

VAXIMM: Impfstoffe gegen das Wachstum von Krebs

Die VAXIMM GmbH, ein junges Biotechnologie-Unternehmen mit Sitz in Mannheim, hat sich auf die Entwicklung von Impfstoffen zur Behandlung von Krebskrankheiten spezialisiert. Der erste Produktkandidat VXM01 ist ein oraler Lebendimpfstoff, dessen Immunantwort an dem VEGFR-2-Rezeptor angreift und damit die Blutversorgung der Tumoren verhindert. VXM01 wird zurzeit in einer klinischen Studie an Pankreaskarzinom-Patienten erprobt.

Neben den klassischen Behandlungsmethoden bei Krebskrankheiten wie Chirurgie, Chemotherapie, Strahlen- und Hormontherapie gewinnen immunologische Behandlungsansätze immer mehr an Bedeutung. Im Brennpunkt stehen dabei besonders Immuntherapien, die an den Blutgefäßen angreifen, die der Krebs induziert. Für das Krebswachstum und die Metastasierung ist eine ausreichende Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen essenziell. Solide, vielzellige Tumoren erzeugen angiogene Wachstumsfaktoren, die eine Tumorneovaskulatur induzieren, das heißt, die Neubildung spezieller Blutgefäße zur Deckung des Versorgungsbedarfs des Tumors bewirken. Als der wichtigste von menschlichen Tumoren sezernierte angiogene Faktor gilt der sogenannte Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

VAXIMM, ein privates, schweizerisch-deutsches Biotechnologie-Unternehmen, entwickelt einen Impfstoff, dessen Immunantwort den Rezeptor von VEGF (VEGFR-2) erkennt, die betreffenden Blutgefäßzellen zerstört und damit die Versorgung des Tumors unterbindet und sein Wachstum hemmt.

VAXIMM - das Unternehmen

Die VAXIMM GmbH mit Sitz in Mannheim ist eine hundertprozentige Tochter der schweizerischen VAXIMM AG, die 2008 als Joint Venture des Pharma-Konzerns Merck KGaA in Darmstadt und dem Venture-Capital-Fonds BB Biotech Ventures gegründet worden ist. Als weitere Investoren sind seit 2010 auch Merck Serono Ventures, Sunstone Capital und BioMedPartners an der VAXIMM AG beteiligt. Das Unternehmen hat sich auf die Entwicklung aktiver Immuntherapien zur Behandlung von Krebs konzentriert.

Die Initiative zur Gründung von VAXIMM basiert auf Arbeiten von PD Dr. Andreas Niethammer, der als Postdoc am Scripps Research Institute in La Jolla (San Diego, California) im Mausmodell gezeigt hat, dass durch eine Impfung gegen VEGFR-2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2) die Größe und Metastasenbildung bei verschiedenen Tumoren stark reduziert und die Überlebenszeit der Tiere drastisch erhöht werden konnte. Nebenwirkungen durch die Vakzinierung wurden kaum



Das Team der VAXIMM GmbH in Mannheim.
© VAXIMM

beobachtet und der Impfschutz hielt lange vor.

Das Projekt wurde an die Merck KGaA auslizenziiert und bildete die Grundlage für die Ausgründung der VAXIMM. Gründer des Unternehmens waren Dr. Heinz Lubenau, Geschäftsführer und Entwicklungsleiter der VAXIMM GmbH, und Dr. Klaus Breiner, Partner bei BB Biotech Ventures und Verwaltungsratspräsident der VAXIMM AG. Eine maßgebliche Rolle beim Spin-off des Projektes von Merck spielte auch PD Dr. Hubertus Schmitz-Winnenthal, Oberarzt für Endokrine Chirurgie an der Chirurgischen Universitätsklinik Heidelberg. Er war auch Studienleiter der ersten klinischen Studie mit VXM01, einem von VAXIMM entwickelten, gegen den Rezeptor VEGFR-2 gerichteten Impfstoff zur Behandlung von Krebskrankheiten. Vor dem Umzug der VAXIMM in die jetzt genutzten Geschäftsräume im MAFINEX-Technologiezentrum in Mannheim wurden die ersten Experimente von der Universitätsklinik Heidelberg aus geleitet.

Unter Leitung von Dr. Lubenau ist in Mannheim ein professionelles Entwicklungsteam mit dem Projektmanagement und den klinischen Studien für VXM01 befasst. Der größte Teil der Laborarbeiten, der Produktion, Qualitätsprüfung und -kontrolle sowie einige Arbeitspakete der klinischen Studien wurden an spezialisierte Dienstleister ausgelagert. In einem 2013 erworbenen F&E-Labor in Regensburg wird an weiteren Produktkandidaten aus der Pipeline von VAXIMM in der präklinischen Entwicklung gearbeitet. Unterstützt wird das Team durch erfahrene Direktoren im Verwaltungsrat und ein Netzwerk von Beratern.



Dr. Heinz Lubenau.
© VAXIMM

Die Vorteile einer aktiven Immuntherapie gegen Tumorendothelzellen

Im Gegensatz zu dem vielfach eingesetzten anti-angiogenen Medikament Avastin (Bevacizumab), einem therapeutischer Antikörper, der an den löslichen Wachstumsfaktor VEGF bindet, ist VXM01 ein Impfstoff (eine Vakzine) gegen den Rezeptor des Wachstumsfaktors auf den Blutgefäßzellen (Endothelzellen) des Tumors. Bei solchen Vakzinen handelt es sich um aktive Immuntherapien, die das Immunsystem des Patienten aktivieren und auf diese Weise den Krebs bekämpfen. Starke Gründe sprechen dafür, die Krebsvakzine gegen die Endothelzellen und nicht nur gegen die Krebszellen selbst zu richten.

Erstens sind die Tumor-Endothelzellen dem Blutstrom ausgesetzt und damit für die Killerzellen des Immunsystems leichter zugänglich als die Krebszellen. Zweitens sind die Gefäßzellen genetisch stabiler als Krebszellen, die aufgrund ihrer genetischen Instabilität viel leichter Resistenzmechanismen - wie beispielsweise Veränderungen oder den Verlust von Antigen-präsentierenden Strukturen - entwickeln. Drittens ist eine Vakzine gegen das Tumorendothel viel wirksamer als eine gegen die Tumorzellen, da allein durch die Blockierung einer einzigen Endothelzelle bis zu hundert Krebszellen abgetötet werden können. Da viele verschiedene Tumorarten eine Neovaskulatur induzieren, sollte ein Impfstoff gegen das Tumorendothel auch gegen all diese unterschiedlichen Tumoren wirksam sein. So hatte auch die am Scripps Research Institute entwickelte Vakzine in Tierversuchen vielversprechende Wirkung sowohl bei Bauchspeicheldrüsenkrebs als auch bei Lungen- und Darmkrebs und malignem Melanom gezeigt. Der von der VAXIMM entwickelte Impfstoff VXM01 ist eine humanisierte Version dieser Vakzine.

Wirkungsweise von VXM01



Das MAFINEX-Technologiezentrum in Mannheim, Sitz der VAXIMM GmbH.
© Stadt Mannheim

Der Impfstoff VXM01 zur Behandlung von Krebskrankheiten des Menschen basiert auf VAXIMMs Impflattform, die modifizierte, abgeschwächte Bakterien als Träger der genetischen Information von Tumor- und Tumorstroma-spezifischen Antigenen verwendet. In diesem Falle ist das Zielmolekül der Rezeptor VEGFR-2, der in großer Zahl auf den Blutgefäßen des Tumors präsentiert wird. Bei dem Trägerbakterium handelt es sich um einen gut verträglichen und bereits millionenfach sicher verwendeten Impfstoff. Auf der gleichen Technologieplattform entwickelt VAXIMM eine Reihe weiterer Krebsimpfstoffe.

Nach oraler Impfung mit VXM01 wurde gezeigt, dass Patienten eine starke zelluläre Immunantwort gegen VEGFR-2 entwickeln. Die Killerzellen des Immunsystems finden und zerstören dann die neovaskulären Endothelzellen, und durch Zerstörung der Neovaskulatur des Tumors werden seine Nährstoffversorgung unterbrochen und sein Wachstum gehemmt. Zusätzlich vermittelt VXM01 eine lokale Entzündungsreaktion in der Umgebung des Tumors. Dies hält vermutlich nicht nur die spezifische Immunantwort gegen die Tumorneovaskulatur aufrecht, sondern fördert auch eine Immunantwort gegen den Tumor selbst.

Im Dezember 2011 startete VAXIMM am Universitätsklinikum Heidelberg die erste klinische Anwendungsstudie mit VXM01, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte doppelt verblindete Studie (Phase I) mit Patienten, die an fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs (Pankreaskarzinom) erkrankt sind. Die inzwischen 72 teilnehmenden Patienten erhalten neben der Standardtherapie mehrere Impfdosen VXM01. Erste vielversprechende Ergebnisse konnte VAXIMM bereits 2013 auf dem wichtigen Fachkongress ASCO (American Society of Clinical Oncology) präsentieren. Sie belegen die Sicherheit und Verträglichkeit von VXM01 und deuten darauf hin, dass der Impfstoff eine für VEGFR-2 spezifische T-Zell-Immunantwort hervorruft beziehungsweise verstärkt und die Tumordurchblutung bei den behandelten Patienten deutlich beeinträchtigt.

„Wir fühlen uns durch die Daten sehr ermutigt“, erklärte Lubenau. „Sie geben uns starken Rückenwind für die Weiterentwicklung von VXM01 zur Behandlung verschiedener Tumorarten.“ Basierend auf der derzeit laufenden Phase-I-Studie sollen weiterführende Phase-II-Studien in verschiedenen Krebsindikationen durchgeführt werden.

Dr. Heinz Lubenau, Mitgründer und Geschäftsführer der VAXIMM GmbH, ist Pharmazeut und wurde an der Universität Mainz promoviert. Vor seiner Tätigkeit für die VAXIMM arbeitete er in

verschiedenen Positionen bei dem BioSimilar-Entwickler BioGeneriX und bei Servier, einem forschenden Pharmaunternehmen mit Hauptsitz in Paris. Lubenau verfügt über zwanzig Jahre Erfahrung in der Arzneimittelentwicklung von der Präklinik über klinische Studien bis zur Zulassung. Bei BioGeneriX war er als Projektleiter für die Entwicklung von Ratiograstim™, dem ersten Biosimilar von G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor), bis hin zur Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde und die Markteinführung verantwortlich. Darüber hinaus leitete er das Entwicklungsprogramm von der Präklinik bis zur Phase II für Lonquex™, eine langwirksame G-CSF-Form der zweiten Generation. Beide G-CSF-Produkte sind inzwischen in der EU und den USA zugelassen und auf dem Markt erhältlich. Bei Servier war Lubenau in verschiedenen Positionen für die klinische Medikamentenentwicklung für die Kardiologie, Herz-Kreislauf-Krankheiten und Diabetes verantwortlich.

Fachbeitrag

18.08.2014

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Dr. Heinz Lubenau
General Manager and Head of Development
VAXIMM GmbH
MAFINEX-Technologiezentrum
Julius-Hatry-Straße 1
68163 Mannheim
Tel.: 0621/8359 687-10
E-Mail: info(at)vaximm.com

► **Index:**
[Immuntherapie](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Rekrutierung des Immunsystems zur Vorbeugung und Behandlung von Krebs

VAXIMM