

# Targeted Protein Degradation

## Zelleigene Abbaumechanismen nutzbar machen

Dr. Frauke Pohlki

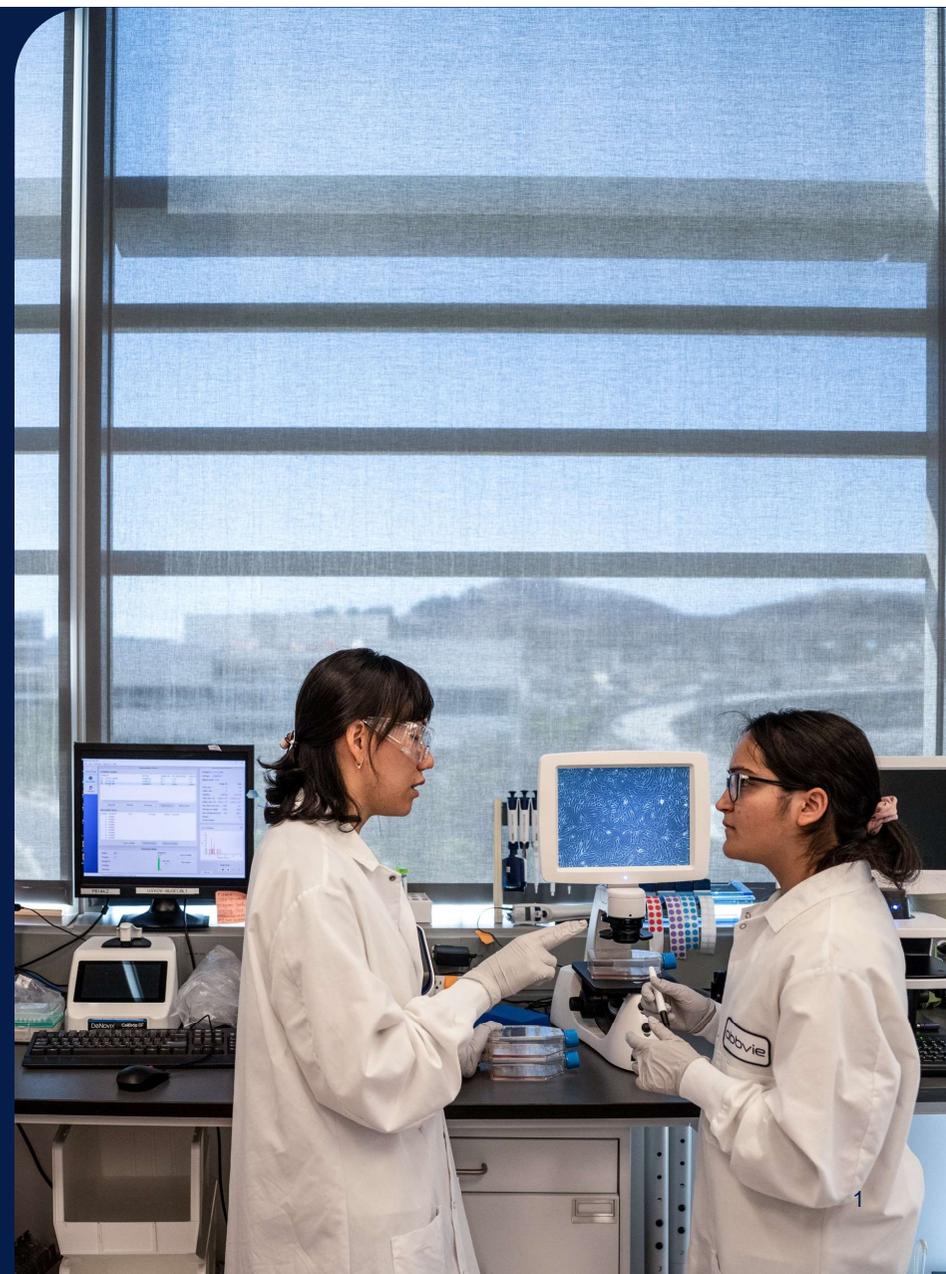
Director, Head of Medicinal Chemistry Germany

Pharma Forum

Mainz, 16. März 2023

abbvie

DE-ABBV-230114



AbbVie ist ein globales, **forschendes BioPharma-Unternehmen**. AbbVie hat sich zum Ziel gesetzt, neuartige Therapien für einige der komplexesten und schwerwiegendsten Krankheiten der Welt bereitzustellen und die medizinischen Herausforderungen von morgen anzugehen. AbbVie will einen **echten Unterschied im Leben von Menschen** machen und ist in verschiedenen Therapiegebieten tätig: **Immunologie, Onkologie, Neurologie, Augenheilkunde** und **Virologie** sowie mit dem Portfolio von Allergan Aesthetics in der **ästhetischen Medizin**.

**~ 50.000**

Mitarbeiter in 70+ Ländern

**> 3.000**

Mitarbeiter in Deutschland

**> 6,5 Mrd. USD**

in F&E reinvestiert (2021)

**30+**

Medikamente, die  
Menschen helfen können

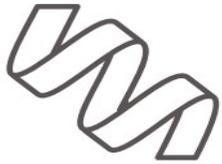
**175+**

Länder, in denen die Medikamente  
eingesetzt werden

**~ 62.000.000**

Menschen werden mit Therapien von AbbVie behandelt

# Zelleigene Abbaumechanismen – Wozu sind sie da?



Proteine sind essentiell für die Zellfunktion

Proteine sind z. B. für die Struktur, Funktion und Regulierung von Gewebe und Organen verantwortlich.

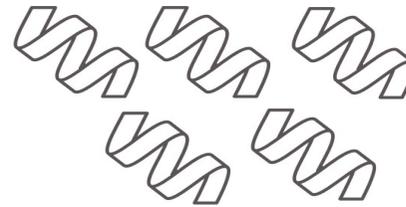
Über die Regulierung der Neubildung und des Abbaus von Proteinen wird in den Zellen ein Gleichgewicht gehalten.  
abbvie



Proteinhomöostase für die Zellgesundheit

Der Proteinabbau ist Teil des natürlichen Gleichgewichts, um überflüssige oder beschädigte Proteine zu entfernen.

Ein gut funktionierendes Proteom ist wichtig für die Zellgesundheit und die Lebensdauer des Organismus.



Akkumulation kann verheerende Folgen haben

Wenn der natürliche Zellmechanismus gestört ist, kann dieses zur Akkumulation von Proteinen führen.

Protein-Akkumulation in der Zelle ist ein wichtiger Faktor vieler Krankheiten (u.a. neurodegenerative Erkrankungen).

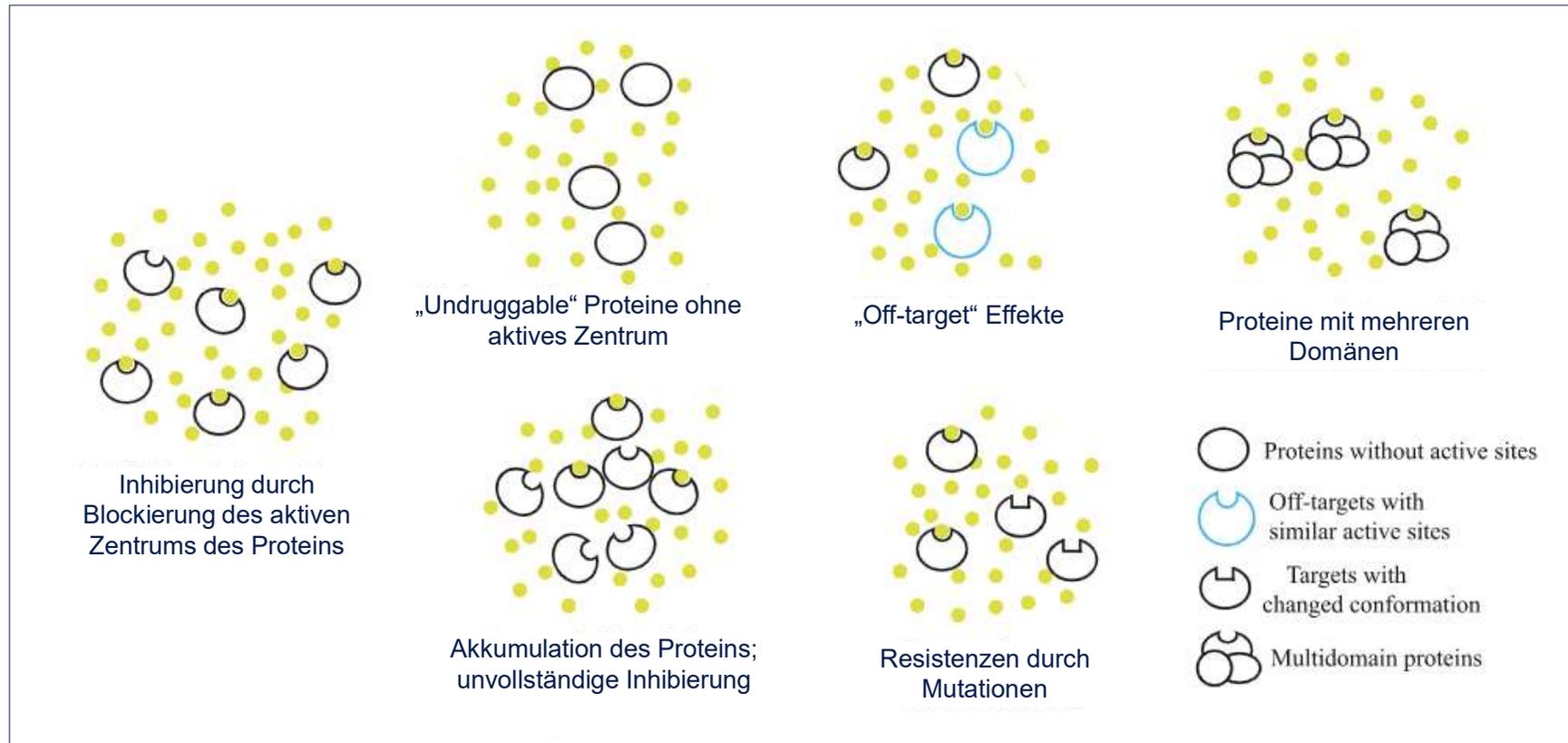


Protein-Abbau gezielt nutzen?

Nur etwa 20% aller humanen Proteine gelten im klassischen Sinn als “druggable”.

Daher versuchen Wissenschaftler, die zelleigenen Abbaumechanismen zu nutzen.

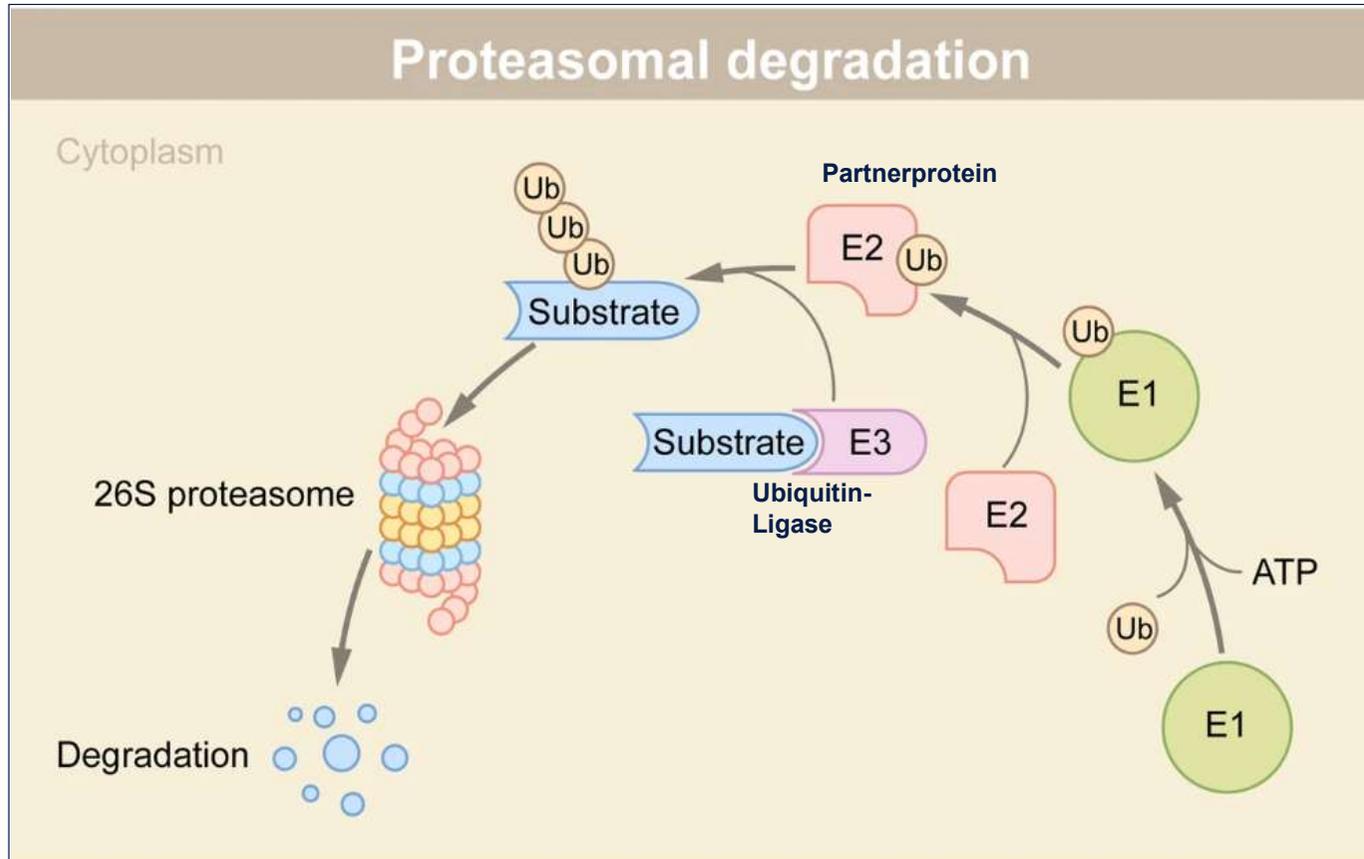
# Nur ca. 20% des humanen Proteomes gilt als „druggable“



S. An, L. Fu / EBioMedicine 36 (2018) 553–562

# Natürliche Abbaumechanismen der Zelle

## Der Weg über das Proteasom



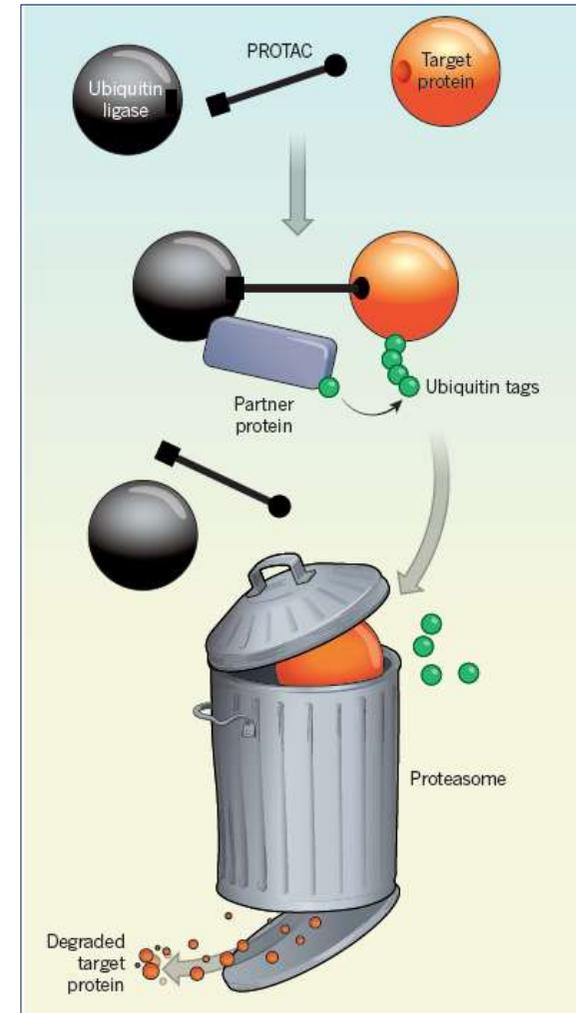
Signal Transduction and Targeted Therapy volume 7,113 (2022)

- Ubiquitin wird durch das Zusammenspiel von drei Enzymen (E1, E2 und E3) auf das Substrat übertragen.
- Das Substrat wird mit einer Ubiquitin-Kette „markiert“, dadurch vom Proteasom „erkannt“ und abgebaut.

# Markiert für die Entsorgung

## Gezielte Nutzung natürlicher Abbauprozesse

- Im Krankheitsfall ist der natürliche Abbauprozess oft gestört
- Entwicklung von Verbindungen, die gezielt eine Ubiquitin Ligase mit dem jeweiligen Protein in eine räumliche Nähe bringt, um den Abbauprozess wieder anzustoßen.
- Solche speziell entwickelten Verbindungen werden PROTAC<sup>®</sup> genannt (**PRO**teolysis-**TA**rgeting **C**himera)

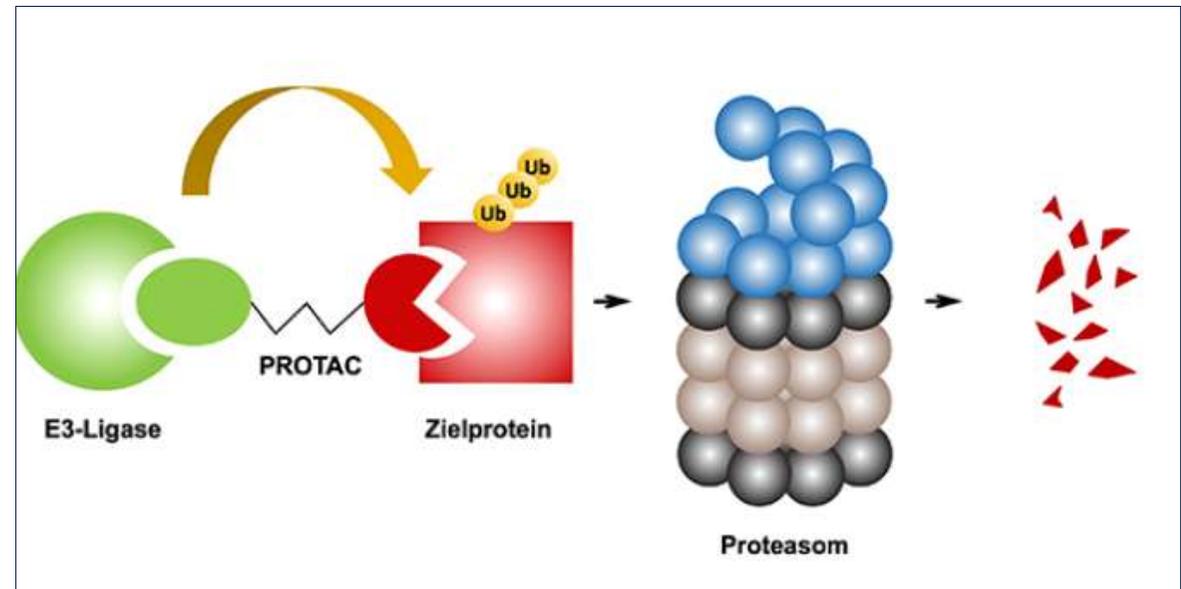


M. SCUDELLARI, NATURE 2019, 567, 299

# PROTACs – Ein neuartiger Ansatz, Krankheiten zu heilen

PROTACs bestehen aus:

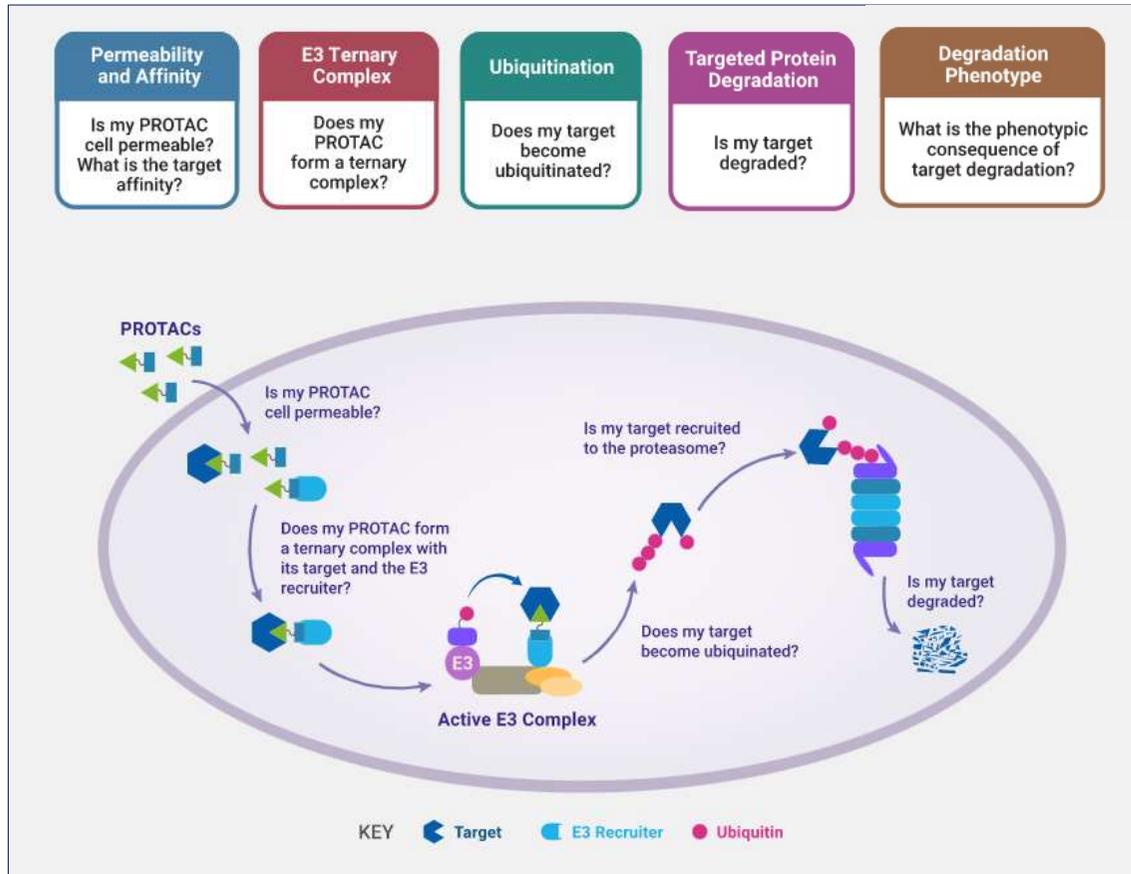
- einem **Ligase-Binder**, der an die Ubiquitin-Ligase (E3) bindet,
- und einem **Target-Binder**, der das relevante Protein (Target) bindet.
- Beide Liganden sind über einen „Linker“ (Abstandshalter) miteinander verbunden.



<https://aktuelles.uni-frankfurt.de/english/proxidugs-project-led-by-goethe-university-included-in-clusters4future-programme/> (06.03.2023)

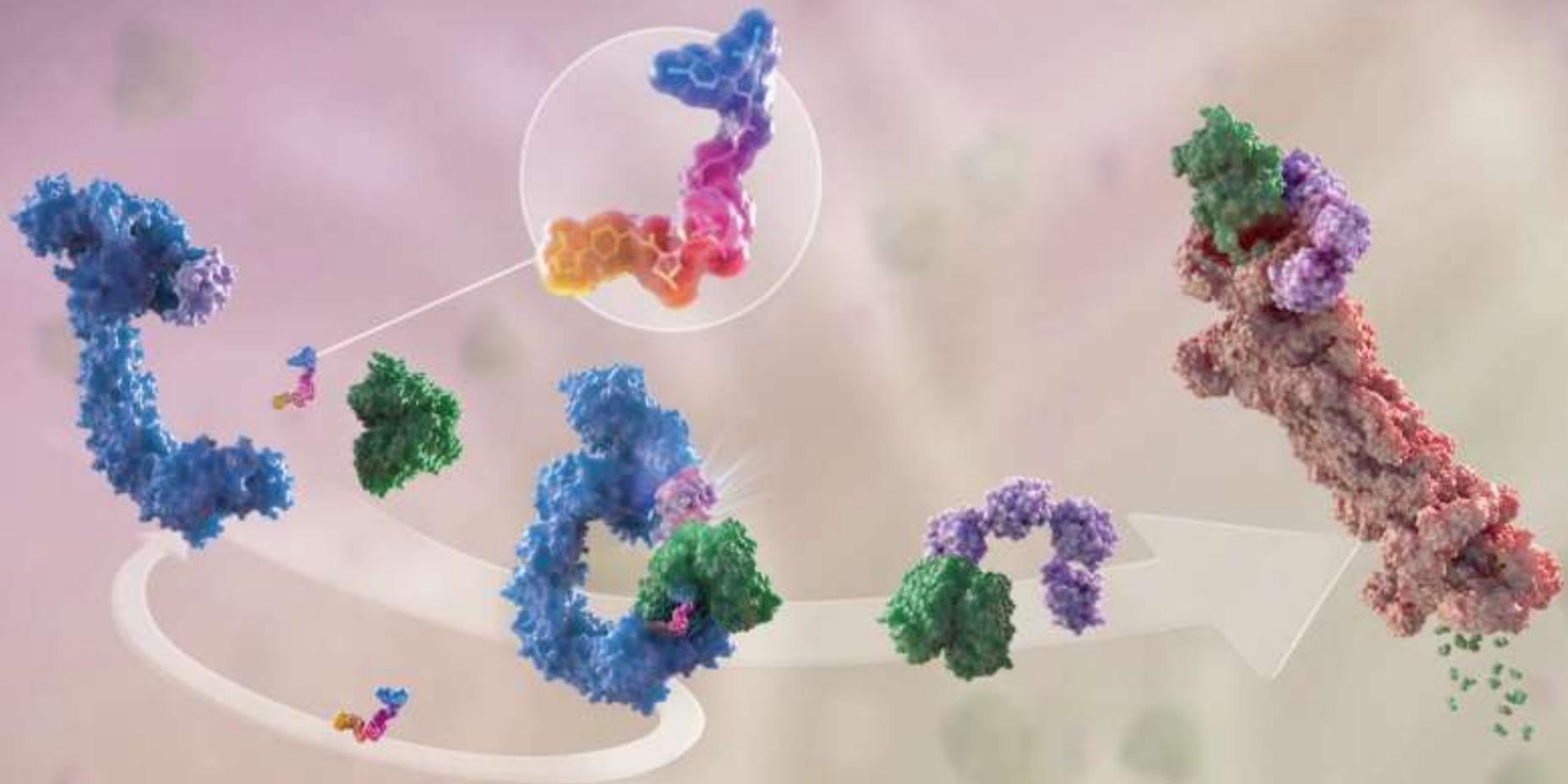
- Durch das PROTAC wird die Ubiquitin-Ligase (E3) in die räumliche Nähe des relevanten Proteins (Targets) gebracht.
- Dadurch wird die Übertragung der Ubiquitins and das Protein ermöglicht, das Protein ist „markiert“ für den Abbau durch das Proteasom.

# Wichtige Stufen beim gezielten Proteinabbau



<https://www.promega.de/applications/small-molecule-drug-discovery/protein-degradation-drug-discovery/> (06.03.2023)

- Gelangt mein PROTAC in die Zelle? Wie stark bindet es an das Target und an die Ligase?
- Findet die Bildung eines ternären Komplexes zwischen dem Target und der Ligase statt?
- Kommt es zur Übertragung von Ubiquitin auf das Target-Protein und wird das Protein zum Proteasom gelenkt?
- Erfolgt der Abbau des Proteins durch das Proteasom?
- Wird der gewünschte Effekt mit dem Abbau des Proteins erzeugt?



Nature Reviews Drug Discovery (Nat Rev Drug Discov) ISSN 1474-1776

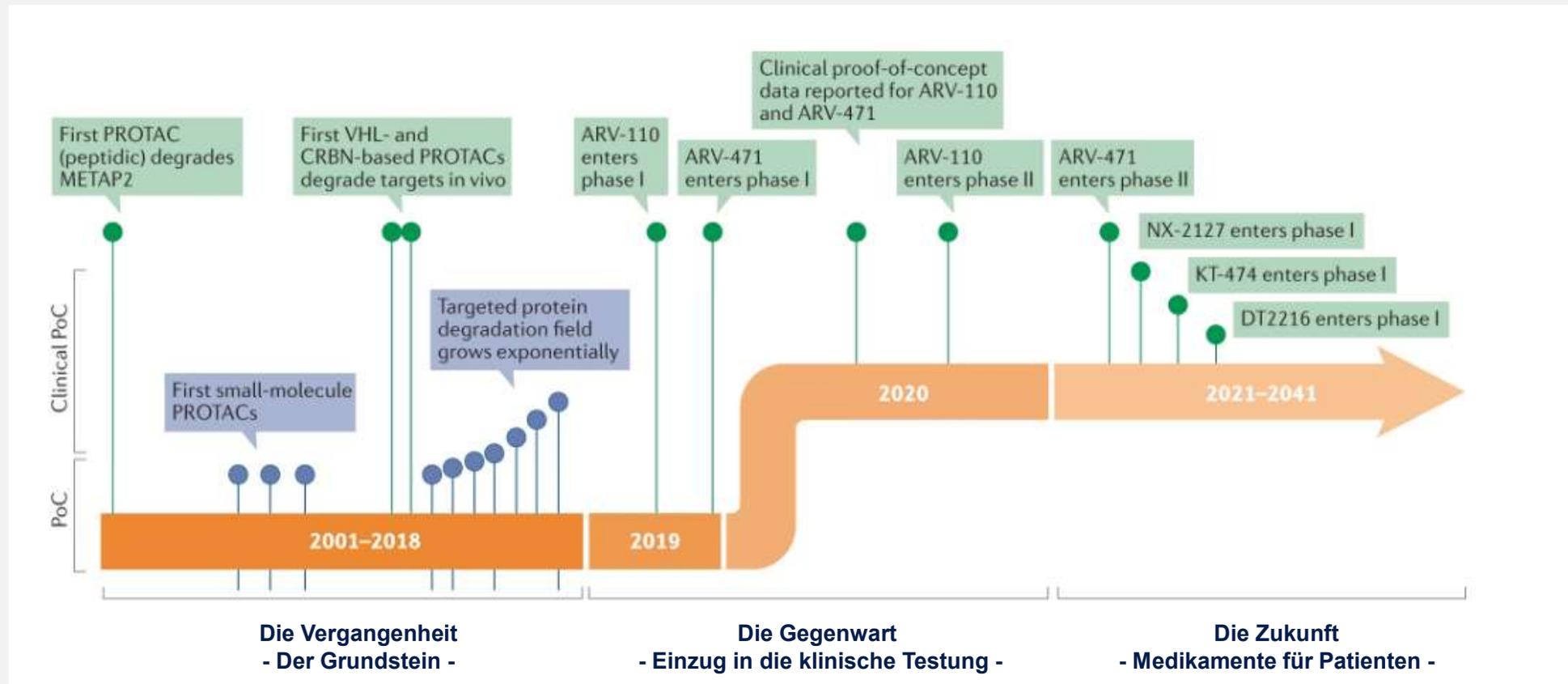
## Vorteile

- PROTAC wird recycelt (katalytischer Prozess)
- Schwache Bindung ist ausreichend
- Niedrige Dosis möglich für Proteine mit langer Lebensdauer
- Höhere Selektivität möglich; Überwindung von Resistenzen

## Herausforderungen

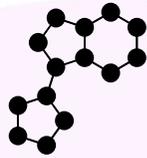
- Sehr große Moleküle (außerhalb des „normalen“ Bereiches)
- Wirksamkeitsspanne - Hook-Effekt (binäre vs. ternäre Bindung)
- Potentielle Nebeneffekte noch unerforscht

# 2001: Die Ära des gezielten Protein-Abbaus beginnt



Signal Transduction and Targeted Therapy volume 7,113 (2022)

# Small Molecule-Space im Bereich des Proteinabbaus

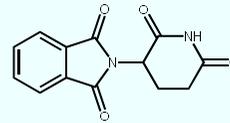


## Small Molecules

- Interaktion mit definierten Bindungsstellen am Protein/Target
- Langjährige Erfahrung
- Vielzahl von Medikamenten

**Limitation:**  
„Undruggable targets“

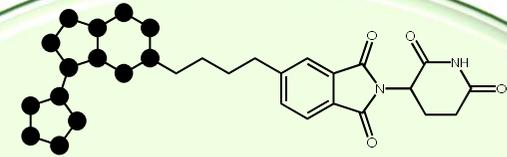
Innerhalb des klassischen „drug-like space“



## Molecular Glues

- Stabilisierung von Protein-Protein Wechselwirkungen
- In der Klinik bereits validiert

**Höhere Wahrscheinlichkeit für ZNS-gängige Verbindungen**



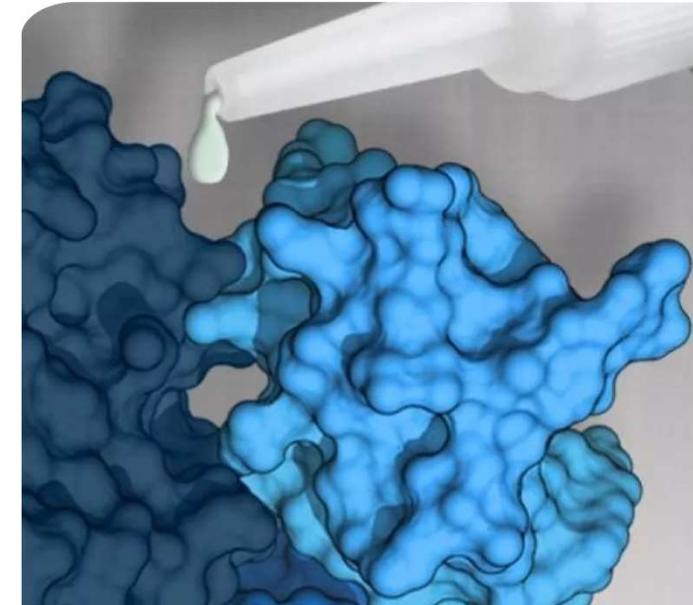
## PROTACs

- Erweiterung der möglichen Proteine, die adressiert werden können
- „Nur“ Bindung notwendig
- in klinischer Testung

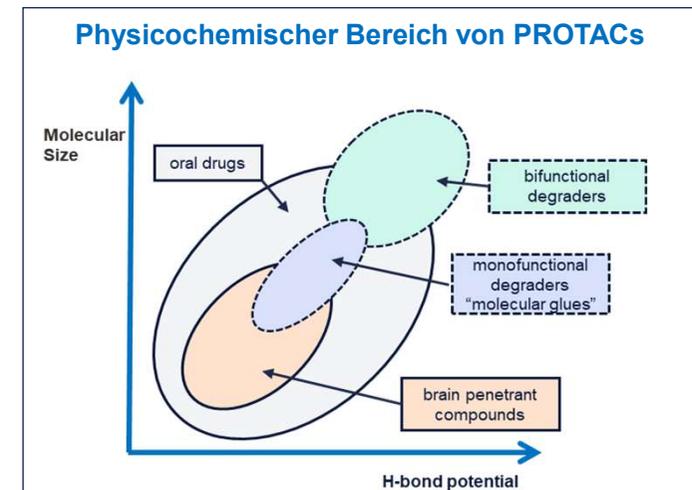
**Limitation:**  
außerhalb des klassischen „drug-like space“

# Warum Molecular Glues?

- Bifunktionale PROTACs haben aufgrund ihrer Größe eine geringe Wahrscheinlichkeit, gehirngängig zu sein.
  - *In den letzten Jahren gibt es jedoch immer mehr Hinweise, dass PROTACs auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden können.*
- Targeted Protein Degradation (TPD) ist ein neuartiger und vielversprechender Ansatz, um schwer zugängliche Proteine im Bereich der neuronalen Forschung zu adressieren.
- Monofunktionale Verbindungen (molecular glues) haben das Potential eher ZNS-gängig zu sein
- Zahlreiche Firmen mit neuartigen Platform-Technologien fokussieren sich auf die Erforschung und Entwicklung von Molekülen zum gezielten Proteinabbau.
  - *Die gezielte Entwicklung von molecular glues war anfänglich ein empirischer Ansatz, der zunehmend zielgerichtet stattfindet.*



<https://www.novartis.com/stories/from-our-labs/molecular-glue-kills-cancer-cells-mice>



Modifiziert basierend auf: J. Med. Chem. 2017, 60, 14, 5943–5954

# Main players in the field and AbbVie-collaborations



Unlocking the next level of protein degradation

**Degradomers**, a term coined by AbbVie scientists, are molecules that degrade proteins within cells. Degradomers are designed to hijack the body's system of turning over proteins and help take them to the trash chute.

AbbVie and Plexium Enter into Multi-target Strategic Collaboration to Develop and Commercialize Targeted Protein Degradation Therapies for Neurological Conditions

April 27, 2022

“PROXIDRUGS” project. The Cluster4Future project is being funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF)

The consortium consists of 10 partners, including the Goethe University Frankfurt (coordinating institution), the Technical University of Darmstadt, the Max Planck Institute of Biophysics and the pharmaceutical companies Merck and AbbVie.

# Targeted Protein Degradation (TPD) in Zahlen

## PROTACs/Degradomers

## Molecular Glues

## ...was bringt die Zukunft?

2001

Erstes PROTAC Molekül

2010

Thalidomide klinisch validiert

Gewebe spezifische Ligasen, um lokal wirkende Medikamente zu entwickeln

2019

ARV-110 in Phase I

2020

CC-90009 in Phase I

Gezielte Nutzung weiterer zelleigener Abbaumechanismen (neben dem Proteasom) wie der Autophagie

AUTACs, LYTACs, AbTACs, AUTOTAC, ATTEC, GlueTAC,...

15+

PROTACs in klinischer Testung

6+

Molecular Glues in klinischer Testung

...Molecular glues, für den gezielten Proteinabbau über die Autophagie

abbvie