

Fallstudie 3

Domainex-Expertise

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

Krankheitsgebiet: Herzkrankheiten

Mitogen-aktivierte Protein-Kinase-Kinase-Kinase 4 (MAP4K4), eine Serin/Threonin-Kinase, die den JNK-Signalweg aktiviert, wird in versagenden menschlichen Herzen und entsprechenden Nagetiermodellen aktiviert. Daher postulierten Professor Michael Schneider und sein Team am Imperial College London, dass ein Inhibitor von MAP4K4 in der Lage wäre, den Tod menschlicher Herzzellen zu unterdrücken, was die Möglichkeit einer Kardioprotektion nach Herzinfarkten bietet.

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 medizinische Chemiestudien identifiziert. Wir unternahmen dann ein Programm zum rationalen Wirkstoffdesign, einschließlich Röntgenkristallographie, um DMX-5804 zu produzieren, eine Verbindung mit einer deutlich höheren Wasserlöslichkeit und reduziertem metabolischem Abbau.

Wir zeigten, dass die MAP4K4-Hemmung durch DMX-5804 Schutz bei hiPSC-CMs bietet (Abbildung 2) und die Ischämie-Reperussionsverletzung bei Mäusen um >50 % reduziert (Abbildung 3). Die Löslichkeit und die pharmakokinetischen Eigenschaften von DMX-5804 waren für einen Humanarzneimittel-Kandidaten gegen akute ischämische Verletzungen, bei denen eine schnelle intravenöse Infusion wünschenswert ist, unzureichend. Weitere strukturelle Veränderungen führten jedoch zu Verbindungen, deren Eigenschaften für klinische Kandidaten geeignet sind (Abbildung 1).

Was war das erfolgreiche Ergebnis?

Wir nutzten hiPSC-CMs als wichtigster Plattform für Gen-Silencing und Wirkstoffentdeckung, um kleinmolekulare Inhibitoren von MAP4K4 zu entwickeln. DMX-5804, ein neuartiger, potenter, hochselektiver, kleinmolekularer Inhibitor von MAP4K4, wurde für Proof-of-Concept-Studien identifiziert.

Darüber hinaus konnten wir die Serie weiter optimieren und eine Reihe von Verbindungen, deren Eigenschaften für einen klinischen Kandidaten geeignet sind, identifizieren.

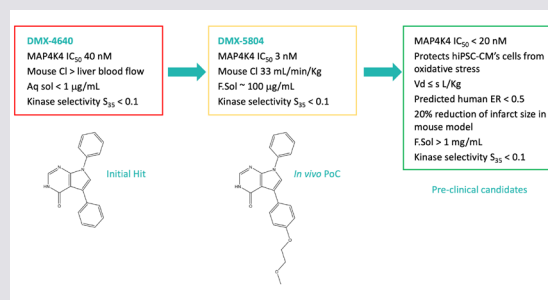


Abbildung 1: Fortschritt in der medizinischen Chemie vom ersten Hit, DMX-4640, bis zur Ermittlung der präklinischen Kandidaten

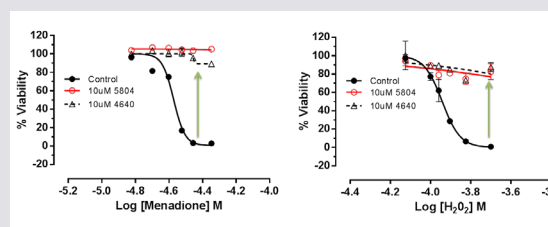


Abbildung 2: DMX-5804 schützt 100 % vor zwei oxidativen Stresssignalen in Kardiomyozyten-Stammzellen

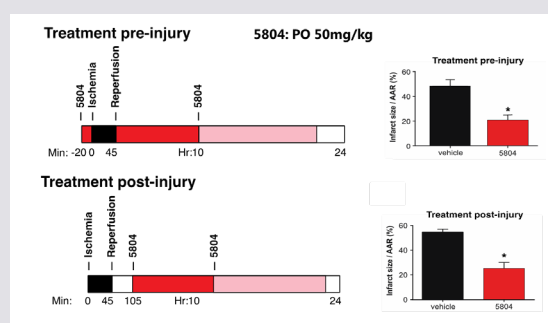


Abbildung 3: Erste Proof-of-Concept-Studien an Mäusen mit 50 mg/kg oraler Dosis von DMX-5804

Quellenangabe

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

