

# Perspektiven der induzierten pluripotenten Stammzell-Technologie (iPSC)

Von der Wirkstoffforschung zur regenerativen Medizin

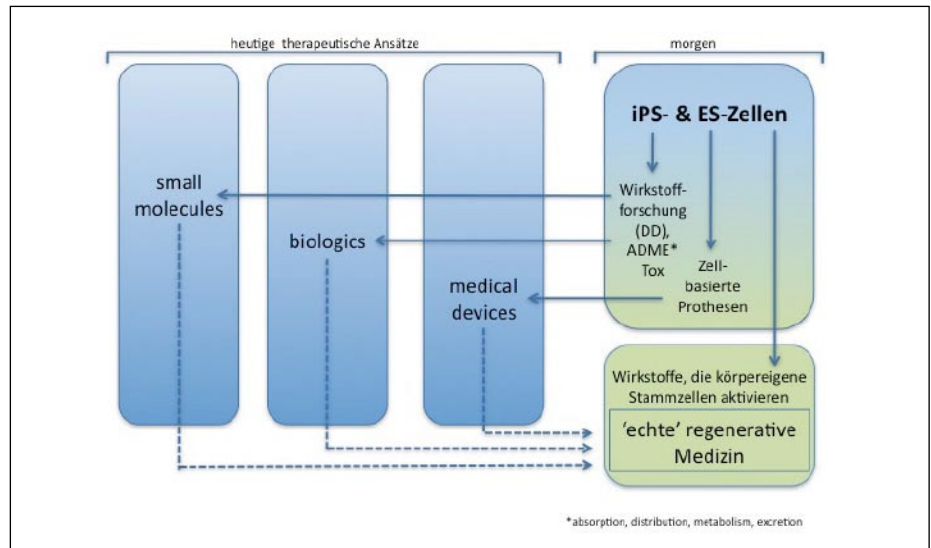


► Professor Dr. Hans R. Schöler, Direktor, Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Abteilung Zell- und Entwicklungsbiologie



► Dr. Ulrich C. Gerth, Designated Managing Director, CARE, Centrum für Angewandte Regenerative Entwicklungstechnologien

**Kaum ein Forschungsgebiet hat sich in den vergangenen Jahren so dynamisch entwickelt wie das der induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen), die anders als embryonale Stammzellen (ES-Zellen) von erwachsenen Spendern stammen statt von Embryonen. Das Anwendungspotential der iPS-Zellen ist enorm. Die iPS-Technologie wird sich in naher Zukunft über die Bereitstellung zellulärer Krankheitsmodelle für die Wirkstoffforschung hinaus zu einer weiteren Säule der Patientenversorgung im Rahmen der regenerativen Medizin entwickeln.**



**Abb. 1: Stammzellen bilden die 'vierte therapeutische Säule': Alle heute etablierten therapeutischen Ansätze profitieren von der iPS-Technologie. Die regenerative Medizin wird den größten Innovationsschub durch die Verwendung der iPS-Zellen erfahren.**

Die Technik der Reprogrammierung spezialisierter Körperzellen, d.h. deren Umwandlung in differenzierungsfähige „Alleskönner-Zellen“, bewirkte vor einigen Jahren einen fundamentalen Paradigmenwechsel in der Stammzellforschung. Die durch Reprogrammierung gewonnenen pluripotenten Stammzellen versprechen enorme Fortschritte in der Erforschung und Diagnose der großen medizinischen Indikationen, aber auch seltener chronischer Krankheiten (orphan diseases), die vor allem Kinder treffen.

## iPS-Zellen in der Wirkstoffforschung

Bei allen Anstrengungen, die in das rationale Design neuer Wirkstoffe fließen, und trotz Nutzung computerbasierter Methoden berichten die zehn Top-Pharmaunternehmen über eine 89%ige Ausfallrate bei ihren klinischen Wirkstoffkandidaten. Dabei ist ein Drittel der Ausfallrate auf mangelnde Wirksamkeit zurückzuführen und ein weiteres Drittel auf unerwünschte toxische Nebenwirkungen. Daraus resultiert ein bisher nicht gedeckter Bedarf nach neuen Strategien, die die Vorhersagegenauigkeit vorklinischer Modellsysteme verbessern.

Hier eröffnet die iPS-Technologie realistische Chancen der Nutzung krankheitsspezifischer patienteneigener Stammzellen (disease models) zum besseren Verständnis der Entstehungsmechanismen von Krankheiten und Beschleunigung der pharmakologischen Entwicklung. So können

schon heute iPS-Zellen aus Körperzellen von Patienten mit genetisch bedingten Erkrankungen gewonnen und *in vitro* differenziert werden. Dieses Vorgehen garantiert dass die gewonnene iPS-Zelllinie nicht nur die Mutation trägt sondern der Spender die Krankheit auch tatsächlich entwickelt hat. Auf diesem Wege lassen sich molekulare Abläufe studieren, die dem Krankheitsprozess zugrunde liegen. Dies schafft die Möglichkeit, Krankheiten oder zumindest Teilaspekte quasi in der Kulturschale zu erforschen.

iPS-Zellen haben somit gegenüber ES-Zellen einen klaren Vorteil. ES-Zellen eignen sich für den beschriebenen Ansatz nur sehr begrenzt, weil sie an sich keine Krankheit haben. Erst im Patienten zeigt sich das Ausmaß einer Erkrankung.

iPS-Zellen werden somit die Entwicklung neuer Arzneimittel (drug discovery, DD) wesentlich vereinfachen, indem sie die Suche nach krankheitsrelevanten Zielmolekülen und Leitstrukturen erheblich beschleunigen (Tabelle 1). Konkret lassen sich die Vorteile für die nach Wirkstoffen forschende LifeScience-Industrie wie folgt benennen.

## Biotechnologie- und Pharmaindustrie

In der Biotechnologie- und Pharmaindustrie gilt die Einführung von stammzellbasierten Technologien als erhebliche Innovation (disruptive technology). In den Bereichen Forschung und

Entwicklung, insbesondere bei der Medikamentenentwicklung wie auch bei der Generierung völlig neuer Therapieformen, wird die iPS-Zelltechnologie als bedeutender Fortschritt gewertet. Hauptgründe hierfür sind erstens, dass in vitro basierte Zellsysteme sehr viel kostengünstiger sind als Primärexplantate, die bisher – wenn überhaupt – verwendet werden, und zweitens, dass hiermit ein Tool für eine effizientere und sicherere Medikamentenentwicklung angeboten wird.

### Qualitätssteigerung

Eine Qualitätssteigerung ergibt sich, da in vitro basierte Zellsysteme bis auf wenige Ausnahmen eine höhere Reproduzierbarkeit und wissenschaftliche Aussagekraft aufweisen als die auf Primärzellen beruhenden Modellsysteme. Zu den qualitativen Vorteilen der iPS-Zelltechnologie zählen insbesondere:

- relevantere physiologische Modellsysteme
- bessere Profilierung von Wirkstoffen hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen
- verbesserte Aussagequalität hinsichtlich relevanter pharmakologischer Eigenschaften (z. B. Toxizität, Bioverfügbarkeit, Metabolismus)

Das bedeutet, dass Wirkstoffe, die bisher bei globaler Betrachtung als nicht hinreichend wirksam verworfen wurden, dennoch einen essentiellen Benefit für Teilpopulationen von Patienten in sich tragen können. Während die bisherige, zwingend wenig differenzierte Evaluierung dazu führte, viele solcher Moleküle als unwirtschaftlich einzustufen, kann gerade die iPS-Technologie auch auf diesem Wege die Wirtschaftlichkeit von R&D-Vorhaben massiv steigern. Somit stärkt die iPS-Technologie substantiell das uns zur Verfügung stehende Armamentarium, das auf Patientensubpopulationen abzielt bzw. für patientenspezifische Therapien vieler Erkrankungen notwendig ist.

### Beseitigung von Störungs- und Schwachstellen

Die bisherigen Methoden der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung weisen unterschiedliche Schwachstellen auf. Zum einen

führen sie zu einem hohen Verbrauch von Versuchstieren und zum anderen muss auf Krankheitsmodelle mit nur eingeschränkter Übertragbarkeit auf den Menschen zurückgegriffen werden. In beiden Fällen weist die iPS-Zelltechnologie deutliche Vorteile auf und reduziert diese Schwachstellen ganz erheblich.

### Ethisch unbedenklich

Da die iPS-Zellen im Gegensatz zu ES-Zellen ohne den Verbrauch von Embryonen oder Eizellen gewonnen werden, sind diese nach allgemeiner Auffassung ethisch unbedenklich und werden daher von einer breiten gesellschaftlichen Basis getragen. Gestützt wird diese Akzeptanz noch zusätzlich durch eine einhergehende Reduktion von Tierversuchen („reduce, refine, replace“).

### Regenerative Medizin

Darüber hinaus ist die Nutzung der patientenspezifischen iPS-Zellen für zelltherapeutische Ansätze im Rahmen der regenerativen Medizin absehbar (Abb. 1). Was mit ES-Zellen kaum zu leisten ist, liegt in der Reichweite der iPS-Technologie. Die Entnahme von Zellen eines Patienten, gefolgt von der Ausdifferenzierung der dringend für die Therapie benötigten Zelltypen (z. B. Kardiomyozyten oder Neuronen) und letztendlich der Rückgabe in den Patienten rückt in den Bereich des Möglichen. Damit ermöglicht dieser konsequent autologe Ansatz tatsächlich ein individualtherapeutisches Angebot an den jeweiligen Patienten, wie es in der personalisierten Medizin gefordert wird.

### Translationale Forschung und Entwicklung

Nach eigenen Recherchen agieren weltweit ca. 370 Unternehmen im Stammzellmarkt (Abb. 2). Aus diesem Feld profilieren sich gerade einige Unternehmen, z. B. iPierian, FateTherapeutics, Stemgent und Cellular Dynamics International, die sich auf die Entwicklung der iPS-Technologie spezialisieren. Auch im LifeScience Tools- und Supplier-Markt engagieren sich Unternehmen wie z. B. Lonza, Sigma Aldrich, Invitrogen und Millipore in der iPS-Technologie.

Immortalisierte Zelllinien / Primärzellen	iPS-Zellen
Schlechte Übertragbarkeit von Krankheitsmodellen	Bieten physiologisch relevante Zellsysteme
Schlechter Prognosewert bezüglich klinischer Toxizität (vor allem in Bezug auf Herz und Leber)	Bieten erneuerbaren Vorrat an Stammzellen definierter Qualität
Schlechte Übertragbarkeit von Tiermodellen auf den Menschen	Verbesserte Aussagefähigkeit über Aktivitätsprofile von Wirkstoffkandidaten
Limitierte Verfügbarkeit von Primärzellen und ES-Zellen	Sekundärassays erlauben verbesserte Vorhersagen bezüglich kardiologischer / hepatischer Unbedenklichkeit
	Weniger <i>in vivo</i> -Tests (verringern, verfeinern, ersetzen)

Tab. 1: Eine Gegenüberstellung etablierter Zellkultursysteme mit iPS-Zellen macht die Vorteile der iPS-Technologie deutlich.

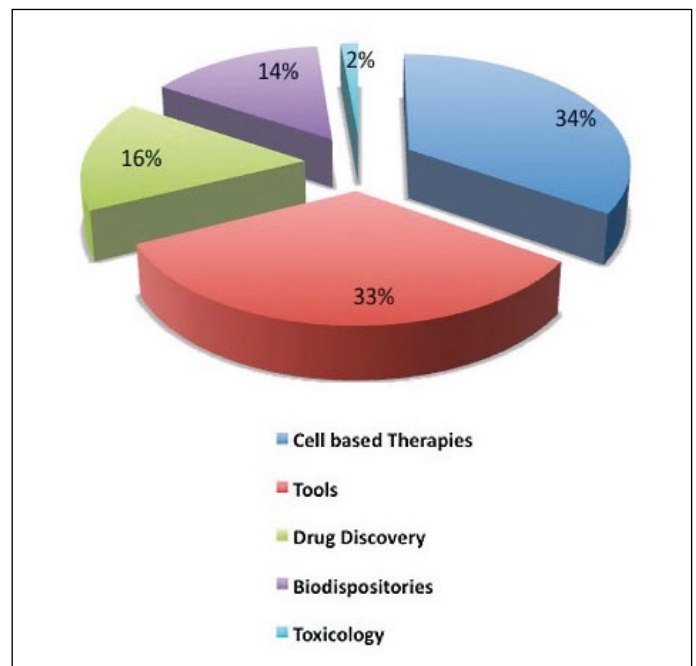


Abb. 2: Wettbewerbsumfeld stammzellbasierter Unternehmen 2010. 374 Unternehmen agieren weltweit in diesem Marktsegment; Diese teilen sich geografisch wie folgt auf: 198 USA, 90 EU davon 23 UK, 21 D, 5 CH, 5 NL, 4 FR

Mit der Weiterentwicklung der iPS-Forschung und dem deutlich zunehmenden Interesse der Pharma-/LifeScience-Industrie geht eine weltweit ebenso dynamische Diskussion um die Frage der wirtschaftlichen Nutzung der neuen Erkenntnisse einher. Insbesondere in den USA (z. B. Harvard Stem Cell Institute; HSCI) und in Asien (Center for iPS Cell Research and Application; CiRA), aber auch in Deutschland (Center for Advanced Regenerative Engineering; CARE) entstehen derzeit translationale Forschungs- und Entwicklungszentren, die mit Unterstützung namhafter Forscher Vorbereitungen treffen, diese neuen Erkenntnisse wirksam umzusetzen.

**► KONTAKT**

**Professor Dr. Hans R. Schöler**  
 Direktor  
 Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin Abteilung Zell- und Entwicklungsbiologie  
 Münster  
 Tel.: 0251/70365-0  
 Fax: 0251/70365-999  
 office@mpi-muenster.mpg.de

**Dr. Ulrich C. Gerth**  
 Designated Managing Director  
 CARE  
 Centrum für Angewandte Regenerative Entwicklungstechnologien  
 Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin  
 Münster  
 u.gerth@mpi-muenster.mpg.de