

disease modeling and drug development

Computational stem cell biology
regenerative therapies
Stem cells
development
diseases
pluripotency
Somatic stem cell re-programming
drug development
disease modeling
cancer stem cells
re-programming
Stem cells development
Computational stem cell biology
Somatic stem cell re-programming
drug development
disease modeling
cancer stem cells
re-programming
Pluripotency
diseases
regenerative therapies
Stem cells
development
diseases
pluripotency
Somatic stem cell re-programming
drug development
disease modeling
cancer stem cells
re-programming

Stammzellen als Modellsysteme für Krankheiten und Wirkstoffsuche

Personalisierte Medizin in der Kulturschale

Die zunehmende Verfügbarkeit von pluripotenten Stammzellen ist dabei, die Gesundheitsforschung zu verändern: In menschlichen Zellsystemen lassen sich die molekularen Ursachen von Krankheiten studieren, die bisher nur schwierig zu erforschen waren. Zellmodelle oder Mini-Organen in der Kulturschale gelten als wichtige Werkzeuge, um toxikologische Tests und die Wirkstoffsuche in der Pharmaindustrie zu beschleunigen. Stammzellforscher in Deutschland sorgen damit schon jetzt für wichtige Impulse auf dem Weg zu einer personalisierten Medizin.

Wenn es um Stammzellen geht, gilt die öffentliche Aufmerksamkeit insbesondere deren Einsatz in regenerativen Therapien. Doch bis Zelltherapien tatsächlich beim Patienten ankommen werden, wird in den meisten Fällen noch viel Zeit vergehen. Die erste große Anwendung pluripotenter Stammzellen, davon sind viele Experten und selbst Nobelpreisträger Shinya Yamanaka überzeugt, steht trotzdem schon vor der Tür: Es sind zelluläre Krankheitsmodelle in der Kulturschale und die Möglichkeiten eines darauf aufbauenden Wirkstoff-Screenings in der Pharmaindustrie.

Moderne Technologien aus den Stammzelllabors eröffnen neue Wege, um nun auch die molekularen Ursachen von Krankheiten zu erforschen, für die es bislang praktisch keinen direkten Zugang zu Zellmaterial gab. „Dazu zählen Erkrankungen des Nervensystems, des Herzmuskels oder Insulin-produzierende Zellen aus der Bauchspeicheldrüse“, sagt Oliver Brüstle vom Institut für Rekonstruktive Neurobiologie an der Universität in Bonn. Der Gründungspräsident des GSCN ist einer der Initiatoren der Fachgruppe „Stammzellen als Modellsysteme für Krankheitsforschung und Wirkstoffsuche“.

Patienten-Genom in Zellkultur

Bahnbrechende Fortschritte wie die Erzeugung induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS-Zellen) und die Erkenntnisse zur direkten Zellprogrammierung haben diese Entwicklung beflügelt. Der Vorteil: Per Umprogrammierung ist es möglich, Körperzellen von Patienten in der Kulturschale zu vermehren und in weiteren Schritten dann in einen für die Krankheit relevanten Zelltyp umzuwandeln (siehe Grafik auf Seite 33). Solche Zellen, die das Genom eines Patienten in sich tragen, erlauben einen neuartigen Blick auf die molekularen Ursachen von Krankheiten. Erstmals haben Zellforscher damit die Möglichkeit, wirklich „authentische“, patientenspezifische Zellmodelle zu entwickeln. An diesen Zellen lassen sich nicht nur krankmachende Mechanismen beobachten, sondern es lässt sich prüfen, welchen Effekt bestimmte Wirkstoffe haben. Stammzellforschung kann deshalb für das aufstrebende Behandlungskonzept der „Personalisierten Medizin“ wichtige Impulse liefern.

Weitere technologische Fortschritte eröffnen auch ganz neue Möglichkeiten für künftige industrielle Anwendungen von Stammzellen: Definierte menschliche Zelltypen in großen Mengen herstellen zu können, liefert der Pharmaindustrie die Basis, um im großen Stil nach neuen Wirkstoffen zu fahnden. Auch für präklinische Toxikologie-Tests gelten menschliche Zellkulturen vom Fließband als vielversprechende Werkzeuge, die zudem dabei helfen können, Tierversuche zu reduzieren und die Tests gleichzeitig „humanbiologischer“ zu gestalten.

Pharmaindustrie: Interesse geweckt

Die iPS-Revolution hat auch in der einst beim Thema pluripotente Stammzellen zögerlichen Pharmaindustrie zu einem Umdenken geführt. Inzwischen haben die meisten großen Unternehmen ihre Forschungsaktivitäten in diesem Feld stark ausgebaut. Das gestiegene Interesse spiegelt sich auch in den Kooperationsprojekten der europäischen Innovative Medicines Initiative (IMI) wider: Mittlerweile gibt es mit StemBANCC und EBISC gleich zwei Groß-Konsortien, in denen Pharmaunternehmen mit Forschungseinrichtungen in Europa zusammenarbeiten. Bei StemBANCC, 2013 mit einem Budget von knapp 55 Mio. Euro gestartet, sollen 1.500 humane iPS-Zelllinien hergestellt werden, insbesondere für neurodegenerative Erkrankungen und Diabetes. Im Rahmen von EBISC wiederum steuern die EU und die Partner 35 Mio. Euro bei, um die maßgebliche europäische iPS-Zellbank aufzubauen und über 10.000 patientenspezifische Zelllinien zu katalogisieren. In beiden Konsortien wirken Stammzellforscher und Forschungseinrichtungen aus Deutschland mit.

Forschungslandschaft zu Krankheitsmodellen

Dazu zählt etwa das Team um Neurogenetikerin Christine Klein vom Universitätsklinikum in Lübeck, das sich auf die Erforschung erblicher Formen bestimmter neurodegenerativer Erkrankungen spezialisiert hat, insbesondere Parkinson. Im Rahmen von StemBANCC koordinieren die Lübecker Forscher den Aufbau einer Probenbank mit Hautproben von 500 Parkinson-Patienten aus ganz Europa. Um grundlegende Mechanismen der Parkinson-Krankheit besser zu verstehen, stellen die Forscher Vergleiche zwischen iPS-Zellen von Patienten und gesunden Zellen an und wollen so herausfinden, welcher Mechanismus möglicherweise zum Zelltod führt.

Am Institut für Rekonstruktive Neurobiologie der Universitätsklinik in Bonn hat Philipp Koch aus dem Team um Oliver Brüstle ein wichtiges zelluläres Werkzeug für die Entwicklung von Krankheitsmodellen im Labor entwickelt: Aus humanen ES-Zellen produzieren die Forscher stabile neurale Gewebestammzellen (soge-



Robotor-Arm der StemCellFactory

nannte It-NES-Zellen). Aus diesen multipotenten Zellen lassen sich mit standardisierten Protokollen rasch und zuverlässig verschiedene definierte Zelltypen des Zentralnervensystems gewinnen. Auch aus iPS-Zellen lassen sich It-NES-Zellen ableiten. „Das eröffnet uns den Weg zu patientenspezifischen Krankheitsmodellen“, erläutert Brüstle. So haben die Bonner über diesen Weg Krankheitsmechanismen bei der Machado-Joseph-Krankheit aufgeklärt. Und an Nervenzellen von Alzheimer-Patienten konnten sie zeigen, dass sich die Wirksamkeit von Medikamenten mithilfe solcher Zellsysteme vorhersagen lässt.

Hirn und Herz in deutschen Labors

Eine ganze Reihe von Forschern in Deutschland nimmt bereits neurodegenerative Erkrankungen mithilfe patientenspezifischer Zellmodelle unter die Lupe. So fokussiert Jared Sternecker am Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin in Münster auf Mechanismen von Parkinson. In Bayern ist mit „ForIPS“ im vergangenen Jahr ein Forschungsverbund gestartet, der auf Basis von iPS-basierten Krankheitsmodellen insbesondere die Parkinson-Krankheit erforscht. Sprecher ist der Erlanger Stammzellforscher Jürgen Winkler. Beate Winner beschäftigt sich am Universitätsklinikum Erlangen mit den

molekularen Krankheitsmechanismen von Parkinson und weiteren Nervenleiden.

Stefan Liebau vom Lehrstuhl für Neuroanatomie an der Universität Tübingen studiert via iPS-Zellen die Synapsen der Motoneurone bei Patienten mit einer Muskelschwäche. Künftig will er auch Retina-Zellen in der Kulturschale züchten und so degenerativen Netzhautleiden molekular auf die Spur kommen. Suzanne Kadereit von der Universität Konstanz entwickelt Zellmodelle, an denen sich Substanzen auf mögliche neurotoxische Effekte überprüfen lassen.

Die Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen in der Zellkultur ist indes eines der Spezialgebiete von Karl-Ludwig Laugwitz vom Klinikum rechts der Isar der TU München. An patientenspezifischen Stammzellmodellen fahndet sein Team unter anderem nach den molekularen Ursachen für Herzrhythmusstörungen. Laugwitz ist Co-Initiator der GSCN-Fachgruppe. Herzmuskelzellen aus iPS-Zellen für den Einsatz in pharmakologischen Tests stellt auch die Arbeitsgruppe von Ulrich Martin im Exzellenzcluster REBIRTH an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) oder das Team von Jürgen Hescheler an der Universität Köln auf den Prüfstand. Die Arbeitsgruppe um den Pharmakologen Thomas Eschenhagen vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf entwickelt auf der Basis von iPS-basierten Herzmuskel-Modellen, an denen individuelle Gendefekte studiert und Therapien getestet werden können. Langfristig soll es ein automatisiertes Verfahren geben, mit dem sich das individuelle Risiko für eine Herzschwäche besser vorhersagen lässt und Therapieentscheidungen erleichtert werden.

Auf Erkrankungen der Leber hat es Tobias Cantz im REBIRTH/MHH abgesehen. Cantz, der in Hannover eine Außenstelle des Max-Planck-Instituts für molekulare Biomedizin in Münster besetzt, stellt via iPS-Technik patientenspezifische Hepatozyten her, um molekulare Abläufe metabolischer Lebererkrankungen im Detail zu studieren.

Neben der Erforschung von Krankheiten in der Petrischale sind die Herstellung von Zellprodukten und die Wirkstofftestung im industriellen Maßstab ein weiteres

Foto: Life&Brain

Institut für Rekonstruktive Neurobiologie

Von der Krankheitsforschung zur Therapie

Das an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn angesiedelte Institut fokussiert auf die Nutzung pluripotenter Stammzellen für die Erforschung und Behandlung neurologischer Erkrankungen. Das eingesetzte Methodenspektrum reicht von der Zellreprogrammierung über Verfahren zur neuronalen Differenzierung und direkten Zellumwandlung bis hin zur Industrialisierung von Stammzellapplikationen und zur Neurotransplantation. Darauf aufbauend entwickelt das Institut Stammzell-basierte Modelle für Krankheitsforschung und Wirkstoffentwicklung sowie neue Zelltherapieansätze. Es interagiert dabei eng

mit der LIFE & BRAIN GmbH, ein universitätsnahes Translationsunternehmen am Standort Bonn, das Stammzell-basierte Produkte und Dienstleistungen für Pharma, Biotech und akademische Institutionen anbietet.

Institut für Rekonstruktive Neurobiologie

LIFE & BRAIN Center
Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Strasse 25
53105 Bonn
www.stemcells.uni-bonn.de



wichtiges Anliegen des Bonner Teams um Oliver Brüstle. In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Produktionstechnologie IPT und der RWTH Aachen wurde jüngst im Forschungszentrum LIFE&BRAIN in Bonn eine Anlage für die automatisierte Herstellung von iPSC-Zellen und deren Ausreifung in Nerven- und Herzmuskelzellen implementiert.

Auf dem Weg zur Stammzellfabrik

An dem Verbundprojekt sind weitere Forschungsinstitute und Unternehmen aus ganz Nordrhein-Westfalen beteiligt. „Unsere StemCellFactory stellt eine vollautomatisierte Produktionsstraße für iPSC-Zellen und deren Derivate dar“, freut sich Brüstle. Der industrielle Einsatz von Stammzellen in der Wirkstofftestung erfordert auch neue Methoden der Hochdurchsatzbildgebung, wie sie etwa Sabrina Desbordes am Institut für Entwicklungs-genetik am Helmholtz-Zentrum München entwickelt.

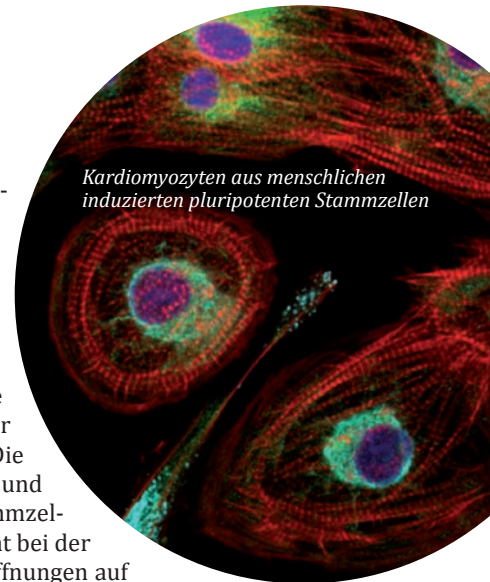
Translation befeuern

Diese kompakte Übersicht spiegelt nur in Ansätzen die vielfältigen Forschungsaktivitäten zu diesem Themengebiet in Deutschland wider. Expertise, die in der GSCN-Fachgruppe weiter gebündelt und sichtbar gemacht werden soll. „Wir wollen eine Forschungslandkarte als

Orientierungshilfe für Wissenschaftler, aber auch für interessierte Biotechnologie- und Pharmafirmen etablieren und den Austausch der Akteure verbessern“, sagt Brüstle. Bereits mehrfach haben deutsche Pharmaunternehmen ihr Interesse signalisiert: „Die Möglichkeit, patienten- und krankheitsspezifische Stammzellen gewinnen zu können, hat bei der Pharmaindustrie große Hoffnungen auf präzisere und effizientere Zellsysteme für die Wirkstoffentwicklung geweckt“, sagt zum Beispiel Ralf Heilker, der bei Boehringer Ingelheim Biberach in der Abteilung Leitstrukturforschung tätig ist.

Gerade mit Blick auf eine schnellere Translation von Stammzellforschung in die Gesundheitswirtschaft gelte es, frühzeitig Allianzen mit Biotech und Pharma zu schmieden, betont Brüstle. Stammzellbasierte Krankheitsmodelle, davon ist er überzeugt, werden eine Schlüsselrolle in der Wirkstoffentwicklung von morgen spielen.

Text: Philipp Graf



Kardiomyozyten aus menschlichen induzierten pluripotenten Stammzellen

Foto: TU München/Alessandra Moretti und Klar-Ludwig Laugwitz

Modellieren einer neurodegenerativen Krankheit

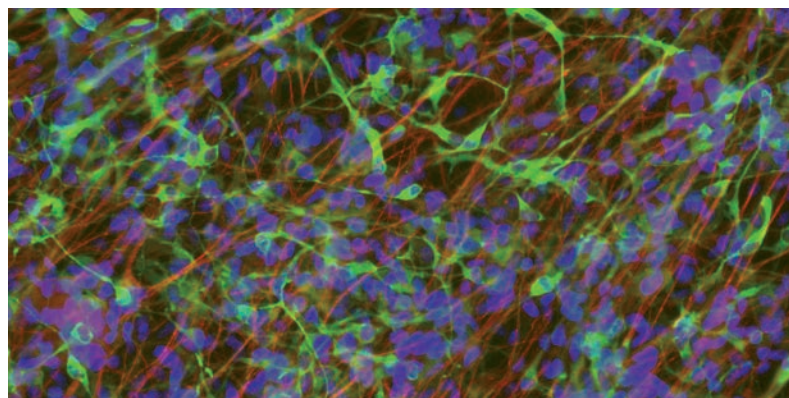


Stammzellen helfen, ein zelluläres Modell für Parkinson's zu entwickeln

Vor kurzem sind wir eine Partnerschaft mit dem Parkinson's Institute in Sunnyvale, Californien, USA, eingegangen, um ein Modellsystem mithilfe von Spender-Fibroblasten zu entwickeln, die im Institut gesammelt wurden. Induzierte Pluripotente Stammzellen (iPSCs) wurden aus diesen Zellen hergestellt und evaluiert. Es wurden sowohl zelluläre als auch genetische Methoden verwendet, um die erfolgreiche Reprogrammierung zu bestätigen und die Zellen zu charakterisieren. Die Herstellung dieser voll charakterisierten iPSC Linien, die aus Proben mit bekanntem und gut dokumentiertem Krankheitsverlauf gewonnen wurden, ist der Grundstein für weiterführende krankheitsrelevante Studien. Mit dieser Arbeit hoffen wir zeigen zu können, wie Systeme entwickelt werden können, die der Wirkstoffentwicklung dienen soll, um den Krankheitsverlauf von PD zu beeinflussen. Auch das Verständnis der Umweltfaktoren, die einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben, ist Ziel dieser Arbeit.

Was ist die Parkinson-Krankheit?

Die Parkinson-Krankheit ist eine fortschreitende neurodegenerative Krankheit, von der 1% aller Menschen über 60 Jahre (ca. 5 Millionen Menschen weltweit) betroffen sind. PD beruht vornehmlich auf dem selektiven Verlust von dopaminergen Neuronen, was zunächst Bewegungsvorgänge beeinträchtigt, im weiteren Krankheitsverlauf kognitive Funktionen (Wahrnehmungs- und Denkvorgänge) und im Endstadium der Krankheit von Demenz begleitet wird. Das Fehlen von physiologisch relevanten zellulären Modellen für die Parkinson-Krankheit stellt eine Limitierung für die Forschung auf dem Gebiet von PD dar. Neue Modelle werden dringend benötigt, um das Verständnis der Krankheitsmechanismen sowie die Entwicklung von Wirkstoff-Zielen voran zu treiben. Dies könnte die rasche Etablierung einer großen Anzahl von klinischen und therapeutischen Applikationen zur Folge haben.



Bitte laden Sie die Publikation (in Englisch) herunter, um mehr Details zu erfahren zu:

- Reprogrammierung von Fibroblasten
- Charakterisierung von iPSCs durch Antikörperfärbung und Flow Zytometrie Analyse
- Genexpressions-Analyse von iPSCs und Spender-Fibroblasten
- Evaluierung der Expression von Reprogrammierungsfaktoren
- Zelllinien Verifikation

Bitte gehen Sie zu lifetechnologies.com/parkinsons, um die Publikation herunterzuladen.

Referenzen:
1. Olanow CW, Stern MB, Sethi, K (2009)
The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease.
Neurology 72(21 Suppl 4):S1-136.