

## Caso práctico 3

### Experiencia de Domainex

- Química computacional
- Química medicinal
- Ensayos biológicos
- Optimización de compuestos líder
- DMPK
- Cristalografía de rayos X

### Área de enfermedad: enfermedad cardíaca

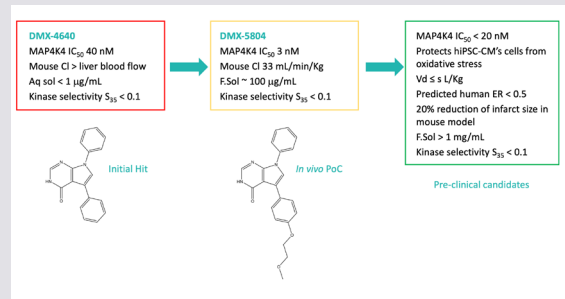
La proteína cuádruple quinasa (MAP4K4), una quinasa de serina-treonina que activa la vía de señalización de JNK, se activa en corazones humanos defectuosos y modelos de roedores relevantes. El profesor Michael Schneider y su equipo del Imperial College de Londres dedujeron que un inhibidor de la MAP4K4 podría suprimir la muerte de células cardíacas humanas, ofreciendo una posible protección cardíaca después de infartos de miocardio.

Se llevó a cabo un estudio empírico de la MAP4K4 humana utilizando alrededor de 1800 compuestos bioactivos, y el compuesto de impacto inicial, DMX-4640 (Figura 1), fue identificado como punto de partida para estudios de química medicinal. Luego ejecutamos un programa de diseño racional de fármacos, incluyendo cristalografía de rayos X, para producir el DMX-5804, un compuesto con una solubilidad en agua significativamente mayor y un aclaramiento metabólico reducido.

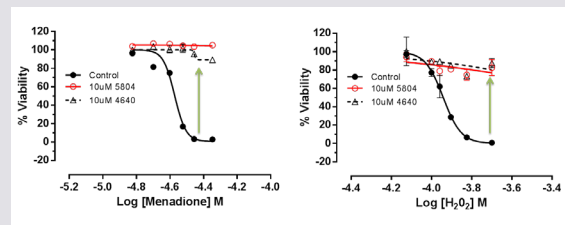
Demostramos que la inhibición de la MAP4K4 por el DMX-5804 confiere protección en hiPSC-CMs (Figura 2) y reduce la lesión por isquemia-reperusión en ratones en más de un 50 % (Figura 3). La solubilidad y las propiedades farmacocinéticas del DMX-5804 fueron insuficientes para un fármaco candidato para humanos en lesiones isquémicas agudas, donde es conveniente una perfusión intravenosa rápida. Sin embargo, otras modificaciones estructurales dieron lugar a compuestos con propiedades adecuadas para candidatos clínicos (Figura 1).

### ¿Cuál fue el resultado?

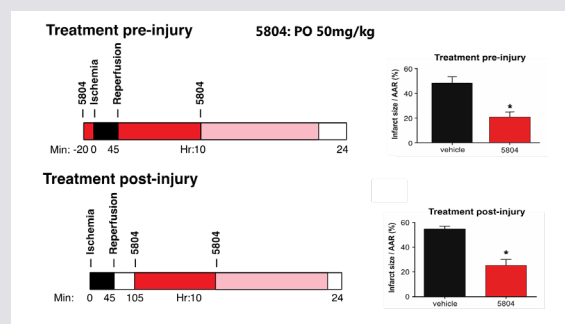
Utilizando hiPSC-CMs como la plataforma más relevante para el silenciamiento génico y el descubrimiento de fármacos, diseñamos inhibidores de moléculas pequeñas de la MAP4K4. El DMX-5804, un inhibidor de moléculas pequeñas de la MAP4K4 novedoso, potente y altamente selectivo, fue identificado en estudios de prueba de concepto. Además, pudimos optimizar aún más la serie e identificar diversos compuestos con propiedades adecuadas para un candidato clínico.



**Figura 1:** La progresión química medicinal desde el compuesto de impacto inicial, el DMX-4640, hasta la identificación de candidatos preclínicos



**Figura 2:** El DMX-5804 confiere protección al 100 % contra dos señales de estrés oxidativo en células madre de cardiomiocitos



**Figura 3:** Estudios iniciales de prueba de concepto realizados en ratones con una dosis oral de 50 mg/kg del DMX-5804

### Referencia

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

