

Antikörperkonjugate

Antikörperkonjugate der neuesten Generation

Programm / Ausschreibung	Life Sciences 24/26, Life Sciences 24/26, LIFE: Life Science Ausschreibung 2025	Status	abgeschlossen
Projektstart	14.02.2025	Projektende	13.02.2026
Zeitraum	2025 - 2026	Projektlaufzeit	13 Monate
Keywords	Antibody-Drug-Conjugates, Synthetic biology		

Projektbeschreibung

Das eingereichte Projekt von VALANX Biotech zielt darauf ab, die Entwicklung und Optimierung von Antibody-Drug-Conjugates (ADCs) voranzutreiben. ADCs, bestehend aus einem Antikörper, einer toxischen Payload und einer Konjugationschemie, bieten vielversprechende Ansätze in der Krebstherapie. VALANX entwickelt eine Technologie zur ortsspezifischen Konjugation, die es erlaubt, die Payload gezielt an einer gewünschten Stelle des Antikörpers zu binden. Dies ermöglicht eine größere Variabilität in der ADC-Entwicklung und eine Optimierung hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit.

Das Projekt beinhaltet die Herstellung und Analyse von 25 verschiedenen ADC-Varianten eines Enhertu-Biosimilars. Dabei werden biophysikalische und biologische Eigenschaften der Varianten getestet und die besten drei in einem Rattenmodell mit Enhertu verglichen. Ziel ist es, überlegene ADC-Kandidaten zu identifizieren, die potenziell bessere therapeutische Fenster aufweisen. Die VALANX-Technologie nutzt Tetrazin-Click-Chemie, die eine deutlich schnellere Konjugationsreaktion ermöglicht und Prozesszeiten sowie Materialkosten reduziert.

Endberichtkurzfassung

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) gelten als eine der aufregendsten Klassen moderner Krebsmedikamente. Das Prinzip ist elegant: Ein präzise gegen Krebszellen gerichteter Antikörper trägt ein hochpotentes Zytostatikum als Fracht – das Payload. Der Antikörper findet die Krebszelle, bindet an ihre Oberfläche und wird internalisiert. Erst im Inneren der Zelle wird der Wirkstoff freigesetzt und tötet die Zelle ab. Gesundes Gewebe soll verschont bleiben.

In der klinischen Praxis ist das Bild komplizierter. Viele ADCs scheitern an einem grundlegenden Problem: Die Konjugation des Payloads an den Antikörper erfolgt bei konventionellen Methoden zufällig – an verschiedenen Stellen gleichzeitig, oft an der Oberfläche exponiert. Das Ergebnis sind heterogene Produkte mit erhöhter Hydrophobizität (Fettlöslichkeit), einer Eigenschaft, die ADC-Moleküle schneller aus dem Blut eliminiert, vorzeitig Payload freisetzt und Off-target-Toxizität erzeugt. Enhertu (DS-8201), das derzeit führende ADC am Markt, zeigt trotz beeindruckender Wirksamkeit erhebliche Nebenwirkungen – ein Hinweis darauf, wie viel Verbesserungspotenzial noch besteht.

Genau in diese Lücke stößt die VALANX GoldenSite™-Technologie.

Das Herzstück von GoldenSite™ ist eine präzise molekulare Strategie: Statt das Payload an der exponierten Oberfläche des Antikörpers zu befestigen, platziert VALANX es in einer natürlich vorkommenden Kavität – einer verborgenen Tasche im Fab-Bereich des Antikörpermoleküls. Das toxische Molekül liegt dort physisch abgeschirmt, geschützt vor dem Immunsystem des Patienten und vor ungewollten Wechselwirkungen mit Proteinen im Blutkreislauf.

Ermöglicht wird dies durch eine proprietäre Technologie: Die gezielte Integration nicht-natürlicher Aminosäuren an exakt definierten Positionen des Antikörpermoleküls. Diese synthetischen Aminosäuren tragen eine chemische Gruppe, die mittels hocheffizienter Click-Chemie in einer schnellen, sauberen Reaktion mit dem Payload verbunden

Von Februar 2025 bis Februar 2026 arbeitete das VALANX-Team in acht strukturierten Arbeitspaketen daran, die Überlegenheit der GoldenSite™-Technologie wissenschaftlich zu belegen und die operative Pipeline für die klinische Entwicklung aufzubauen. Die Förderung durch die FFG im Rahmen des Austrian Life Sciences Programme 2024 ermöglichte dabei eine Arbeitstiefe, die für ein junges Biotech-Unternehmen sonst kaum erreichbar wäre.

Im Zentrum des Projekts stand der direkte Vergleich von ADC-Varianten, die sich ausschließlich in der Konjugationsstelle des Payloads unterscheiden. Verwendet wurde Trastuzumab – der Antikörper hinter Herceptin – konjugiert mit dem Payload Exatecan. Zwei Hauptkandidaten standen im Fokus:

VLX-1 – der GoldenSite™-Kandidat: Konjugation in der versteckten Fab-Kavität

VLX-2 – der Kontrollkandidat: Konjugation an einer oberflächenexponierten Stelle

VLX-1 zeigte signifikante Tumorwachstumshemmung im Tierkrebsmodell. VLX-2 dagegen zeigte eine ähnliche Wirksamkeit wie der unkonjugierte Antikörper – das Payload war im Wesentlichen therapeutisch wirkungslos. Die PK-Daten lieferten die mechanistische Erklärung: In der VLX-2-Gruppe wurden bei frühen Zeitpunkten freie Payload-Konzentrationen im Plasma nachgewiesen – ein klares Zeichen für vorzeitige Payload-Freisetzung im Kreislauf, genau das klinische Sicherheitsproblem, das GoldenSite™ lösen soll. In der VLX-2-Gruppe lag die freie Payload-Konzentration in nahezu allen Proben unterhalb der Quantifizierungsgrenze.

Das FFG-Projekt lieferte den wissenschaftlichen Proof-of-Concept, auf dem VALANX die gesamte weitere klinische Entwicklung aufbaut. Der nächste Schritt ist die Übertragung der GoldenSite™-Technologie auf den klinischen Lead-Kandidaten VLX-ADC-001 – eine Ladiratuzumab-basierte ADC für metastasiertes triple-negatives Brustkarzinom (TNBC). TNBC ist einer der aggressivsten und schwierigsten zu behandelnden Krebstypen – mit einem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf.

Projektpartner

- VALANX Biotech GmbH