

Forschungsprogramm des Paul-Ehrlich-Instituts 2016 - 2020

Stand: November 2016

Inhaltsverzeichnis

1. Präambel	3
2. Einleitung	4
3. Abteilungsübergreifende Forschungsfelder	8
3.1. Regulatorische Forschung & Innovative Produktprüfung	8
3.2. INTERAKTIONEN VON Pathogen & Wirt bzw. Biomedizin & Organismus	8
3.3. Experimentelle Impfstoffe, Therapien & Diagnostika	9
4. Forschungsprogramme der Abteilungen & unabhängigen Forschungsgruppen....	9
4.1. Abteilung Mikrobiologie – Forschung zur Prävention & Therapie bakterieller Erkrankungen	9
4.2. Abteilung Virologie – Forschung zur Prävention & Therapie viraler Erkrankungen	11
4.3. Abteilung Immunologie – Forschung zur Aufklärung von Immun-Vermeidungs- strategien – Sicherheitsaspekte immunologisch-biomedizinischer Produkte	13
4.4. Abteilung Veterinärmedizin – Verbesserung der Gesundheit von Tier & Mensch durch ein besseres Verständnis zoonotischer Infektionskrankheiten	14
4.5. Abteilung Allergologie – Forschung für eine bessere Diagnose & Therapie von allergischen Erkrankungen	16
4.6. Abteilung Medizinische Biotechnologie – Forschung zur Steigerung der Sicherheit & Wirksamkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien	18
4.7. Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin – Forschung für sichere Therapien mit Gerinnungsfaktoren & Blutzellen	19
4.8. Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten – Forschung zur Identifizierung & Minimierung von Risiken biomedizinischer Arzneimittel	21
4.9. Präsidentenforschungsgruppe – Molekulare Biotechnologie & Gentherapie	22
4.10. Vizepräsidentenforschungsgruppe – Molekulare Allergologie	24
4.11. LOEWE Forschungsgruppe für gezielte Genmodifikation in Stammzellen	25
4.12. Nachwuchsgruppe – Neuartige Impfstrategien & frühe Immunantworten	26
4.13. Nachwuchsgruppe – Zelluläre Aspekte der Interaktion von Wirt & Pathogen	27
5. Ausblick	28

1. Präambel

Die Kombination von regulatorischen Aufgaben und Forschung am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist einzigartig unter europäischen Arzneimittelbehörden. Aufgrund dieser Sonderstellung sind unsere Expertinnen und Experten besonders qualifiziert, Fragen zur Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln auf wissenschaftlicher Basis zu bearbeiten und entsprechende Beratungsleistungen anzubieten. Dementsprechend soll das vorliegende Forschungsprogramm unsere Forschungsbereiche und die Ziele der Forschung am Institut vorstellen. Unsere Vision ist es, als international führende Arzneimittelbehörde und kompetitives Forschungsinstitut neue Standards im Bereich der Impfstoffe und biomedizinischen Arzneimittel zum Schutz der Gesundheit von Mensch und Tier zu setzen. In diesem Sinne gibt unser Forschungsprogramm einen nachvollziehbaren Überblick über die Synergien von regulatorischen Aufgaben und Forschung am Institut. Um auch zukünftig auf Herausforderungen im biomedizinischen Arzneimittelbereich vorbereitet zu sein, definiert das Programm einen generellen Rahmen für unsere Forschungsaktivitäten und präsentiert eine konkrete Vision der zukünftigen Forschungsstrategie des Instituts. Detailliertere Informationen zu den Forschungsaktivitäten in den verschiedenen Forschungsgruppen¹ und deren Kooperation innerhalb von nationalen und internationalen Forschungskonsortien² sind auf unserer Internetseite zu finden. Außerdem bieten unsere alle zwei Jahre erscheinenden Jahresberichte einen exzellenten und allgemeinverständlichen Überblick über die regulatorische Arbeit und wichtige Forschungsergebnisse des PEI³.

¹ <http://www.pei.de/DE/forschungsgruppen>

² <http://www.pei.de/DE/forschungsprogramm>

³ <http://www.pei.de/jahresberichte>

2. Einleitung

Das PEI ist das deutsche Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit. Unter dem Begriff "Impfstoffe" fasst man Produkte zusammen, die mit dem Ziel eines immunologischen Schutzes vor einer bestimmten Krankheit an Mensch und Tier verabreicht werden (Prophylaxe). Der Begriff "biomedizinische Arzneimittel" umfasst dagegen therapeutische Arzneimittel, welche biologisches Ausgangsmaterial enthalten oder von solchem abstammen (Biologika).

Das "Gesetz über die Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe"⁴ weist dem PEI sowohl regulatorische als auch Forschungsaufgaben zu. Heute beziehen sich die entsprechenden Forschungsaktivitäten auf die zahlreichen Aufgaben des Instituts, welche sich aus den deutschen und europäischen Gesetzes- und Verordnungsrahmen ergeben. So sind wir verantwortlich für die Genehmigung von klinischen Prüfungen sowie die Zulassung von Impfstoffen (für Tier und Mensch) und biomedizinischen Arzneimitteln (für den Menschen). Dabei handelt es sich u.a. um Antikörper, Allergene, Gen- und Stammzelltherapeutika, somatische Zelltherapeutika, biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte und Gewebezubereitungen sowie Blut- und Plasmaprodukte. In diesem Zusammenhang erfassen und bewerten wir auch Berichte über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen. So sind wir in der Lage, Arzneimittelrisiken zu identifizieren und angemessene Maßnahmen zu koordinieren. Ziel ist es, eine direkte oder indirekte Gefährdung der Gesundheit von Mensch und Tier (Pharmakovigilanz) zu vermeiden. Außerdem haben wir den Auftrag Inspektionen im Rahmen der Genehmigung klinischer Prüfungen durchzuführen, Zulassungsanträgen zu bearbeiten und Arzneimittelchargen vor der Vermarktung zu prüfen und entsprechend freizugeben.

Der Forschungsauftrag des PEI basiert auf unseren gesetzlich festgelegten Aufgaben und dem von der Bundesregierung vorgelegten "Konzept einer modernen Ressortforschung"⁵. Entsprechend umfasst unser Auftrag, die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln auf Basis der am PEI bestehenden Synergien von Arzneimittelzulassung und Forschung sicherzustellen und weiter zu befördern. Unsere Struktur erweitert das Konzept der U.S. Food and Drug Administration (FDA) als Arzneimittelzulassungsbehörde mit Forschungsauftrag im

⁴ <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/basig/gesamt.pdf>

⁵ https://www.bmbf.de/files/konzept_ressortforschung.pdf

Sinne eines integrierten "One Health"⁶-Ansatzes. Dieses Konzept ergibt sich insbesondere aus unserer Zuständigkeit und Kompetenz für Veterinär- und Humanarzneimittel und ist ein Alleinstellungsmerkmal des PEI, mit dem wir einen hohen Standard für Arzneimittelzulassungsbehörden in Europa und der Welt setzen. Der Ansatz ermöglicht uns die Begleitung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln vom Zeitpunkt ihrer Entwicklung und Marktzulassung bis hin zur Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bzw. der weiteren Überwachung ihrer Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit. Der deutsche Wissenschaftsrat hat mehrfach betont, diese Kombination von regulatorischer Expertise und Forschungskompetenz sei die Voraussetzung unserer internationalen Reputation und unseres Expertenwissens auf höchstem Stand⁷.

Ein wichtiger Forschungsauftrag des PEI ist es also, die Bewältigung von regulatorischen Herausforderungen zu unterstützen. Dementsprechend entwickeln wir Lösungen für eine innovative Produktprüfung und untersuchen relevante Fragestellungen im Kontext aktueller und zukünftiger regulatorischer Entscheidungen. Die Basis für unsere regulatorischen Entscheidungsfindungsprozesse bildet das Feld der regulatorischen Wissenschaft, in dem sowohl angewandte als auch grundlagenorientierte biomedizinische Fragestellungen sowie Fragen zur Methodik der klinischen Prüfung und zur Epidemiologie bearbeitet werden⁸. Unser Konzept einer grundlagenorientierten Vorlauforschung für das Verständnis und die Entwicklung von neuartigen vorbeugenden bzw. therapeutischen Strategien ergänzt diesen Bereich. Schwerpunkte sind dabei neue Impfstoffkonzepte einschließlich Adjuvantien (Hilfsstoffe), die Wirksamkeit der spezifischen Immuntherapie, das Potential der gezielten Gen- und (Stamm)zelltherapie und die Behandlung von Krebserkrankungen mit onkolytischen Viren und Immuntherapeutika. International anerkannte Veröffentlichungen in den Bereichen Immunologie, Virologie, Mikrobiologie, Allergologie, Hämatologie, Gen- und Zelltherapie sowie Pharmakoepidemiologie dokumentieren die Erfüllung unserer gesetzlichen Forschungsaufgaben

Eine Voraussetzung für den Erfolg in Forschung und Zulassung ist unsere Zusammenarbeit mit verschiedenen nationalen und internationalen Forschungsinstitutionen, regulatorischen Behörden und öffentlichen Gesundheitsorganisationen. Das schließt unsere Kooperation mit den Deutschen Zentren der Gesundheits-

⁶ https://www.bmbf.de/files/Forschungsvereinbarung_Zoonosen.pdf

⁷ <http://www.wissenschaftsrat.de/download/archiv/9860-10.pdf>

⁸ Elmgren, L., et al. (2013) Vaccine, 31S: B163-B175

forschung⁹ – insbesondere Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) und Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung (DKTK) ein. Das gilt ebenso für unsere Arbeit als Expertinnen und Experten für die European Medicines Agency (EMA), das European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) und die Weltgesundheitsorganisation (WHO). Das PEI ist Teil des europäischen Netzwerks der Official Medicines Control Laboratories (OMCLs), welches die Qualität von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln auf dem europäischen Markt überwacht. Vom PEI entwickelte innovative Ansätze für die experimentelle Produktprüfung werden innerhalb dieses Netzwerks in die Praxis umgesetzt. Außerdem fungiert das PEI als von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ernanntes Kooperationszentrum für Blutprodukte und *In-vitro*-Diagnostika sowie als WHO-Kooperationszentrum für die Standardisierung und Bewertung von Impfstoffen. Hier unterstützen wir die WHO u.a. bei der Entwicklung von Testmethoden und internationalen Standards für die experimentelle Prüfung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Blutprodukten und Impfstoffen.

Unsere Forschungsprojekte leisten einen wichtigen Beitrag zu unserer State-of-the-Art Expertise für eine qualitativ hochwertige Bewertung von neuartigen biomedizinischen Strategien und innovativen experimentellen Ansätzen. Im Falle gravierender Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsprobleme ermöglicht es unser auf Forschung basierender Sachverstand, unverzüglich geeigneten Maßnahmen zum Schutze der Patienten einzuleiten. Damit dieses Expertenwissen auch zukünftig im PEI verfügbar ist, dienen unsere Forschungsprojekte folgenden Zielen:

- Sicherstellung und Verbesserung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln,
- Förderung der Entwicklung von innovativen Impfstoffkonzepten und neuartigen biomedizinischen Arzneimitteln,
- Weiterentwicklung der regulatorischen Risikobewertung,
- Unterstützung von evidenzbasierten regulatorischen Entscheidungsprozessen,
- Sicherstellung einer sachverständigen Beratung für gesundheitspolitische Entscheidungsträger und
- Förderung der Verbesserung, Verringerung und Vermeidung von Tierversuchen im Bereich der Produktprüfung und der Chargenfreigabe, wo sinnvoll.

⁹ <http://www.bmbf.de/de/gesundheitszentren.php>

Das Institut besteht aus zehn Abteilungen, darunter acht Fachabteilungen mit sich gegenseitig ergänzenden Aufgaben in Regulation und Forschung. Sechs dieser Fachabteilungen tragen in den Bereichen Mikrobiologie, Virologie, Immunologie, Allergologie, Gen- und Zelltherapie oder Hämatologie und Transfusionsmedizin Verantwortung für jeweils eine spezifische Gruppe von Impfstoffen und/oder biomedizinischen Arzneimitteln, welche für die Anwendung am Menschen entwickelt wurden. Die Aufgabe einer weiteren Fachabteilung betrifft die Zulassung und Prüfung von Tierimpfstoffen und immunologischen Tierarzneimitteln. Darüber hinaus erfasst und bewertet eine fächerübergreifende Abteilung unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln und leitet geeigneten Gegenmaßnahmen zu Schutz der Patienten ein.

Die Leiterinnen und Leiter dieser Fachabteilungen betreuen eigene Forschungsgruppen, die Forschungsprojekte in ihrem spezifischen Zuständigkeitsbereich durchführen. Dadurch fördern sie regulatorische Entscheidungsfindungen nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik. Dies gilt insbesondere mit Blick auf neue Klassen von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln. Darüber hinaus wurden am PEI Forschungsgruppen des Präsidenten und Vizepräsidenten sowie unabhängige Nachwuchsgruppen eingerichtet. Diese bearbeiten für das Institut wichtige Fragen aus neuen und sich schnell entwickelnden Bereichen unseres Aufgabenspektrums.

Um die bestehenden Synergien von Regulation und Forschung am PEI zu fördern und die interdisziplinäre Zusammenarbeit über die Abteilungs- und Forschungsgruppen Grenzen hinweg zu erleichtern, haben wir drei grundsätzliche und abteilungsübergreifende Forschungsfelder des Instituts definiert:

- Regulatorische Forschung & Innovative Produktprüfung,
- Interaktionen von Pathogen & Wirt bzw. Biomedizin & Organismus,
- Experimentelle Impfstoffe, Therapien & Diagnostika.

Diese abteilungsübergreifenden Forschungsfelder bilden einen einheitlichen Rahmen für die individuellen Forschungsprogramme der Abteilungen und unabhängigen Forschungsgruppen.

3. Abteilungsübergreifende Forschungsfelder

3.1. Regulatorische Forschung & Innovative Produktprüfung

Aufgrund ihres biologischen Ursprungs sind Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel wesentlich komplexer aufgebaut als chemische Arzneimittel. Außerdem kann ihre Zusammensetzung von Charge zu Charge variieren. Um dieser inhärenten Variabilität die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der Produkte gewährleisten Rechnung zu tragen, entwickelt das PEI neue experimentelle Ansätze zur Produktprüfung und standardisierte Bewertungskriterien. Außerdem untersuchen wir die Ursachen unerwarteter schwerer Nebenwirkungen von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln und schaffen so eine experimentell begründete Grundlage für unsere Beratungen und regulatorischen Entscheidungen in diesem Bereich. Wir analysieren systematisch die Gründe und Ursachen für das Scheitern laufender und vergangener klinischer Entwicklungsstrategien in regulatorischen Verfahren. Die daraus resultierenden Publikationen unterstützen unsere internationalen Stakeholder und bilden die Grundlage für zukünftig erfolgreichere Anträge auf Genehmigung von klinischen Prüfungen bzw. Zulassung von biomedizinischen Arzneimitteln. Ferner untersuchen wir, in welcher Weise Änderungen in nationalen und internationalen regulatorischen Verfahren Patienten und die medizinisch-wissenschaftliche Gemeinschaft beeinflussen.

3.2. Interaktionen von Pathogen & Wirt bzw. Biomedizin & Organismus

Das Wechselspiel zwischen Pathogenen und dem Immunsystem des Wirts hat große Ähnlichkeit mit den Interaktionen zwischen biomedizinischen Arzneimitteln und dem Organismus. Die Charakterisierung der Pathogen-Wirt-Interaktionen ist Voraussetzung für ein besseres Verständnis und die Neuentwicklung von innovativen prophylaktischen und therapeutischen biomedizinischen Ansätzen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten und nicht-übertragbaren Erkrankungen wie Tumorerkrankungen und Allergien. Im selben Maße ist die detaillierte Analyse der Interaktion zwischen biomedizinischen Arzneimitteln und den Zielorganismen Grundlage für das Verständnis ihres Wirkmechanismus und die Aufklärung der molekularen Ursachen von schweren Nebenwirkungen. Forschungsaktivitäten zur Aufklärung dieser Interaktionen sind somit essentiell für den Erhalt und die Weiterentwicklung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von bestehenden und neuen biomedizinischen Ansätzen.

3.3. Experimentelle Impfstoffe, Therapien & Diagnostika

Aufbauend auf unseren Erkenntnissen aus den beiden anderen Forschungsfeldern erforschen wir neuartige prophylaktische, therapeutische und diagnostische Ansätze. Die entsprechenden Forschungsprojekte sind Grundlage unserer State-of-the-Art-Kompetenz bei der regulatorischen Bewertung von neuartigen Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln in der Human- wie Veterinärmedizin. Wir unterstützen dadurch also nicht nur medizinische Innovationen, sondern schaffen gleichzeitig auch die Wissensgrundlage für regulatorische Entscheidungen im Bereich dieser innovativen Produkte. Ein Schwerpunkt liegt in der zielgerichteten Modulation der Immunantwort, die eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von neuen Impfstoffstrategien, der spezifischen Immuntherapie von Allergien und in der regenerativen Medizin sowie bei neuen Ansätzen zur Tumorthherapie spielt. Außerdem entwickeln wir für die Gen- und Zelltherapie Vektorsysteme, die eine sichere, effiziente und zielgerichtete Modifikation von Zielzellen erlauben. Ferner untersuchen wir das Potential von onkolytischen Viren zur spezifischen Eliminierung von Tumorzellen. Um das wachsende Feld der personalisierten Medizin voranzutreiben, führen wir ergänzende Projekte zur Identifizierung und Charakterisierung von genetischen Indikatoren bzw. Proteinmarkern durch und fördern dadurch die Entwicklung von spezifischen und sensitiven Diagnostika.

4. Forschungsprogramme der Abteilungen & unabhängigen Forschungsgruppen

4.1. Abteilung Mikrobiologie – Forschung zur Prävention & Therapie bakterieller Erkrankungen¹⁰

Leitung: PD Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding

Die Aufgaben der Abteilung umfassen die Arzneimittelzulassung und Chargenfreigabe von Impfstoffen gegen Bakterien und Parasiten sowie die mikrobielle Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln. Der biologische Ursprung von biomedizinischen Produkten geht mit dem Risiko einer Verunreinigung durch Bakterien oder Pilzen einher. Für die Zulassung dieser Produkte sind daher Methoden unerlässlich, die es ermöglichen, die entsprechenden Mikroben nachzuweisen, zu eliminieren und zu

¹⁰ <http://www.pei.de/microbiology-research>

inaktivieren. In der Klinik gefährdet die Zunahme bakterieller Resistenzen gegen zahlreiche Antibiotika (Multi Drug Resistance; MDR) eine erfolgreiche Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten. Abhilfe verspricht die Entwicklung von Impfstoffen, welche das Immunsystem so stimulieren, dass es spezifisch nur die MDR-Stämme erkennt und dadurch deren Verbreitung verhindert.

Um die Prüfung der mikrobiellen Sicherheit von biomedizinischen Produkten voranzutreiben, entwickeln wir innovative Nachweissysteme, welche sensitiv den Nachweis einer gesundheitsschädlichen Gesamtkeimzahl ermöglichen. Diese Studien umfassen auch den Nachweis von leicht übertragbaren Resistenzgenen oder von mikrobiellen Molekülen mit unerwünschter immunologischer Wirkung. Im Rahmen unserer Aufgaben als offizielles Kontrolllabor (OMCL) des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) entwickeln wir Standards und Testmethoden, um Wirkstoffgehalt und Sicherheit von Impfstoffen zu prüfen und setzen deren Anwendung im Zuge der offiziellen Prüfung und Freigabe von Chargen um. Unser Ziel ist es, die Anzahl der Tierversuche zu reduzieren, welche nötig sind, um die Konstanz der Chargen sicherzustellen und die vollständige Inaktivierung von gesundheitsschädlichen Impfstoffkomponenten oder bakteriellen Toxinen zu gewährleisten. Ein weiterer regulatorischer Forschungsschwerpunkt ist unser interdisziplinärer Ansatz zur Gesundheitsvorsorge, in dem wir analysieren, wie Allgemeinmediziner und Patienten auf Änderungen in regulatorischen Verfahren aufmerksam werden (z.B. Pharmakovigilanzberichte zur Sicherheit von Impfstoffen).

Bei gesunden Menschen besiedeln sogenannte kommensale Bakterien Haut und Schleimhäute ohne negative Auswirkungen. Eine fein abgestimmte Interaktion zwischen Mikroben und Wirt führt dazu, dass weder die Bakterien eliminiert werden, noch diese beim Wirt eine Entzündungsreaktion auslösen. Dieser Zustand wird als symbiotischer Toleranzstatus bezeichnet. Allerdings sind bestimmte kommensale Bakterien bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem (z.B. immunsupprimierte Tumorpatienten oder bei chirurgischen und/oder intensivmedizinischen Behandlungen) in der Lage, die ansonsten schützende Antwort des Immunsystems zu überwinden und dann doch krankhafte (pathologische) Wirkungen zu entfalten. Ein zunehmendes klinisches Bedrohungsszenario sind Infektionen mit kommensalen MDR-Keimen, weil hier die Behandlung durch das Fehlen therapeutischer Optionen erschwert wird. Im Rahmen unserer Forschung zur Interaktion von kommensalen Keimen mit menschlichen Immunzellen untersuchen wir, welche Änderungen in der bakteriellen Expression von Pathogenitätsfaktoren bzw. in der Immunantwort des Wirts diese

Infektionen und die dazugehörige Immunpathologie fördern. Unser Ziel ist ein vertieftes Verständnis der spezifischen Immunität und des Immungedächtnisses gegenüber kommensalen Bakterien sowie die Aufklärung der Mechanismen mit deren Hilfe diese Bakterien die Immunantwort bei Gelegenheit überwinden. Unsere Studien sollen schließlich die Entwicklung von maßgeschneiderten Impfstrategien ermöglichen, um den Tolleranzstatus wiederherzustellen bzw. kommensalenMDR-Bakterien spezifisch zu eliminieren.

4.2. Abteilung Virologie – Forschung zur Prävention & Therapie viraler Erkrankungen¹¹

Leitung: Prof. Dr. Eberhard Hildt

Die Aufgaben der Abteilung umfassen die Zulassung und staatliche Chargenprüfung von viralen Impfstoffen, die Identifikation und Charakterisierung von aufkommenden Viren, die regulatorische Bewertung der viralen Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln und die Bewertung und Validierung von Nukleinsäureamplifikationstests (NATs) für den Virennachweis in Blut und Blutprodukten. Leitmotiv unserer regulatorischen Arbeit und unserer Forschung ist der Gedanke der Prävention als effektivste und sicherste Maßnahme zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen.

Die Sicherheit biomedizinischer Produkte hängt u.a. davon ab, dass sie keine infektiösen Viren enthalten. Daher entwickeln und evaluieren wir Methoden, mit denen Viren in diesen Produkten inaktiviert oder aus ihnen entfernt werden können sowie hochsensitive Tests zum Nachweis dieser Viren. Zur Weiterentwicklung einer konsistenten Prüfung von Impfstoffen entwickeln wir neue Tests für den validen Nachweis des Antigengehalts und charakterisieren die Interaktion von Antikörpern mit den Impfstoffantigenen. Ziel ist die Etablierung einer Korrelation von Antigengehalt, Antigenkonformation und Antigenizität mit der Schutzwirkung eines Impfstoffs. Wir wollen so zur Verbesserung der Impfstoffqualität beitragen. Um die Sicherheit bestehender Impfstoffe zu verbessern, untersuchen wir darüber hinaus die molekularen Ursachen von unerwarteten Wirkungen (insbesondere durch neuartige Adjuvantien). Zur Förderung der klinischen Anwendung von neuartigen Impfstoffkonzepten und neuen NATs, treiben wir außerdem die Entwicklung von geeigneten regulatorischen Standards durch die wissenschaftliche Analyse potentieller regulatorischer Hemmnisse voran.

Unsere Studien zur Charakterisierung von Virus-Wirt-Interaktionen, welche die virale Replikation und Pathogenese bzw. virale Immunvermeidungsstrategien beeinflussen, sind Voraussetzung für die Entwicklung von neuen prophylaktischen und antiviralen Ansätzen. In diesem Zusammenhang interessieren wir uns insbesondere für Infektionskrankheiten durch hochvariable Viren, welche die Fähigkeit besitzen, eine Erkennung durch das Immunsystem zu vermeiden (wie HIV, HBV, HCV und Influenzaviren). Wir untersuchen, wie sich verschiedene Virusgenotypen und Virussubtypen hinsichtlich ihrer Kapazität zur Deregulation solcher Signalkaskaden unterscheiden, die einen Einfluss auf die Antigenprozessierung und -präsentation durch das Immunsystem haben. Unser Ziel ist es zu ergründen, ob diese Unterschiede verantwortlich sind für Abweichungen in der virusassoziierten Immunmodulation und Pathogenese bzw. für Abweichungen im Grad an verursachten chronischen Infektionen und im Ansprechen auf eine Therapie. Außerdem charakterisieren wir funktionelle und strukturelle Determinanten des viralen Zell-Eintritts, der viralen Replikation und der viralen Morphogenese. In diesen Studien streben wir danach, neue Angriffsziele für antivirale Therapien zu identifizieren und prognostische Marker für den Verlauf einer Infektion bzw. das Ansprechen auf eine Therapie zu entdecken.

Wir arbeiten an rekombinanten Impfstoffprototypen, welche eine beschleunigte Entwicklung von sicheren Impfstoffen gegen neu auftretende Viren wie Dengue, Chikungunya oder Ebola ermöglichen. Dafür untersuchen wir Virusvektortechnologien sowie zellpermeable virusähnliche Partikel als Epitopträgermoleküle. Dieser Ansatz verspricht eine verbesserte Wirksamkeit bei der Bekämpfung von hochvariablen Viren, weil hier u.a. die Induktion einer genotypweiten Immunantwort Ziel der Impfung ist. Diesbezüglich verfolgen wir zwei Wege, um die Pathogene sowohl mittels Antikörpern als auch auf zellulärer Ebene wirksam bekämpfen zu können. Voraussetzung dafür ist die wirksame Induktion sowohl einer B- als auch einer T-Zellantwort. Voraussetzung für die B-Zell-Antwort ist die passende Zusammensetzung der Antigenepitopstruktur. Eine effektive T-Zell-Antwort basiert dagegen auf einer gesteigerten Zellpermeabilität des Antigens und einer zielgerichteten Antigenpräsentation durch kompetente Immunzellen.

¹¹ <http://www.pei.de/virology-research>

4.3. Abteilung Immunologie – Forschung zur Aufklärung von Immun-Vermeidungsstrategien – Sicherheitsaspekte immunologisch-biomedizinischer Produkte¹²

Leitung: Prof. Dr. Ger van Zandbergen

Die Aufgaben der Abteilung umfassen die Zulassung und staatliche Chargenprüfung von therapeutischen Antikörpern und Antiseren. Darüber hinaus trägt sie Verantwortung für die regulatorische Bewertung von bestimmten therapeutischen Impfstoffen (Tumorimpfstoffe). Als abteilungsübergreifendes OMCL-Servicelabor prüfen wir zusätzlich die physiko/chemische und immunologische Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln. Unsere regulatorischen Forschungsanstrengungen basieren auf unserer OMCL-Expertise im Bereich der zentral zugelassenen Produkte (Centrally Authorised Products, CAP), bei denen die Stichprobennahme und -testung auf einem risikobasierten Ansatz beruhen. Unsere Fähigkeit, primäre humane Immunzellen genetisch zu modifizieren, ist essentiell für die Aufklärung der Pathogenese von obligaten intrazellulären Krankheitserregern, wie die protozoischen Parasiten der Gattung *Leishmania* oder die Bakterienspezies *Chlamydia*.

In der letzten Zeit wurden erstmals Nachahmerprodukte von therapeutischen Antikörpern (Biosimilar Antibodies) auf den Markt gebracht. Eine wichtige Frage ist hier, ob die Sicherheit und Wirksamkeit von Biosimilar und innovativem Originalprodukt übereinstimmen. Die Einrichtung und Entwicklung von sensitiven analytischen Methoden für den Vergleich eines Biosimilars mit dem Originalprodukt ermöglicht es uns, die klinische Relevanz von potentiellen molekularen Unterschieden zu verstehen. Außerdem nutzen wir unsere Expertise im Bereich der humanen Immunzellen für die experimentelle Evaluation von regulatorischen Problemen. Dafür arbeiten wir mit Modellen, die dem molekularen Muster einer menschlichen Erkrankung nahe kommen. Hier beschäftigen wir uns gegenwärtig vornehmlich mit prototypischen Adjuvantien und chemischen Zusatzstoffen. Ziel ist die Identifikation ihrer spezifischen immunologischen Effekte und die Charakterisierung ihres Sicherheitsprofils.

Pathogene, die sich in Immunzellen verstecken, haben vielfältige Strategien entwickelt, um durch das Immunsystem weder erkannt noch eliminiert zu werden. Um die zugrunde liegenden Pathogen-Wirt-Interaktionen zu verstehen, untersuchen wir die Zellkompartimente, welche Pathogene enthalten, und studieren die Entwicklung dieser Pathogene in primären Immunzellen. Dafür stehen uns neueste Verfahren zur

¹² <http://www.pei.de/immunology-research>

Abbildung von Zellkompartimente in Lebendzellen zur Verfügung (Live Cell Imaging), mit denen wir Wirtszellproteine untersuchen, welche am Kräftespiel der zellulären Verteidigungsreaktionen beteiligt sind. Die Kombination dieses Ansatzes mit elektronenmikroskopischen Analysen der Ultrastruktur von primären humanen Wirtszellen ermöglicht es uns zu verstehen, wie intrazelluläre Pathogene eine effektive Immunantwort verhindern. Die genetische Modifikation von primären humanen Wirtszellen erlaubt uns schließlich die Untersuchung von Faktoren der Anfälligkeit sowie der Widerstandsfähigkeit auf einem molekularen Level. Unser ultimatives Ziel ist es, zelluläre Faktoren zu identifizieren, welche in der Lage sind, intrazelluläre Pathogene zu eliminieren. Darüber hinaus bewerten wir in Zusammenarbeit mit der Universitätsmedizin Mainz die zugrundeliegenden Mechanismen einer ineffizienten Immunantwort bei Tumorerkrankungen und Infektionen. Dabei sind wir besonders daran interessiert, die Rolle der Autophagy bei der Entwicklung einer ineffizienten Immunität zu erkunden. Außerdem streben wir danach, therapeutisch interessante Inaktivierungsfaktoren des Immunsystems zu identifizieren.

Zusammengenommen machen uns die Forschungsprojekte der Abteilung zu Expertinnen und Experten im Bereich der zellulären und molekularen Immunbiologie sowie der immunologischen Sicherheit von biomedizinischen Arzneimitteln, was die Qualität unserer regulatorischen Entscheidungen unterstützt.

4.4. Abteilung Veterinärmedizin – Verbesserung der Gesundheit von Tier & Mensch durch ein besseres Verständnis zoonotischer Infektionskrankheiten¹³

Leitung: Dr. Veronika von Messling

Die regulatorischen Aufgaben der Abteilung liegen im Bereich der Zulassung und experimentellen Produktprüfung von Impfstoffen, Sera und neuen Immuntherapeutika für die Anwendung bei Tieren. Im Sinne des oben beschriebenen One-Health-Ansatzes komplementiert unser Forschungsprogramm diese Aufgaben einerseits durch die Entwicklung von neuen prophylaktischen und therapeutischen Ansätzen gegen zoonotische oder ökonomisch relevante Erkrankungen und andererseits durch die Entwicklung von innovativen Konzepten für die experimentelle Produktprüfung.

Unsere regulatorischen Forschungsaktivitäten zielen auf die Verbesserung der Qualität und Sicherheit von Veterinärprodukten ab. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei in der Verringerung von Tierexperimenten bzw. der Belastung der Versuchstiere bei der

experimentellen Produktprüfung. Gegenwärtig entwickeln wir neue Ansätze für die *In-vitro*-Chargentestung von Botulinumtoxin sowie Impfstoffen gegen Tollwut und Aviäre Enzephalomyelitis. Ziel ist die offizielle Anerkennung dieser Verfahren im Europäischen Arzneibuch. Wir beabsichtigen diese Aktivitäten weiter zu vertiefen und so neue Impulse für die Reduktion von Tierversuchen in der praktischen Produktprüfung zu setzen.

Die meisten neu auftretenden und viele der bekannten Humanpathogene werden entweder aus tierischen Reservoirs auf den Menschen übertragen oder sind nahe verwandt mit tierischen Erregern. Daher ermöglichen Untersuchungen von Erregern in ihrer jeweiligen Wirtsspezies Vorhersagen über die entsprechenden Pathogen-Wirt-Interaktionen im Menschen. Wir untersuchen Influenza- und Morbilliviren mit spezifischen genetischen Veränderungen in verschiedenen Tiermodellen, um Immunschutzkorrelate und Virulenzfaktoren zu identifizieren. In den nächsten Jahren werden wir vornehmlich die Rolle der Immunantwort bei der Neuroinvasion von Morbilliviren und die Bedeutung der genetischen Diversität für den zugrundeliegenden Gewebetropismus verschiedener Viren charakterisieren.

Mit wachsendem Verständnis über effektive und abnorme Immunantworten wird die spezifische Induktion einer Immunabwehr zum Schutz und zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten, Tumoren und immunabhängigen Erkrankungen realisierbar. Wir nutzen unsere Morbillivirusexpertise, um auf Basis von Morbilliviren Prototypen von Vektorimpfstoffen und onkolytischen Viren biotechnologisch zu entwickeln. Mit Blick auf mögliche klinische Anwendungen streben wir danach, ihr Potential hinsichtlich der Auslösung einer protektiven Immunantwort bzw. ihre Fähigkeit zur selektiven Zerstörung von Tumorzellen zu verbessern. In diesem Zusammenhang nutzen wir unsere Tiermodelle für die Überprüfung der Wirksamkeit von innovativen therapeutischen Strategien und vielversprechenden Impfstoffkandidaten.

¹³ <http://www.pei.de/veterinary-medicine-research>

4.5. Abteilung Allergologie – Forschung für eine bessere Diagnose & Therapie von allergischen Erkrankungen¹⁴

Leitung: Prof. Dr. Stefan Vieths

Die regulatorischen Aufgaben der Abteilung umfassen die Zulassung und Chargenprüfung von Produkten für die *In-vivo*-Diagnose allergischer Erkrankungen und für die spezifische Immuntherapie von Allergien (Allergen Immunotherapy, AIT). Ziel der AIT ist es, durch die Verabreichung eines therapeutischen Allergenprodukts eine langfristige klinische Toleranz zu induzieren. Der Wirkmechanismus der AIT ist bis heute noch nicht voll verstanden. Eine wichtige Rolle scheint aber die Modulation der allergenspezifischen Immunantwort zu spielen. Das schließt die Induktion von allergenspezifischen regulatorischen T-Zellen und die Bildung von Immunglobulin G Antikörpern (IgGs) ein, die dann den krankheitsverursachenden IgEs entgegenwirken. Schwerpunkte unserer Forschung betreffen daher Grundlagenfragen aus dem Bereich der Diagnose und Therapie von Allergien sowie die Etablierung von adäquaten regulatorischen Anforderungen für die Entwicklung von innovativen und qualitativ hochwertigen Allergenprodukten.

Die klinische Erprobung von neuen AIT-Produkten hängt von subjektiven Wirksamkeitsendpunkten wie Indices für die Schwere der Symptome oder die Lebensqualität ab, welche in Feldexpositionsstudien mit Umweltallergenen erfasst werden. Entsprechend der klinischen Praxis umfassen diese Feldstudien meist zwei bis drei Behandlungsjahre. Zusammengenommen führt dies zu einem hohen Misserfolgsrisiko dieser Studien. Unser Ziel ist es, durch eine systematische Analyse der relevanten Daten aus bisherigen Zulassungsdossiers zur Entwicklung von validen Endpunkten beizutragen. Darüber hinaus unterstützen wir die wissenschaftlich begründete Definition von regulatorischen Anforderungen an neue Provokationsverfahren mit Allergenen, um eine verbesserte Vergleichbarkeit der Studien und eine verringerte Schwankungsbreite der Ergebnisse zu erreichen.

Allergenextrakte aus biologischen Ausgangsmaterialien enthalten eine Mischung verschiedener Proteine, einschließlich variabler Mengen an allergenen Proteinen und deren Isoformen. Das führt zu besonderen Problemen hinsichtlich der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit dieser Produkte. Somit kommt es bei der Charakterisierung und Standardisierung von Allergenen auf eine exakte Bestimmung des Wirkstoffgehalts

¹⁴ <http://www.pei.de/allergology-research>

an klinisch relevanten allergenen Proteinen an. Zurzeit verlangen die regulatorische Dokumente immunologische Testverfahren, bei denen der Wirkstoffgehalt im Vergleich zu einer herstellereigenen, innerbetrieblichen Referenzpräparation bestimmt wird. Diese Präparation besteht aus einem Allergenextrakt. Für den Nachweis werden dabei allergenspezifische IgE-Antikörper aus gepoolten Patientenseren als Detektor eingesetzt. Wir entwickeln innovative immunologische Testverfahren auf der Basis von monoklonalen Antikörpern als Detektor und rekombinanten Referenzstandards mit einem definierten Gehalt der relevanten allergenen Proteine. Unser Ziel ist dabei die Förderung der Einführung von neuen, angemesseneren Testsystemen. Für eine darüber hinausgehende Innovation der Testverfahren arbeiten wir außerdem an hochsensitiven, massenspektrometrischen Methoden zur Multiallergenbestimmung, welche die gleichzeitige Bestimmung und Quantifizierung verschiedener Haupt- und Nebenisoformen allergener Proteine in Allergenextrakten erlauben.

Im Gegensatz zu Allergenextrakten, verspricht der Einsatz von rekombinanten allergenen Proteinen und deren Derivaten die Entwicklung von neuartigen AIT-Produkten, welche gezielt eine Toleranz gegen die klinisch relevanten Allergene induzieren. Eine Strategie ist die Entwicklung von hypoallergenen Produkten oder synthetischen Peptiden, die von allergenen Proteinen abgeleitet sind. Diese werden nicht von den IgEs der Patienten erkannt, was die potentiellen allergischen Nebenwirkungen herkömmlicher Allergenprodukte verhindern soll. In diesem Zusammenhang entwickeln wir innovative Methoden zur systematischen Identifizierung und Charakterisierung von IgG- und IgE-bindenden sequentiellen Epitopen bzw. Konformations-epitopen von Allergenen zum Zeitpunkt vor, während und nach einer AIT. Die erhaltenen Informationen verwenden wir für ein zielgerichtetes Design von neuen hypoallergenen Proteinen. Außerdem untersuchen wir im Bereich der Nahrungsmittelallergien eine mögliche Korrelation zwischen der Allergenepitoperkennung durch Patienten-IgEs und klinischen Krankheitsmerkmalen (z.B. Schweregrad oder Persistenz). Zusammengenommen unterstützen diese Forschungsansätze die Entwicklung von neuen Ansätzen zur Diagnose allergischer Erkrankungen bzw. für die AIT und bilden so die Basis für deren regulatorische Bewertung.

4.6. Abteilung Medizinische Biotechnologie – Forschung zur Steigerung der Sicherheit & Wirksamkeit von Arzneimitteln für neuartige Therapien¹⁵

Leitung: Dr. Zoltán Ivics

Die regulatorischen Aufgaben der Abteilung umfassen die Genehmigung klinischer Prüfungen und die Bewertung von Zulassungsanträgen im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products; ATMPs), was u.a. den Bereich der Gentherapeutika und zellbasierte Produkte einschließt. Eine besondere Herausforderung für Entwickler wie Regulatoren stellen schwere Nebenwirkungen von ATMPs dar, welche häufig eine erfolgreiche Einführung in die Klinik verhindern. Ein Beispiel dafür ist die Integration eines gentherapeutischen Transgenvektors in ein Tumor-suppressorgen oder ein Protoonkogen, was im Zuge einer Gentherapie zu einer Tumorerkrankung führen kann. Unser Forschungsschwerpunkt adressiert daher die fundamentalen biologischen und biotechnologischen Prinzipien der Entwicklung von ATMPs mit dem Ziel ihre erfolgreiche Einführung in die Klinik zu fördern.

Um das mit ATMPs einhergehende Risiko besser abschätzen zu können, entwickeln wir Testsysteme, welche eine systematische Erfassung der gentherapieabhängigen Deregulation von Genfunktionen des Patienten, die Bestimmung der (epi)genetischen Stabilität von zellbasierten Produkten und die Analyse von zellulären Signalwege mit Einfluss auf die Sicherheit von regenerativen Medizinprodukten ermöglichen. Die Xenotransplantation von tierischen Zellen, Geweben und Organen in Menschen verspricht Abhilfe bezüglich des gegebenen Mangels an allogenen Spendern. Um zur Abschätzung des Risikos einer speziesüberschreitenden Übertragung von Krankheiten beizutragen, legen wir einen Schwerpunkt auf die Biologie endogener Retroviren in Tieren. Im Rahmen unserer Verbindung mit dem Deutschen Konsortium für translationale Krebsforschung streben wir danach, regulatorische Herausforderungen bezüglich der Zulassung von personalisierten Tumortherapieansätzen und neuen ATMPs für die Krebsbehandlung zu identifizieren und zu lösen.

Die Interaktionen zwischen genomischen Parasiten (wie integrierende Viren oder transponierbare Elemente) und Wirtszellen können einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität und Sicherheit der Gentherapie bzw. von zellbasierten Produkten haben. So können Faktoren viralen Ursprungs oder transponierbare Elemente insbesondere dann negative Konsequenzen für die zelluläre Homöostase haben, wenn diese in der

¹⁵ <http://www.pei.de/med-biotech-research>

Zell- und Gentherapie Verwendung finden. Umgekehrt können sich Wirtsfaktoren negativ auf die Wirksamkeit solcher Behandlungsmethoden auswirken. Wir analysieren die Interaktionen von Vektorkomponenten mit zellulären Faktoren, um die Sicherheit und Wirksamkeit der ATMPs zu verbessern. So studieren wir beispielsweise den Einfluss der Chromatinstruktur auf das Muster der genomischen Integration von exogen verabreichten Transgenvektoren. In differenzierten somatischen Zellen ruht die Transkription endogener transponierbarer Elemente, während sie in pluripotenten Zellen aktiviert wird. Da dies zu potentiell mutagenen chromosomalen Integrations-Ereignisse führen kann, besteht die Gefahr einer Beeinträchtigung der biologischen Sicherheit von therapeutischen Stammzellen oder ihren Abkömmlingen. Aus diesem Grunde untersuchen wir (epi)genetische Pfade und genetische Wirtsfaktoren, welche die Mobilisierung von endogenen transponierbaren Elementen beeinflussen.

Eine zufällige genomische Integration von therapeutischen Gentransfervektoren kann in der Gentherapie schwere Nebenwirkungen zur Folge haben. Um Abhilfe zu schaffen, entwickeln wir auf der Basis von viralen Vektorsystemen und transponierbaren Elementen experimentelle therapeutische Ansätze für einen zielgerichteten Gentransfer. Darüber hinaus untersuchen wir das Potential von Designer-nukleasen, wie CRISPR/Cas, welche eine lagespezifische, genomische Manipulation bzw. eine Reparatur defekter Gene erlauben. Wir evaluieren diese Ansätze in therapeutisch relevanten Zelltypen (wie z.B. humane T-Zellen) und adäquaten Tiermodellen und fördern und beschleunigen so die erfolgreiche klinische Translation der Gentherapieforschung.

4.7. Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin – Forschung für sichere Therapien mit Gerinnungsfaktoren & Blutzellen¹⁶

Leitung: Prof. Dr. Rainer Seitz

Die regulatorischen Aufgaben der Abteilung betreffen Arzneimittel, welche aus menschlichem Blut gewonnen werden. Dies schließt Proteine für die Ersatztherapie, zelluläre Transfusionskomponenten und hämatopoietische Stammzellen ein. Unsere Forschungsagenda konzentriert sich auf wissenschaftliche Fragestellungen aus dem Bereich der Hämostase (Stillung einer Blutung aus einem verletzten Blutgefäß durch Blutgerinnung). Fehlfunktionen im Prozess der Blutgerinnung werden hauptsächlich durch genetische Defekte von im Blut zirkulierenden Proteinen (sogenannte

¹⁶ <http://www.pei.de/haematology-research>

Gerinnungsfaktoren; GF) hervorgerufen. Eine Ersatztherapie mit GF basiert auf der Infusion des benötigten Faktors als inaktives Proenzym. Bei einer Blutung wird dieser aktiviert und stimuliert so die nachfolgende proteolytische Kaskade weiterer GF, was letztendlich zur Blutgerinnung und Hämostase führt.

Sowohl aus Plasma gewonnene, wie auch rekombinante Blutproteine sind per se labil. Dieses Problem wird durch Verfahren zur Inaktivierung bzw. Beseitigung von Pathogenen verschärft. Darüber hinaus können alle Blutprodukte prozessierungs- oder produktbezogene Verunreinigungen enthalten. Somit ist es sehr wichtig, bei der Testung von Blutprodukten die strukturelle und funktionelle Unversehrtheit der aktiven Substanzen sicherzustellen und die Abwesenheit von unerwünschten Verunreinigungen oder Modifikationen zu verifizieren. In diesem Zusammenhang streben wir beispielsweise an, die Testung der Aktivität von therapeutischen von-Willebrand-Faktor-Konzentraten (vWF-Konzentraten) durch die Entwicklung eines *In-vitro*-Flusskammermodells zu verbessern. Dieses imitiert physiologische Blutflussbedingungen und soll somit eine funktionelle Analyse der vWF-vermittelten Anhaftung von Blutplättchen ermöglichen. Außerdem entwickeln wir verbesserte Tests zur Identifikation von kontaminierenden proteolytischen Aktivitäten in Blutprodukten, die zu einer unbeabsichtigten Gerinnung oder einer sich negativ auswirkenden Aktivierung von Blutzellen führen könnten. Diese Aktivitäten werden durch eingehende Untersuchungen der zugrundeliegenden Mechanismen einer produktionsbedingten Aktivierung von GF ergänzt.

Ein signifikantes Problem bei der Behandlung von Gerinnungsstörungen (Hämophilie) ist die therapiebedingte Bildung von Alloantikörpern (Inhibitoren) im Patienten. Diese Inhibitoren gefährden die Wirksamkeit der Hämophiliebehandlung durch eine Neutralisierung der Aktivität von therapeutischen GF. In diesem Kontext sind wir Teil eines Konsortiums, welches eine europaweite Hämophiliedatenbank etabliert. Diese fungiert als Instrument für die wissenschaftliche Evaluation des Risikos einer Entwicklung von Inhibitoren auf der Basis von experimentellen Ergebnissen und prospektiven Patientenkohorten. Darauf aufbauend untersuchen wir in Kooperation mit der Nachwuchsgruppe "Neuartige Impfstrategien & frühe Immunantworten" die Mechanismen der Entwicklung solcher Inhibitoren sowie die diesbezüglichen Risikofaktoren. Unser Ziel ist es, an Lösungen mitzuwirken, die schon vor Therapiebeginn Voraussagen über das individuelle Patientenrisiko einer Inhibitorentwicklung ermöglichen bzw. eine Abschätzung des entsprechenden immunogenen Potentials von neuen (rekombinanten) therapeutischen GF erlauben.

Letztlich geht es um die Entwicklung von sichereren und wirksameren Behandlungsmöglichkeiten.

Klinische und experimentelle Daten legen nahe, dass das Blutgerinnungssystem mit Tumorzellen interagiert. Um besser zu verstehen, wie der Tumor von diesen Interaktionen profitiert (z.B. Unterlaufen der Immunabwehr, Schaffung einer die Neubildung von Blutgefäßen fördernden Matrix oder Bildung von Tumorbindegewebe), untersuchen wir insbesondere den Einfluss der durch Tissue Factor induzierten Blutgerinnung und der zellulären Signaltransduktion in einem humanen Lungenkrebsmodell.

4.8. Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten – Forschung zur Identifizierung & Minimierung von Risiken biomedizinischer Arzneimittel

Leitung: Dr. Brigitte Keller-Stanislawski

Zu den regulatorischen Aufgaben der Abteilung gehören die Detektion, Erfassung und Bewertung von Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln sowie die Minimierung des entsprechenden Risikos für Mensch und Tier (Pharmakovigilanz). Dies schließt die Identifikation von zum Zeitpunkt der Zulassung nicht bekannten Nebenwirkungen oder aber Änderungen im Muster bekannter Nebenwirkungen sowie eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses ein. Unser Ziel ist es, ausreichende und angemessene Maßnahmen zur Risikominimierung einzuleiten. In Übereinstimmung damit stehen im Mittelpunkt unserer Forschung die schnelle Detektion und Analyse von möglichen Arzneimittelrisiken, die entsprechende Einschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, die Identifizierung der Ursachen von schweren unerwarteten Ereignissen und eine angemessene Risikominimierung.

Eine Grundvoraussetzung unserer Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind aktive und passive Überwachungsmethoden. Diese sollen eine schnelle Detektion und Analyse von schweren unerwarteten Ereignissen ermöglichen, die durch Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel hervorgerufen werden. In diesem Sinne entwickeln wir elektronische Beobachtungswerkzeuge, welche eine unmittelbare Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen durch Ärzte und Patienten ermöglichen, ohne den Schutz der Privatsphäre zu verletzen. In einem Kooperationsprojekt mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung planen wir die Entwicklung von neuen Tools für eine einfachere Meldung von Impfnebenwirkungen.

Risikobeurteilungen basieren auf gut konzipierten pharmakoepidemiologischen Studien zur Untersuchung der Beziehung zwischen dem Auftreten eines unerwarteten Ereignisses und der Verabreichung eines biomedizinischen Arzneimittels sowie auf der Quantifizierung des damit verbundenen Risikos. Zu diesem Zweck wenden wir verschiedene Typen epidemiologischer Studien zur prospektiven bzw. retrospektiven Analyse möglicher Arzneimittelrisiken an. In Kohortenstudien zur Abschätzung des relativen Nebenwirkungsrisikos wird beobachtet, wie häufig ein unerwartetes Ereignis in einer mit einem biomedizinischen Arzneimittel behandelten Gruppe im Vergleich mit einer unbehandelten Gruppe über die Zeit auftritt. In Fall-Kontroll-Studien vergleicht man eine Gruppe von Betroffenen (Fälle, die ein bestimmtes unerwartetes Ereignis entwickeln) mit einer Gruppe von nicht Betroffenen (Kontrollen). Dabei wird ermittelt, ob eine Verbindung zwischen der Häufigkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses und der Verabreichung eines biomedizinischen Arzneimittels besteht. Falls nur Fälle von betroffenen Personen untersucht werden können (z.B. Auftreten des Gullain-Barré-Syndroms in Verbindung mit der pandemischen H1N1-Impfkampagne), werden sogenannte "Self-Controlled-Case-Series" durchgeführt. Diese dienen der Beurteilung, ob ein Impfstoff mit einem vermehrten Risiko an unerwarteten Ereignissen verbunden ist. "Capture-Recapture"-Studien dienen der Abschätzung der Häufigkeit einer Erkrankung. Solche Studien führen wir durch, um einen Unterschied im Auftreten einer seltenen Erkrankung vor und nach der Anwendung eines biomedizinischen Arzneimittels nachzuweisen (z.B. die Häufigkeit der Narkolepsie vor und nach der pandemischen H1N1-Impfkampagne).

Eine weitere wichtige Frage in der Arzneimittelsicherheit ist, in welchem Umfang die aktiven Substanzen selbst oder aber pharmazeutische Hilfsstoffe für das Hervorrufen eines unerwünschten Ereignisses verantwortlich sind. In diesem Zusammenhang führen wir pharmakokinetische/toxikokinetische Analysen und Modellsimulationen durch, um das spezifische Risiko der Komponenten von biomedizinischen Arzneimitteln zu bestimmen. Ein aktuelles Beispiel ist die Entwicklung eines physiologiebasierten, toxikokinetischen Modells, mit dessen Hilfe die Aluminiumbelastung des Menschen durch Aluminium adjuvantierte Impfstoffe und Allergenpräparate simuliert werden kann. Dieses Modell dient unter anderem der Bewertung des toxikologischen Risikos, welches sich im Rahmen des spezifischen Impfschemas für Kinder ergibt.

4.9. Präsidentenforschungsgruppe – Molekulare Biotechnologie & Gentherapie¹⁷

¹⁷ <http://www.pei.de/research-groups-president>

Leitung: Prof. Dr. Christian Buchholz

Virale Gentransfervektoren und onkolytische Viren gelten als vielversprechende Werkzeuge für die Entwicklung neuartiger Optionen zur Behandlung einer Vielfalt verheerender Krankheiten. Essentieller Schritt zur Entfaltung ihrer therapeutischen Aktivität ist der Eintritt in die Zelle, was mit einer Anlagerung des Vektors oder viralen Partikels an einen Zelloberflächenrezeptor und der anschließenden Penetration der Zellmembran sowie Aufnahme ins intrazelluläre Kompartiment verbunden ist. Verbesserte Sicherheit und Wirksamkeit versprechen Partikel, die zielgerichtet an bestimmte Oberflächenrezeptoren von therapeutisch relevanten Zielzellen binden.

Als Partnerstandort des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie Frankfurt und des Deutschen Konsortiums für translationale Krebsforschung entwickeln wir virale Vektoren und onkolytische Viren mit spezifischen Targeting-Domänen, welche die Bindung an einen Zelloberflächenrezeptor der Wahl vermitteln. Solche Rezeptor-gerichteten viralen Vektoren und onkolytischen Viren lagern sich spezifisch an Zielzellen an und unterscheiden zwischen Zellen mit und ohne Zielrezeptor in einer antikörperähnlichen Weise. In der Zukunft streben wir danach, den Zusammenhang zwischen der Wahl eines Rezeptors und den Zelleintrittswegen von Viren nach ihrer Anhaftung an einen Rezeptor besser zu verstehen.

Darauf aufbauend entwickeln wir virale Vektoren, die zielgerichtet therapierelevante Zelltypen, wie z.B. T-Lymphozyten, hämatopoetische Stammzellen und Subtypen von endothelialen oder neuronalen Zellen erkennen. Um die anschließende Produktion zu verbessern, etablieren wir außerdem experimentelle Technologien für die Aufreinigung dieser Vektoren. Wir werden das therapeutische Potential von Prototypen Rezeptor-gerichteter Vektoren in der Immuntherapie sowie zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen erforschen. Im Bereich der Immuntherapie legen wir einen besonderen Schwerpunkt auf den Transfer von chimären Antigenrezeptoren (Chimeric Antigen Receptors, CARs) an bestimmte Subtypen von T-Lymphozyten. Für die Evaluation des Potentials von Rezeptor-gerichteter Viren und Vektoren zur Bekämpfung von Krebserkrankungen nutzen wir nicht-klinische Tumormodelle.

4.10. Vizepräsidentenforschungsgruppe – Molekulare Allergologie¹⁸

Leitung: Dr. Stephan Scheurer

Bei der Verwendung von kruden Allergenextrakten zur Induktion einer Immuntoleranz mittels spezifischer Immuntherapie von Allergien (AIT) ist diese häufig nicht sehr wirksam. Innovative Behandlungsstrategien sehen daher neue Verabreichungswege und die Entwicklung von modularen Allergentherapeutika (MAT) unter Verwendung von rekombinanten Allergenen und Adjuvantien vor. Diese Ansätze versprechen eine signifikante Verbesserung der Wirksamkeit. Unsere Gruppe legt einen Schwerpunkt auf die Erforschung von neuen, effektiveren MATs und die Aufklärung der zugrundeliegenden Wirkmechanismen.

Innovative MATs kombinieren die Wirkung von Adjuvantien mit den Zell-Targeting-Eigenschaften von viralen Vektoren oder Proteintransfervektoren. Dies ermöglicht eine zielgerichtete Vermittlung von therapeutischen Allergenen an Immunzellen sowie eine spezifische Modulation der Immunantwort. "Pathogen-Associated Molecular Patterns" (PAMPs) sind konservierte bakterielle und virale Strukturen, welche an Rezeptoren von Immunzellen für die Erkennung von Pathogenen binden. Dadurch lösen PAMPs spezifische pro- oder anti-inflammatorische Immunantworten des Wirts aus. Bei der Entwicklung von experimentellen MATs nutzen wir PAMPs als Adjuvantien, um eine zielgerichtete Modulation der allergenabhängigen Immunantwort zu induzieren. Unsere Absicht ist es, neuartige Strategien zur Unterdrückung dieser allergenspezifischen Immunantwort zu entwickeln. Im Fokus liegen die Induktion von allergenspezifischen IgGs, welche den krankheitsverursachenden IgEs entgegenwirken, und eine Immunregulation mittels immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen.

MATs sollen eine verbesserte therapeutische Wirksamkeit aufweisen und dabei möglichst keine unerwünschten Effekte induzieren. In diesem Sinne untersuchen wir *in vivo* und *in vitro* die molekularen Mechanismen der immunmodulatorischen Effekte von experimentellen MATs. Entsprechenden Studien werden helfen, das Risiko-Sicherheitsprofil dieser Therapeutika zu bewerten, was letztlich Voraussetzung für die Bewertung dieser innovativen biomedizinischen Arzneimittel nach dem Stand von Wissenschaft und Technik ist.

¹⁸ <http://www.pei.de/research-groups-vice-president>

4.11. LOEWE Forschungsgruppe – Gezielte Genmodifikation in Stammzellen¹⁹

Leitung: Prof. Dr. Dr. Ute Modlich

Stammzellen sind langlebig, besitzen das Potential zur Selbsterneuerung und können in alle Zelltypen differenziert werden. Eine stabile genetische Modifikation von Stammzellen mittels integrierender Vektorsysteme bleibt in ihren Abkömmlingen erhalten. Darüber hinaus ist es möglich, die Expression dieser Gene in den terminalen Effektorzellen zu kontrollieren. Aus diesen Gründen sind Stammzellen von besonderem Interesse für die Entwicklung von zellbasierten biomedizinischen Produkten. Da die Insertion von Genvektoren auch zu einer unbeabsichtigten Transformation der Zelle führen kann, entwickeln wir präklinische Tests für die Abschätzung der Genotoxizität von integrierenden Vektoren.

Aus hämatopoetischen Stammzellen (Hematopoietic Stem Cells; HSCs) können alle Blutzellen gewonnen werden. Deshalb sind sie ein attraktives Ziel für zellbasierte Gentherapien zur Behandlung von angeborenen hämatologischen Erkrankungen. Bei ihrer *Ex-vivo*-Kultivierung und Modifikation stellt aber die Bewahrung ihrer Stammzellfunktionen eine besondere Herausforderung dar. *In vivo* ist das Cytokin Thrombopoietin (THPO) essentiell für den Erhalt von HSCs. Daher untersuchen wir THPO-induzierte Gene und Stoffwechselwege als potentielle therapeutische Angriffsziele. Unsere Absicht ist es, auf diesem Wege die *Ex-vivo*-Vermehrung von HSCs zu verbessern und das *In-vivo*-Anwachsen von modifizierten HSCs zu unterstützen.

Die Differenzierung von embryonalen Stammzellen (embryonic stem cells; ESCs) oder von induzierten, pluripotenten Stammzellen (induced pluripotent stem cells; iPSCs) in Blutzellen hat großes Potential bezüglich der Produktion von spenderunabhängigen Blutprodukten. In diesem Zusammenhang untersuchen wir spezifisch die *Ex-vivo*-Differenzierung von ESCs/iPSCs in Blutplättchen (Thrombozyten). Außerdem wollen wir durch die genetische Modifikation von ESCs/iPSCs Thrombozyten generieren, die therapeutische Proteine produzieren und diese nach Aktivierung lokal freisetzen.

¹⁹ <http://www.pei.de/loewe-research>

4.12. Nachwuchsgruppe – Neuartige Impfstrategien & frühe Immunantworten²⁰

Leitung: PD Dr Zoe Waibler

Unerwünschte Wirkungen von das Immunsystem beeinflussenden, biomedizinischen Arzneimitteln sind ein wichtiges regulatorisches Thema des PEI. Auf Basis unserer immunologischen Expertise streben wir danach, die zugrundeliegenden immunologischen Mechanismen aufzuklären. Ein Beispiel sind unsere laufenden Untersuchungen zur Aufklärung der Ursachen der schweren inflammatorischen Reaktionen des immunmodulatorischen monoklonalen Antikörpers TGN1412 während der Phase-1-Studie in gesunden Probanden. In einem Kooperationsprojekt mit der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin untersuchen wir gegenwärtig außerdem die molekularen Mechanismen von unerwünschten Immunantworten, die eine wirksame Behandlung der Hämophilie A mit Faktor-VIII-Präparaten beeinträchtigen können.

Innovationen im Bereich der Impfstoffe erfordern neue und sichere Adjuvantien, welche die angeborene Immunantwort zielgerichtet modulieren und aktivieren. Detaillierte Einsichten in frühe Immunantworten sind daher eine Voraussetzung für die Entwicklung von neuartigen Adjuvantien. Typ-I-Interferone sind besonders vielversprechende Angriffsziele, da diese Cytokine des angeborenen Immunsystems die nachfolgende adaptive Immunantwort in entscheidender Weise induzieren und modellieren. Aus diesem Grund haben wir uns der Aufklärung der molekularen Mechanismen verschrieben, welche an der Induktion, Regulation und Inhibition von Typ-I-Interferonen beteiligt sind. Dafür verwenden wir verschiedene murine Infektionsmodelle (z.B. Mäuse, denen der Typ-I-Interferonrezeptor fehlt).

Um die Entwicklung von rekombinanten, modularen Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten, Allergien und Krebs zu fördern, arbeiten wir auf Basis unserer Kenntnisse im Bereich der Typ-I-Interferonbiologie an neuen, experimentellen Impfstrategien. Diese Studien führen wir in enger Kooperation mit verschiedenen Arbeitsgruppen des PEI durch, die über spezifische Forschungsexpertise in den Bereichen Immuntherapie von Allergenen und (Tumor)impfstoffe verfügen.

²⁰ <http://www.pei.de/new-vaccination-strategies-research>

4.13. Nachwuchsgruppe – Zelluläre Aspekte der Interaktion von Wirt & Pathogen²¹

Leitung: Dr. Renate König

Um der Erkennung durch den Wirt zu entgehen, verändern sich Viren sehr schnell. Deshalb müssen die Wirtsorganismen ihre viralen Immunitätsmechanismen ständig im Sinne eines beweglichen Ziels anpassen. Dieser ko-evolutionäre Rüstungswettlauf hat zu äußerst fein abgestimmten Interaktionen zwischen Viren und Wirtszellen geführt. Viren haben sich an bestimmte Faktoren der Wirtszellen angepasst (Host Dependency Factors; HDFs). Im Gegenzug erkennen Wirtszellen bestimmte Virusliganden (pattern recognition factors; PRFs) und bekämpfen so die Infektion mittels Expression von antiviraler Faktoren (Antiviral Restriction Factors; ARFs).

Virale Strategien zur Vermeidung der Erkennung durch das Immunsystem beeinträchtigen häufig die Wirksamkeit von Impfstoffen. Dies trifft besonders auf hochvariable RNA-Viren zu. Unsere Ziele sind einerseits die Entdeckung von Wirtszellfaktoren, welche die virale Replikation entweder positiv (HDFs) oder negativ (PRFs und ARFs) beeinflussen, und andererseits die detaillierte Aufklärung ihrer Funktion. Letztendlich möchten wir so verbesserte Impfstoffstrategien mit innovativen Adjuvantien entwickeln, welche die angeborene Immunantwort triggern und die adaptive Immunantwort fördern bzw. modellieren.

Zu diesem Zweck verwenden wir in einem automatisierten Hochdurchsatz-Screening-Verfahren verschiedene Matrixbibliotheken, mittels derer die Expression von Wirtszellgenen vor einer Infektion mit Viren gezielt hoch- oder runter-reguliert werden kann. Die Überexpression wird durch fokussierte cDNA-Bibliotheken erzielt (z.B. interferonstimulierende Wirtsgene). Die Reduktion wird durch die Verwendung von genomweiten RNA-Interferenzbibliotheken erreicht, mittels derer die Translation von Wirtszell-mRNA in Proteine gehemmt werden kann. So manipulieren wir die Genexpression der Wirtszelle Gen für Gen und überprüfen jeweils, ob dies einen Einfluss auf die virale Replikation oder die virusspezifische innate Immunreaktion hat. Automatisierte mikroskopische Analysen ermöglichen es uns zusätzlich, den realen Status des entsprechenden viralen Replikationszyklus zu bestimmen, was ein tieferes Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen zu Folge hat.

²¹ <http://www.pei.de/host-pathogen-interactions-research>

5. Ausblick

In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über mittel- und langfristige Herausforderungen gegeben, die zusätzliche Forschungsanstrengungen unserer Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erfordern, so dass wir auch zukünftig wichtigen regulatorischen und gesellschaftlichen Bedürfnissen gerecht werden.

Im Rahmen unserer Beteiligung am Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) zeichnet sich die Entwicklung von völlig neuartigen modularen Impfstoffplattformen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten ab. Diese Produkte können nicht unter dem Regime der regulatorischen Verfahren für die Zulassung von herkömmlichen Impfstoffen bewertet und genehmigt werden. Vielmehr benötigen wir für die Begutachtung entsprechender Anträge auf klinische Prüfung und Arzneimittelzulassung angepasste innovative Evaluationskriterien und neue Bewertungsverfahren. Eine besondere Herausforderung besteht darin, auf wissenschaftlicher Basis Kriterien für die Bewertung der Qualität und Sicherheit dieser Produkte zu schaffen. Um hier angemessene Lösungen zu entwickeln, sind gemeinsame interdisziplinäre Forschungsanstrengungen unserer regulatorischen und forschenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gefragt.

Eine weitere mittelfristige Herausforderung stellt der Bedarf an innovativen experimentellen Testmethoden sowie die Notwendigkeit von Verbesserungen bei der Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Impfstoffen dar. Diesbezüglich werden wir eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von regulatorischen und forschenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit Expertise in den Bereichen Impfstoffbewertung, Vakzinentwicklung, Chargenprüfung und nichtklinische Modelle etablieren. Diese Initiative hat die Entdeckung und Validierung von neuen Schutzkorrelaten sowie die Förderung der Entwicklung von relevanten und hinreichend menschenähnlichen Tiermodellen für eine verbesserte präklinische Prüfung zum Ziel.

Ein dritter mittelfristiger Forschungsbedarf ergibt sich aus den während des Ebola-Ausbruchs im Jahr 2014 gemachten Erfahrungen. In diesem Zusammenhang haben wir gelernt, dass die Verfügbarkeit von Behandlungsoptionen für den Ernstfall inklusive Impfstoffen eine der größten Herausforderungen darstellt. Es stellte sich heraus, dass insbesondere die internationale und nationale Koordination der unumgänglichen regulatorischen Konsultationsprozesse sehr komplex und das Engagement pharmazeutischer Unternehmen begrenzt war. Somit bleibt der Schutz der Bevölkerung und des Tierbestands vor neuen und wiederkehrenden Infektionskrankheiten eine vordringliche

gesellschaftliche Herausforderung. In diesem Zusammenhang setzen wir uns auf Basis unserer regulatorische Expertise für die Entwicklung von angepassten harmonisierten Prozessen ein, die beispielsweise eine zügige Genehmigung von klinischen Prüfungen biomedizinischer Arzneimittel in Ausbruchsszenarien ermöglichen. Teil unserer langfristigen Strategie ist außerdem der Einsatz unserer Forschungsexpertise für die vorausschauende Entwicklung von biomedizinischen Arzneimitteln zur Bewältigung zukünftiger Ernstfallszenarien.

Vernachlässigte Infektionskrankheiten, seltene genetisch bedingte Leiden und Tumore, chronisch entzündliche Erkrankungen sowie seltene allergische Erkrankungen erfordern die Entwicklung von neuen Präventions- und Behandlungsoptionen. Die vielversprechendsten Kandidaten sind Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, also Produkte aus dem Zuständigkeitsbereich des PEI. Die Bedingungen unter denen pharmazeutische Unternehmen agieren, sind mit der Entwicklung von Behandlungslösungen für solche vernachlässigten oder seltenen Erkrankungen oftmals nicht in Einklang zu bringen. Als regulatorisch tätige Bundesbehörde und Forschungseinrichtung ist das PEI gesellschaftlich dazu verpflichtet, seinen Beitrag zum Fortschritt in diesem Bereich zu leisten. Dies erfolgt durch regulatorische Leistungen und Forschungsanstrengungen mit dem Ziel, das PEI zu einer der führenden europäischen Institutionen im Bereich der Prävention und Behandlung von vernachlässigten Krankheiten weiterzuentwickeln.



Prof. Dr. K. Cichutek
Präsident des
Paul-Ehrlich-Instituts