

Fallstudie 3

Domainex' Expertise

- Computergestützte Chemie
- Medizinische Chemie
- Assay-Biologie
- Lead-Optimierung
- ADME
- Röntgenkristallographie

Krankheitsgebiet: Herzkrankheiten

Mitogen-aktivierte Protein-Kinase-Kinase-Kinase 4 (MAP4K4), eine Serin/Threonin-Kinase, die den JNK-Signalweg aktiviert, wird verstärkt in insuffizienten menschlichen Herzen und entsprechenden Nagetiermodellen exprimiert. Deshalb postulierten Professor Michael Schneider und seine Arbeitsgruppe am Imperial College London, dass ein Inhibitor von MAP4K4 den Tod von menschlichen Herzmuskelzellen unterdrücken würde, und einen kardioprotektiven Effekt nach Herzinfarkten haben könnte.

Es wurde ein empirisches Screening gegen humanes MAP4K4 mit etwa 1800 bioaktiven Verbindungen durchgeführt, und der erste Treffer, DMX-4640 (Abbildung 1), wurde als Ausgangspunkt für die weitere Arzneimittelentwicklung identifiziert. Durch rationales Wirkstoffdesign unter Zuhilfenahme von Röntgenkristallographie konnte DMX-5804 entwickelt werden, eine Verbindung mit einer deutlich höheren Wasserlöslichkeit und metabolischer Stabilität.

Wir konnten zeigen, dass die MAP4K4-Hemmung durch DMX-5804 in Kardiomyozyten, die aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen differenziert wurden (hiPSC-CMs), Schutz vor oxidativem Stress bietet (Abbildung 2) und den Ischämie/Reperfusionsschaden in murinen Herzen um >50% reduziert (Abbildung 3). Zwar waren die Löslichkeit und die pharmakokinetischen Eigenschaften von DMX-5804 unzureichend für einen Humanarzneimittel-Kandidaten zur Behandlung von akuten Infarkten, wo eine schnelle intravenöse Verabreichung wünschenswert ist. Weitere strukturelle Modifikationen führten jedoch zur Entwicklung von Verbindungen, deren Eigenschaften für klinische Wirkstoff-Kandidaten geeignet sind (Abbildung 1).

Was war das erfolgreiche Ergebnis?

Wir nutzten hiPSC-CMs als hochrelevante Plattform für Gen-Silencing und Wirkstoffentdeckung, um niedermolekulare Inhibitoren von MAP4K4 zu entwickeln. DMX-5804, ein neuartiger, potenter, hochselektiver, niedermolekularer Inhibitor von MAP4K4 wurde für Proof-of-Concept-Studien entwickelt. Darüber hinaus konnten wir die Serie weiter optimieren und eine Reihe von Verbindungen, deren Eigenschaften für einen klinischen Wirkstoff-Kandidaten geeignet sind, entwickeln.

Weitere Informationen zum MAP4K4-Projekt finden Sie [hier](#) (in englischer Sprache).

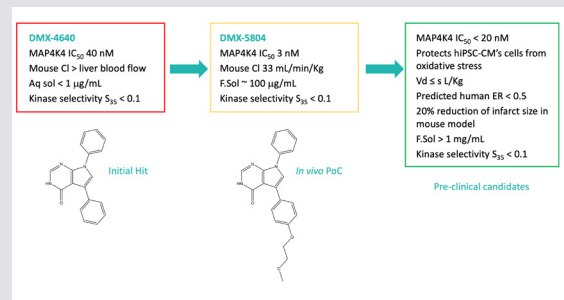


Abbildung 1: Entwicklung von MAP4K4-Inhibitoren vom ersten Hit, DMX-4640, zu präklinischen Kandidaten mit verbesserten physikochemischen und biologischen Eigenschaften

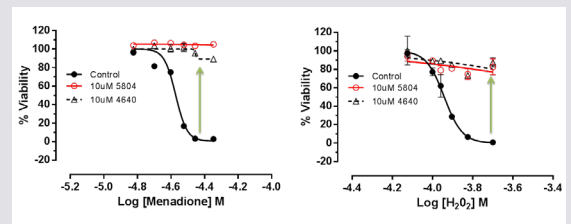


Abbildung 2: DMX-5804 schützt vor oxidativem Stress in aus iPS-Zellen differenzierten Kardiomyozyten (hiPSC-CMs)

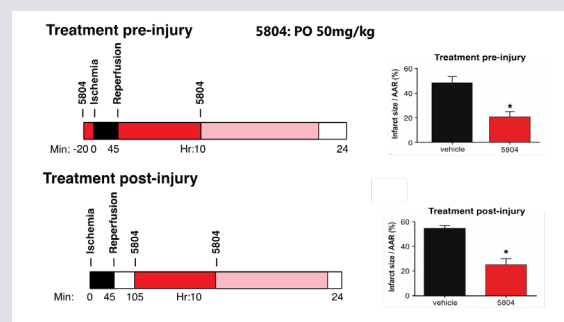


Abbildung 3: Erste Proof-of-Concept-Studien an Mäusen mit 50 mg/kg oraler Dosis von DMX-5804 zeigen hohe Wirksamkeit bei kardialen Ischämie/Reperfusionsschäden

Literatur

Fiedler, LR *et al.* (2019). MAP4K4 inhibition promotes survival of human stem cell-derived cardiomyocytes and reduces infarct size *in vivo*. *Cell Stem Cell*, **24** (4), 579-591

