

## Neue Wirkstoffe für die Therapie von Herzschwäche

**Etwa vier Millionen Menschen in Deutschland leiden an der lebensbedrohlichen Erkrankung Herzinsuffizienz. Bei 50 Prozent kommen verfügbare Medikamente nicht infrage oder wirken nur unzureichend. Forschende und Kardiolog:innen am Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften - ISAS, der Lead Discovery Center GmbH (LDC) und am Herz- und Diabeteszentrum NRW (HDZ NRW) möchten die Therapieoptionen bei Herzschwäche erweitern. Sie arbeiten an der Entwicklung neuer Wirkstoffe, um die Versorgung und Lebensqualität von Patient:innen gezielt zu verbessern. Ihr neues Forschungsprojekt „HI-FIVE - GRK5-Inhibitoren zur Therapie verschiedener Herzinsuffizienz-Entitäten“ erhält ca. 2,1 Mio. Euro Förderung.**

Bei einer Herzinsuffizienz pumpt das Herz nicht mehr ausreichend Blut durch den Körper. In der Folge werden die Organe nur unzureichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Betroffene klagen über Leistungsabfall, Kurzatmigkeit, Müdigkeit und bei fortgeschrittener Erkrankung über Wassereinlagerungen im Gewebe. Doch Herzinsuffizienz ist nicht gleich Herzinsuffizienz, es gibt verschiedene Ausprägungen: „Während bei Männern eine reduzierte Herzleistung die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz ist, führt bei Frauen eine verringerte Erschlaffungsfunktion des Herzmuskels zu einer geringeren Füllung der linken Herzkammer“, erläutert Prof. Dr. Tanja Rudolph, Oberärztin der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie / Angiologie am HDZ NRW.

### **Neuer therapeutischer Ansatz adressiert Schlüsselenzym**

Die verschiedenen Ausprägungen der Erkrankung erschweren für die Hälfte der Betroffenen eine adäquate Therapie mit den derzeit verfügbaren Arzneimitteln. In einem Vorläuferprojekt haben die Forschenden daher Wirkstoffe identifiziert, die das bei Herzinsuffizienz hochregulierte Schlüsselenzym GRK5 hemmen. Diese GRK5-Inhibitoren möchten die Projektpartner bei HI-FIVE nun weiter optimieren, um den Weg für eine neue, gezielt wirkende Therapie zu ebnen. „Wir werden bei diesem Forschungsprojekt geschlechts- und altersspezifische Aspekte der Herzschwäche berücksichtigen. Dies ist dringend erforderlich, da Alter und weibliches Geschlecht immer noch in den meisten präklinischen und klinischen Studien unterrepräsentiert sind“, sagt Prof. Dr. Kristina Lorenz, Abteilungsleiterin Translationale Forschung am ISAS. Die Pharmakologin koordiniert das Projekt HI-FIVE.

### **Entwicklung von präklinischen Wirkstoffkandidaten**

Bis Menschen mit Herzschwäche künftig von einer neuen Therapieoption profitieren, ist noch viel Forschung und Entwicklung erforderlich. Damit die Translation – die Übertragung der Erkenntnisse in die Anwendung – gelingt, arbeiten die Wissenschaftler:innen und Mediziner:innen während des dreijährigen präklinischen Forschungsprojekts eng zusammen. HI-FIVE baut auf GRK5-Inhibitor-Leitstrukturen auf, die das LDC zuvor mittels Hochdurchsatzscreening identifiziert und validiert hat. Die vielversprechendsten Kandidaten für eine gute orale Aufnahme und zielgerichtete Wirkung mit möglichst wenigen Nebenwirkungen werden nun bei HI-FIVE weiter optimiert. Für ein tieferes Verständnis der Herzschwäche werden am HDZ NRW 500 Patient:innen ein Jahr lang mit Blick auf die Symptome und Ausprägung ihrer Erkrankung untersucht. Die Wirksamkeit der GRK5-Inhibitoren erforschen die Wissenschaftler:innen in menschlichen Herzmuskelzellen aus Stammzellen und bei

Mäusen. „Am Ende des Projekts wollen wir mit einem präklinischen Wirkstoffkandidaten den nächsten wichtigen Meilenstein in Richtung klinische Anwendung erreichen, und damit neue Behandlungsoptionen für Millionen von Patient:innen mit Herzschwäche schaffen“, ergänzt Bert Klebl, CEO and CSO am LDC.

Einen regelmäßigen Einblick für Laien in die Forschung bei HI-FIVE und zur Herzschwäche allgemein gibt es via [www.linkedin.com/company/hi-five-forschung](https://www.linkedin.com/company/hi-five-forschung).

Die NRW-Landesregierung und die Europäische Union fördern das Forschungsprojekt mit ca. 2,1 Mio. Euro in den folgenden drei Jahren.