



Interview mit | Interview with

Prof. Dr. Christian Hackenberger

Leiter des Forschungsbereichs „Chemische Biologie“ und des Departments „Chemische Biologie II“ am Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Leibniz-Humboldt-Professor für Chemische Biologie an der Humboldt-Universität zu Berlin

Head of the “Chemical Biology” research area and Head of the “Chemical Biology II” department at the Leibniz-Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP), Leibniz-Humboldt Professor for Chemical Biology at Humboldt-Universität zu Berlin

Das Zellgift im Rucksack

10

Cytotoxin-carrying backpacks

Das Interview führte | The interview was conducted by Beatrice Hamberger.

Prof. Christian Hackenberger erforscht proteinbasierte Biopharmazeutika, die zielgenau gegen Krebs und Virusinfektionen eingesetzt werden können. Auf der Berlin Science Week Anfang November wurde der FMP-Forscher mit dem „Breakthrough of the Year“-Award ausgezeichnet.

Herr Prof. Hackenberger, Glückwunsch zum Award. Richtig feiern konnten Sie die Auszeichnung in der aktuellen Situation sicher nicht. Hat das Ihre Freude etwas getrübt?

Tatsächlich fand alles online statt, aber nein, getrübt hat das meine Freude sicherlich nicht. Die Begeisterung ist groß, insbesondere weil ich als Chemiker in der Kategorie Lebenswissenschaften ausgezeichnet worden bin. Damit hätte ich nie gerechnet.

Dabei ist es Ihnen mit einer Art molekularem Superkleber bereits gelungen, das Grippevirus zu blockieren. Jetzt Sie sind auch am Coronavirus dran. Gibt es Hoffnung, dass wir bald eine antivirale Therapie gegen COVID-19 haben?

Professor Christian Hackenberger conducts research into protein-based biopharmaceuticals that can be used as a targeted approach to treat cancer and viral infections. At the Berlin Science Week in early November, the FMP researcher received the “Breakthrough of the Year” award.

Professor Hackenberger, congratulations on the award. I suppose you were not able to properly celebrate this distinction due to the current situation. Did this put a damper on your spirits?

It all took place online, but no, it didn't dampen my spirits at all. I was really delighted, particularly because I received the award in the Life Sciences category, despite being a chemist. This was completely unexpected.

And yet you have already managed to block the flu virus using a kind of molecular superglue. Now you're hoping to tackle the coronavirus. Is there hope of antiviral treatment against COVID-19 any time soon?

Wir arbeiten mit Hochdruck daran, unsere Phagen-Kapside auf das Coronavirus zu adaptieren, und ich kann Ihnen sagen: Die ersten Ergebnisse sehen sehr vielversprechend aus. Allerdings ist der Ansatz so komplett neu, dass wir noch viel Zeit brauchen werden, um in die klinische Phase gehen zu können. Insofern möchte ich für die aktuelle Pandemie keine falschen Hoffnungen wecken. Ich bin aber zuversichtlich, dass unser Konzept auf andere virale Infektionen durch Coronaviren genauso anwendbar ist wie auf das Influenzavirus. Und dann hätten wir eine Plattform, die auch auf jedes andere x-beliebige Virus übertragbar wäre.

Ihr Ansatz basiert darauf, gefährliche Viren mit ungefährlichen Viren zu bekämpfen. Wie funktioniert das Ganze?

Das Grundkonzept ist, dass wir leere, nicht-infektiöse Hüllen eines Phagen-Virus chemisch so modifizieren, dass das gefährliche Virus komplett eingehüllt wird und damit nicht mehr für eine menschliche Zelle infektiös ist. Diese Phagen-Kapside funktionieren wie eine Art Superkleber, der passgenau an die Bindungsstellen des Virus bindet. Unser virusspezifisches Design macht den Ansatz auch so besonders. An menschlichen Lungenmodellen der Charité konnten wir Influenzaviren auf diese Weise unschädlich machen. Bei Corona besteht die Herausforderung darin, die Wege zu kennen, über die das Virus an Lungen- oder andere Körperzellen bindet. Da sind wir auf die laufenden Erkenntnisse aus der Community angewiesen – aber wie gesagt, wir sind hier auf einem guten Weg.

Um ein passgenaues Design geht es auch bei ihrem zweiten Durchbruch des Jahres, der Entwicklung von sogenannten Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten – kurz ADCs.

Die Auszeichnung bezieht sich auf eine von uns entwickelte Technologie, die es ermöglicht, Antikörper aus dem Bereich der Krebsimmuntherapie mit einem Medikament zu beladen, das dann gezielt in der Krebszelle freigesetzt wird. Die Grundidee ist, Patienten die Nebenwirkungen einer Chemotherapie zu ersparen. Wir waren damit so erfolgreich, dass wir 2019 zusammen mit unseren Kooperationspartnern von der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) das Start-up Tubulis ausgegründet haben. Dort werden die ADCs mit meinem ehemaligen Doktoranden Dominik Schumacher als CEO jetzt weiterentwickelt und zur Marktreife gebracht.

Knapp elf Millionen Euro Kapital konnte Tubulis in diesem Sommer einwerben. Was hat die Investoren überzeugt?

We are working hard to adapt our phage capsids to the coronavirus, and I can say that the first results look very promising. However, this approach is so very new that we will need a lot more time before we can enter the clinical phase. So, I'd rather not raise unrealistic expectations for the current pandemic. But I am confident that our concept is applicable to other viral infections caused by coronaviruses as well as the flu virus. And then we would have a platform that could also be transferred to any other virus.

Your approach is based on the use of harmless viruses to combat dangerous viruses. How does the whole thing work?

The basic concept is that we chemically modify empty, non-infectious shells of a phage virus so that the dangerous virus is completely enveloped and can no longer infect human cells. These phage capsids function like a kind of superglue that sticks perfectly to the binding sites of the virus. It is also our virus-specific design that makes the approach so special. It has enabled us to render influenza viruses harmless in human lung models from Charité. The challenge with the coronavirus is finding out the routes it uses to bind to lung cells or other cells of the body. We're dependent on ongoing findings from the community for this – but, as I said, we are on the right track.

Your second breakthrough of the year – the development of antibody-drug conjugates, or ADCs for short – also concerns targeted design.

The award refers to a technology we have developed that enables antibodies in cancer immunotherapy to be loaded with a drug that is then released in the cancer cell exactly where it is needed. The basic idea is to spare patients the side effects of chemotherapy. The results were so successful that, together with our partner Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), we founded Tubulis as a spin-off in 2019. Within this company, ADCs are now being further developed and brought to the market, with Dominik Schumacher, a former PhD student of mine, in the role of CEO.

Tubulis succeeded in attracting almost eleven million euro in capital this summer. What was it that inspired the investors?

I reckon the decisive factor was our ability to demonstrate that our preparations are better than a drug that has already been approved. But that's not all. I also think we were able to convince them as an entire team. After all, there is still close collaboration between Tubulis, LMU and FMP.

Ausschlaggebend war vermutlich, dass wir zeigen konnten: Unsere Präparate sind besser als ein bereits zugelassenes Medikament. Aber nicht nur das, ich denke auch, dass wir als gesamtes Team überzeugen konnten, da immer noch enge Kooperationen mit Tubulis, der LMU und dem FMP laufen.

Besser als ein zugelassenes Medikament – das müssen Sie erklären.

Wir haben sozusagen eine Vergleichsstudie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Adcetris® durchgeführt, das zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms zugelassen ist. Dieses Medikament haben wir 1:1 nachgebaut, mit dem einzigen Unterschied, dass wir Antikörper und Wirkstoff mit unserer patentierten P5-Technologie verknüpft haben. Anschließende prä-klinische Versuche zeigten, dass unser „P5-Adcetris“ wesentlich stabiler und wirksamer ist als das Original. Letztlich konnte im in-vivo-Versuch die Überlebenszeit verdoppelt werden.

Woran liegt diese Überlegenheit?

12

Es ist die Art und Weise, wie wir Medikamentenmoleküle an einen Antikörper binden. Dafür haben wir ein chemisches Verfahren entwickelt und eines, das mit einem natürlichen Enzym arbeitet. Wenn Sie sich den Antikörper als Spürhund vorstellen, der Krebszellen aufgrund bestimmter Merkmale erkennt – seien es Rezeptoren auf der Zelloberfläche oder bestimmte Zuckerstrukturen – dann haben wir sozusagen den Rucksack neu entwickelt, in dem er das Zellgift transportiert. Und dieser Rucksack ist eben so gut und sicher auf dem Rücken des Spürhundes angebracht, dass die Fracht nicht schon vorher verlorengeht, sondern zur richtigen Zeit am richtigen Ort freigesetzt wird. Die Chemotherapie kann also unmittelbar dort wirken, wo sie gebraucht wird und gesunde Zellen werden geschont.

Die stabile Verknüpfung zwischen Antikörper und Medikament war der Schwachpunkt bisheriger Konjugate und hat zum Teil zu bösen Nebenwirkungen geführt. Wann werden Sie im Menschen zeigen können, dass Ihre Technologie besser ist?

Ich denke, hier könnten wir schneller sein als mit den antiviralen Medikamenten. Ein Zeithorizont von wenigen Jahren wäre für unseren Lead-Kandidaten zur Behandlung von lymphatischen Erkrankungen vorstellbar. Für andere Tumorentitäten kann ich noch keine Aussage treffen, denn das ganze System muss jedes Mal neu justiert werden. Sie brauchen den passenden Antikörper und das entsprechende Medikament, das dann genau bei diesem Tumor wirkt. Das ist alles andere als trivial.

Better than an approved drug – what do you mean by this?

We conducted a comparative study with the antibody-drug conjugate Adcetris®, which is approved for the treatment of Hodgkin lymphoma. We reconstructed this drug 1:1, the only difference being that we linked the antibody and the active agent to our patented P5 technology. Subsequent preclinical trials showed that our “P5-Adcetris” is much more stable and effective than the original version. Ultimately, survival time doubled in our in-vivo experiment.

What makes the approach so superior?

It is the way we bind drug molecules to an antibody. To do this, we developed a chemical process and another process that works with a natural enzyme. If you imagine the antibody as a sniffer dog that is able to recognize cancer cells based on certain characteristics – whether receptors on the cell surface or certain sugar structures – then we have redesigned the backpack it uses to deliver the cell toxin, as it were. And this backpack is attached so securely to the sniffer dog’s back that the payload is not dropped en route, but is released at the right time, in the right place. Chemotherapy can therefore act directly where it is needed, leaving healthy cells intact.

The weakness of previous conjugates was their lack of stable linkage between antibody and drug, which in some cases led to nasty side effects. When will you be able to show in humans that your technology is better?

I think we will be able to achieve this more quickly than the antiviral drugs. A time horizon of a few years would be conceivable for our lead candidate for treatment of lymphatic diseases. It is too early to say anything about other tumor entities because the whole system has to be readjusted each time. You need the right antibody and the specific drug, which will then be effective against this precise tumor. This is far from trivial.

To clarify matters: you don’t develop the antibodies yourself, do you?

No, we don’t. What we do in my research group is add functionality to an existing antibody. The possibilities go far beyond the delivery of chemotherapeutic agents. But our partners at LMU, and in particular Professor Heinrich Leonhardt’s research group, develop new antibodies. In other words, we are working on all fronts to keep our pipeline filled.

Zur Klarstellung: Die Antikörper entwickeln Sie nicht selbst?

Korrekt. Das was wir in meiner Arbeitsgruppe machen, ist, einen vorhandenen Antikörper mit einer Zusatzfunktion auszustatten. Die Möglichkeiten reichen aber weit über den Transport von Chemotherapeutika hinaus. Unsere Kooperationspartner an der LMU München, allen voran die Arbeitsgruppe von Prof. Heinrich Leonhardt, entwickeln aber neue Antikörper. Wir arbeiten also an allen Fronten, um unsere Pipeline zu füllen.

Was ist neben dem Zellgift im Rucksack noch geplant?

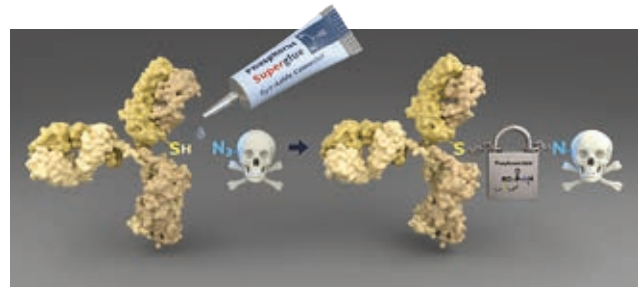
Im Bereich des gezielten Wirkstofftransports befassen wir uns außerdem damit, wie wir Antibiotika zu bakteriellen Infektionen bringen können, die schwer zugänglich sind. Darüber hinaus lassen sich Antikörper auch für diagnostische Zwecke nutzbar machen, dergestalt, dass die aufgespürten Krebszellen durch eine Art Blaulicht für den Arzt sichtbar werden. Und es sind noch eine ganze Reihe weiterer neuer Verfahren und Anwendungsgebiete geplant, die ich Ihnen aber heute noch nicht verraten darf.

Sie sind Chemiker und nun auch Unternehmer. Wie fühlen Sie sich in dieser Doppelrolle?

Ich sehe mich weniger als Chemiker oder Unternehmer, sondern als Teil einer großen wissenschaftlichen Community. Gemeinsam mit Kollegen aus anderen Bereichen, insbesondere auch in der Industrie, an Lösungen arbeiten, die einen Mehrwert für die Gesellschaft haben, das ist es, was mich stolz macht und motiviert. Im Übrigen bin ich zwar einer der vier Mitgründer von Tubulis und an den strategischen Planungen beteiligt, aber aus dem operativen Tagesgeschäft halte ich mich heraus. Der Dominik macht das so gut, dass ich im Hintergrund einfach nur klatschen kann.

Und was wünscht sich der Forscher Christian Hackenberger für seine eigene Zukunft?

Natürlich, dass wir das Begonnene erfolgreich zu Ende führen. Persönlich wünsche ich mir, dass mir meine wissenschaftliche Neugier und Kreativität erhalten bleibt, damit ich mich immer wieder auf neue Herausforderungen einlassen kann. Und natürlich, dass mir meine Begeisterung für unsere Forschung weiterhin solch phantastische Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter beschert, wie ich sie bisher hatte. Das ist und bleibt eines der größten Geschenke, die man als Hochschul-lehrer bekommen kann!



Mithilfe der neu entwickelten Technologie können Cysteine (SH) von Tumor-erkennenden Antikörpern (gelb) einfach mit toxischen Wirkstoffmolekülen verbunden werden. Die entstehende Bindung ist während der Zirkulation im Blut sehr stabil und ermöglicht so einen sicheren Transport zum Tumor.

The new technology enables a simple way of connecting the cysteine residues (SH) of a tumor-sensing antibody (yellow) to toxic drug molecules. The emerging linker is highly stable during blood circulation and enables therefore a safe transport to the tumor side.

What other plans do you have besides cytotoxin-carrying backpacks?

In the area of targeted drug delivery, we are also addressing how to get antibiotics to bacterial infections that are difficult to access. In addition, antibodies can also be used for diagnostic purposes by displaying a kind of warning blue light that enables a physician to view cancer cells that have been detected. A whole range of other new methods and fields of application are also at the planning stage, but these cannot be revealed yet.

You are a chemist and now also an entrepreneur. How do you feel in this dual role?

I am merely part of a large scientific community, rather than seeing myself as a chemist or an entrepreneur. It fills me with pride and motivation to collaborate with colleagues from other areas, especially in industry, to find solutions that add value to society. And by the way, despite being one of the four co-founders of Tubulis and contributing to strategic planning, I am not involved with day-to-day operations. Dominik is so good at it that I can only applaud in the background.

And what wishes does Christian Hackenberger, the researcher, have for his own future?

That we can successfully finish off what we have started, of course. Personally, I hope to be able to retain my scientific curiosity and creativity, so that I can keep tackling new challenges. And, of course, that my enthusiasm for our research will continue to attract such fantastic students and staff as in the past. This is, and remains, one of the greatest gifts that a university lecturer can hope to receive!

*Translation:
Teresa Gehrs*