

Zellen mit Zukunft

Stammzellen sind die Alleskönner in unserem Körper. Aus ihnen bilden sich alle Gewebetypen. Das macht sie besonders wertvoll, auch für die Arzneimittelentwicklung: Ganze Organe können sich so simulieren lassen und sogar Krankheiten können nachgestellt werden. Bayer-Forscher suchen mit sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen nach neuen Therapien.



Saubere Arbeit: Experimente mit lebenden Zellen, wie sie hier Biologielaborantin Wibke D'Acquisto durchführt, erfordern sterile Bedingungen.



Einblicke neuer Art: Die Arbeit mit sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen und den daraus abgeleiteten Zellen ermöglicht es Bayer-Forschern wie Dr. Heidrun Ellinger und Dr. Nils Pfaff zum Beispiel, die Wirkung von Wirkstoffkandidaten auf bestimmte Zellfunktionen zu testen oder Erbkrankheiten in der Petrischale zu simulieren.

In der Petrischale zucken die Herzmuskelzellen im Sekundentakt. Die hauchdünne Zellschicht funktioniert ähnlich wie das ausgewachsene Organ – die Zellen stammen aber nicht aus dem Herzen eines Menschen, sondern aus seiner Haut. Mit einem biologischen Trick ist es heute möglich, ausgewachsene, sogenannte adulte Körperzellen in den Zustand von Stammzellen zurückzuverwandeln und anschließend in Herzmuskelzellen zu überführen. „Diese Alleskönner – sogenannte induzierte pluripotente Stammzellen, kurz iPSCs für induced pluripotent stem cells – lassen sich theoretisch in jeden beliebigen Zelltyp und damit zu jedem Gewebe entwickeln – ähnlich wie embryonale Stammzellen“, erklärt Dr. Nils Pfaff, Molekularmediziner im Bereich Global Drug Discovery bei Bayer HealthCare. Der dünne Zellverbund der Herzmuskelzellen ist in den Bayer-Laboren eine wertvolle Forschungstechnologie: Pfaff und seine Kollegen in Wuppertal untersuchen daran, ob bestimmte Wirkstoffe den Herzrhythmus aus dem Takt bringen können. Denn das wäre eine lebensbedrohliche Nebenwirkung eines späteren Medikaments. Die iPSCs lassen sich auch in leberähnliche Zellen verwandeln. Forscherteams weltweit prüfen deshalb deren Einsatz für Stoffwechseluntersuchungen als auch für frühe toxikologische Studien potenzieller Wirkstoffkandidaten.

Induzierte pluripotente Stammzellen lassen sich in verschiedene Zelltypen überführen

Vor wenigen Jahren löste die Reprogrammierung adulter, also erwachsener Körperzellen eine Revolution in der Forscherwelt aus. Bis dahin galt die Laufbahn einer Zelle im Körper als fest vorgeschrieben. Denn obwohl in jeder Zelle das komplette Erbgut vorliegt, können Haut- oder Nervenzellen nicht mehr auf alle Teile davon zugreifen. „Embryonalen Stammzellen dagegen stehen andere spezifische Regionen des Erbguts zur Verfügung, die es ermöglichen, sämtliche Zell- und Gewebetypen auszubilden“, sagt Pfaff. Aufgrund ihrer Herkunft und damit verbundenen ethischen und moralischen Bedenken, ist die Herstellung embry-

onaler Stammzellen und ihre Verwendung für Forschungszwecke in einigen Ländern verboten. Auch Bayer ist auf dem Gebiet der humanen embryonalen Stammzellforschung nicht aktiv. Fieberhaft suchten Forscher weltweit daher in den vergangenen Jahren nach Alternativen – und fanden sie in der Technologie, iPSCs aus adulten Körperzellen zu gewinnen.

4 eingeschleuste Gene

sorgen dafür, dass Hautzellen in induzierte pluripotente Stammzellen reprogrammiert werden.

Quelle: EuroStemCell

Die Alleskönner helfen bereits in der Wirkstoffforschung: „Durch sie finden wir Hinweise auf Ansatzpunkte für neue Therapien – etwa für Patienten, die an bestimmten genetischen Erkrankungen leiden“, so der Molekularmediziner. Anhand von iPSCs können die Forscher Organzellen herstellen, die die entsprechenden Symptome aufweisen. „Mit dieser eleganten Technik lassen sich Krankheiten in der Petrischale simulieren – und auch genetische Veranlagungen für Krankheiten und ihre Effekte“, sagt Pfaff. Alternativ lassen sich iPSCs mit Erbgutfehlern erzeugen, und so Patienten simulieren, die an Gendefekten und Krankheiten leiden. „Bislang gab es keine Möglichkeiten, an solch spezifische Zelltypen zu gelangen“, sagt der Molekularmediziner. „Durch das Testen von Substanzen in der erkrankten Zelle lassen sich nicht nur neue Therapieansätze entwickeln, sondern auch die Wirkung

von potenziellen Wirkstoffkandidaten testen“, ergänzt Dr. Herbert Himmel, Mediziner aus dem Bereich Global Drug Discovery bei Bayer HealthCare. „Wir können untersuchen, wie sich diese auf die Ionenkanäle und die Reizübertragung im Herzen auswirken.“ Noch funktioniert das nicht in großen Screenings, weil sich nicht genügend Zellen herstellen lassen. Aber die Experten arbeiten daran, die Produktion zu standardisieren und zu verbessern. „Die iPSCs sind eine überaus wertvolle Quelle für humanes Zellmaterial“, erklärt Dr. Heidrun Ellinger, Toxikologin im Bereich Zellbiologie bei Bayer HealthCare.

Ein Gencocktail ermöglicht die Herstellung der iPSCs aus erwachsenen Hautzellen

Um induzierte pluripotente Stammzellen herzustellen, werden beispielsweise Hautzellen mit einem speziellen Gencocktail reprogrammiert: Blockierte Bereiche des Erbguts werden wieder zugänglich, die Zellen landen im Stammzellstatus. Die Forscher geben in einem zweiten Schritt in einer bestimmten Entwicklungsphase und für eine definierte Zeit Zusätze wie Wachstumsfaktoren hinzu. So lenken sie die iPSCs auf die gewünschte Zellaufbahn. Pfaff: „Diese Prozesse finden ähnlich auch im Embryo im Mutterleib statt. Wir versuchen, diese Schritte jetzt in der Petrischale nachzuahmen.“ Dazu wurden verschiedene Differenzierungsprotokolle entwickelt. Diese beschreiben mögliche Kombinationen von Zusätzen, um zum Beispiel Herz- oder Leberzellen zu erhalten. Allerdings ermöglichen die bekannten

Protokolle nur die Herstellung von unreifen Organzellen, die noch nicht die Eigenschaften von adulten, also erwachsenen Organzellen aufweisen. Deshalb arbeiten die Bayer-Experten daran, den Prozess zu optimieren.

„Mit aus induzierten Stammzellen erzeugten Kardiomyozyten, also Herzmuskelzellen, lassen sich frühzeitig Hinweise gewinnen, ob Wirkstoffe für die Herzfunktion von Patienten gefährlich werden können“, erklärt Himmel. „Manche Substanzen beeinflussen die Ionenkanäle in der Zellmembran. Das kann die elektrische Erregung im Herz verändern und Rhythmusstörungen verursachen“, so Himmel. Mithilfe der Ergebnisse kann Himmel die Wirkstoffe so in Risikoklassen einordnen – bevor diese an Tiermodellen oder Probanden getestet werden. Dadurch sollen iPSCs die Risikoeinschätzung von Wirkstoffkandidaten weiter verbessern. Vor allem für die Toxikologie bieten die iPSCs damit großes Potenzial.

Zellversuche können Risikovorhersagen für Arzneimittel verbessern

Eine zentrale Rolle spielt dabei auch die Leber, denn sie baut die Wirkstoffe in Arzneimitteln größtenteils ab. Doch echte Leberzellen aus Patienten lassen sich im Labor nicht vermehren. Das schränkt die Testreihen ein. „Zudem unterscheiden sich Leberzellen sehr stark von Patient zu Patient“, so Ellinger. Ihr Fokus liegt auf den Hepatozyten, die etwa 80 Prozent des Lebervolumens ausmachen. Mit iPSCs können diese Leberzellen immer neu erzeugt werden. Deshalb werden die Bayer-Experten prüfen,

Pluripotente Stammzellen herstellen und nutzen

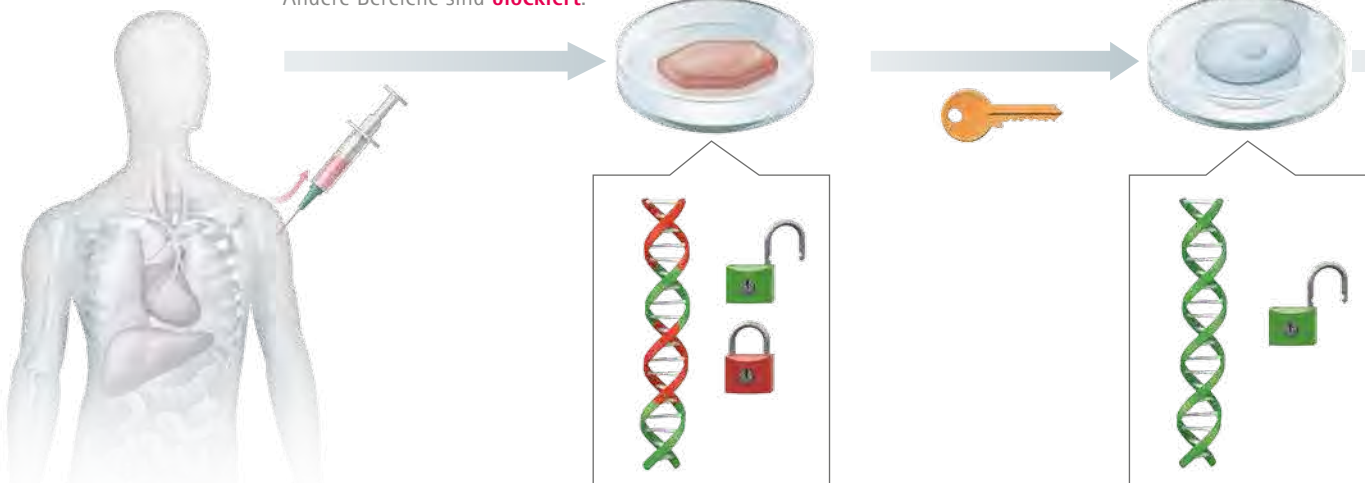
Aus induzierten pluripotenten Stammzellen – kurz iPSCs – lassen sich verschiedene Körperzellen mit ihren charakteristischen Eigenschaften herstellen. Diese sind für die Wirkstoff- und Krankheitsforschung, aber auch für die regenerative Medizin sehr wertvoll.

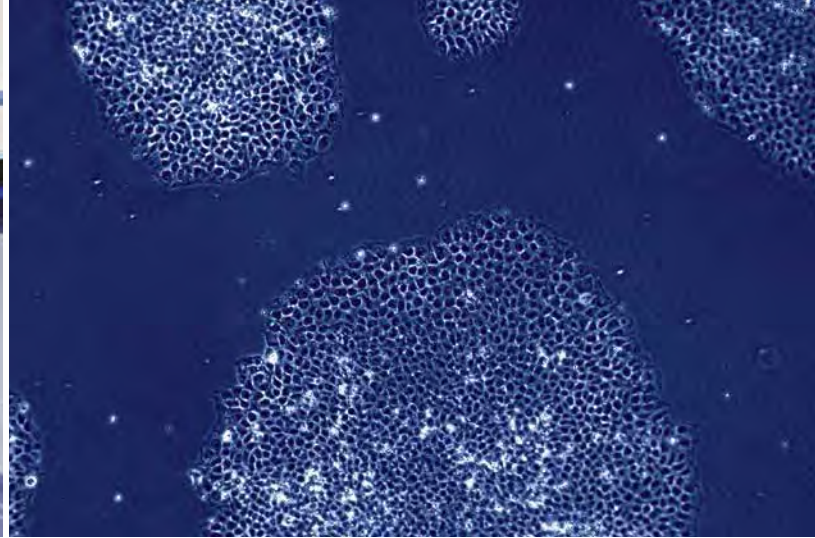
Biopsie

Hautzellen werden entnommen. Sie enthalten zwar das gesamte Erbgut, können aber nur auf **bestimmte Abschnitte** zugreifen. Andere Bereiche sind **blockiert**.

Reprogrammierung

Ein spezieller Gencocktail macht die blockierten Erbgutabschnitte **wieder zugänglich**. Eine induzierte pluripotente Stammzelle kann deswegen das gesamte Erbgut nutzen.





Wertvolle Quelle: Induzierte pluripotente Stammzellen – das Foto rechts zeigt einen Zellverband wie er unter dem Mikroskop aussieht – teilen sich häufig und lassen sich durch Zusatz von Faktoren in verschiedene Zellarten überführen, zum Beispiel in Leberzellen. Dr. Asifqbal Kadari und Dr. Heidrun Ellinger testeten diese Umwandlungsprozesse im Labor und wollen sie weiter optimieren.

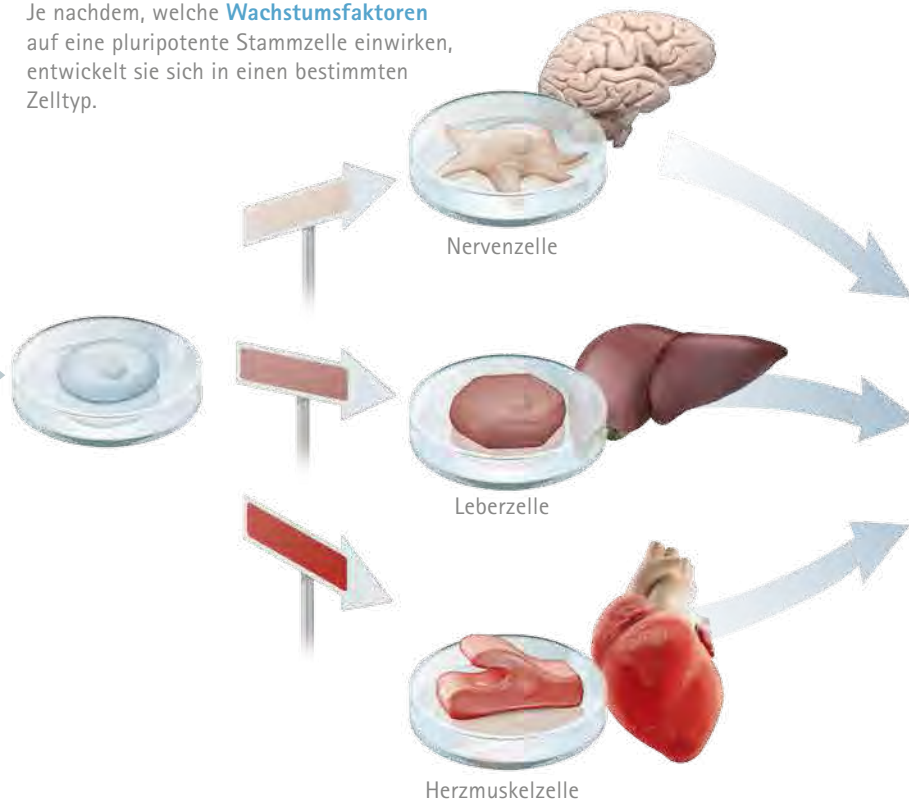
ob sich aus iPSCs abgeleitete Hepatozyten auch für die frühe Testung unerwünschter Wirkungen potenzieller Arzneimittelkandidaten einsetzen lassen. Dennoch sind Tests im lebenden Organismus von Tieren und Menschen weiterhin unerlässlich: „In der Leber wie auch in anderen Organen arbeiten viele verschiedene Zelltypen zusammen, deren physiologisches Zusammenspiel sich so noch nicht nachstellen lässt“, sagt die Toxikologin. Aber durch die kontinuierliche Weiterentwicklung von in-vitro-Methoden lässt sich auch die Zahl notwendiger Tierversuche in der Arzneimittelentwicklung reduzieren.

Für die Arzneimittelforschung sind die iPSCs bereits ein großer Gewinn. Aber auch für neue Ansätze auf dem Gebiet der regenerativen Medizin sind iPSCs vielversprechend: „Zukünftig könnte es beispielsweise möglich sein, kranke Zellen eines Patienten zu entfernen, nach dem Reprogrammieren im pluripotenten Zustand zu reparieren und anschließend differenzierte Zellen zurück ins Organ zu transplantieren“, erklärt Pfaff.

www.research.bayer.de/stammzellen
Weitere Infos zum Thema

Differenzierung

Je nachdem, welche **Wachstumsfaktoren** auf eine pluripotente Stammzelle einwirken, entwickelt sie sich in einen bestimmten Zelltyp.



Hoffnungsträger in der Medizin

Die so hergestellten Zellkulturen haben großes Potenzial in der Wirkstoffforschung und Arzneimittelentwicklung, in der Krankheitsforschung und langfristig auch in der regenerativen Medizin.

