

Advies betreffende: **Toepassing van antisense fosforothioaat-oligonucleotiden**

Kennisgever:

COGEM kenmerk
CGM/030403-01

BGGO nummer

Datum advies
7 april 2003

Inleiding

Antisense oligonucleotiden worden voor vele therapeutische toepassingen gebruikt. De functie van dergelijke antisense oligonucleotiden is om na opname door de cel specifiek te hybridiseren met complementaire sequenties in het mRNA. Hierdoor kan het mRNA niet meer worden vertaald in eiwit zodat de activiteit van het betreffende gen geblokkeerd wordt. Fosforothioaat-oligonucleotiden hebben vaak een lengte van ongeveer 25 basen, waarbij zuurstofatomen die niet betrokken zijn bij de fosfo-diesterbinding vervangen zijn door zwavelatomen. Door deze substitutie worden de oligonucleotiden minder efficiënt afgebroken door nucleases waardoor ze langer aanwezig en actief blijven in de cel.

De COGEM is advies gevraagd omdat het niet duidelijk is of de toepassing van antisense fosforothioaat-oligonucleotiden voor therapeutische doeleinden onder de bepalingen van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen valt.

Overwegingen en Advies

De COGEM heeft eerder geadviseerd dat het gebruik als adjuvant van niet-coderende CpG fosforothioaat-oligonucleotiden niet beschouwd kan worden als genetische modificatie (CGM/021017-09). Hierbij waren de overwegingen dat de oligonucleotiden geen coderende delen of primersequenties bevatten en dat de lengte van ongeveer 20 basen inbouw in het genoom of het tot expressie komen van de oligonucleotiden uitsloot.

Antisense fosforothioaat-oligonucleotiden hebben echter sequenties die volledig homoloog zijn met de overeenkomstige sequenties in het genoom. Gezien de samenstelling van fosforothioaat-oligonucleotiden acht de COGEM expressie van dergelijke oligonucleotiden nagenoeg uitgesloten. Integratie in het genoom kan niet geheel uitgesloten worden als gevolg van de sequentiesovereenkomsten. Het is onwaarschijnlijk dat integratie zal leiden tot gerichte genetische veranderingen aangezien fosforothioaat-oligonucleotiden in het replicatieproces als nucleotideanaloog gebruikt worden en de aanwezigheid in de template niet zal leiden tot mutaties (1). De kans op willekeurige integratie van antisense fosforothioaat-oligonucleotiden op andere plaatsen in het genoom, met gerichte mutaties als gevolg, is volgens de COGEM nihil.

Op grond van deze argumenten komt de COGEM tot de conclusie dat de kans op gerichte genetische veranderingen in het genoom door de toepassing van antisense

fosforothioaat-oligonucleotiden verwaarloosbaar klein is. Dit geldt niet alleen voor therapeutische toepassingen, maar ook voor celcultures. Derhalve is de COGEM van mening dat de bovengenoemde toepassing van antisense fosforothioaat-oligonucleotiden niet onder de bepalingen van het Besluit genetisch gemodificeerde organismen vallen.

1. Dale, S. J. and Felix, I. R. (96). *Methods Mol Biol* 57, blz. 55-64