

STP0404 : 호스트 LEDGF / p75-integrase 상호작용 기전을 표적으로 하는 매우 강력하고 안전한 Pyrrolopyridine 기반 Allosteric HIV-1 Integrase 억제제

<요약>

알로스테릭 인테그라제 억제제 (ALLINIs)는 바이러스의 인테그라제 효소(IN)의 비 촉매 부위를 표적으로 하고 바이러스가 성숙하는 과정에서 인테그라제 효소와 바이러스의 RNA 상호 작용을 방해하는 실험적인 항 HIV 제제의 한 종류입니다. 여기, 우리는 에이즈바이러스에 대해서 인간 PBMC에서 picomolar 수준의 IC50 값을 가지며, 안정성 지표 수치가 24,000 이상을 보인 매우 강력하고 안전한 pyrrolopyridine 기반 ALLINI, STP0404 를 소개합니다.

STP0404가 인테그라제 효소 이량체의 호스트 LEDGF / p75 단백질 결합 포켓에 결합하여 비정상적인 인테그라제 효소의 올리고머화를 유도하고, 에이즈 바이러스의 RNA와 상호 작용을 차단한다는 것을 X 선 구조 및 생화학적 분석으로 확인하였습니다. 결과적으로, STP0404는 바이러스가 성숙하는 동안 에이즈 바이러스 입자에서 RNA 게놈에 적절하게 위치하여 바이러스의 활성을 억제합니다. 또한 LEDGF / p75 결합 포켓의 Y99H 및 A128T 돌연변이에 대해서도 STP0404는 높은 저항성을 보여주고 있습니다. 광범위한 생체 내 약리학 및 독성 조사 결과 STP0404는 뛰어난 치료 및 안전성을 확보하였음을 보여줍니다. 전반적으로 STP0404는 LEDGF / p75 결합 부위를 표적으로 하는 효과가 강력하고, first-in class (동급 최초)의 ALLINI이며 현재 임상시험이 진행중입니다.

<소개>

에이즈바이러스의 인테그라제 효소는 에이즈바이러스의 DNA를 숙주 염색체로 전달하여 통합하는 것을 촉매하며, 인테그라제는 주요한 항 바이러스 표적 기전 중 하나입니다. (1,2). Raltegravir (Ral) 및 Elvitegravir와 같이 임상적으로 이용 가능한 모든 에이즈바이러스 인테그라제 억제제는 효소 반응을 위해 금속 이온이 필요한 인테그라제의 촉매 부위를 표적으로 하며 주로 인테그라제 효소의 가닥 전달 활성을 차단합니다. (3-6). 역전사 효소 (RT) 억제제와 함께 INSTI (IN 가닥 전달 억제제)는 현재 항 레트로 바이러스 요법

(ART)에 주로 사용되고 있지만 독성 및 내성에 대한 우려는 새로운 항 바이러스 메커니즘, 고유한 물리 화학적 특성 및 바람직한 안전성 프로파일을 가진 새롭고 다양한 종류의 약제를 요구하고 있습니다.

체내 활성화 과정에서 에이즈바이러스는 숙주 전사 조절 단백질인 LEDGF / p75에 결합하여 활성 전사 단위로의 통합을 우선적으로 지시합니다. LEDGF / p75가 결합하는 인테그라제 촉매 코어 도메인 (CCD) 이량체 인터페이스에서 V 자형 포켓을 표적으로 하는 소분자 억제제가 설계되었습니다. (12,13). 메카니즘 연구에서 알로스테릭 인테그라제 억제제 (ALLINIs; 비 촉매 부위 인테그라제 억제제 (NCINI), LEDGIN 또는 INLAI라고도 함)로 통칭되는 이들 및 관련 화합물의 주요 작용 방식은 virion (숙주세포에 완전히 감염되어 외막으로 보호받고 있는 바이러스)의 성숙을 억제합니다. (14-20). 특히 ALLINI는 비정상적인 인테그라제 효소의 멀티머화를 유도하고 바이러스 RNA 게놈에 대한 결합을 방해합니다. 그 결과, 바이러스성 리보뉴클레오 단백질 복합체는 ALLINIs 약물에 의해 virion의 보호 캡시드 껍질 밖으로 mislocalization (재위치가 아닌 곳으로 유도하여 활성 기능을 상실시킴)됩니다. 퀴놀린, 벤조티아졸, 인돌 및 피리딘과 같은 다양한 화학 스캐폴드를 가진 ALLINIs를 발견하고 개발하려는 수많은 시도가 이루어졌지만 이 후보 중 어느 것도 인간을 대상으로 한 임상 시험에서 성공하지 못했습니다. (13,21-27). GS-9822와 같이 이전에 보고된 매우 강력한 유도체는 전임상 동물시험에서 화합물 독성으로 인해 임상이 더이상 진행되지 못했습니다. (27). 여기에서는 고유한 pyrrolopyridine 기반 스캐폴드인 STP0404가 매우 강력하고 안전한 ALLNI 플랫폼임을 알려주고 있습니다. 높은 항 바이러스 효능, 동물시험에서의 독성 없이 안정하며 1 일 1 회 경구투여라는 약리학적 프로파일은 STP0404를 임상 1상 시험으로 발전시키는 기반을 마련했습니다.