



LISAvienna ist die gemeinsame Life-Science-Plattform von austria wirtschaftsservice und Wirtschaftsagentur Wien im Auftrag des Bundesministeriums für Wissenschaft, Forschung und Wirtschaft und der Stadt Wien.



Targeted Therapies, Immuntherapie oder eine Kombination der beiden: Im Kampf gegen Krebs werden viele Ansätze erprobt.

Krebstherapie-Entwicklung am Standort Wien

Der Kampf gegen die bösen Zellen

Gegen die verschiedenen Arten von Krebs werden derzeit neue Strategien erprobt. Wiener Unternehmen sind eine gute Quelle für neuartige Ansätze.

Betrachtet man die in Österreich durchgeführten klinischen Studien, so stechen onkologische Indikationen durch ihr besonderes Gewicht hervor: Von 498 im Jahr 2014 begonnenen, laufenden oder beendeten klinischen Studien kommen 170 aus der Onkologie, 1.541 Patienten waren insgesamt in diese Studien eingeschlossen. Autoimmunerkrankungen liegen mit 56 Studien weit abgeschlagen auf Rang 2. Medikamentöse Ansätze zur Krebsbekämpfung gibt es viele, nicht alles ist aber schon in der medizinischen Routine angekommen. Die nach wie vor breit eingesetzte Chemotherapie mit zytostatischen Präparaten zielt darauf ab, Stoffwechselvorgänge, die für Zellwachstum und -teilung wesentlich sind, zu stören. Angegriffen werden daher im Prinzip alle Körperzellen – weil Krebszellen aber eine höhere Zellteilungsrate zeigen, werden diese stärker geschädigt.

Ein erster Schritt zur Verbesserung dieser nicht gerade zufriedenstellenden Situation sind sogenannte „zielgerichtete Therapien“ (englisch „targeted therapies“). Dabei werden Veränderungen im molekularen Geschehen aufgegriffen, die Krebszellen von gesundem Gewebe unterscheiden. Die dafür zur Anwendung kommenden Wirkstoffe können entweder niedermolekulare Verbindungen („small molecules“) oder therapeutische Proteine (z.B. monoklonale Antikörper) sein. Das in Wien sehr präzente biopharmazeutische Unternehmen Boehringer Ingelheim entwickelte ein solches kleines Molekül, das seit 2013 gegen nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom zugelassene Präparat Afatinib. Es bindet irreversibel an Rezeptor-Tyrosinkinasen der Erb-b-Familie, die in zahlreichen Krebsarten aktiviert oder verstärkt exprimiert werden. Ein Problem derartiger Therapie-Ansätze ist jedoch das häufige Auftreten von Resistenzen: Nach anfangs erfolgreicher Behandlung wuchern Krebszellen, die dem Wirkstoff auf verschiedenen Routen entweichen. „Man versucht, diesem Problem durch immer neue Generationen von Wirkstoffen Herr zu werden“, erklärt Norbert Kraut, Therapiegebietsleiter Onkologie in der Forschung bei Boehringer Ingelheim. Derzeit wird etwa ein klinisches Studienprogramm für den Wirkstoff Olmutinib durchlaufen, der als Zweitlinientherapie bei Lungenkrebs-Patienten Erfolge zeigt. Im Dezember hat

diese Substanz eine „Breakthrough Designation“ der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA erhalten.

Neben den häufig angepeilten Kinasen kommen bei Boehringer auch zunehmend Targets in den Blick, die lange Zeit als „undruggable“ galten. Ein Beispiel dafür ist das Onkogen MYC, das eine wichtige Rolle bei Leukämien spielt. Durch Hemmung des Regulatorgens BRD4 wird dabei die Aktivierung von MYC verhindert. Auf diesem Gebiet arbeitet Boehringer mit der Gruppe von Johannes Zuber am Institut für Molekulare Pathologie (IMP) zusammen. Einen alternativen Weg geht die mit Hilfe von AWS Seedfinancing gegründete Tube Pharmaceuticals GmbH. Das Unternehmen entwickelte neue, stark zytotoxische Substanzen, die an besondere Transportmoleküle gekoppelt werden können, die diese tödliche Fracht zielgerichtet bei Tumorzellen abliefern.

Antikörper in der zielgerichteten Therapie

Die unter anderem von AWS, FFG und Wirtschaftsagentur Wien unterstützte Apeiron Biologics AG hat mit APN311 einen monoklonalen Antikörper im Programm, der sich gezielt gegen das GD2-Antigen richtet, das von Neuroblastom-Zellen überexprimiert wird. Neuroblastom ist eine der häufigsten Krebserkrankungen im Kindesalter. Nach Aussage von Geschäftsführer Hans Loibner ist man derzeit in der letzten Phase der Vorbereitung einer Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA. Diese könnte, je nach Ausfall der erwarteten initialen „Opinion“ zwischen Anfang und Mitte 2017 erfolgen.

Mit „Oncaspar“ hat auch Shire im Juli ein Präparat auf den Markt gebracht, das dem Ansatz der zielgerichteten Therapie (hier gegen akute lymphatische Leukämie) folgt. In diesem Fall ist der Wirkstoff die spezielle Form eines Enzyms: eine pegylierte (also an Polyethylenglykol gebundene) Asparaginase, die verhindert, dass Leukämiezellen ihren Bedarf an der Aminosäure Asparagin aus dem Blut decken können. Gesunde Zellen können Asparagin selbst herstellen. Shire hat Anfang Juni die Integration von Baxalta abgeschlossen und damit auch die rund 4.000 in Entwicklung und Produktion beschäftigten Baxalta-Mitar-

► beiter in Österreich übernommen. Auch an diesem Standort beschäftigt man sich mit Krebs. Direkt aus der österreichischen Forschung stammt der monoklonale Antikörper Imalumab. Er bindet gezielt an eine oxidierte Form des Cytokins MIF, das bei bestimmten Krebsarten überexprimiert ist. Der Antikörper wird derzeit gegen kolorektales Karzinom klinisch getestet.

Das Immunsystem als Partner

Anstatt molekulare Veränderungen der Krebszellen direkt anzusprechen, besteht auch die Möglichkeit, das Immunsystem gegen Krebs zu aktivieren – eine Strategie, die bei den verschiedenen Arten der Krebsimmuntherapie verfolgt wird. Wichtige Angriffspunkte sind dabei sogenannte Checkpoints, über die Krebszellen das Immunsystem gleichsam abschalten. Boehringer Ingelheim forscht derzeit an mehreren Antikörper-Kandidaten, die solche Checkpoints blockieren und so die Immunabwehr wieder anregen.

Apeiron verfolgt zwei andere Ansätze, um Immun-Checkpoints anzusprechen: Beim Projekt APN401 wird die Ubiquitin-Ligase Cbl-b mithilfe von „small interfering RNAs“ stillgelegt. Dazu werden dem Patienten Immunzellen entnommen, ex-vivo stimuliert und anschließend dem Körper wieder zugeführt. Eine Phase-I-Studie, bei der eine Einzeldosis getestet wurde, konnte bereits abgeschlossen werden, nun ist eine Phase I/II-Studie mit mehrfacher Dosierung in Planung. Im Projekt APN411 wurden gemeinsam mit der Hamburger Evotec AG oral wirksame, niedermolekulare Verbindungen als Checkpoint-Inhibitoren gesucht. Im Zuge eines Hochdurchsatz-Screenings und nachfolgender Optimierung der Treffer wurde ein Leitkandidat iden-

tifiziert, der einer bisher nicht pharmazeutisch genutzten Verbindungsklasse angehört. Seit August 2015 besteht für dessen weitere Entwicklung eine Kooperationsvereinbarung mit Sanofi.

Eine andere Form der Immuntherapie ist die aktive Immunisierung in Form einer Krebsvakzinierung. Boehringer Ingelheim arbeitet auf diesem Gebiet mit der Tübinger CureVac AG zusammen. Gemeinsam werden Krebsimpfstoffe auf mRNA-Basis entwickelt. Innovativ ist auch der Ansatz der von AWS, FFG, Inits und Wirtschaftsagentur Wien geförderten Blue Sky Vaccines KG: Das Wiener Start-up verbindet mit einem Vakzin-Konstrukt die gegen Krebs gerichteten Eigenschaften von onkolytischen Viren mit der Expression von immunstimulierenden Zytokinen und Tumor-assoziierten Antigenen

Besonders vielversprechend könnte es außerdem sein, die Ansätze der „targeted therapy“ und der Immuntherapie miteinander zu kombinieren, so Norbert Kraut von Boehringer Ingelheim: „Auf zielgerichtete Therapien spricht oft eine Mehrzahl der Patienten an, nach etwa einem Jahr treten aber in den meisten Fällen Resistenzen auf. Umgekehrt tritt die Wirkung immuntherapeutischer Ansätze meist bei einer geringeren Zahl an Patienten auf, hält dafür aber lange an.“ Die Hoffnung ist, dass man durch eine Kombination die Vorteile beider Ansätze miteinander verbinden kann. Bei Boehringer arbeitet man daher an präklinischen Modellen zum Testen solcher Kombinationen und bereitet erste klinische Studien vor. ■

🔗 www.apeiron-biologics.com

🔗 www.baxalta.at

🔗 www.blueskyvaccines.com

🔗 www.boehringer-ingelheim.at

🔗 www.tubepharma.at