

Workshop der Paul-Martini-Stiftung: Erzwungener Proteinabbau schafft neue Hoffnung bei schwer behandelbaren Krankheiten

Berlin, 16.04.2026 (PMS). Heute findet in Berlin der pharmazeutische Workshop „Targeted Protein Degradation: Drugging the Undruggable“ statt, geleitet von Prof. Dr. Florian Bassermann von der TU München und Prof. Dr. med. Stefan Endres vom Klinikum der LMU München. Es referieren und diskutieren Expertinnen und Experten aus Universitäten, Forschungsinstituten und Unternehmen. Veranstalter des Workshops ist die Paul-Martini-Stiftung.

Professor Bassermann erklärt dazu: „Nur zu oft hat die medizinische Forschung vergangener Jahrzehnte ein fehlfunktionierendes Protein als Krankheitsursache ausgemacht, ohne dass die Pharmaforschung anschließend Wege fand, die Aktivität dieses Proteins zu inhibieren. Doch die Natur hat einen alternativen Lösungsweg gewiesen: Statt das fragliche Protein zu blockieren, kann man es auch abbauen! Arzneistoffe, die so einen gezielten Abbau erzwingen können, heißen *Targeted Protein Degraders*. Ihr Ansatz ist smart, ihr Potenzial enorm; doch hat sich ihre gezielte Entwicklung von der Idee bis zur Zulassungsreife als hürdenreich erwiesen. Wie das überwunden werden kann, steht im Zentrum unseres Workshops.“

„Während die Therapie mit einem herkömmlichen Inhibitor oft das längerfristige Aufrechterhalten einer substanzialen Konzentration erfordert, agieren *Protein Degraders* katalytisch, mit der Chance auf längerfristige Wirksamkeit schon nach kurzzeitiger Applikation in geringer Konzentration“, so Professor Endres. „Für Patientinnen und Patienten, etwa mit bislang therapieresistenten Tumoren, eröffnet dies neue Chancen. Die Aufgabe im klinischen Alltag wird sein, den Einsatz der neuen Therapeutika hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zu optimieren. Der Workshop bietet die notwendige Plattform, um den Transfer von der molekularen Vision in die medizinische Versorgung zu fördern.“

Was Targeted Protein Degradation so besonders macht

Der Abbau eines (nicht mehr benötigten) Proteins beginnt in Zellen damit, dass es mit der zelleigenen Abbau-„Maschinerie“ in Kontakt gebracht wird. Die besorgt dann alles weitere. Der erste Kontakt erfolgt meist mit einer sogenannten E3-Ligase. An solchen E3-Ligasen gibt es im Abbausystem mehr als 600 verschiedene, die jeweils auf bestimmte Proteine spezialisiert sind.

Seite 1/3

Kontakt:

Dr. Rolf Hömke
Pressereferent
Telefon 030 20604-204
r.hoemke@paul-martini-
stiftung.de

Charlottenstraße 59
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

Pressemitteilung

Hier setzen die *Targeted Protein Degraders* an: Sie stoßen bei einem bestimmten unerwünschten Protein (neutral auch Zielprotein oder *Protein of Interest*, POI, genannt) diese erste Kontaktaufnahme mit einer E3-Ligase an. Bestimmte Degradere, die aus historischen Gründen *Molecular Glues* genannt werden, erzielen diesen Kontakt durch Erzwingen einer Konformationsänderung beim Zielprotein oder bei der E3-Ligase. Mehr braucht es dann nicht, damit sich Zielprotein und E3-Ligase finden. – Andere Degradere, die *PROteolysis TArgeting Chimeras* (PROTACs) heißen, bewirken das gleiche, indem sie sich sowohl mit dem Zielprotein als auch mit einer E3-Ligase verbinden. Deshalb bestehen sie stets aus zwei Ligandenmolekülen mit jeweils geeigneter Bindungsaffinität, die über eine Linkerstruktur miteinander verbunden sind. Im Vergleich zu bispezifischen Antikörpern – für die das ja auch zutrifft – sind sie wesentlich kleiner und werden chemisch hergestellt. Auch erfüllen sie ihre Aufgabe, anders als die meisten Antikörper, stets intrazellulär.

Im Workshop geht es um beide Typen von Degradern. Herausfordernd ist bei ihrer Entwicklung zum einen, ihnen die nötige Spezifität zu verleihen; und zum anderen, für eine ausreichende Bioverfügbarkeit nach oraler Einnahme zu sorgen. Expertinnen und Experten berichten, wie sie diese Probleme angehen. Zu den vorgestellten Lösungen gehört unter anderem die Einbettung von Degradere-Wirkstoffen in Nanopartikel, die ihre Resorption im Darm verbessern. Optimierungspotenzial gibt es bei den PROTACs aber auch bei der Gestaltung des Linkers.

Als hilfreich für die Optimierung der Spezifität von Degradern dürfte sich die im Dezember 2025 von einem Team des Zukunftsclusters „Proxidrugs“ in Frankfurt a.M. publizierte Einordnung der menschlichen E3-Ligasen in 13 Klassen erweisen (Dutta *et al. Nature Communications* 2025).

Stand der Entwicklung

An Degradere-Medikamenten vom Typ *Molecular Glue* sind schon mehrere zugelassen. Zu ihnen gehören Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid gegen hämatologische Krebsarten sowie Fulvestrant und Elacestrant gegen Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs. Letztere wirken als **Selective Estrogen Receptor Degradere** und werden daher als SERD bezeichnet. Ein dritter *Molecular-Glue-SERD*, Camizestrant, befindet sich derzeit im europäischen Zulassungsverfahren.

Die ersten dieser *Molecular Glues* wurden in völliger Unkenntnis ihres Wirkprinzips entwickelt. So wurde die Wirkungsweise des aus den 1950-ern stammenden Thalidomids erst um 2014 von Jan Krönke und seinem Team an der Harvard Medical School aufgeklärt. Krönke erhielt dafür 2016 den Paul-Martini-Preis.

Degradere-Wirkstoffe vom Typ PROTAC wurden erstmals vor rund 25 Jahren von Raymond Deshaies und Craig Crews entwickelt. Deshaies, heute am California Institute of Technology, wird Näheres dazu auf dem Workshop berichten. Zugelassen ist bislang aber noch kein PROTAC-

Pressemitteilung

Wirkstoff. Am weitesten fortgeschritten ist die Erprobung von Vepdegestrant gegen Brustkrebs (auch ein SERD; in Studien der Phase III). Weitere PROTACs werden in Phase II-Studien u.a. gegen Prostatakrebs oder Krebs mit BRAFV600E-Mutationen erprobt. Im Workshop wird u.a. ein Projekt für PROTACs gegen die onkologisch relevante AURORA-A-Kinase und gegen Fusionsproteine vorgestellt, wie sie bei pädiatrischen Tumoren wie Synovialsarkom oder Ependymom vorkommen.

Die Entwicklung von Degradern unterschiedlichen Typs wird aber auch für nicht-onkologische Krankheiten vorangetrieben, darunter verschiedene Autoimmun- und Infektionskrankheiten. Das wird im Workshop unter anderem am Beispiel von Leishmaniosen deutlich, die von eukaryontischen Einzellern (Protozoen) verursacht werden.

Nicht nur gezielter Proteinabbau

Weitere Vorträge weisen darauf hin, dass *Targeted Protein Degradation* nur ein Spezialfall des noch allgemeineren Prinzips ist, Effekte in Zellen dadurch hervorzurufen, dass verschiedene Proteine durch *proximity-inducing drugs* in physischen Kontakt gebracht werden. Hiervon lassen sich voraussichtlich noch weitere Ansätze ableiten, die Menschen zu Linderung und Heilung verhelfen können, deren Krankheiten heute noch als „undruggable“ gelten.

Die Paul-Martini-Stiftung

Die gemeinnützige Paul-Martini-Stiftung, Berlin, fördert die Arzneimittelforschung sowie die Forschung über Arzneimitteltherapie und intensiviert den wissenschaftlichen Dialog zwischen medizinischen Wissenschaftlern in Universitäten, Krankenhäusern, der forschenden Pharmaindustrie, anderen Forschungseinrichtungen und Vertretern der Gesundheitspolitik und der Behörden. Sie feiert dieses Jahr ihr 60-jähriges Bestehen.

Träger der Stiftung ist der vfa, Berlin, der als Verband derzeit 50 forschende Pharma-Unternehmen vertritt.

Die Stiftung ist benannt nach dem Bonner Wissenschaftler und Arzt Professor Paul Martini (1889 - 1964), in Würdigung seiner besonderen Verdienste um die Förderung und Weiterentwicklung der klinisch-therapeutischen Forschung, die er mit seiner 1932 veröffentlichten „Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung“ über Jahrzehnte wesentlich geprägt hat. Nach ihm ist auch der jährlich von der Stiftung verliehene Preis für herausragende klinische Forschung benannt.

Die Meldung findet sich auf der Website der Stiftung unter:

<https://www.paul-martini-stiftung.de/ws26pm>

Seite 3/3

Kontakt:

Dr. Rolf Hömke
Pressereferent
Telefon 030 20604-204
r.hoemke@paul-martini-stiftung.de