

## Stammzellbasiertes Wirkstoffscreening

# Auf Medikamenten-Jagd

*Reprogrammieren, Genome Editing und Robotik: Ein Mix leistungsfähiger Stammzelltechnologien ist dabei, die Medikamentenentwicklung grundlegend zu verändern. Nach Jahren abwartender Haltung setzt die Pharmaindustrie nun immer stärker auf zellbasierte Krankheitsmodelle, um schneller und mit höherer Erfolgsaussicht nach neuen Wirkstoffen zu fahnden. Die ersten mithilfe von pluripotenten Stammzellen identifizierten Substanzen werden bereits in klinischen Studien erprobt. Neue Translationszentren setzen Erkenntnisse aus deutschen Laboren nun für das stammzellbasierte Wirkstoffscreening um. Und zwei große europäische Projekte treiben gemeinsam den Aufbau einer riesigen Stammzell-Bank voran.*

**K**napp zehn Jahre ist es nun her, seit Shinya Yamana erstmals Körperzellen in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) verwandelte. Schon damals waren der inzwischen mit dem Nobelpreis ausgezeichnete Japaner und viele weitere Forscher überzeugt: die erste große Anwendung der revolutionären Reprogrammierungstechnik wird die auf Zellmodellen basierende Wirkstoffsuche sein.

Für Pharmaforscher eröffnete die Weiterentwicklung der iPS-Technik einen vielversprechenden Weg, um nach neuen Wirkstoffen gegen Krankheiten zu fahnden und sie zu überprüfen. Zu häufig waren in den Jahren zuvor kostspielige Rückschläge für die Pharmaunternehmen geworden. Vielversprechende Medikamentenkandidaten waren in späten Phasen der klinischen Entwicklung gescheitert. Oft auch deshalb, weil sich Resultate aus Experimenten mit immortalisierten Zelllinien oder Tierexperimenten nur unzureichend auf Patienten übertragen ließen.

Mithilfe der iPS-Technik erhalten Biomediziner erstmals direkt Zugang zu „authentischem“ humanem Zellmaterial. Noch dazu lassen sich patientenspezifische Zellen oder sogar einfache Miniatur-Organen herstellen, um Krankheiten in der Petrischale zu modellieren. Neue Werkzeuge aus der Molekularbiologie haben die Möglichkeiten der Stammzellforscher enorm erweitert, dazu zählt insbesondere das Genome Editing. Mit Designer-Nukleasen wie dem populär gewordenen System CRISPR-Cas9 lassen sich präzise Veränderungen im Erbgut der Stammzellen vornehmen. Damit können die Zellen der Krankheitsmodelle im Labor genetisch maßgeschneidert werden. Genvarianten, die Humanen in Genomanalysen bereits mit der Entstehung von Krankheiten in Verbindung gebracht haben, lassen sich nun im zellbasierten Modell in der Petrischale systematisch auf mögliche Funktionen überprüfen. Mit der Herstellung entsprechender Kontrollzellen steigt zusätzlich die Aussagekraft der Ergebnisse.

### Neue Ära in der Pharmaforschung

Standen anfangs eher stammzellbasierte Toxizitätstests im Fokus der Pharmaforschung, gewinnt nun auch die Wirk-

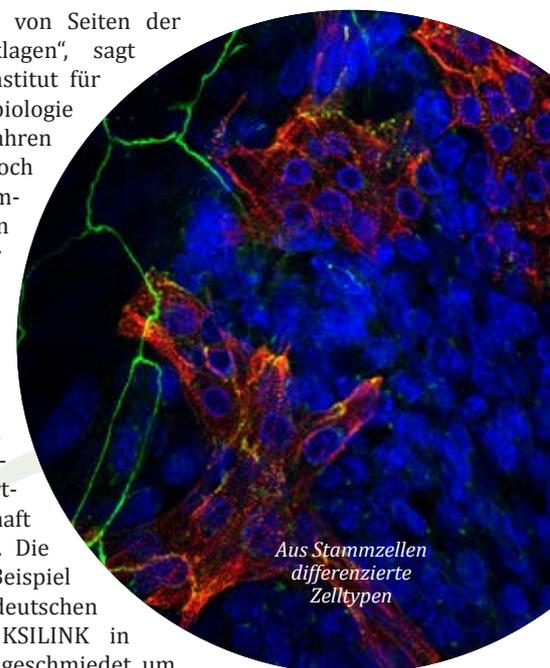
stoffentwicklung klar an Bedeutung. Weltweit sind die ersten klinischen Studien mit Substanzen gestartet, die aus stammzellbasierten Screens hervorgegangen sind. Die großen Pharmaunternehmen nehmen dabei insbesondere neurodegenerative oder psychische Erkrankungen ins Visier:

- GlaxoSmithKline startete mit dem Wirkstoff Retigabine eine klinische Phase II-Studie mit 192 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS). iPS-basierte Krankheitsmodelle hatten eine lindernde Wirkung der Substanz bei geschädigten Motoneuronen belegt.
- Roche testet den Wirkstoff RG7800 in einer Phase-II-Studie gegen Spinale Muskelatrophie (SMA), die Substanz wurde in einem iPS-basierten Modell validiert.
- Bristol-Myers Squibb (BMS) hat zwei Phase I-Studien mit einem Tau-spezifischen Antikörper für eine Alzheimer-Therapie gestartet. Der Wirkstoff BMS-986168 stammt aus der Pipeline des Start-ups iPierian, das BMS 2014 übernommen hatte.
- Novartis fahndet mittels Wirkstoffscreenings an iPS-basierten Zellmodellen nach Arzneien zur Behandlung von Autismus und plant Medienberichten zufolge eine klinische Studie mit einem vielversprechenden Kandidaten.

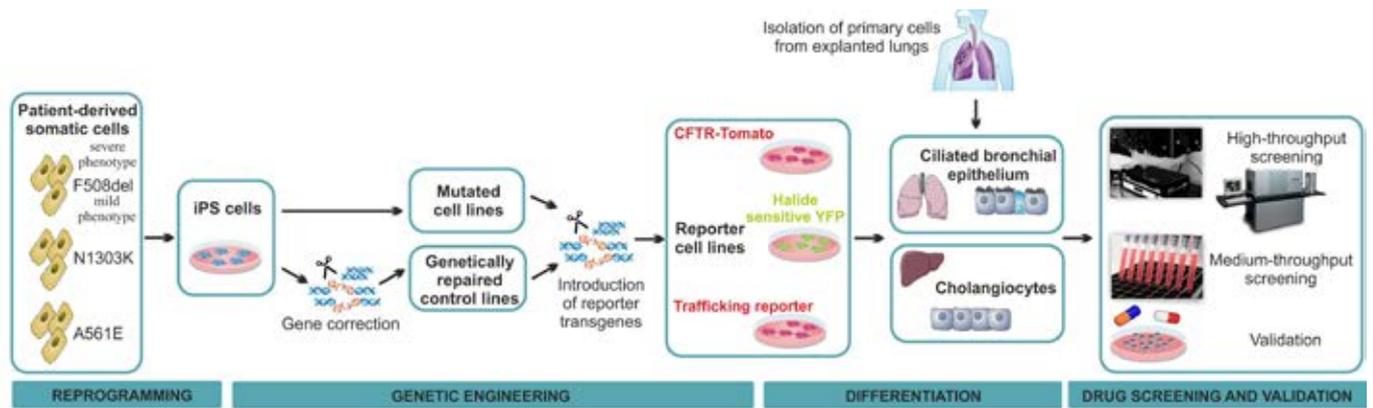
### Neue Translationszentren entstehen

Auch in Deutschland haben Aktivitäten zum stammzellbasierten Wirkstoffscreening nun spürbar Fahrt aufgenommen. „Wir können uns momentan nicht über mangelndes Interesse von Seiten der Pharmaindustrie beklagen“, sagt Oliver Brüstle vom Institut für Rekonstruktive Neurobiologie in Bonn. „Vor fünf Jahren war die Situation noch völlig anders, die Pharmabranche war unseren Konzepten gegenüber noch sehr zögerlich, das hat sich nun radikal geändert.“

Die Trendwende spiegelt sich in neu gestarteten Translationsprojekten mit Partnern aus Wissenschaft und Wirtschaft wider. Die Bonner haben zum Beispiel mit dem französisch-deutschen Translationszentrum KSILINK in Straßburg eine Allianz geschmiedet, um



Aus Stammzellen differenzierte Zelltypen



Von der Stammzelle zum Medikamententest (in diesem Fall für Zystische Fibrose-Mutationen)

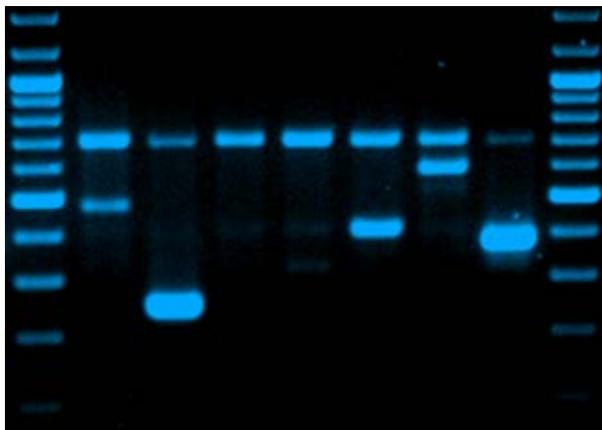
auf der Basis von künstlich hergestellten Gehirnzellen potenzielle Wirkstoffkandidaten zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen zu testen. KSILINK wird als Public-Private-Partnership vom französischen Staat sowie vom Pharmakonzern Sanofi gefördert. „KSILINK soll zu einer binationalen Plattform für die stammzellbasierte Medikamentenentwicklung werden“, sagt Brüstle. Er hält die Allianz nicht nur aufgrund ihres europäischen Charakters für ein sehr interessantes Konstrukt. „Hier wird der direkte Schulterschluss von angewandter Stammzellforschung und der pharmazeutischen Industrie weiter gefördert und

so die Medikamentenentwicklung beschleunigt“, sagt er. Die Bonner Forscher werden neurale Zellen für diverse Screeningprojekte herstellen und nach Straßburg liefern.

Die Zusammenarbeit ist auch deshalb zustande gekommen, weil sich Brüstles Team vom Bonner Translationsunternehmen LIFE & BRAIN bereits frühzeitig mit den für die Pharmaindustrie zentralen Fragen der Standardisierung und Automatisierung beschäftigt hat. „Dazu war viel langwierige und bisweilen dröge Arbeit nötig. Doch wir haben so eine gemeinsame Sprache gefunden“, sagt Brüstle. Ein Vorzeigeprojekt in Sachen Automatisierung ist auch die „Stem Cell Factory“. Die mit Unterstützung vom Land Nordrhein-Westfalen in den vergangenen Jahren bei LIFE & BRAIN aufgebaute Robotikstraße stellt vollautomatisch iPS-Zellen her und soll auch die Ausreifung in neurale Zellen übernehmen. Das System ist für den Einsatz in großen Zentren und Zellbanken gedacht, die Biobankenszene hat bereits Interesse an der Maschine signalisiert. „Die StemCellFactory ist derzeit ein Prototyp und noch kein Serienmodell. Das System wird weiter optimiert, und wir wollen weitere Komponenten wie Genome Editing integrieren“, so Brüstle.

**Zentrum CARE entsteht in München**

Ein weiteres öffentlich finanziertes Translationszentrum für die auf iPS-Zellen basierende Medikamentenentwick-



Grafik: MHH / Ulrich-Martin; Foto: MDC / lochen Meier

**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 in Bonn, das Stammzellbasierte 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](http://www.stemcells.uni-bonn.de)

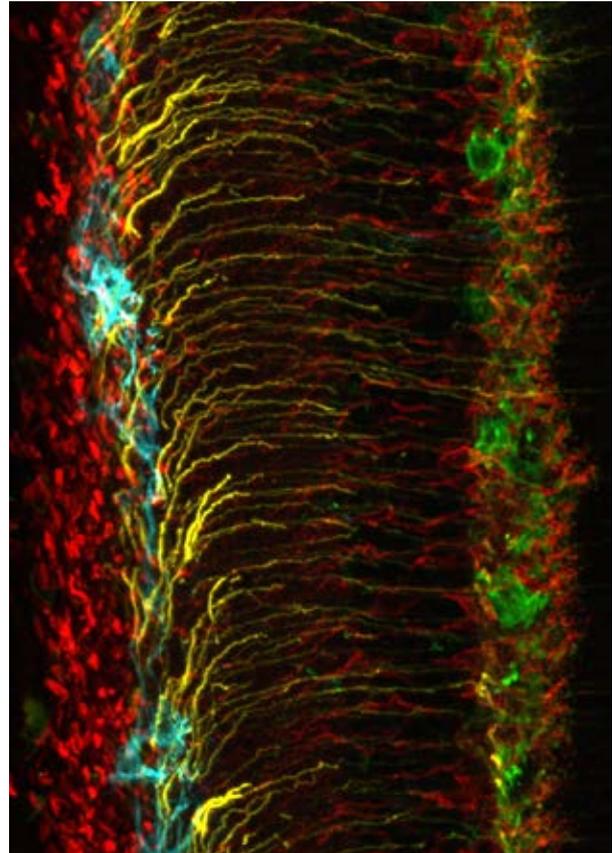
**Institute of Reconstructive Neurobiology**



lung wird in München entstehen: das „Center for Advanced Regenerative Engineering“ – kurz CARE. Ende 2015 hat der bayerische Landtag für die Anschubfinanzierung des Zentrums grünes Licht gegeben. In den kommenden drei Jahren werden zunächst 15 Millionen Euro in den Aufbau des Stammzelltechnologie-Zentrums fließen. Damit kann das von Max-Planck-Forscher Hans Schöler eigentlich für den Standort Münster geplante – und dann von der nordrhein-westfälischen Landesregierung 2013 überraschend gestoppte – Konzept tatsächlich umgesetzt werden. „Das CARE wird voraussichtlich auf dem Biotech-Campus in Martinsried entstehen“, sagt Schöler. Im Januar 2017 soll das Zentrum seine Arbeit aufnehmen. Das Ziel: Mithilfe von iPS-Zelltechnologie und patientenspezifischen Krankheitsmodellen hochdurchsatzfähige Assayformate zu entwickeln für die Wirkstoffforschung. „Wir nehmen vorrangig neurodegenerative Erkrankungen ins Visier. Auf der Suche nach neuen therapeutischen Ansätzen sind wir grundsätzlich offen, alle Arten von Zellen und Krankheiten zu untersuchen“, sagt Schöler. CARE soll ein Exzellenzzentrum für Regenerative Medizin werden, an dem sich große, aber vor allem auch kleine und mittlere nach Arzneimitteln forschende Unternehmen aktiv engagieren können. „Viele Unternehmen haben bereits ihr Interesse angemeldet“, betont Schöler. Der Wissenschaftsmanager Ulrich Gerth wird das Jahr 2016 nun für die Institutsgründung nutzen und erste Kooperationen akquirieren. Das CARE wird die bereits existierenden regionalen Netzwerke zur Biomedizin in Bayern stärken, wie den BMBF-Spitzencluster m4 zur personalisierten Medizin und den Bayerischen Forschungsverbund induzierte pluripotente Stammzellen forIPS, und soll hier zusätzlich für internationale Sichtbarkeit sorgen.

### Neue Wirkstoffe für Mukoviszidose

Auch die EU fördert translationale Ansätze des stammzellbasierten Wirkstoffscreenings, zum Beispiel in der ERANet-Initiative „E-rare“, in der europäische Forschungsverbünde therapeutische Ansätze für seltene Erkrankungen entwickeln. Eines davon, INSTINCT, ist Ende 2015 gestartet und wird von Ulrich Martin von den Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künstliche Organe



Immunohistochemische Färbung der Retina einer Maus

(LEBAO) der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) koordiniert. „Wir suchen mithilfe von patientenspezifischen iPS-Zelllinien nach neuen Wirkstoffen für die Therapie von Mukoviszidose“, sagt Martin, der auch der derzeit amtierende GSCN-Präsident ist. Die auch Cystische Fibrose genannte Stoffwechselerkrankung rührt von einem Defekt im genetischen Bauplan für den Ionenkanalregulator namens CFTR her. Zwar gibt es neuerdings erste Medikamente auf dem Markt, von dieser ursächlichen Therapie profitieren allenfalls jedoch fünf Prozent aller Patienten. Ihre patientenspezifischen Stammzellen lassen die Forscher um

Foto: CRTD / Ruslan Rust

## Heidelberg Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine

HI-STEM gGmbH

Die HI-STEM gGmbH ist eine gemeinnützige öffentlich-private Partnerschaft des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und der Dietmar-HoppStiftung.

Angesiedelt am DKFZ in Heidelberg, betreibt das HI-STEM Institut innovative Forschung an Stammzellen mit der Zielsetzung, die Ergebnisse in neue klinische Anwendungen zu überführen. Diese beinhalten die Entwicklung neuartiger Diagnose-Verfahren und Strategien, um Tumorstammzellen in Blutkrebs und soliden Tumoren sowie Metastasen zu verfolgen und gezielt zu bekämpfen.

Professor Dr. Andreas Trumpp und vier Nachwuchsgruppenleiter führen ein internationales Team von mehr als fünfzig Wissenschaftlern.

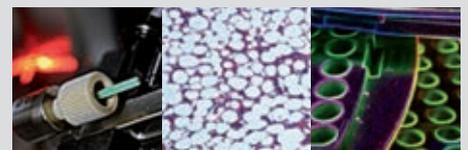
Die HI-STEM-Forschungsgruppen:

- Hematopoetische und leukämische Stammzellen (A. Trumpp)
- Experimentelle Hämatologie (M. Milsom)
- Stress-induzierte Aktivierung von HSCs (M. Essers)
- Krebs-Stammzellen und Metastasierung (A. Trumpp & M. Spick)
- Metastatische Nischen (T. Oskarsson)



**HI-STEM**

HEIDELBERG INSTITUTE  
FOR STEM CELL TECHNOLOGY  
AND EXPERIMENTAL MEDICINE



HI-STEM gGmbH  
im Deutschen Krebsforschungszentrum DKFZ  
Im Neuenheimer Feld 280  
69120 Heidelberg  
[www.hi-stem.de](http://www.hi-stem.de)

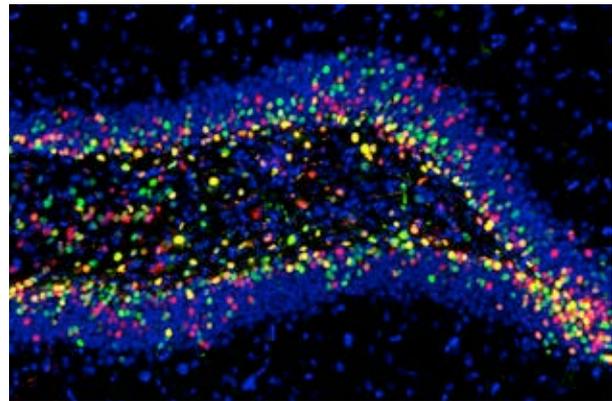
Martin in der Petrischale zu Lungenepithelzellen ausreifen. „Wir haben Zelllinien mit bisher wenig untersuchten Mutationen im CFTR-Gen hergestellt. Ausgestattet mit Reportergenen sind wir nun soweit, dass wir Wirkstoffbibliotheken in Hochdurchsatzscreens durchmustern können.“ Das Besondere: Forschungspartner kommen nicht nur aus Italien, Portugal und den Niederlanden, sondern auch aus Kanada. Interessante Substanzen sollen bis in die präklinische Phase der Medikamentenentwicklung geführt werden.

### Zwei IMI-Konsortien zu iPS-Zellen

Stammzellbasierte Verfahren helfen nicht nur dabei, neue Substanzen zu identifizieren. In der Pharmaforschung sind sie zu wichtigen Werkzeugen geworden, um auf herkömmlichen Wegen gefundene Wirkstoffkandidaten auf den Prüfstand zu stellen (Lead Validation) und diese weiter zu optimieren.

Die Pharmaforscher sind hierfür auf Zellen angewiesen, die unter standardisierten Bedingungen hergestellt, qualitativ geprüft, katalogisiert und in großen Mengen verfügbar sind. Zentrale europäische Ressourcen werden derzeit in zwei großen Konsortien im Rahmen der „Innovative Medicine Initiative (IMI)“ aufgebaut. IMI ist eine Public-Private-Partnership der Europäischen Kommission mit dem EU-Pharmamverband EFPIA.

Stammzellen als Werkzeug für Medikamententests



*Gyrodontomys dentatus (Teil der Gehirnstruktur Hippocampus) infiziert mit dem humanen immundefizienz-Virus (HIV)*

In dem vom Pharmakonzern Pfizer koordinierten Konsortium „EBiSC“ geht es seit 2014 darum, gut charakterisierte iPS-Zelllinien zu erzeugen und diese in einer nicht-kommerziellen Bank systematisch zu archivieren. Die zentrale Biobank ist im britischen Cambridge angesiedelt, es entsteht zusätzlich eine Spiegelbank im saarländischen Sulzbach, die ein vollständiges Pendant der EBiSC-Sammlung beherbergen wird. An dem 35-Millionen-Großverbundprojekt mit 26 Organisationen sind sieben deutsche Partner beteiligt. Das 55 Millionen Euro schwere Konsortium „StemBANCC“ ging bereits 2012 an den Start. Koordiniert wird StemBANCC vom Schweizer Pharmakonzern Roche, von den 35 Partnern sind allein neun aus Deutschland. Das ambitionierte Ziel: aus den Hautproben von 500 Patienten sollen 1.500 iPS-Zelllinien gewonnen und anschließend auch in die EBiSC-Sammlung aufgenommen werden. Im Fokus stehen neuronale und neurodegenerative Erkrankungen und Diabetes.

Die iPS-Technologie hat sich mittlerweile ihren festen Platz in den Laboren der Pharmaindustrie erobert. Stammzellen sind zu einem vielseitigen Werkzeug für Medikamentenentwickler geworden und werden, sollten sich die neuen Arzeneikandidaten in klinischen Studien beweisen, die Medizin von morgen prägen.

Text: Philipp Graf

Fotos: CRTD / Sara Bragado Alonso, Lara Marone

## Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie (IME)

Das Fraunhofer IME betreibt angewandte Lebenswissenschaften vom Molekül bis zum Ökosystem. Eine interdisziplinäre Organisation und Labore mit modernster Ausstattung einschließlich GMP-Anlagen und komplexen Umweltsimulationsanlagen ermöglichen ein breites Forschungs- und Dienstleistungsangebot. Unser übergeordnetes Ziel ist die Entwicklung und Anwendung neuer Technologien zur Diagnose und Therapie menschlicher sowie tierischer Krankheiten und zum Schutz von Nutzpflanzen und Nahrungsmitteln. Das IME ist personell und inhaltlich eng verknüpft mit dem Institut für Molekulare Biotechnologie

der RWTH Aachen University, dem Institut für Biologie und Biotechnologie der Pflanzen der Universität Münster, dem Institut für Angewandte Entomologie der Universität Gießen und dem Institut für Klinische Pharmakologie der Goethe Universität Frankfurt/Main.

**Fraunhofer IME**  
Forckenbeckstraße 6, 52074 Aachen  
**Fraunhofer IME ScreeningPort**  
Schnackenburgallee 114, 22525 Hamburg  
[www.ime.fraunhofer.de](http://www.ime.fraunhofer.de)

**Fraunhofer**  
IME

