

Krebs im Fadenkreuz

Chemotherapie, Bestrahlung und Operationen gelten als elementare Therapieansätze gegen Krebs. Mittlerweile gibt es zahlreiche weitere Methoden und Moleküle, die deutlich zielgerichteter Tumoren bekämpfen oder das Immunsystem in Stellung bringen. Laborjournal stellt drei Biotech-Start-ups mit sehr unterschiedlichen Ansätzen für neue Krebstherapien vor.

Krebs ist ein allgegenwärtiges Schreckgespenst. Allein in Deutschland starben im Jahr 2022 bisher etwa 240.000 Menschen an einer Krebserkrankung. Damit gelten Tumoren – nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen – als zweithäufigste Todesursache. Mehr als 4,5 Millionen Menschen in Deutschland leben mit einer Krebsdiagnose, jährlich kommt knapp eine halbe Million hinzu.

Bei Männern ist Prostatakrebs die häufigste Tumorart, bei Frauen Brustkrebs. Geschlechtsunabhängig folgen Lungen- und Dickdarmkrebs. Etwa die Hälfte aller Krebserkrankungen in Deutschland gehört zu einer dieser vier Kategorien.

Aber es gibt auch gute Nachrichten, denn therapeutische Ansätze werden stetig besser. Das ermöglicht Menschen nicht nur, nach einer Krebsdiagnose deutlich länger zu überleben. Während im Jahr 1980 noch mehr als

zwei Drittel der Patienten an Krebs starben, gelten heute nach erfolgreicher Therapie mehr als die Hälfte sogar als geheilt.

Den einen Grund für diese positive Entwicklung gibt es nicht, denn Krebs ist eine multifaktorielle Erkrankung: Alter, Vorerkrankungen und Lebensumstände – all das beeinflusst, ob, wann und mitunter auch an welchem Krebstyp ein Mensch erkrankt. Allerdings sind in den vergangenen Jahren die Möglichkeiten zur Diagnose besser geworden. Präzisere Bildgebungsmethoden, Bluttests und genetische Analysen erlauben es, Tumoren sicherer und früher zu erkennen als noch vor zehn Jahren. Patienten können dann zeitnah mit passenden Therapien beginnen, was Heilungschancen erhöht.

Als Goldstandard in der Krebstherapie gelten bis heute Operation, Chemotherapie und Bestrahlung. Trotz mitunter starker Ne-

benwirkungen wird das auch noch eine Weile so bleiben, denn die Methoden haben Vorteile: Sie sind etabliert und funktionieren für viele Menschen mit unterschiedlichsten Krebserkrankungen. Chemotherapeutika können auch niedergelassene Ärzte verabreichen, spezielle Zentren sind nicht nötig. Das erleichtert die Verfügbarkeit.

Zudem kosten sie deutlich weniger als so manche neu entwickelte Therapie. CAR-T-Zell-Therapien zum Beispiel schlagen mit mehr als 300.000 Euro zu Buche, Chemotherapien – je nach Dauer und Dosierung – mit weniger als einem Zehntel davon.

Natürlich werden auch die klassischen Krebstherapien stetig besser. Chirurgen operieren heute Roboter- und KI-unterstützt, Bestrahlungsgeräte arbeiten präziser und jede neue Generation von Chemotherapeutika ist verträglicher als die Vorgänger.



Gleichzeitig tauchen immer mehr zielgerichtete Ansätze auf, die deutlich spezifischer und zielgerichteter gegen definierte Tumoren vorgehen als dies etwa allgemeine Chemotherapeutika können. Das hat auch damit zu tun, dass das Verständnis über Physiologie und molekulare Mechanismen von Krebs rapide zugenommen hat. Was der Forscher kennt, kann er angreifen.

Anfällige Krebszellen

Zielgerichtete Therapien, Targeted Therapies, konzentrieren sich auf definierte Proteine auf der Krebszelloberfläche und in ihrem Inneren. Diese steuern zum Beispiel, dass Tumoren wachsen oder von Blutgefäßen durchzogen werden, Zellen sich teilen oder der Krebs sich über diverse Tricks dem Immunsystem entziehen kann.

Kinase-Inhibitoren beispielsweise sind kleine Moleküle, Small Molecules, die zelluläre Proteinkinasen hemmen. Von denen gibt es im menschlichen Körper mehr als 500, viel Potenzial also für kompetente Hemmer.

Auch monoklonale Antikörper – beladen mit Zytostatika oder Radioaktivität – binden an spezifische Zielproteine. Ein bekanntes Target ist zum Beispiel CD20, ein B-Zell-Marker, der bei Leukämien und Lymphomen überexprimiert vorliegt.

Eine spezielle Gruppe der Targeted Therapies sind Immuntherapien. Sie bekämpfen nicht den Tumor an sich, sondern aktivieren die körpereigene Immunabwehr, damit diese den Job erledigt. Dazu gehören Checkpoint-Inhibitoren, die verhindern, dass Tumorzellen sich durch die Störung der T-Zell-eigenen Immun-Checkpoints vor dem Immunsystem verstecken – oder zellbasierte Therapien wie Chimeric Antigen Receptor (CAR)- oder T-Zell-Rezeptor (TCR)-Therapien (LJ 11/2018: Seite 52-5). Für diese werden patienteneigene T-Zellen biotechnologisch so verändert, dass sie Tumoren besser erkennen und die Immunabwehr aktivieren. Außerdem zählen Krebs-Vakzinen, Immunmodulatoren sowie bi- oder trifunktionale Antikörper zu den Immuntherapeutika (vgl. LJ 6/2021, S. 40-3).

Eine weitere Gruppe stellen onkolytische Viren dar, die den Tumor wiederum direkt angreifen. Auf Letztere hat sich die junge Firma Fusix Biotech in München spezialisiert. Unter der Leitung von Jennifer Altomonte entwickelt das Start-up Viren, die zum Absterben von Tumorzellen führen. Die gebürtige US-Amerikanerin studierte Mikrobiologie und Molekularbiologie an der Pennsylvania State University und promovierte bereits über onkolytische Viren. Im Jahr 2006 kam sie nach München, wo sie inzwischen als Gruppenleiterin am Universitätsklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München (TUM) arbeitet.

Neu ist die Idee onkolytischer Viren nicht. Bereits um 1900 beobachteten Ärzte, dass sich Tumoren bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Virus infiziert waren, spontan zurückbildeten. „Krebszellen sind generell anfällig für Virusinfektionen“, erklärt Jennifer Altomonte. Tumoren entzogen sich der Erkennung und Beseitigung durch das Immunsystem, indem sie verschiedene Immun-Signalwege herunterregulierten. Das aber macht sie angreifbar, Viren haben dann leichtes Spiel.

Heute werden onkolytische Viren biotechnologisch erzeugt. Unter dem Handelsname Imlygic erhielt 2015 das abgeschwächte Herpes-simplex-Virus (Talimogen laherparepvec, kurz T-Vec) der US-Firma Amgen seine Zulassung für die Behandlung von metastasierendem schwarzen Hautkrebs (Melanom).

Bislang sind solche Krebstherapien aber wenig zielgerichtet, weil die Gabe der Viren systemisch erfolgt und nur ein kleiner Teil den Tumor wirklich erreicht. Außerdem sind gerade solide Tumoren dermaßen dicht gepackt, dass die viralen Partikel, die den Tumor erreichen, sich nur in einem kleinen Radius ausbreiten können.

Fusix' Ziel ist es, eine solche onkolytische Therapie tumorspezifisch und sicherer zu machen. Dafür kombinieren sie das Beste aus zwei Viren: dem Vesikulären Stomatitis-Virus (VSV) und dem Newcastle Disease Virus (NDV). VSV befällt bevorzugt Huftiere und ist dort für seine außergewöhnlich hohe Replikationsrate bekannt, die infizierte Zellen platzen lässt. Das Vogelvirus NDV wiederum bringt infizierte Zellen dazu, mit Nachbarzellen zu fusionieren. Solche multinukleären Riesenzellen sind nicht lebensfähig.

Beide Strategien führen also bereits allein zum Zelltod und – was ein großer Vorteil ist – breiten sich wie eine Miniseuche über einen soliden Tumor aus. Allerdings kam es in Versuchen mit Mäusen und Ratten zu starken Nebenwirkungen in etwa Leber und Hirn, wenn die Tiere hochdosiert mit VSV infiziert wurden. Das NDV wiederum ist als Auslöser der Newcastle-Krankheit berüchtigt in der Geflügelhaltung. Wenngleich es im Menschen keinen Schaden anrichtet, wäre eine Übertragung in Hühnerställe eine ökonomische Katastrophe. Ganz abgesehen von immensen Schäden in Wildvogelbeständen.

„Unser synthetisches Virus vereint die wünschenswerten Eigenschaften beider Virusgenome, ohne die Teile, die Toxizität oder Sicherheitsbedenken verursachen“, beruhigt Altomonte. In ein VSV-Rückgrat, das eine schnelle Replikation ermöglicht, bastelten die Forscherinnen den Teil des NDV, welches zur Fusion der infizierten Zellen führt. Fertig war das hybride Virus FUB101.

Allerdings noch nicht ganz. Denn: „Tumoren sind nicht die natürlichen Wirtszellen der

Viren“, weiß Altomonte. Schließlich befällt das Newcastle-Virus auch Hühner, die nicht an Krebs erkrankt sind. „Wir mussten FUB101 also so modifizieren, dass es tumorspezifisch ist.“ Zusätzlich zur bereits erklärten Anfälligkeit der Tumorzellen für Virusinfektionen nutzen die Fusix-Entwicklerinnen deshalb die Eigenschaft von NDV, bevorzugt an bestimmten Glykoproteinen zu binden, die auf Krebszellen im Vergleich zu gesunden Zellen stark hochreguliert sind.

Menschen kommen normalerweise selten oder nie in Kontakt mit VSV oder NDV. Das ist für den Einsatz als humanes Therapeutikum durchaus von Vorteil, denn eine angeborene Immunität ist unwahrscheinlich. So kann ein virales Konstrukt eine Weile unter dem Radar des Immunsystems herumfuhrwerken, bevor Zellen der adaptiven Immunantwort sich des hybriden Virus annehmen. Bis dahin hat es erfolgreich zahlreiche Tumorzellen befallen und lysiert.

Einheizende Virusinfektion

In präklinischen Studien hat sich FUB101 bereits bewährt. Das hybride Virus ließ in Mäusen Tumoren schrumpfen und verdoppelte die Überlebensrate infizierter Tiere, ohne starke Nebenwirkungen hervorzurufen. Auch wenn FUB101 krebsspezifisch ist, bindet es an eine breite Palette von Tumoren, etwa Leber-, Lungen- oder Bauchspeicheldrüsenkrebs – alles solide und aggressive, oft metastasierende Krebserkrankungen. Auch eine Kombination mit adoptiven Immunzelltherapien und Checkpoint-Inhibitoren sei möglich, so Altomonte. „Unsere Idee ist, die Behandlungen synergistisch wirken zu lassen. Denn durch eine Virusinfektion heizt die Mikroumgebung eines Tumors quasi auf und wird dadurch anfälliger für zusätzliche Immuntherapeutika.“

Aber auch das Immunsystem an sich wird durch eine Infektion alarmiert und beginnt parallel, aufzuräumen. Das Überraschende: Selbst Tumorzellen, die nachweislich nicht mit FUB101 infiziert waren, verschwanden – das beobachteten die Forscherinnen zumindest in Tierversuchen. Offenbar bringt die Virus-therapie das Immunsystem dazu, weitere Tumorzellen im Körper zu erkennen. In präklinischen Experimenten konnten sie Tumoren oft sogar langfristig beseitigen. Selbst, wenn die Forscherinnen erneut Tumorzellen injizierten, entwickelte sich keine neue Krebserkrankung.

Im Jahr 2019 gewann die onkolytische Virusplattform für die Krebsimmuntherapie von Altomonte und Co. den m4-Award und damit eine zweijährige Förderung vom Freistaat Bayern. Im selben Jahr erhielten sie eine EXIST-Forschungstransfer-Förderung. Altomonte gründete im März 2022 gemeinsam mit ihren Mitstreitern Teresa Krabbe (Programm-Manager-

rin), Markus Gerhard (medizinischer Direktor) und Marian Wiegand (CTO) Fusix Biotech. In den kommenden Jahren sollen sich FUB101 – und weitere Kandidaten – in klinischen Studien beweisen.

Fehlende Bindungsstrukturen

Bereits um die Jahrtausendwende betraten neue Moleküle die Bühne der potenziellen Krebstherapeutika, die PROTACs (Proteolysis-targeting Chimeras). Ihr Wirkmechanismus ist die Targeted Protein Degradation (TPD), also der gezielte Proteinabbau. Statt bestimmte Signalwege zu blockieren, zerlegt das System Zielproteine selektiv und vollständig.

Das ist etwas, was tagtäglich und tausendfach in jeder Körperzelle abläuft. Alte, falsch gefaltete oder sonstwie auffällige Proteine werden als „Das kann weg“ markiert und anschließend vom Proteasom in ihre Bestandteile zerlegt. Die Markierung erfolgt zum Beispiel über die E3-Ubiquitin-Ligase, die Ubiquitin wie kleine Fähnchen an die zu recycelnden Proteine hängt.

PROTACs forcieren diese Ubiquitinierung, indem sie zwei eigentlich getrennt voneinander herumschwimmende Moleküle in räumliche Nähe bringen – zum Beispiel Wachstumsfaktoren oder Rezeptoren einer Tumorzelle auf der einen und die Ligase auf der anderen Seite. Damit das funktioniert, bestehen PROTACs – wie der Name verrät – aus zwei funktionellen Einheiten, die über einen Linker verbunden sind. Das chimäre Molekül bindet dann spezifisch an seine Zielproteine.

Dafür benötigen PROTACs – wie auch Inhibitoren, die als Krebsmedikamente eingesetzt werden – spezifische Bindungstaschen oder -strukturen. Fehlen diese Strukturen, können Hemmer nicht hemmen und PROTACs nicht degradieren. Das jedoch trifft auf mehr als vier von fünf bekannten Proteinen im menschlichen Körper zu. Die Konsequenz ist, dass die Proteine bislang nicht von Wirkstoffen angesprochen werden können – sie gelten als undruggable.

Eine ähnliche Strategie wie die der PROTACs verfolgt das Wiener Start-up Proxygen mit seinen Molecular Glue Degradern (MGD). „Allerdings sind Molecular Glue Degradern – im Gegensatz zu PROTACs – nicht von einer gewissen Oberflächenstruktur auf ihrem Zielprotein abhängig“, konkretisiert Bernd Boidol, CEO von Proxygen. Diese Eigenschaft erweitert das ansprechbare Spektrum Krebsauslösender Zielmoleküle schlagartig auf theoretisch einhundert Prozent.

Boidol hat Molekularbiologie in Wien und Harvard studiert, „irgendwann zwischendurch“ zusätzlich einen Abschluss in Betriebswirtschaft gemacht, um dann für seine Doktorarbeit nach Wien zurückzukehren. Nach einem Ausflug in die Unternehmensberatung stieg

er – kurz nach der Gründung im Jahr 2020 – als CEO bei Proxygen ein.

Wie aber verbinden die molekularen Kleber, wenn spezifische Erkennungssequenzen fehlen? „Die Wirkmechanismen, die wir sehen, sind ganz unterschiedlich und müssen immer individuell aufgeklärt werden. In manchen Fällen verändert die Bindung des Degradern an eine Ligase deren Oberflächeneigenschaften, sodass sie affin zum Zielprotein wird“, sagt Boidol. Diese Theorie erkläre auch, dass manche MGD in Abwesenheit einer Ligase überhaupt keine Affinität zu ihrem Zielprotein zeigten. Das erschwere die Vorhersage, welcher Degradern theoretisch an welches Target bindet.

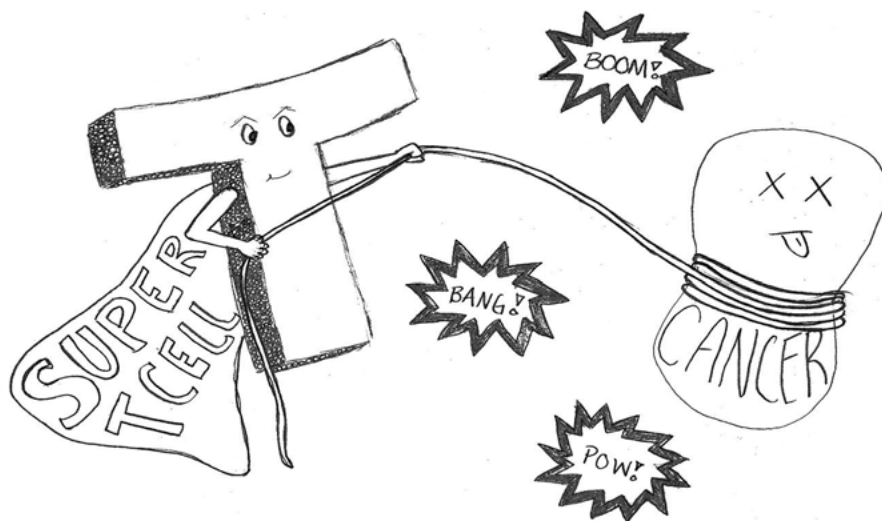
Bekanntes Beispiel für einen MGD ist Lenalidomid, das unter dem Namen Revlimid zur Behandlung von etwa multiplem Myelom zugelassen ist. Unter anderem hemmt der Immunmodulator die Zellproliferation, verhindert Gefäßneubildung und stimuliert T- und NK-Zellen, die Tumorzellen angreifen. Lenalidomids Zielprotein ist die Proteinkinase Casein-Kinase1-alpha (CK1α), die nach Bin-

erst einmal irrelevant, meint Boidol. Erst wenn sie ein passendes Molekül-Zielprotein-Pärchen gefunden haben, geht es in die mechanistische Tiefe. In Ligase-defizienten Zelllinien fügt sich das Puzzle zusammen, denn fehlt eine bestimmte Ligase, degradiert das Zielprotein auch in Anwesenheit des Molecular Glue Degradern nicht. Nach Zielprotein und Kleber ist damit auch die Ligase bekannt.

Diese Herangehensweise schließt menschliche Logik und damit auch eine gewisse ausbremsende Voreingenommenheit aus. Denn niemand denkt vor dem Experiment darüber nach: „Passt das, kann das sein?“ Millionenfach werden verschiedene Kombinationen gescreent und nur im Erfolgsfall weiter aufgedrösel.

Molekularer Klebefilm

Mittlerweile hat Proxygen einige spannende Kandidaten gefunden, die sich als Krebstherapeutikum für morgen eignen. Eines haben sie alle gemeinsam: Sie sind wahnsinnig



T-Zell-Therapie: Nur eine von vielen Strategien, die Biotech-Firmen derzeit im Kampf gegen Krebszellen austesten.

Illustr.: Elisabeth Jaffe

dung ubiquitiniert und im Proteasom abgebaut wird.

Allerdings – und das betont Boidol: „Die Entdeckung von Lenalidomid und dessen Wirkmechanismus war reiner Zufall.“ Eben das möchte Proxygen ändern, indem die Entwickler systematisch nach MGDs suchen. „Wir wollen den Faktor Zufall ausschalten und screenen gezielt umfangreiche Medikamenten- und Molekül-Bibliotheken nach Molecular Glue Degradern gegen verschiedene krankheitsrelevante Proteine.“

Dafür gucken sich die Entwickler ein Zielprotein aus, ein „Undruggable“. In Zellkultur-Experimenten schauen sie dann, welches Molekül nach der Zugabe dafür sorgt, dass eben dieses Zielprotein degradiert wird. Die Ligase sei zu diesem Zeitpunkt unbekannt und

klein. „Nur 300 bis 400 Dalton“, konkretisiert Boidol. Es sind keine sperrigen Linker nötig, keine riesigen Bindungsstrukturen. Die Moleküle legen sich wie ein hauchdünner Klebefilm zwischen Zielprotein und Ligase.

Kleine Moleküle haben etliche Vorteile, zum Beispiel, dass sie – nun ja – kleiner sind. Sie gelangen an Orte, die sperrigen Molekülen verwehrt bleiben, etwa das durch die Blut-Hirn-Schranke geschützte zentrale Nervensystem (ZNS). Hier allerdings wiegen sich nicht nur Tumoren in trügerischer Sicherheit. Etliche ZNS-assoziierte Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson gelten bisher als „undruggable“. Das könnten Molecular Glue Degradern ändern. Zudem lassen sich kleine Moleküle meist unkomplizierter synthetisieren und handhaben.

Entwickelt wurde die Technologie von mehreren Menschen: Im Labor von Stefan Kubitschek entstand die Multiplex-Screening-Methode, während Georg Winter und Matthias Brand das Wissen über Targeted Protein Degradation mitbrachten. Gemeinsam forschten sie am Wiener CeMM, dem Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften. Deren wissenschaftlicher Direktor ist Gulio Superti-Furga, der maßgeblich daran beteiligt war, die Regulationsmechanismen von Tyrosin-Kinasen aufzuklären. Die wiederum sind bekannte Zielmoleküle, wenn es um Krebstherapeutika geht. Gemeinsam gründete das Quartett die Firma Proxygen.

Das Interesse an der Technologie ist riesig. Im Dezember 2020 schlossen die Wiener eine Kooperations- und Lizenzvereinbarung mit Boehringer Ingelheim ab, im Juni 2022 dann mit Merck. In letzterem Fall winken Proxygen – bei Erreichen bestimmter Meilensteine – bis zu 495 Millionen Euro.

Mit etwas weniger Geld muss das Berliner Unternehmen Ariceum Therapeutics zurechtkommen. Im Juni erhielt es jedoch immerhin 25 Millionen Euro über eine Serie-A-Finanzierung. Ein Jahr zuvor hatten EQT Life Sciences (ehemals Life Sciences Partners, LSP), HealthCap und Pureos das Unternehmen gegründet. Ariceums Branche: Radiopharmazeutika.

Radiopharmazeutika oder Radiopharmaka sind Moleküle, an die mittels Komplexbildnern Radioaktivität gekoppelt ist. Als sogenannte Radiotracer bilden sie Tumoren sehr genau ab. Ob in der Szintigraphie oder deren Weiterentwicklungen – Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) –, Basis sind mit Gamma-Strahlern gekoppelte kleine Moleküle. Sie sind essenzieller Bestandteil der Krebsdiagnostik.

Lokale Strahlentherapie

Auch als Therapeutikum eignen sich solche Verbindungen. Moleküle binden spezifisch an Zielproteine auf Krebszellen und bringen so ionisierende Alpha- oder Betastrahler zielgerichtet zum Tumor. Dort findet dann quasi eine lokale Strahlentherapie statt, geschädigte Tumorzellen sterben ab. Alpha- und Beta-Strahlen sind zwar energiereich, strahlen im menschlichen Gewebe aber nur wenige Millimeter weit. Im Vergleich zu einer Bestrahlung von außerhalb des Körpers wird so die Belastung für gesundes Gewebe reduziert. Weniger Nebenwirkungen und eine bessere Verträglichkeit sind die Folgen.

Durch eine systemische Gabe erreichen die eine Weile im Blut zirkulierenden Radiopharmazeutika nicht nur solide Tumoren, sondern auch Metastasen.

Das aktuelle Lead Molecule im Hause Ariceum ist Satoreotid (¹⁷⁷Lu-Satoreotid-Tepraxetan). Das Peptidderivat ist ein Antagonist des Somatostatin-Typ-2 (SST2)-Rezeptors, der bei vielen Krebsarten überexprimiert wird.

Lutetium-177 ist ein bekanntes Isotop und mittlerweile Standard in der Krebstherapie. Gekoppelt an den Liganden PSMA (Prostata-spezifisches Membranantigen) kommt der Beta-Strahler zum Beispiel bei metastasiertem Prostatakrebs zum Einsatz. Erst im März 2022 hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) das von Novartis vermarktete Medikament Lutetium-177 PSMA-617 zugelassen.

Ebenfalls von Novartis stammt Lutathera, (¹⁷⁷Lu)-Oxodotreotid. Seit 2017 ist dieses Radiopharmakum in der EU für die Therapie von Somatostatin-Rezeptor-positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) zugelassen.

Mit Radioisotopen gekoppelte Agonisten des SST2-Rezeptors (zu denen Lutathera gehört) sind schon seit mehr als zwanzig Jahren bekannt und werden sowohl in bildgebenden Verfahren als auch in der Krebsbehandlung eingesetzt. Nach der Bindung an den G-Protein-gekoppelten Rezeptor werden die Agonisten samt Radioaktivität und Rezeptor in die Zelle aufgenommen.

Lange gingen Forscher davon aus, dass diese Internalisierung für eine optimale Funktion des Radiopharmazeutikums zwingend notwendig sei. Antagonisten wie Satoreotid zeigten aber, dass dies nicht stimmt. Denn sie lösen keine Endocytose aus. Die bloße Bindung an die Zelloberfläche reicht aus, damit die ionisierende Strahlung ihr Werk vollenden kann. Und nicht nur das: „Eine Vielzahl an Publikationen zu unserem Molekül zeigt, dass im Vergleich zu Lutathera bei gleicher Wirkstoff-Dosis bis zu viermal mehr Radioaktivität beim Tumor ankommt“, sagt Ariceums Geschäftsführer Manfred Rüdiger. Satoreotid bindet also deutlich effizienter.

Rüdiger hat in Tübingen Biochemie studiert und am Göttinger Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie promoviert. In seiner mittlerweile mehr als 25-jährigen Laufbahn hat er zahlreiche Firmen auf den Weg gebracht und als Geschäftsführer begleitet: zum Beispiel Cardion Pharmaceuticals, t2cure, Kiadis Pharma oder Catalym. Über den Investor LSP kam Rüdiger zu Ariceum.

Eingesetzt werden soll Satoreotid bei besonders aggressiven und schwer zu behandelnden Krebsarten – etwa bei kleinzelligem Lungenkrebs (SCLC) oder neuroendokrinen Tumoren (NETs) wie dem Pankreaskarzinom.

Satoreotid ist als Peptidanalagon deutlich kleiner als beispielsweise radioaktiv markierte Antikörper. Große Moleküle diffundieren entsprechend langsam – ein Dilemma bei soli-

den Tumoren, die eine gute Gewebedurchdringung benötigen. Kleine Therapeutika wie Satoreotid gelangen effizienter auch ins Tumorminnere.

„Ein Antikörper hat im Blut eine Halbwertszeit von zwei, drei Wochen“, ergänzt Rüdiger. Das bedeutet, dass nicht an einen Tumor gebundene Antikörper mitsamt der gekoppelten Radioaktivität lange durch den Körper zirkulieren. „Jeden Tag durch die Niere, jeden Tag durch die Leber. So eine Off-Target-Bestrahlung führt zu unerwünschten Nebenwirkungen.“ Nicht gebundene kleine Moleküle hingegen würden mitsamt der gekoppelten Radioaktivität innerhalb von wenigen Stunden oder Tagen wieder ausgeschieden, was Nebenwirkungen reduziert.

Und was zudem Vorteile bei der Bildgebung bringt, denn für diese Anwendung sollen die Radioisotope nicht lange im Körper bleiben. Satoreotid wird zwar als Theragnostikum „gehandelt“, also als Radiopharmazeutikum, das sowohl für die Therapie als auch die Diagnostik eingesetzt werden kann. Rüdiger relativiert jedoch: „Ich bevorzuge den Begriff des Theragnostischen Paares, denn wir koppeln unterschiedliche Radioisotope an unser Molekül, je nach Einsatzgebiet.“ Zur Diagnose wird Satoreotid zum Beispiel mit Gallium markiert, zudem experimentieren die Entwickler mit verschiedenen Alpha- und Beta-Strahlern für die Therapie. Streng genommen seien das unterschiedliche Moleküle.

Kleinste Metastasen aufspüren

Dennoch haben solche Paare Vorteile, denn „What you see is what you kill – what you kill is what you have seen“, fasst Rüdiger zusammen. Hier kommt Satoreotids hohe Bindeeffizienz zum Tragen, denn in der Bildgebung liefert das Radiopharmazeutikum ein bislang kaum erreichtes Signal-zu-Rauschen-Verhältnis. Selbst kleinste Metastasen würden im PET-Scan sichtbar. Anschließend kann das gleiche Molekül mit einem anderen Strahler eben diese angreifen und eliminieren.

„Ursprünglich entwickelt wurde Satoreotid an mehreren Universitäten, später hat der Berliner Radiopharmaka-Hersteller Eckert & Ziegler das Molekül einlizenziiert“, erklärt Rüdiger. Von dort wanderte die Lizenz an das Start-up Octreopharm Sciences, welches wiederum Ipsen Pharma im Jahr 2015 aufkaufte. Im vergangenen Jahr dann erwarb die frisch gegründete Firma Ariceum Therapeutics alle Rechte an Satoreotid.

Kaufentscheidend dürfte auch die Tatsache gewesen sein, dass Satoreotid bereits in klinischen Studien getestet wird. Mehr als hundert Patienten wurden mit dem neuen Radiopharmazeutikum schon behandelt.

Stigrid März