

GBi3M: Entwicklung eines innovativen, hochselektiven Antidepressivums zur schnell wirksamen Behandlung von Depressionen (INNOVADE-2)

Förderkennzeichen: 16LW0455 (Laufzeit: 1.10.2023-31.3.2025)

Abschlussbericht (Sachbericht Teil I, Kurzfassung)

Projektleitung: Prof. Dr. Claus Normann, Universität Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

Aufgabenstellung, Ausgangslage

Das Gesamtziel des INNOVADE-Projektes ist die Translation des im akademischen Umfeld entwickelten innovativen Therapieansatzes zur Behandlung der Depression in die klinische Anwendung.

In der Machbarkeitsphase sollten die Anschlussfähigkeit zu etablierten Fördermöglichkeiten/Investoren hergestellt werden und eine Ausgründung konkretisiert werden. Inhalte der beantragten Aktivitäten waren die Weiterentwicklung der Leitsubstanz NAB-14 in der präklinischen Prüfung (Substanzherstellung, präklinische Sicherheitsstudien); Beratung zu regulatorischen und präklinischen Entwicklungsfragen; Verbreiterung und Vertiefung weiterführender Innovationsideen (präklinische Entwicklungsarbeiten, IP-Schutz, FTO-Analysen, externe Kooperationen); Verfeinerung des Verwertungsplans (Erstellung des Businessplans, Vorbereitung der Ausgründung, Klärung der Weiterfinanzierung, Antragsstellung in öffentlichen Förderprogrammen, Identifizierung von Investoren).

Die depressive Störung ist einer der häufigsten Erkrankungen überhaupt und betrifft im Verlauf ihres Lebens ca. 10% der Bevölkerung in einem behandlungsbedürftigen Ausmaß. Die Erkrankung führt zu enormem individuellen Leid und zu massiven sozioökonomischen Schäden durch Behandlungskosten, Produktionsausfälle, Frühberentung und Sterblichkeit. Laut einer Erhebung der Weltgesundheitsorganisation WHO ist sie die führende Ursache für Lebensjahre mit Behinderung. Pro Jahr sterben alleine in Deutschland etwa 10.000 Menschen an Suiziden, die zum Großteil durch Depressionen verursacht werden. Trotz ihrer enormen Bedeutung sind die Behandlungsmöglichkeiten der Depression bisher sehr limitiert. Man spricht deshalb auch von einer Innovationskrise der Psychopharmakotherapie affektiver Erkrankungen.

Vor ca. 15 Jahren erschienen erste Pilotstudien, die eine schnelle, d.h. innerhalb von Stunden eintretende antidepressive Wirkung des Anästhetikums Ketamin beschrieben, das in subanästhetischer Dosis intravenös oder intranasal verabreicht wird. Dabei handelt es sich um eine glutamaterge Substanz mit einem grundsätzlich anderen Wirkmechanismus im Vergleich zu den klassischen Antidepressiva. Wir beschäftigen uns intensiv mit der Klärung des antidepressiven Wirkmechanismus von Ketamin und fanden eine zentrale Rolle der GluN2D-Untereinheit des glutamatergen NMDA-Rezeptors. In Tiermodellen der Depression konnten wir einen durchgreifenden und schnellen antidepressiven Effekt eines spezifischen GluN2D Antagonisten sowie einer GRIN2D-siRNA zeigen und den Wirkmechanismus umfassend aufklären.

Ablauf des Vorhabens, wesentliche Ergebnisse

Ein Teil des Fördervolumens diente im Berichtszeitraum zur Freistellung beteiligter Mitarbeiter von ihren klinischen Aufgaben zur Projektkoordination und zur präklinischen Entwicklungsarbeit. In dieser Zeit standen insbesondere die Vorbereitung weiterführender Anträge, die Einholung von Angeboten, die Koordination der Auftragsleistungen und die weitere Schärfung des Produktprofils im Vordergrund.

Wir erstellten einen ausführlichen Reading Pitch/Businessplan mit einer detaillierten Finanz- und Strategieplanung bis zu einem eventuellen Exit. Dadurch wurde das angestrebte Geschäftsmodell definiert und die im Weiteren notwendigen Meilensteine und der zu ihrer Erreichung notwendige Finanzbedarf konkretisiert. Eine Antrag in der GO-Bio next Ausschreibung wurde gestellt, abgelehnt und in überarbeiteter Fassung im September 2025 erneut eingereicht. Es konnte eine Förderung in Höhe von ca. 0,5 Mio € durch das Translatorkprogramm der ForTra/Else-Kröner-Fresenius-Stiftung eingeworben werden. Es erfolgten weitere Sondierungen mit Investoren und großen Pharma-Firmen. Insbesondere nahmen wir an den beiden Kongressen BioFit und BioVaria teil. Beim BioVaria Kongress in München konnten wir 2024 den *Early-Stage Innovation Award* gewinnen. Die bereits vorliegenden sehr ausführlichen Markt- und Wettbewerbsanalysen wurden weitergeführt und aktualisiert und um eine Analyse zukünftiger Wettbewerber ergänzt. Insbesondere wurden die Entwicklungsprogramme von Pharmafirmen analysiert. Das Patentverfahren wurde planmäßig in Zusammenarbeit mit der Kanzlei Maiwald fortgeführt und eine Strategie zur weiteren IP-Absicherung entwickelt. Die Lizenzbedingungen wurden verhandelt.

Die Fördermittel erlaubten die Durchführung eines großen Teils einer initialen präklinischen Sicherheitstestung im Sinne eines *De-Riskings*. An anderer Stelle nicht benötigte Mittel wurden zu diesem Zweck mit Einverständnis des Projektträgers umgewidmet. Die im Berichtszeitraum vorliegenden *non-GLP* Ergebnisse zeigten, dass NAB-14 *drugable* ist und sich keine kritischen Sicherheitsbedenken ergeben haben.

Im Entwicklungsbereich entschieden wir uns aufgrund der positiven Ergebnisse der Sicherheitstestung zu einer Fokussierung auf unsere Leitsubstanz NAB-14. Bezüglich NAB-14 setzen wir unsere laborexperimentellen Arbeiten fort, für die Durchführung wurde Dr. Vestring wie beantragt für 6 Monate von seinen klinischen Verpflichtungen freigestellt. Anhand der Rückmeldungen der Gutachter einer eingereichten Publikation wurden umfangreiche und methodisch anspruchsvolle Zusatzexperimente durchgeführt, für die auch das Methodenspektrum unseres Labors erweitert wurde. Ein europäisches Konsortium im Bereich der Grundlagenforschung zu Neuroplastizität bei Depressionen wurde 2024 unter Koordination von Prof. Normann genehmigt.

Zur Vorbereitung klinischer Studien ist es entscheidend notwendig, für die weitere klinische Antidepressiva-Entwicklung geeignete, möglichst objektive Endpunkte oder Surrogatmarker zu entwickeln. Wir fokussierten dazu auf ein EEG-basiertes Verfahren, dass wir in experimentellen klinischen Studien am Menschen weiterentwickelten. Wir bauten dazu auch eine aktive Kooperation mit einer irischen Biotech-Firma auf.

Der Verwertungsplan wurde fortgeschrieben und Markt- und Wettbewerbsanalysen erweitert und aktualisiert. Es wurde ein Reading-Pitch/Businessplan erstellt und der mittelfristige Finanzbedarf bei einer Ausgründung bestimmt. Eine intensive Arbeitsteilung/Kooperation mit Dritten wurde fortgesetzt.

GBi3M: Entwicklung eines innovativen, hochselektiven Antidepressivums zur schnell wirksamen Behandlung von Depressionen (INNOVADE-2)

Förderkennzeichen: 16LW0455 (Laufzeit: 1.10.2023-31.3.2025)

Abschlussbericht (Sachbericht Teil II)

Projektleitung: Prof. Dr. Claus Normann, Universität Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie

I. Ausgangslage

Gesamtziel des Vorhabens

Die Depression ist eine der häufigsten Erkrankungen überhaupt und betrifft im Verlauf des Lebens ca. jeden 10. Menschen in einem behandlungsbedürftigen Ausmaß, Frauen fast doppelt so häufig wie Männer. In der Global Burden of Disease Studie der WHO ist sie die zweithäufigste Ursache für Lebensjahre mit Behinderung weltweit; weit vor Krebserkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen oder Demenz. Zwischen 2010 und 2021 kam es zu einem Anstieg um über 30 %. Die Erkrankung führt zu enormem individuellen Leid und zu hohen sozioökonomischen Schäden durch Behandlungskosten, Produktionsausfälle, Frühberentung und Sterblichkeit. Die Depression ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung, meist beginnend im frühen Erwachsenenalter. Sie kann einen chronischen Verlauf nehmen und Jahre oder Jahrzehnte andauern. Einer schweren Depression folgen zu 50-80 % weitere Krankheitsepisoden. Allein in Deutschland begehen deshalb etwa 10.000 Menschen Suizide (73 % Männer). Trotz ihrer enormen Bedeutung sind die Behandlungsmöglichkeiten der Depression limitiert. Alle Behandlungsleitlinien empfehlen ab mittelschwerem Grad eine kombinierte pharmakologische und psychotherapeutische Behandlung. Die durchschnittliche Wartezeit auf eine Psychotherapie beträgt derzeit mindestens 6 Monate und bietet deshalb keine Akutbehandlung. Wir möchten die medikamentöse Situation signifikant verbessern.

Antidepressiva werden meist initial eingesetzt, mit mindestens 6-monatiger Erhaltungstherapie, oft auch zur längerfristigen Phasenprophylaxe bei rezidivierenden Erkrankungen. Bei 30 % der Patient*innen führt ein erster Therapieversuch mit Antidepressiva innerhalb von 6-8 Wochen zur Remission einer depressiven Episode, bei weiteren 30 % gelingt die Besserung der Symptomatik, während ca. 20-30 % (= 2-3 % der Gesamtbevölkerung) eine therapieresistente Depression (TRD) entwickeln, die auch auf vielfache Behandlungsversuche nicht anspricht und chronisch wird. Die betroffenen Patient*innen sind fast immer arbeitsunfähig und

benötigen intensive ambulante und stationäre Behandlungsmaßnahmen. Weitere Probleme der klassischen Antidepressiva sind ihre lange Wirklatenz von 3-6 Wochen, die in dieser Zeit die Wahrscheinlichkeit von Suizidversuchen erhöht, sowie ihre relativ schlechte Verträglichkeit (Unruhe, emotionale Abstumpfung, Gewichtszunahme, sexuelle Funktionsstörungen, kardiale Komplikationen). Bislang verfügbare Antidepressiva unterscheiden sich hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungsspektrum nur wenig.

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass das Anästhetikum Ketamin in subanästhetischer Dosierung bei depressiven Patient*innen zu einer schnellen Stimmungsverbesserung innerhalb von Stunden führen kann, die über 3-6 Tage anhält. 2021 wurde das S-Enantiomer von Ketamin, Esketamin (Spravato®), als erstes schnell wirksames Antidepressivum bei TRD zugelassen. Es wird als Nasenspray oder (*off-label*) intravenös 2 x/Woche verabreicht. Auch unter (Es-)Ketamin remittieren jedoch nur weniger als 30 % aller Patient*innen mit TRD. Wesentliche Nachteile der klinischen Anwendung von Ketamin sind die relativ kurz anhaltende Wirkdauer einer Einzelgabe von wenigen Tagen und die Entwicklung eines Rausches während der Gabe mit z. T. schweren dissoziativen und psychotischen Symptomen. Wegen des aufwändigen Überwachungsbedarfs in einem medizinischen Setting ist die Anwendung von Ketamin limitiert. Da Ketamin auch als Partydroge verwendet wird, besteht ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential.

Zusammenfassend besteht ein sehr großer *Medical Need* für die Entwicklung innovativer Antidepressiva mit hoher Effektivität, schnellem Wirkeintritt, spezifischem Wirkmechanismus und günstigem Nebenwirkungsspektrum. Das Gesamtziel des INNOVADE-Projektes ist die Translation des von uns entwickelten innovativen Therapieansatzes zur Behandlung der Depression in die klinische Anwendung.

Im Rahmen unserer langjährigen Forschung wurde in Tiermodellen ein neues, hochspezifisches Target für Antidepressiva entdeckt und dessen Wirkmechanismus umfassend erforscht und charakterisiert. Es handelt sich dabei um die GluN2D-Untereinheit des glutamatergen NMDA-Rezeptors, die von unserer Leitsubstanz NAB-14 selektiv blockiert wird. Die Entwicklung der Substanz basiert auf einem umfassenden Erklärungsmodell der Depression (Neuroplastizitäts-Hypothese), das von uns und anderen Arbeitsgruppen in Tiermodellen und humanen Studien entwickelt wurde. NAB-14 blockiert GluN2D hochselektiv und bindet nicht an andere Rezeptoren.

Bezug des Vorhabens zu den förderpolitischen Zielen

Wir haben im Rahmen unserer Grundlagen-, klinischen und translatorischen Forschung ein Konzept für innovative Antidepressiva entwickelt und streben im weiteren Verlauf den Schritt in die Anwendung. Dieser wurde in GO-Bio initial vorbereitet. In der Medikamentenentwicklung besteht ein

hoher Kapitalbedarf, insbesondere für die GLP-konforme präklinische Testung und die klinische Entwicklung. Aufgrund der hohen Ausfallrisiken, der langen Entwicklungszeiten und der hohen regulatorischen Anforderungen steht Risikokapital in ausreichendem Ausmaß nicht zur Verfügung, so dass durch GO-Bio initial Schritte in Richtung *Investor Readiness* gegangen werden sollen; insbesondere soll das Projekt aufgrund eines verbesserten Chancen/Risiko-Profiles und eines erhöhten Reifegrades für Investoren attraktiv gemacht und ein *Spin-off* ermöglicht werden.

Die schnelle klinische Umsetzung innovativer Ansätze aus der neurobiologischen Grundlagenforschung ist in Deutschland bisher noch nicht weit verbreitet und dient der Sicherung der Exzellenz des Gesundheits- und Biotech-Standortes Deutschland und der Erhöhung des Innovationspotentials der Gesundheitswirtschaft.

In der Depressionsbehandlung bestehen ein enormer *clinical need* und eine massive volkswirtschaftliche Belastung bei gleichzeitig hohem Wertschöpfungspotential. Die gute Wirksamkeit unserer Leitsubstanz NAB-14 im Tiermodell, die umfassende Aufklärung des Wirkmechanismus, die bisherigen Ergebnisse des präklinischen *De-Riskings* bei gleichzeitig hohen Marktchancen motivieren uns zu einer Ausgründung. In unserer klinischen Arbeit sind wir täglich mit den Schwierigkeiten der bisherigen limitierten Behandlungsoptionen konfrontiert und sehen eine realistische Chance, das *Outcome* dieser Volkskrankheit nachhaltig zu verbessern. Diese Förderziele wurden in der Machbarkeitsphase weiter vorangetrieben.

II. Ergebnisse der Machbarkeitsphase mit Bezug zum beantragten Arbeitsprogramm

Bei Antragsstellung sahen wir aufgrund der umfangreichen Vorarbeiten mit gutem Gesamtstand des Projektes und der dynamischen Entwicklung im bearbeiteten Feld eine Projektlaufzeit von 18 Monaten (10/23-3/25) vor. Danach sollte die Anschlussfähigkeit zu etablierten Fördermöglichkeiten/Investoren hergestellt sein und die Ausgründung erfolgen.

Inhalte der Aktivitäten waren:

- Fokus: Weiterentwicklung von NAB-14 bis zur Klinischen Prüfung: Substanzherstellung, präklinische Sicherheitsstudien, Beratung zur regulatorischen und präklinischen Entwicklungsfragen
- Verbreiterung und Vertiefung weiterführender Innovationsideen: präklinische Entwicklungsarbeiten, IP-Schutz, FTO-Analysen, externe Kooperationen
- Verfeinerung des Verwertungsplans: Erstellung des Businessplans, Vorbereitung der Ausgründung, Klärung der Weiterfinanzierung, Antragsstellung in öffentlichen Förderprogrammen, Identifizierung von Investoren

| | | | |
|--|-----------------------|--------|-----------------|
| [AP Nr. 1] | [Projektkoordination] | [6 PM] | [10/23 - 03/25] |
| Ziele: Projektkoordination | | | |
| Arbeitsbeschreibung: Die weitere Ausarbeitung der Projektidee im Rahmen der MP erfordert zeitliche Ressourcen. Die im folgenden genannten APs müssen vorbereitet, durchgeführt/koordiniert und evaluiert werden. Die Arbeiten in AP1 werden hauptverantwortlich von Vestring übernommen. Für AP1 und AP2 finden, neben den laufenden Aktivitäten, wöchentliche Arbeitssitzungen des Gründungsteams mit strukturierter Planung und Dokumentation statt. Da im 2. HJ mit dem größten Arbeitsanfall zu rechnen ist, soll Vestring in diesem Zeitraum von seinen klinischen Aufgaben freigestellt werden. | | | |
| Ergebnisse: Ausarbeitung des Projektes bis zum <i>Proof of Principle</i> | | | |
| Ressourcen: 6 PM Stelle Vestring, Arbeitgeberkosten (TVÄ 2/1) € <u>51.592,96</u> | | | |

Stand zum Projektende:

Im beantragten Zeitraum konnte Dr. Vestring von seinen klinischen Aufgaben freigestellt werden und die weitere Projektentwicklung vorantreiben. Die übrigen Teammitglieder waren ohne weitere Freistellung teilweise im Projekt tätig. Dr. Vestring übernahm in dieser Zeit insbesondere die Vorbereitung weiterführender Anträge, die Einholung von Angeboten, die Koordination der Auftragsleistungen und die weitere Schärfung des Produktprofils. Eine Webseite wurde erstellt.

Aufgrund der erfolgreichen Antragsstellung bei der ForTra konnte das Team im weiteren Verlauf (ab 03/25) um eine Projektmanagerin in Teilzeit erweitert werden.

Insgesamt konnte das Team konsolidiert werden, es fanden regelmäßige Teamsitzungen statt, Aufgaben wurden definiert und verteilt, erste SOPs erstellt und die Dokumentation von Planungen, Aktivitäten und Ergebnissen deutlich verbessert. Die Ziele von AP 1 wurden damit vollumfänglich erreicht, der finanzielle Rahmen wurde eingehalten.

| | | | |
|--|--------------------------------|---------------|-----------------|
| [AP Nr. 2] | [Vorbereitung der Ausgründung] | [Reisekosten] | [10/23 - 03/25] |
| Ziele: Vorbereitung der Gründung und deren Finanzierung | | | |
| Arbeitsbeschreibung: Die Translation der Innovation aus der Grundlagenforschung in die klinische Entwicklung erfordert hohe finanzielle Ressourcen, die durch die GoBio initial Förderung nicht abgedeckt werden können. In diesem AP soll eine Ausgründung vorbereitet werden, die die weitere Entwicklung übernehmen soll. Dazu sind u.a. folgende Arbeitsschritte notwendig: | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Erstellung eines General Financial Plans zur Abschätzung des Finanzbedarfs, Erstellung eines Businessplans - Klärung der organisatorischen, personellen, räumlichen und rechtlichen Struktur einer geplanten GmbH - Markenschutz - Evaluierung und Antragsstellung in weiterführenden öffentlichen Förderprogrammen, insbesondere GoBio | | | |

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Sondierung privatwirtschaftlicher Investment-Optionen - Erweiterung der vorliegenden Markt- und Wettbewerbsanalyse um eine Analyse zukünftiger Wettbewerber. <p>Die Arbeiten in AP2 werden hauptverantwortlich von Schäfer übernommen, der dafür keine Finanzierung benötigt. Für AP1 und AP2 finden, neben den laufenden Aktivitäten, wöchentliche Arbeitssitzungen des Gründungsteams mit strukturierter Planung und Dokumentation statt.</p> |
| <p>Ergebnisse: Zum Ende der MP erfolgt die Ausgründung mit gesicherter Finanzierung</p> |
| <p>Ressourcen: Reisekosten Reisekosten für 3 Gründungsgespräche in Berlin, 3 Teilnehmer (3 x 3 x 400 €) € 3.600,- Personelle Kosten fallen nicht an, Coaching-Leistungen müssen aufgrund der hohen Erfahrung von Schäfer nicht in Anspruch genommen werden</p> |

Stand zum Projektende:

Wir erstellten einen ausführlichen Reading Pitch/Businessplan mit einer detaillierten Finanz- und Strategieplanung bis zu einem eventuellen Exit. Dadurch wurde das angestrebte Geschäftsmodell definiert und die im Weiteren notwendigen Meilensteine und der zu ihrer Erreichung notwendige Finanzbedarf konkretisiert. Verschiedene Pitches stehen für zukünftige Investorenkontakte zur Verfügung.

Die organisatorische, personelle, räumliche und rechtliche Struktur einer zukünftigen GmbH wurde geklärt. Aktuell erfolgte noch keine Ausgründung.

Ein Corporate Design wurde erstellt, es erfolgte ein Markenschutz.

Wir identifizierten als weiterführende öffentliche Förderprogramme GO-Bio *next* und das Translatorkprogramm der ForTra/Else-Kröner Fresenius-Stiftung. Diese Anträge wurden, auch mit Hilfe externen Coaches, vorbereitet und im Berichtszeitraum eingereicht. Bei GO-bio *next* erreichten wir zwar die Vollantrags-Phase, letztlich wurde der Antrag jedoch abgelehnt. Nach ausführlicher Überarbeitung reichten wir im September 2025 erneut eine Projektskizze für GO-Bio *next* ein. Ende Dezember 2024 wurde in einem begutachteten Verfahren der ForTra-Antrag zu diesem Projekt in Höhe von ca. 502 T€ genehmigt (2024_EKTP09). Diese Förderung umfasst eine begrenzte Fortführung des präklinischen *De-Riskings*, eine 0,5 VK Stelle (2 Jahre, Beginn 1.3.25) zum wissenschaftlich-organisatorischen Projektmanagement und die regulatorische Beratung mit dem Ziel der Planung/Durchführung eines *Scientific Advice* beim BfArM mit der Firma Granzer. Bezüglich GO-bio erfolgt keine Doppelförderung.

Es erfolgten weitere Sondierungen mit Investoren und großen Pharma-Firmen. Insbesondere nahmen wir an den beiden Kongressen BioFit und BioVaria teil. Beim BioVaria Kongress in München konnten wir 2024 den *Early-Stage Innovation Award* gewinnen.

Die bereits vorliegenden sehr ausführlichen Markt- und Wettbewerbsanalysen wurden weitergeführt und aktualisiert und um eine Analyse zukünftiger Wettbewerber ergänzt. Insbesondere

wurden die Entwicklungsprogramme von Pharmafirmen analysiert. Bei der Medikamentenentwicklung im Antidepressiva-Bereich sind eine Reihe neuer Entwicklungen zu beobachten. Für das Wirkprinzip der selektiven GluN2D-Inhibition erschienen einige tierexperimentelle wissenschaftliche Studien, ein klinisches Entwicklungsprogramm konnte nicht identifiziert werden.

Wir nahmen aktiv an allen angebotenen Gründungsgesprächen im Rahmen des GO-Bio Programms teil und konnten davon sehr profitieren.

Wir verfügen weiterhin über ein dichtes Netz an Kooperationspartnern. Wir wurden von *campus technologies freiburg* (ctf), der Innovationsagentur der Universität Freiburg, sowie vom Gründerbüro und der Patentstelle unterstützt.

Die Projektziele von AP2 wurden erreicht, allerdings erfolgte bisher keine Ausgründung. Diese wird erfolgen, sobald ein privatwirtschaftlicher Investor zur Verfügung steht. Während der Förderung durch GO-Bio *initial* verfolgten wir weitgehend eine umfassende Weiterfinanzierung durch öffentliche Transfer-Programme. Dieses Ziel konnten nur teilweise erreicht werden.

| | | | |
|---|---|----------------------------------|-----------------|
| [AP Nr. 3] | [Beratung zur präklinischen und klinischen Entwicklung] | [Beratungsleistung, Reisekosten] | [10/23 – 03/25] |
| Ziele: Beratung zur präklinischen und klinischen Entwicklung, Regulatorik | | | |
| <p>Arbeitsbeschreibung: Die präklinische Entwicklung eines Medikamentes ist hoch reguliert, kostenträchtig und sollte fokussiert durchgeführt werden. Gleichzeitig sind die hier durchgeführten Sicherheitsstudien die Grundlage der weiteren klinischen Entwicklung und müssen mit hoher Sorgfalt und Expertise durchgeführt werden. Wir möchten dazu die Beratung durch die Firma Regenold GmbH (www.regenold.com, Badenweiler) in Anspruch nehmen, die über langjährige Erfahrung auf diesem Gebiet und eine hohe Vernetzung verfügt. Die Beratung soll durch <i>Ad-hoc</i> Besprechungen und Projekt-spezifische Leistungen (Vorbereitung <i>Scientific Advice</i> BfArM) erfolgen. Eine umfassende Beratung zur Notwendigkeit und zur Durchführung präklinischer Sicherheitsstudien ist im Angebot der Firma evotec (WP6) enthalten. Zur Klärung regulatorischer Fragen soll frühzeitig Kontakt mit dem BfArM aufgenommen werden. In einem ersten Schritt wird ein informelles <i>Kick-Off-Meeting</i> durchgeführt (kostenfrei, Reisekosten), danach ein formelles <i>Scientific Advice</i>-Gespräch (voraussichtliche Gebühr ca. 8.000 €, Reisekosten). Dieses Gespräch „Beratung in der Entwicklungsphase“ beim BfArM dient dazu, den weiteren Ablauf der klinischen Entwicklung zu planen. Es ist bei Vorliegen der FTO-Analysen sinnvoll und erfordert umfangreiche Vorarbeiten. Ein weiterer Schwerpunkt dieses APs ist die Vorbereitung der klinischen Prüfung mit der Identifikation geeigneter Einrichtungen/Anbieter und Kostenkalkulation.</p> | | | |
| <p>Ergebnisse: Mit Hilfe der Beratungsleistungen wird die präklinische Entwicklung beschleunigt und koordiniert durchgeführt. Der BfArM <i>Scientific Advice</i> gibt die Rahmenbedingungen für die klinische Entwicklungsphase vor. Die klinische Entwicklung ist geplant.</p> | | | |
| <p>Ressourcen: Beratungskosten, Reisekosten</p> | | | |

Voraussichtliche Beratungskosten Firma Regenold GmbH: € 65.450,- (Abrechnung nach tatsächlichem Anfall, nur Task C des Angebots sind in unserem Entwicklungsstadium sinnvoll (Ansatz der minimalen Stundenzahl), zusätzlich Ad-hoc Beratung (10 h); € 17.600,- + 10x € 220,- + MwSt. = € 23.562,-
 Gebühr Scientific Advice BfArM: ca. € 8.000,-
 Reisekosten BfArM Bonn Kick-off-Meeting, Scientific Advice, jeweils 3 Teilnehmer: 2 x 3 x 400 €) € 2.400,-

Stand zum Projektende:

Bezüglich dieses APs vereinbarten wir mit dem Projektträger eine Umwidmung der beantragten Mittel. Aufgrund der noch nicht abgeschlossenen vorklinischen Prüfung hielten wir eine regulatorische Beratung und die Einholung eines *Scientific Advice* bei BfArM für verfrüht. Die beantragte präklinisch orientierte Beratung durch die Firma Regenold war z.T. in den Leistungen der Fa. Evotec schon enthalten (s.u.). Wir verausgabten mit Einverständnis des Projektträgers die Mittel hauptsächlich für die Durchführung des präklinischen Programms zum *De-Risking* der Fa. Evotec (s.u.) und zum kleineren Teil für Beratungsleistungen, insbesondere zur Vorbereitung des GO-Bio next Antrags.

In der laufenden ForTra Förderung wurden weitere Mittel für regulatorische Beratung und die Durchführung des *Scientific Advice* in ca. einem Jahr beantragt.

| [AP Nr. 4] | [Weiterführende FTO-Analysen] | [Auftragsvergabe] | [04/24 – 09/24] |
|--|-------------------------------|-------------------|-----------------|
| Ziele: Weiterführende FTO-Analysen | | | |
| <p>Arbeitsbeschreibung: Im Rahmen der SP wurden bereits zwei FTO-Analysen zu NAB-14 und GluN2D-siRNA durchgeführt. Es ist wahrscheinlich, dass bei den jetzt anstehenden präklinischen Entwicklungsarbeiten und Verhaltensexperimenten im Tiermodell weitere vielversprechende Kandidaten identifiziert werden, bei denen eine IP-Sicherung erfolgen soll. Da die Grundlagenforschung weiterhin in der Universitätsklinik für Psychiatrie durchgeführt wird, ist die Universität Rechteinhaberin der daraus resultierenden Erfindungen. Es erfolgt eine Arbeitnehmererfindungsmeldung und nach deren Prüfung die Patentanmeldung durch die Kanzlei Maiwald mit Übernahme der Kosten durch die Universität und nachfolgender Lizenzierung an eine zukünftige Ausgründung. Die zur weiteren Entwicklung notwendigen FTO-Analysen werden jedoch nicht von der Universität finanziert. Mögliche Kandidaten für eine weitere Entwicklung sind im Bereich der mGluR-Antagonisten oder anderer GluN2D-Antagonisten zu erwarten. Wir beantragen deshalb zwei zusätzliche FTO-Analysen. Da die dort zu untersuchenden Substanzen noch nicht bekannt sind, kann hier nur eine grobe Kostenschätzung veranschlagt werden, die lt. Kanzlei Maiwald bei ca. 16.000 € + MwSt. liegt. Die bisherige Zusammenarbeit mit dieser IP-Kanzlei war hervorragend und von hoher biowissenschaftlicher und juristischer Kompetenz geprägt. Die FTOs sollen im Anschluss an die intensive präklinische Entwicklungsphase im 2. HJ der Projektlaufzeit in Auftrag gegeben werden.</p> | | | |

Ergebnisse: Vorliegen zusätzlicher FTO-Analysen zur Klärung der Entwicklungsmöglichkeiten anderer antidepressiver Substanzen

Ressourcen: Auftragsvergabe. Kostenvoranschlag durch Kanzlei Maiwald: 16.000 EUR zzgl. MwSt./FTO, € 38.080,- für zwei FTO-Analysen

Stand zum Projektende:

Auch die Mittel dieses APs wurden mit Einverständnis des Projektträgers wie unter AP3 beschrieben anderweitig verausgabt. Aufgrund der weitgehend positive Ergebnisse der initialen präklinischen Testung konzentrierten wir uns auf die Entwicklung unserer Leitsubstanz NAB-14. Andere potentielle Kandidaten werden außerhalb dieser Förderung verfolgt. Die ersten Ergebnisse der präklinischen Sicherheitsstudien legen nahe, dass eine erfolgreiche präklinische Entwicklung von NAB-14 möglich ist. Die für FTO-Analysen vorgesehenen Mittel wurden aus diesem Grund nicht in Anspruch genommen bzw. umgewidmet.

Patent: Unsere innovativen Therapieansätze wurden am 25.1.22 zum europäischen Patent (EP 22153076.9) angemeldet. Inhaberin ist die Universität Freiburg, Erfinder sind Prof. Normann und Dr. Vestring. Es deckt den gesamten Wirkmechanismus ab. Das Verfahren wird von der Patentkanzlei Maiwald (München) betreut. Eine PCT-Anmeldung wurde eingereicht, für die ein *International Search Report* vorliegt, die Antwort darauf wurde fristgemäß am 3.3.25 eingereicht. In einer erneuten Kommunikation im weiteren Verlauf wurden fast alle Einwände des *International Search Reports* zurückgenommen. Die Entwicklung des Patentverfahrens von der sehr erfahrenen Kanzlei als positiv angesehen. Die internationale Anmeldung wurde am 3.8.23 veröffentlicht (WO 2023144163), Nationalisierungen erfolgten ab 6/24 in EP, USA, AU, CN, CA.

NAB-14 ist als Reinsubstanz verfügbar, wurde aber noch nie im Menschen eingesetzt. Frühere Patentanmeldungen dazu bezogen sich auf einen möglichen Einsatz bei Demenzen oder neurologischen Erkrankungen und wurden inzwischen verlassen. Klinische Studien wurden mit NAB-14 nie durchgeführt. Damit ist unsere Anmeldung bezüglich NAB-14 ein *use patent (purpose limited product claim)*, d. h. die Nutzung einer bekannten Substanz für eine neue Anwendung. Dies wird von der Kanzlei Maiwald positiv beurteilt. Auch Esketamin, das bisher einzige zugelassene schnell wirksame Antidepressivum, ist als *use patent* geschützt und wurde in der Erstzulassung als Narkosemedikament eingesetzt. Neu entwickelte Substanzen sollten aufgrund ihres selektiven Wirkmechanismus durch die vorliegende Patentanmeldung geschützt sein, die FTO wird im Einzelfall geprüft.

FTO-Analysen: FTO-Analysen wurden bereits im Vorfeld für die Substanz NAB-14 sowie die *GRIN2D* siRNA erstellt und sind uneingeschränkt positiv ausgefallen, so dass eine *Freedom to Operate* besteht.

Lizenzierung: Die Universität Freiburg wird einer zu gründenden Firma eine exklusive Lizenz zu moderaten Bedingungen erteilen. LOI und Term Sheet wurden im Berichtszeitraum verhandelt und liegen uns vor.

| | | | |
|---|-----------------------------------|--|----------------|
| [AP Nr. 5] | [Präklinische Sicherheitsstudien] | [Auftragsvergabe, Verbrauchsmaterialien] | [10/23 – 9/24] |
| Ziele: Präklinische Sicherheitsstudien NAB-14 | | | |
| <p>Arbeitsbeschreibung: Voraussetzung für den Start der klinischen Entwicklung ist das Vorliegen eines regulatorisch geregelten Sets präklinischer Sicherheits- und Toxikologiestudien. Ebenfalls muss eine Bioanalytik zur Messung von Wirkstoffkonzentrationen im Blut etabliert werden. In parallelen medizinisch-chemischen Studien zur präklinischen Formulierung sollen mögliche Hürden zur oralen Applikation der Substanz NAB-14 überwunden werden.</p> <p>Eine Gesamtfinanzierung der notwendigen präklinischen Sicherheitsstudien ist hier nicht möglich. Es sollen jedoch grundlegende Studien mit NAB-14 durchgeführt werden, die eine grobe Einschätzung von Sicherheit, Pharmakokinetik, Plasmakonzentrationen und Toxizität erlauben. Art und Umfang der vorgesehenen Studien wurden in Zusammenarbeit mit der Fa. Evotec abgestimmt und sind im beiliegenden Angebot genau spezifiziert. Das Vorliegen dieser ersten Ergebnisse ist für den Erhalt einer Anschlussfinanzierung im Sinne einer ersten Risikoverminderung sehr sinnvoll. Die genannten Studien können nicht selbst durchgeführt werden.</p> <p>Um die genannten Studien durchführen zu können, ist eine Menge von ca. 10 g der NAB-14 Reinsubstanz erforderlich, deren Synthese in diesem AP ebenfalls in Auftrag gegeben werden soll.</p> <p>Die Untersuchungen sollen so bald wie möglich starten.</p> | | | |
| Ergebnisse: Grundlegende präklinische Sicherheitsdaten liegen vor. | | | |
| <p>Ressourcen: Auftragsvergabe, Verbrauchsmaterialien, Reisekosten</p> <p>Auftragsvergabe an Firma evotec lt. beiliegendem Angebot inkl. genauer Darstellung der vorgesehenen Studien und des Zeitplanes. Regelmäßige Abstimmung mit dem Auftragnehmer lt. Angebot; € 262.755,-, 312.678,45,- inkl. MwSt.</p> <p>Reisekosten für zwei Face-to-face Meetings (3 Teilnehmer) und zwei Laborbesuche in Verona (2 Teilnehmer); 2x € 900,-, 2x € 700,- = € 3.200,-</p> <p>Synthese von 10 g NAB-14 lt. Angebot Fa. Merck: € <u>806,82</u> inkl. MwSt.</p> | | | |

Stand zum Projektende:

Die zum Abschluss der Projektförderung vorliegenden *non-GLP* Ergebnisse zeigten, dass NAB-14 *drugable* ist und sich keine kritischen Sicherheitsbedenken (*red flags*) ergeben haben. NAB-14 ist, wie viele andere *small molecules*, lipophil und relativ schwer löslich. Dieses Problem konnte durch ein geeignetes Verfahren überwunden werden. NAB-14 ist gut gehirngängig, in Lösung stabil, hat in *in-vitro* Experimenten geringe Auswirkungen auf das Cytochrom-Enzym-System der Leber (keine Wechselwirkungen), keine Genotoxizität im AMES-Test (keine Erbschäden), keine Kardiotoxizität, nur in extrem hohen Dosen ein geringes Potential für eine Lebertoxizität und in einem

sehr umfassenden Screening keine *Off-target* Bindung an andere Rezeptoren. Erste *in-vivo* Pharmakokinetik (PK)-Studien in der Ratte wurden durchgeführt.

Im Verlauf des Projektes wurde deutlich, dass es notwendig ist, auf vorliegende Ergebnisse der Sicherheitsstudien zu reagieren und zusätzliche Studien in Auftrag zu geben. Ziel war es, mit den zur Verfügung stehenden Mitteln so weit wie möglich ein initiales „*De-Risking*“ zu erreichen, das die Bereitschaft von Investoren erhöhen soll, Mittel für den Abschluss der präklinischen Untersuchungen und Phase I bereit zu stellen. Konkrete Beispiele für solche zusätzlichen Untersuchungen waren Konzentrationsmessungen von NAB-14 in aCSF, Löslichkeit in biorelevanten Medien (zusammen ca. 7.500 €) und die Penetration der Blut-Hirn-Schranke (ca. 26.000 €). Abgesehen von diesen, für das weitere Vorgehen unerlässlichen Experimenten wurden die durch die oben beschriebene Umwidmung zusätzlich zur Verfügung stehenden Mittel dafür verwendet, ein möglichst umfassendes initiales Bild der Verwendbarkeit von NAB-14 als Medikament aufzuzeichnen.

Im Rahmen der ForTra-Zwischenfinanzierung wird das initiale *De-Risking* im *INDIGO-select* Programm von Evotec aktuell abgeschlossen. Sie umfassen das metabolische *Profiling* in Hepatozyten verschiedener Spezies, ein *Formulation Screening (Amorphous Solid Dispersion durch hot melt extrusion)* für höhere Dosierungen im Rahmen einer 7-tägigen Toxizitätsstudie in männlichen Ratten, Durchführung und Vorbereitung einer i. v./oralen Pharmakokinetik-Studie im Großtier sowie die experimentelle Vorhersage menschlicher Pharmakokinetik-Parameter (PBPK/Gastroplus). Die daraus entstehenden Kosten werden von der ForTra gGmbH übernommen.

Die beantragten Reisekosten konnten durch die Verwendung von Videokonferenzen erheblich unterschritten werden. Es erfolgt ein *Face-to-face* Besuch in Verona.

| | | | |
|---|-------------------------------|--------|-----------------|
| [AP Nr. 6] | [Entwicklung: andere Targets] | [6 PM] | [10/23 – 03/24] |
| Ziele: Experimentelle Entwicklung anderer Targets | | | |
| <p>Arbeitsbeschreibung: In AP6 sollen ebenfalls im 1. HJ des Projektes die oben beschriebenen, von Prof. Knafo für die Behandlung der Alzheimer Erkrankung entwickelten Substanzen PTEN-PDZ und VO-OHpic ergänzend in Hirnschnitten, aber vor allem im Tiermodell der Depression untersucht werden. Der IP-Schutz soll, bei erfolgreichem Verlauf dieser Experimente, im Rahmen einer Kooperationsvereinbarung und einer gemeinsamen Patenterweiterung erfolgen.</p> <p>Ebenfalls sollen weitere GluN2D-Antagonisten zur Rückfallabsicherung bei eventuell auftretenden Problemen von NAB-14 in den präklinischen Sicherheitsstudien weiterentwickelt werden. Erste Ergebnisse für QNZ-46 liegen bereits vor. Alle Experimente werden in unserem Labor durchgeführt. Die Arbeiten werden von Vestring koordiniert, z.T. durchgeführt und ausgewertet. Für das 1. HJ der Projektlaufzeit soll er deshalb von seinen klinischen Verpflichtungen freigestellt werden.</p> | | | |
| <p>Ergebnisse: Vorliegen umfassender Experimente zur antidepressiven Wirksamkeit weiterer innovativer Ansätze, insbesondere PTEN-PDZ; Entscheidung zur weiteren Entwicklung</p> | | | |
| <p>Ressourcen: 6 PM Stelle Vestring, Arbeitgeberkosten (TVÄ 2/1) € <u>51.592,96</u></p> | | | |

Stand zum Projektende:

Wir entschieden uns aufgrund der positiven Ergebnisse des präklinischen *De-Riskings* für NAB-14, weitere innovative Substanzen zunächst nur im Rahmen unseres eigenen Labors weiterzuentwickeln und auf NAB-14 zu fokussieren.

Zur Absicherung der Patentstrategie, die im Berichtszeitraum zusammen mit der Kanzlei Maiwald entwickelt wurde, begannen wir eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmazie, Universität Freiburg (AG Prof. Günther) ein *in-silico* Bindungsmodell zu entwickeln. Auf der Basis der molekularen Bindungseigenschaften des GluN2D-Rezeptors kann damit ein virtuelles Screening neuer GluN2D-spezifischer Modulatoren durchgeführt werden. Aus der GO-Bio Förderung wurden dafür keine Mittel verwendet.

Bezüglich NAB-14 setzen wir unsere laborexperimentellen Arbeiten fort, für die Durchführung wurde Dr. Vestring wie beantragt für 6 Monate von seinen klinischen Verpflichtungen enthoben. In umfangreichen Experimentalserien konnten wir zeigen, dass eine selektive Hemmung der GluN2D-Untereinheit des NMDA-Rezeptors auf Interneuronen durch das *small molecule* NAB-14 und eine spezifische *GRIN2D* siRNA, die die Expression von GluN2D hochselektiv vermindert, zu einer Verstärkung der Neuroplastizität führt und eine schnelle und anhaltende antidepressive Wirksamkeit im Tiermodell hat. Die Wirksamkeit von NAB-14 ist mindestens vergleichbar mit der von Ketamin und hat aufgrund der selektiven Bindungseigenschaften deutlich weniger Nebenwirkungen. Das zentrale Manuskript wurde vor kurzem von *Nature Communications* zur Publikation angenommen.

Auch die weiter unten geschilderten klinischen Studien zu Biomarkern wurden während der Freistellung von Dr. Vestring begonnen.

III. Wissenschaftlicher Fortschritt

Zentrale präklinische und translationale Forschungsergebnisse im Berichtszeitraum

Publikation der zentralen Ergebnisse und deren Erweiterung: Die präklinischen Forschungsergebnisse bezüglich NAB-14, GluN2D-siRNA und deren Wirkmechanismus, die der Patentanmeldung zugrunde liegen, wurden bei der führenden wissenschaftlichen Zeitschrift „*Nature*“ eingereicht und dreimal begutachtet, letztendlich jedoch im Dezember 2023 abgelehnt. Wir entschieden uns deshalb für eine umfangreiche Revision, eine Neueinreichung bei einer anderen führenden Zeitschrift erfolgt im April 2024. Anhand der Rückmeldungen der Gutachter wurden umfangreiche und methodisch anspruchsvolle Zusatzexperimente durchgeführt, für die auch das Methodenspektrum unseres Labors erweitert wurde. Die Ergebnisse dieser Arbeit basieren auf intensiven Forschungsk Kooperationen mit mehreren anderen Arbeitsgruppen. Die aktuell angenommene Veröffentlichung mit sehr hohem Impact-Faktor wird die Sichtbarkeit des Ansatzes deutlich steigern.

GluN2D-Expression: Die von uns gezeigte zentrale Rolle von GluN2D bei der neurobiologischen Verarbeitung von Stress und bei emotionalen Lernformen legt nahe, dass es unter Verhaltensstress zu einer veränderten Expression von GluN2D selbst oder anderer Elemente des glutamatergen Systems kommt. Zur weiteren Erforschung dieser Zusammenhänge etablierten wir im Berichtszeitraum eine Kooperation mit einer Arbeitsgruppe an der Universität Freiburg, in der mittels Massenspektrometrie hypothesenfrei die Expression von Proteinen bei nativen Mäusen, in einem Tiermodell der Depression und nach Behandlung mit einem GluN2D Inhibitor charakterisiert wird.

Translationale Forschung: Unser Labor beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der Translation unserer präklinischen Forschungsergebnisse zum Menschen. Dabei verwendeten wir EEG basierte Methoden, die zum Teil auch durch uns entwickelt wurden. Eine besonders wichtige Rolle dabei spielt die VEP-Plastizität, bei der frühe Amplituden der visuell evozierten Potenziale durch eine intensive visuelle Stimulation plastisch verändert werden. Im Rahmen von experimentellen klinischen Studien an gesunden Normalprobanden und depressiven Patienten führten wir diese Untersuchungen im Berichtszeitraum weiter fort. Wir erweiterten das Methodenspektrum durch eine Kombination der visuellen Stimulation mit transkranieller Gleichstromstimulation. Daraus resultierende Publikationen sind derzeit in Arbeit.

Biomarker: Diagnose und Verlaufsbeurteilung einer Depression erfolgen derzeit ausschließlich durch klinische Interviews und Abfrage von Symptom-Checklisten, es gibt keine verlässlichen „objektiven“ Biomarker; eine Depression ist nicht objektiv messbar. Im Gegensatz zu den meisten anderen Erkrankungen in der somatischen Medizin können hinsichtlich Diagnose oder Vorhersage des Ansprechens auf eine medikamentöse Behandlung keine Rückschlüsse aus Bildgebung oder Laborergebnissen gezogen werden. Die Auswahl eines individuell geeigneten Medikamentes erfolgt nach dem „*trial and error*“ Prinzip. Dies vermindert die Erfolgchance klinischer Studien erheblich und erhöht die notwendige Fallzahl; ebenso wie eine Vielzahl möglicher klinischer Subtypen, die unter dem Syndrom „Depression“ zusammengefasst werden, und die typische hohe Placebo-Response in diesem Bereich. Es ist deshalb entscheidend notwendig, für die weitere klinische Antidepressiva-Entwicklung geeignete, möglichst objektive Endpunkte oder Surrogatmarker zu entwickeln. Das wurde uns auch immer wieder in Gesprächen mit Investoren und in Coachings widergespiegelt.

Unser Ansatz war immer translational ausgerichtet, d.h. tierexperimentelle Befunde sollen im Menschen repliziert werden. Ausgehend von der in der zellulären und tierexperimentellen Forschung bestätigten wichtigen Rolle der Neuroplastizität in der Pathogenese und Behandlung der Depression haben wir im Berichtszeitraum Protokolle zur Messung von Neuroplastizität im Menschen weiterentwickelt. Diese Experimente beruhen auf einer Messung synaptischer Übertragung, einer intensiven Stimulation und der Messung der daraus resultierenden Modulation der synaptischen Übertragung. Im bisher reliabelsten Protokoll erfolgen eine visuelle Stimulation und die Messung der dadurch hervorgerufenen EEG-Aktivität (Visuell evozierte Potentiale, VEP). In diesem Signal konnten wir in einer Reihe von experimentellen klinischen Studien deutliche Unterschiede zwischen depressiven Patient*innen und Normalproband*innen und eine Modulation durch Antidepressiva und Ketamin finden. Wir haben die Auswertung der komplexen EEG-Signale mit KI-basierten Methoden optimiert und die Ergebnisse modelliert. Unser Ziel ist, nicht nur Gruppenunterschiede zu beschreiben, sondern diagnostische und prädiktive Aussagen auf Einzel-Patienten-Niveau zu ermöglichen. In einer noch unveröffentlichten aktuellen Studie konnten wir mit einer Genauigkeit von ca. 75 % unbehandelte Depressive und Gesunde lediglich durch die Auswertung der VEPs unterscheiden (bei noch geringer Fallzahl), so dass die VEP-Plastizität einen potentiellen Biomarker für die Depression und das Ansprechen auf Neuroplastizitäts-steigernde Medikamente darstellt.

Die irische Firma *Cumulus Neuroscience* hat unsere 2007 erstmals beschriebene VEP-Methodik in ein ambulant einsetzbares CE-zertifiziertes Tablet-basiertes Medizinprodukt integriert, das bereits in der klinischen Entwicklung von ZNS-Therapeutika eingesetzt wird, vor allem im Demenzbereich. Ergänzt wird dies durch kognitive Tests in Form von Computerspielen. In einer von einer großen Pharmafirma finanzierten klinischen Studie werden wir das *Cumulus* Gerät vor und während klinischer Behandlungen mit Esketamin nutzen; die Firma möchte damit die

Einsatzfähigkeit des Gerätes in ihrem klinischen Depressionsprogramm erproben. Diese Studie wurde im Berichtszeitraum geplant.

Unser eigenes Messverfahren bietet eine weitaus höhere technische Genauigkeit, ermöglicht die flexible Anpassung von Messparametern und Auswerteverfahren und konnte eine Differenzierung verschiedener Proband*innen- und Patient*innen-Populationen auf Gruppenniveau bereits demonstrieren. Vorteile des *Cumulus*-Verfahrens sind die ambulante Einsetzbarkeit (auch in klinischen Studienzentren), die Akzeptanz in klinischen Testungen durch große Pharmafirmen auf dem Gebiet der Demenz und die gleichzeitige Messung der Kognition.

Die geschilderten Biomarker sind Teil von zwei großen EU-Anträgen im HORIZON-Programm, die im Spetember 2025 gestellt wurden.

IV. Weiterentwicklung des Verwertungsplans

Wirtschaftliche Erfolgsaussichten

Auf Grund der enormen medizinischen und sozioökonomischen Relevanz der Erkrankung, der bisher nicht zufriedenstellenden Behandlungssituation und der Entwicklung der Idee aus einer wissenschaftlich gut abgesicherten pathophysiologischen Hypothese sehen wir auch weiterhin attraktive Verwertungsperspektiven. Das von uns entwickelte Konzept ist bezüglich des zugrundeliegenden Mechanismus umfassend durch tierexperimentelle und humane Studien belegt als auch bezüglich des Therapieansatzes sowohl durch einen *Small Molecule*- als auch durch einen siRNA-Ansatz unterlegt. Für das im Fokus stehende *Small Molecule* NAB-14 kommt ausschließlich eine Ausgründung in Frage, da für die klinische Entwicklung ein sehr hoher Finanzbedarf besteht, der nur im privatwirtschaftlichen Sektor realisiert werden kann.

In den OECD-Ländern wurden 2015 im Durchschnitt 60,3 Tagesdosen Antidepressiva/1.000 Personen/Tag eingenommen (Quelle: OECD, Statista). Antidepressiva zählen zu den am meisten verordneten Medikamenten überhaupt. Die bereits in der Sondierungsphase erstellte und im Berichtszeitraum weitergeführte Markt- und Wettbewerbsanalyse konstatiert: „Insgesamt ist der Markt für Antidepressiva vergleichsweise kompetitiv und gekennzeichnet durch eine Vielzahl von etablierten und neuen Wirkstoffen, dem steht aber auch ein eklatanter Mangel an effektiven Therapieansätzen gegenüber. Insofern haben neue Wirkstoffe wie NAB-14 mit dem Potenzial einer schneller eintretenden Wirkung, einer höheren Wirkstärke und einer reduzierten Anzahl von Nebenwirkungen weiterhin sehr gute Aussichten auf dem Markt für Antidepressiva.“ Aktuell besteht ein Marktvolumen für Antidepressiva von ca. 17 Mrd. €/Jahr. Die durchschnittlichen Tagestherapiekosten betragen bei klassischen Antidepressiva in den USA 8-14 US\$, beim neu eingeführten Esketamin liegen sie bei 200-500 US\$. Johnson & Johnson erwartet für Spravato® in

den nächsten Jahren einen Umsatz von >5 Mrd. US\$/Jahr. Q1-Q3 24 lag er global bei 780 Mio. US\$ (gegenüber 483 Mio. US\$ 2023).

Bisher verwendete Therapien und Konkurrenzentwicklungen in der angestrebten Indikation TRD bzw. *second line therapy* weisen entscheidende Nachteile auf: die Anwendung von Spravato® erfordert einen erheblichen medizinischen Überwachungsbedarf, so dass weder eine Anwendung zu Hause noch eine Applikation in kleinen Praxen möglich ist. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) erfordert eine apparative Investition von mindestens 100 T€ und damit einen täglichen Besuch in einem spezialisierten Zentrum. Traditionelle medikamentöse Behandlungsstrategien sind nur wenig wirksam und haben erhebliche Nebenwirkungen. Psychedelika weisen in ersten klinischen Studien zwar große Effektstärken auf, werden aber aufgrund eines durch sie verursachten massiven, viele Stunden anhaltenden psychedelischen Trips nie in die Breite der Behandlung vordringen. Diese Situation erhöht die Erfolgsaussichten von NAB-14 mit einem günstigen und am Bedarf der Patient*innen orientierten TPP.

Bezüglich anderer, als GluN2D-Antagonisten verwendeter Substanzen erschienen im Berichtszeitraum mehrere vorklinische Studien, die unsere Hypothesen unterstützen.

GluN2B-NAMs weisen einen anderen, wenig verstandenen Wirkmechanismus auf, da sie im Gegensatz zu GluN2D-NAMs nicht selektiv im inhibitorischen System wirken. Die klinische Entwicklung solcher Substanzen durch mehrere Pharmafirmen kam im Berichtszeitraum durch negative Ergebnisse erster klinischer Studien und schwerwiegende Nebenwirkungen, insbesondere Amnesie, ins Stocken.

Ein Scheitern von NAB-14 in den weiteren Schritten klinischer Entwicklung ist, wie bei allen anderen Medikamentenentwicklungen auch, selbstverständlich möglich (z.B. durch nicht erwartete Sicherheitsprobleme oder unzureichende Wirksamkeit im Menschen). Im bisher durchgeführten präklinischen *De-Risking* gab es keine Hinweise auf Sicherheitsprobleme. Die angestrebte Medikamentenentwicklung basiert auf einer tierexperimentell und pathophysiologisch sehr gut belegten Plattform (Modulation der synaptischen Plastizität als antidepressiv wirksames Prinzip), so dass bei unerwarteten Problemen mit NAB-14 auf alternative Substanzen ausgewichen werden kann, deren IP-Schutz innerhalb unserer Patentanmeldung bereits beansprucht wird. Die Verbreiterung der Innovationsidee dient dazu, in der Folge aufgebaute Entwicklungswege weiterhin auch für andere Substanzen zu nutzen und die eingesetzten Fördergelder zumindest teilweise zu schützen.

Die Entwicklung von Antidepressiva wird derzeit fast ausschließlich von großen, meist in den USA beheimateten Pharmakonzernen bestimmt. Sollte das Projekt erfolgreich sein, kann davon die biotechnologische und pharmazeutische Forschungssituation am Standort Deutschland deutlich profitieren.

Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten

Innovationen auf dem Gebiet der Depressionsbehandlung sind von hoher medizinischer und volkswirtschaftlicher Relevanz. Zudem ist es für den Forschungsstandort Deutschland wichtig, innovative Projekte zu entwickeln und mit hohem *Impact* zu vertreten. Wir leisten damit einen sehr wichtigen Beitrag zum Verständnis der Pathophysiologie der Depression und zur Entwicklung neuer Behandlungsstrategien.

Aufgrund der überzeugenden tierexperimentellen Arbeiten mit schlüssiger Ausarbeitung des Mechanismus im Kontext umfassender Vorarbeiten der Arbeitsgruppe sind die wissenschaftlichen Erfolgsaussichten als sehr hoch einzuschätzen. Ausgehend von einem tiefergehenden Verständnis der Pathophysiologie der Depression und des Wirkmechanismus von Antidepressiva sehen wir uns in der Lage, verbesserte und innovative Substanzen zu entwickeln und das Feld der Depressionsforschung voranzubringen.

Mittel- und langfristig ist es möglich, durch eine Portfolio-Verbreiterung Synergieeffekte zu nutzen, Risiken zu reduzieren und eine auf längere Sicht angelegte Tragfähigkeit anzulegen. Dazu dienen das oben erwähnte Screening neuer GluN2D-NAMs, die bereits tierexperimentell hinterlegte und im Patent abgesicherte Weiterentwicklung der siRNA-Technik und eine bereits begonnene Zusammenarbeit mit einer israelischen Arbeitsgruppe (Prof. Shira Knafo, Universität Beer-Sheva) zur translatorischen Weiterentwicklung einer weiteren strukturell unabhängigen Substanzgruppe. Alle diese Ansätze basieren auf der Neuroplastizitäts-Hypothese der Depression und können mit den bereits etablierten Methoden weiterentwickelt werden.

Weiter erhöht werden die wissenschaftlichen Erfolgsaussichten durch eine intensive, bereits etablierte Zusammenarbeit mit anderen Forschungsgruppen und gute internationale Vernetzung. Hinsichtlich des hier beantragten Projektes ergeben sich Synergien mit der AG Shira Knafo (Universität Beer-Sheva, Israel). Die Kooperation mit den AGs von Josef Bischofberger (Biozentrum Basel, Schweiz) und Eero Castrén (Uni Helsinki, Finnland) verstärken unsere wissenschaftliche Expertise. Wir kooperieren auf dem Gebiet potentieller RNA-basierter Therapieansätze mit dem renommierten RNA-Forscher Gerhard Schratt (ETH Zürich, Schweiz). Durch intensive Zusammenarbeit mit Igor Branchi (Universität Rom, Italien) haben wir Zugang zu hervorragender Expertise auf dem Gebiet von Tiermodellen der Depression. In Kooperation mit der AG von Christoph Nissen (Psychiatrische Universitätsklinik Genf, Schweiz) untersuchen wir Plastizität bei depressiven Menschen. Claus Normann ist seit 2024 Koordinator des europaweiten ERA-NET NEURON Konsortiums *EnviroMood*, das sich mit der Neuroplastizitäts-Hypothese der Depression sowie den Grundlagen zukünftiger Behandlungsoptionen beschäftigt. Zudem bestehen laufende DFG-Förderungen; weitere grundlagenforschungs-basierte Anträge sind z.T. bereits in

Begutachtung. Im September 2025 wurden zwei große EU-Anträge zum Einsatz der oben geschilderten Biomarker im klinischen Setting gestellt.

Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit

Für die Ausgründung und die Phase I der klinischen Testung wird im Erfolgsfall eine Finanzierung von ca. 5,5 Mio. € erforderlich, die über Venture Capital und/oder weitere öffentliche Förderung abgedeckt werden soll. Bei erfolgreicher Phase I erfolgt der Übergang in die klinische Phase IIa mit einem Finanzvolumen von ca. 25 Mio. €. Exit-Optionen an große Pharmafirmen ergeben sich nach erfolgreichem Abschluss der klinischen Phase I oder IIa. Eine Weiterentwicklung der Substanz bis zur Marktreife innerhalb eines Start-ups erscheint aufgrund des extremen Finanzierungsbedarfs unwahrscheinlich.

Sowohl nach einem Exit als auch bei Scheitern der Entwicklung kann das translatorische Entwicklungsprojekt unabhängig von der Leitsubstanz NAB-14 weitergeführt werden, indem auf andere daraus hervorgegangene Substanzen oder RNA-Ansätze fokussiert wird und/oder die Biomarker-Entwicklung kommerzialisiert wird.

Die wissenschaftliche Anschlussfähigkeit ist im Rahmen vieler bereits laufender und geplanter Einzel- oder Kollaborations-Projekte gesichert. Wir planen zumindest derzeit nicht, die Grundlagenforschung und deren erste translatorische Umsetzung in die zu gründende Firma zu verlagern. Im Uniklinikum Freiburg steht uns beste Infrastruktur für Forschung und experimentelle klinische Studien zur Verfügung, mit Zugriff auf potentielle Studienteilnehmende. Bei translatorischer Umsetzbarkeit neuer Ansätze sollen diese über eine Lizenzierung in unser Start-up überführt werden. Dazu ist ein Erhalt der Affiliation an das Uniklinikum Freiburg erforderlich.

Arbeitsteilung/Zusammenarbeit mit Dritten

- Präklinische Sicherheitstestung: Die sehr erfolgreiche Zusammenarbeit mit Evotec wurde im Berichtszeitraum weitergeführt. Das Projektteam, Vorbefunde und die etablierten bioanalytischen Methoden standen dabei weiter zur Verfügung. Die notwendige Methodik, insbes. zur GLP-Konformität, steht im eigenen Labor nicht zur Verfügung.

- Weitere GluN2D-Antagonisten: Im Berichtszeitraum wurde eine Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmazie begonnen. Deren Methoden und Fachkompetenz für das virtuelle Substanzscreening stehen uns nicht selbst zur Verfügung.

- Biomarker-Entwicklung: Zur Entwicklung von VEP-Biomarkern arbeiten wir mit der auf diesem Gebiet führenden Firma *Cumulus Neuroscience* und Boehringer Ingelheim zusammen.

- Patenschutz: Die bisher hervorragende Zusammenarbeit mit der Patentkanzlei Maiwald wurde fortgesetzt.

- Regulatorik: im Berichtszeitraum ergab sich hier kein Handlungsbedarf.

- Coaching/Beratung: Auch hier wurden bereits begonnene Kooperationen fortgesetzt, z.B. mit den spezialisierten Start-up Unternehmensberatungen von Silke Beaucamp und Inge Bliestle.

- Innerhalb der Universität Freiburg arbeiteten wir intensiv mit *campus technologies freiburg* als Patentverwertungsagentur, der Patentstelle sowie dem Gründerbüro zusammen. In der Grundlagenforschung kooperierten wir, wie oben beschrieben, mit anderen Forschungsgruppen auch außerhalb der Uni Freiburg.

Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Wie oben im Detail geschildert, halten wir die im Berichtszeitraum geleistete Arbeit und die Verwendung der Fördermittel für notwendig und angemessen. Es ergaben sich erhebliche Abweichungen von den beantragten Arbeitsprogrammen. Insbesondere fokussierten wir uns aufgrund der positiven Ergebnisse der präklinischen Studien auf die weitere Entwicklung der Leitsubstanz NAB-14 und widmeten dafür mit Einverständnis des Projektträgers nicht benötigte Mittel, insbesondere für Beratungsleistungen, um. In unserer begleitenden wissenschaftlichen Arbeit, in die keine Fördermittel aus GO-Bio initial flossen, verbreiteten wir die neurobiologische Basis zum Wirkmechanismus von NAB-14 und begannen umfangreiche Studien zur Entwicklung von Biomarkern für zukünftige klinische Studien, die im Bereich der Antidepressiva unumgänglich sind. Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises sind weiter oben im Zusammenhang mit den beantragten Mitteln geschildert.

Geplante oder erfolgte Veröffentlichungen des Ergebnisses

Die grundlagenwissenschaftlichen Ergebnisse zu GluN2D (*proof-of-concept* des Wirkmechanismus) wurden im August 2025 zur Publikation in der Fachzeitschrift *Nature Communications* angenommen. Weitere wissenschaftliche Publikationen zur Substanz und im Biomarker-Bereich sind in Arbeit oder geplant. Über das Projekt wurde und wird in zahlreichen Beiträgen auf Fachkongressen in Form von Vorträgen berichtet. Auf Investoren-Messen wird das Projekt als Pitch vorgestellt. Die Veröffentlichung der detaillierten Ergebnisse der präklinischen Testung (*De-Risking*) ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll und wird evtl. bei Vorliegen der vollständigen GLP-Testung nachgeholt. Bei allen Publikationen wird auf die Förderung explizit hingewiesen.