

HepaRegeniX – ein Start-up gibt Gas

Das 2016 gegründete Biotech-Unternehmen HepaRegeniX entwickelt Arzneien, die die Regeneration der geschädigten Leber reaktivieren. Bereits Mitte 2019 wollen die drei Gründer Prof. Dr. Lars Zender, Prof. Dr. Stefan Laufer und Dr. Wolfgang Albrecht die klinische Erprobung des ersten Arzneimittelkandidaten an Patienten starten.

Geld dazu ist da. Anfang 2017 erhielt die HepaRegeniX GmbH neun Millionen Euro in einer Serie-A-Finanzierung für die Entwicklung von Kinaseinhibitoren zur Behandlung akuter und chronischer Lebererkrankungen. Lead-Investor ist der Boehringer Ingelheim Venture Fund (BIVF), weitere Investoren sind Novo Seeds, der High-Tech Gründerfonds und coparion.

Das Unterfangen von HepaRegeniX ist ehrgeizig. Der Geschäftsführer Wolfgang Albrecht hält es gleichwohl für realistisch. Denn beim Start-up passt vieles: exzellente Forschung, industrielle Expertise, ein in die Tiefe gehendes Patent und ein geduldiger, weil kundiger Lead-Investor. Albrecht hält die Konstellation für einen Glücksfall. In der virtuellen HepaRegeniX GmbH sei die Synthese von akademischem, Pharma- und Investoren-Denken gelungen.

Ein Volltreffer steht am Anfang



Dr. Wolfgang Albrecht, Geschäftsführer der HepaRegeniX GmbH
© HepaRegeniX

HepaRegeniX' Vorgeschichte beginnt 2013. Lars Zender, Ärztlicher Direktor der Inneren Medizin VIII – Klinische Tumorbilologie an der Uni Tübingen und Leberexperte, macht eine bahnbrechende Entdeckung: Er entdeckt einen Schalter, mit dem in einer massiv geschädigten Leber die Regenerationsfähigkeit aktiviert wird. Validierungsexperimente an klassischen Mausmodellen mit akuter und chronischer Leberschädigung übertreffen alle Erwartungen. Wird der Schalter, die Kinase MKK4, auf bis zu 80 Prozent seiner Aktivität gedrosselt, hat dies einen "extrem positiven Effekt" auf die Regeneration des Organs. Dazu muss man wissen: Bis heute fehlt ein Medikament, das die Regeneration einer geschädigten Leber fördert.

Ascenion, der Technologietransferpartner der Medizinischen Hochschule Hannover und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung, wo Zender bis 2012 wirkte, hält die Erfindung für attraktiv. Der BIVF hält eine Firmengründung für aussichtsreich. Zender, der mit dem Tübinger Professor für Pharmazeutische Chemie Stefan Laufer eng zusammenarbeitet und mit diesem ein akademisches Drug Discovery Center (TUCAD2) gegründet hat, bräuchten für ihre Firmengründung eine Person mit industrieller Erfahrung in Drug Discovery und Arzneimittelentwicklung, schlägt BIVF vor.

Hier kommt Wolfgang Albrecht ins Spiel. Der langjährige Leiter der Chemischen Wirkstoffentwicklung bei Teva/ratiopharm arbeitet mit Stefan Laufer, den er aus seiner Zeit bei Merckle/ratiopharm kennt, seit vielen Jahren zusammen. Albrecht, der sich beruflich verändern will, weiß seit Herbst 2015 von Zenders und Laufers Plänen. Die drei einigen sich rasch. Albrecht erstellt den Geschäftsplan. Diesem stimmt der künftige Leadinvestor zu und schlägt ein Konzept für die Sicherung des Patents mit der Verwertungsgesellschaft vor.

Starkes und attraktives Patent

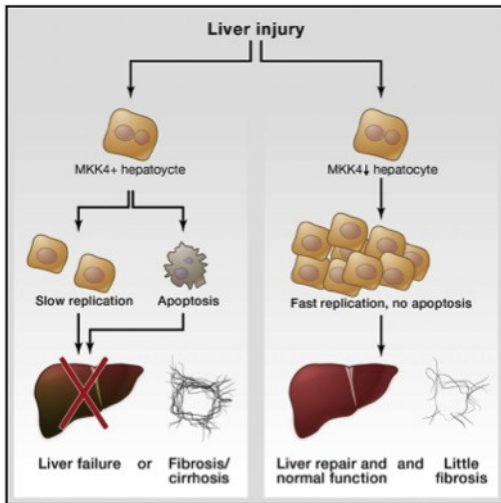
Die drei Firmengründer schließen mit Hilfe von BIVF einen Lizenzvertrag mit Ascenion, der für die neue Firma wie deren Investoren gleichermaßen attraktiv ist. Das Patent schützt die Verwendung von MKK4-Inhibitoren aller Arten zur Leberregeneration; es deckt die ganze Tiefe der Indikation ab, betont Albrecht. Das therapeutische Konzept von HepaRegeniX ist damit in den größten Märkten geschützt.

HepaRegeniX als virtuelle Pharmafirma führt alle experimentellen Arbeiten zur Entwicklung eines Medikaments bis zur frühen klinischen Phase (Ib oder II) durch. Die Firma stützt sich maßgeblich auf die Forschungscooperation mit der Medizinischen Uniklinik Tübingen (Arbeitsgruppe Zender) und der Uni Tübingen (Arbeitsgruppe Laufer). Laufers Team macht einen Teil der chemischen Arbeiten im Rahmen der Drug Discovery, Zenders Arbeitsgruppe die in vivo Pharmakologie. Den Rest erledigen externe Forschungsdienstleister unter Albrechts Regie. Der Vorteil einer virtuellen Firma wie HepaRegeniX ist, dass sie nicht

in Hardware und Labors investieren muss. Derzeit sind neben Albrecht lediglich zwei Wissenschaftler als Projektmanager angestellt.

Ein Lead-Molekül ist identifiziert und die im weiteren Verlauf des medizinisch-chemischen Entwicklungsprogramms erhobenen pharmakologischen und toxikologischen Daten sind vielversprechend, sodass bis zum zweiten Quartal 2018 ein klinischer Kandidat gefunden sein wird. Läuft alles nach Plan, startet Mitte 2019 die klinische Phase, wohl in Zenders Phase-I-Klinik. Zusätzlich startet HepaRegeniX im Herbst 2017 ein weiteres medizinisch-chemisches Entwicklungsprogramm mit dem Ziel, eine neue Wirkstoffklasse zu erschließen, mit der das Spektrum an möglichen Indikationen erweitert werden kann.

Start mit der Behandlung von akutem Leberversagen



Häufig verursacht eine beschädigte Leber eine eingeschränkte Replikationsfähigkeit der Leberzellen und Apoptose, was zu Leberversagen und Tod oder schwerer Fibrose führt. Wird MKK4 blockiert, beschleunigt dies die Vermehrung der Leberzellen sowie die Geweberegeneration, verhindert Apoptose und erlaubt die erfolgreiche Gewebeerneuerung.
© Willenbrink/Grompe, Cell, 2013

Klinisch erprobt werden soll die Substanz an Patienten mit akutem Leberversagen, an Patienten, die bereits eine durch Alkoholmissbrauch chronisch geschädigte Leber haben, rückfällig geworden sind und in die Gefahr eines totalen, letalen Leberversagens laufen. Diese eher selten vorkommende Indikation lasse sich mit austherapierten Krebspatienten vergleichen, erläutert Albrecht. An diesem Patientenkollektiv soll die Machbarkeit bewiesen werden. Dieser Ansatz ist hoch anspruchsvoll, wird aber vor allem deshalb favorisiert, weil es für diese Patienten bislang keine nachhaltig wirksame Therapie gibt. Ein strategischer Aspekt ist zudem, dass eine erfolgreiche Studie den Weg zu einer Marktzulassung erheblich verkürzen würde.

Dass HepaRegeniX (und seine Investoren) die Indikation auf chronische Lebererkrankungen erweitern könnten, streitet ihr Geschäftsführer gar nicht erst ab. Zunächst aber habe die Entwicklung eines präklinischen Kandidaten für die beschriebene seltene Indikation Vorrang. Das sei ein „Super-Startpunkt für die Indikationserweiterung“. Lassen sich die präklinischen Befunde verifizieren, sei das „ein Alleinstellungsmerkmal hinsichtlich des therapeutischen Potenzials“.

Es mag naheliegen, weil Zender den Regenerationsschalter mithilfe eines RNA-basierten Screenings entdeckt hat. Aber HepaRegeniX entwickelt niedermolekulare Wirkstoffkandidaten. Das hat mehrere Gründe. RNA-Moleküle sind zu groß, um in vorgeschädigte, fibrotische Lebern zu gelangen. Mit small molecules lasse sich außerdem eine 80-prozentige Hemmung der Kinase über den Dosierungszeitraum erreichen, was nach Datenlage für den therapeutischen Effekt ausreicht. Überdies, so Albrecht, sei die Titrierung der idealen Dosis mit kleinen Molekülen leichter.

Sollte HepaRegeniX im Erfolgsfall an eine Erweiterung der Indikation denken, müsste eine weitere Finanzierungsrunde eingeläutet werden. Auch Exit-Strategien sind nicht ausgeschlossen. Zunächst aber will HepaRegeniX sein ehrgeiziges Projekt zur klinischen Entwicklung für einen MKK4-Kinaseinhibitor umsetzen, so schnell wie möglich.