

## Casestudie 3

### Domainex-expertise

- Computatieve chemie
- Geneesmiddelenchemie
- Assay biologie
- Lead-optimalisatie
- DMPK
- X-stralen kristallografie

### Ziektegebied: Hartziekte

Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 4 (MAP4K4), een serine-threonine kinase dat de JNK-signaleringsroute activeert, wordt geactiveerd in falende menselijke harten en relevante knaagdiermodellen. Professor Michael Schneider en zijn team van het Imperial College London stelden daarom aan dat een remmer van MAP4K4 in staat zou zijn het afsterven van menselijke hartcellen te onderdrukken, met het aanbod van de mogelijkheid van cardioprotectie na hartaanvallen.

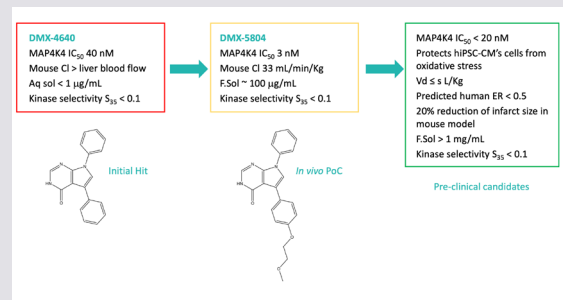
Een empirische screening werd uitgevoerd tegen het menselijke MAP4K4 met ongeveer 1800 bioactieve verbindingen, en de eerste hit, DMX-4640 (figuur 1), werd geïdentificeerd als een startpunt voor medicinaal-chemische studies. Vervolgens hebben wij een programma van rationeel geneesmiddelontwerp uitgevoerd, met inbegrip van röntgenkristallografie, om DMX-5804 te produceren, een verbinding met een aanzienlijk grotere oplosbaarheid in water en een verminderde metabolische klaring.

We toonden aan dat MAP4K4 remming door DMX-5804 bescherming biedt in hiPSC-CMs (figuur 2) en ischemie-reperfusieschade bij muizen vermindert met >50% (figuur 3). De oplosbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van DMX-5804 waren onvoldoende voor een kandidaat-geneesmiddel voor de mens bij acuut ischemisch letsel, waar een snelle intraveneuze infusie gewenst is. Verdere wijzigingen van de structuur leidden echter tot verbindingen met eigenschappen die geschikt zijn voor klinische kandidaten (figuur 1).

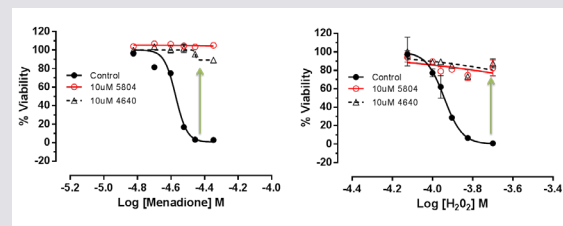
### Wat was het succesvolle resultaat?

Met behulp van hiPSC-CMs als het meest relevante platform voor gen silencing en drug discovery, ontwierpen we kleine-molecule inhibitoren van MAP4K4. DMX-5804, een nieuwe, krachtige, zeer selectieve, small-molecule remmer van MAP4K4, werd voor proof-of-concept studies geïdentificeerd.

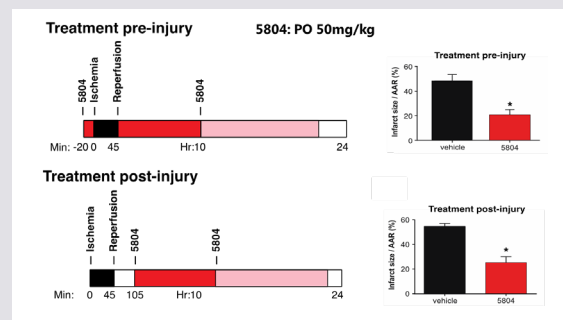
Bovendien konden wij de reeks verder optimaliseren en een aantal verbindingen identificeren met eigenschappen die geschikt zijn voor een klinische kandidaat.



**Figuur 1:** De evolutie in de medicinale chemie van de eerste hit, DMX-4640, tot de identificatie van pre-klinische kandidaten



**Figuur 2:** DMX-5804 biedt 100% bescherming aan tegen twee oxidatieve stresssignalen in cardiomyocyte stamcellen



**Figuur 3:** Initiële "proof of concept"-studies uitgevoerd bij muizen met een orale dosis van 50mg/kg van DMX-5804

### Referentie

Schneider MD *et al.* (2019). MAP4K4 remming bevordert de overleving van menselijke stamcel-afgeleide cardiomyocyten en vermindert de infarctgrootte *in vivo*. *Cell Stem Cell*, **24** (4), 579-591

