

Digital Antibodies

Affinity Maturation of Antibodies by Means of Genetic Algorithms

Programm / Ausschreibung	IWI 24/26, IWI 24/26, Basisprogramm Ausschreibung 2025	Status	laufend
Projektstart	01.04.2025	Projektende	31.03.2026
Zeitraum	2025 - 2026	Projektlaufzeit	12 Monate
Keywords			

Projektbeschreibung

Antikörper (Ak) sind Proteine, die an spezifische Antigene (Ag) binden und eine entscheidende Rolle im Immunsystem spielen. Sie dienen auch als Therapeutika, insbesondere bei Krebserkrankungen. Der Prozess zur Identifizierung von hochaffinen Antikörpern wird als Affinitätsreifung bezeichnet, wobei typischerweise Phagen-Display und verwandte Methoden verwendet werden, um große Bibliotheken von Ak-Varianten zu screenen. Während Methoden für Hochdurchsatz-Screening in der Industrie regelmäßig eingesetzt werden, stehen sie vor erheblichen Kosten- und Effizienzherausforderungen, insbesondere für bestimmte Klassen von Ag. In letzter Zeit haben Unternehmen begonnen, KI-basierte Methoden zu erkunden, um den Entdeckungsprozess zu verbessern, doch die Verfügbarkeit von Daten bleibt ein erheblicher Engpass, insbesondere für Ak. Zum Beispiel zeigt AlphaFold3 eine signifikant niedrigere Zuverlässigkeit für Antikörper im Vergleich zu anderen Proteinen.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind vielversprechende Ziele für Therapeutika, doch nur 3 von über 200 auf dem Markt befindlichen Antikörpern zielen auf GPCRs ab, was eine wichtige Marktlücke aufzeigt. Discovery Evolution hat sich zum Ziel gesetzt, diese Lücke zu schließen, indem Antikörper gegen GPCRs entwickelt werden. Dabei kombinieren wir biophysikalische Modellierung mit Fortschritten in KI-Methoden, um Ak zu generieren, die bisher in der Arzneimittelentwicklung als herausfordernd galten. Wir nutzen KI-Methoden dort, wo sie gute Ergebnisse liefern, während wir in Bereichen, in denen KI unzuverlässig ist, einen biophysikalisch basierten Ansatz verfolgen.

In diesem Projekt werden wir (i) spezifische biophysikalische Modelle entwickeln, um Ab-Ag-Interaktionen vorherzusagen, und (ii) neuartige genetische Algorithmen, die den Raum möglicher Lösungen effizient durchsuchen. Zusammen werden diese beiden Komponenten unserer digitalen Technologie es uns ermöglichen, neue Antikörper bereitzustellen (insbesondere unabhängig von der großflächigen Verfügbarkeit experimenteller Daten für die beteiligten Protein-Klassen).

Ziel 1: Ein Prototyp unserer digitalen Technologie, der in der Lage ist, die Bindung bekannter Antikörper für ein bestimmtes Ziel zu optimieren, mit dem Potenzial, für frühe kommerzielle Aktivitäten genutzt zu werden.

Ziel 2: Experimenteller Nachweis, dass unsere digital affinitätsgereiften Antikörper tatsächlich gute Bindeeigenschaften haben. Dazu synthetisieren wir eine Anzahl von Ak, die mit unserer digitalen Technologie entworfen wurden, und verwenden anschließend Oberflächenplasmonenresonanz-Tests zur experimentellen Überprüfung.

Um das erste Ziel zu erreichen, berücksichtigen wir zunächst die Biophysik der Ab-Ag-Interaktion mithilfe computergestützter struktureller Modellierung auf bekannten 3D-Strukturen des Ab-Ag-Komplexes. Zweitens verwenden wir die vorhergesagte Affinität als Zielfunktion für unseren genetischen Algorithmus (GA), der speziell entwickelt wird, um effizient Sequenzen und Strukturen mit den gewünschten Eigenschaften zu finden.

Um unser zweites Ziel zu erreichen, validieren wir unsere Vorhersagen an bekannten Antikörpern, die an lösliche Proteine binden (Bevacizumab –> VEGFA, Trastuzumab –> HER2) und einem Antikörper gegen ein Peptid, das das Epitop eines GPCR repräsentiert (Prostaglandin EP4-Rezeptor). Die Tests basieren auf Oberflächenplasmonenresonanz, einer zuverlässigen und etablierten Methodik zur Messung der Bindungseigenschaften von Ak.

Zusammenfassung: Methodische Einschränkungen und hohe Kosten haben die Entwicklung therapeutischer Antikörper gegen GPCRs bisher behindert. Diese stellen aber wichtige Ziele zur Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten dar. Discovery Evolution kombiniert daher verschiedene digitale Technologien, um die kostengünstigere und schnellere Entwicklung von therapeutischen Antikörpern gegen GPCRs zu ermöglichen.

Projektpartner

- Discovery Evolution FlexCo