



Bayer-Forscher bauen maßgeschneiderte Eiweißmoleküle für den Einsatz gegen gefährliche Krankheiten

Auf dem Weg zu **Topkandidaten**

Biologika sind eine Medikamentengruppe mit ganz speziellen Eigenschaften. Sie basieren auf körpereigenen Eiweißen und können unter anderem das Immunsystem des Menschen im Kampf gegen Krankheiten wie Krebs oder Multiple Sklerose stärken. Mittels Hochdurchsatz-Technologien optimieren Forscher von Bayer HealthCare die Molekülstruktur dieser sogenannten therapeutischen Proteine – bis diese alle gewünschten Eigenschaften aufweisen.

Sie sind moderne Goldgräber: Pharmazeuten, Biotechnologen und Chemiker, die wertvolle Nuggets in Form neuer Medikamente suchen. Bis sie einen potenziellen Wirkstoff kreiert haben, klopfen sie Myriaden von Kandidaten ab. Dr. Wayne Coco, Leiter des Bereichs Biologics Research Cologne/Wuppertal bei der Bayer-HealthCare-Division Bayer Schering Pharma ist einer von ihnen: Zusammen mit einem Team aus Spezialisten sichtet er Substanzen, die das Zeug haben, ein Topkandidat unter

den Medikamenten zu werden. „Wir suchen geeignete Wirkstoffkandidaten aus bestimmten Proteinfamilien und trimmen sie auf ganz spezifische Aufgaben“, erklärt Coco.

Die Bayer-Forscher suchen sogenannte Biologika. Zu dieser Klasse gehören Antikörper und andere therapeutische Proteine. Die Stoffe sind so etwas wie optimierte Versionen körpereigener Substanzen. Sie greifen zum Beispiel in das Immungeschehen ein und wirken ganz präzise auf den

Krankheitsprozess. Experten stufen Medikamente dieser Substanzklasse als das am schnellsten wachsende Marktsegment in der Pharmaindustrie ein. „Antikörper sind wichtige Abwehrmoleküle des menschlichen Organismus. Sie gehen quasi wie eine körpereigene Polizei gegen Eindringlinge vor“, erklärt Dr. Beate Müller-Tiemann, Leiterin Protein Biochemistry bei Biologics Research in Wuppertal. Für Patienten mit Krankheiten wie Multiple Sklerose oder Krebs sind sie oft die Hoffnungsträger. Jedes



Schatzsucher: Alexander Korseska und Nina Habrich (Foto li., v. li.) testen mittels Roboter pro Tag bis zu 80.000 Proteinvarianten, die Dr. Wayne Coco (o.) als Basis für neue Medikamente nutzen könnte.

Hoffnungsträger: Bei der Suche nach neuen biologisch-pharmazeutischen Wirkstoffen setzen Bayer-Forscher wie Dr. Carsten Baeumchen auf moderne Screening-Technologie und schöpfen aus einem riesigen Reservoir an meist menschlichen Eiweißmolekülen.

Eiweißmolekül greift nur an einem ganz speziellen Zielort an, einem „Target“. Es attackiert beispielsweise bei einem Patienten nur die Rezeptoren der Krebszellen, aber nicht das gesunde Gewebe. „Manche töten krankheitserregende Zellen direkt ab, andere fangen die in der Blutbahn frei schwimmenden Wachstumsfaktoren ein, die Krebszellen fürs Überleben benötigen“, so Müller-Tiemann. „Die Fähigkeit von Antikörpern, spezifisch an Antigene auf zum Beispiel Tumorzellen zu binden, macht sie für die Tumorforschung so interessant“, ergänzt Dr. Heiner Apeler, Leiter Molecular & Antibody Biology bei Biologics Research in Köln.

Darüber hinaus nutzen die Biologika-Forscher von Bayer Antikörper auch als zielgerichtete Träger für Zellgifte, sogenannte Immunkonjugate. „Diese Chemotherapeutika werden durch den Antikörper gezielt im Tumor abgegeben, wodurch Nebenwirkungen während der Chemotherapie reduziert werden – das stellt einen enormen medizinischen Bedarf in der Krebstherapie dar“, so Müller-Tiemann. Derzeit werden neue Immunkonjugate für die Behandlung der häufigsten Krebsarten wie Brust- oder Lungenkrebs in den Laboren der Bayer-Biologika-Forscher entwickelt. „Zudem vereinigen wir bei der Entwicklung neuer Immunkonjugate optimal zwei Kernkompetenzen von Bayer Schering Pharma: klassische Medizinalchemie für die Chemotherapeutika und Protein Engineering für

die Antikörper als hochselektive Binder und Träger“, erklärt die Biochemikerin. Mit mehreren ihrer Talente von therapeutischen Antikörpern haben sich die Bayer-Wissenschaftler bereits auf den Weg in die klinische Prüfung gemacht.

Riesige Gen-Bibliotheken zur Protein-Optimierung

Doch bevor sie soweit sind, durchlaufen die Proteine einen Optimierungsprozess – die Technologie dazu ist das sogenannte Protein-Engineering. Denn: „Antikörper und andere natürlich vorkommende Eiweißmoleküle wirken meist nicht genau so, wie wir das für eine spezielle Aufgabe benötigen“, erklärt Molekularbiologe Coco. Die Bayer-Forscher greifen deshalb gezielt in den Bauplan eines Proteins ein und verändern damit seine Struktur. „Täglich testen wir in unserem Labor etwa 80.000 verschiedene Varianten eines zu optimierenden Proteins“, so Coco. Möglich macht dies zum einen das vollautomatische, robotergestützte Hochdurchsatz-Verfahren. Zum anderen stützen sich die Forscher auch auf eine patentierte Protein-Engineering-Plattform. Damit lassen sich auch ganze Gen-Bibliotheken herstellen, die mittels Hochdurchsatz-Screening und spezieller Assay-Systeme getestet werden können. Hierum kümmern sich bei Biologics Research in Köln hauptsächlich die Abteilungsleiter Dr. Ulrich Haupts und Oliver Hesse.

Die Basis für die Protein-Engineering-Plattform stammt von der Kölner Firma Direvo Biotech AG. Seit April 2009 gehört das Unternehmen zu Bayer Schering Pharma und wurde mit dem vorhandenen Biologika-Bereich in Wuppertal fusioniert. „Gemeinsam können wir jetzt noch effektiver die Forschung für biopharmazeutische Produkte vorantreiben. Der Bereich der Biologika-Forschung ist eine der tragenden Säulen für Bayer Schering Pharma“, sagt Dr. Clive Wood, Leiter Global Biologics bei Bayer Schering Pharma.

Die Protein-Engineering-Plattform beschleunigt neben der Durchmusterung auch die Messung mit einem patentierten Laserverfahren sowie die Optimierung und Auswahl von Erfolg versprechenden Kandidaten. Derzeit testen die Bayer-Forscher von Global Biologics zahlreiche Topvarianten aus ihren nun kombinierten Forschungsprogrammen. Und sie wünschen sich nichts sehnlicher, als dass sich eines ihrer optimierten Proteine als Goldschatz erweist und in die Entwicklung gehen kann.

➔ www.krebsinformationsdienst.de/themen/behandlung/monoklonale-antikoeper.php
Das Deutsche Krebsforschungszentrum beantwortet zahlreiche Fragen zu monoklonalen Antikörpern.