

## Das Wichtigste kurz zusammengefasst:

# Antikörper-Toxin-Konjugate (Antibody Drug Conjugates (ADCs)) der zweiten Generation. Eine innovative und hochwirksame Methode zur Behandlung von Krebs-erkrankungen

### Die Heidelberg Pharma Technologie:

Antikörper Toxin Konjugate (ADCs) bilden eine neue hochwirksame Wirkstoffklasse in der Onkologie, welche die bekannten Vorteile der zielgerichteten Therapie mit monoklonalen Antikörpern (gute Verträglichkeit, hohe Spezifität und Selektivität) mit der Wirksamkeit von hochpotenten Wirkstoffen verbinden. Ein ADC besteht aus drei Bestandteilen; dem monoklonalen Antikörper, welcher über eine chemische Brücke (Linker) mit dem hochpotenten Toxin gekoppelt wird. Die Funktion des monoklonalen Antikörpers ist es, das hochpotente Toxin spezifisch zu seinem vorgesehenen Wirkort, den Krebszellen, zu transportieren. Die erwünschte Wirkung soll somit zielgerichtet an den Krebszellen eintreten, Zellen von gesundem Gewebe unbeeinträchtigt bleiben.

Die zweite Generation der ADCs wird über ein neues Toxin verfügen, welches sich im Vergleich zu den bereits verwendeten Wirkstoffen hinsichtlich seiner chemischen, biologischen und therapeutischen Eigenschaften wesentlich unterscheidet. Mit Hilfe dieses neuen Wirkprinzips gibt es gute Chancen, Krebs besser zu therapieren..

### Großes Marktpotential für ADCs:

Ziel jeder Tumorthherapie ist es, die Krebszellen zielgerichtet abzutöten, ohne dabei das gesunde Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen. Die derzeit auf dem Markt befindlichen Antikörper wie MabThera, Herceptin, Avastin und Erbitux sind in der Lage, die Krebstherapie generell zielgerichteter, wirksamer und verträglicher zu machen, als bisher verwendete Chemotherapeutika. Der Markt dieser innovativen Antikörper beträgt weltweit über 10 Mrd. US-Dollar jährlich.

Die Entwicklung der Antikörper Toxin Konjugate führt zu einer weiteren Verbesserung der Therapiemöglichkeiten in der Onkologie, wobei die Wissenschaftler die Zielgenauigkeit und Dirigierbarkeit eines Antikörpers mit der großen Zerstörungskraft von hochpotenten Toxinen kombinieren. In der Krebsforschung führende Pharma Unternehmen haben die Chancen dieser neuen Wirkstoffklasse erkannt und sind derzeit dabei, solche Produkte für die Anwendung in der Klinik zu entwickeln.

Firmen wie Amgen, Biogen Idec, Roche/Genentech, Bayer, Aventis und Bristol Myers Squibb haben große Markterwartungen gegenüber diesem neuen onkologischen Therapiekonzept.

Fast alle derzeit in der ADC Entwicklung verwendeten Wirkstoffe stammen von den beiden amerikanischen Firmen Seattle Genetics und Immunogen und werden in Kooperation mit den o.g. Firmen entwickelt. Die bisher verwendeten Toxine kann man in zwei Klassen einordnen, die Maytansinoide und die Auristatine.

### **Besonderheit von ADCs der 2. Generation**

Die bisher verwendeten Toxine wirken nur auf die sich teilenden Tumorzellen und führen dort zum Zelltod. Wichtige Vertreter der Onkologieforschung gehen davon aus, dass die Metastasierung oder das Nachwachsen eines Tumors von den sogenannten Tumorstammzellen verursacht wird. Das sind Tumorzellen, die sich von den übrigen malignen Zellen u.a. darin unterscheiden, dass sie sich nicht teilen und somit für fast alle gängigen onkologischen Therapien unerreichbar sind. Die Forschung über die Bedeutung dieser Tumorstammzellen wurde in den letzten Jahren sehr intensiviert und Stammzellenforschung und mögliche Therapieansätze sind die Speerspitze der onkologischen Forschung.

Dies erklärt das große Interesse an Therapieansätzen, die auch die Tumorstammzellen mit erfassen und eliminieren können.

### **ADCs der 2. Generation von Heidelberg Pharma**

In den vergangenen Jahren konnten wir dank intensiver Forschungsarbeit zeigen, dass das von uns eingesetzte Toxin nicht nur auf sich teilende Krebszellen wirkt, sondern auch ruhende Krebszellen tötet.

Neben der chemischen und pharmakologischen Profilierung verschiedener Wirkstoffe auf Grundlage des Toxins wurde eine stabile und sichere Linkertechnologie entwickelt und optimiert. Fragen zur Herstellung wurden beantwortet und das Toxin an zahlreiche Antikörper gekoppelt und getestet.

Heidelberg Pharma verfügt heute über eine Technologie-Plattform die es erlaubt, für eine Vielzahl von Antikörpern stabile Antikörper-Toxin-Konjugate zu entwickeln. Die bisher durchgeführten Untersuchungen mit dem neuen Toxin und den ADCs der zweiten Generation lassen sich kurz, wie folgt zusammenfassen:

**Die präklinischen und pharmakologischen Studien mit ADCs der zweiten Generation** lassen den Schluss zu, dass die Tumorzellen vollständig eliminiert werden und auch nicht wieder auftauchen. Dies gilt für sich langsam wie auch schnell teilende Tumorzellen. Tumortragende Tiere sind und bleiben nach einer Einmalbehandlung mit geringen Dosen tumorfrei.

**Die ADCs der zweiten Generation zeigen eine hohe Wirksamkeit in pharmakologischen Modellen mit Krebszellen**, die gegen herkömmliche Therapien resistent sind. Der Grund ist darin zu suchen, dass die zelleigenen Mechanismen, die für die Resistenzentwicklung verantwortlich sind, nicht auf die ADCs der zweiten Generation wirken.

**Die ADCs der zweiten Generation haben ein potentiell verbessertes Sicherheitsprofil**. Dies heißt, es sind weniger Nebenwirkungen zu erwarten, da das Antikörper-Toxin-Konjugat bis zu 10.000 Mal (zehntausend) wirksamer ist, als das freie Toxin alleine. Dank der stabilen Linkertechnologie von Heidelberg Pharma ist nicht damit zu rechnen, dass freies Toxin im Plasma in nennenswerten Konzentrationen auftritt.

**Bitte kontaktieren Sie**

Dr. Gerhard Gärtner  
Heidelberg Pharma AG  
Phone: +49 6203 1009-36  
E-mail: [g.gaertner@hdpharma.com](mailto:g.gaertner@hdpharma.com)