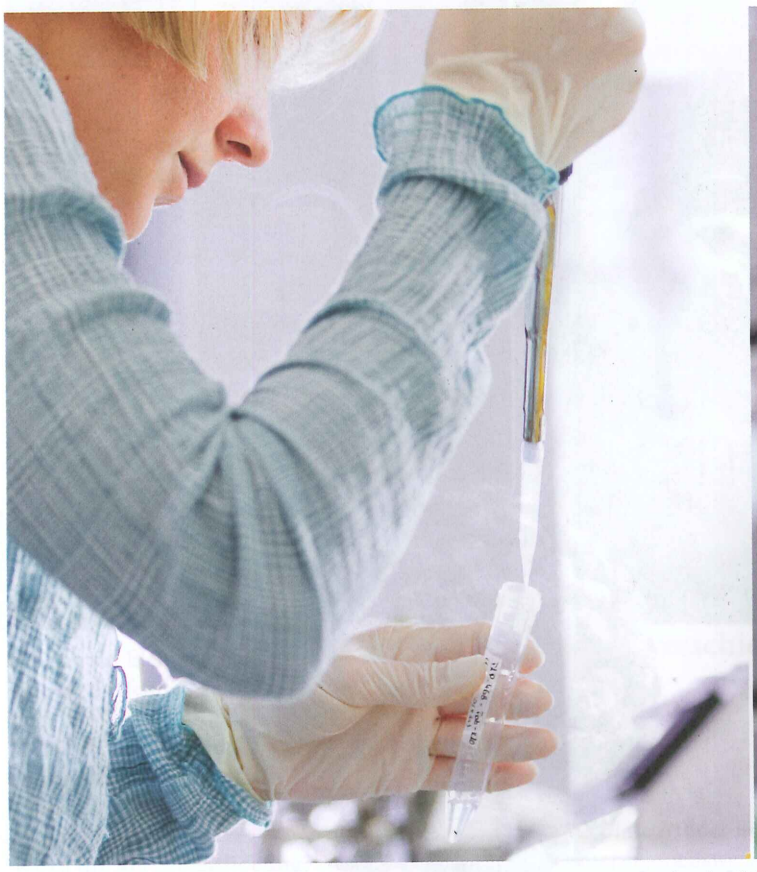
100 seconds my Roche

Das Beste aus beiden Welten

Pablo Umaña (44), Forschungsleiter bei Roche Glycart: «Im Jahr 2000 gründete ich Glycart mit zwei Kollegen der ETH Zürich. Vier Jahre später übernahm Roche unser Start-up. Big Pharma wird nachgesagt, behäbig zu sein. Sicher, wir gehören zu einem Konzern: Aber an Ideen mangelt es nicht, eher an Zeit und Ressourcen, sie alle umzusetzen. Wir haben das Beste aus beiden Welten: Als Experten-Center für Onkologie und therapeutische Proteine haben wir die Unabhängigkeit, aber auch die Ressourcen eines Pharmakonzerns. Schlüssel zum Erfolg bleibt, den Start-up-Spirit zu nähren.» Siehe Video auf **myRoche online**

Foto: Heini Schwyn



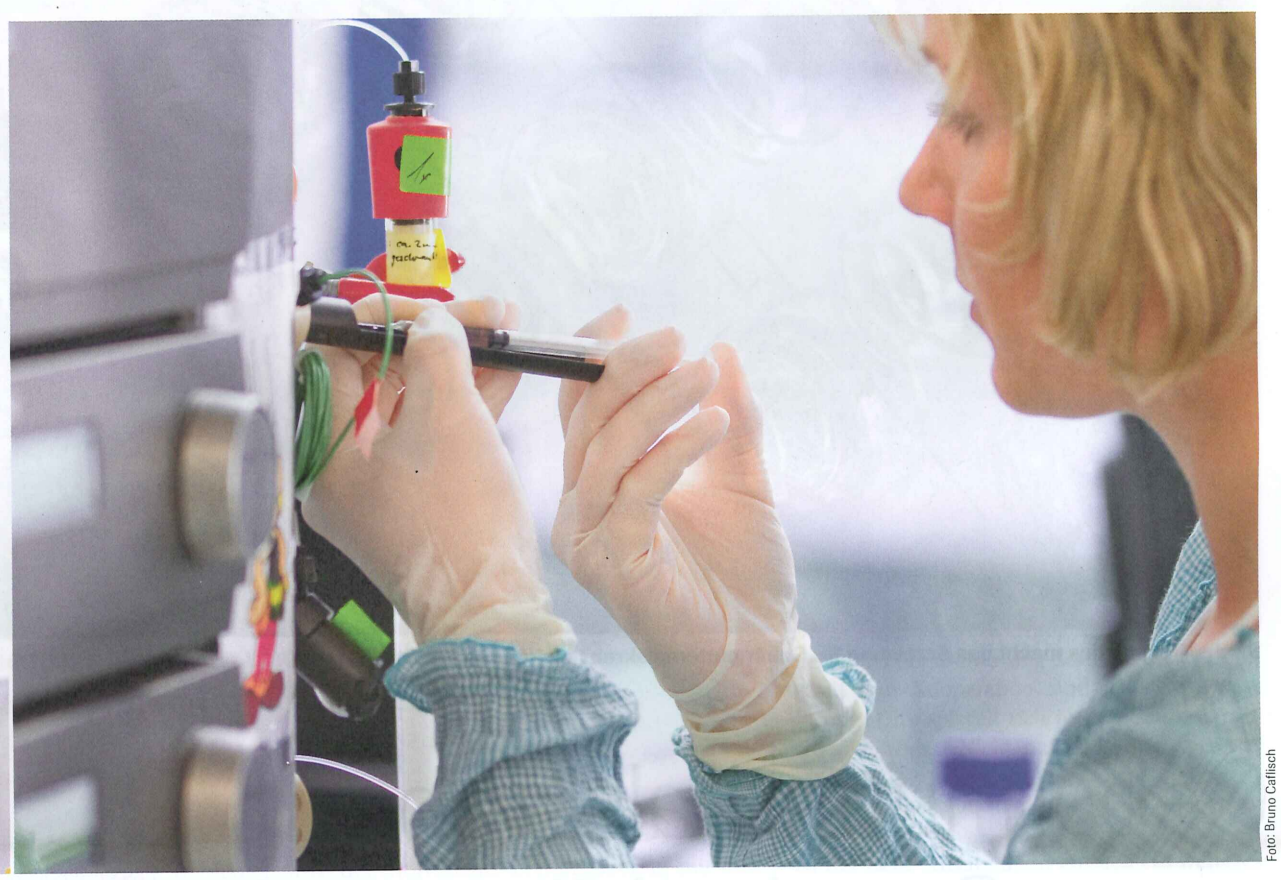


Foto: Bruno Caflisch

Glycart arbeitet an Alternativtechnologien, wie man therapeutische Antikörper noch wirkungsvoller machen kann

Wie man mit Zuckern Killerzellen verführt

Mit einer zuckersüssen Methode ködert Roche Glycart Abwehrzellen und verbessert so den körpereigenen Kampf gegen Fremdkörper und entartete Zellen

Das Immunsystem so zu aktivieren, dass es Krankheiten bekämpft, ist ein altes Konzept der Medizin und wird in verschiedenen Bereichen wirkungsvoll angewandt. In der Onkologie erlebt diese Idee gerade eine Renaissance. Roche Glycart in Schlieren, der kleinste Schweizer Standort, mischt ganz gross mit auf dem Gebiet der immunologischen Onkologie.

So funktioniert es

Immunologische Krebstherapien haben zum Ziel, die körpereigenen Abwehrkräfte zu aktivieren und zu mobilisieren. Grob vereinfacht funktioniert das Prinzip so: Die körpereigene Schutzpolizei muss die Krebszellen als fremd erkennen und bekämpfen. Die Immunreaktion richtet sich danach, welche spezifischen Erkennungsmerkmale die Krebszellenoberfläche aufweist. Hier kommen zum Beispiel therapeutische Antikörper ins Spiel, die an die Krebszellen andocken und diese als fremd kennzeichnen. Hat das Immunsystem die Krebszelle einmal als fremd identifiziert, werden Killermechanismen aktiviert, um die entarteten Zellen zu zerstören.

So weit das Modell. Was so naheliegend klingt, ist in der Realität nicht so einfach. Doch auch hier werden Fortschritte erzielt. Bei den Technologien, diese Immunreaktionen zu fördern, gibt es verschiedene Ansätze. Ein Beispiel ist das Glycoengineering, eine Methode, die grosstechnisch bei der Antikörperherstellung angewandt werden kann. Im Wettlauf mit dem japanischen Pharmaunternehmen Kyowa Kirin und der kalifornischen Biotech-Firma Xencor ist die GlycoMab-Technologie von Glycart die klinisch am weitesten fortgeschrittene.

> *«Noch vielversprechender als die Technologie selbst ist es, sie bei den richtigen Arzneimittelkandidaten einzusetzen.»*
>
> Pablo Umaña

Die Komponente «Glyco» im Namen verrät, welchen Trick die Forscher des Roche Center of Excellence for Antibody Engineering und Cancer Immunotherapy anwenden. Sie verändern die Zuckerstruktur (Glycosylierung), die natürlicherweise an einem Antikörper vorhanden ist. «Wir bringen Gene ein in die Zellen, welche Antikörper produzieren», erklärt Pablo Umaña, Forschungsleiter und Mitgründer von Glycart: «Auf diesen Genen befindet sich die Herstellungsanleitung für bestimmte Enzyme. Diese Enzyme heissen Glykosyltransferasen und Glycosidasen und fördern die Optimierung der Antikörperzuckerstrukturen.

Die Optimierung der Zuckerstruktur von Proteinen – also auch von Antikörpern – ist ein natürlicher Vorgang. Die meist sperrigen Eiweisse werden dadurch wasserlöslicher und transportierbar in den wässrigen Körperflüssigkeiten. Mittels GlycoMab-Technologie werden dem Antikörper jedoch spezifische Zuckerbausteine angehängt, die ihn noch viel anziehender für die natürlichen Killer- und Fresszellen des menschlichen Immunsystems machen. Diese Zuckerbausteine führen dazu, dass der Antikörper nach seiner Bindung an die Krebszellen die Immunzellen besser rekrutieren kann. Damit werden Tumoren effektiver bekämpft. Diese «stärkste Versuchung, seit es zuckeroptimierte Antikörper» gibt, wirkt umso stärker, je besser man den Geschmack der Immunzellen trifft. Dadurch wird das Vernichtungspotenzial der körpereigenen Schutzpolizei verstärkt oder der programmierte Zelltod bei Krebszellen in Gang gesetzt.

«Noch aussichtsreicher als die Technologie selbst, ist es, sie bei den richtigen Arzneimittelkandidaten einzusetzen», erklärt Pablo Umaña. Dann erhalten auch therapeutische Targets, die bisher nicht ausreichend genutzt werden konnten, eine zweite Chance. Das Potenzial der Wirkungssteigerung ist spektakulär und kann eine zehn- bis 100-fach bessere Wirkung betragen. Das macht Glycart zu einem gefragten Partner in der Forschergemeinde von Roche. Das einstige Spin-off der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) Zürich gehört mit seinen 70 Mitarbeitenden zum Bereich Roche Pharma-Forschung und frühe Entwicklung (pRED), konkret zum Bereich «Grosse Moleküle» in der DTA-Onkologie. Zwei Mitarbeitende der ersten Stunde sind noch dabei: Claudia Ferrara, Senior Scientist in Biologics Engineering, und Peter Brünker, Leiter Molekularbiologie. (Lesen Sie die Porträts auf myRoche online.)

Auch für andere Therapiegebiete

Einmal für den Bereich Onkologie entwickelt, können diese Technologien auch in anderen Krankheitsgebieten angewandt werden. Glycart arbeitet dazu mit den Roche-DTAs für Entzündungskrankheiten, Virologie Zentralnervensystem und Stoffwechselkrankheiten zusammen. Auf ihren Lorbeeren ruhen sich die Forscher noch lange nicht aus. Im Gegenteil: Sie arbeiten an einer Reihe von Alternativtechnologien, wie man therapeutische Antikörper noch wirkungsvoller machen kann. Denn so Pablo Umaña: «Wir wollten nie nur ein One-Trick-Pony sein.» *paf*

VIEL VERSPRECHENDE WIRKSTOFFE

Interessiert war Roche beim Kauf von Glycart 2005 nicht nur an der Technologie, sondern auch an der präklinischen Forschungspipeline des Biotech-Start-ups und hier vor allem an GA101. Es handelt sich um einen sogenannten monoklonalen Anti-CD20-Antikörper vom Typ II. Der neue Antikörper gegen Blutkrebs (Non-Hodgkin-Lymphom [NHL]) und chronische lymphatische Leukämie CLL) befindet sich mittlerweile in der Spätphase der klinischen Entwicklung (Phase III). «Neuerdings besteht sein Name auch nicht mehr nur aus Zahlen und Buchstaben», erklärt Christian Klein, Leiter der Onkologieprogramme bei Glycart. «GA101 heisst jetzt Obinutuzumab.» Der Wirkstoff wird als Nachfolgepräparat für MabThera – eines der meistverkauften Roche-Medikamente – gehandelt. «Doch wir wollen MabThera nicht nur ersetzen, sondern noch mehr Nutzen für die Patienten schaffen», sagt Pablo Umaña. Studien zeigen ermutigende Ansprechraten bei NHL-Patienten, bei denen andere Medikamente wirkungslos waren. Daneben hat es auch der glycomodifizierte EGFR-Antikörper GA201 zur Behandlung bei Darm- und Lungenkrebs in die Phase II der klinischen Studien geschafft. Verschiedene andere modifizierte Antikörper befinden sich in unterschiedlichen präklinischen Phasen der Entwicklung.