



Neue Alzheimer-Therapien im Fokus der Pharmaindustrie

28.11.08 **Da derzeit nur die Symptome der Krankheit behandelt werden können, sind neue Ansätze zur Therapie von Alzheimer heißbegehrt. Das demonstriert der Multimillionenvertrag der Wiener Affiris AG mit GlaxoSmithKline. Die erste Kausal-Therapie präsentierte indes die Probiodrug AG.**

Wohl nur die wenigsten Ideen, die auf einen Bierdeckel gezeichnet werden, erweisen sich später auch als tragfähig. Auch Walter Schmidt hatte im Herbst des Jahres 2003 noch Zweifel, dass sich sein Ansatz für einen Alzheimer-Impfstoff, den er bei einem Feierabendbier tatsächlich auf einem Filz skizziert hatte, umsetzen lässt: „Als wir uns den damals gescheiterten Phase II-Versuch von Elan ansahen, war uns sofort klar, wie das Epitop verändert werden muss, damit es keine autoreaktive T-Zellantwort gibt. Außerdem muss die B-Zell-Antwort spezifisch auf das Amyloid-beta-Protein ausgerichtet sein. Wir dachten allerdings, das macht doch schon jeder.“ Die nachfolgende Recherche ergab allerdings ein anderes Ergebnis: Schmidt war der einzige. Noch im November 2003 gründete er zusammen mit dem heutigen Wissenschaftsvorstand die Affiris GmbH in Wien. Bereits zum Ende des Jahres tauschte er seinen damaligen Job im Business Development bei der ebenfalls von ihm mitgegründeten Intercell AG gegen den Chefessel seiner jungen Affiris. Seit vergangener Woche sitzt der Geschäftsführer dort noch etwas komfortabler: Der weltweit zweitgrößte Pharmakonzern GlaxoSmithKline unterzeichnete einen Kooperationsvertrag für einen von Affiris entwickelten Alzheimer-Impfstoff. Die Briten sind bereit, dafür maximal 430 Mio. Euro zu bezahlen.

Schmales Budget – hoher Ertrag

Affiris schaffte es bemerkenswerterweise mit einem äußerst schmalen Budget, sich einen Namen in einer hartumkämpften Blockbusterindikation wie Alzheimer zu machen – und sich im Rennen mit übermächtigen Riesen wie Novartis, Elan, Wyeth, Merck & Co. zu halten. Ende 2005 sprach Schmidt im Rahmen eines „Elevator Pitches“ beim Beteiligungsunternehmen MIG AG vor. „Er hat uns mit einem fundierten Vortrag beeindruckt und vor allem eine klare Investitionsperspektive aufgezeigt“, so Michael Motschmann, Geschäftsführer des Investors, der kurze Zeit später 8,5 Mio. Euro zusagte. Bis auf eine 3 Mio. Euro Brückenfinanzierung im September – ebenfalls von MIG gestemmt – ist dies die einzige Finanzierungsrunde für Affiris geblieben. „Das Konzept ist sehr gut aufgegangen“, bestätigt Motschmann. Seit ihrer Gründung benötigte Affiris damit nur rund 11,5 Mio. Euro Wagniskapital. Allein als „Signing fee“ aus dem Vertrag mit GSK Biologicals fließen jetzt – nur zwei Jahre nach der ersten VC-Runde – 22,5 Mio. Euro und das in bar. Im kommenden Jahr könnte ein weiterer zweistelliger Millionenbetrag anfallen, wenn die erste klinische Studie für den Alzheimer-Impfstoff AD01 abgeschlossen ist. Für Mitgründer und CEO Walter Schmidt ist der gesamte Vertrag ein Grund zur Freude: „Jetzt ist Zahlag.“ Viel mehr als das Geld zählt für den gebürtigen Deutschen aber das „Industriegütesiegel“, das Affiris mit dem großen Deal erhält. „Damit heben wir uns aus dem großen Ozean der präklinischen Biotech-Firmen ab und erscheinen auf der Landkarte von Big Pharma als Unternehmen in der Klinik.“ Investor Motschmann bestätigt: „Vor allem in einer so großen Indikation ist ein starker Pharmapartner wichtig für ein junges Biotech-Unternehmen. An der Seite von GlaxoSmithKline holt Affiris wichtiges Know-how in die Firma. Das ist eine entscheidende Voraussetzung für weiteres Wachstum.“ Passend zu der Aussage seines Investors gibt Affiris-Chef Schmidt ambitionierte Ziele aus: „Actelion ist ein schönes Vorbild.“ Er kann es sich leisten, groß zu denken, denn die Mehrheit an Affiris hält er selbst zusammen mit Mitgründer Frank Mattner, heute wissenschaftlicher Vorstand des Unternehmens. Kein VC-Investor kann das Team zu einem frühen Verkauf treiben. „Damit kann man uns momentan nicht locken“, so Schmidt.

Gründer halten die Mehrheit

Größter Einzelaktionär mit 45% sind derzeit die MIG-Fonds als bisher einziger VC-Investor, hinzu kommen noch kleinere Anteile von CFO Richard Westmoreland sowie Business Angel Max Birnstiel, der bei der Gründung investierte. „Die Mehrheit ermöglicht es uns, flexibler und schneller entscheiden zu können. Wir sind keine bezahlten Legionäre“, so Schmidt zu seiner Motivation. So trägt auch der GSK-Deal individuelle Züge: Das Affiris-Management sprach mit mehreren Pharmapartnern, die offenbar auch Interesse zeigten, zumeist aber die Phase I-Daten für AD01 abwarten wollten. Einzig GSK war bereit, jetzt schon einzusteigen. „Das Vertrauen war da“, so der CEO. Daher stiegen Schmidt & Co nur mit GSK in den Verhandlungsring, die übliche Auktion der Pharmarechte fiel aus.

Konformationsspezifische Impfung

Affiris entwickelt mit AD01 und AD02 zwei verschiedene Peptide als Impfstoff zur Therapie der Alzheimerschen Erkrankung. Sie sollen das Immunsystem ausschließlich gegen die pathogene Variante des Amyloid-beta-Proteins in Stellung bringen, das für die schädlichen Plaques in den erkrankten Gehirnen verantwortlich ist. Das Eiweiß in seiner natürlichen Form bleibt verschont. Nebenwirkungen durch einen fehlgeleiteten Angriff auf das natürliche Amyloid Precursor-Protein sollen vermieden werden. In der ersten klinischen Studie mit AD01, deren Patienten bereits alle geimpft sind, kam es bisher zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen – ein gutes Zeichen. Die zweite Studie soll im ersten Halbjahr 2009 ebenfalls beendet sein. Sollten die ersten beiden Impfstoffe scheitern, hat Affiris mit einem N-terminal verkürzten Peptid auch noch einen dritten Pfeil im Köcher. Während die Rechte an allen drei Alzheimer-Impfstoffkandidaten nun bei GSK liegen, gibt die Affitome Epitop-Bibliothek aber auch noch immunogene Peptidsequenzen zur Therapie weiterer Volkskrankheiten her. An insgesamt sieben forscht Affiris, mit Alzheimer, Arteriosklerose, Parkinson sind aber nur drei weitere Blockbusterindikationen bekannt. „Warum sollten wir andere auf gute Ideen bringen“, fragt Schmidt augenzwinkernd. Gegenüber Antikörper-Therapien bieten Peptid-Impfstoffe den Vorteil, nur geringe Produktionskosten zu verursachen und in vergleichbar geringen Dosen verabreicht zu werden. „Der Kostenfaktor ist ebenfalls ein Argument für unsere Technologie“, so der ehemalige Doktorand am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin

für unsere Technologien", so der ehemalige Doktorand am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen.

Heißumkämpfer Markt

Angesichts eines wachsenden Marktes für Alzheimer-Therapien, dem der britische Marktspezialist Datamonitor eine Verfünfachung von derzeit 2,3 Mrd US-\$ auf 10 Mrd US-\$ bis 2018 prognostiziert, scheint Glaxos Motiv für das Lizenzgeschäft klar. Die vielversprechende Marktnische soll nicht zu spät besetzt werden. „Gerade der Markt für potentielle Alzheimer-Impfstoffe ist heißumkämpft“, so Datamonitor-Analyst Dr. Terence Mc Manus gegenüber |transkript. „Derzeit testen allein die drei Großunternehmen Pfizer (PF4360365), Eli Lilly (LY2062430) und Wyeth (ACC001) proprietäre Impfstoffe in Phase II.“ Gemeinsames Ziel: die Auflösung der aus dem Amyloid-beta-Peptid aufgebauten Alzheimer-Plaques. Mit ACC001 und dem humanisierten Ab-Antikörper Bapineuzumab (Phase III) haben Wyeth und Elan sogar gleich zwei passive Vakzine in Entwicklung, nachdem die aktive Immunisierung in Phase II-Studien bei 6% der Patienten zu Hirnhautentzündungen führte.

Neue Behandlungsstrategien

Die hohe Markterwartung gründet sich laut DataMonitor auf verschiedene Entwicklungen. „Die Baby-Boom-Generation wird älter“, so Mc Manus, „und die Therapieansätze ändern sich.“ Nach Simulationsrechnungen der Weltgesundheitsorganisation soll sich die Zahl der Alzheimer-Patienten weltweit bis 2050 auf mehr als 106 Mio. verüfacht haben. Zugleich spiegelt die Arzneimittelpipeline verschiedene Glaubensrichtungen hinsichtlich des bis heute nicht molekular aufgeklärten Alzheimer-Pathomechanismus wider.

Die derzeit zugelassenen Alzheimer-Arzneien Donezepil (Pfizer), Rivastigmin (Novartis), Galantamin (Shire/Janssen-Cilag) und Memantine (Merz Pharma/Forest) können die Krankheit nicht aufhalten“, weiß Mc Manus. Bis auf Memantine handelt es sich um Hemmstoffe des Enzyms Acetylcholinesterase. Diese sollen die Leistungsschwächung des Gehirns durch den Verlust Acetylcholin-produzierender Nervenzellen kompensieren. Auch der von der deutschen Merz Pharma entwickelte Wirkstoff Memantine setzt an Alzheimersymptomen an – der nichtkompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonist blockiert die nervenschädigende Wirkung des Neurotransmitters Glutamat, der massiv freigesetzt wird, wenn die Neuronen der Alzheimerkranken absterben.

Neben derzeit acht symptomatischen Wirkstoffen in Phase II und III hält derzeit eine neue Generation von Arzneimitteln Einzug in die Phase II- und III-Prüfungen. Der von den sogenannten „BAP“-tisten vertretene Behandlungsansatz zielt darauf ab, die Bildung der unlöslichen Alzheimer-Plaques zu verhindern, die durch Sekretasen katalysierte Spaltung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) in verschieden stark zusammenklumpende Beta-Amyloid-Peptide (BAP) entstehen. Die sogenannten „Tau“-isten wollen die Bildung intrazellulärer Neurofibrillen aus dem hyperphosphorylierten Protein Tau unterbinden. „Die meisten Phase III-Wirkstoffe zielen derzeit auf das Beta-Amyloid-Peptid ab“, stellt McManus klar. „so etwa der von Baxter entwickelte Immunglobulincocktail Gammagard, oder Lilly's g-Sekretase-Inhibitor LY450139.“ Auch die meisten Phase II-Wirkstoffe sollen die Aggregation des Beta-Amyloid-Peptids unterbinden oder rückgängig machen. Laut dem Datamonitor-Analysten werden es mehrere dieser Wirkstoffe an den Markt schaffen.

Probiodrug meldet: kausale Alzheimertherapie in Sichtweite

Optimistisch in die Zukunft blickt auch Prof. Dr. Hans-Ulrich Demuth: „Wir haben den Schneeball gefunden, der die Lawine ins Rollen bringt“, freut sich der CSO der Biotech-Firma Probiodrug gegenüber |transkript. Ende September präsentierte das Hallenser Unternehmen in Nature Medicine (doi:10.1038/nm.1872) ein grundlegend neues Behandlungskonzept, das Demuth „die erste an den Ursachen ansetzende Alzheimertherapie“ nennt. Ziel des von Probiodrug entwickelten präklinischen oralen Wirkstoffkandidaten ist das Enzym Glutaminyl-Cyclase (QC). Das Enzym zyklisiert das mit einer besonders schlechten Alzheimer-Prognose assoziierte b-Amyloid-Protein-42 N-terminal zu Pyroglutamat – es entstehen dadurch sogenannte pyroGlu(pE)Ab3-Peptide, die 200fach aggregationsfreudiger und 10fach stabiler sind als die Ab-Peptide. „Alzheimer beginnt intrazellulär schon Jahre, bevor Plaques sichtbar werden“, erklärt Demuth, der Probiodrugs nanomolare Glutaminyl-Cyclase-Inhibitoren gerne mit einem Big Pharma-Partner weiterentwickeln würde. „pEAb3-42-Peptide wirken wie Kristallisationskeime für die Ab-Aggregation.“ In Cortexschnitten Alzheimerkranker war die Glutaminyl-Cyclase überexprimiert und korrelierte mit dem Vorhandensein des pEAb3-42-Peptids (vgl. Abb.). QC-Inhibitoren wie PBD150 reduzierten in zwei Tiermodellen die Konzentration des Peptids um bis zu 65% und hemmten damit das in den transgenen Tieren abgelagerte Gesamt-Ab (µg/g) um bis zu 80%. Zudem bremste der Inhibitor die Plaque-assoziierte Entzündung (Glios) und verbesserte die Lern- und Gedächtnisleistungen der Tiere.

[Zurück zu: |transkript](#)