

Caso di studio 3

Competenza Domainex

- Chimica computazionale
- Chimica farmacologica
- Biologia dei dosaggi
- Ottimizzazione dei composti guida
- DMPK
- Cristallografia a raggi X

Ambito patologico: Cardiopatia

La proteina chinasi chinasi chinasi chinasi 4 attivata dai mitogeni (MAP4K4), una serina/treonina chinasi che attiva la via di segnalazione JNK, è attivata nei cuori umani malati e nei modelli di roditori pertinenti. Pertanto, il professor Michael Schneider e il suo team dell'Imperial College London hanno postulato che un inibitore di MAP4K4 sarebbe stato in grado di sopprimere la morte delle cellule cardiache umane, offrendo la possibilità di una funzione cardioprotettiva in seguito a infarto.

È stato effettuato uno screening empirico relativo al MAP4K4 umano utilizzando circa 1800 composti bioattivi e il composto capostipite iniziale, DMX-4640 (Figura 1), è stato identificato come punto di partenza per gli studi di chimica farmacologica. Abbiamo quindi intrapreso un programma di progettazione razionale dei farmaci, compresa la cristallografia a raggi X, per produrre DMX-5804, un composto con una solubilità in acqua significativamente maggiore e una ridotta clearance metabolica.

Abbiamo dimostrato che l'inibizione di MAP4K4 da parte di DMX-5804 conferisce protezione alle hiPSC-CM (Figura 2) e riduce la lesione da ischemia-riperfusion nei topi >50% (Figura 3). La solubilità e le proprietà farmacocinetiche di DMX-5804 erano insufficienti per un candidato farmaco umano per lesioni ischemiche acute, in cui si auspica una rapida infusione endovenosa. Tuttavia, ulteriori modifiche strutturali hanno portato a composti con proprietà adatte ai candidati clinici (figura 1).

Qual è stato l'esito positivo?

Utilizzando hiPSC-CMs come piattaforma più rilevante per il silenziamento genico e la scoperta di farmaci, abbiamo progettato inibitori a piccole molecole di MAP4K4. DMX-5804, un nuovo inibitore a piccole molecole di MAP4K4 potente e altamente selettivo, che è stato identificato per studi proof of concept.

Inoltre, siamo stati in grado di ottimizzare ulteriormente la serie e abbiamo identificato una serie di composti con proprietà adatte a un candidato clinico.

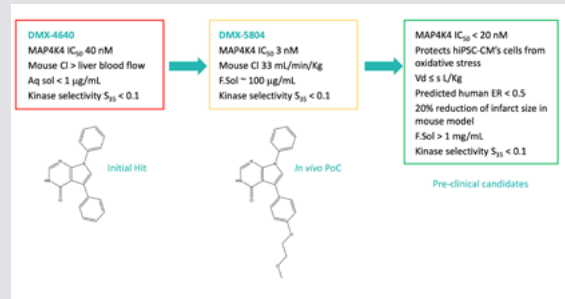


Figura 1: Progressione della chimica farmacologica dal composto capostipite iniziale, DMX-4640, fino all'identificazione dei candidati pre-clinici

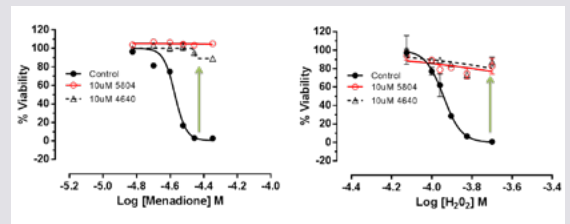


Figura 2: DMX-5804 conferisce una protezione al 100% contro due segnali di stress ossidativo nei cardiomiociti da cellule staminali

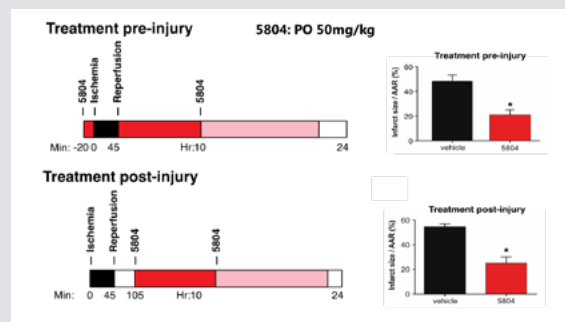


Figura 3: Studi proof of concept iniziali condotti su topi utilizzando una dose orale di 50 mg/kg di DMX-5804

Riferimento

Schneider MD *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

