
13

ANTISTOF- LÆGEMIDDEL- KONJUGATER: EN NY BØLGE AF ANTICANCERAGENTER

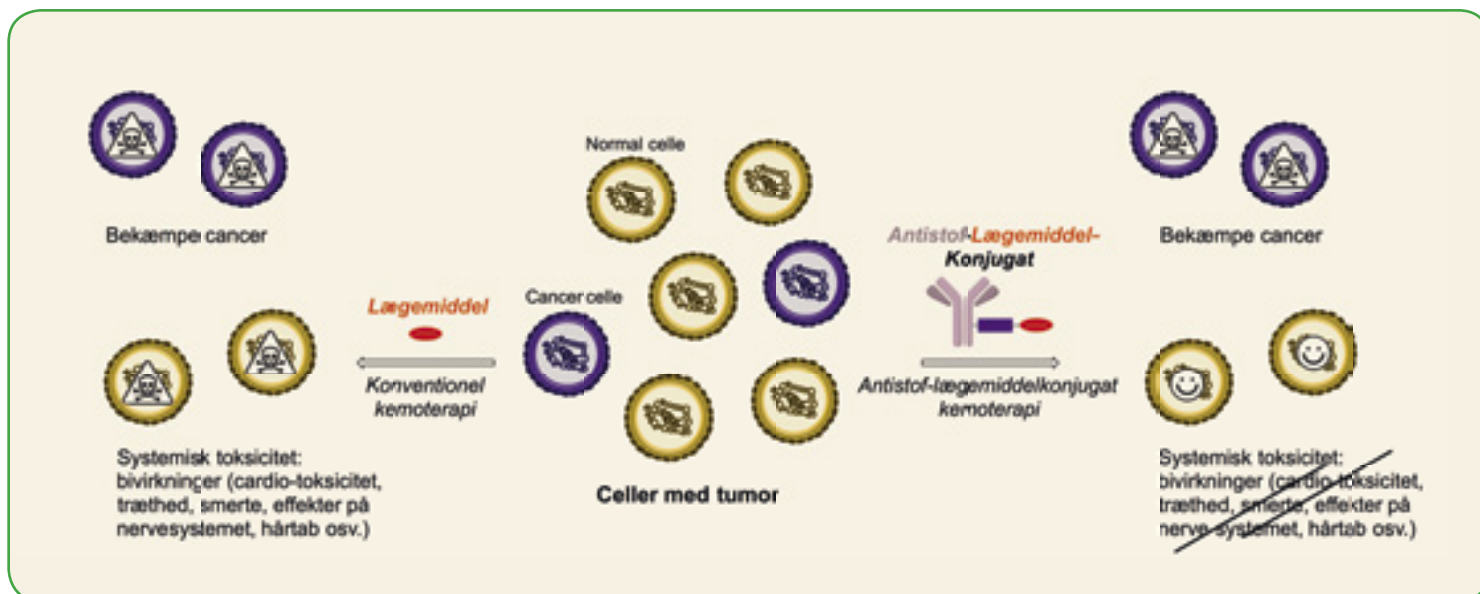
Af

KATRINE QVORTRUP

SENIOR RESEARCH
SCIENTIST, PH.D.
INSTITUT FOR KEMI,
DANMARKS TEKNISKE
UNIVERSITET

MODTAGET STØTTE TIL
CARLSBERGFONDETS INTER-
NATIONALISERINGSSTIPENDIER:
*DESIGN AND SYNTHESIS OF
NEW WARHEADS AND LINKERS
FOR ANTIBODY-DRUG
CONJUGATES.*

Antistof-lægemiddelkonjugater (Antibody-Drug Conjugates, forkortet ADC'er) er en ny klasse af terapeutiske midler, der kombinerer monoklonale antistoffers målsøgende evne med små molekulære lægemidler. Kombinationen af et antistof rettet mod et cancer-specifikt antigen med et potent cytotoxin er særdeles lovende som en ny type målrettet cancerterapi, fordi antistofferne sikrer, at lægemidlet kun rammer cancerceller og ikke raske celler. På grund af deres unikke natur som hybrider af en biologisk agent (antistof) og et kemisk stof (lægemiddel) er ADC'er imidlertid udfordrende at udvikle. I det beskrevne forskningsprojekt foreslår vi både hidtil ukendte linker-teknologier og nye site-specifikke antistofkonjugationsstrategier. Resultatet er ADC'er med øget stabilitet, effektivitet og sikkerhed.



Fremtiden for cancerbehandling?

Cancerbehandling i form af kemoterapi handler i meget kort form om at slå kræftceller ihjel uden at skade sunde celler. Dilemmaet er, at behandlingen skal balancere på en knivsæg mellem at være giftig nok til at bekæmpe kræften og samtidig ikke være så giftig, at det går for meget ud over kroppens raske celler. En løsning på dette dilemma er, at medicinen målrettes kræftvævet, så den kun rammer de syge celler og ikke de raske. Her kan de såkaldte antistof-lægemiddelkonjugater (ADC'er) gøre en forskel. ADC'er er produkter, der populært sagt guider lægemidlet hen til de syge celler uden at ramme de raske. Herved undgår man den dosis-begrænsende toksicitet af kemoterapi, som forekommer som et resultat af dens virkning på normale celler.¹ Vores forskning sigter mod at udvikle nye ADC'er til brug ved såkaldt 'guidet' ('målsøgende') kræftbehandling.

Synergistisk behandlingsmetode: Effektiv og skånsom behandling

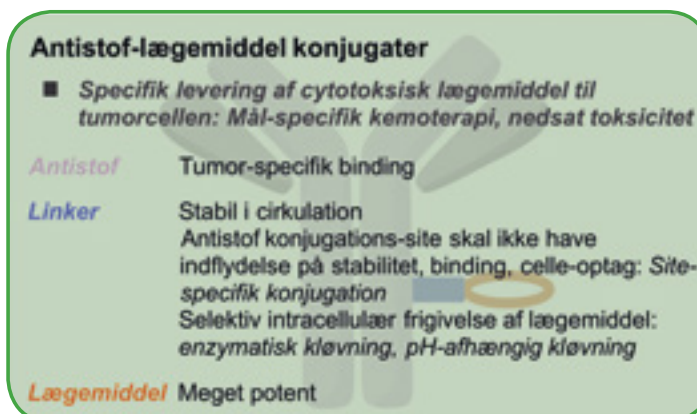
Hvad er "ADC'er"? I forbindelse med fremstilling og udvikling af nye terapeutiske produkter er man for nylig blevet opmærksom på et nyt centralt behandlingsprincip, hvor man kombinerer to forskellige klasser af kemiske eller biologiske agenter i en enkelt enhed. Ved at bringe to forskellige agenter sammen opnår man muligheden for en synergistisk effekt.² Princippet er, at én af komponenterne virker som en guidende (målsøgende) agent, dvs. et stof, der guider lægemidlet hen til det relevante biologiske system (target), sådan at den anden interagerer med det ønskede biologiske system uden at komme

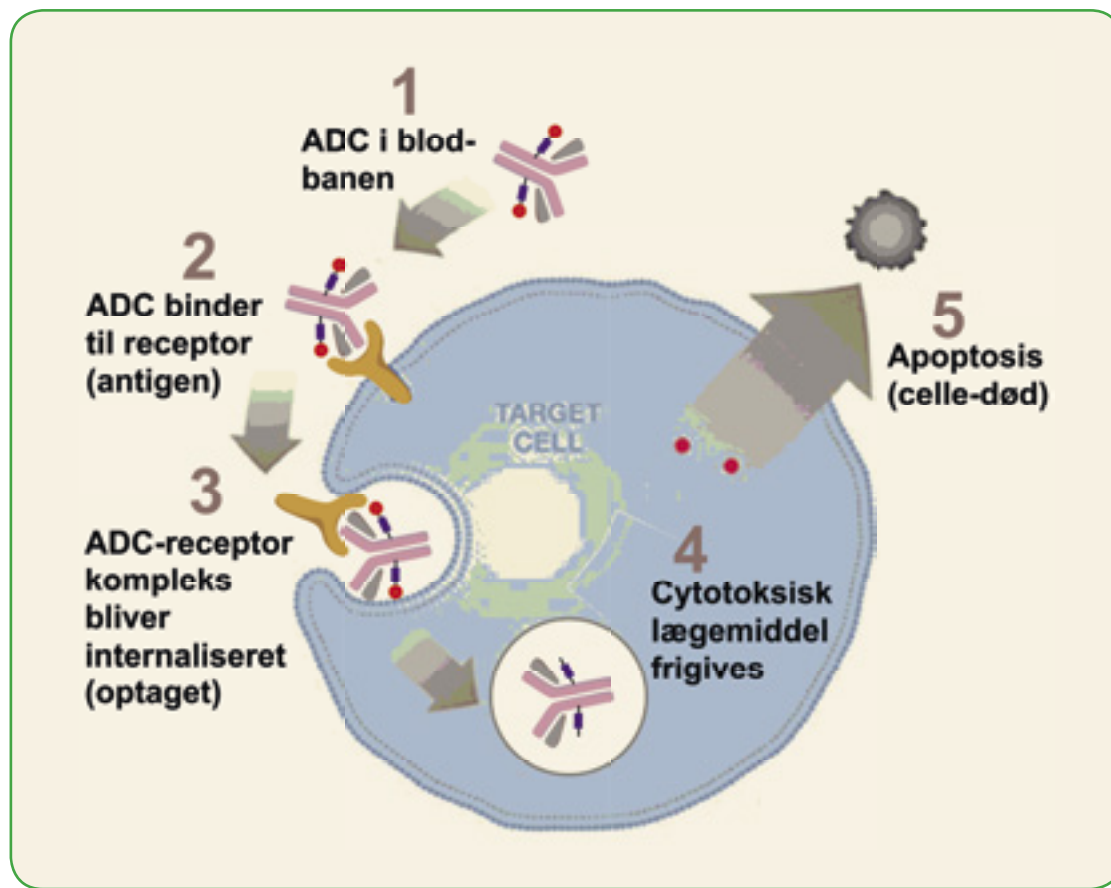
i forbindelse med andre biologiske systemer. Et af de førende områder inden for synergistiske behandlingsmetoder er antistof-lægemiddelkonjugater (ADC'er).^{1,3-5}

Antistof-lægemiddelkonjugater

ADC'er består af tre dele: et monoklonalt antistof, det bioaktive (f.eks. cytotoxisk) stof og en strukturel komponent (linker), som binder de to enheder sammen. Antistoffet vælges eller konstrueres til at binde til et tumorcelle-specifikt antigen på overfladen af cancercellen. Således 'guider' antistoffet ADC'et selektivt hen til cancercellerne. Ved binding af antistoffet til cancercellens antigen vil der ske en internalisering af ADC'et, hvorefter det cytotoxiske lægemiddel vil blive frigivet fra antistoffet, så det kan udføre sin celledræbende funktion.^{2,5} Frigivelsen af lægemidlet sker som følge af en nedbrydning/kløvning af linker-komponenten.

Figur 1
Antistof-lægemiddelkonjugater guider lægemidlet hen til de syge celler uden at ramme de raske celler.





Figur 2
Illustration af virkningen
af antistof-lægemiddel-
konjugater.

“
**Antistof-lægemiddel-
konjugater (ADC'er) er en
klasse af terapeutiske midler,
der kombinerer monoclonale
antistoffers målsøgende
evne med små molekulære
lægemidler.**
”

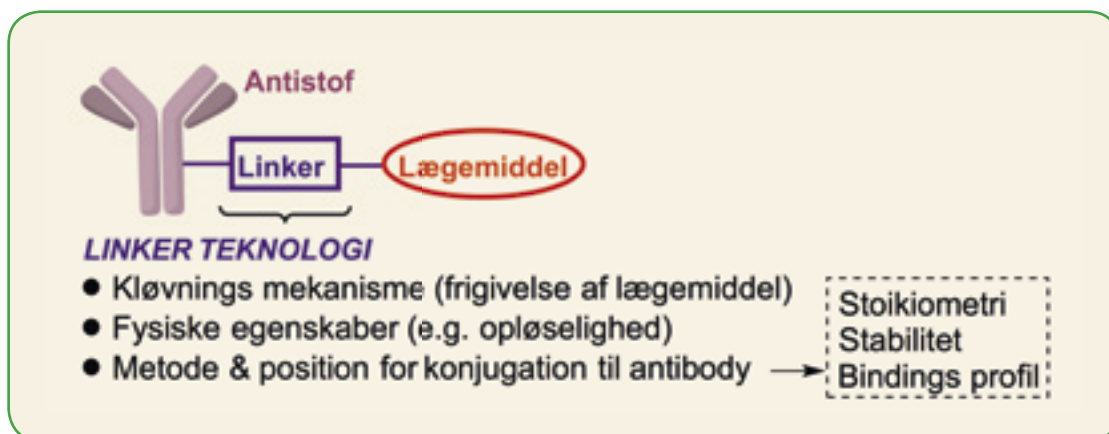
Vores forskning er rettet mod at videreudvikle et centralt område inden for ADC-kemoterapeutika: *Linker-teknologien*. Der er to aspekter af 'linker-teknologi': 1. Den kemiske karakter (og dermed egenskab) af linkeren ("linker-struktur") og 2. Den kemiske metode anvendt til konjugation af linker til antistof ("antistof-konjugation"). Begge aspekter er afgørende for udformningen af succesfulde synergetiske terapeutiske metoder; faktisk er linker-teknologien kendt for at have stor indvirkning på både ADC-effektivitet, -specificitet og -toksicitet. Vi arbejder med at udvikle begge de centrale aspekter af linker-teknologi.

Antistofkonjugation

Antistoffer er en del af kroppens naturlige immunforsvar, men nu udnyttes antistoffer i stigende udstrækning som lægemidler og til diagnosticering af sygdomme. I begge tilfælde udnytter man, at antistoffer kun binder sig til ét bestemt mål-molekyle, som kaldes for antigenet. Antistoffer er store proteiner, der er opbygget af lange kæder af aminosyrer. I dag foregår konjugation af lægemidler til antistoffer typisk ved en reaktion med funktionelle grupper af naturligt forekommende amino-

syrer i antistoffet. Der er en uundgåelig mangel på raffinering ved disse 'traditionelle' konjugationsmetoder, idet de er 'pseudo-tilfældige': Et humant antistof indeholder mange kopier af hver enkelt aminosyre, og i teorien vil man modificere alle af den tilsigtede aminosyre i antistoffet. Derfor vil antistof-konjugater produceret ved disse non-selektive metoder være meget heterogene med hensyn til både antal af molekyler, som inkorporeres, og molekylernes placering på antistoffet. De forskellige positions-isomerer kan potentielt have forskellig bioaktivitet, farmakokinetik, fordeling, sikkerhed og stabilitetsprofiler, hvilket naturligvis ikke er ideelt.

I den aktuelle forskning vil vi udvikle bioortogonale metoder til syntese af 'site-specifikke' (positions-specifikke) ADC'er, dvs. hvor bindingsstedet for lægemidlet til antistoffet er defineret. Vi vil i samarbejde med GlaxoSmithKline designe og producere ADC'er, som inkorporerer hidtil ukendte modificerede aminosyrer, der tillader selektiv funktionalisering under anvendelse af milde kemiske metoder. 'Site-specifik' konjugation forventes at resultere i mere konsistente antistof-konjugater med øget stabilitet, effektivitet og sikkerhed.



Figur 3
Generel opbygning af et ADC.
Forskellige nøglespekter,
som vi vil undersøge og udvikle
i den beskrevne forskning,
er fremhævet.

Linkerstruktur

Det er vores hensigt at arbejde med en type af linkere, som kaldes 'kløvbare' linkere. Kløvbare linkere afhænger af processer, som foregår inde i cellen til frigivelse af lægemidlet. Anvendelsen af disse linkere har dog hidtil være begrænset af faktorer så som lav stabilitet (for tidlig frigivelse af lægemiddel), manglende frigivelse af lægemiddel efter celleoptag, lav opløselighed af antibody-linker-lægemedel-konjugatet, etc. Dette er sandsynligvis en konsekvens af, at denne videnskab ofte bliver gennemført af ikke-kemikere, og der derfor mangler en forståelse for og anvendelse af den bedste kemiske metode.

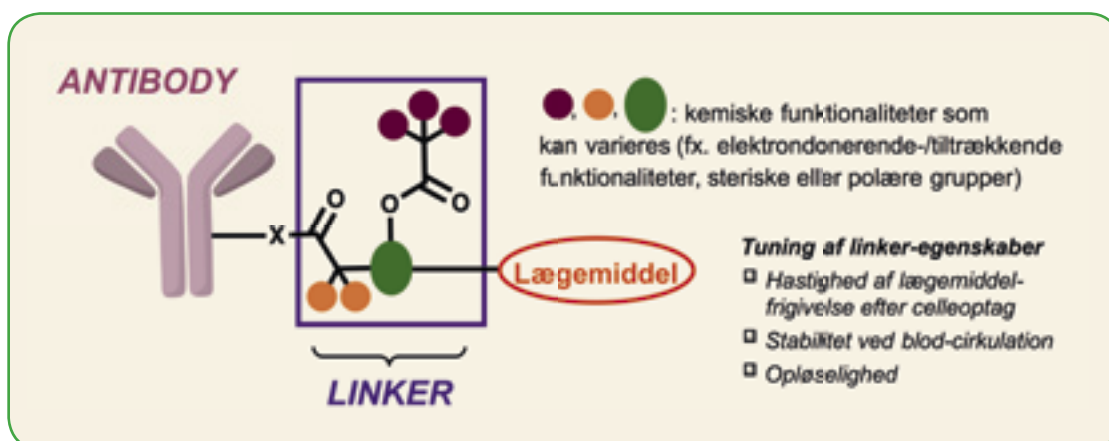
I det pågående projekt vi vil endvidere udvikle og undersøge en bred række af kløvbare linkere. Vi vil udnytte differentierede egenskaber mellem de ekstracellulære og intracellulære miljøer (lav intracellulær pH, høj intracellulær enzymatisk aktivitet) til at sikre, at lægemiddel først frigives efter antigen-specifik antistof-medieret internalisering af ADC i tumorceller. Der vil være fokus på et linkerdesign, som giver stor frihed for en kemisk 'tuning'

af linkerens egenskaber. Ved påsætning af elektron-donerende/-accepterende funktionaliteter og/eller steriske grupper er det muligt at modificere linkerens egenskaber, herunder dens kemiske eller enzymatiske labilitet, stabilitet og opløselighed.

Vores forskning sigter mod at udvikle nye ADC'er til brug for 'mål-specifik' kræftbehandling. Alle nye ADC'er produceret i projektperioden vil kontinuerligt blive evalueret som kemoterapeutika i samarbejde med GlaxoSmithKline. Vi vil identificere de mest lovende ADC-kandidater (hits), som vil blive anvendt ved yderligere såkaldt 'hit til lead'-optimering. Vi forventer, at vi herigennem kan udvikle nye anticancerlægemiddelkandidater.

Referencer

- 1 Ducry, L.; Stump, B. *Bioconjugate Chem.* 2010, 21, 5.
- 2 Nicolaou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 9128.
- 3 Chari, R.V.J. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 3796.
- 4 Flygare, J.A. *et al. Chem. Biol. Drug. Des.* 2013, 81, 113.
- 5 Kitson, S.L. *et al.* 'Antibody-Drug Conjugates (ADCs) - Biotherapeutic bullets' *Chimica Oggi-Chemistry Today*, July/August 2013, 31(4).



Figur 4
Kemisk tuning af
linkeregenskaber.

“
ADC'er
er yderst lovende
som anticancerlægemidler,
da de potentielt tilbyder
en specifik levering af det
cytotoxiske lægemiddel til
tumorcellen (mål-specifik
terapi), hvorved man undgår
den dosis-begrænsende
toksicitet af kemoterapi,
som forekommer som
et resultat af dens
virkning på
normale
celler.
”