

Leitmarkt Wettbewerb LifeSciences.NRW (2. Einreichrunde/2. Wettbewerbsaufruf)

Projekt: „GLI2FIB: Gli2-Inhibitoren für die Behandlung von Organfibrosen“

Koordination:

Lead Discovery Center GmbH

Kontakt:

Kathrin Klebl
0231/ 97427029
kathrin.klebl@lead-discovery.de

Laufzeit:

01.11.2019 - 31.10.2022

Aktenzeichen:

LS-2-2-004

Verbund:

- Lead Discovery Center GmbH, Dortmund
- Universitätsklinikum Aachen

Organfibrose ist eine dramatisch unterschätzte Erkrankung, die erst in den letzten Jahren mehr Aufmerksamkeit bekommt. Obwohl schätzungsweise jede zweite Todesursache in der entwickelten Welt mit Organfibrose in Zusammenhang steht, gibt es aktuell keine zugelassene antifibrotische Therapie für die Großzahl der Organsysteme.

Störungen im Hedgehog (Hh) Signalweg, insbesondere die Dysregulation der Proteine Smo und Gli werden ursächlich mit verschiedenen Erkrankungen wie Fibrosen und Krebs in Verbindung gebracht. Der Einsatz von Smo-Inhibitoren zur Behandlung von Fibrose ist jedoch aufgrund mangelnder Wirksamkeit und Resistenzen begrenzt. Auch die verfügbaren experimentellen Gli-Inhibitoren wie z. B. GANT61 oder Arsen-Verbindungen sind noch zu explorativ (GANT61) oder bieten kein therapeutisches Fenster (Arsen-Verbindungen) für die Entwicklung neuer Medikamente. Es werden daher dringend neue Wirkstoffe benötigt, die hemmend in den kanonischen- und nicht-kanonischen Hh Signalweg eingreifen.

In unseren Vorarbeiten haben wir einen Endpunkt der Hh-Signalübertragung, den Transkriptionsfaktor Gli2 als vielversprechendes therapeutisches Target für die Behandlung von Fibrose mithilfe der Mausgenetik validiert. Die oben beschriebenen experimentellen Gli-Inhibitoren zeigten sogar in vivo Aktivität in Fibrosemodellen, wohingegen Smo-Inhibitoren inaktiv sind. Dieser Befund bekräftigt die ursächliche Rolle von Gli2 und seiner Aktivierung durch den nicht-kanonischen Signalweg im fibrotischen Geschehen.

Gesamtausgaben: 1.203.085,00 EUR

Zuwendungssumme: 843.322,50 EUR