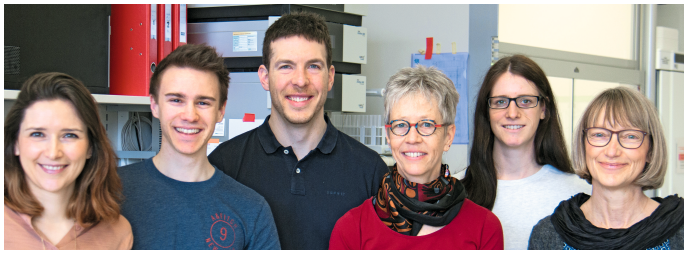
Entwicklung von «Next-Generation»-Protein-Therapeutika

Fachstelle für Biochemie und Bioanalytik



v.l.: **Romina Dörig, Flavio Mehli, Roland Josuran, Angelika Koller, Ramona Stark, Christiane Zaborosch**

Kontakt
Prof. Dr. Christiane Zaborosch
Leiterin Fachstelle Biochemie und Bioanalytik,
zabc@zhaw.ch

Forschungsprojekt
Development of «next-generation» antibody drug conjugates for the treatment of lung cancer and multiple myeloma

Leitung:
Prof. Dr. Christiane Zaborosch

Projektdauer:
24 Monate

Partner:
NBE Therapeutics AG

Förderung:
KTI, Kommission für Technologie und Innovation, neu Innosuisse

CHF 1'141'000

NBE Therapeutics ist ein in Basel ansässiges Biotech-Unternehmen, welches sich auf die Entwicklung von sogenannten Antibody-drug-conjugates (ADC) spezialisiert hat. ADC bestehen aus monoklonalen Antikörpern (mAb), an die zytotoxische Wirkstoffe kovalent gekoppelt sind (Abb. 1). ADC werden zur gezielten Bekämpfung von Krebszellen verwendet, wodurch im Vergleich zur klassischen Chemotherapie die Effizienz erhöht wird und Nebenwirkungen vermindert werden. Zusammen mit der Fachstelle Biochemie und Bioanalytik des Instituts für Chemie und Biotechnologie werden in einem KTI-Projekt ADC-Kandidaten entwickelt. In einem an der ZHAW etablierten «Developability Assessment» (Entwickelbarkeit-Studie) werden die ADC-Kandidaten schon früh auf mögliche Schwachstellen hin analysiert, wodurch sich die Risiken, die der erfolgreichen Entwicklung der ADC entgegenstehen, deutlich vermindern lassen.

Hintergrund

1986 kam mit Muromonab (Handelsname Orthoclone OKT3, Janssen-Cilag) der erste therapeutische monoklonale Antikörper auf den Markt. mAb ermöglichen wegen ihrer hohen Spezifität für ihr Zielmolekül die Entwicklung von Therapeutika gegen zuvor nicht therapierbare Krankheiten. Mit der Entwicklung von sogenannten «Next-Generation»-Antikörpern sollen Erkrankungen noch gezielter und effizienter bekämpft werden. Darunter fallen auch Antibody-drug-conjugates. Durch die spezifische Bindung des mAb an die Tumorzellen wird das Toxin in die Zellen aufgenommen, wodurch diese abgetötet werden (Abb. 2).

Developability Assessment

Von der Identifizierung eines potentiellen Target-Moleküls über die Entwicklung eines spezifischen Antikörpers bis zur Genehmigung des Medikaments durch die Gesundheitsbehörden ist es ein langer Weg, auch bekannt als das «Valley of Death». Mit Hilfe eines Developability Assessments werden ADC-Kandidaten der NBE Therapeutics schon in einem frühen Entwicklungsstadium auf Schwachstellen untersucht, um Probleme in späteren Entwicklungsphasen zu vermeiden. Die ADC werden mit mehr als einem Dutzend verschiedener Analysemethoden untersucht. Dabei wird insbesondere die Stabilität der mAb und ADC, nachdem sie verschiedenen Stressbedingungen ausgesetzt wurden, u. a. mittels UHPLC, Surface Plasmon Resonance (SPR) Spektroskopie und Massenspektrometrie (LC-MS, MS/MS) analysiert. Zusätzlich sind *in-vivo* Fitness-Parameter, wie z. B. Fcγ-Rezeptoren und FcRn-Bindung, von Bedeutung.

Projektziel und Nutzen

Das Ziel dieses KTI-Projektes ist die erfolgreiche Optimierung von Lead-Kandidaten für die klinische Entwicklung von ADC gegen Tumor-spezifische Target-Moleküle. Dazu werden jeweils der unkonjugierte Antikörper und der mit Toxin gekoppelte Antikörper (ADC) dem Developability Assessment unterzogen. Nur die erfolgversprechendsten Kandidaten kommen in die nächste Entwicklungsstufe. ■

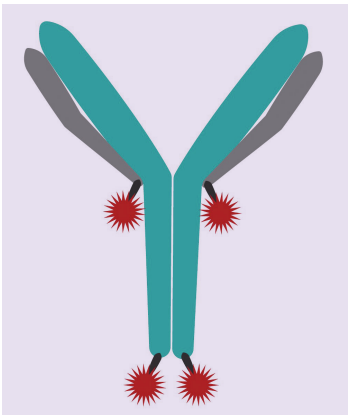


Abb. 1: Antikörper mit vier kovalent gekoppelten Toxinen

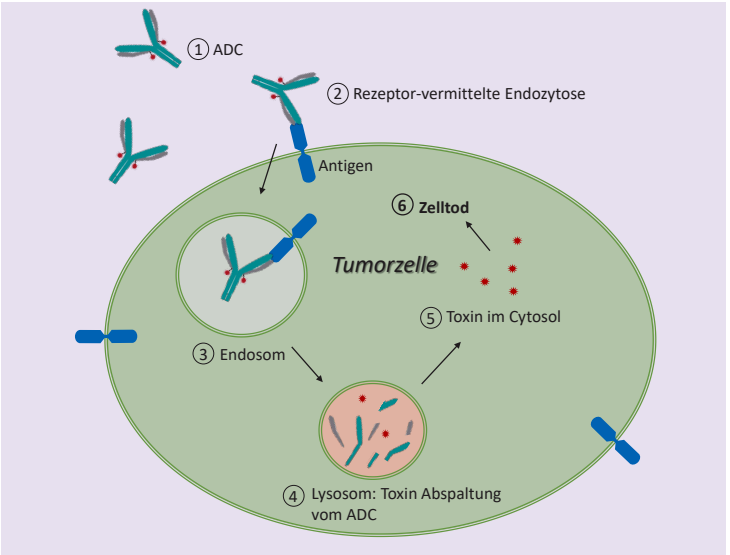


Abb. 2: Wirkmechanismus eines ADC auf eine Tumorzelle