

Entwicklung von neuartigen zellulären Systemen für die Wirkstoffidentifizierung und Wirkstoffvalidierung

16153 N

Dieses Projekt hatte zum Ziel, neuartige Zelllinien mit einer *in vivo* ähnlichen Physiologie zu entwickeln. Solche Zellsysteme sind derzeit nicht verfügbar, sie werden jedoch dringend benötigt, um neue Wirkstoffkandidaten bereits frühzeitig in der Entwicklung unter physiologisch relevanten Bedingungen zu testen. Dadurch können ungeeignete Wirkstoffkandidaten früh aussortiert und die Entwicklungskapazitäten auf lohnenswerte Wirkstoffkandidaten konzentriert werden. Eine solche Effizienzsteigerung in der Wirkstoffentwicklung ist gerade für kleinere und mittlere Biotech- und Pharmafirmen interessant, da sie weder ein breites Produktportfolio noch die finanziellen Mittel haben, um umfangreiche vorklinische bzw. klinische Studien durchzuführen.

Um Zelllinien mit einer *in vivo* ähnlichen Physiologie zu etablieren, wurden zwei unterschiedliche Ansätze - konditionale Immortalisierung und funktionale Immortalisierung - verwendet. Beide Technologien eignen sich hervorragend, um sehr effizient neuartige Endothelzelllinien zu etablieren. Besonders die funktionale Immortalisierung ermöglicht eine rasche, einfache Etablierung dieser Zelllinien. Nach der erfolgreichen Etablierung der verschiedenen endothelialen Zelllinien, sind diese umfangreich charakterisiert worden. Dabei wurden verschiedenste endothelspezifische Marker und Funktionen analysiert. Um die physiologische Relevanz der neuartigen Endothelzelllinien darzustellen, wurden bei diesen Untersuchungen primäre Zellen als Referenz verwendet. Sie gelten bisher als bestes *in vitro* Modell, um die *in vivo* Situation nachzubilden. Mit Hilfe dieser Analysen konnte demonstriert werden, dass sowohl die konditional immortalisierten als auch die funktional immortalisierten Endothelzelllinien eine hohe physiologische Relevanz aufweisen.

Besonders für die funktional immortalisierten Endothelzelllinien konnte mit zahlreichen Funktionalitätsuntersuchungen *in vitro* sowie einer globalen Expressionsanalyse und mit Hilfe von Transplantationsexperimenten in einem Mausmodell *in vivo* nachgewiesen werden, dass die funktional immortalisierten Endothelzellen absolut identisch in ihrer Physiologie zu ihren primären Ursprungszellen sind. Neben diesen wissenschaftlich interessanten Ergebnissen, sind gerade für eine industrielle Anwendung weitere Merkmale wichtig. Hierzu zählen zum Beispiel einfache Parameter wie die Robustheit und Handhabbarkeit der Zelllinien. Von entscheidender Bedeutung ist zudem die Stabilität des Phänotyps. Bezüglich dieses Punktes konnte für die neuartigen Endothelzelllinien demonstriert werden, dass sie sich einfach kultivieren und genetisch modifizieren lassen und dass sie über eine Kultivierungsdauer von mehr als 9 Monaten (>80 kumulative Populationsverdoppelungen) einen stabilen Phänotyp aufweisen.

In diesem Forschungsvorhaben ist es damit erstmals gelungen, Endothelzelllinien zu etablieren, die genau wie ihre primären Ursprungszellen, einen *in vivo* ähnlichen Phänotyp aufweisen. So können mit einem vertretbaren Aufwand im großen Maßstab physiologisch relevante Endothelzelllinien produziert werden, die in der industriellen Forschung (z.B. während der Wirkstoffsuche) verwendet werden können. Daher sind sowohl die konditional immortalisierten als auch die funktional immortalisierten Endothelzelllinien ein Lösungsansatz, um die Wirkstoffentwicklung zukünftig bereits *in vitro* unter *in vivo* ähnlichen Bedingungen durchzuführen.

Bearbeitet wurde das Forschungsthema vom 08/09 bis 01/12 im **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH** (Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig, Tel.: 0531/6181-5080) unter der Leitung von Dr. T. May (Leiter der Forschungsstelle Prof. Dr. R. Balling).

[--> TIB](#)

Gefördert durch:



aufgrund eines Beschlusses
des Deutschen Bundestages

Das IGF-Vorhaben Nr. 16153 N der Forschungsvereinigung DECHEMA, Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V., Theodor-Heuss-Allee 25, 60486 Frankfurt am Main wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.