

4-Antibody AG – Optimism is infectious

Excellent competences in science as well as in management – these are success factors for entrepreneurship in biotechnology. 4-Antibody AG, the young Swiss start-up company in the field of antibody therapeutics, complements these factors with a never-ending optimism to succeed.

Text: **ROGER AESCHBACHER**¹

Schematic representation of the typical Y-shaped antibody structure.

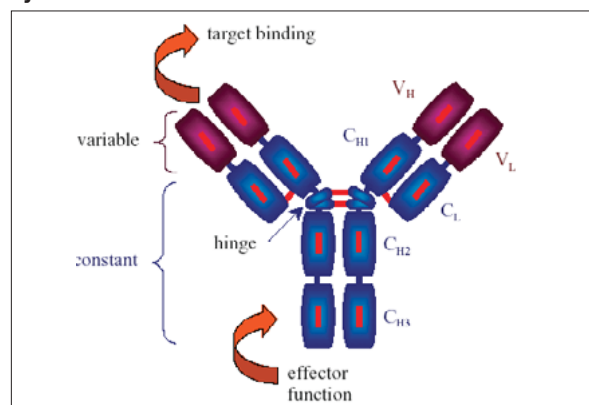


Fig. 1: Each antibody molecule is composed of two identical heavy (H) and two identical light (L) chains, containing constant (CH1,2,3 and CL, in blue) and variable (VH and VL, in violet) domains. The variable domains determine binding specificity and strength, the constant regions mediate physiological functions. 4-Antibody promises to optimise antibodies rapidly and efficiently in both variable and constant regions using the same technology platform (courtesy of 4-Antibody AG).

Ulf Grawunder is CEO of the newly founded 4-Antibody AG. But he doesn't call himself like that. Rather he prefers the expression MFA. «I am at the same time a manager, sales person, scientist, lawyer, accountant and my own employee performing all types of activities needed to build a new company. For this reason, I call myself «Mädchen Für Alles» (MFA), Ulf Grawunder says with a smile. And indeed the multiple roles of an all-rounder are needed to establish 4-Antibody AG as a future major player in antibody therapeutics.

4-Antibody AG is based on competences in B-cell development, which Ulf Grawunder perfected as scientist at the Basel Institute for Immunology in Basel. Together with Fritz Melchers, the long-standing director of this renowned Institute,

they decided to capitalize on their knowledge to develop a novel technology to generate therapeutic antibodies. Pooling their resources with Dirk Haasner, an expert in regulatory affairs and pharma marketing, they performed extensive patent researches. Fortunately, they found that novel concepts for developing therapeutic antibodies indeed can receive full international protection. So, they submitted an extensive patent application, which is about to receive full international protection. But what is it all about?

Ulf Grawunder explains: «We are developing a technology platform, by which we can genetically modify precursor B-cells so that they will produce fully human antibodies.» This technology circumvents many of the problems with the existing development platforms for antibody therapeutics, such as phage display or humanisation of antibodies. «These technologies work well for individual aspects of antibody development», Ulf Grawunder admits. «But when a customer would want to develop and at the same time optimise his antibody product in both the constant and the variable regions, he must go to two different service providers. We, however, can do this out of one hand.»

4-Antibody AG is doing this by using mouse precursor B cells that can be developed into antibody producing cells either in tissue culture or after transfer into mice. This is routine. The innovation is now, that these pre-B cells can be genetically modified to produce fully human antibodies. Interestingly, these mouse pre-B cells still have normal characteristics of B-lymphocytes. One can choose whether to put them back to mice for a full immune reaction, or to develop them into antibody producing plasma cells in tissue culture. (Figure 2).

«Our system allows us to produce single antibodies, as well as libraries of antibodies with highest affinity. And we can continue to optimise the desired characteristics of these antibodies in a rapid fashion,» Ulf Grawunder adds.

No wonder does 4-Antibody target large pharmaceutical companies as future customers. The pledge to be able to develop fully human antibodies indeed is a major selling proposition. A fully human antibody does not run the danger of incompatibility with the human immune system and thus exhibits no reduction in the pharmacological efficacy. The market potential for such fully human antibody therapeutics is thus, not surprisingly, enormous. In this expanding 4-billion dollar market Ulf Grawunder sees two major forms of customers. First someone who already has a therapeutic antibody, but would like to improve its binding strength, or effector function, or even both. Second a customer who has already identified a target for a new antibody and now wants to produce a fully human antibody.

4-Antibody AG claims here, that they can rapidly produce a collection of antibodies with highest binding strengths. The end product, in any case, is a hybridoma cell that can be used for mass production.

This completeness of the process from natural selection of fully human antibodies in mice up to the production of therapeutic antibodies makes Ulf Grawunder even define a vision: «Imagine, a patient is brought into a clinic with an acute but undefined infection. It could now become possible to develop a diagnostic device with antibodies from our libraries. Once

¹ aeschbacher consulting, Oberwilerstr. 60, CH-4054 Basel, bio@skarema.com

Schematic overview of the 4-Antibody technology platform.

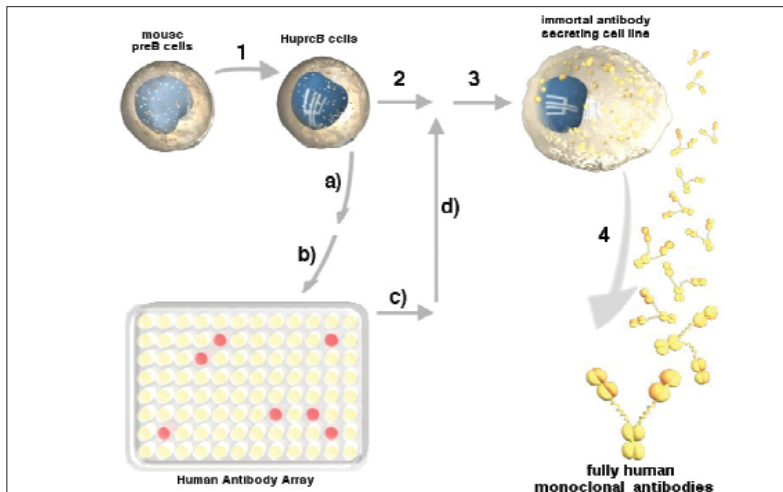


Fig. 2: A four step-process for the development and production of fully human therapeutic antibodies:

Mouse preB cells can be cultured in tissue culture indefinitely (?). They are genetically modified (step 1) such that they can express human antibodies (indicated by the 4-Antibody logo in the cell nucleus). These «humanized» preB cells (HupreB) are transplanted into mice (step 2), which are immunized with a desired target antigen, in order to select and/or improve target specific antibody producing cells (step 3). These cells can be isolated and immortalized by standard methods for large scale fermentation and production of fully human monoclonal antibodies with therapeutic potential (step 4). To increase the efficiency of therapeutic antibody development, HupreB cells can also be differentiated into human antibody secreting cells in tissue culture (a), and monoclonal antibodies can be put into arrays (b), which may be screened for certain specificities (red dots representing positive clones). HupreB cell clones expressing a limited set of desired specificities are expanded in vitro (c) and transplanted into mice (d), increasing the probability of successful therapeutic antibody development. Using this proprietary technology platform of 4-Antibody AG, customers can obtain highest affinity therapeutic antibodies and may optimize the pharmacological efficacy of antibodies. (courtesy of 4-Antibody AG)

the reactive antibodies are identified with this device, one could, without delay, use the very same antibodies as therapeutics to neutralize the infection rapidly. This would prevent the patient to go e.g. into a septic shock. But Ulf Grawunder immediately points out that this is so far only a vision and that they are still at the stage of proving the concept of their technology platform. «We do have an excellent Board of Directors, including Max Burger, the former director of the Friedrich Miescher Institute and Daan Allens, former CEO of Rhein

Biotech. They help us focus on the business necessities of today and not to wander away too much into strategic thinking and scientific details.

So while the growth and expansion is already built into the business plan of the company, much R&D is still needed. But Ulf Grawunder is convinced that if anyone can prove the technology, it will be 4-Antibody AG. Obviously, also four venture capital companies are convinced of that, since they have already invested 2,75 Million CHF into this company. Not much, given the needs of 4-Antibody, but still a huge success for a company, which is still in the R&D phase. The market perspectives certainly were an important element for the decision of the investors: this, and the convincing optimism of the 4-Antibody founders. Or to speak in the words of Ulf Grawunder: «Optimism is infectious».

Contact:

Dr. Ulf Grawunder, C.E.O.
4-Antibody AG, Pharmazentrum
Klingelbergstr. 50, CH-4056 Basel
Tel. +41 (0)61 267 16 48, Fax. +41 (0)61 267
16 28
info@4-Antibody.com, www.4-Antibody.com

Interessante Produkte für die Medizin

BioWorld sprach mit Dr. Ulf Grawunder, CEO der 4-Antibody AG.

Interview: **ROGER AESCHBACHER**



Wer ist die 4-Antibody AG?

Die 4-Antibody AG ist eine Basler Start-Up Unternehmung, die im Gebiet der Antikörper basierten Therapeutika aktiv ist. Wir können sowohl neue Antikörper mit hoher Affinität herstellen, als diese auch direkt in verschiedenen Eigenschaften

weiter optimieren. Diese Kernkompetenz basiert auf unserer langjährigen Erfahrung mit der Kultivierung und Differenzierung von Precursor B-Zellen, den Vorläufern der Antikörper produzierenden Lymphozyten.

Die 4-Antibody AG ist sowohl in Basel als auch in Thüringen zu Hause?

Dank der grosszügigen Unterstützung der Universität Basel konnten wir im Biozentrum günstige Labor- und Büroräumlichkeiten mieten. Der Obmann des Biozentrums, Prof. Joachim Seelig, und auch Prof. Urs A. Meyer haben uns hier verdankenswerterweise sehr stark unterstützt. In Thüringen sind wir im Bioinstrumentenzentrum Jena angesiedelt. In Thüringen liegt der Fokus auf den diagnostischen Systemen. In Basel liegt er hingegen auf der Entwicklung von Therapeutika.

Warum haben Investoren in Ihr noch stark R&D-lastiges Unternehmen investiert?

Klar, es war sehr schwierig Investoren zu überzeugen, so früh in ein Unternehmen zu investieren. Entsprechend vorsichtig wurde ja auch investiert. Die Finanzierungsrunde hat 2,75 Millionen CHF gebracht. Ein vergleichsweise geringer Betrag für den notwendigen Aufwand in der Entwicklung. Aber je früher in ein Unternehmen investiert wird, um so lukrativer kann auch die Rendite werden. Wenn sich unser Erfolg materia-

lisiert, dann werden die Investoren ihren Einsatz mit dem Faktor 10 bis 20 multipliziert haben.

Warum gaben die Investoren gerade Ihrer Firma den Vorzug?

Die Investoren haben vor allem den Markt für therapeutische Antikörper gesehen. Ebenso wichtig war wohl, dass 4-Antibody sowohl wissenschaftliche Expertise als auch Erfahrung im Pharmabereich vereinigt. Da unsere Technologieplattform darüber hinaus skalierbar ist, ist natürlich auch das Versprechen auf die entsprechend hohe Rendite vorhanden. Und nicht zu vergessen, die Investoren wollten ein entsprechendes Managementteam sehen, dem sie vertrauen, dass dieser Prozess auch tatsächlich zum Erfolg gebracht werden kann.

Welchen Markt wollen Sie bearbeiten?

Es gibt bereits mehr als ein Dutzend therapeutische Antikörper, die weltweit über 4 Milliarden US Dollars pro Jahr an Einnahmen generieren. Hier bieten wir Kunden die Optimierung verschiedener Eigenschaften existierender Antikörper an. Wir müssen versuchen langsam in diesen Wachstumsmarkt zu kommen. Selbst 1% des Marktes wäre ja bereits eine nette Summe. Daneben werden wir selbst voll humane Antikörper neu entwickeln. Gelingt es uns hier, ein eigenes Nischenprodukt zu entwickeln, z.B. ein Therapeutikum gegen schwere Allergien oder allergisches Asthma, oder verbesserte Antikörper gegen virale oder bakterielle Infektionserreger, dann hätte dies das Potential für einen Blockbuster.

Welche Kunden wünschen Sie sich für die 4-Antibody AG?

Wir bieten mittelgrossen bis grossen Biotech- oder Pharmaunternehmen an, ihre therapeutischen Antikörper schnell und flexibel zu optimieren oder sogar neu zu entwickeln. Daher suchen wir liquide Partner, die bereits funktionierende Produkte anbieten und mit unserer Technologieplattform entscheidend verbessern wollen.

Woher nehmen Sie die Energie und Kraft im heutigen Umfeld eine Firma zu gründen?

Wir sind davon überzeugt, dass wir es schaffen werden ein international kompetitives Unternehmen aufzubauen. Wir wollen interessante Produkte entwickeln, die für die Medizin wichtig sind, und uns natürlich auch finanziellen Erfolg bringen werden. Viel moralische Unterstützung bekomme ich hierbei von meiner Familie. Ohne diese Unterstützung wäre es nicht gegangen. In der kritischen Startphase war, und ist darüber hinaus weiterhin, das Teamwork mit Fritz Melchers und Dirk Haasner ein entscheidender Erfolgsfaktor. Besonders die Bereitschaft von Fritz Melchers sich finanziell und persönlich stark zu engagieren war ein enormer Push die Arbeit voranzutreiben. Doch am meisten überrascht und gefreut hat mich, dass sich Leute für uns eingesetzt haben, von denen ich das nicht einfach erwarten durfte. Erfahrene Führungspersönlichkeiten wie Prof. Max Burger, Dr.



Joachim Theye oder Dr. Daan Ellens, die grosse unternehmerische und Biotech Erfahrung kombinieren und nun in unserem VR mitwirken. Diese Leute sind, sicher auch dank Fritz Melchers, voller Begeisterung dabei. Diese wichtigen Managementkompetenzen hätte ich nicht aus dem Hut zaubern können. ◀