

Entwicklung, Produktion und initiale klinische Erprobung von gentechnisch optimierten Antitumor-Antikörpern

Gundram Jung

Wissenschaftliche Grundlagen

Monoklonale Antikörper haben die Tumorthherapie in Teilbereichen deutlich verbessert. In vielen Fällen ist ihre therapeutische Aktivität allerdings immer noch begrenzt. Die Entwicklung neuer Antikörper mit verbessertem therapeutischen Potential bis zu ersten klinischen Studien ist allerdings langwierig und dauert gegenwärtig etwa 10 Jahre.

Die Vision unseres vom BMBF unterstützten Vorhabens ist es, auf der Basis langjähriger, eigener Vorarbeiten gentechnisch optimierte Antitumor-Antikörper zu entwickeln und diese möglichst rasch vom Labor zum Patienten zu bringen. Dazu sollen die wesentlichen Schritte in diesem Prozess, die Antikörperoptimierung, -produktion und initiale klinische Erprobung an der Universität Tübingen durchgeführt werden. Wir haben bereits mehrere in Tübingen entwickelte Antikörper gentechnisch optimiert und charakterisiert. Als Lead1-Antikörper wurde dabei 4G8-SDIEM definiert, ein FLT3-Antikörper, dessen biologische Aktivität *in vitro* durch Mutationen (SDIEM) deutlich verbessert worden ist. Der Antikörper ist mittlerweile in der im Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin (ZKT) durch Dr. Steffen Aulwurm etablierten Produktionseinheit in industrieller Qualität und Quantität produziert worden (s. Abb.1&2). Er soll in Kürze zur Behandlung von Patienten mit akuter Leukämie eingesetzt werden. Damit ist exemplarisch gezeigt, dass es unter geeigneten Bedingungen möglich ist, in einem Zeitraum von drei Jahren innovative Antikörper vom Labor in die Klinik zu bringen.

Ziele

Basierend auf unserer langjährigen Erfahrung mit bispezifischen Antikörpern (Abb. 3) möchten wir in der Zukunft mit der Entwicklung eines neuen, verbesserten bispezifischen Formats und neuer Antikörper gegen vaskuläre Zielantigene die Grundlage für eine Produktpipeline legen: Im nächsten Jahr soll als Lead2-Produkt ein bispezifischer Antikörper mit FLT3-Spezifität im neuen Format bis zur Produktionsreife weiter entwickelt werden. Während auch dieses Produkt zur Behandlung akuter Leukämien vorgesehen ist, soll Lead3, ein optimierter Antikörper gegen ein vaskuläres Zielantigen, bei un-

terschiedlichen soliden Tumoren eingesetzt werden und damit ein breiteres Indikationsgebiet abdecken. Diese Produktpipeline, soll noch weiter ausgebaut und wie oben skizziert möglichst rasch klinisch evaluiert werden.

Strategie

Antikörper, für die in klinischen Pilotstudien eine therapeutische Wirksamkeit nachgewiesen kann, sollen in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie bis zur Zulassung weiter entwickelt werden. Wir erwarten, dass mit der hier umrissenen Strategie und der damit vorgesehenen



Abb. 1&2: Vom Labor in die Klinik: Die GMP-konforme Antikörperproduktion für klinische Pilotstudien an der Universität ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine verbesserte und beschleunigte Entwicklung von Antitumor-Antikörpern. Am neu errichteten GMP-Gebäude des Universitätsklinikums Tübingen ist mittlerweile eine Einheit etabliert, die Antikörper in industrieller Qualität und Quantität liefern kann (Dr. Steffen Aulwurm). Möglich gemacht hat dies die „disposable technology“, bei der die Fermentation („upstream“, Abb. 1) und die Reinigung („downstream“, Abb. 2) weitgehend unter Verwendung von Einmalmaterialien erfolgen.

neuen Schnittstelle zwischen universitärer und industrieller Entwicklung der „translationalen Prozess“ für innovative, therapeutische Antikörper in paradigmatischer Weise verbessert und beschleunigt werden kann.

Translational research with monoclonal antibodies

Monoclonal antibodies have considerably improved the treatment of some malignancies. However, this success story has its limitations: some patients do not respond at all, others for a limited time only. Thus, numerous strategies have been suggested to increase the efficiency of antitumor antibodies. We focus our efforts on the development of mono- and bispecific antitumor antibodies with improved effector functions. Common theme of the strategies pursued is the preservation of selectivity, that is, the dependency of effector functions on the specific binding of an antibody to its target antigen. However, generating better antibodies is insufficient: currently, it takes more than 10 years for a therapeutic antibody to reach the clinic as an approved drug. Thus antibodies also need to be faster, faster in the clinic. At present, the process of antibody development is almost entirely in the hands of the pharmaceutical industry, which means that it is heavily influenced by non-scientific considerations, such as intellectual property issues. Together with a steadily growing regulatory burden this results in a ponderous developmental process which is often suboptimal with respect to both, the quality of the substances developed and the speed and flexibility with which this is done. We believe that improving this process is a tremendous challenge to be met, and one that calls for structures which allow for a more efficient interaction between academic and industrial institutions.

With our translational research project “Preclinical development, production and initial clinical evaluation of optimized antitumor antibodies” we try to address this problem. We propose the development of antitumor antibodies optimized by recombinant antibody technology at the University of Tübingen to the stage of clinical pilot studies. Optimized antibodies with proven clinical efficiency will then be developed further in cooperation with the pharmaceutical industry. By enabling academic institutions to substantially contribute to antibody development, this process may be improved and acceler-

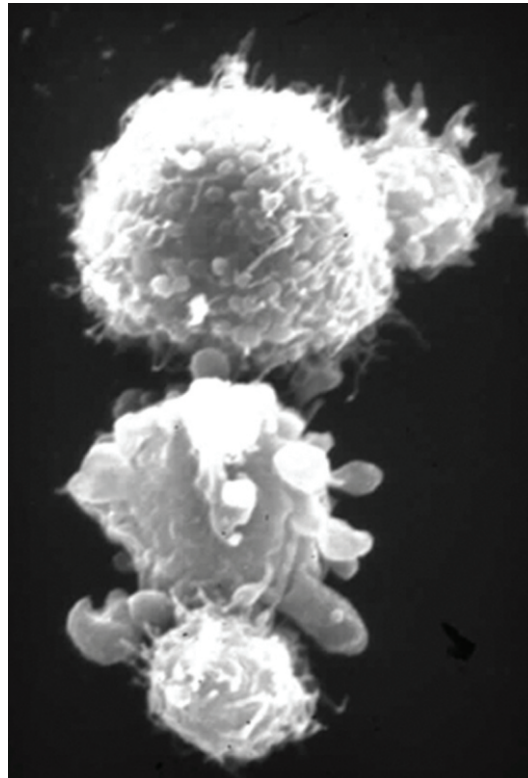


Abb. 3: Bispezifische Antikörper induzieren die Lyse von Tumorzellen durch aktivierte T-Zellen

(Photo: J.Chiu, G.Jung)

ated. In that, the project which is supported by the Federal Ministry of Education and Research (BMBF) has a paradigmatic character.

Projektleitung

Prof. Dr. Gundram Jung
Dr. Ludger Große-Hovest



Eberhard Karls Universität Tübingen
Sektion für Experimentelle Antikörpertherapie, Abt. Immunologie
Auf der Morgenstelle 15
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 87621
Fax: 0049/(0)7071/29 5653

gundram.jung@uni-tuebingen.de
ludger.grosse-hovest@uni-tuebingen.de

<http://cms.elchtools.de/>

