

Vorhaben

**BIO.NRW: Entwicklung und Optimierung von GRK5-
Inhibitoren zur Therapie von Herzinsuffizienz und
Herzhypertrophie (GRK5-Inhibitoren) – Teilvorhaben B**

ChInValue

Förderkennzeichen

03INT703AB

Schlussbericht

01.01.2020 – 30.06.2023

(inkl. Verlängerung)

**Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS –
e.V.**

Bunsen-Kirchhoff-Straße 11

44139 Dortmund

Inhalt

I. Kurzbericht (max. 2 Seiten)	3
1. Aufgabenstellung	3
2. Wissenschaftlicher und technischer Stand vor Beginn des Vorhabens	3
3. Planung und Ablauf des Vorhabens	3
4. Wesentliche Ergebnisse	4
5. Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen	4
II. Eingehende Darstellung	5
1. Ergebnisse des Vorhabens	5
2. Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises	11
3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit	11
4. Nutzung und Verwertbarkeit (auch konkrete Planungen)	11
5. Ergebnisse anderer Stellen	12
6. Veröffentlichungen (bereits erfolgt und geplant)	12

I. Kurzbericht (max. 2 Seiten)

1. Aufgabenstellung

In dem Forschungsvorhaben sollten GRK5-Inhibitoren für eine orale Therapie von Herzinsuffizienz und pathologischem Wachstum des Herzens optimiert werden. Im Teilvorhaben des ISAS wurden die Frontrunnernverbindungen, die durch das LDC identifiziert wurden, *in vivo* in Mausmodellen für kardiale Hypertrophie (Transverse Aorten-Konstriktion = TAC) und für Myokardinfarkt auf ihre Wirksamkeit getestet, sowohl in einem präventiven als auch in einem therapeutischen Ansatz. Die zwei Frontrunnernverbindungen zeigten eine gute Wirkung auf die Reduktion des Herzwachstums und Verbesserung der Herzfunktion. Außerdem wurde das Überleben der Mäuse durch die Behandlung mit den Substanzen signifikant verbessert. Diese Substanzen wurden durch das LDC für die orale Gabe weiterentwickelt und anschließend in einer oralen therapeutischen Studie (TAC) untersucht. Zudem hat das ISAS die Entwicklung weiterer Methoden zur *in vitro* Charakterisierung der GRK5-Inhibitoren etabliert.

2. Wissenschaftlicher und technischer Stand vor Beginn des Vorhabens

GRK5 ist eine G-Protein gekoppelte Rezeptorkinase, die im Gegensatz zu anderen im Herzen exprimierten GRK-Isoformen nicht nur am Rezeptor, sondern auch durch Translokation in den Zellkern Einfluss auf die Herzmuskelzellen nimmt. Die Translokation von GRK5 in den Zellkern ist mit pathologischen Stressfaktoren assoziiert, wie zum Beispiel Sympathikusaktivierung und chronische Drucküberlastung. Diese pathologischen Stressfaktoren können zum Beispiel durch Phenylephrin-Gabe oder Ligation der transversen Aorta (TAC) simuliert werden. GRK5 Expression ist in der Herzinsuffizienz deutlich erhöht und genetische Mausmodelle, die GRK5 im Herzen überexprimieren bzw. GRK5-defizient sind, zeigten, dass GRK5 ursächlich in die Entwicklung von Herzinsuffizienz involviert ist. Trotz dieser Befunde haben sich die Pharmaindustrie und Forschung vor allem auf GRK2-Inhibitoren konzentriert, so dass für GRK5 bisher kein selektiver Inhibitor bekannt ist oder sich in klinischer Entwicklung befindet. Alle Arbeiten zu GRK5 befanden sich noch in der Grundlagenforschung. Eine entsprechende Evaluation der Schutzrechte und Informationsrecherchen durch das LDC bestätigte, dass es für GRK5-Inhibitoren keine konkurrierenden Projekte gibt.

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Wirksamkeitsstudien zu den Testsubstanzen haben sich bedingt durch die Corona-Pandemie, aufgrund des eingeschränkten Zugangs zur Tierhaltung und somit zu den Mäusen

und der Personalverfügbarkeit verzögert. Daher wurden teilweise die *in vitro* Charakterisierungen der Substanzen u.a. bezüglich beta-adrenerger Signaltransduktion, Kontraktilität, Arrhythmien, Hypertrophie vorgezogen. Die *in vivo* Studien (transverse Aortenkonstriktion und Myokardinfarkt; präventiv und therapeutische Applikation) mit intraperitoneal (i.p.) applizierten Frontrunnersubstanzen sind abgeschlossen und die Studie mit den oral verfügbaren modifizierten Substanzen ist abgeschlossen (TAC, therapeutisch), muss jedoch noch ausgewertet werden.

4. Wesentliche Ergebnisse

Es wurden *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen zur Charakterisierung der Frontrunnersubstanzen und deren modifizierten Substanzen hinsichtlich ihrer Effekte auf die Herzfunktion und -histologie sowie auf Herzmuskelzellen zusammen mit dem LDC durchgeführt. Die Substanzen wurden in mehreren Mausmodellen für chronische Herzinsuffizienz getestet und *in vitro* Assays zur Charakterisierung der Substanzen durchgeführt, die Aufschlüsse über die Rezeptorregulation und Effekte auf Zellviabilität, Kontraktilität und Arrhythmien geben. Die *in vivo* Ergebnisse zeigten die Effektivität der getesteten GRK5-Inhibitoren in der Behandlung von Herzinsuffizienz hinsichtlich der Hemmung von kardialer Hypertrophie, interstitieller Fibrose und einer verbesserten Herzfunktion. Die gute Verträglichkeit der Substanzen konnte *in vitro* bestätigt werden (u.a. Zellviabilität und Schlagfrequenz) und die Hypertrophie-hemmende Wirkung validiert werden.

5. Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen

Das Projekt wurde als Kooperationsprojekt mit dem LDC und Jemincare durchgeführt. Alle Konsortialpartner haben ihre Kernexpertisen in das Projekt eingebracht. Das ISAS hat aufgrund seiner Expertise im kardiovaskulären Bereich und GPCR Signaling vor allem die Validierung der Wirksamkeit der Substanzen *in vivo* als therapeutische Strategie übernommen sowie des Aufbaus und der Durchführung von *in vitro* Verfahren zur weiteren Charakterisierung der Substanzen auf das GPCR Signaling und *in vitro* Charakterisierung der Substanzen auf die Physiologie der Herzmuskelzellen.

II. Eingehende Darstellung

1. Ergebnisse des Vorhabens

Hintergrund:

Herzinsuffizienz stellt eine Krankheitsentität mit unterschiedlichen Ursachen, aber einem gemeinsamen klinischen Phänotyp dar. Insgesamt sind über 40 Millionen Menschen von Herzinsuffizienz betroffen. Trotz deutlich verbesserter Ergebnisse bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit aktuellen Therapeutika behandelt werden, besteht immer noch ein klarer Verbesserungsbedarf. G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen (GRKs) werden in den Kardiomyozyten exprimiert und sind dafür bekannt, wichtige Signaltransduktionswege im Herzen zu steuern. Insbesondere wurde festgestellt, dass GRK2 und GRK5 nicht nur unter physiologischen, sondern auch unter pathophysiologischen Bedingungen eine entscheidende Rolle spielen. Während mehrere Entwicklungsprogramme für GRK2-Inhibitoren aufgelegt wurden, die jedoch aufgrund von Selektivitätsproblemen und unbeabsichtigten Nebenwirkungen scheiterten, hat das LDC niedrig nanomolare und selektive GRK5-Inhibitoren entwickelt, die in einem neuartigen und proprietären Phosphorylierungstest (Ersatzsubstrat) sowie in einem Ratten-P6-Kardiomyozytentest, der als Zellmodell für Herzhypertrophie dient, hochaktiv sind. Pharmakokinetische und Verträglichkeitsstudien wurden erfolgreich durchgeführt und im Projekt sollten *in-vivo*-Wirksamkeitstests eingeleitet werden. Ziel dieses Verbundprojekts ist die gemeinsame Optimierung der GRK5-Inhibitoren zu oral verfügbaren und gut verträglichen präklinischen Entwicklungskandidaten zur Hemmung von Herzinsuffizienz und Herzhypertrophie. Um dieses Ziel zu erreichen, sollen die Spitzenverbindungen pharmakologisch profiliert, chemisch optimiert und in Kandidaten für die präklinische Entwicklung umgewandelt werden.

Projektziele:

- Aufbau neuer Life Science-KMU Wertschöpfungsketten
- Entwicklung von GRK5-Inhibitoren zur oralen Therapie von Herzinsuffizienz und pathologischem Herzwachstum
 - o Leitstrukturen pharmakologisch charakterisieren
 - o **Effizienztestung in murinen Herzinsuffizienzmodellen (ISAS)**
 - o Chemisch optimieren

Darstellung der wissenschaftlichen/technischen Projektergebnisse:

Es wurden für zwei GRK5-Inhibitoren präventive und therapeutische Versuchsreihen durchgeführt (i.p.). Die Tiere wurden einem operativen Eingriff unterzogen, der eine chronische Druckbelastung des linken Ventrikels induziert (TAC: transverse Aortenkonstriktion), ähnlich wie sie bei Bluthochdruckpatienten oder Patienten mit verkalkten Aortenklappen vorkommt. Die chronische Druckbelastung führt zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz, die mittels Ultraschalluntersuchung, morphologischen und histologischen Methoden charakterisiert werden kann. In einem anderen Modell, dem Myokardinfarktmodell, wird die LAD (Herzarterie: left anterior descending) ligiert und so, artifiziell mit einer Myokardschädigung bei einem Herzinfarkt vergleichbar, induziert. Beide GRK5-Inhibitoren haben sich in diesen Mausmodellen als vielversprechende Kandidaten herausgestellt. Pathologisches Herzwachstum (TAC-Studien, präventiv und therapeutisch) wurde deutlich reduziert, die Herzfunktion signifikant verbessert (präventive TAC-Studie und präventive MI-Studie sowie in der noch nicht final ausgewerteten präventiven TAC-Studie) sowie das Überleben der Mäuse.

TAC-Modell – präventiv: Im präventiven TAC-Modell haben die beiden Kandidatensubstanzen, deren Applikation eine Woche vor TAC-Operation zweimal täglich gestartet wurde, eine Reduktion der Herzhypertrophie (signifikant für 7894, tendenziell für 8950) gezeigt. In diesem Zusammenhang wurden das Herzgewicht, die linksventrikuläre Wanddicke und die Kardiomyozytengröße bestimmt. Für beide Substanzen konnte eine deutlich verbesserte Verkürzungsfraktion und ein reduziertes Remodeling (interstitielle Fibrose) gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (**Abbildung 1**). Auch das Überleben der Tiere konnte mit beiden Substanzen deutlich verbessert werden (s. Kaplan-Meier-Kurve). Eine zweite Versuchsserie mit Sham Tieren lieferte vergleichbare Ergebnisse.

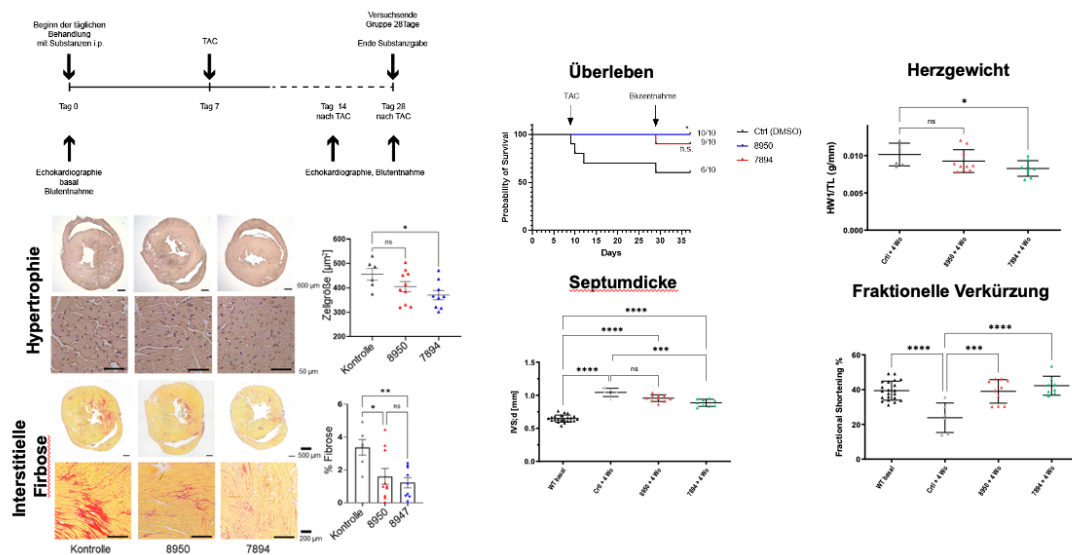


Abbildung 1: Ergebnisse zur TAC-Studie – präventiv. Die 5-wöchige Behandlung der Mäuse mit den genannten Substanzen startete eine Woche vor der TAC-OP.

TAC-Modell – therapeutisch: Im therapeutischen TAC-Modell haben die beiden Kandidatensubstanzen, deren Applikation für zweimal täglich einen Tag nach TAC-Operation gestartet wurde, eine für beide Substanzen signifikante Reduktion der Herzhypertrophie gezeigt. In diesem Zusammenhang wurden ebenfalls das Herzgewicht, die linksventrikuläre Wanddicke und die Kardiomyozytengröße bestimmt. Da sich in dieser Studie keine Verschlechterung der Herzfunktion durch die TAC-Operation bei den Kontrolltieren zeigte (etwas anderer Maushintergrund/Bestellung bei anderer Firma als mögliche Ursache), konnte keine Aussage bezüglich einer verbesserten Herzfunktion oder Überleben getroffen werden, allerdings zeigte sich auch keine Verschlechterung der Herzfunktion durch Applikation der Substanzen. Die Fibrose, also das Remodeling des Herzgewebes, war mit beiden Substanzen deutlich reduziert im Vergleich zu den Kontrolltieren (**Abbildung 2**). Diese Studie wurde mittlerweile wiederholt bzw. ergänzt. Die ersten Ergebnisse aus dieser zweiten Versuchsserie zu dem therapeutischen TAC-Modell zeigt eine Verbesserung der Verkürzungsfraction nach TAC durch 894 im Vergleich zu Kontrolltieren.

Mittlerweile wurde eine Erweiterung des Tierversuchsvorhabens auf weitere GRK5-Inhibitor-Kandidaten mit oraler Bioverfügbarkeit genehmigt und eine erste Serie zur therapeutischen Behandlung nach TAC-Operation durchgeführt. Weiterhin wurde im Anschluss an die Induktion der Herzinsuffizienz eine potenziell antiarrhythmische Wirkung der Substanzen überprüft (Vorhofpacing), welche sich noch in der Auswertung befindet. Erste vielversprechende Ergebnisse aus der oralen Studie

deuten darauf hin, dass die Herzgewichte durch 894, 728 und insbesondere 752 reduziert zu werden scheinen.

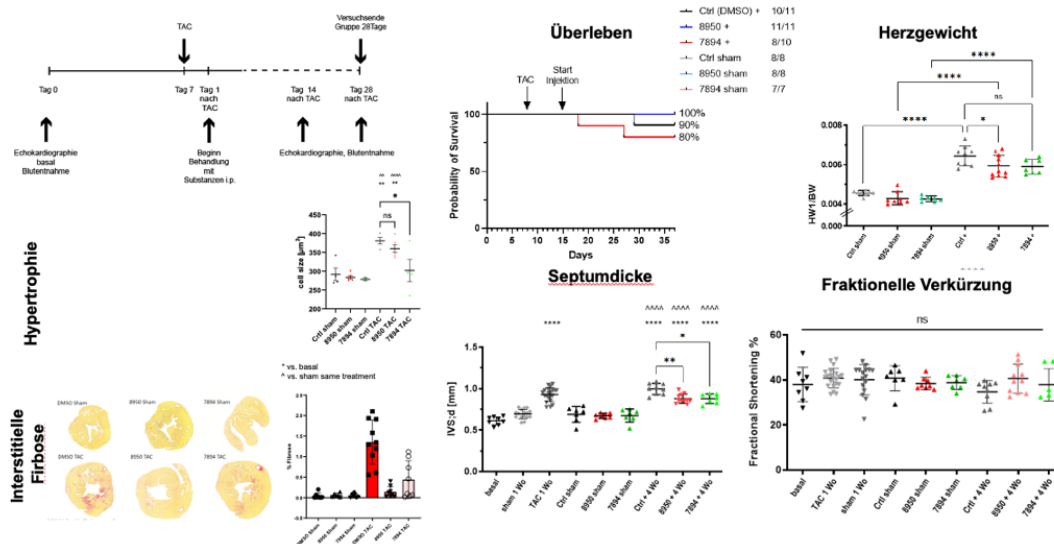


Abbildung 2: Ergebnisse zur TAC Studie – therapeutisch. Die 4-wöchige Behandlung der Mäuse mit den genannten Substanzen startete einen Tag nach TAC-Operation.

Myokardinfarkt – präventiv: In diesem Modell war die Infarktgröße und die interstitielle Fibrose in den mit den Substanzen behandelten Tieren und Kontrolltieren vor und nach Induktion des Myokardinfarkts vergleichbar. Dennoch zeigte sich auch in diesem Modell durch die Behandlung mit den getesteten Substanzen eine verbesserte Herzfunktion (Ejektionsfraktion) und ein verbessertes Überleben der Tiere (**Abbildung 3**).

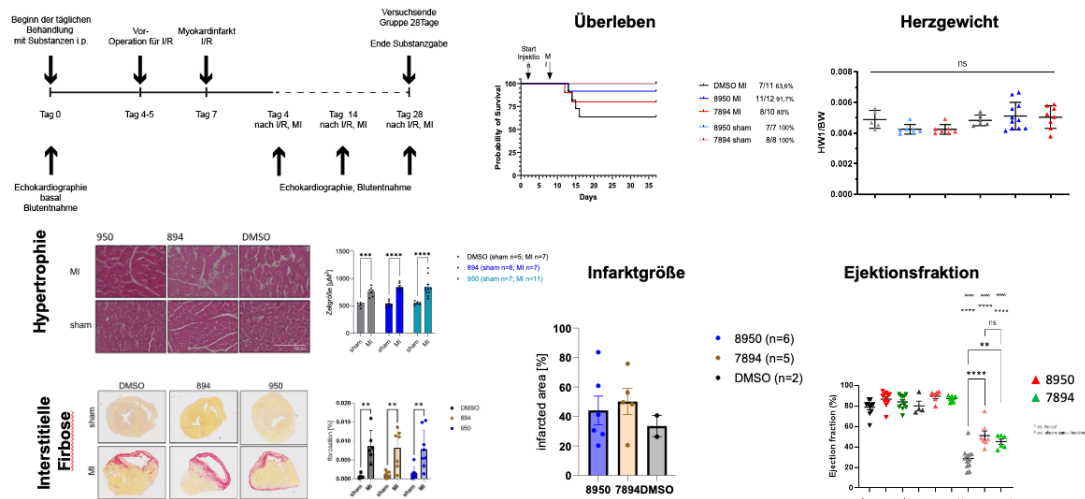


Abbildung 3: Ergebnisse zur MI Studie – präventiv. Die 5-wöchige Behandlung der Mäuse mit den genannten Substanzen startete eine Woche vor der TAC-OP.

In vitro Charakterisierung der GRK5-Inhibitoren: Ziel war es, einen umfassenden Einblick in die Rezeptorregulation und die Effekte auf die Zellviabilität und Kontraktilität zu bekommen. Daher wurden, analog zu den *in vivo* Versuchen, die Substanzen im Vergleich zu GRK2 und GRK2/5-Inhibitoren auch *in vitro* hinsichtlich der Beeinflussung der Zellviabilität und der Arrhythmien mittels Impedanzmessung untersucht. Auch hier wurden im Gegensatz zu kardiotoxischen Kontrollsubstanzen keine Auffälligkeiten beobachtet (**Abbildung 4, links**). Ebenso hemmten beide Substanzen auch *in vitro* das Wachstum von Herzmuskelzellen (**Abbildung 4, rechts**). Die gute Verträglichkeit der Substanzen konnte daher, unter anderem im Hinblick auf Zellviabilität und Schlagfrequenz, *in vitro* bestätigt werden. Außerdem konnte die Hypertrophie-hemmende Wirkung validiert werden (s. auch Sachbericht 2021).

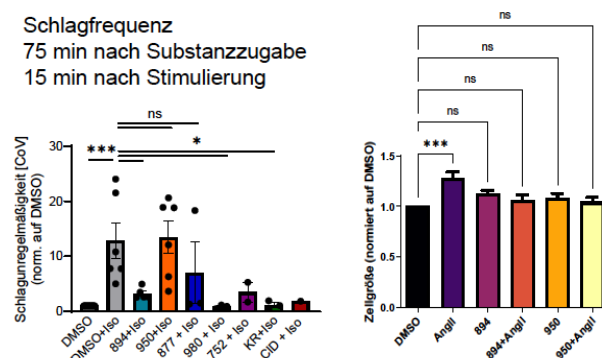


Abbildung 4: *In vitro* Ergebnisse zur Isoproterenol-induzierten Schlagunregelmäßigkeit (links) und zur AngII-induzierten Kardiomyozytenhypertrophie (rechts).

Die Aktivitätsbestimmung der GRK5-Inhibitoren auf den beta-adrenergen Rezeptor (β_2AR) wurde durchgeführt und weitere Leitsubstanzen wurden in den Versuch mit einbezogen. Dazu wurde die Phosphorylierung von β_2AR in Zellen erfasst (**Abbildung 5**) und BRET-basierte Assays entwickelt (**Abbildung 6**), mit denen auch die weiterentwickelten Substanzen getestet wurden, um den Einfluss der Substanzen auf die Signaltransduktion in der Zelle zu erfassen (u.a. β -Arrestin-Rekrutierung, Rezeptoraktivierung).

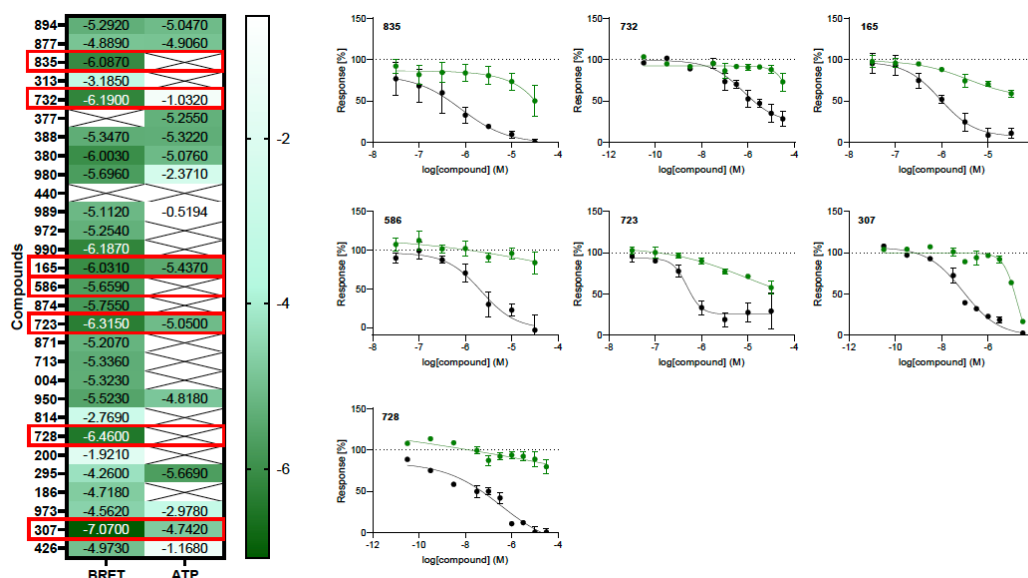


Abbildung 5 Beispiele für Konzentrationswirkungskurven ausgewählter GRK5-Inhibitoren auf die Phosphorylierung der β_2 -adrenergen Rezeptoren.

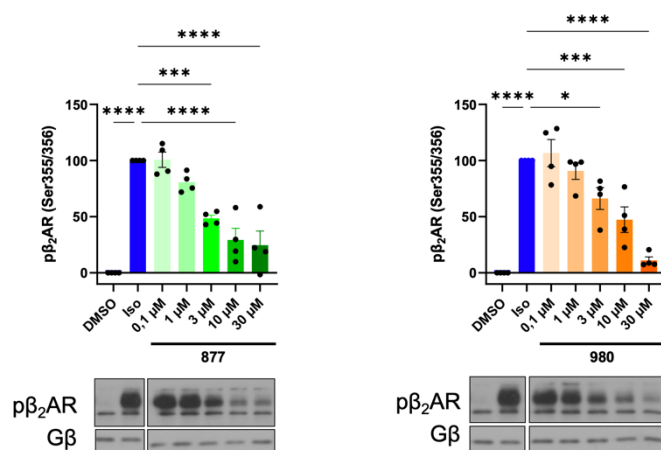


Abbildung 6 Beispiele für Konzentrationswirkungskurven ausgewählter GRK5-Inhibitoren auf die β -arrestin-Rekrutierung und den β_2 -adrenergen Rezeptor.

Plan-Ist-Verlauf nach Arbeitspaketen und Meilensteinen:

Alle Arbeitspakete wurden bearbeitet und die Arbeit aus allen Arbeitspaketen unterstützt die Arbeitshypothese, dass GRK5-Inhibitoren sich protektiv auf die Entwicklung von Herzinsuffizienz auswirken bzw. ggf auch auf Herzrhythmusstörungen.

Zusammenfassung:

In Zusammenarbeit mit den Projektpartnern konnte das ISAS die Effizienz der Frontrunnersubstanzen sowie ihrer oralen Derivate erfolgreich in zwei verschiedenen Herzinsuffizienzmodellen nachweisen. Zeitgleich durchgeführte in vitro-Analysen unterstützen diese Beobachtungen. Die etablierten in vitro-Assays könnten als wichtige präklinische Methoden zur Selektion vielversprechender Substanzen bzw. zum Ausschluss von kardiotoxischen Substanzen genutzt werden.

2. Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Es wurden alle bewilligten Projektmittel für die gemäß Projektplan geplanten Arbeiten verausgabt (siehe zahlenmäßiger Verwendungsnachweis vom 10.07.2023).

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die durchgeführten Forschungsarbeiten im Projekt sowie die dafür aufgewandten Ressourcen waren notwendig. Sie wurden für die im Projektantrag formulierten Arbeiten verwendet und alle im Arbeitsplan formulierten Aufgaben wurden erfolgreich bearbeitet.

4. Nutzung und Verwertbarkeit (auch konkrete Planungen)

Mit den Daten aus diesem Projekt wird die Relevanz der Therapiestrategie weiter gestärkt. Es wurden vielversprechende Frontrunnersubstanzen identifiziert und charakterisiert, die für eine weitere Arzneimittelentwicklung vielversprechend scheinen und damit einer potenziellen Kommerzialisierbarkeit entgegenkommen. Diese Aktivitäten könnten u.a. im Rahmen eines weiteren Förderprojektes finanziert werden und ggf. auf weitere kardiovaskuläre Krankheitsentitäten ausgeweitet werden (z.B. Arrhythmien, HFpEF, Kardiomyopathien).

5. Ergebnisse anderer Stellen

Es sind keine Ergebnisse von dritter Seite bekannt, die für die Durchführung des Vorhabens relevant waren.

6. Veröffentlichungen (bereits erfolgt und geplant)

Publikationen:

- Cardiac multiscale bioimaging: from nano- through micro- to mesoscales.
Tolstik E, Lehnart SE, Soeller C, **Lorenz K**, Sacconi L. Trends Biotechnol. 2023 Oct 6:S0167-7799(23)00241-X. doi: 10.1016/j.tibtech.2023.08.007.
- Raman and fluorescence micro-spectroscopy applied for the monitoring of sunitinib-loaded porous silicon nanocontainers in cardiac cells.
Tolstik E, Gongalsky MB, Dierks J, Brand T, Pernecker M, Pervushin NV, Maksutova DE, Gonchar KA, Samsonova JV, Kopeina G, Sivakov V, Osminkina LA, **Lorenz K**. Front Pharmacol. 2022 Aug 9;13:962763. doi: 10.3389/fphar.2022.962763.
- CARS Imaging Advances Early Diagnosis of Cardiac Manifestation of Fabry Disease.
Tolstik E, Ali N, Guo S, Ebersbach P, Möllmann D, Arias-Loza P, Dierks J, Schuler I, Freier E, Debus J, Baba HA, Nordbeck P, Bocklitz T, **Lorenz K**. Int J Mol Sci. 2022 May 11;23(10):5345. doi: 10.3390/ijms23105345.
- Multi-omics approaches to study platelet mechanisms.
Solari FA, Krahn D, Swieringa F, Verhelst S, Rassaf T, Tasdogan A, Zahedi RP, **Lorenz K**, Renné T, Heemskerk JWM, Sickmann A. Curr Opin Chem Biol. 2023 Apr;73:102253. doi: 10.1016/j.cbpa.2022.
- The potential of remdesivir to affect function, metabolism and proliferation of cardiac and kidney cells in vitro.
Merches K, Breunig L, Fender J, Brand T, Bätz V, Idel S, Kollipara L, Reinders Y, Sickmann A, Mally A, **Lorenz K**. Arch Toxicol. 2022 Aug;96(8):2341-2360. doi: 10.1007/s00204-022-03306-1.
- Harnessing RKIP to Combat Heart Disease and Cancer.
Lorenz K, Rosner MR. Cancers (Basel). 2022 Feb 9;14(4):867. doi: 10.3390/cancers14040867.

- Murine models for heart failure: Their creation and applicability to human still require critical and careful considerations.

Pfeiffer J, **Lorenz K**. Int J Cardiol Heart Vasc. 2021 Apr 21;34:100781.

doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100781.

Tagungen:

Abstract angenommen von Johanna Klöcker bei der DGPT-Jahrestagung 2024

(Titel: Targeting of GRK5 in heart failure: a promising therapeutic strategy)

Stipendium:

- Otto-Hess-Stipendium von 06/22 bis 06/23 (Johanna Klöcker)
- GSLS Promotionsstipendium 2023 (Johannes Hatzold)

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel “ChInValue – NRW-China Kooperationen: GRK5 Inhibitoren” Development of GRK5 inhibitors for heart failure and cardiac hypertrophy – Teilvorhaben A BIO.NRW: Entwicklung und Optimierung von GRK5-Inhibitoren zur Therapie von Herzinsuffizienz und Herzhypertrophie (GRK5-Inhibitoren) – Teilvorhaben B	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Teilvorhaben A: Lead Discovery Center GmbH (LCD) Teilvorhaben B: ISAS, Prof. Dr. Kristina Lorenz	5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.06.2023 6. Veröffentlichungsdatum 16.01.2024 7. Form der Publikation Forschungsbericht TIB
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Teilvorhaben A: Lead Discovery Center GmbH (LCD) Otto-Hahn-Str. 15 44227 Dortmund Teilvorhaben B: Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften – ISAS – e.V. Bunsen-Kirchhoff-Str. 11 44139 Dortmund	9. Ber. Nr. Durchführende Institution - 10. Förderkennzeichen 03INT703AB 11. Seitenzahl 13
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 7 14. Tabellen - 15. Abbildungen 6
16. Zusätzliche Angaben -	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) -	
18. Kurzfassung Herzinsuffizienz stellt eine Krankheitsentität mit unterschiedlichen Ursachen, aber einem gemeinsamen klinischen Phänotyp dar. Insgesamt sind über 40 Millionen Menschen von Herzinsuffizienz betroffen. Trotz deutlich verbesserter Ergebnisse bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit aktuellen Therapeutika behandelt werden, besteht immer noch ein klarer Verbesserungsbedarf. G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinasen (GRKs) werden in den Kardiomyozyten exprimiert und sind dafür bekannt, wichtige Signaltransduktionswege im Herzen zu steuern. Insbesondere wurde festgestellt, dass GRK2 und GRK5 nicht nur unter physiologischen, sondern auch unter pathophysiologischen Bedingungen eine entscheidende Rolle spielen. Während mehrere Entwicklungsprogramme für GRK2-Inhibitoren aufgelegt wurden, die jedoch aufgrund von Selektivitätsproblemen und unbeabsichtigten Nebenwirkungen scheiterten, hat das LDC niedrig nanomolare und selektive GRK5-Inhibitoren entwickelt, die in einem neuartigen und proprietären Phosphorylierungstest (Ersatzsubstrat) sowie in einem Ratten-P6-Kardiomyozytentest, der als Zellmodell für Herzhypertrophie dient, hochaktiv sind. Pharmakokinetische und Verträglichkeitsstudien wurden erfolgreich durchgeführt und im Projekt sollten In-vivo-Wirksamkeitstests eingeleitet werden. Ziel dieses Verbundprojekts ist die gemeinsame Optimierung der GRK5-Inhibitoren zu oral verfügbaren und gut verträglichen präklinischen Entwicklungskandidaten zur Hemmung von Herzinsuffizienz und Herzhypertrophie. Um dieses Ziel zu erreichen, sollen die Spitzenverbindungen pharmakologisch profiliert, chemisch optimiert und in Kandidaten für die präklinische Entwicklung umgewandelt werden. Im Teilvorhaben des ISAS wurden diese Verbindungen <i>in vivo</i> in Mausmodellen für kardiale Hypertrophie (Transverse Aorten-Konstriktion = TAC) und für Myokardinfarkt auf ihre Wirksamkeit getestet, sowohl in einem präventiven und einem therapeutischen Ansatz. Die zwei Frontrunnerverbindungen zeigten eine gute Wirkung auf die Reduktion des Herzwachstums und/oder Verbesserung der Herzfunktion. Außerdem wurde das Überleben der Mäuse durch die Behandlung mit den Substanzen signifikant verbessert. Auch wurden neue Methoden zur <i>in vitro</i> Charakterisierung der GRK5-Inhibitoren etabliert.	
19. Schlagwörter	
20. Verlag -	21. Preis -