

## QUANTROseq®

Set up of QUANTROseq®: an innovative NGS-based HTS platform to identify small molecules against transcription factors

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Life Sciences, Life Sciences, Life Science Ausschreibung 2023	<b>Status</b>	laufend
<b>Projektstart</b>	01.10.2023	<b>Projektende</b>	28.02.2026
<b>Zeitraum</b>	2023 - 2026	<b>Projektlaufzeit</b>	29 Monate
<b>Keywords</b>	NGS, Transcription Factor, RNA Fingerprint, Cancer, HTS, Small Molecules, Drug Discovery, NCEs, Oncology, Transcriptional Fingerprinting, QUANTROseq®, Innovation		

### Projektbeschreibung

Transkriptionsfaktoren (TFs) sind Proteine, die eine zentrale Rolle bei der Genexpression spielen. Bei Krebs und anderen Krankheiten funktionieren bestimmte TFs nicht ordnungsgemäß, was zu einer Vielzahl von Auswirkungen führt, darunter unkontrolliertes Zellwachstum. Die therapeutische Wiederherstellung der normalen TF-Funktion kann zur Behandlung von Krebs und anderen Krankheiten genutzt werden. Die komplexe Natur dieser Proteine hat jedoch die Entwicklung wirksamer, auf TF abzielender Medikamente bislang verhindert. Darüber hinaus regulieren die meisten TFs verschiedene zelluläre Stoffwechselwege; daher erfordern wirksame Therapien die Wiederherstellung diverser Funktionen.

In diesem Antrag schlägt QUANTRO vor, einen neuartigen Ansatz zur Identifizierung von niedermolekularen Inhibitoren zu entwickeln, die speziell auf TFs und genregulatorische Proteine abzielen, die bei Krebs und anderen Krankheiten eine zentrale Rolle spielen. Die Strategie des Unternehmens besteht darin, (a) mit Hilfe gentechnischer Ansätze die Proteinhäufigkeit eines bestimmten TFs aus einem geeigneten zellulären Krankheitsmodell experimentell zu verringern; (b) eine neue Methodik zu nutzen, die eine präzise Markierung direkter Transkriptionseffekte unmittelbar nach der experimentell herbeigeführten Verringerung der TF-Spiegel ermöglicht; (c) QUANTROs Technologie der zeitaufgelösten RNA-Sequenzierung (SLAMseq®), zu nutzen, um RNA-"Fingerabdrücke" („Transcriptional Fingerprints“) zu erzeugen, die die Auswirkungen der verringerten TF-Expression aufzeigen.

Diese RNA-"Fingerabdrücke" werden als Indikator für die Identifizierung passender Arzneimittel dienen, deren Aktivität in den Zellen einen Transkriptionseffekt hervorruft, der dem akuten Proteinabbau der Ziel-TFen ähnelt: Ein systematischer Vergleich von TF- und arzneimittelinduzierten Transkriptions-Fingerabdrücken bildet den Kern von QUANTROs innovativem Ansatz zur Arzneimittelforschung.

Im vorgeschlagenen Projekt wird QUANTRO den Assay miniaturisieren, um ihn als HTS-Ansatz für die Identifizierung kleiner Moleküle gegen TFen nutzbar zu machen, die eine Rolle in der Entstehung von Krebserkrankungen spielen.

Zunächst wird QUANTRO eine kombinatorische Strategie zur Extraktion von mRNA-Fingerprints entwickeln, um TF-Signaturen mit Hilfe gezielter Multiplex-RNA-Sequenzierung gleichzeitig zu bewerten. Durch den Vergleich der RNA-Fingerabdrücke der beiden Versuchsreihen (d. h. der molekularen Auswirkungen einer TF-Depletion im Vergleich zu einer medikamentösen Behandlung) werden sich überschneidende Signaturen identifiziert und so chemische Verbindungen identifiziert, deren Wirkungen die transkriptionellen Folgen eines akuten TF-Abbaus entsprechen. Um dieses Ziel zu

erreichen, wird QUANTRO innovative bioinformatische Ansätze entwickeln und optimieren. Die Ergebnisse werden die Grundlage für die zweite Phase bilden, die dem Upscaling und Studien zur Anpassung von Forschungsabläufen an Industriestandards gewidmet sein wird. Dies schließt Machbarkeitsstudien zum Assay-Transfer an Auftragsforschungsinstitute für nachfolgende Hochdurchsatz-Screening-Aktivitäten ein. Das Projekt ist wissenschaftlich und technisch hochinnovativ; es hat ein hohes Potenzial, die derzeit verfügbaren Technologien zu revolutionieren und zu völlig neuen Behandlungsoptionen für Krebserkrankungen zu führen.

## **Endberichtkurzfassung**

Thanks to funding from the FFG grant, QUANTRO has successfully scaled up its proprietary QUANTROseq® platform, demonstrating its potential to transform drug discovery. Over the past year, the team has achieved a breakthrough by developing and running its first 10-target multiplex screen, which enables the simultaneous analysis of multiple transcription factors — key drivers of diseases such as cancer and inflammatory disorders. This approach has already produced promising 'hits' against targets that were previously considered impossible to target, and these are now progressing towards further development. By combining time-resolved transcriptomic profiling with increased automation, miniaturisation and high-throughput multiplexing, the QUANTRO platform enables unparalleled precision in identifying compounds that modulate gene activity. These results represent a significant milestone in the faster and more efficient discovery of innovative therapies for a wide range of complex diseases.

## **Projektpartner**

- QUANTRO Therapeutics GmbH