

Digital Antibodies

Affinity Maturation of Antibodies by Means of Genetic Algorithms

Programm / Ausschreibung	IWI 24/26, IWI 24/26, Basisprogramm Ausschreibung 2025	Status	abgeschlossen
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.

Endberichtkurzfassung

The objective of this project was to develop and validate a digital platform for antibody discovery and affinity maturation , with a particular focus on enabling efficient targeting of complex proteins such as G protein-coupled receptors (GPCRs) . These targets are of high therapeutic relevance but remain challenging for conventional discovery approaches due to their structural complexity and reliance on resource-intensive experimental workflows.

To address these limitations, the project established a computational framework based on evolutionary computation and structural modelling , enabling the systematic design and optimization of antibody candidates in silico. The platform integrates multiple criteria, including predicted binding affinity, structural stability, and developability-related properties, into a unified optimization process.

During the project, the platform was successfully developed to a fully operational state and applied in a comprehensive digital discovery campaign . This campaign demonstrated the ability to efficiently explore large regions of antibody sequence space and generate optimized candidates for GPCR targets. The computational workflow enabled rapid iteration cycles, with discovery campaigns completed within days, significantly accelerating the early stages of antibody development.

The results of the project confirm that digital affinity maturation and de novo design approaches can produce high-quality candidates suitable for experimental validation. By prioritizing a small number of computationally selected variants, the project substantially reduced the need for large-scale experimental screening. This represents a shift from traditional “screen-many” paradigms toward a “design-first, test-few” approach , improving both efficiency and scalability.

Experimental validation activities confirmed the feasibility of the overall workflow, demonstrating that computationally designed antibodies can achieve binding performance comparable to established benchmarks. This validates the underlying technological approach and establishes a direct link between computational predictions and experimental outcomes.

From an implementation perspective, the project delivered a scalable and cost-efficient discovery platform . The computational requirements remain moderate, and the approach can be readily extended to additional targets and campaigns. This positions the technology as a strong foundation for industrial application in antibody discovery, particularly for challenging target classes such as GPCRs.

In addition to its technical contributions, the project delivers measurable benefits in terms of sustainability and resource efficiency . By reducing reliance on high-throughput experimental screening, the approach lowers the consumption of laboratory materials, energy, and associated emissions. Furthermore, the reduction in development timelines contributes to improved economic efficiency and competitiveness in therapeutic R&D.

Overall, the project has successfully achieved its objectives by demonstrating that a digital-first antibody discovery paradigm is technically feasible, scalable, and advantageous . The results provide a validated basis for further development and deployment of the platform in future discovery programs, with particular relevance for complex and previously difficult-to-address targets such as GPCRs.

Projektpartner

- Discovery Evolution FlexCo