viele dieser Geschichten schon häufiger gehört und könnten die Liste, gerade was chemische „Zufallsentdeckungen“ anbelangt, leicht verlängern: sei es durch Kekulé-Traum, Kay Mullis nächtliche Autofahrt oder Pasteurs Entdeckung der Racematspaltung im zu kalten Pariser Labor. Pasteurs berühmter Satz, nach dem der Zufall nur einen vorbereiteten Geist begünstige, fehlt in der wohl durchdachten Einleitung „Inspiration, Transpiration und vorbereiteter Geist!“ selbstverständlich nicht.

In einem Buch über allgemeine wissenschaftlich-technische Themen, das aber gleichwohl in einem renommierten Chemieverlag erscheint, hätte man sich eine genauere Überprüfung chemischer Sachverhalte erhofft: Hat Goodyear tatsächlich versucht, der Klebrigkeit des Naturkautschuks durch Beimengen von Magnesium Herr zu werden (Seite 35)? Er hat wohl eher Magnesia (Magnesiumoxid, Magnesia alba) ausprobiert. Im gleichen Kapitel (Seite 37) wird die Wirkung des Schwefels beim Vulkanisationsprozess missverständlich erklärt. Das Immunsuppressivum heißt Sirolimus (Rapamycin), nicht Sirolismus (Seite 59). Das Max-Planck-Institut für Kohlenforschung beschäftigte sich ebenso wenig mit der „Chemie der Kohlenstoffgase“ (Seite 123), wie

Carothers sich das Leben nahm, weil seine wissenschaftlichen Leistungen nicht anerkannt wurden (Seite 120). Vinylchlorid ist selbstverständlich kein Kohlenwasserstoff (Seite 130) und das „Zurück zur Natur“ (Seite 131) — um auch wenigstens einen Fehler zu erwähnen, der nicht die Chemie betrifft — ist ein Zitat, das zwar Rousseau immer wieder zugeschrieben wird, aber nie von ihm gebraucht wurde (wie man bereits dem „Büchmann“ entnehmen kann).

So wie das Buch mit einem allgemeinen Kapitel eröffnet wird, beendet Schneider es mit allgemeinen Überlegungen. Unter der Überschrift „Epilog: Entdeckungen nach Rezept? Wie sich die Chancen auf einen Treffer erhöhen lassen“ referiert der Autor u. a. Erkenntnisse der kognitiven Psychologie zur Kreativitätssteigerung, bleibt diesen gegenüber aber gleichwohl skeptisch eingestellt und scheint es eher mit den Ehrlich'schen vier G zu halten („Wissenschaftliche Entdeckungen hängen von den vier G ab: Geld, Geduld, Geschick und Glück“ — denen man vielleicht heute noch die beiden weiteren G „Gespräch“ und „Grundlagenforschung“ zufügen könnte). Neues entsteht also auch weiterhin nicht immer auf rationalen Wegen, der kreative Akt bleibt, wenigstens partiell, irrational und chaotisch.

Henning Hopf
Institut für Organische Chemie
der Technischen Universität
Braunschweig

Surface and Thin Film Analysis



Herausgegeben von Henning Bubert und Holger Jenett. Wiley-VCH, Weinheim 2002. 336 S., geb. 99.00 €.— ISBN 3-527-30458-4

Das vorliegende Buch bietet einen breiten Überblick über gängige, aber auch ungewöhnlichere Methoden zur Ober-