

Étude de cas 3

Expertise Domainex

- Chimie computationnelle
- Chimie médicinale
- Biologie d'essais
- Optimisation des leads
- DMPK
- Cristallographie aux rayons X

Domaine pathologique : Maladie cardiaque

La protéine Kinase 4 (MAP4K4), une sérine-thréonine kinase qui active la voie de signalisation JNK, est activée dans les cœurs humains défaillants et des modèles de rongeurs pertinents.

Par conséquent, le professeur Michael Schneider et son équipe de l'Imperial College de Londres ont émis le postulat qu'un inhibiteur de MAP4K4 serait en mesure de supprimer la mort des cellules cardiaques humaines, offrant la possibilité d'une cardioprotection après des crises cardiaques.

Un criblage empirique a été effectué sur la MAP4K4 humaine en utilisant environ 1 800 composés bioactifs, et le hit initial DMX-4640 (Figure 1) a été identifié comme point de départ pour les études de chimie médicinale.

Nous avons ensuite entrepris un programme de conception rationnelle de médicaments, incluant la cristallographie aux rayons X, pour produire le DMX-5804, un composé dont la solubilité dans l'eau est bien supérieure et la clairance métabolique réduite. Nous avons démontré que l'inhibition de MAP4K4 par DMX-5804 confère une protection dans les hiPSC-CM (Figure 2) et réduit les lésions d'ischémie-reperfusion chez les souris de plus de 50 % (Figure 3).

La solubilité et les propriétés pharmacocinétiques de DMX-5804 étaient insuffisantes pour un candidat-médicament humain dans le cas de dommages ischémiques aigus, où une injection intraveineuse rapide est souhaitée.

Toutefois, d'autres modifications structurelles ont mené à des composés dont les propriétés conviennent aux candidats cliniques (Figure 1).

Quel a été le résultat positif ?

En utilisant les hiPSC-CM comme plateforme la plus pertinente pour le silençage génique et la découverte de médicaments, nous avons conçu des petites molécules inhibitrices de MAP4K4. DMX-5804, un nouvel inhibiteur puissant et très sélectif de la MAP4K4, a été identifié pour des études de preuve de concept. En outre, nous avons pu optimiser davantage la série et avons identifié un certain nombre de composés avec des propriétés adaptées à un candidat clinique.

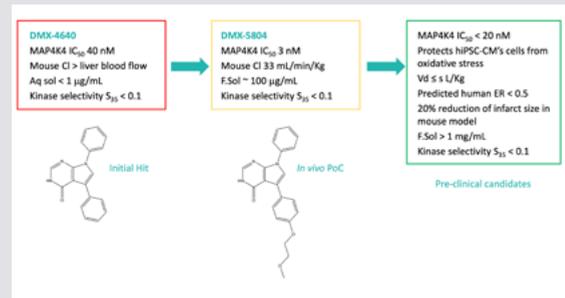


Figure 1 : La progression de la chimie médicinale du premier hit, DMX-4640, jusqu'à l'identification des candidats cliniques

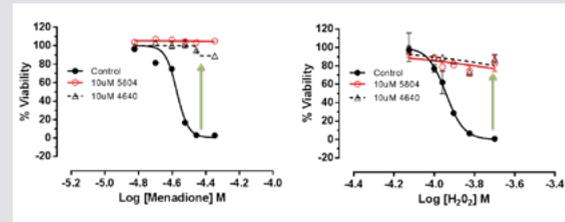


Figure 2 : DMX-5804 confère une protection à 100 % contre deux signaux de stress oxydatifs dans les cellules souches cardiomyocytes

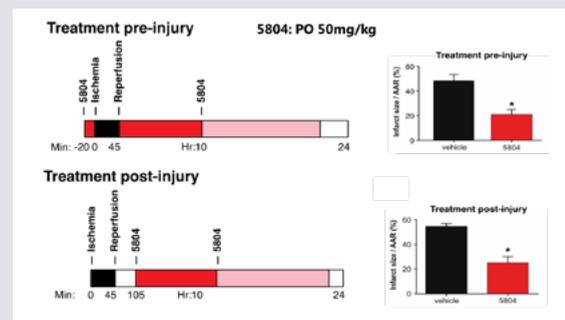


Figure 3 : Premières études de preuve de concept réalisées chez la souris avec d'une dose orale de 50 mg/kg de DMX-5804

Référence

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

