

## Interview mit Paul J. Hastings

PRÄSIDENT UND VORSTANDSVORSITZENDER, ONCOMED PHARMACEUTICALS

Paul J. Hastings verfügt über mehr als 20 Jahre Erfahrung in der biotechnologischen und pharmazeutischen Industrie. Vor seiner Zeit bei OncoMed bekleidete er leitende Positionen bei zahlreichen Firmen, unter anderem bei QLT, Chiron, Genzyme und F. Hoffmann-La Roche. Darüber hinaus engagiert er sich für die Entwicklung der Biotechnologie-Industrie, aktuell in Gremien der Bay Area Biotechnology Association und der Biotechnology Industry Organization (BIO). Zuvor hielt er den Aufsichtsratsvorsitz der BC Biotech Association in Kanada. Herr Hastings erhielt den Bachelor of Science in Pharmazie der Universität von Rhode Island, USA.



Im Juni 2006 gab MorphoSys eine Kooperation mit dem US-amerikanischen Biotechnologieunternehmen OncoMed Pharmaceuticals bekannt. Das junge Start-up-Unternehmen verfolgt einen relativ neuen, viel versprechenden Ansatz in der Krebstherapie – die Bekämpfung einer neu entdeckten Klasse von Tumorzellen, den so genannten Krebsstammzellen. Bewahrheitet sich der Ansatz der US-Wissenschaftler, könnten Substanzen wie vollständig humane Antikörper, die diese Krebsstammzellen angreifen und abtöten, die Therapie einer Vielzahl an Krebsformen wie Brust-, Lungen- oder Darmkrebs weiter verbessern.

**MORPHOSYS** Herr Hastings, was genau sind Krebsstammzellen eigentlich und welche Rolle spielen sie Ihrer Meinung nach in der Krebsentstehung?

**PAUL HASTINGS** Bei Krebsstammzellen handelt es sich um eine in jüngerer Zeit identifizierte Untergruppe von Tumorzellen, die unserer Meinung nach hauptverantwortlich für Wachstum und Verbreitung des Tumors sind. Sie haben typische Stammzelleneigenschaften wie Selbsterneuerung und Differenzierungspotenzial. Andere Krebszellen machen zwar den Großteil der Tumormasse aus, haben jedoch durch fortgeschrittene Differenzierung die Fähigkeit zur Selbsterneuerung verloren. So bilden die Krebsstammzellen möglicherweise die Grundlage des Tumorwachstums selbst und ermöglichen es dem Tumor, sich durch Metastasenbildung im Körper auszubreiten. Krebsstammzellen sind deshalb das zentrale Element einer neuen Theorie zur Krebsentstehung.

**MORPHOSYS** Wie würde das Konzept der Krebsstammzellen die heutige Herangehensweise zur Entwicklung neuer Krebstherapien verändern?

**PAUL HASTINGS** Ein Tumor ist ein Haufen entarteter Zellen, die sich unaufhörlich teilen; so klang die bisherige Lehrmeinung. Der Aspekt der Krebsstammzelle könnte zu einem völlig neuen Verständnis der Tumorentstehung führen. Ein Tumor gilt dann nicht mehr als Haufen entarteter Zellen, sondern als fehlgeleitetes «Organ», das aus Krebsstammzellen und den daraus hervorgegangenen spezialisierten Tumorzellen besteht. Standardtherapien eliminieren häufig nicht alle Krebsstammzellen, die durch eine Reihe von Eigenschaften resistent gegen Bestrahlung und Chemotherapie sind. Dies macht sie so gefährlich und könnte erklären, warum nach einer Chemotherapie Tumore häufig zunächst verschwinden, oft jedoch später erneut auftreten. Ein Therapieansatz, der speziell auf die Krebsstammzelle zielt, könnte demnach bessere Heilungschancen bringen.

**MORPHOSYS** Wer hat die Grundlagen für diesen Ansatz gelegt und wer leitet die Forschung bei OncoMed?

**PAUL HASTINGS** OncoMed-Gründer Michael Clarke und sein Team von der Universität von Michigan konnten als Erste die Existenz von Krebsstammzellen in einem soliden Tumor wie einem Brustkrebs zeigen. Diese Entdeckung und zuvor von der Universität von Toronto gewonnene Erkenntnisse, die eine fundamentale Rolle von Krebsstammzellen bei der Entstehung einer Leukämie nachwiesen, legten den Grundstein für das Forschungsfeld der Krebsstammzellen. OncoMed wurde gegründet, um diese wissenschaftlichen Entdeckungen zu einer medizinischen Anwendung zu bringen und wirtschaftlich zu nutzen.

Bei OncoMed leitet Dr. John Lewicki unser Forscherteam. John kam von dem Biotechnologie-Unternehmen Scios Inc. zu uns, deren Forschungsabteilung er zuletzt mehrere Jahre geleitet hatte. Er war hier maßgeblich an der Entdeckung des Herz-Kreislauf-Medikaments Natrecor™ beteiligt. Ihm zur Seite stehen Dr. Austin Gurney und Dr. Tim Hoey. Tim hat als Direktor der Abteilung Tumorbioogie bei Tularik/Amgen Krebs-Gene identifiziert und Medikamente erforscht, die an diesen ansetzen. Austin sammelte vor seiner Zeit bei OncoMed 12 Jahre Erfahrung bei Genentech. Er und sein Team identifizierten und patentierten zahlreiche Wachstumsfaktoren und Zytokine, die bei der Kontrolle des Zellwachstums und Verhaltens eine Rolle spielen. Zahlreiche dieser Substanzen befinden sich heute als Medikamentenkandidaten in der klinischen Entwicklung. Alles in allem haben wir also ein sehr erfahrenes Team.

**MORPHOSYS** Wie sieht OncoMed's Strategie aus, diese Krebsstammzellen anzugreifen, und welche Rolle spielen Antikörper dabei?

**PAUL HASTINGS** Wir konzentrieren uns auf die Entwicklung von Antikörpern, die Krebsstammzellen gezielt angreifen sollen. Unter den erfolgreichsten, innovativen Krebsmedikamenten der letzten Jahre nehmen Antikörper einen wichtigen Platz ein. Präparate wie Avastin®, Herceptin® und Rituxan® haben die Behandlung einiger Krebsformen enorm verbessert und generieren zusammen einen Jahresumsatz jenseits der 5 Milliarden US\$.

**MORPHOSYS** Warum haben Sie sich für MorphoSys' HuCAL-Technologie als Quelle für Ihre Antikörper entschieden?

**PAUL HASTINGS** Wir hatten mit der traditionellen Maus-Hybridoma-Technologie bereits eine umfangreiche Sammlung an Antikörpern entwickelt. Als Unternehmen, das auf die Entwicklung therapeutischer Antikörper spezialisiert ist, waren wir allerdings der Meinung, dass es sehr wichtig ist, die fortschrittlichste Technologie zu nutzen. Insbesondere der Zugang zu humanisierten oder im Idealfall vollständig menschlichen Antikörpern war für uns von großer Bedeutung. Wir haben uns alle am Markt erhältlichen Systeme angeschaut und uns dann für die HuCAL-Technologie entschieden, weil deren zielgerichteter, optimierter Ansatz unseren Ansprüchen am besten gerecht wird.

**MORPHOSYS** Das Thema „Stammzellen“ entfachte in den letzten Jahren eine rege ethische Debatte. Wie ist die Verbindung Ihres Ansatzes zu diesem Thema?

**PAUL HASTINGS** Krebsstammzellen sollten keinesfalls mit embryonalen Stammzellen verwechselt werden. Embryonale Stammzellen sind gesunde, normale Stammzellen, aus denen eine Vielzahl an Geweben und Organen entstehen können. Ihre Gewinnung und wissenschaftliche Nutzung stehen bei der Stammzellen-Diskussion im Mittelpunkt. Krebsstammzellen auf der anderen Seite bilden eine kleine Fraktion an Tumorzellen mit der Fähigkeit zur Selbsterneuerung, aber aus ihnen gehen nur weitere Tumorzellen hervor. Überspitzt gesagt, es sind „böse“ Stammzellen, gegen deren Bekämpfung ethisch nichts einzuwenden ist.

**MORPHOSYS** Noch musste sich der Ansatz nicht in der Klinik bewähren. Was macht Sie so sicher, dass Ihr Vorgehen letztlich auch zu neuen Krebstherapien führen wird?

**PAUL HASTINGS** Wie bei allen Vorstößen in wissenschaftliches Neuland gibt es selbstverständlich keine Erfolgsgarantie. Allerdings steigt, auch angesichts der immensen Menge an Publikationen zu diesem Thema in führenden Wissenschaftsmagazinen die Gewissheit, dass Krebsstammzellen bei vielen, wenn nicht bei allen Krebsformen eine Rolle spielt. Für Brustkrebs, Darm- und Gehirntumore ebenso wie bei Blutkrebs gibt es eine zunehmend starke wissenschaftliche Basis für das Phänomen der Krebsstammzellen. Unsere klare Absicht ist es, den Wert dieses Ansatzes darzustellen, denn er wird unserer Meinung nach einen klaren Vorteil für Patienten liefern.

**MORPHOSYS** Vielen Dank für das interessante Gespräch, Herr Hastings.