

## A new antiviral drug

Preclinical development of a novel rhinovirus inhibitor

|                                 |                                       |                        |               |
|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------|---------------|
| <b>Programm / Ausschreibung</b> | BASIS, Basisprogramm, Budgetjahr 2017 | <b>Status</b>          | abgeschlossen |
| <b>Projektstart</b>             | 03.07.2017                            | <b>Projektende</b>     | 30.06.2018    |
| <b>Zeitraum</b>                 | 2017 - 2018                           | <b>Projektlaufzeit</b> | 12 Monate     |
| <b>Keywords</b>                 |                                       |                        |               |

### Projektbeschreibung

Gegenstand des vorliegenden Projektantrages ist die präklinische Entwicklung eines neuartigen Wirkstoffes gegen Infektionen mit Viren aus der Familie der Picornaviren. Dazu zählt u.a. die heterogene Gruppe der Rhinoviren, die ätiologischen Erreger der Mehrzahl an Erkältungskrankheiten.

Im Vorläuferprojekt wurde ein neuartiger Wirkmechanismus des Wirtszellprotein PLA2G16 („PicornaTarget“) beschrieben und in Folge eine hochaktive Substanzreihe („Advanced Lead“) identifiziert, die eine hervorragende Grundlage zur Entwicklung eines hochspezifischen Inhibitors des PicornaTarget und somit eines Arzneimittels gegen Infektionen mit Picornaviren bietet. Für diese Erkrankungen (unter anderem Erkältungskrankheiten) gibt es bisher keine spezifischen Behandlungsoptionen.

#### Projektziele

Im ersten Projektjahr soll ein präklinischer Kandidat aus der proprietären Inhibitorserie nominiert werden. Hauptziel ist dabei eine Substanz zu identifizieren die verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften im Organismus (in vivo) aufweist. Der präklinische Kandidat wird danach detailliert charakterisiert und ein Herstellungsverfahren zur Synthese ausreichender Mengen bei höchster Reinheit entwickelt. Parallel dazu wird eine Backup Substanzfamilie gesucht. Im Folgejahr werden ausreichende Mengen des präklinischen Kandidaten zur formalen präklinischen Testung hergestellt und auf Stabilität, Toxizität und Effizienz getestet. Eine geeignete Formulierung (Darreichungsform) wird ausgearbeitet. Geeignete (bio-)analytische Verfahren zum Nachweis der Substanz, sowie der zu erwartenden Metaboliten in den folgenden Studien werden in einem GLP-zertifiziertem analytischen Labor ausgearbeitet. Darüber hinaus wird mit der Herstellung eines klinischen Prüfpräparates unter GMP-Bedingungen begonnen.

Im dritten Projektjahr wird die formale toxikologische Prüfung, sowie die pharmakologische Prüfung unter GLP abgeschlossen. Die Herstellung des klinischen Prüfpräparates zum Einsatz in klinischen Studien wird abgeschlossen. Die Dokumentation zur Zulassung zur klinischen Testung wird zusammengestellt und bei den Zulassungsbehörden eingereicht. Zur passgenauen Definition der Indikation, des Bedarfes und den gewünschten Eigenschaften des angestrebten Medikamentes, sowie zur Vorbereitung der klinischen Studie, wird Haplogen Beratungsgespräche mit klinischen Medizinern durchführen, die Patienten in den jeweilig potentiellen Indikationen betreuen.

## Medizinischer Bedarf:

Obwohl Viren eine globale Bedrohung für die menschliche Gesundheit darstellen, stehen für die meisten viralen Erkrankungen keine ausreichenden Behandlungsoptionen zur Verfügung und es besteht dringender Bedarf an neuen Therapeutika. Die Familie Picornaviridae ist eine der größten Virusfamilien (31 Genera, 54 Spezies und mehr als 300 Typen). Viren dieser Familie verursachen eine Vielzahl an humanen Erkrankungen mit relativ milden Krankheitsbildern bis hin zu tödlichen Verläufen. Gegenwärtig gibt es keine spezifischen antiviralen Medikamente, mit denen Infektionen mit Picornaviren behandelt werden können. Infolgedessen wäre eine breit wirksame antivirale Substanz als „first in class“ einzustufen und würde eine gewaltige wirtschaftliche Chance eröffnen, mit einem potentiellen Wert von mehreren Milliarden Euro pro Jahr.

## Alleinstellung des Projektes

Im Januar 2017 wurde ein neuartiger Mechanismus der zellulären Abwehr von Virusinfektionen veröffentlicht (Staring et al, Nature, 2017). Durch frühzeitige Einsicht in diesen Mechanismus konnte Haplogen einen mehrjährigen Vorsprung in der Entdeckung und Entwicklung von Wirkstoffen auf dieser Grundlage erarbeiten. Das Zielprotein (PicornaTarget, PLA2G16) wird durch ein weltweites Patent geschützt, für das Haplogen eine exklusive Lizenz erworben hat. Haplogen hält zusätzlich Patentanmeldungen für eine Serie von hochaktiven Inhibitorsubstanzen.

## Projektrisiko

Die Entwicklung von Arzneimitteln ist ein Hochrisikoprozess und nur weniger als 10% aller Präparate, die in die klinische Phase eintreten werden schlussendlich zugelassen. Obwohl das Target im vorliegenden Projektantrag im Rahmen des Vorläuferprojekts stringent validiert wurde, ist eine Inhibition von PLA2G16 als therapeutischer Ansatz vollkommen neuartig und wurde klinisch noch nicht erprobt. So steht dem Potential eines signifikanten finanziellen Erfolges ein nicht zu unterschätzendes Risiko gegenüber.

Das vorliegende Projekt hat jedoch mehrere Vorzüge gegenüber einem durchschnittlichen antiviralen Entwicklungsprogramm:

- Das Target ist ein Wirtsfaktor und unterliegt daher nicht dem Selektionsdruck klassischer viraler Drug Targets. Das verspricht eine signifikant höhere Barriere für das Auftreten von medikamenten-induzierten Resistenzen und somit ein breiteres Wirkspektrum und eine längere Produktlaufzeit.
- PLA2G16 ist nicht essentiell in Mäusen und in Säugerzellen, sodass für die pharmakologische Inhibition dieses Targets ein günstiges Sicherheitsprofil zu erwarten ist.
- Die Inhibition von PLA2G16 verspricht ein breites Wirkspektrum. Nahezu alle bisher untersuchten Picornaviren sind von der Funktion des Targets abhängig, ein Medikament kann also in mehrere Indikationsgebieten zur Anwendung kommen.
- Im Rahmen des Vorläuferprojektes konnten hochaktive und selektive Inhibitoren identifiziert werden, die in Zellkultur vor Infektion mit Picornaviren schützen. Dadurch wurde das Wirkprinzip validiert und die Machbarkeit des Ansatzes bestätigt. Zusätzlich wurde der molekulare Mechanismus in enger Kooperation mit dem Labor von Dr. Thijn Brummelkamp (NKI, Amsterdam) näher untersucht, wodurch ein wissenschaftlicher Durchbruch im Verständnis der Funktion von PLA2G16 gelungen ist.
- Parallel zu der Charakterisierung des präklinischen Kandidaten wird die Entwicklung einer Backup-Serie aus der strukturell sehr unterschiedlichen Klasse der Makrozyklen vorangetrieben. Die erlaubt bei einem unerwarteten Ausfall des präklinischen Kandidaten mit geringer Zeitverzögerung wieder in die präklinische Entwicklung einzusteigen und damit den Fortschritt des

Programms zu sichern.

#### Expertise und Partner:

Die Medizinalchemie, Pharmakologie und präklinische Entwicklung der ausgewählten Inhibitorserie benötigt hochspezialisierte Expertise und Infrastruktur. Viele der folgenden Projektmodule müssen unter zertifizierten Bedingungen absolviert werden und bedürfen einer rigorosen Qualitätssicherung. Haplogen muss daher diese Projektteile in Kooperation mit spezialisierten Einrichtungen und Anbietern durchführen und wird zusätzlich erfahrene Berater aus diesen Bereichen hinzuziehen um die Erfolgsaussichten zu maximieren. Dabei bleibt die Koordination und das Management des Projektes, sowie Aufgaben, die im Kernkompetenzbereich (Virologie, Molekularbiologie) liegen, bei Haplogen und werden intern von einem erfahrenen Team durchgeführt. Die Produktion und die präklinische Sicherheitsprüfung werden an Dritte vergeben. Dabei wird versucht diese Expertise in Österreich zu finden und wo möglich hier in Auftrag zu geben. Viele Teilaspekte können jedoch lokal nicht abgedeckt werden, sodass kompetente Partner international gefunden und beauftragt werden. Dazu zählt unter anderem Evotec, als weltweit führendes Unternehmen aus dem Bereich der Medizinalchemie und präklinischen Forschung. Diese erfolgreiche Partnerschaft mit Evotec führte schließlich auch zur Entdeckung und Entwicklung der proprietären Inhibitorserie, die die Grundlage des vorliegenden Projektantrages bildet.

#### **Projektpartner**

- HAPLOGEN GmbH