

## HUB aus Utrecht will weltweit führendes Zentrum für Organoide werden

### MCO-170-Serie



HUB (HUBRECHT ORGANOID TECHNOLOGY), UTRECHT, NIEDERLANDE

**Seit der Unternehmensgründung 2013 hat sich die Anzahl der Mitarbeiter von HUB (Hubrecht Organoid Technology) jährlich fast verdoppelt und liegt heute bei über 40 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern.**

Robert Vries (CEO) ist sich sicher, dass dieses exponentielle Wachstum noch eine Weile anhalten wird: „Wir erhalten derzeit mehr Projektanfragen zu Primärdiagnostik und Screening, als wir tatsächlich annehmen können. Und angesichts der schnellen Entwicklungen, die derzeit auf dem Gebiet der personalisierten Medizin gemacht werden, wird sich diese Situation sicherlich noch weiter verschärfen.“

Als Toshiro Sato, der damals in der Forschungsgruppe von Hans Clevers arbeitete, vor mehr als zehn Jahren am Hubrecht Institute die Kultivierung des ersten Organoids gelang, war der Weg für die kommerzielle Anwendung geebnet. So die Sichtweise von Robert Vries, der seit 2013 daran arbeitet, HUB (Hubrecht Organoid Technology) zum weltweit führenden Zentrum für Organoide zu machen. Im Mittelpunkt dieses ehrgeizigen Ziels steht die exklusive Lizenz für die Patente zur Herstellung von Organoiden aus adulten Stammzellen, so genannten ASC-Organoide. Diese Patente, die aus den Forschungsarbeiten des Hubrecht Institute hervorgehen, einem Institut der Royal Dutch Academy of Sciences (KNAW), befinden sich im Besitz des KNAW. „Im Rahmen dieser Lizenz bezahlen wir eine jährliche Gebühr an das KNAW und dürfen im Gegenzug die Technologie in Form von Lizenzen bzw. Forschungs- und Entwicklungsarbeiten für Unternehmen, hauptsächlich aus dem Bereich der Pharmazie, kommerziell nutzen. Der Vorteil, den dieses erweiterte Patentportfolio bietet, das über 50 Patente in 14 Patentklassen und alle Aspekte der Herstellung der ASC-Organoide umfasst, ist, dass Unternehmen, die mit solchen Organoiden arbeiten wollen, nicht an uns vorbeikommen“, sagt Robert Vries.

#### **Fast jedes Organ ist möglich**

Die Organoid-Technologie bietet den großen Vorteil, dass menschliche Zellen in Miniorganen wachsen können, ohne dass sie sich verändern; die Kulturen bleiben sowohl beim Genotyp als auch beim Phänotyp äußerst stabil. Die ASC-Organoid-Technologie setzt Epithelzellen ein. Damit eignet sich diese Methode zur Herstellung von 3D-Mini-Strukturen, die Epithelzellen enthalten, wie z. B. Leber, Darm, Lunge, Schilddrüse, Magen und Niere. Allerdings eignet sich die Methode nicht für Gewebe ohne Epithelzellen, wie z. B. Muskelgewebe (einschließlich des Herzens), Blutgefäße und Neuronen. Zur Herstellung solcher Strukturen stehen mit pluripotenten Stammzellen (IPS) bessere Möglichkeiten zur Verfügung. Dieser Ansatz lässt sich jedoch hinsichtlich der Strukturen bei Epithelzellen nicht mit der ASC-Methode vergleichen und eignet sich nur für die Kultivierung gesunder Zellen.

Der Schwerpunkt der Forschung im Bereich der Organoiden lag zunächst auch auf der Kultivierung gesunder Zellen, mit dem abschließenden Ziel der regenerativen Medizin und Zelltherapie. In der Zwischenzeit hat sich die Aufmerksamkeit der Forschung auf das präklinische Wirkstoffscreening und die Diagnostik verschoben und damit auf die personalisierte Medizin verlagert. „Der Weg zur Zelltherapie ist auf jeden Fall sehr lang, noch länger (und auch unsicherer) als der Weg zur Markteinführung von Medikamenten auf der Basis von Kleinmolekülen. Wir haben allerdings festgestellt, dass sich nicht nur gesunde Zellen, sondern auch kranke Zellen, wie zum Beispiel Krebszellen, züchten lassen. Das öffnete die Tür zu Anwendungen, die wesentlich schneller entwickelt werden können, zum Beispiel

## HUB (HUBRECHT ORGANOID TECHNOLOGY), UTRECHT MCO-170AICUVH-PE

Krankheitsmodelle durch Züchtung von Organoiden direkt aus erkranktem Patientengewebe. Darüber hinaus ermöglicht das direkte Klonen mehrerer Einzelzellen aus Primärtumoren die molekulare und funktionelle Analyse der Tumoheterogenität. Und wir können auch mit CRISPR-vermittelter Genommodifikation arbeiten. Menschliche Organoiden scheinen dafür sehr empfänglich zu sein, was eine enorme Bandbreite an Möglichkeiten im Bereich der Modellierung der malignen Transformation und Mutagenese nach Reparatur defekter DNA bietet“.

### Umgehend profitabel

Die Grundlage für die Gründung von HUB im Jahr 2013 war die Einführung der Organoid-Technologie als Test bei der Entwicklung neuer Medikamente oder als diagnostisches Hilfsmittel. Das Unternehmen wurde als gemeinnützige Gesellschaft in Form einer Stiftung gegründet. „Wir haben eine enorme Vielzahl unterschiedlicher Anwendungsmöglichkeiten gesehen. Dies war nicht so einfach in einem gewinnorientierten Unternehmen unterzubringen: Investoren wollen oftmals eine klare Fokussierung, also entweder regenerative Medikamente oder Diagnostika, und oftmals auch nur

für eine bestimmte Erkrankung. Und das war genau das, was wir nicht wollten. Wir wollten die Plattform richtig aufbauen und durch die Struktur mit den KNAW-Patenten in den Niederlanden verankern. Das bedeutete, dass wir von Anfang an profitabel sein mussten; zuerst Geld verdienen und es dann wieder investieren. Das war 2013 sicherlich eine Herausforderung, weil wir dieses Geld mit einer sehr frühen Version der Technologie erwirtschaften mussten“, sagt Robert Vries. HUB wurde vom Hubrecht Institute und dem UMC Utrecht gegründet und startete mit zwei ehemaligen Post-Doktoranden des Hubrecht Institute: Robert Vries, der sich mit der Geschäftsentwicklung befusste, und Sylvia Boj, die derzeitige wissenschaftliche Direktorin, die sich auf die Laboraktivitäten konzentrierte. Zu Beginn waren auch mehrere Techniker des Hubrecht Institute involviert, die für bestimmte Projekte angeworben wurden. Inzwischen stellt das Unternehmen zusätzlich zu den rund 25 Personen, die in den verschiedenen Laboren arbeiten, zunehmend Unternehmensentwickler, Spezialisten für die behördliche Zusammenarbeit und Juristen ein, die die derzeit mehr als 40 Lizenzverträge mit Unternehmen in aller Welt verwalten müssen.



*Forschungstechnikerin Josje Heuvelmans in der Schatzkammer von HUB: Eine Biobank, in der derzeit fast 1000 Organoide bei -80 °C in von PHC Europe bereitgestellten Gefrierschränken gelagert werden.*



*HUB (Hubrecht Organoid Technology) setzt CO<sub>2</sub>-Inkubatoren von PHC Europe zur Kultivierung von Organoiden ein. Auf dem Bild ist der Laborant Ramazan Senlice neben einem der derzeit sechzehn Inkubatoren zu sehen.*

## Mukoviszidose

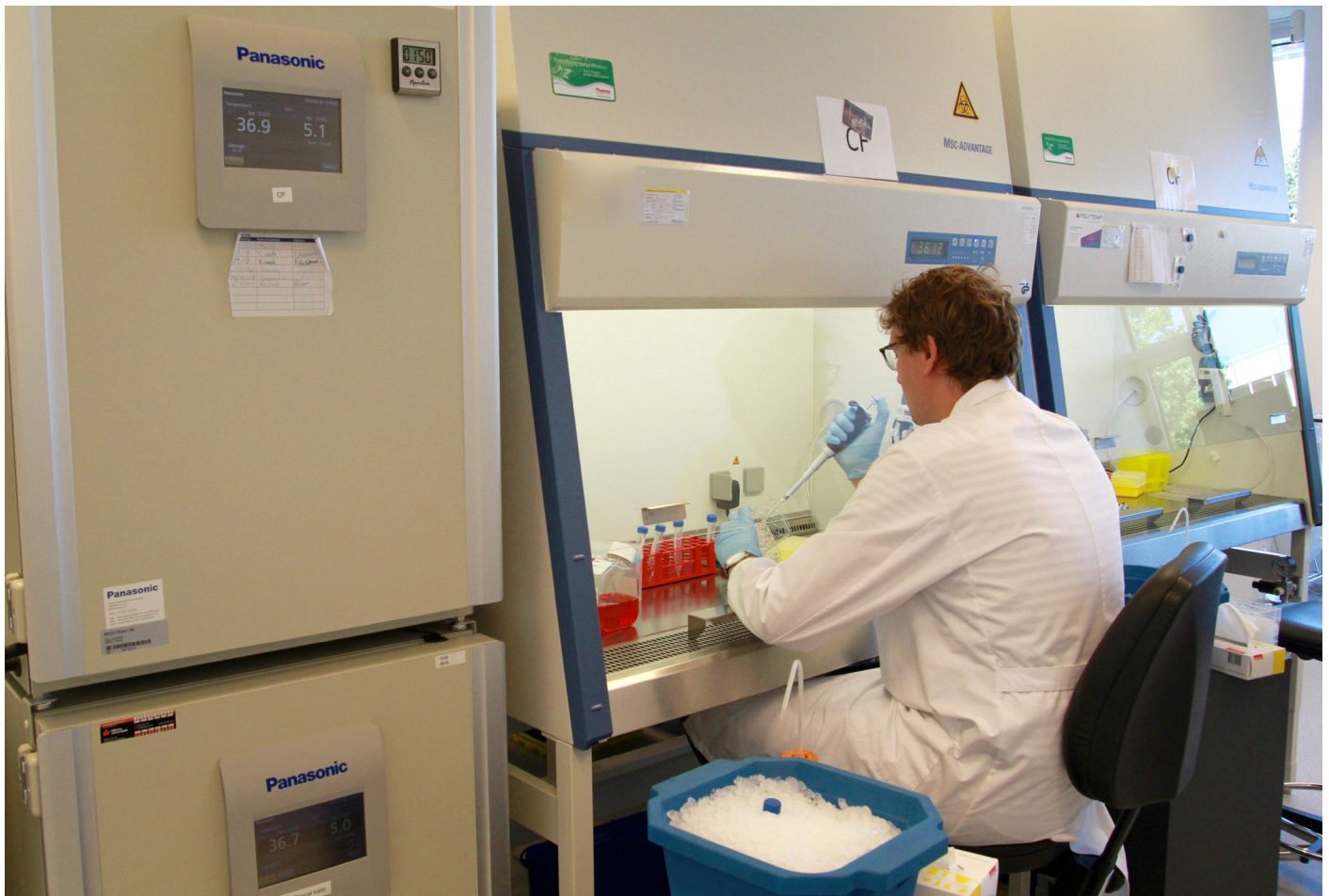
Organoiden können in vielen Bereichen eingesetzt werden, von präklinischen In-vitro-Modellen zur Überprüfung der Wirksamkeit potenzieller Medikamente bis hin zur patientenspezifischen Optimierung von Arzneimitteltherapien (personalisierte Medizin). All dies beginnt mit der Entwicklung guter Modelle. Wie bei Tiermodellen in der präklinischen Forschung muss auch das Verhalten eines Organoids in einem Test eine gewisse klinische Relevanz haben.

Eine der ersten Krankheiten, bei der diese Thematik umfassend angegangen wurde, ist Mukoviszidose. Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit, die z. B. die Lunge und das Verdauungssystem schwer schädigt. Aufgrund eines Defekts im CFTR-Gen der 70 000 bis 100 000 Mukoviszidose-Patienten werden die Organsekrete dickflüssig und klebrig, sodass die Funktion der betroffenen Organe stark eingeschränkt ist.

„Eine Herausforderung bei der Behandlung von Mukoviszidose liegt in der Vielfalt des genetischen Defekts. Bei Mukoviszidose-Patienten wurden mehr als 2000 verschiedene Mutationen identifiziert, wobei zwölf Mutationen bei der Hälfte der Patientenpopulation auftritt und die übrigen auf die andere Hälfte der

Eine Herausforderung bei der Behandlung von Mukoviszidose liegt in der Vielfalt des genetischen Defekts. Bei Mukoviszidose-Patienten wurden mehr als 2 000 verschiedene Mutationen identifiziert, wobei zwölf Mutationen bei der Hälfte der Patientenpopulation auftreten und die übrigen auf die andere Hälfte der Patientenpopulation verteilt sind.

Patientenpopulation verteilt sind. Aus diesem Grund kann ein Medikament bei einem Patienten weniger wirksam sein als bei einem anderen Patienten. Während dies in der Vergangenheit nur experimentell festgestellt werden konnte, können wir jetzt die Wirksamkeit vorhersagen. Dazu verwenden wir einen am UMCU/WKZ (Utrecht University Medical Centre / Wilhelmina Kinderkrankenhaus) von Jeffrey Beekman entwickelten Test, den In-vitro-FIS-Assay. FIS steht für Forskolin-induzierte Schwellung. Eine wichtige Investition, die wir dafür getätigt haben, war der Aufbau einer Biobank für Mukoviszidose mit mehr als 400 Organoidkulturen von Mukoviszidose-Patienten, die mehr als 100 Mutationen repräsentieren. Dank dieser Biobank können Unternehmen die Wirksamkeit neuer Substanzen auf die gesamte Population oder bestimmte Mutationen innerhalb dieser Population prognostizieren. Verschiedene Studien zu anderen Krankheiten zeigen,



Die Labore mit Spezialisierung auf die Gewebezüchtung sind organisatorisch in drei Abteilungen aufgeteilt: Onkologie, Mukoviszidose und andere Erkrankungen sowie Screening.

## 15 000 Euro für einen Organoid

Die Kultivierung von ausreichend Organoid-Material dauert ungefähr fünf Monate und erfordert einen finanziellen Aufwand von 15 000 Euro. Diese Richtwerte gelten nicht nur für Organoid, mit denen zusätzliche Experimente durchgeführt werden können (und bei denen neue Zellen aus einem ursprünglichen Organoid in der Master-Zellbank für die Working-Zellbanken kultiviert werden, die als Ausgangspunkte für Experimente dienen), sondern auch für Organoid, die zu Patientenstudien kultiviert werden. Letztgenannte sind heute mit derzeit fast 1000 verschiedenen Organoiden für den Großteil des Wachstums der Biobank verantwortlich. Die Kosten für die Herstellung dieser Organoid sind im Vergleich zu den Kosten der zum Teil noch experimentellen Mukoviszidose-Medikamente relativ gering. Bedenkt man, dass sich die Wirksamkeit der Behandlung verbessern lässt (d. h., dass nur Medikamente verschrieben werden, die tatsächlich wirken), dann bringen diese patientenspezifischen Organoid neben dem hinzugewinn an Patientennutzen sogar Einsparungen mit sich. Und auch für den Ausgangs-Organoid stehen die Dinge nicht so schlecht wie es scheinen mag: Immerhin werden 15 000 Euro in einen Organoid investiert, der über Jahre hinweg zu allen möglichen Forschungszwecken genutzt werden kann. Dies könnte dann am Ende dazu führen, dass ein Experiment nur ein paar Euro kostet.

Robert Vries ist davon überzeugt, dass diese Kosten in Zukunft sinken werden: „Wenn wir die Produktion von Organoiden auf die Zahlen steigern können, die bereits in der Onkologie produziert werden, wird

diese Technologie auch wesentlich kostengünstiger werden.“



*Robert Vries, CEO von HUB (Hubrecht Organoid Technology), prognostiziert, dass sein Unternehmen zunehmend mit der Arbeit am endgültigen Durchbruch der personalisierten Medizin beschäftigt sein wird.*

dass es sich hierbei um eine besonders wirksame Methode handelt. Die Studien zeigen eine Korrelation von über 80 % zwischen dem, was im Patienten und dem, was im Organoid passiert. Wenn auf der Grundlage dieser Proben ein neues Medikament entwickelt wird, ist die Chance, dass die Entwicklung in die richtige Richtung vorangetrieben wird, wesentlich größer im Vergleich dazu, wenn man sich auf klassische präklinische Tests verlassen muss. Einer der Gründe dafür, warum Medikamente so teuer sind, ist, dass es die Mehrheit nicht bis zur Ziellinie schafft: mehr als 90 % scheitern. Wenn aber bereits bekannt ist, was passieren wird, bevor mit den klinischen Tests begonnen wird, kann der Prozess wesentlich effizienter durchlaufen werden“, so Robert Vries.

Die Labore mit Spezialisierung auf die Gewebezüchtung sind organisatorisch in drei Abteilungen aufgeteilt: Onkologie, Mukoviszidose und andere Erkrankungen sowie Screening.

### Personalisierte Medizin

Der nächste Schritt ist die Prognose mithilfe eines Organoids, welches Medikament, das aus den Stammzellen aus dem erkrankten Gewebe eines Mukoviszidose-Patienten gezüchtet wird, (am besten) wirkt. „Die Annahme liegt nahe, dass es

nur ein kleiner Schritt vom Wirkstoffscreening zu Organoid-Kulturen ist, in der Praxis ist dieser Schritt allerdings wesentlich umfangreicher. Wenn es bei der Diagnostik um die Vorhersage geht, welche Arten von Medikamenten Patienten benötigen, muss ein ganzes Protokoll mit samt zugehöriger Technologie umgesetzt werden. Aus akademischer Sicht wurde hierfür ein Wirksamkeitsnachweis eingebaut, aber es muss bewiesen werden, dass sich der Ansatz tatsächlich für die klinische Anwendung eignet. Deshalb müssen wir auch klinische Studien zu den Organoiden selbst durchführen, was wir derzeit auch machen. Bisher hatten wir keinen negativen Test. Man kann also sagen, dass wir eine Erfolgsserie haben!“ Und auch viele Patienten haben das Potenzial der Organoid entdeckt und neigen in ihrem Enthusiasmus dazu, die Dinge zu sehr zu vereinfachen, was Robert Vries sich gut vorstellen kann, jedenfalls bei schweren Krankheiten, für die es derzeit noch keine Medikamente gibt, wie beispielsweise Mukoviszidose. „Viele Patienten rufen uns an und bitten uns darum, ein Organoid aus ihrem Körpermaterial herzustellen und es an ein Pharmaunternehmen zu schicken, das Medikamente für ihre Krankheit entwickelt, damit das Unternehmen diese speziell für sie herstellen kann. Das ist natürlich derzeit nicht möglich, aber vielleicht in der Zukunft.

Und tatsächlich wird dies bereits bei Patientengruppen mit bestimmten genetischen Defekten umgesetzt. Das Unternehmen Eloxx Pharmaceuticals entwickelt zum Beispiel ein Medikament gegen ein Stoppcodon, auch dank des Einsatzes von Organoiden, das offenbar auch bei einer bestimmten Form von Mukoviszidose wirksam ist. In diesem Fall haben die Patienten tatsächlich gesagt: Ich leide an dieser Mutation, bitte unternehmen Sie etwas!“

### Rege Labortätigkeit

Die ersten positiven Testergebnisse für Mukoviszidose haben schnell das Interesse an anderen Krankheitsbildern geweckt, insbesondere in der Onkologie. „Während Mukoviszidose eine „übersichtliche“ Krankheit mit geringer Inzidenz ist, ist die Sachlage bei Krebs schon wesentlich komplexer und umfassender. Auch in diesem Bereich ist der medizinische Bedarf hoch, weshalb wir mit sehr großer Motivation dafür arbeiten. Aber unsere Organisation ist zu klein, um alle Krankheiten zu bekämpfen. Darüber hinaus konzentrieren wir uns zu einem Drittel auf die technologische Entwicklung neuer wissenschaftlicher Methoden, die wir für die Anwendung im pharmazeutischen Bereich optimieren und skalieren können.“ Das robuste Wachstum unseres Unternehmens, das parallel zum weltweiten Markt für 3D-Konstrukte gewachsen (von fast Null 2013; jetzt 700 Mio. Euro), spiegelt sich auch in den Laboren wider, die derzeit aus Platzmangel auf zwei benachbarte Gebäude verteilt sind. Für Anfang 2022 ist geplant, in ein neues Gebäude umzuziehen. Bis dahin muss die Organisation voraussichtlich zusätzliche Flächen anmieten. Die Laborarbeit ist organisatorisch in drei Abteilungen aufgeteilt: Onkologie, Mukoviszidose und andere Erkrankungen sowie Screening. Vom technischen Standpunkt sind die Abteilungen miteinander vernetzt. So ist beispielsweise die Abteilung für Molekularbiologie und die Abteilung für Histologie im selben Gebäude untergebracht, in dem sich auch ein Quarantänelabor und ein ML2-Labor für Virologie befinden.

### 17 Inkubatoren

Die Gewebezüchtung findet im „Hauptgebäude“ statt, in dem auch die Büroräume untergebracht sind. Hier wird klar zwischen den verschiedenen Krankheiten in den derzeit 17 CO<sub>2</sub>-Inkubatoren getrennt: In jedem Inkubator werden (Patienten-)Zellen gezüchtet, die sich einer bestimmten Krankheit zuordnen lassen. Die Vorsicht bei der Trennung der Geräte nach Abteilung und/oder Krankheit spiegelt sich auch in der Auswahl des Inkubatorherstellers wider: PHC Europe. Das Unternehmen lieferte auch mehrere Gefrierschränke (-80 °C). „Wir benötigen schlicht die richtigen Geräte. Dies gilt insbesondere bei den Inkubatoren, die für unsere Arbeit unerlässlich sind. Zusätzlich zu spezifischen Bedingungen in Bezug auf Stabilität und Benachrichtigung (Alarmer) ist es für uns wichtig, dass wir diese Informationen in den aufgezeichneten Daten finden können, wenn ein Inkubator ausfällt oder seine Temperatur leicht abweicht. Schließlich handelt es sich um wertvolle Materialien, die oft von schwerkranken Patienten stammen. In dieser Hinsicht können wir keine Kompromisse eingehen“, meint Robert Vries.

Zur Probensicherheit: „Schließlich handelt es sich um wertvolle Materialien, die oft von schwerkranken Patienten stammen. In dieser Hinsicht können wir keine Kompromisse eingehen.“

### Bereitstellung zuverlässiger Kapazität bei der Inkubation und beim ULT-Gefrieren

Inkubatoren sind ein wichtiger Ausbildungsbestandteil des HUB. Die Abteilung verfügt über 17 CO<sub>2</sub>-Inkubatoren.

Folgende Modelle:

#### MCO-170AICUVH-PE

Mit einem Fassungsvermögen von 165 Litern und einem Gewicht von 80 kg nimmt das Modell MCO-170AICUVH-PE eine Fläche von 620 mm x 750 mm x 905 mm ein.

#### MDF-DU700VH

Beim ULT-Tiefkühlschrank (-80 °C) von PHC handelt es sich um einen VIP ECO ULT-Tiefkühlschrank (Modellbezeichnung MDF-DU700VH-PE). Diese VIP ECO-Tiefkühlschrank-Modellreihe reduziert die Umweltbelastung und spart Geld, indem sie eine optimale Stellfläche erreicht, natürliche Kühlmittel einsetzt und auf minimalen Energieverbrauch ausgelegt ist.



### INFORMATIONEN

HC Europe  
HUB

[www.phchd.com/eu/biomedical](http://www.phchd.com/eu/biomedical)  
[hub4organoids.eu](http://hub4organoids.eu)