



**Voorzie een antilichaam van supertoxines en je kunt doelgericht tumorcellen uitschakelen. Dat oude idee beleeft een flinke *revival* door vooruitgang in de organische chemie. 'Klinische trials zullen moeten uitwijzen of die **belofte** ook echt wordt ingelost.'**

ARNO VAN 'T HOOG

Het idee om antilichamen van extra eigenschappen te voorzien, zoals toxines en chemotherapeutica, dateert alweer van decennia geleden. Zogenoemde 'naakte' monoklonale antilichamen worden al veelvuldig tegen tumorcellen ingezet. Gekoppeld aan cytotoxische stoffen zouden ze nog effectiever zijn en minder bijwerkingen hebben, is de gedachte. Ondanks die theoretische voordelen en veel onderzoek, vooral in de oncologie, zijn dergelijke *antibody-drug conjugates* (ADC's) nog nauwelijks op de markt.

Het leukemiemiddel Mylotarg was in 2000 het eerste ADC in de kliniek. In 2010 staakte producent Pfizer de verkoop ervan echter, omdat een positief effect op de overleving tijdens postmarketing onderzoek uitbleef, en het middel wel de kans op fatale toxiciteit verhoogde.

#### STABIELER

Brentuximab vedotin van Seattle Genetics is sinds de goedkeuring door Amerikaanse geneesmiddelautoriteit FDA in februari 2011 het enige toegelaten ADC. Het is gericht tegen het membraanwit CD30, dat voorkomt op witte

bloedcellen van Hodgkinlymfomen. Aan het antilichaam zitten drie tot vijf moleculen van het toxine monomethyl auristatine E (MMAE, vedotin). Dit is een krachtige tubuline-inhibitor, die de celdeling lamlegt. Vedotin is zo giftig voor gezonde weefsels, dat het niet als zelfstandig chemotherapeutikum kan worden gebruikt.

#### De dodelijke lading wordt pas in de cel actief

Het toxine is aan het antilichaam gekoppeld via een linker van twee aminozuren. Het antilichaam bindt aan de tumorcel, wordt vervolgens door de cel geïnternaliseerd en naar de lysosomen vervoerd (zie afbeelding). De daar aanwezige proteases knippen de aminozuurlinker door. De dodelijke lading wordt zo pas actief op de plaats van bestemming: in de cel.

De drie-eenheid van antilichaam, linker en toxine kenmerkt de opbouw van alle antilichaam-drugconjugaten. Er wordt inmiddels meer dan een dozijn verschillende ADC's beproefd in klinische trials bij de behandeling van uiteenlopende vormen van kanker (zie tabel). Veel an-

dere bevinden zich in het stadium van preklinische ontwikkeling.

Deze hernieuwde belangstelling komt vooral door de komst van nieuwe drug-linkercombinaties, zegt David Satijn, *assistant director antibody science* bij Genmab in Utrecht. "Door de eerste resultaten met de nieuwe generatie linkers, zijn velen enthousiast geworden over de mogelijkheden. Moderne drug-linkercombinaties zijn veel stabielere dan de vorige generatie. Ze vallen veel minder snel uiteen."

#### GESTRAND

Bij moderne linkers is de ont koppeling meestal afhankelijk van enzymen in de cel. Bij de eerste generatie was de ont koppeling pH-afhankelijk. Mylotarg had bijvoorbeeld een hydrazonlinker die redelijk stabiel is bij de neutrale pH in het bloed, maar uiteenvalt bij de lage pH in de lysosomen. Toch kwam er ook in de bloedbaan een flink percentage toxine vrij. Nieuwe linkers zijn ongeveer een factor 10 stabielere.

Genmab werkt samen met Seattle Genetics en heeft zo toegang tot de linker-technologie van dat bedrijf. De samenwerking richt zich op de ontwikkeling van twee ADC's met antilichamen van Genmab, tegen bloedtumoren en solide