

## Swiss MS Society Research Grant Projektzusammenfassung (laiengerecht)

### Projekttitel

Pharmacological characterization of a novel oxazolo-oxazole derivative of fingolimod ST-1505 in vitro and its therapeutic efficacy in an experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) model in C57BL/6 mice and sphingosine kinase 2 deficient mice.

### Verantwortliche Person

Name Prof. Dr. Andrea Huwiler

E-Mail huwiler@pki.unibe.ch

Website Institution (fakultativ) <http://www.pki.unibe.ch>

### Jahr der Antragstellung

2016

### Zusammenfassung

FTY720 (Fingolimod, Gilenya<sup>®</sup>) ist ein heute zugelassenes Medikament zur oralen Behandlung von MS, ist jedoch mit einer Reihe von Nebenwirkungen verbunden, wie Bradykardie, reduzierte Lungenfunktion und Maculadegeneration.

Pharmakologisch gesehen ist FTY720 ein Prodrug, welches durch Phosphorylierung durch die Sphingosinkinase 2 in die aktive Substanz umgewandelt wird. Das aktive FTY720-Phosphat wirkt dann als unselektiver Agonist an S1P-Rezeptoren und zusätzlich als selektiver funktioneller S1P<sub>1</sub>-Rezeptor Antagonist. Aufgrund seiner Prodrug Eigenschaft ist jedoch die Gabe von FTY720 dann limitiert, wenn Patienten eine reduzierte Sphingosinkinase 2 Aktivität besitzen.

Daher ist die Entwicklung von neuen FTY720-Abkömmlingen, die selektivere und spezifischere Eigenschaften besitzen und keine Prodrugs sind von grossem Nutzen und könnten als Alternativen für FTY720 verwendet werden.

Dieses Projekt befasst sich mit der Entwicklung und Charakterisierung von neuen möglichen Therapeutika zur Behandlung von MS, die die gleiche Wirkweise wie FTY720, jedoch optimiertere pharmkologische Eigenschaften besitzen und keine Prodrugs sind, also bereits voll aktiv wirken unabhängig von einer

### Sphingosinkinase 2.

Diese neuen Substanzen sind chemisch gesehen Oxazolo-oxazole (auch Schmetterling-Derivate genannt) und erste Verbindungen wurden von uns bereits positiv in einem Mausmodell für MS, der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis getestet. Eine Weiterentwicklung dieser „1.Generation“-Verbindungen von Schmetterling-Derivaten, ST-1505, soll in diesem Projekt genauer untersucht werden.

### Publikationen, die aufgrund Ihres Projekts veröffentlicht wurden

Imeri, F., Fallegger, D., Zivkovic, A., Enzmann, G., Schwalm, S., Blankenbach, K., Meyer zu Heringdorf, D., Homann, T., Kleuser, B., Pfeilschifter, J., Engelhardt, B., Stark, H., and Huwiler, A. (2014) Novel oxazolo-oxazole derivatives of FTY720 induce lymphopenia and reduce symptoms of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Neuropharmacol.*, 85: 314-327.

Imeri, F., Blanchard, O., Jenni, A., Schwalm, S., Wünsche, C., Zivkovic, A., Stark, H., Pfeilschifter, J., and Huwiler, A. (2015) FTY720 and two novel butterfly derivatives exert a general anti-inflammatory potential by reducing immune cell adhesion to endothelial cells through activation of S1P3 and phosphatidylinositide 3'-kinase. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 388: 1283-1292.

IMERI, F., SCHWALM, S., LYCK, R., ZIVKOVIC, A., STARK, H., ENGELHARDT, B., PFEILSCHIFTER, J., AND HUWILER, A. (2016) SPHINGOSINE KINASE 2 DEFICIENT MICE EXHIBIT REDUCED EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS: RESTISTANCE TO FTY720 BUT NOT ST-968 TREATMENT. *NEUROPHARMACOLOGY*, 105:341-350