

Voorbeelden van antilichaam-drugconjugaten (ADC's) in klinisch onderzoek.

ADC	Target	Indicatie	Drug	Bedrijf	Fase
Inotuzumab ozogamicin	CD22	NH-lymfoom	Calicheamycine	Pfizer	3
Trastuzumab emtansine	HER2	Borstkanker	Maytansine analoog DM1	Roche Genentech	3
Lorvotuzumab mertansine	CD56	Longkanker	Maytansine analoog DM1	Immunogen	2
Glembatumumab vedotin	GPNMB	Borstkanker, melanoom	Auristatine analoog MMAE	Celldex	2
SAR3419	CD19	NH-lymfoom, Leukemie	Maytansine analoog DM4	Sanofi-Aventis	2
IMGN-388	α -v-integrine	Solide tumoren	Maytansine analoog DM4	Centocor Immunogen	1
SGN-75	CD70	NH-lymfoom, niercelcarcinoom	Auristatine analoog MMAF	Seattle Genetics	1
PSMA ADC	PSMA	Prostaatkanker	Auristatine analoog MMAE	Progenics	1
ASG-5ME	SLC44A4	Prostaat-, maag-, alveesklierkanker	Auristatine analoog MMAE	Agensys Seattle Genetics	1

Bronnen: *Discovery Medicine*, www.clinicaltrials.gov

tumoren. Het bedrijf hoopt begin 2013 met een van de conjugaten aan de eerste klinische trails te kunnen beginnen.

Volgens Satijn leidt de vooruitgang op drug-linkergebied ertoe dat bedrijven hun portfolio met eerder ontwikkelde 'naakte' monoklonale antilichamen opnieuw tegen het licht houden: "Sommige antilichamen waren in fase 1 of 2 gestrand en worden nu opnieuw bekeken."

Ook worden al op de markt toegelaten monoklonale antilichamen gebruikt als basis voor nieuwe ADC's. Na goed verlopen fase 2-onderzoek doet Genentech nu bij patiënten met HER2-positieve borstkanker fase 3 klinisch onderzoek met een ADC van trastuzumab, gekoppeld aan het cytotoxische mertansine.

Het voordeel van een bewezen antilichaam als trastuzumab is dat er veel bekend is over de eigenschappen van het antilichaam en het target, het membraanewit HER2 op tumorcellen. Het targetewit bevindt zich zelden echt alleen op de tumorcellen. Satijn: "Hoe specifiek het tumortarget en stabiel het ADC, des te minder last je hebt van toxische effecten op normaal weefsel."

De effectiviteit van een ADC hangt deels af van het aantal kopieën van het target op

de tumorcel, en hoe snel het gebonden ADC de cel in wordt getransporteerd. Over het algemeen is een expressie van honderd-duizend kopieën per cel wel een vereiste om de tumorcellen een dodelijke dosis gifstoffen toe te dienen, aldus Satijn. Ondanks die targeting is in het optimale geval maar een fractie van de geïnjecteerde anti-

Er zijn nog geen gouden regels

lichaamdosis te vinden op en in de tumor.

Ook het Nederlandse farmaceutische bedrijf Synthron maakt ADC's, waaronder een gebaseerd op trastuzumab. Het ontwikkelt een generieke versie van trastuzumab en bereidt daarvoor op dit moment een fase 3-trial voor. Los van dat traject wil het bedrijf dat antilichaam tot ADC ontwikkelen. Vorig jaar nam Synthron Syntarga over, een Nijmeegs bedrijf dat in 2005 werd opgericht door organisch chemicus Vincent de Groot. Syntarga heeft zijn eigen drug-linkertechnologie ontwikkeld op basis van duocarmycine, een stof die irreversibel aan het DNA bindt en zo de celfunctie ontregelt, ook in niet delende cellen.

De linkertechnologie van Syntarga bevat een peptide en zelfeliminatie-module. Het ADC bindt aan de tumorcel en wordt de cel in getransporteerd. Het linkerpeptide wordt door enzymen in de lysosomen doorgeknipt, waarna de instabiele tussenvorm vrijkomt en via een aantal spontane reactiestappen actief wordt. Daarbij wordt een hydroxylgroep gevormd, die cruciaal is voor binding

aan DNA. "Dit is de enige linkertechnologie voor toxines die werken via een OH-groep", zegt De Groot, inmiddels *vice president business development pharmaceuticals* bij Synthron. "We kunnen zo de activiteit van de gifstof volledig blokkeren zolang het aan het antilichaam is gebonden. Die laatste eigenschap, de stabiliteit van de linker, was in het verleden vaak een probleem", zegt De Groot. Een percentage van de ADC's verloor het toxine al in de bloedbaan. In-vitrotesten en proefdieronderzoek laten zien dat bij de nieuwe linkers die stabiliteit enorm vooruit is gegaan, en dat de ADC's pas in de tumorcel hun toxines loslaten.

AGGREGEREN

Volgens De Groot is het vooral ontwikkeling in de organische chemie die de ontwikkeling van nieuwe ADC's stimuleert. Complexe toxines en linkermoleculen synthetiseren en deze koppelen aan antilichamen is een veeleisende technologie. ADC's ontwikkelen is volgens hem dan ook een van de meest complexe ondernemingen in het farmaceutische onderzoek. "Je gebruikt drie bouwstenen in combinatie, afkomstig uit de biotech en de organische chemie. Die stoffen moeten goed maakbaar zijn, eenvoudig koppelbaar en het ADC mag niet gaan aggregaten, wat je vaak wel bevordert door allerlei groepen aan een antilichaam te hangen. Daarnaast heb je te maken met de biologische complexiteit van het target en je gebruikt bovendien zeer potente gifstoffen."

De ontwikkelingen van de voorbije jaren schetsen een veelbelovende toekomst, zegt David Satijn. Maar het is lastig gebleken om vooraf te voorspellen hoe bepaalde typen tumoren reageren op behandeling met een ADC. Het onderzoeksveld heeft nog geen gouden regels kunnen vinden. "Klinische trials zullen moeten uitwijzen of de belofte ook echt wordt ingelost."

ILLUSTRATIE: SEATTLE GENETICS

