



Forschungsprojekt mit humanen embryonalen Stammzellen /  
Projet de recherche utilisant des cellules souches embryonnaires humaines

**R-FP-S-2-0008-0000**

---

Referenznummer / numéro de référence	R-FP-S-2-0008-0000	
Projekttitel / titre du projet	<i>Aufbau und Etablierung eines humanen Stammzellen Tests zur Identifizierung von Substanzen mit einem teratogenen Potential</i>	
Projektstand / état du projet	beendet	
Projektleiter_in / direction du projet	Dr. Nicole Cleemann	
Institut, Firma / institut, société	F. Hoffmann-La Roche AG Grenzacherstrasse 124 4070 Basel	
Projektbeginn / début du projet	April 2010	
Voraussichtliche Dauer / durée probable	36 Monate	
Ziele des Projekts / but du projet	<p>Das primäre Ziel des geplanten Forschungsprojektes ist die Entwicklung eines Testsystems, zur Untersuchung neuer Substanzen auf ein teratogenes oder embryotoxisches Potential. Teratogenität ist eine unerwünschte Nebenwirkung bei der Entwicklung neuer Pharmazeutika, die in den meisten Fällen die weitere Entwicklung des Wirkstoffes verhindert. Derzeit sind für diese Abklärungen verschiedene Studien an Nagern und Nicht-Nagern vorgeschrieben, wobei diese Studien erst relativ spät in der Entwicklung des Wirkstoffs durchgeführt werden. Die Etablierung prädiktiver in vitro Modelle, die bereits früh in der Entwicklungsphase eingesetzt werden können und damit den Selektionsprozess unterstützen, hat daher in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Besonders die steigende Anzahl von "Biologics", die fast immer in Primaten getestet werden müssen, hat die Forschung in diese Richtung verstärkt. Ein Ziel dieses Forschungsprojektes ist daher auch im Sinn von 3R, die Zahl der Tierversuche zu verringern, indem frühzeitig die Wirkstoffe, die ein embryotoxisches bzw. teratogenes Potential haben, erkannt werden.</p>	
Verwendete hES Zelllinien / Lignées de cellules utilisées	H1 (WA01)	BAG-hES-IMP-0001
	H7 (WA07)	BAG-hES-IMP-0034
	H9 (WA09)	BAG-hES-IMP-0016
	Hues1	BAG-hES-IMP-0035
	Hues3	BAG-hES-IMP-0036
	Hues9	BAG-hES-IMP-0039
	SA001	BAG-hES-IMP-0031



SA167

BAG-hES-IMP-0030

Projektergebnis / résultat du projet

The aim of the project was the development and implementation of an in vitro human cellbased test which could be used as a screening assay to test new pharmaceutical compounds for their embryotoxic (teratogenic) potential. Based on our extensive experience with mouse embryonic stem cells, we generated embryonic bodies using two different approaches: the hanging drop method and 3-D microplates. To initiate differentiation into cardiomyocytes, we used 5-azacytidine and BMP2. Whereas the first results were quite promising, the overall percentage of cardiomyocytes generated was still in the low range with both methods and also with both differentiation factors. In addition to the poor outcome, the methods and differentiation protocols used so far were very labour intensive and time consuming. To overcome these difficulties we pursued two short term protocols and also implemented SOX17 as a marker to predict embryotoxicity. However, while cells proliferated well with both protocols, the number of SOX17 positive cells was much lower than expected and could therefore not be used as a primary endpoint for screening. Further evaluation of different cell lines and implementation of additional markers is necessary to establish a reliable assay which can be used as a screening tool.