

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Vorhabenbezeichnung: GBi4S: Molecular Proximity-Based Therapeutics (MoProX)

Förderkennzeichen: 03LW0417

Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 – 30.9.2024

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt

Verantwortliche: Prof. Felix Hausch

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor.

Teil I: Kurzbericht (wird veröffentlicht)

Ursprüngliche Aufgabenstellung/wissenschaftlicher und technischer Stand zu Projektbeginn:

>85% der humanen Proteine haben keine klassische, funktionale Bindetasche, für die auf konventionelle Art Wirkstoffe entwickelt werden können. Dadurch sind viele krankheitsrelevante Proteine nicht für die traditionelle Wirkstoffentwicklung zugänglich. Typische Beispiele sind Transkriptionsfaktoren, unstrukturierte Proteine oder intrazelluläre Protein-Protein-Komplexe, denen ein enormes Marktpotential für neue Medikamente zugesprochen wird. Die zentrale technische Hürde ist in vielen Fällen, mit wirkstoffähnlichen, niedermolekularen Substanzen flache Oberflächen von intrazellulären Proteinen erkennen zu können. Das Ziel von MoProX ist die Erschließung dieser bisher als unadressierbar geltenden Wirkstoffzielproteine basierend auf FKBP12-assiierten Molecular Glues (FaMoGs). Kommerzialisierbare Produkte und Dienstleistungen von MoProX rund um FaMoGs können beispielsweise an verschiedenen Entwicklungsstufen an Pharmafirmen auslizensiert oder verkauft werden. Die Antragsteller sind führend in der FKBP-Forschung und haben die fortgeschrittensten FKBP-Liganden sowie diverse FKBP-fokussierte Assaytechnologien entwickelt.

Die Kernidee ist es, neue Wirkstoffe zu entwickeln, die in kooperativer Weise an zwei Proteine gleichzeitig binden können, sogenannte Molecular Glues. Dabei bindet der Wirkstoff zunächst hochpotent an ein Adapterprotein. Der Adapterprotein-Wirkstoff-Komplex kann nun in geeigneten Fällen an das Zielprotein binden, wodurch dieses inhibiert wird. Da hier die Kontaktfläche zum Zielprotein viel größer ist, lassen sich Proteine ohne klassische Bindetasche treffen, die für kleine Wirkstoffe alleine unzugänglich wären. Dies erlaubt einen Zugang zu völlig Medikamentengruppe und somit neue Therapieansätze für bisher schwer

behandelbare (Volks)Krankheiten wie z.B. verschiedene Krebsarten, Diabetes, Schmerz oder Depression.

Ablauf des Vorhabens und wesentliche Ergebnisse:

Zur Kommerzialisierung der MoProX-Technologie wurde eine Strategie und ein Firmenkonzept erarbeitet. Die konkrete Arbeitsschritte beinhalteten:

- (i) Analyse und Auswahl von geeigneten krankheitsrelevanter Zielproteine mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf
- (ii) Analyse der Erweiterungsmöglichkeiten der MoProX-Substanzbibliothek
- (iii) Pilot-Screenings für FKBP12-assistierte *Molecular Glues*
- (iv) Assay-Entwicklung für erste Zielproteine
- (v) Sondierende medizinalchemische Arbeiten
- (vi) Erarbeitung eines Slide-Decks

Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Die IP-Analyse und die Ausarbeitung einer konkreten Patentanmeldung wurde mit einer Patentanwaltskanzlei durchgeführt. Es wurden Kooperationsmöglichkeiten mit Pharmafirmen sondiert und es konnten ausgewiesene Experten für die Wirkstoffentwicklung als Berater für MoProX gewonnen werden.

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Vorhabenbezeichnung: GBi4S: Molecular Proximity-Based Therapeutics (MoProX)

Förderkennzeichen: 03LW0417

Laufzeit des Vorhabens: 01.10.2023 – 30.9.2024

Zuwendungsempfänger: Technische Universität Darmstadt

Verantwortliche: Prof. Felix Hausch

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt beim Autor

Teil II: Eingehende Darstellung (öffentliche Version)

1. Avisierte Ziele der ursprünglichen Vorhabenbeschreibung

Die wissenschaftlichen und technischen Hauptziele von MoProX-1 waren:

- (i) Die Identifikation krankheitsrelevanter Zielproteine mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf
- (ii) Die Erweiterung der bestehenden fokussierten Liganden Bibliothek
- (iii) Die Identifikation von FKBP12 oder Cyp18-assistierten schwachen *Molecular Glues* für die identifizierten Zielproteine durch Screening der Liganden Bibliothek
- (iv) Aufbau zellulärer krankheits-relevanter Testsysteme zur Identifikation und Charakterisierung von *Molecular Glues*
- (v) Die rationale medizinal-chemische Optimierung von schwachen *Molecular Glues* bis hin zu klinischen Wirkstoffkandidaten
- (vi) Erbringung des klinischen Proof-of-Concept (PoC in man) für geeignete Wirkstoffkandidaten

2. Ablauf des Vorhabens, Ergebnisse, Verwertung

Konkrete Arbeitsschritte beinhalteten

- (i) Analyse und Auswahl eines ersten Sets an krankheitsrelevanter Zielproteine mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf, die für MoProX besonders geeignet sind. Dies führte zu

einem ersten Panel von Proteinen/Protein-Domänen, für die ein erstes Screening gestartet wurde.

(ii) Analyse der Erweiterungsmöglichkeiten der bestehenden FKBP-Liganden Bibliothek. Dies führte zu konkreten Schritten, welche Analoga synthetisiert und getestet werden sollten.

(iii) In ersten Screenings konnten die ersten schwachen FKBP12-assistierte *Molecular Glues* identifiziert werden

(iv) Für die ersten Targets wurden erste zellulärer Testsysteme entwickelt

(v) Für die ersten Screening-Hits wurden Analoga synthetisiert, um die Aktivität zu steigern.

(vi) Es wurde ein öffentliches und vertrauliches Slide-Deck erstellt, mit dem bereits interessierte Partner und Investoren angesprochen wurden (s. Anhang).

3. Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Die IP-Analyse und die Ausarbeitung einer konkreten Patentanmeldung wurde mit Fuchs IP durchgeführt. Es wurden Kooperationsmöglichkeiten mit verschiedenen Pharmafirmen sondiert. Es konnten Magnus Walter (Monterosa Therapeutics) als Berater für MoProX gewonnen werden.