

## Sirius-Rex

Selection, improvement and refinement of immunomodulatory single-chain Fcs to remodel effector f(x)

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Expedition Zukunft, Expedition Zukunft 2022, Expedition Zukunft Wissenschaft 2022	<b>Status</b>	laufend
<b>Projektstart</b>	15.04.2024	<b>Projektende</b>	14.04.2026
<b>Zeitraum</b>	2024 - 2026	<b>Projektlaufzeit</b>	25 Monate
<b>Keywords</b>	single-chain Fc fragments; immunomodulation; effector ligands; non-canonical Fc receptors; glycosylation		

### Projektbeschreibung

In den letzten Jahren hat sich das therapeutische Potential von Antikörpern, welche auf dem Immunglobulin G basieren, rasant verbessert. Dies liegt einerseits an einem verbesserten Verständnis der biologischen Funktion dieser Antikörper und andererseits an den Verbesserungen in der anspruchsvollen Herstellung dieser Antikörperklasse. In vielen Fällen ist ihr therapeutischer Erfolg aber auch auf Optimierung ihrer Fc-Region, welche an ausgewählte zellgebundene kanonische und nichtkanonische Fc-Rezeptoren binden und somit die Effektorfunktion des Antikörpers vermitteln, zurückzuführen. Im Rahmen dieses Kooperationsprojekts entwickeln wir durch rationales Design und gerichtete Evolution neuartige einkettige IgG-Fc-Varianten (scFc) mit unterschiedlichen Bindungscharakteristika an die jeweiligen Fc-Rezeptoren. Es werden immunogene, i.e. Effektorfunktion verstärkende, als auch tolerogene, i.e. Immuntoleranz herbeiführende, Varianten entwickelt. Weiters wird eine innovative Methode der Antigenfusion zur Gewinnung gezielter scFc-Fusionsproteine erforscht, welche die Stabilität von scFc-Fusionsproteinen verbessern kann. Das Repertoire der modifizierten scFc wird zusätzlich durch die Einführung neuartiger Glykosylierungsmotive erweitert. Das übergeordnete Ziel dieses Kooperationsprojekts ist es eine Reihe an sc-Fc Varianten mit optimierten biophysikalischen Eigenschaften zu gewinnen, welche zur weiteren Therapieentwicklung für diverse Krankheiten herangezogen werden können.

### Abstract

The advances in the understanding of the biological function, but also in the development of sophisticated manufacturing methods in recent years have boosted the therapeutic value of Immunoglobulin G class antibodies. In several cases their success is related to their effector functions via binding to cell-bound ligand molecules, the canonical and non-canonical Fc receptors. Within this collaborative project, we propose the engineering of a novel single-chain IgG Fc format (scFc) via rational design and directed evolution, to achieve modulated binding to those ligands. Both immunogenic and tolerogenic variants will be developed. To counter possible stability issues, an innovative method of antigen fusion to derive targeted scFc fusion proteins will be explored. An integrative glycoengineering approach will additionally expand the repertoire of the modified scFc by the introduction of novel glycosylation motifs. The overarching goal is to derive a palette of scFc with favorable biophysical properties, whose superior immunomodulatory activities can render them Standard-of-Care compounds for diverse areas of disease.

## **Projektkoordinator**

- LoopLab Bio GmbH

## **Projektpartner**

- Universität für Bodenkultur Wien