

Kleine Moleküle für grosse Aufgaben

DRUG DISCOVERY Die Basler Firma Polyphor unterstützt Kunden aus der Pharmaindustrie und Biotechnologie bei der Suche nach neuen Wirkstoffen. Während der Geschäftsbereich «Small Molecules» seit 2001 profitabel ist, wird die Sparte «Protein Epitope Mimetics» durch Risikokapital finanziert. In diesem Bereich ist die Firma auch selbst als Wirkstoffentwicklerin aktiv; ein Blutstammzell-mobilisierendes Peptid befindet sich derzeit in der klinischen Phase I.

Hochdosisschemo- oder Strahlentherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen des Blut- und Lymphsystems (z.B. Leukämien) vernichten meist nicht nur die kranken Zellen, sondern schädigen auch das blutbildende System im Knochenmark. Dessen hämatopoetische (blutbildende) Stammzellen sind die Vorläufer aller Blutzellen. Die Verabreichung solcher Stammzellen im Anschluss an die Therapie kann helfen, die Knochenmarksfunktion schnell wieder herzustellen.

Wenn der Patient selbst nicht als Spender in Frage kommt – autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) –, muss ein Fremdspender mit übereinstimmenden Gewebemerkmale gefunden werden (allogene HSTZ).

Stammzellen aus Blut gewinnen

Dem Spender wird nur noch selten unter Vollnarkose Knochenmark aus den Beckenknochen abgesaugt. Die modernere Methode erlaubt die Abtrennung hämatopoeti-

scher Stammzellen aus dem Blut, wenn diese durch die vorherige Verabreichung eines Wachstumsfaktors aus dem Knochenmark mobilisiert wurden. Zum Einsatz kommt das natürliche Glykoprotein «Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor» (G-CSF); es wird vom Körper z.B. als Reaktion auf Entzündungen ausgeschüttet. Die Basler Firma Polyphor entwickelt derzeit ein synthetisches Peptid, das eine Bindungsstelle auf dem G-Protein-gekoppelten Chemokinrezeptor CXCR4 blockiert. Auf diese Weise wird verhindert, dass der natürliche CXCR4-Ligand «stromal derived factor 1» (SDF-1) die Stammzellen zum Verbleib im Knochenmark und ausgewanderte Zellen zur Rückkehr veranlasst.

«Der Wirkstoff POL6326 durchläuft derzeit die klinische Phase I, die Prüfung der Verträglichkeit und sicheren Anwendung an freiwilligen Probanden ist weit fortgeschritten. Es ist geplant, die anschließende Phase-II-Studie im Sommer zu star-

ChemSpec München, Halle 4, Stand 436

Ihr Fachbereich

- Lebensmittel
- Kosmetik
- Chemie und Pharmazie

Unser Fachgebiet
Der Container

CCR

- Kurzfristige Verfügbarkeit
- Produktspezifische und technische Problemlösungen
- Qualität und Sicherheit
- Faire und flexible Mietkonditionen

Vermietung mit umfassendem Service
IBC - DRUCK- u. GEFÄHRGUTBEHÄLTER

Tel.: (49) 21 52 551 351 • Fax: (49) 21 52 551 352 • www.ccr-sa.fr

EMDE

SCHÜTTGUTTECHNIK FREITAL

Vakuumpördersysteme

- ▶ Waschbares Sintermetallfilter
- ▶ Druckstoßfeste Ausführung
- ▶ Förderleistung bis 3 t/h

Druck- und Saugförderanlagen

- ▶ Dichtstrom-, Dünen- und Flugförderung
- ▶ Förderleistung bis 20 t/h

Staubsauganlagen

- ▶ Stationäre sowie mobile Anlagen
- ▶ Ex-geschützte Anlagen
- ▶ Saugleistung bis 6 t/h über Massensaugdüse



EMDE Industrie-Technik GmbH ♦ Gitterseer Straße 19 ♦ D-01705 Freital
Tel.: +49 (0) 351-6487-0 ♦ Fax: +49 (0) 351-6487-299 ♦ www.emde.de



Bild: Peiseler-Sutter

Führungsgewalt: Polyphor-CEO Jean-Pierre Obrecht (oben links), Forschungschef Daniel Obrecht (vorne), CFO Michael Altorfer (rechts).

und bei deren medizinisch-chemischer Optimierung. Das 1996 von den beiden Chemikern und Brüdern Jean-Pierre Obrecht und Daniel Obrecht gegründete Unternehmen bietet Kunden verschiedene firmeneigene, ständig wachsende Substanzsammlungen mit derzeit etwa 35 000 strukturell interessanten Molekülen an, die auch als Teilsammlungen erhältlich sind. Die sogenannten «small molecules» haben ein Molekulargewicht von unter 600 Dalton, liegen in hoher Reinheit und Milligrammmengen für Screeningtests vor und werden bei Polyphor in aufwendigen, vielstufigen Parallelsynthesen hergestellt. «Für Auftraggeber mit eigenen Strukturvorstellungen können in zwei bis drei Monaten auch exklusive Sammlungen mit ganz neuen Molekülen aufgebaut werden. Der gesamte Geschäftsbereich mit zahlreichen langjährigen Kundenbeziehungen aus Japan, Europa und den USA ist seit 2001 profitabel», erklärt Obrecht.

Kleine cyclische Peptide

In der Geschäftseinheit «small molecules» ist Polyphor selbst nicht als Wirkstoffentwickler aktiv: «Um möglichen Interessenskonflikten vorzubeugen», so der CEO. Der Blutstammzell-mobilisierende CXCR4-Antagonist POL6326 stammt aus dem zweiten, 2001 eingeführten und sich seitdem schnell entwickelnden Geschäftsbereich «Protein Epitope Mimetics» (PEM). Unterstützt durch verschiedene Venturekapitalgeber – darunter das Auftragssyntheseunternehmen Bachem Holding AG, spezialisiert auf die Produktion von Peptiden und komplexen organischen Molekülen für die Pharmaindustrie – hat Polyphor bisher über 30 Mio. CHF in die PEM-Sparte investiert. PEM sind kleine cyclische Peptide, mit denen sich Protein-

ten. Für die weitere Entwicklung sind wir auf der Suche nach einem Partner, erste Gespräche laufen», informieren Polyphor-Chef (CEO) Dr. Jean-Pierre Obrecht und

Finanzchef (CFO) Dr. Michael Altorfer. Polyphor ist eine Drug-Discovery-Company; in erster Linie unterstützt sie andere Firmen bei der Suche nach neuen Wirkstoffen



1 Probenummer Chemische Rundschau gratis



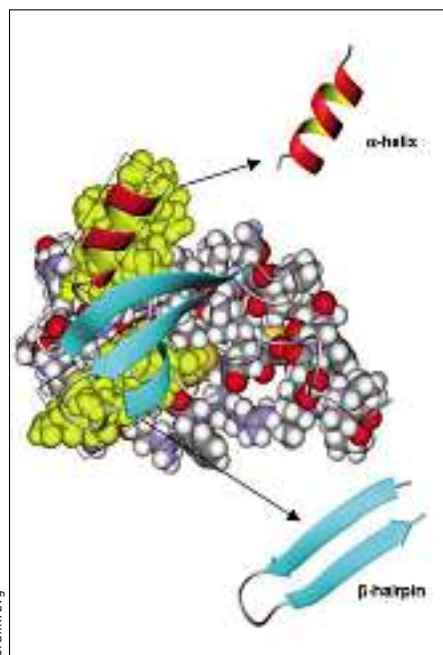
Bestellschein einsenden/faxen an:
 Vogt-Schild Medien AG
 CR Leserdienst
 Zuchwilerstrasse 21, Postfach 848
 CH-4501 Solothurn
 Telefon +41 (0)32 624 73 02
 Telefax +41 (0)32 624 75 08
 E-Mail: u.krebs@vsonline.ch

Bestellschein

Ja, ich profitiere von diesem Angebot und bestelle die CR inkl. Porto für:

- 1 Probenummer Chemische Rundschau gratis
- 1 Jahresabonnement für nur CHF 98.-/EUR 69.- (11 Ausgaben)

Name	Vorname
Firma	
Strasse/Nr.	PLZ/Ort
Telefon	Telefax
E-Mail	Unterschrift



Grafik: zvg

Beta-hairpin-loop: Das cyclische Peptid bildet charakteristische Schleifen.

Protein-Wechselwirkungen gezielt beeinflussen lassen. Solche Wechselwirkungen spielen in den meisten biologischen Abläufen eine zentrale Rolle – von der interzellulären Kommunikation bis zum programmierten Zelltod. Doch während viele enzymatisch aktive Proteine im Inneren ihrer dreidimensionalen Struktur eine deutlich ausgeprägte hydrophobe Tasche mit spezifischen Bindungsstellen für kleine Biomoleküle aufweisen, gilt es bei den meisten Protein-Protein-Kontaktstellen, auf flachen Proteinoberflächen hoch affine Bindungsstellen – sogenannte «hot spots» – aufzuspüren. Beispiele sind diverse G-Proteingekoppelte Rezeptoren, aber auch proteinspaltende Enzyme (Proteasen).

«Es gibt sehr viele Protein-Protein-Wechselwirkungen, die als viel versprechende Zielstellen für neue Wirkstoffe gelten und trotz aller Anstrengungen bisher nicht mit kleinen Molekülen inhibiert werden konnten», weiss Jean-Pierre Obrecht. Die Aktivitäten von Polyphor im Bereich der Proteinbindungsstellen-Mimetika laufen in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von John Robinson. Robinson ist Professor für Bioorganische Chemie an der Universität Zürich, wo auch Polyphor die ersten Labors gemietet hatte, bevor die Firma 1999 ins Innovationszentrum in Allschwil und dort in diesem Frühjahr in ein eigenes Gebäude zog. Gemeinsam haben die Forscher inzwischen über 5000 PEM-Moleküle synthetisiert und sich dabei von einer sehr empfindlichen und se-

lektiven Protein-Protein-Wechselwirkung inspirieren lassen: der Antigen-Antikörper-Erkennung des Immunsystems. Antigene wie z.B. Oberflächenproteine von Krankheitserregern weisen im Bereich der Erkennungspunkte (Epitope) charakteristische Strukturelemente auf, darunter variable Polypeptidschleifen mit ziehharmonika-ähnlich geriffelter beta-Faltblattstruktur, im Fachjargon «beta-hairpin loops» (von engl. hairpin wie Haarnadel).

Polyphors PEM-Moleküle sind künstliche beta-hairpin-Schleifen. Sie bestehen aus 6 bis 20 natürlichen und/oder künstlichen Aminosäuren, wobei die Enden der jeweiligen Peptidkette zur Stabilisierung der Struktur mit einem Templat verknüpft werden. In Frage kommt z.B. ein Dipeptid-Templat aus der natürlichen Aminosäure D-Prolin und dem spiegelbildlichen L-Prolin. Das Ergebnis sind cyclische beta-hairpin-Peptide mit Molekulargewichten von 700 bis 2000 Dalton. Sie werden auch Kunden für Screeningtests zugänglich gemacht, ohne aber die Strukturdaten aus der Hand zu geben. Wer einen potenziellen Wirkstoffkandidaten identifiziert, unternimmt die weitere Entwicklung in Kooperation mit den Urhebern der PEM-Technologie.

Eigene Wirkstoff-Pipeline

Deren Potenzial unterstreicht Polyphor durch die eigene Wirkstoff-Pipeline: In der präklinischen Phase befinden sich ein Proteaseinhibitor zur Therapie verschiedener Lungenerkrankungen (COPD, Asthma) und ein Antibiotikum gegen Pseudomonaden – Bakterien, die bei Menschen mit geschwächter Immunabwehr zu Infektionen führen können und wegen der Ausbildung von Resistenzen gegenüber gängigen Antibiotika und schwer therapierbaren Biofilmen besonders in Krankenhäusern gefürchtet sind. *Beate Peiseler-Sutter*

Profil

Firma: Polyphor Ltd.

Adresse: Hegenheimermattweg 125
CH-4123 Allschwil
Tel. +41 (0)61 567 16 00
www.polyphor.com

Tätigkeiten/Produkte: Dienstleistung im Bereich Drug Discovery, firmeneigene Substanzsammlungen (small molecules, protein epitope mimetics), Entwicklung eigener PEM-Wirkstoffe [CXCR4-Antagonisten, Proteaseinhibitoren, Antibiotika]

Gründungsjahr: 1996

Mitarbeiterzahl: 85

ROTH[®]
CARL

Laborbedarf _ Life Science _ Chemikalien



**Alle Produkte auch
in unserem
INTERNET-SHOP!**

**www.carlroth.ch
+ Neuheiten
+ Sonderangebote**

☎ 061/712 11 60

**www.carlroth.ch
mit Neuheiten & Sonderangeboten**

**Schlaue Laborfüchse
bestellen bei ROTH**

ROTH AG

Christoph Merian-Ring 7 4153 Reinach
Tel: 061/712 11 60 Fax: 061/712 20 21
E-Mail: info@carlroth.ch Internet: www.carlroth.ch