

## RAPORT BIEŻĄCY 11/2024

6 marca 2024 r.

### Prezentacja danych przedklinicznych dla programu RVU120 oraz platformy syntetycznej letalności podczas dorocznej konferencji AACR 2024

Zarząd Ryvu Therapeutics S.A. z siedzibą w Krakowie ("Spółka", "Ryvu") informuje, że zaprezentuje dane platformy syntetycznej letalności oraz programu RVU120 podczas dorocznej konferencji AACR 2024, która odbywa się w dniach 5-10 kwietnia 2024 roku, w San Diego w Kalifornii, w Stanach Zjednoczonych.

Prezentacje posterowe przedstawiają dane dotyczące syntetycznej letalności, w tym programu PRMT5 w przypadku nowotworów z deficytem MTAP, inhibitorów WRN w leczeniu niestabilnych mikrosatelitarnie (MSI-H) guzów, a także nowatorskiej platformy syntetycznej letalności Spółki, opartej na komórkach pierwotnych nowotworów. Postery naukowe prezentują także synergistyczne działanie RVU120 w skojarzeniu z ruksolitynibem (RUX) w celowanym leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN).

Ponadto, podczas dorocznej konferencji AACR 2024, partner Spółki, włoska Grupa Menarini, zaprezentuje dane przedkliniczne dla projektu MEN1703 (SEL24), które wykazały obiecującą aktywność przeciwnowotworową w przedklinicznych modelach mielofibrozy, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ruksolitynibem.

#### Szczegóły prezentacji posterowych:

**Tytuł abstraktu:** "Discovery of novel MTA-cooperative PRMT5 inhibitors as targeted therapeutics for MTAP-deleted cancers."

**Nazwa sesji:** HDAC and Methyltransferase Inhibitors

**Szczegóły sesji:** 9 kwietnia 2024 (wtorek), 9:00 - 12:30 EST (wtorek, 18:00 - 20:30 CET)

**Numer posteru:** 4598

Kodelecję MTAP obserwuje się w około 80-90% nowotworów z homozygotyczną delecją CDKN2A, co stanowi 10-15% wszystkich ludzkich nowotworów. Te typy nowotworów, w tym niedrobnokomórkowy rak płuc, gruczolakorak trzustki, glejak wielopostaciowy i

międzybłoniak, charakteryzują się złym rokowaniem, co podkreśla znaczne niezaspokojone potrzeby medyczne w tym obszarze. Delecja MTAP prowadzi do znacznej akumulacji metyloadenozyny (MTA) w komórkach. MTA w wysokich stężeniach selektywnie hamuje enzym metylotransferazę PRMT5. W rezultacie, ogólny poziom symetrycznej dimetylacji argininy w całym proteomie jest zmniejszony, co sprawia, że komórki z delecją MTAP są bardziej podatne na terapeutyczne celowanie w PRMT5.

Ryvu opracowało potencjalnie najlepsze w swojej klasie MTA-kooperatywne inhibitory PRMT5, wykazujące korzystne właściwości lekopodobne (ang. Drug-like) i skuteczne hamowanie PRMT5 w zależności od wiązania MTA. Oparta o strukturę krystaliczną optymalizacja cząsteczki wiodącej umożliwiła szybką ekspansję i dostarczenie dwóch niezależnych serii związków chemicznych o nowym IP, charakteryzujących się wysokim zaangażowaniem celów molekularnych w komórkach i selektywną aktywnością w liniach komórkowych z delecją MTAP, wraz z korzystnymi profilami DMPK umożliwiającymi podawanie doustne. Porównano działanie przeciwnowotworowe in vitro i in vivo w guzach z delecją MTAP. Korelację pomiędzy ekspozycją na związek a efektem na target molekularny potwierdzono w badaniach PK/PD i skuteczności przeciwnowotworowej. Przeprowadzone badania potwierdzają, że MTA-kooperatywne inhibitory PRMT5 wywierają silny syntetycznie letalny fenotyp w nowotworach z delecją MTAP, oferując obiecujące możliwości terapeutyczne dla dużej populacji pacjentów.

**Tytuł abstraktu:** "A comprehensive platform for identification of KRAS-specific synthetic lethal targets using patient-derived cells."

**Nazwa sesji:** New Targets, Technologies, and Drug Delivery Systems

**Szczegóły sesji:** 9 kwietnia 2024 (wtorek), 9:00 - 12:30 EST, (wtorek, 18:00 – 20:30 CET)

**Numer posteru:** 4684

Ryvu stworzyło innowacyjną platformę odkrywania nowych celów terapeutycznych, łączącą wysoką przepustowość z potencjałem translacyjnym modeli tradycyjnie zarezerwowanych dla późniejszych etapów rozwoju leków. Nasze podejście wykorzystuje zalety pierwotnych komórek w leczeniu raka, skupiając się szczególnie na raku jelita grubego (RJG). Wykorzystując modele komórkowe wyprowadzone z ludzkich komórek macierzystych, ksenoprzeszczepy komórek nowotworowych pobranych od pacjentów oraz próbki kliniczne, stworzyliśmy przełomowe podejście do identyfikacji syntetycznie letalnych celów terapeutycznych. Integrujemy technologię CRISPR/Cas9, przesiewowe badania fenotypowe, sekwencjonowanie RNA oraz DNA, umożliwiając szybką identyfikację słabych punktów molekularnych. Prezentujemy wyniki uzyskane z wyprowadzonych modeli nowotworu jelita grubego, posiadających mutacje bardzo często występujące w RJG, w tym mutację KRAS G12D. Warto zauważyć, że wykorzystanie również normalnych komórek macierzystych jelita ułatwia identyfikację genów istotnych jedynie dla komórek

nowotworowych, wzmacniając precyzyjne ukierunkowanie nowych odkryć. Nasza uniwersalna platforma medycyny spersonalizowanej znajdzie zastosowanie w różnych typach nowotworu. Poprzez identyfikację celów syntetycznie letalnych dla mutacji w KRAS, Spółka toruje drogę dla nowych odkryć, jednocześnie oferując nadzieję dla pacjentów walczących z tą heterogeniczną chorobą.

**Tytuł abstraktu:** *"Discovery of WRN inhibitors as targeted therapy in the treatment of microsatellite unstable (MSI-H) tumors."*

**NAzwa sesji:** Novel Antitumor Agents 4

**Szczegóły sesji:** 9 kwietnia 2024 (wtorek), 01:30 – 05:00 EST, (wtorek/środa, 22:30 – 2:00 CET)

**Numer posteru:** 5942

Syntetyczna śmiertelność wynikająca z hamowania białka helikazy WRN została udowodniona w nowotworach charakteryzujących się wysokim poziomem niestabilności mikrosatelitarnej (MSI-H). Ta niestabilność wywołana jest zaburzeniem w systemie naprawy błędnie sparowanych zasad azotowych nici DNA (ang. Mismatch Repair, MMR). Zjawisko to występuje szczególnie często w przypadku 10–30% raka jelita grubego, żołądka, endometrium i jajnika.

Optymalizacja oparta na strukturze, przeprowadzona w Ryvu, ułatwiła szybką rozbudowę serii chemicznej i dostarczenie biblioteki analogów z nowatorską własnością intelektualną (IP), wykazujących aktywność komórkową i selektywność względem innych członków rodziny helikaz RecQ. Właściwości farmakokinetyczne reprezentanta serii chemicznej pozwoliły na przeprowadzenie badań *in vivo*, które potwierdziły skuteczność związków Spółki w modelu zwierzęcym MSI-H raka ksenoprzeszczepu. Dane te stanowią farmakologiczny dowód na słuszność konceptu syntetycznej śmiertelności działania naszych inhibitorów i wspierają hamowanie WRN jako nową, ukierunkowaną terapię onkologiczną.

**Tytuł abstraktu:** *"Combination JAK1/2 and CDK8/19 inhibition demonstrates enhanced efficacy in myeloproliferative neoplasms."*

**Nazwa sesji:** Targeted, Combination, and Differentiation Therapies

**Szczegóły sesji:** 10 kwietnia 2024 (środa), 9:00 - 12:30 EST, (środa, 18:00 – 20:30 CET)

**Numer posteru:** 7225

Prezentacja, przygotowana we współpracy z zespołem profesora Raajita Rampala z Memorial Sloan Kettering Cancer Center, obejmuje ocenę RVU120, wysoce selektywnego i silnego inhibitora CDK8/19, zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z Ruksolitinem

(RUX), inhibitorem JAK1/2 w leczeniu nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN) oraz czerwienicy prawdziwej (PV) wykazującej oporność lub nietolerancję na hydroksymocznik. Połączenie RVU120 i RUX wykazało synergiczną i zróżnicowaną hamowniczą fosforylację STAT5 *in vitro*. Ponadto, leczenie *in vivo* RVU120/RUX+RVU120 spowodowało znaczące zmniejszenie objawów choroby (powiększenie śledziona, liczba białych krwinek, poziom zwłóknienia, hematopoeza) w porównaniu z terapią VEH/RUX. Dane te sugerują, że równoczesne hamowanie JAK1/2 i CDK8/19 może stanowić potencjalną, nową strategię terapeutyczną w MPN. Dodatkowe prace nad oceną zmian w ilości nowo zsyntetyzowanego RNA oraz profilami cytokin mogą pozwolić na wyjaśnienie specyficznych mechanizmów synergii między badanymi związkami.

**Tytuł abstraktu:** "MEN1703/SEL24 exhibits promising antitumoral activity in preclinical models of myelofibrosis both as single agent and combined with ruxolitinib."

**Nazwa sesji:** Novel Antitumor Agents 2

**Szczegóły sesji:** 7 kwietnia 2024 (niedziela) 01:30 – 05:00 EST, (niedziela/poniedziałek, 22:30 – 02:00 CET)

**Numer posteru:** 665

MEN1703 (SEL24) to doustny, pierwszy w swojej klasie, dualny inhibitor kinaz PIM/FLT3 rozwijany w celu leczenia nowotworów układu krwiotwórczego. Celem prezentowanego badania jest określenie skuteczności samego MEN1703 oraz w skojarzeniu z Ruksolitynibem (RUX inhibitorem JAK) w przedklinicznych modelach mielofibrozy (MF) oraz wyjaśnienie leżących u podstaw jego działania szlaków sygnałowych. MEN1703 wykazał skuteczność przeciwnowotworową w modelach przedklinicznych MF, wykazując aktywność *in vitro* w stężeniach istotnych klinicznie. Co ważne, połączenie MEN1703 ze standardowym leczeniem RUX wykazało efekt synergistyczny, a analizy molekularne potwierdziły hamowanie docelowych szlaków PIM. Wyniki potwierdzają potencjał terapeutyczny oraz znaczenie MEN1703 w strategiach leczenia mielofibrozy.

**Podstawa prawna:** art. 17 ust. 1 MAR

**Osoby reprezentujące Emitenta:**

- Paweł Przewięźlikowski – Prezes Zarządu
- Krzysztof Brzózka – Wiceprezes Zarządu