



***Nature Communications* Publikationen zu ersten Röntgenkristallstrukturen von Spiegelmeren gebunden an ihre Protein-Targets**

3D Strukturen von anti-CCL2- und anti-C5a Spiegelmeren im Komplex mit ihren Zielmolekülen aufgeklärt

Berlin und Boston, USA - 23. April 2015 - NOXXON Pharma gab heute bekannt, dass *Nature Communications* zwei Arbeiten mit folgenden Titeln veröffentlicht hat:

- *Crystal structure of a mirror-image L-RNA aptamer (Spiegelmer) in complex with the natural L-protein target CCL2* ([Link](#) zum Artikel auf nature.com)
- *Structural basis for the targeting of complement anaphylatoxin C5a using a mixed L-RNA/L-DNA aptamer* ([Link](#) zum Artikel auf nature.com)

Wissenschaftler der Universitäten Hamburg und Aarhus (Dänemark) haben die Kristallstrukturen von zwei Spiegelmeren (NOX-E36 und NOX-D20) im Komplex mit ihrem jeweiligen Zielprotein aufgeklärt. Die Zielproteine sind zwei entzündungsfördernde Botenstoffe: das Chemokin CCL2 (auch *monocyte chemoattractant protein 1*, MCP-1, genannt) sowie der Komplementfaktor C5a. Basierend auf spiegelbildlicher RNA oder DNA, gehören Spiegelmerer zu der Wirkstoffklasse der Aptamere, die ihre Zielmoleküle mit hoher Affinität und Spezifität binden und so ihre biologischen Funktionen inhibieren können. Die jetzt veröffentlichten Kristallstrukturen zeigen erstmalig die dreidimensionale Struktur eines Spiegelmers gebunden an sein Zielmolekül.

Sven Klussmann, Gründer und wissenschaftlicher Vorstand (CSO) der NOXXON Pharma und ebenfalls Co-Autor beider Artikel, kommentierte dazu: „Ich bin begeistert, dass es nun erstmals gelungen ist, die Kristallstrukturen von zwei Spiegelmeren aufzuklären. Die Strukturdaten offenbaren nicht nur einen ersten Blick auf die ungewöhnliche Interaktion eines gespiegelten Oligonukleotids mit einem natürlichen Protein, sondern vertiefen auch das Verständnis über die Wirkungsweisen der beiden Wirkstoffmoleküle.“

Dr. Dominik Oberthür von der Universität Hamburg und Co-Autoren beschreiben die Struktur des Spiegelmers NOX-E36 gebunden an das pro-inflammatorische Chemokin CCL2. CCL2 ist bei Diabetikern hochreguliert und wird mit entzündlichen Veränderungen in Verbindung gebracht, wie sie in vielen Geweben und Organen inklusive der Niere vorkommen. CCL2 hat ähnlich wie andere Chemokine zwei verschiedene Arten von Bindungsstellen: eine bindet spezifisch an Rezeptoren, um Signalwege innerhalb der Zelle auszulösen, die zweite Stelle bindet an Zelloberflächen, was die Bildung eines Konzentrationsgradienten ermöglicht, dem umherwandernde Zellen der Körperabwehr mit den entsprechenden Rezeptoren folgen können. Es konnte

nun gezeigt werden, dass NOX-E36 beide Bindungsstellen an CCL2 bedeckt, so dass ein doppelter Wirkmechanismus des Spiegelmers naheliegt.

Dr. Laure Yatime von der Universität Aarhus und Co-Autoren beschreiben die Struktur des Spiegelmers NOX-D20, einem Vorläufer-Spiegelmer[®] des momentan in der Entwicklung befindlichen Kandidaten NOX-D21, gebunden an dessen Zielmolekül C5a. Das Protein C5a ist Teil des angeborenen Immunsystems, rekrutiert Immunzellen, stimuliert die Expression von entzündungsfördernden Botenstoffen und verursacht Ödeme. Es wird vermutet, dass C5a Organschäden in lebensbedrohlichen Situationen, wie schwerer Lungenentzündung und Sepsis, auslöst. Die Autoren konnten zeigen, dass das Spiegelmer[®] NOX-D20 Bereiche von C5a blockiert, die für die Bindung an den C5a-Rezeptor notwendig sind, was die bereits beobachtete biologische Wirksamkeit des Spiegelmers nun auf molekularer Ebene untermauert.

- Ende -

Anmerkungen für Redakteure:

Über NOXXON Pharma AG

NOXXON Pharma AG ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das bei der Entwicklung von Spiegelmern, einer neuen Wirkstoffklasse, wegbereitend ist. Spiegelmer sind chemisch synthetisierte L-Oligonukleotidaptamere und stellen eine immunologisch passive Alternative zu Antikörpern dar. NOXXON besitzt ein breitgefächertes Portfolio von Spiegelmer[®]-Wirkstoffen im klinischen Entwicklungsstadium:

- NOX-H94 (Lexaptetid Pegol) ist ein Spiegelmer[®], das an das humane Peptidhormon Heparin bindet und es blockiert. Heparin reguliert den Eisenstoffwechsel und spielt eine Schlüsselrolle bei der Eisenrestriktion in Anämien chronischer Erkrankungen. Heparin blockiert Eisen innerhalb zellulärer Depots über die Interaktion mit Ferroportin, einem Eisen-exportierenden Protein, das an der Oberfläche von Eisen-einlagernden Zellen, wie Makrophagen und Leberzellen, exprimiert wird. In Phase 1 Studien konnte gezeigt werden, dass NOX-H94 in der Lage ist, Heparin im Menschen zu blockieren, was bei Behandelten zu einer höheren Eisenkonzentration im Serum im Vergleich zu Studienteilnehmern, die Placebo erhalten hatten, geführt hat. Auch bei Krebspatienten mit Anämie konnte Wirksamkeit beobachtet werden. Eine Phase 2a Studie über die Wirkung von NOX-H94 in schwer zu behandelnden Patienten, die nicht ausreichend auf andere Wirkstoffe zur Steigerung der Blutbildung ansprechen, wird derzeit durchgeführt.
- NOX-A12 (Olaptesed Pegol) bindet und blockiert das humane Chemokin CXCL12, auch bekannt als SDF-1, indem es die Signalweiterleitung über seine beiden Rezeptoren CXCR4 und CXCR7 inhibiert. Zwei Phase 2a Studien mit je 28 Patienten mit wiederaufflammenden oder behandlungs-insensitiven Formen von Multiplem Myelom (MM) und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) haben die Behandlungsphase mit NOX-A12 in Kombination mit Chemotherapie absolviert. Daten beider Studien weisen - im Vergleich zu relevanten Vorgängerstudien - auf eine verbesserte Wirksamkeit durch die Hinzunahme von NOX-A12 hin. NOXXON plant auch den Einsatz von NOX-A12 zur Behandlung

von Glioblastomen zu erforschen und hat eine sogenannte *Orphan Drug Designation* (ODD) für Glioblastome zusammen mit Radiotherapie in den USA und für Gliome in Europa erhalten.

- NOX-E36 (Emapticap Pegol) bindet und blockiert das humane Chemokin CCL2, auch MCP-1 (C-C Chemokine Ligand 2 / *Monocyte Chemoattractant Protein 1*) genannt. NOX-E36 wird für die Behandlung von Komplikationen entwickelt, die sich bei Diabetes ergeben, insbesondere für die diabetische Nephropathie. Basierend auf präklinischen Arbeiten geht man davon aus, dass die Neutralisierung dieses Chemokins die Einwanderung pro-inflammatorischer Zellen in die Niere stoppt. NOX-E36 hat eine Phase 2a Sondierungsstudie abgeschlossen, bei der 76 Patienten mit Typ 2 Diabetes und Proteinen im Urin (Proteinurie) eingeschlossen wurden; NOX-E36 wurde zusätzlich zur Standardbehandlung verabreicht. Vielversprechende Ergebnisse wurden bei zwei Schlüsselparametern erreicht: Proteinurie, die auf Basis der sogenannte Albumin/Kreatinin-Ratio (ACR) bestimmt wurde, und glykosyliertes Hämoglobin (HbA1c) in Blut. Wichtig hierbei ist, dass der Effekt auf die ACR nicht von relevanten hämodynamischen Veränderungen begleitet wurde. Dies passt zu einem neuen Wirkmechanismus. Der anhaltende Effekt auch nach Absetzen der Behandlung legt nahe, dass die CCL2 Blockade auch mit der zugrundeliegenden Pathophysiologie interferiert. Zusammengefasst hat NOX-E36 das Potential, für diese Indikation das erste krankheitsmodifizierende Medikament zu werden.

Mit der Spiegelmer[®]-Technologie besitzt das Unternehmen eine leistungsstarke und einzigartige Plattform, die bereits erfolgreich zur Entdeckung zusätzlicher Wirkstoffkandidaten im präklinischen Entwicklungsstadium geführt hat. Die in Berlin und Boston (USA) ansässige NOXXON Pharma AG hat derzeit 53 Mitarbeiter.

Kontakt:

NOXXON Pharma AG	Instinctif Partners
Emmanuelle Delabre T: +49-30-726247-0 edelabre@noxxon.com www.noxxon.com	Robert Mayer / Andreas Zunhammer T: +49-89-30905189-13 / -11 noxxon@instinctif.com