

## ADPKD Drug Discovery

ADPKDisease modelling to identify novel targets and drugs

<b>Programm / Ausschreibung</b>	KS 24/26, KS 24/26, Bridge Ausschreibung 2024/01	<b>Status</b>	laufend
<b>Projektstart</b>	01.10.2024	<b>Projektende</b>	30.09.2027
<b>Zeitraum</b>	2024 - 2027	<b>Projektlaufzeit</b>	36 Monate
<b>Keywords</b>	ADPKD, Polycystic Kidney Disease, Drug Discovery, Cell Culture, CRISPR-Cas,		

### Projektbeschreibung

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist die häufigste genetisch bedingte Nierenerkrankung. ADPKD führt zu einer fortschreitenden Verschlechterung der Nierenfunktion und bei vielen Patienten schließlich zum Nierenversagen, so dass 70 % der Patienten vor dem 70. Lebensjahr eine Nierenersatztherapie in Form einer Dialyse oder einer Nierentransplantation benötigen. Weitere Komplikationen vergrößerter Zysten sind Bluthochdruck, der bei ADPKD sehr häufig auftritt, aber auch akute und chronische Schmerzen, schwere Hämaturie, Zysteninfektion und Nephrolithiasis. Eine Verringerung der Häufigkeit von Komplikationen im Zusammenhang mit der Zystenlast oder eine Verzögerung des fortschreitenden Nierenfunktionsverlusts oder des Ausbruchs der terminalen Niereninsuffizienz würde die Lebensqualität erheblich verbessern.

Neben der Blutdruckkontrolle ist Tolvaptan, ein Vasopressin-V2-Rezeptorantagonist, das einzige Medikament, das speziell für die Behandlung der ADPKD zugelassen ist. Die Therapie mit Tolvaptan ist jedoch mit einer Reihe von erheblichen und häufigen Nebenwirkungen wie Polyurie, Nykturie, Polydipsie, Durst, Kopfschmerzen und in einigen Fällen sogar Lebertoxizität verbunden. In den aktuellen Leitlinien wird die Behandlung mit Tolvaptan daher nur für eine begrenzte Gruppe von Patienten empfohlen, bei denen ein hohes Risiko für eine rasche Krankheitsprogression besteht. Es besteht also eindeutig ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen für ADPKD-Patienten.

Das Projekt "ADPKD Drug Discovery" ist ein gemeinsames Projekt der Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Innsbruck und der Delta 4 GmbH. In diesem dreijährigen Projekt werden wir einen datenintegrativen Ansatz anwenden, um (i) die ADPKD-Pathophysiologie auf molekularer Ebene zu modellieren, (ii) ein computergestütztes Wirkstoffscreening durchzuführen, um Wirkstoffe zu identifizieren, die die ADPKD-Pathophysiologie verbessern, (iii) die besten Wirkstofftreffer im präklinischen Umfeld zu testen und (iv) Biomarker-Kandidaten an der Schnittstelle zwischen Krankheitspathophysiologie und Wirkmechanismus des Medikaments hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft zu evaluieren. Darüber hinaus soll ein Studiendesign für eine klinische Phase II-Studie entwickelt werden, um vielversprechende Wirkstoffe in der weiteren Entwicklung im klinischen Umfeld zu testen.

### Abstract

Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most common genetic kidney disease. ADPKD leads to progressive kidney function decline and in many patients finally to kidney failure with 70% of patients requiring renal

replacement therapy in the form of dialysis or renal transplantation by the age of 70 years. Other complications from enlarged cysts include hypertension, which is very common in ADPKD, but also acute and chronic pain, gross hematuria, cyst infection, and nephrolithiasis. Reducing the incidence of complications related to cyst burden or delaying the progressive loss of kidney function or the onset of end-stage kidney disease (ESKD) would result in a significant improvement in quality of life.

Next to controlling blood pressure, tolvaptan, a vasopressin V2 receptor antagonist, is the only specifically approved drug for the treatment of ADPKD. Therapy with tolvaptan however comes with a number of significant and common side effects such as polyuria, nycturia, polydipsia, thirst, headaches, and in some cases even liver toxicity. Current guidelines therefore only recommend treatment with tolvaptan for a restricted subset of patients being at high risk of rapidly progressing disease. There is thus a clear high medical need for novel therapeutic options for ADPKD patients.

The "ADPKD Drug Discovery" project is a joint effort led by the Department of Nephrology at the Medical University Innsbruck and Delta 4 GmbH. In this 3-year project we will apply a data-integration approach to (i) model ADPKD pathophysiology on a molecular level, (ii) conduct a computational drug screen to identify compounds ameliorating ADPKD pathophysiology, (iii) test top drug hits in the preclinical setting, and (iv) evaluate biomarker candidates at the interference of disease pathophysiology and drug mechanism of action regarding predictive power. In addition a study plan for a phase II clinical trial shall be developed to test promising compounds in subsequent developments efforts in the clinical setting.

### **Projektkoordinator**

- Medizinische Universität Innsbruck

### **Projektpartner**

- Delta 4 GmbH