

Lost in Translation?

VON ULRICH GERTH & HANS SCHÖLER, MÜNSTER

■ **Krankheitsmodelle und Arzneimitteltests „made in Germany“ am Beispiel Stammzellen. Zugleich ein Plädoyer für die Gründung translationaler Zentren in der deutschen Forschungslandschaft.**

Bis zu fünfzehn Jahre dauert es heute im Durchschnitt, bis ein neues Medikament zugelassen wird. Dieser Prozess ist mit vielen Risiken sowie Forschungs- und Entwicklungskosten in Milliardenhöhe verbunden, die sich wiederum als Kostensteigerungen für die Gesundheitssysteme niederschlagen. Daher sind neue Wege gefragt, die diesen enormen Aufwand reduzieren und gleichzeitig zu mehr und besseren Wirkstoffen führen sollen.

Für die Wirkstoff-Forschung sind so genannte induzierte pluripotente Stammzellen (iPS) des Menschen und von ihnen abgeleitete Zellen schlichtweg ideal. Problemlos können wir inzwischen Hautzellen des Menschen in diese Alleskönner-Zellen umwandeln, aus denen man nachfolgend wiederum eine Vielzahl von anderen Zelltypen ableiten kann. Diese Kombination aus Reprogrammierung zur Pluripotenz und der anschließenden Differenzierung in einen gewünschten Zelltyp bildet aktuell die Grundlage für eine neue Ära der regenerativen Medizin und der Wirkstoffforschung. Forscher können etwa in der Kulturschale menschliche Krankheitsmodelle entwickeln und darin

hunderttausende von chemischen Substanzen an Zellen testen, die genau denen des jeweiligen Patienten entsprechen. Aspekte von Krankheiten lassen sich so nicht nur besser verstehen, sondern regelrecht modu-

lieren. Durch Erbveränderungen bedingte Hyperaktivitäten in der Zelle lassen sich etwa durch bestimmte identifizierte Substanzen dämpfen, Mangelerscheinungen durch andere zumindest teilweise beheben. Und natürlich können solche Substanzen generell als Grundlage für potentielle Arzneimittel geprüft werden.

Umwege über Tiermodelle sind zumindest in der Anfangsphase der Arzneimittelentwicklung nicht nötig, da solche Tests an kultivierten menschlichen Zellen durchgeführt werden können. Zwar sind Untersuchungen an Zellen in ihrer Aussagekraft denen an Organismen in ihrer Aussagekraft meist unterlegen. So kann ein Wirkstoff verheerende Nebenwirkungen in anderen Zellen zeigen. Aber hier lassen sich Tierversuche dadurch weiter reduzieren, dass man andere Zelltypen in die Untersuchungen einbezieht. Indem man toxikologische Nebenwirkungen beispielsweise an unterschiedlichen, von iPS Zellen abgeleiteten Leber- und Herzmuskelzellen untersucht, kann man schon lange vor den ersten klinischen Tests Substanzen mit Nebenwirkungen erkennen. Solche Substanzen kann man entweder aussortieren oder so modifizieren, dass sie spezifischer und effektiver werden und keine schädlichen Nebenwirkungen haben. Nur die aussichtsreichsten Wirkstoffkandidaten würden dann in die aufwändigen und kostenintensiven klinischen Versuchsphasen gelangen. Hierdurch würden sich sowohl finanzielle Risiken der Pharmaentwicklung als auch gesundheitliche Risiken für die Patienten minimieren.

Die federführend am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin entwickelte Technologie und die Nutzung der daraus resultierenden Krankheits-beziehungsweise Testmodelle versprechen folglich eine erhebliche Beschleunigung und Verbesserung bei der Entwicklung neuer Arzneimittel und zellbasierter Therapien. Nicht zuletzt deswegen wurden mittels dieser

„Off besteht große Unsicherheit bezüglich der Belastbarkeit von Ergebnissen aus ‚präklinischen Modellen‘.“

Laborjournal-Titelseiten 1994-2014



Laborjournal 6/2007: Hin und wieder sind uns auch die ganz einfachen Sorgen an der Bench ein Titelthema wert – wie etwa hier falsch deklarierte Zelllinien.

Technologien erzielte Ergebnisse mit dem Innovationspreis der Bioregionen Deutschlands und dem Wissenschaftspreis des Industrie-Clubs Düsseldorf ausgezeichnet. Um die bislang meist grundlagenorientierte Stammzellforschung nun weiter für die Anwendung zu erschließen, engagieren wir uns aktuell für die Gründung sogenannter translationaler Zentren.

Die Suche nach neuen Wirkstoffen verlangt robuste Testsysteme mit verlässlichen Kontrollen und einer geringen Chargenstreuung. Hierfür müssen die relevanten Zellen in ausreichender Zahl und Quantität zur Verfügung stehen. Eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung eines Testsystems ist es also, die geeigneten Zelltypen in großen Mengen zu gewinnen. In den meisten Fällen ist dies bisher nicht möglich gewesen; schon gar nicht konnte man mit humanen Primärkulturen ausreichende Zellzahlen erzielen. Man griff daher auf Zelllinien zurück, obwohl sich diese häufig stark von den eigentlich relevanten Zellen unterscheiden. Oft genug bestand eine große Unsicherheit bezüglich der Belastbarkeit der an ihnen gewonnenen Ergebnisse, was wiederum den Nutzen dieser „präklinischen Modelle“ in Frage stellte. Durch die Etablierung von Protokollen, nach denen man humane iP-S-Zellen in die gewünschten Zellen differenzieren kann, ist es nun möglich, die für die Testverfahren notwendigen Zellzahlen zu erhalten.

Weiterhin sollten die verwendeten Zellen Merkmale der jeweiligen Krankheit physiologisch möglichst genau abbilden. Eine wichtige Voraussetzung dafür ist, dass die regulatorischen Netzwerke und Signalkaskaden der Zelle erhalten bleiben und nicht etwa durch Überexpression bestimmter Gene aus dem Gleichgewicht gebracht werden. Möchte man etwa

für einen bestimmten Rezeptor ein Testverfahren entwickeln, so sollte man möglichst solche Zellen von iP-S-Zellen ableiten, die diesen Rezeptor ohnehin bilden. Exprimiert man den Rezeptor dagegen in Zellen, die ihn sonst nicht in ihrem Repertoire haben, dann könnte der für ihre Funktionalität notwendige Kontext fehlen. Signale, die von dem Rezeptor normalerweise ausgehen, könnten ins Leere laufen oder vielleicht sogar falsche Signalwege aktivieren. Wiederum stellen iP-S-Zellen hier eine Lösung dar, da die relevanten Zel-

len mit der jeweiligen Mutation abgeleitet werden können.

Äußerst wichtig für ein erfolgreiches Testverfahren sind zudem geeignete Kontrollen. Hier möchte man nicht irgendwelche Vergleichszellen einsetzen, sondern solche, die sich möglichst wenig von denen des Patienten unterscheiden. Ansonsten könnten die wichtigen Merkmale, die durch eine Mutation entstehen,

nicht mehr zu unterscheiden sein von den zahlreichen Unterschieden, die durch die Variabilität menschlicher Genome bedingt sind. Aus demselben Grund setzt man seit Jahrzehnten sehr erfolgreich Inzuchtstämme von Mäusen in der Grundlagenforschung ein. Inzwischen gibt es auch für humane Zellen eine Lösung. In den letzten Jahren wurde eine Vorgehensweise entwickelt, mit der der Einfluss von Mutationen in humanen Zellen recht präzise bestimmt werden kann. Durch äußerst elegante und effiziente Verfahren können nämlich gezielt Mutationen ins Genom eingeführt oder repariert werden (*Mol Biotechnol.* 2014 May 29., Epub ahead of print). Somit kann man Zellen vergleichen, die sich nur in einer einzigen Mutation unterscheiden.

Es ist abzusehen, dass die Arzneimittelentwicklung durch die Kombination dieser drei Verfahrensweisen einen gewaltigen Schub erhalten wird. Die iP-Technologie gepaart mit gezielten Genomveränderungen und Differenzierungsprotokollen bringt für die nach Wirkstoffen forschende Life-Science-Industrie deutliche Verbesserungen mit Blick auf die Qualität der Ergebnisse, die Beseitigung von Stör- und Schwachstellen und die Einsparung von Kosten. Zudem ist die Anwendung

der Technologien im „Drug Discovery“-Prozess zur Entwicklung neuer Arzneimittel ethisch unbedenklich, weil embryonale Stammzellen dazu nicht benötigt werden und die Zahl der Testtiere deutlich reduziert wird.

Bei der Rasananz der Neuentwicklungen in den letzten Jahren wird es wohl auch weiterhin immer wieder wichtige Vereinfachungen in den Verfahren geben. Trotz der gewaltigen Fortschritte gibt es aber sicherlich noch eine Reihe von Hürden zu überwinden, bis die geschilderten Verfahrensweisen in die Routineanwendung überführt werden können. Diese beziehen sich unter anderem auf die Entwicklung

„Die verwendeten Zellen sollten die Merkmale der jeweiligen Krankheit physiologisch möglichst genau abbilden.“

„Somit kann man Zellen vergleichen, die sich nur in einer einzigen Mutation unterscheiden.“