

# Review of Science Translational Medicine – Cell-Based Therapeutics: The Next Pillar of Medicine

## Abstract

*Science Translational Medicine* [1] – Scientists now have access to remarkable tools that allow rigorous translational investigations to be conducted. One of the challenges is the creation of a redefined discipline of translational medicine requiring the emergence of a new and vibrant community of dedicated scientists, who collaborate to fill knowledge gaps and dissolve or circumvent barriers to improve clinical medicine. The pharmaceutical industry is also being challenged with change. Two decades ago, small-molecule drugs dominated the industry and have since become the first pillar of modern medicine. The second pillar arrived with the discovery of biologics, which comprises a large fraction of the most recent medicines developed. Today biomedicine sits on the cusp of a third revolution: the use of microbial and human cells as versatile therapeutic engines. A Perspective, “Cell-Based Therapeutics: The Next Pillar of Medicine” [2], published in *Science Translational Medicine* by authors Fischbach et al. discusses the promise of this potential “third pillar” of therapeutics in the context of current scientific, regulatory, economic, and perceptual challenges. The advent of cellular medicines will require the development of a foundational cellular engineering science.

**Keywords:** biologics, cell-based therapies, cell behavior, cellular engineering, cellular receptors, Crohn’s Disease, drug resistant, drug transporters, human genetic variation, pharmacodynamics, pharmacokinetics, protein engineering, small-molecule drugs, stem cells, target-binding properties, therapeutic development pipeline, tissue regeneration, tissue repair

## Science Translational Medicine – Cell-Based Therapeutics: The Next Pillar of Medicine

The authors Fischbach et al. begin the piece by exploring how biologics and small-molecule drug discovery transformed the pharmaceutical industry. They paved the way to new applications to combat disease and now represent a large fraction of medicines being brought to market. The singular innovation of Big Pharma was their definition and mastery of the science of turning small molecules into drugs.

Biologics as an industry began in the 1980s and was built upon the molecular biology revolution. Startup companies like Genentech and Genzyme developed expertise distinct from Big Pharma by designing highly functionally optimized recombinant proteins.

The authors hypothesize that today biomedical science stands poised at the threshold of another pharmaceutical frontier: **cell-based therapies**, the use of human and microbial cells as therapeutic entities. Cells have therapeutic capabilities that are distinct from those of small molecules and biologics and extend beyond the arena of

regenerative medicine. Cells are part drug and part device as they can move to specific sites in the body and integrate inputs to execute complex response behaviors in the context of a specific tissue environment. These cellular skills could be harnessed to treat infections and cancers as well as toward tissue repair. However the challenge of controlling cell action is monumental in scope. The authors believe the next critical step is the development of cellular engineering as a foundational science.

Of all the currently available therapeutics, only cells are capable of sensing their surroundings, making decisions, and exhibiting varied and controllable behaviors (Table 1). Fischbach et al. offer a more complete picture of cell traits as described below.

(a) *Cells naturally perform therapeutic tasks.* Cells are the only one of the three natural agents, including small molecules and biologics, that can perform therapeutic tasks. (b) *Cell behavior is exquisitely selective.* Cells sense their environment and respond with an action only when in the presence of a specific array of molecular inputs. Engineering and controlling key cellular receptors and how their signals are processed could allow for the customization of responses such that only therapeutically relevant signals trigger the activation of a selected cellular

**Katherine H. Forsythe<sup>1</sup>**

1. American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C., USA

**Table 1: Therapy's cast of characters: Cell-based therapeutics are compared to small molecules and biologics.**

Comparisons	Small molecules and Biologics	Cells
Selectivity	Molecular recognition	Complex sensing and response systems
Distribution	Diffusion and transport Controlled PK/PD	Directed cell migration
Dose	Controlled at time of administration	Cell decision-making: • Proliferation/activation/death • Closed-loop autoregulation
Therapeutic niche	Conditions for which distribution and duration of action do not need fine control	Conditions that require precise dynamic control over distribution, level, and duration of action

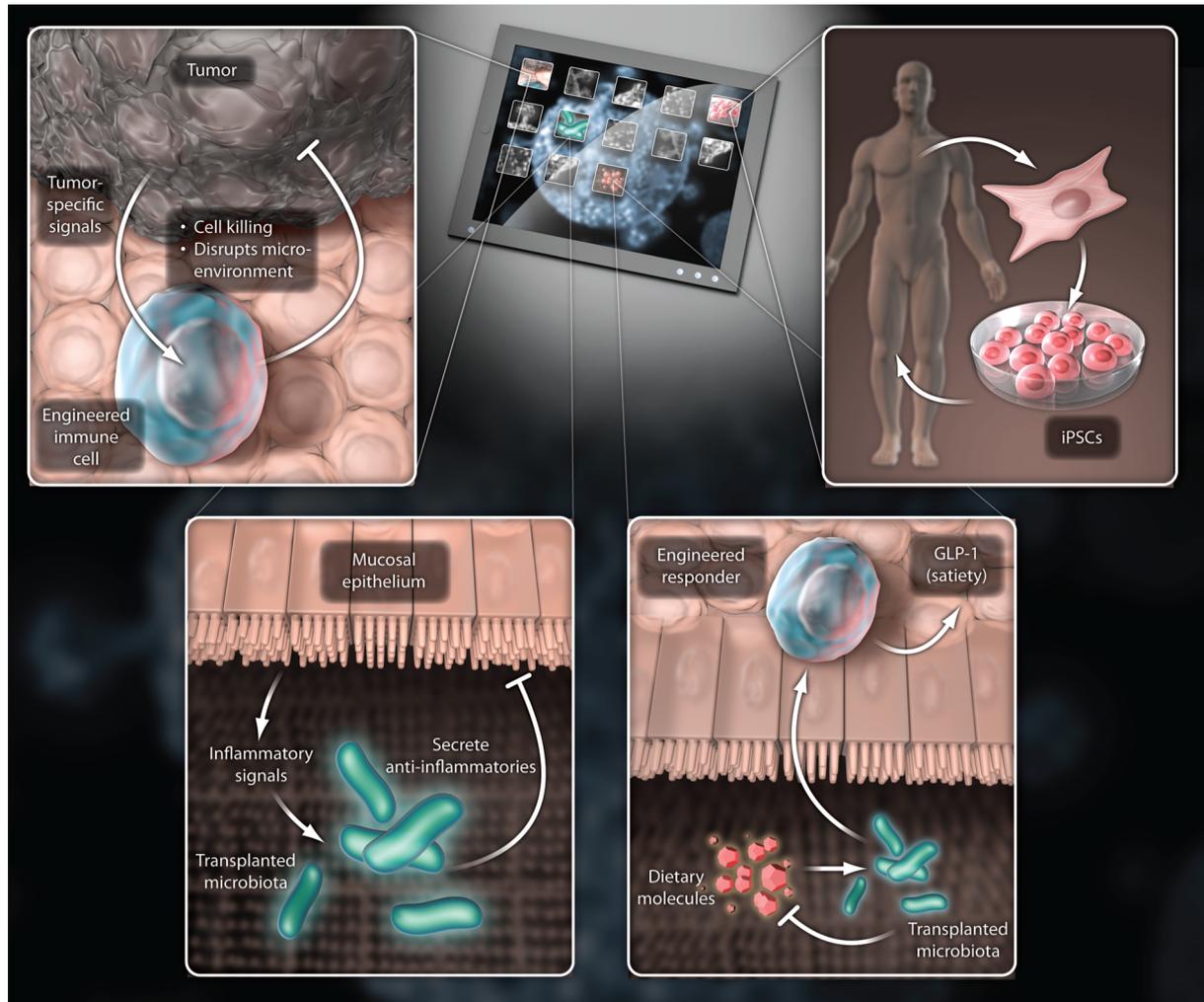
behavior. (c) *Cells are special delivery agents.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics properties and metabolism determine where in the body small molecules and biologics distribute. But the inability to limit distribution to a single cell type often results in off-target effects. This causes risks that can be serious enough to end a drug development program, even at the costly late stage. Cells, on the other hand, are less likely to have off-target effects because they can selectively recognize and migrate toward danger signals and exert their effects in a highly targeted manner. (d) *Cells can handle human genetic variability.* There is always a challenge determining the right dose of a drug for a diverse genetic patient population. The same dose of a small molecule in different individuals can result in widely varying amounts of the active metabolite reaching its target. Cells have the potential to be engineered to automatically adjust to differences in host metabolism by manifesting a rheostat-like circuit that produces more of a molecule when needed and less when a threshold is exceeded. Thus cells could yield therapeutic responses that are less variable in different individuals. (e) *Cell behaviors can be engineered.* For example, patients with autoimmune, type 1 diabetes have to monitor their blood sugar and inject insulin. Failure to control the diabetes can be dangerous, bringing on blindness, limb amputation, and death. But if a pancreatic cell could be replaced with a cell to sense glucose and produce insulin this would represent a therapeutic breakthrough.

Cell-based therapeutics, Fischbach et al. surmise, are uniquely suited to address the critical unmet needs of human disease. Here are several of their examples from various research articles. (a) *Immune cells that seek and destroy cancer.* A major challenge in cancer therapy is to block the growth of drug-tolerant or resistant cancer cells and to slow and kill metastatic cells that have broken free of a tumor mass and enter into the blood stream. The challenge of detecting and destroying a shape-shifting cellular target may be better suited to a cell-based therapeutic. Recent clinical studies have shown the efficacy of using engineered T lymphocytes in treating chronic lymphoid leukemia. (b) *Bacterial treatment for Crohn's disease.* Recent clinical studies have demonstrated that procedures where an intact bacterial community is transplanted into the GI tract of a patient and replace the

patient's microbial community are effective treatment for recurrent infections. A single treatment could last a long time and not be as invasive as surgery. (c) *Combining bacterial and mammalian cell therapeutics.* Some diseases might benefit from this dual approach therapy. This example involves metabolic syndrome, for which a combination cell therapy that simultaneously decreases caloric harvest from the diet and appetite would be a powerful solution (Figure 1).

Fischbach et al. identify two major challenges in developing any new therapy: safety and efficacy. Safety and cost concerns lie at the core of any skepticism about cell-based therapeutics. The development of cell-based therapeutics will be different than that of small molecules. More effort may be required to engineer these agents. But cell therapeutics is probably less likely to yield unanticipated, late-stage problems that often kill off promising new small molecule drugs. The authors argue that:

1. *The lifetime of a cell can be carefully controlled.* Both cell and biologic therapeutics can be liabilities as well as opportunities, however cell-based therapeutics have the ability to be controlled by natural and unnatural (engineered) circuits. Two types of synthetic lifetime controls hold great promise. A signaling pathway could be introduced that causes a cell to destroy itself after a predefined number of cell divisions or in response to a diffusible signal. If reliable mechanisms to control cell division can be introduced, then in principle one treatment could last indefinitely. The United States Food and Drug Administration [3] has well-defined safety criteria for small molecules and these can be developed for cell therapeutics so that prospective developers know what standards have to be met. Having standards in place would encourage early movers to invest in new companies focused on developing creative cell-based therapeutics.
2. *There are better odds in the therapeutic development pipeline.* The complexity of cell therapies makes researchers, investors, and regulatory agencies leery. But this same trait could make these agents more predictable in the clinic than small molecules or biologics. Complicated circuits in a cell exist to restrict its spatial and temporal activity. An aberrant toxicity that results from the actions of a drug on a target



**Figure 1: Killer apps**

Although small molecules and biologics will always have important therapeutic niches, there are numerous applications for which cells are better equipped. Four killer applications for cell-based therapeutics are shown: immune cells engineered to recognize and kill tumor cells, transplanted microbiota that detect and treat intestinal inflammation (e.g., Crohn's disease) by producing an anti-inflammatory small molecule or biologic, a combination bacterial/mammalian cell therapeutic in which the bacterial cell converts dietary sugars into a nonabsorbed fermentation product and activates the production of a satiety-inducing hormone by the companion human cell therapeutic, and patient-specific stem cells for regenerative medicine (not discussed herein, but see [4]). iPSCs, induced pluripotent stem cells.

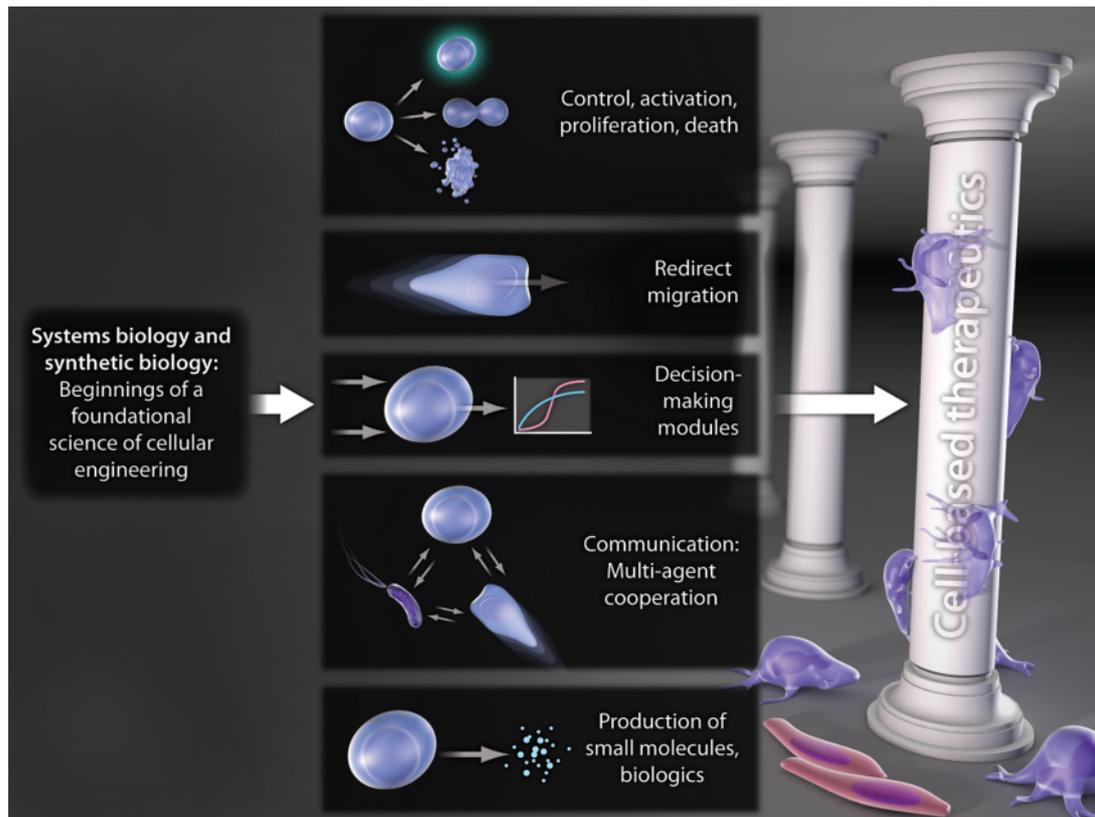
[Credit: C. Bickel – Science Translational Medicine]

tissue could be negated by using a designed cell-based therapy to attack one cell type. Using a cell that automatically modulates its activity on the basis of a measured response could overcome the toxicity, for example, because of a rare polymorphism that alters the concentration of the active drug in circulation. Cell-based therapeutics may offer unintended side effects, but these issues may prove to be easier to fix with designer cell therapeutics. Because with cells, the designer is able to add or modify a control circuit.

In the last few decades, skilled synthetic chemists designed small molecules and protein engineers have become the face of biologics. Looking forward, the authors ask: how will cell-based therapeutics become the “third pillar” in medicine and a viable foundation for the biotechnology and pharmaceutical industries? Their suppositions are as follows:

*Future of sustainable growth of the cell-based therapeutics industry.* First, the industry should approach cellular engineering as a foundational science. Without a parallel cellular engineering science, cell-based therapeutics will likely rely on coincidental ad hoc solutions, with no systematic way to design or optimize cells in strategic, reproducible ways.

*Essential key control modules in the cellular engineer's toolbox.* The following techniques would be essential to the success of cell-based therapeutics. (a) Control over cell death with self-regulated mechanisms and external reusable “safety-switch” mechanisms. (b) Ability to redirect cellular migration and movement toward specific signals where cells should execute their action. (c) Quantitative control of therapeutic cellular responses, including the ability to tune activation thresholds and to control the type of response the cell elicits. (d) Ability to reprogram cell communication, including cell-to-cell, small



**Figure 2: Evolution and (beyond) tinkering**

The sustainable growth of a cell-based therapeutics industry requires the evolution of a foundational science of cellular engineering. Fundamental knowledge and capabilities developed by cellular engineering scientists will allow us to move beyond tinkering toward systematic mechanisms for predictable modulation of cell proliferation, migration, communication, and the production of small molecules and biologics.

[Credit: C. Bickel – Science Translational Medicine]

molecule-to-cell, and biologic-cell communication. (e) Ability to control type of response the cell elicits such as activation and memory cell establishment. (f) On-demand production and secretion of small molecules and biologics by engineering cells that extend beyond the natural output of molecules. (g) Development of systematic strategies and intuition for how to tune and reshape cellular behaviors. A comparative precedent is the control theory in engineering, which is used to design auto-regulated devices, including thermostats, cruise control systems, and autopilot systems (Figure 2).

The authors Fischbach et al. close on a positive note, with a number of exciting conclusions. The capability to genomically edit human cells is growing rapidly. We must be prepared with ideas about the types of genetic changes we want by envisioning the advanced genetic engineering technologies that will be available in the next five to 10 years. Now is the time for the designers of cellular therapeutics – as did the early synthetic chemists and protein engineers before them – to take the first systematic steps to laying down the foundation for the third pillar in medicine.

## Notes

### Competing interests

Katherine H. Forsythe is Senior Publisher Relations Specialist at the American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C., USA.

## References

1. Science Translational Medicine [Journal]. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science. Available from: <http://stm.sciencemag.org>
2. Fischbach M, Bluestone J, Lim W. Cell-Based Therapeutics: The Next Pillar of Medicine. *Sci Transl Med.* 2013 Apr 03;5(179):ps7. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005568
3. U.S. Food and Drug Administration. How Drugs are Developed and Approved. Silver Spring, MD: FDA; [updated: 01/03/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/default.htm>
4. Weissman I. Stem cell therapies could change medicine... if they get the chance. *Cell Stem Cell.* 2012 Jun;10(6):663-5. DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.014

**Corresponding author:**

Katherine H. Forsythe  
American Association for the Advancement of Science,  
Washington, DC 20005, USA  
kforsyth@aaas.org

**Please cite as**

Forsythe KH. Review of Science Translational Medicine – Cell-Based  
Therapeutics: The Next Pillar of Medicine. *GMS Med Bibl Inf.*  
2013;13(1-2):Doc16.  
DOI: 10.3205/mbi000280, URN: urn:nbn:de:0183-mbi0002806

**This article is freely available from**

<http://www.egms.de/en/journals/mbi/2013-13/mbi000280.shtml>

**Published:** 2013-09-13

**Copyright**

©2013 Forsythe. This is an Open Access article distributed under the  
terms of the Creative Commons Attribution License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You  
are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided  
the original author and source are credited.

# Rezension: Science Translational Medicine – Zellbasierte Therapeutika: Die nächste Säule der Medizin

## Zusammenfassung

*Science Translational Medicine* [1] – Wissenschaftler haben nun Zugriff auf bemerkenswerte Tools, die die Durchführung strenger Untersuchungen zur Translation ermöglichen. Eine der Herausforderungen ist die Erstellung einer neu definierten Disziplin der translationalen Medizin. Dies erfordert das Aufkommen einer neuen und dynamischen Gemeinschaft engagierter Wissenschaftler, die zusammenarbeiten, um Wissenslücken zu füllen und Hürden zu überwinden oder zu umgehen, mit dem Ziel, die klinische Medizin zu verbessern. Auch die Pharmaindustrie sieht sich der Herausforderung des Wandels gegenüber. Noch vor zwei Jahrzehnten dominierten niedermolekulare Medikamente die Branche und haben sich seither zur wichtigsten Säule der modernen Medizin entwickelt. Mit der Entdeckung der Biologika, die einen Großteil der kürzlich entwickelten Medikamente ausmachen, wurde eine zweite Säule geschaffen. Heute steht die Biomedizin an der Schwelle einer dritten Revolution: der Verwendung mikrobieller und menschlicher Zellen als vielseitige therapeutische Antriebskräfte. Eine Perspektive „Zellbasierte Therapeutika: Die nächste Säule der Medizin“ [2], verfasst von den Autoren Fischbach et al. und veröffentlicht in *Science Translational Medicine*, erörtert das vielversprechende Potenzial dieser möglichen „dritten Säule“ der Therapeutika vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen, behördlichen, wirtschaftlichen und wahrnehmungsbezogenen Herausforderungen. Das Aufkommen der Zellmedizin erfordert die Entwicklung einer grundlegenden zelltechnischen Wissenschaft.

**Schlüsselwörter:** Biologika, zellbasierte Therapien, Zellverhalten, Zelltechnik, Zellrezeptoren, Morbus Crohn, arzneimittelresistent, Arzneimitteltransporter, menschliche genetische Variation, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Proteintechnik, niedermolekulare Medikamente, Stammzellen, Target-bindende Eigenschaften, therapeutische Entwicklungspipeline, Geweberegeneration, Gewebereparatur

## Science Translational Medicine – Zellbasierte Therapeutika: Die nächste Säule der Medizin

Die Autoren Fischbach et al. beginnen Ihren Forschungsbeitrag mit einer kurzen Stellungnahme zur Entdeckung von Biologika und niedermolekularen Medikamenten, welche die Pharmaindustrie verändert hat. Die Entdeckung von Biologika und niedermolekularen Medikamenten hat die Pharmaindustrie verändert. Sie haben den Weg für neue Anwendungen im Kampf gegen Erkrankungen bereitet und machen nun einen Großteil der aktuell auf den Markt gebrachten Medikamente aus. Die einzigartige Innovation der Big-Pharma-Konzerne war ihre Definition und Beherrschung der Wissenschaft zur Umwandlung kleiner Moleküle in Arzneimittel.

Biologika als Industrie haben ihre Anfänge in den 1980ern und bauten auf der Revolution der Molekularbiologie auf. Startup-Unternehmen wie Genentech und Genzyme entwickelten eine Expertise, die sich von der der Big-Pharma-Konzerne unterschied, indem sie hochfunktionale optimierte rekombinante Proteine entwickelten.

Die Autoren hypothesieren, dass die biomedizinische Wissenschaft heute an der Schwelle zu einer neuen pharmazeutischen Grenze steht: **zellbasierte Therapien**, die Verwendung menschlicher und mikrobieller Zellen als Therapiekonzepte. Zellen besitzen therapeutische Fähigkeiten, die sich von denjenigen kleiner Moleküle oder der Biologika unterscheiden und über das Gebiet der regenerativen Medizin hinausreichen. Zellen sind sowohl Arzneimittel als auch Gerät, da sie zu bestimmten Körperbereichen vordringen und Input integrieren können, um im Rahmen einer spezifischen Gewebenumgebung komplexe Reaktionen hervorzurufen. Diese Zellfähigkeiten könnten

**Katherine H. Forsythe<sup>1</sup>**

1. American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C., USA

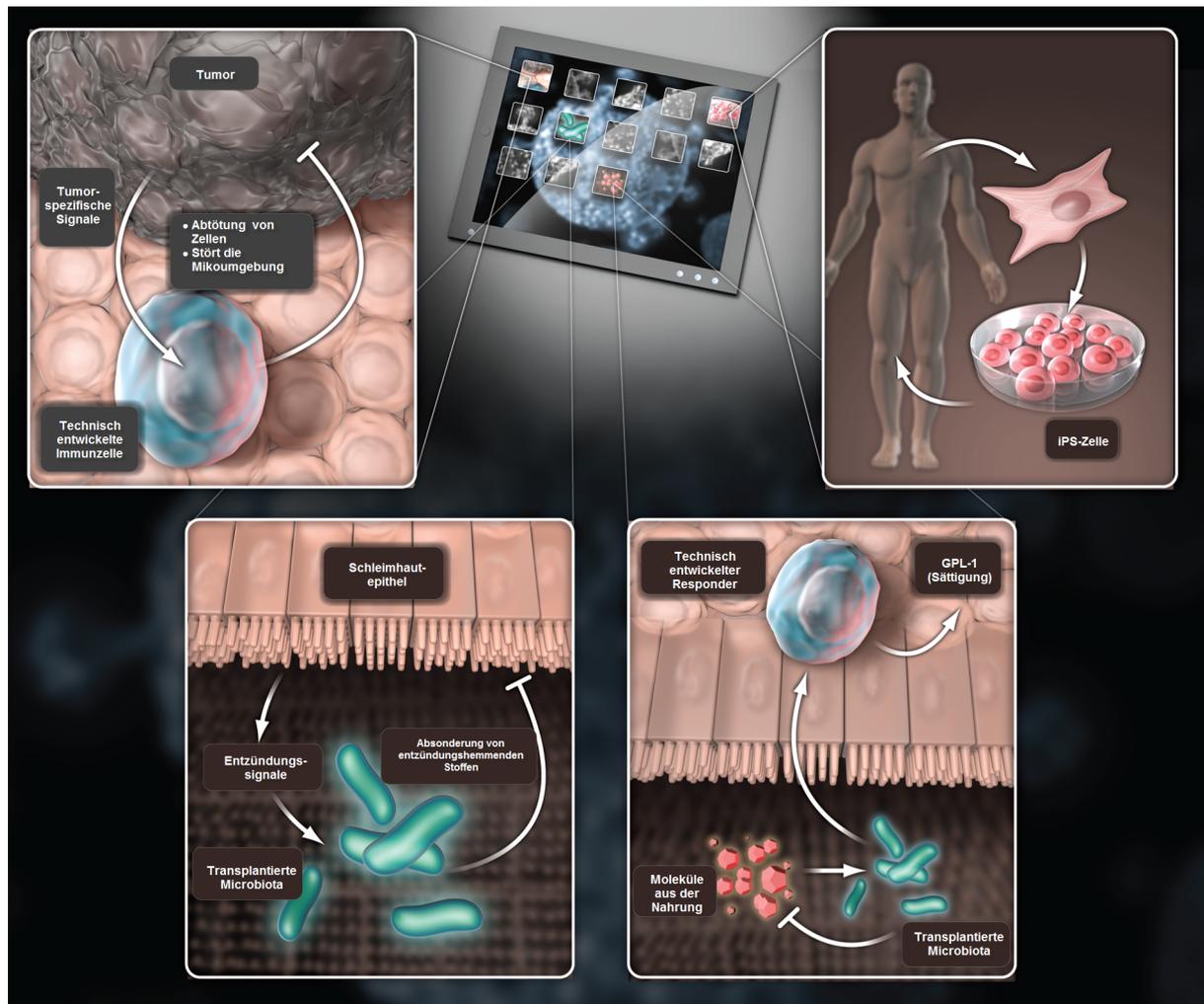
**Tabelle 1: Darsteller und Akteure der Therapie: Vergleich der zellbasierten Therapeutika mit niedermolekularen Medikamenten und Biologika**

Vergleiche	Niedermolekulare Medikamente und Biologika	Zellen
<b>Selektivität</b>	Molekulare Erkennung	Komplexe Wahrnehmungs- und Reaktionssysteme
<b>Verteilung</b>	Diffusion und Transport Kontrollierte PK/PD	Zielgerichtete Zellmigration
<b>Dosis</b>	Kontrolliert zum Zeitpunkt der Verabreichung	Entscheidung der Zelle: • Zellteilung/Aktivierung/Tod • Selbstregulation im geschlossenen Kreislauf
<b>Therapeutische Nische</b>	Anwendungsgebiete, für die die Verteilung und Wirkungsdauer keine Feinregelung erfordern	Anwendungsgebiete, die eine präzise dynamische Kontrolle von Verteilung, Spiegel und Wirkungsdauer erfordern

für die Behandlung von Infektionen und Krebs sowie zur Gewebereparatur genutzt werden. Die Herausforderungen im Zusammenhang mit der Kontrolle der Zellaktivitäten sind jedoch gewaltig. Die Autoren sind der Meinung, dass die Entwicklung der Zelltechnik als grundlegende Wissenschaft der nächste kritische Schritt ist.

Von all den aktuell erhältlichen Therapeutika sind allein Zellen dazu in der Lage, ihre Umgebung wahrzunehmen, Entscheidungen zu treffen und unterschiedliche und kontrollierbare Verhaltensweisen zu zeigen (Tabelle 1). Fischbach et al. liefern eine ausführlichere Beschreibung der Zelleigenschaften, die im Folgenden dargestellt wird. (a) *Zellen führen therapeutische Aufgaben auf natürliche Weise durch.* Zellen sind die einzigen von drei natürlichen Wirkstoffen, einschließlich kleiner Moleküle und Biologika, die therapeutische Aufgaben durchführen können. (b) *Zellverhalten ist höchst selektiv.* Zellen nehmen ihre Umgebung wahr und reagieren nur dann aktiv darauf, wenn eine Reihe molekularer Inputs vorliegt. Die Entwicklung und Kontrolle wichtiger Zellrezeptoren und wie ihre Signale verarbeitet werden, könnte die Anpassung von Reaktionen ermöglichen, sodass nur therapeutisch relevante Signale die Aktivierung eines spezifischen Zellverhaltens auslösen. (c) *Zellen sind spezielle Transportstoffe.* Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften sowie der Metabolismus entscheiden darüber, wo sich im Körper kleine Moleküle und Biologika verteilen. Die Unfähigkeit, die Verteilung auf einen einzigen Zelltyp zu beschränken, führt jedoch oft zu Wirkungen an Stellen jenseits der Targets. Dies kann zu Risiken führen, die schwerwiegend genug sind, um ein Arzneimittelentwicklungsprogramm zu beenden, selbst im kostenintensiven Endstadium. Bei Zellen ist die Wahrscheinlichkeit für Wirkungen jenseits der Targets jedoch geringer, weil sie Gefahrensignale selektiv erkennen und zu ihnen wandern können, um dort ihre Wirkungen auf eine sehr zielgerichtete Weise auszuüben. (d) *Zellen können mit den menschlichen genetischen Variationen umgehen.* Die Bestimmung der richtigen Arzneimitteldosis für eine genetisch vielfältige Patientenpopulation stellt immer eine Herausforderung dar. Die gleiche Dosis eines niedermolekularen Medikaments bei unterschiedlichen Personen

kann dazu führen, dass äußerst verschiedene Mengen des aktiven Metabolits das Target erreichen. Bei Zellen besteht das Potenzial, diese so zu entwickeln, dass sie sich automatisch an Unterschiede im Stoffwechsel des Wirts anpassen, indem ein rheostatartiger Schaltkreis eingebaut wird, der bei Bedarf eine größere Menge eines Moleküls produziert bzw. weniger, wenn ein Schwellenwert überschritten wird. Auf diese Weise könnten Zellen therapeutische Reaktionen hervorrufen, die bei unterschiedlichen Personen weniger individuell ausfallen. (e) *Das Zellverhalten kann entwickelt werden.* Patienten mit autoimmunem Typ-1-Diabetes müssen zum Beispiel ihren Blutzucker überwachen und Insulin injizieren. Den Diabetes nicht zu kontrollieren kann gefährlich sein und zu Blindheit, Amputation von Gliedmaßen und Tod führen. Wenn jedoch die Pankreaszellen durch eine Zelle ersetzt werden könnten, die Glucose wahrnimmt und Insulin produziert, wäre dies ein therapeutischer Durchbruch. Fischbach et al. vermuten, dass zellbasierte Therapeutika auf einzigartige Weise dafür geeignet sind, den kritischen ungedeckten Bedarf bei menschlichen Krankheiten zu decken. Hier sind einige Beispiele, welche sie verschiedenen Forschungsberichten entnehmen: (a) *Immunzellen, die Krebszellen suchen und zerstören.* Eine der größten Herausforderungen in der Krebstherapie besteht darin, das Wachstum arzneimittelverträglicher oder -resistenter Krebszellen zu hemmen und Metastasenzellen, die sich von der Tumormasse gelöst haben und in den Blutstrom gelangt sind, auszubremsen und zu töten. Die Herausforderung des Aufspürens und Zerstörens formverändernder Zell-Targets ist eventuell für ein zellbasiertes Therapeutikum besser geeignet. Vor Kurzem durchgeführte Studien belegen die Wirksamkeit der Anwendung technisch entwickelter T-Lymphozyten bei der Behandlung von chronischer lymphoider Leukämie. (b) *Bakterielle Behandlung bei Morbus Crohn.* Vor Kurzem durchgeführte klinische Studien haben gezeigt, dass Verfahren, bei denen eine intakte Bakteriengemeinschaft in den Gastrointestinaltrakt eines Patienten transplantiert wird und die mikrobielle Gemeinschaft des Patienten ersetzt, eine effektive Behandlung für rezidivierende Infektionen darstellen. Eine einzige Behandlung könnte lange Zeit anhalten und wäre



**Abbildung 1: Killer-Anwendungen**

Obwohl niedermolekulare Medikamente und Biologika stets eine wichtige therapeutische Nische besetzen werden, gibt es zahlreiche Anwendungen, für die Zellen besser ausgestattet sind. Vier Killer-Anwendungen für zellbasierte Therapeutika werden dargestellt: zur Erkennung und Abtötung von Tumorzellen entwickelte Immunzellen; transplantierte Mikrobiota, die Darmentzündungen (z.B. Morbus Crohn) erkennt und behandelt, indem sie ein entzündungshemmendes kleines Molekül oder Biologikum bildet; eine Kombination aus Bakterien-/Säugetierzellen-Therapeutikum, bei dem die Bakterienzelle die in der Nahrung enthaltenen Zuckermoleküle in ein nicht absorbierbares Fermentationsprodukt umwandelt und die Produktion eines sättigungseinleitenden Hormons durch das begleitende menschliche Zelltherapeutikum aktiviert wird; und patientenspezifische Stammzellen für die regenerative Medizin (in diesem Artikel nicht besprochen, siehe [4]). iPS-Zellen, induzierte pluripotente Stammzellen.

[Danksagung: C. Bickel – Science Translational Medicine]

weniger invasiv als eine Operation. (c) *Kombination bakterieller und Säugetierzellen-Therapeutika. Bei einigen Erkrankungen kann dieser duale Therapieansatz von Vorteil sein.* Ein Beispiel ist das metabolische Syndrom, bei dem eine kombinierte Zelltherapie, die gleichzeitig die Kalorienaufnahme aus der Nahrung und den Appetit reduziert, eine wirksame Lösung wäre (Abbildung 1). Fischbach et al. zeigen zwei große Herausforderungen in der Entwicklung neuer Therapien auf: Sicherheit und Wirksamkeit. Bedenken hinsichtlich Sicherheit und Kosten sind der Kern aller Skepsis bezüglich zellbasierter Therapeutika. Die Entwicklung zellbasierter Therapeutika wird sich von derjenigen niedermolekularer Medikamente unterscheiden. Die technische Entwicklung dieser Wirkstoffe wird unter Umständen mehr Aufwand erfordern. Jedoch ist bei den Zelltherapeutika wahrscheinlich das

Risiko für unerwartete Probleme im Endstadium, die oftmals die Entwicklung vielversprechender, neuer niedermolekularer Medikamente beenden, geringer. Die Autoren sind der Auffassung, dass:

1. *Die Lebenszeit einer Zelle sorgfältig kontrolliert werden kann.* Sowohl Zelltherapeutika als auch Biologika können mit Nachteilen und auch Möglichkeiten verbunden sein. Jedoch können zellbasierte Therapeutika durch natürliche und künstliche (technisch entwickelte) Schaltkreise kontrolliert werden. Zwei Arten der synthetischen Lebenszeitkontrolle sind sehr vielversprechend. Es könnte ein Signalweg eingebaut werden, der die Selbstzerstörung der Zelle auslöst, sobald eine vorher definierte Anzahl an Zellteilungen erfolgt ist oder als Reaktion auf ein diffusibles Signal. Wenn

zuverlässige Mechanismen zur Kontrolle der Zellteilung eingebaut werden können, könnte eine Behandlung prinzipiell unendlich anhalten. Die US-Arzneimittelzulassungsbehörde [3] hat für niedermolekulare Medikamente streng definierte Sicherheitskriterien erstellt, die auch für Zelltherapeutika entwickelt werden könnten, damit mögliche Hersteller über die einzuhaltenden Standards informiert sind. Das Vorhandensein von Standards würde Vorreiter dazu ermutigen, in neue Unternehmen zu investieren, deren Schwerpunkt auf der Entwicklung kreativer zellbasierter Therapeutika liegt.

2. *Bessere Quoten der therapeutischen Entwicklungspipeline vorliegen.* Die Komplexität der Zelltherapien macht Forscher, Investoren und Zulassungsbehörden misstrauisch. Aber genau diese Eigenschaft könnte diese Wirkstoffe in der klinischen Praxis vorhersagbarer machen als niedermolekulare Medikamente oder Biologika. In einer Zelle existieren komplizierte Schaltkreise, um ihre räumliche und zeitliche Aktivität einzuschränken. Eine anomale Toxizität, die auf die Wirkmechanismen eines Arzneimittels auf das Target-Gewebe zurückzuführen ist, könnte durch eine zellbasierte Therapie aufgehoben werden, die speziell für den Angriff auf einen bestimmten Zelltyp entwickelt wurde. Die Verwendung einer Zelle, die ihre Aktivität automatisch auf der Basis einer gemessenen Reaktion anpasst, könnte die Toxizität überwinden, und zwar zum Beispiel aufgrund eines seltenen Polymorphismus, der die Konzentration des im Kreislauf vorliegenden Wirkstoffs verändert. Zellbasierte Therapeutika könnten ungewollte Nebenwirkungen mit sich bringen. Allerdings könnte sich herausstellen, dass diese Probleme mit technisch entwickelten Zelltherapeutika einfacher zu lösen sind, da der Hersteller bei Zellen die Möglichkeit hat, einen Kontrollschaltkreis einzubauen oder zu modifizieren.

In den letzten Jahrzehnten haben qualifizierte Wirkstoffchemiker niedermolekulare Medikamente entwickelt, und Proteintechniker wurden zum Aushängeschild der Biologika. Die Autoren stellen sich die Frage, wie zellbasierte Therapeutika in der Zukunft die „dritte Säule“ der Medizin und ein umsetzbares Fundament der Biotechnologie- und Pharmaindustrie werden können. Sie legen folgende Hypothesen dar:

*Branche für zellbasierte Therapeutika blickt einer Zukunft mit nachhaltigem Wachstum entgegen.* Zunächst sollte die Branche die Zelltechnik als eine grundlegende Wissenschaft angehen. Ohne eine entsprechende Wissenschaft der Zelltechnik werden zellbasierte Therapeutika aller Wahrscheinlichkeit nach auf zufällige Ad-hoc-Lösungen angewiesen sein, ohne eine systematische Vorgehensweise zur Entwicklung oder Optimierung der Zellen auf eine strategische, reproduzierbare Weise.

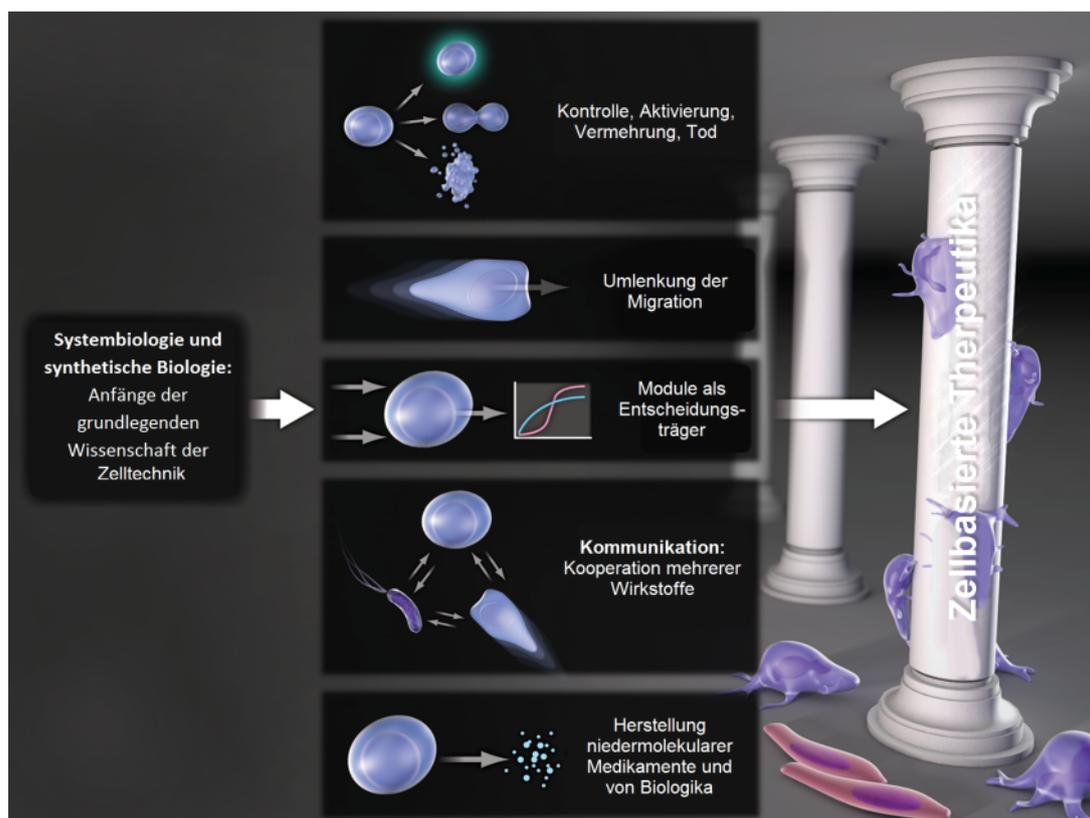
*Wichtige, essentielle Kontrollmodule im Werkzeugkasten des Zelltechnikers.* Die folgenden Techniken wären für den Erfolg der zellbasierten Therapeutika entscheidend. (a) Kontrolle über den Zelltod mit selbstregulierenden Mechanismen sowie externen wiederverwendbaren „Sicherheitsschaltern“. (b) Fähigkeit zur Umlenkung der Zellmigration und -bewegung auf spezielle Signale hin, wo Zellen aktiv werden sollen. (c) Quantitative Kontrolle der therapeutischen Zellreaktionen, einschließlich der Fähigkeit, Aktivierungsschwellen anzupassen und die von der Zelle hervorgerufene Reaktionsart zu kontrollieren. (d) Fähigkeit, die Zellkommunikation, einschließlich die Kommunikation Zelle-zu-Zelle, kleines Molekül-zu-Zelle und Biologika-Zelle, umzuprogrammieren. (e) Fähigkeit, die von der Zelle hervorgerufene Reaktionsart, wie zum Beispiel Aktivierung oder Gedächtniszellen-Bildung, zu kontrollieren. (f) Bedarfsgerechte Herstellung und Absonderung von kleinen Molekülen und Biologika durch die technisch hergestellten Zellen, die über das natürliche Molekül-Output hinausgeht. (g) Entwicklung systematischer Strategien und Intuition für die Anpassung und Modifikation des Zellverhaltens. Ein vergleichbarer Vorgänger ist die Regelungstechnik im Ingenieurwesen, die für selbstregulierende Geräte wie Thermostate, Tempomate und Autopilotensysteme eingesetzt wird (Abbildung 2).

Die Autoren Fischbach et al. schließen ihren Beitrag mit einem positiven und interessanten Ausblick. Unsere Fähigkeiten bezüglich der genomischen Manipulation menschlicher Zellen nehmen rasant zu. Wir müssen mit Ideen zu den Arten der gewünschten genetischen Veränderungen vorbereitet sein, indem wir uns die fortgeschrittenen gentechnischen Verfahren vergegenwärtigen, die uns in den nächsten fünf bis zehn Jahren zur Verfügung stehen werden. Die Zeit für die Entwicklung von Zelltherapeutika ist jetzt gekommen – wie zuvor für die ersten Wirkstoffchemiker und Proteintechniker –, um die ersten systematischen Schritte zur Grundsteinlegung für die dritte Säule der Medizin zu unternehmen.

## Anmerkung

### Interessenkonflikte

Katherine H. Forsythe ist Senior Publisher Relations Specialist bei der American Association for the Advancement of Science, Washington, D.C., USA.



**Abbildung 2: Evolution und Tüftelei (und darüber hinaus)**

Das nachhaltige Wachstum einer zellbasierten Therapeutika-Branche erfordert die Entwicklung einer grundlegenden Wissenschaft der Zelltechnik. Grundlegendes Wissen und durch Zelltechniker entwickelte Fähigkeiten werden es uns ermöglichen, über die Tüftelei hinaus zu gehen, hin zu systematischen Mechanismen für die vorhersagbare Regulierung der Zellvermehrung, -migration, -kommunikation und der Herstellung niedermolekularer Medikamente und von Biologika.

[Danksagung: C. Bickel – Science Translational Medicine]

## Literatur

1. Science Translational Medicine [Journal]. Washington, DC: American Association for the Advancement of Science. Available from: <http://stm.sciencemag.org>
2. Fischbach M, Bluestone J, Lim W. Cell-Based Therapeutics: The Next Pillar of Medicine. *Sci Transl Med*. 2013 Apr 03;5(179):ps7. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005568
3. U.S. Food and Drug Administration. How Drugs are Developed and Approved. Silver Spring, MD: FDA; [updated: 01/03/2013]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/default.htm>
4. Weissman I. Stem cell therapies could change medicine... if they get the chance. *Cell Stem Cell*. 2012 Jun;10(6):663-5. DOI: 10.1016/j.stem.2012.05.014

## Korrespondenzadresse:

Katherine H. Forsythe  
American Association for the Advancement of Science,  
Washington, DC 20005, USA  
[kforsyth@aaas.org](mailto:kforsyth@aaas.org)

## Bitte zitieren als

Forsythe KH. Review of Science Translational Medicine – Cell-Based Therapeutics: The Next Pillar of Medicine. *GMS Med Bibl Inf*. 2013;13(1-2):Doc16.  
DOI: 10.3205/mbi000280, URN: urn:nbn:de:0183-mbi0002806

## Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/mbi/2013-13/mbi000280.shtml>

Veröffentlicht: 13.09.2013

## Copyright

©2013 Forsythe. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.