

Identifizierung neuer Drug-Targets mittels Zellmetabolismus

eBook Drug-Targets



Zellmetabolismus

Ein neuer Weg in der Wirkstoffforschung

Die Identifizierung von Drug-Targets ist ein wichtiger Schritt bei der Entdeckung und Entwicklung von sicheren und wirksamen Therapien. Dem Energiemetabolismus wurden lange lediglich sehr grundlegende erhaltende Aufgaben zugeschrieben. Es stellt sich jedoch immer klarer heraus, dass er bei vielen Zellfunktionen einen wichtigen Beitrag leistet. Darüber hinaus wird immer öfter ein Zusammenhang zwischen Erkrankungszuständen und Stoffwechselstörungen erkannt. Daher ist die Suche nach Genen, Proteinen und Stoffwechselwegen, die den Energiemetabolismus beeinflussen, eine vielversprechende, neue Richtung für die Entwicklung neuartiger therapeutischer Strategien gegen viele Erkrankungen.

In diesem praktischen Referenz-eBook finden Sie Beispiele für metabolische Ziele, die sich auf wichtige Krankheitsbereiche auswirken, z. B.:

- Krebs
- Immunonkologie/Immuntherapie
- Neurodegenerative Erkrankungen
- Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und erworbene Stoffwechselerkrankungen

Wir hoffen, dass dieses eBook Sie inspirieren kann, Ihre therapeutischen Strategien in einem neuen Licht – aus dem Blickwinkel des Energiestoffwechsels – zu sehen. Wie Sie Produktlösungen von Agilent für die Messung des Energiemetabolismus in die Arbeitsabläufe bei der Target-Identifizierung integrieren können, erfahren Sie hier:

www.agilent.com/chem/drugdiscovery-cellmetabolism

Themen





Krebs

Ein geänderter Energiemetabolismus gilt nun als eines der Kennzeichen von Krebs¹. Die Identifizierung von Targets mit Wirkung auf Stoffwechselwege liefert daher entscheidende Erkenntnisse für mögliche wirksame Krebstherapien.

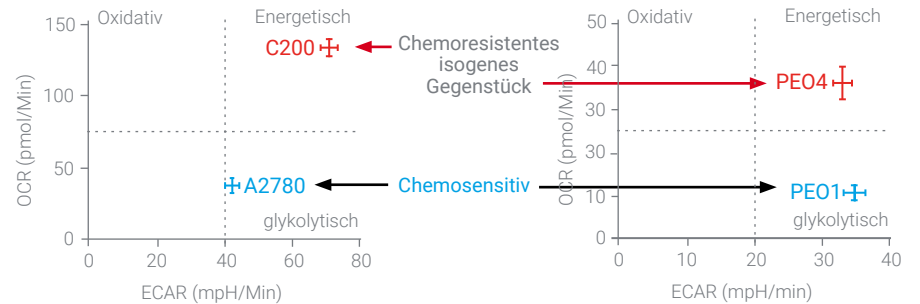
Bei der Definition von mit Arzneimitteln behandelbaren Targets in Krebszellen wurden große Fortschritte gemacht. Dabei gelten Stoffwechselzwischenprodukte als besonders wichtige Zielbereiche für die Wirkstoffforschung für Krebserkrankungen.

Ziel: Onkogene, zugehörige molekulare Zielstrukturen und Stoffwechselwege

Onkogene sind für die Neuausrichtung des Energiemetabolismus in Krebszellen verantwortlich. In Zellen, die sich nicht teilen, überwiegt die mitochondriale Energieproduktion. In Krebszellen wird der Energiemetabolismus in Richtung Biomassenakkumulation und glykolytische Energieproduktion verschoben. Zwischenprodukte onkogener Stoffwechselwege (einschließlich Gene, Proteine und Enzyme) stellen vielversprechende Ziele für Krebstherapien dar.

Phänogramm: gleichzeitige Messung von oxidativer Phosphorylierung und Glykolyse

[Mehr Infos](#)



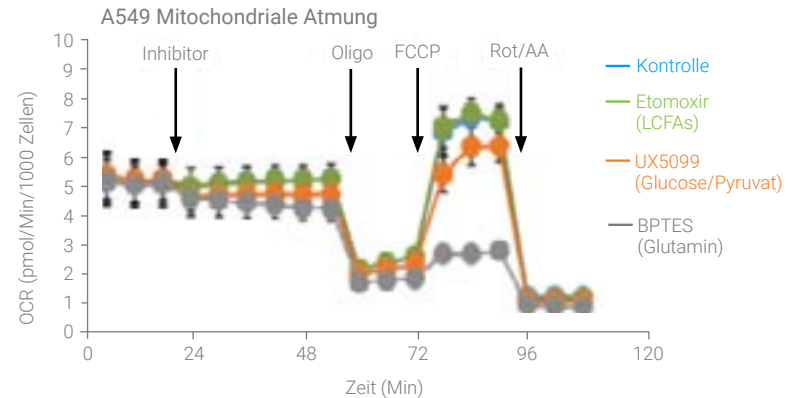
Nach Dar, S., et al. *Bioenergetic Adaptations in Chemoresistant Ovarian Cancer Cells*. *Sci Rep*. 2017. 7 (1): 8760.

Ziel: Nährstofftransport und -verwertung

Krebszellen steigern die Aufnahme von Substraten und Nährstoffen aus der Mikroumgebung des Tumors, um die Akkumulation von Biomasse zu fördern. Zu den möglichen metabolischen Zielen gehören daher unter Umständen die Hemmung oder Aktivierung von Genen, Proteinen und Stoffwechselwegen, die mit dem Transport bzw. der Verwertung von Substraten und Nährstoffen verbunden sind.

Bestimmen der Substratabhängigkeit von Krebszellmodellen

[Mehr Infos](#)



In Tabelle 1 sind mehrere vielversprechende metabolische Ziele für Krebstherapien aufgelistet. Die Entwicklung und die Wirkung dieser metabolischen Ziele befinden sich in präklinischen, klinischen bis hin zu postklinischen Phasen. Diese metabolischen Ziele bieten eine gute Chance für die Identifizierung und Validierung von Arzneimittel-Targets.

Target-ID	Stoffwechselweg/Funktion	Beschreibung	Literatur
GLUT1	Glykolyse, Glucosetransport	Glucosetransporter	2
xCT	Glutamin-/Glutamatmetabolismus – Bereitstellung von Cystin für die GSH-Synthese	Cystin-Glutamat-Antiporter, codiert vom SLC7A11-Gen	3
MCT1	Lactatmetabolismus	Monocarboxylattransporter, codiert vom SLC16A1-Gen	4-6
GAPDH	Glykolyse	Glykolytisches Enzym	7
LDHA	Glykolyse, NAD/NADH-Gleichgewicht	Glykolytisches Enzym, katalysiert die Umwandlung von Pyruvat zu Lactat	8-13
GLS	Glutaminmetabolismus	Amidase-Enzym, katalysiert die Umwandlung von Glutamin zu Glutamat	14-18
CPT1	Transport bzw. Oxidation von langkettigen Fettsäuren	Mitochondriales Enzym, katalysiert die Übertragung einer Acylgruppe von einer aktivierten langkettigen Fettsäure (Acyl-CoA) auf L-Carnitin	19
PDK1	Pyruvatmetabolismus/-oxidation	Proteinkinase, reguliert die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase (PDH)	20
MGLL	Fettsäuresynthese	Monoacylglycerol-Lipase, katalysiert die Hydrolyse von Monoacylglyceriden zu Glycerol und langkettigen Fettsäuren	21
HIF1	Reguliert die Hypoxie-Antwort	Hypoxie-induzierter Transkriptionsfaktor	22
mTOR	Reguliert die Zellteilung, Transkription, Translation und Autophagozytose	Kinase, codiert vom MTOR-Gen	23-24

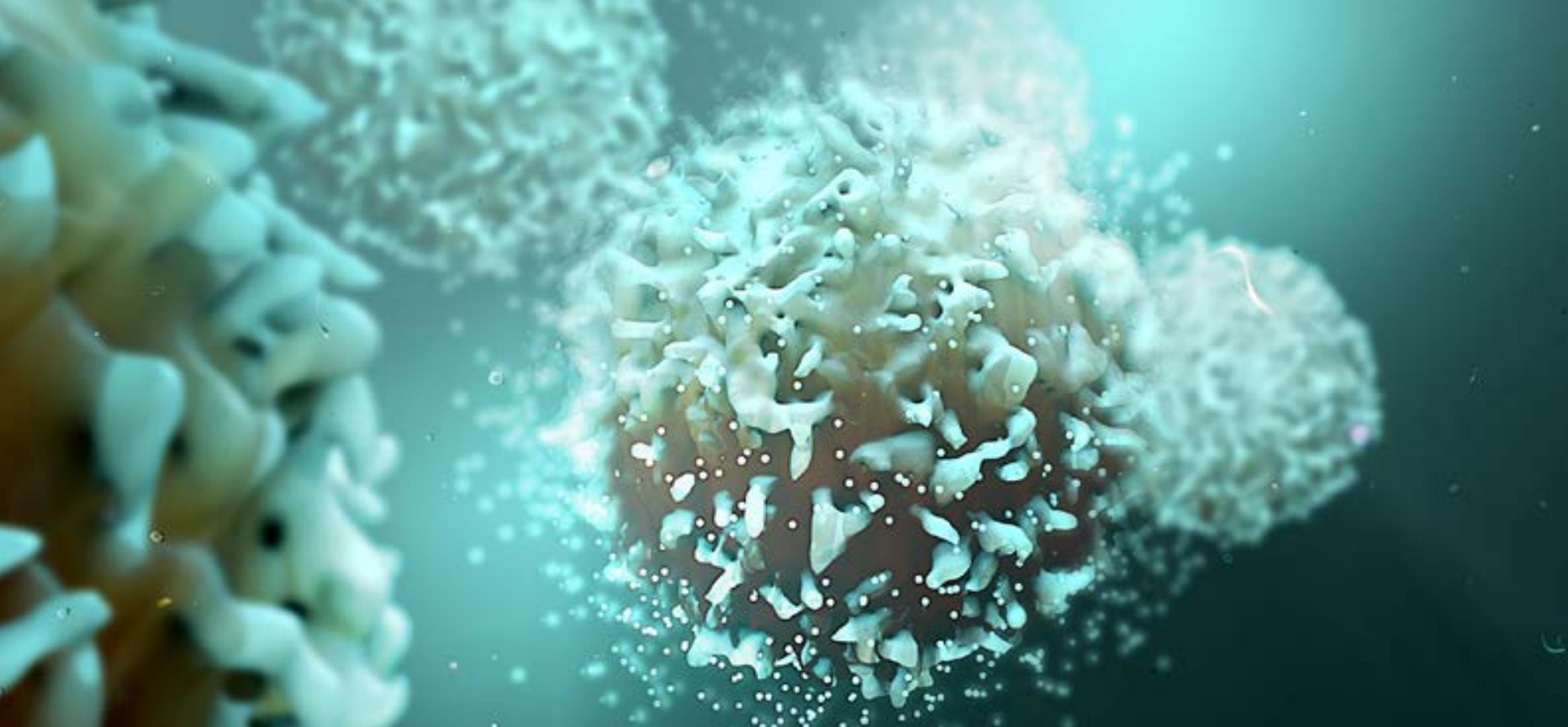
Tabelle 1. Beispiele für vielversprechende metabolische Ziele für Krebstherapien.

Therapeutisches Targeting der metabolischen synthetischen Letalität in der Krebsforschung



„Die rapide Proliferation von Krebszellen erfordert mehr Energie, ATP und Makromoleküle. Um diesen Bedarf zu decken, müssen die Zellen ihr metabolisches Netzwerk umstellen. Diese Tatsache eröffnet zahlreiche Möglichkeiten für das Targeting des Tumormetabolismus in der Krebstherapie.“

– **Yuting Sun, PhD**
Senior Research Scientist, MD Anderson Cancer Center

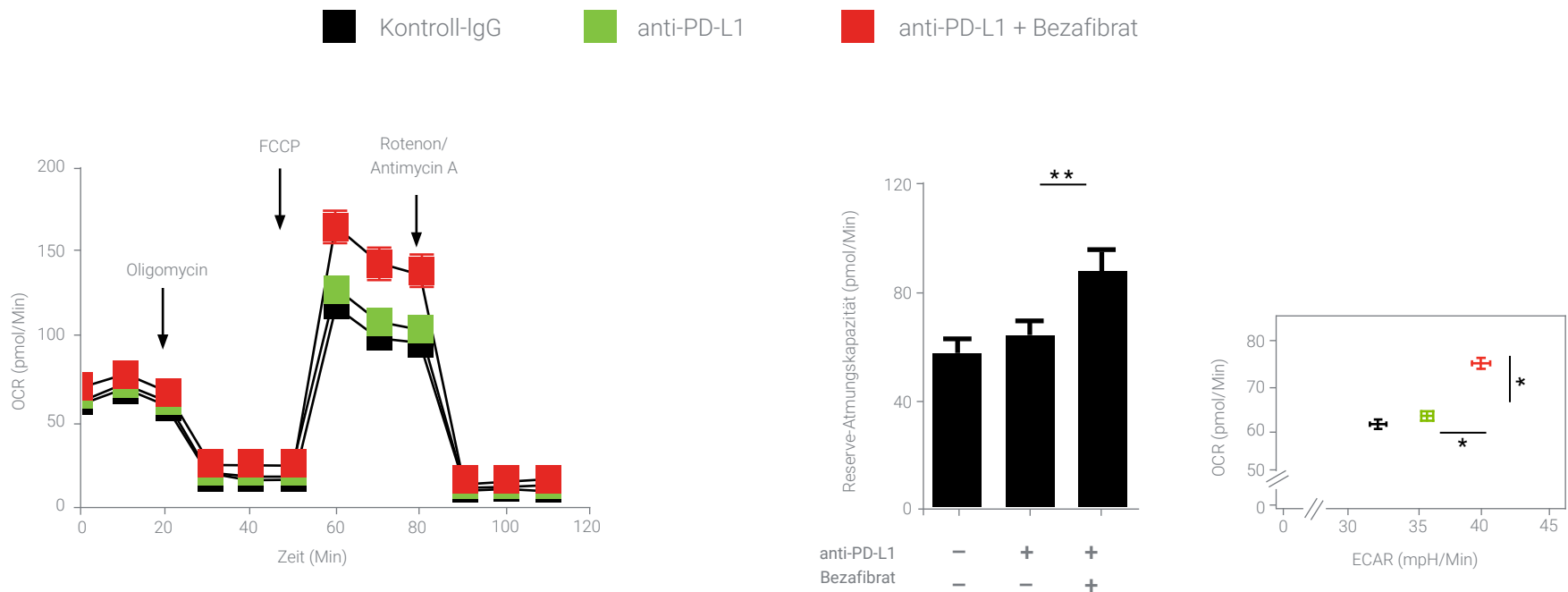


Immunonkologie/Immuntherapie

Die Modulation der Aktivität von Immunzellen zur Behandlung einer Vielzahl von Pathologien – wie etwa Krebs oder Autoimmunerkrankungen – ist einer der am schnellsten wachsenden Bereiche der Wirkstoffforschung. Die metabolische Umprogrammierung spielt eine zentrale Rolle bei der Sofortreaktion von Immunzellen und der Festlegung des Zellschicksals. Die verschiedenen Arten von Immunzellen haben unterschiedliche metabolische Ansprüche, um ihren jeweils einzigartigen energetischen und biosynthetischen Bedarf zu decken.

Das Gleichgewicht von Nährstoffen und Metaboliten in der Mikroumgebung des Tumors kann signifikante Auswirkungen auf Stoffwechselprogramme haben und so die Antwort der Immunzellen verändern. Das Targeting von wichtigen Stoffwechselwegen zeichnet sich als vielversprechende neue Strategie zur Regulierung der Immunfunktion ab. Deutliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Immuncheckpoint- und adoptiven CAR-T-Therapien konnten bereits gezeigt werden.

Überwachen der Immunzellantwort auf die Blockade von Checkpoints in Echtzeit [▶ Mehr Infos](#)

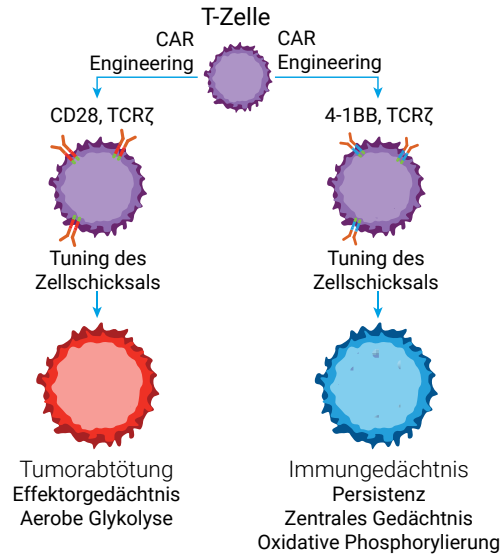


Bezafibrat erhöht die Wirksamkeit einer Blockade von PD-L1, die mit einer natürlichen Immunität gegen den Tumor verbunden ist. Dazu aktiviert Bezafibrat die mitochondriale Atmung in zytotoxischen T-Zellen, um das Überleben und die Zellproliferation zu fördern und die Effektorfunktion zu verbessern.

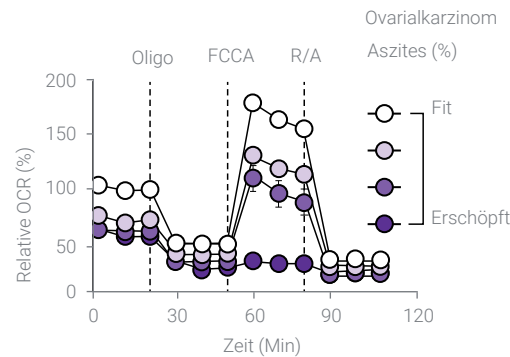
Nach Chowdhury, P. S. et al. PPAR-Induced Fatty Acid Oxidation in T Cells Increases the Number of Tumor-Reactive CD8(+) T Cells and Facilitates Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Immunol Res.* 2018. 6 (11): 1375-1387.

Überwachung der Fitness und Funktion von Immunzellen [▶ Mehr Infos](#)

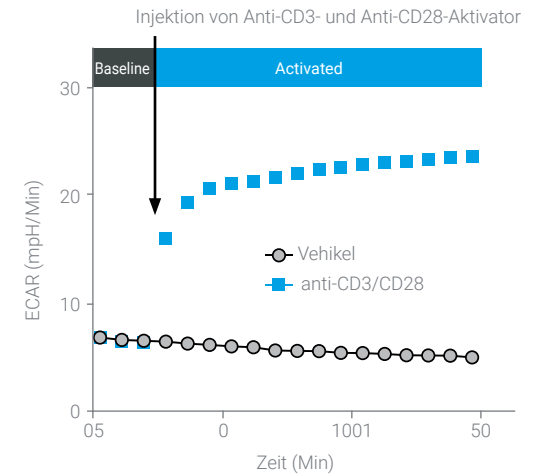
Schicksal und Persistenz



Fitness

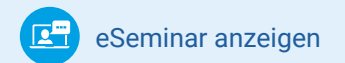


Aktivierung in Echtzeit



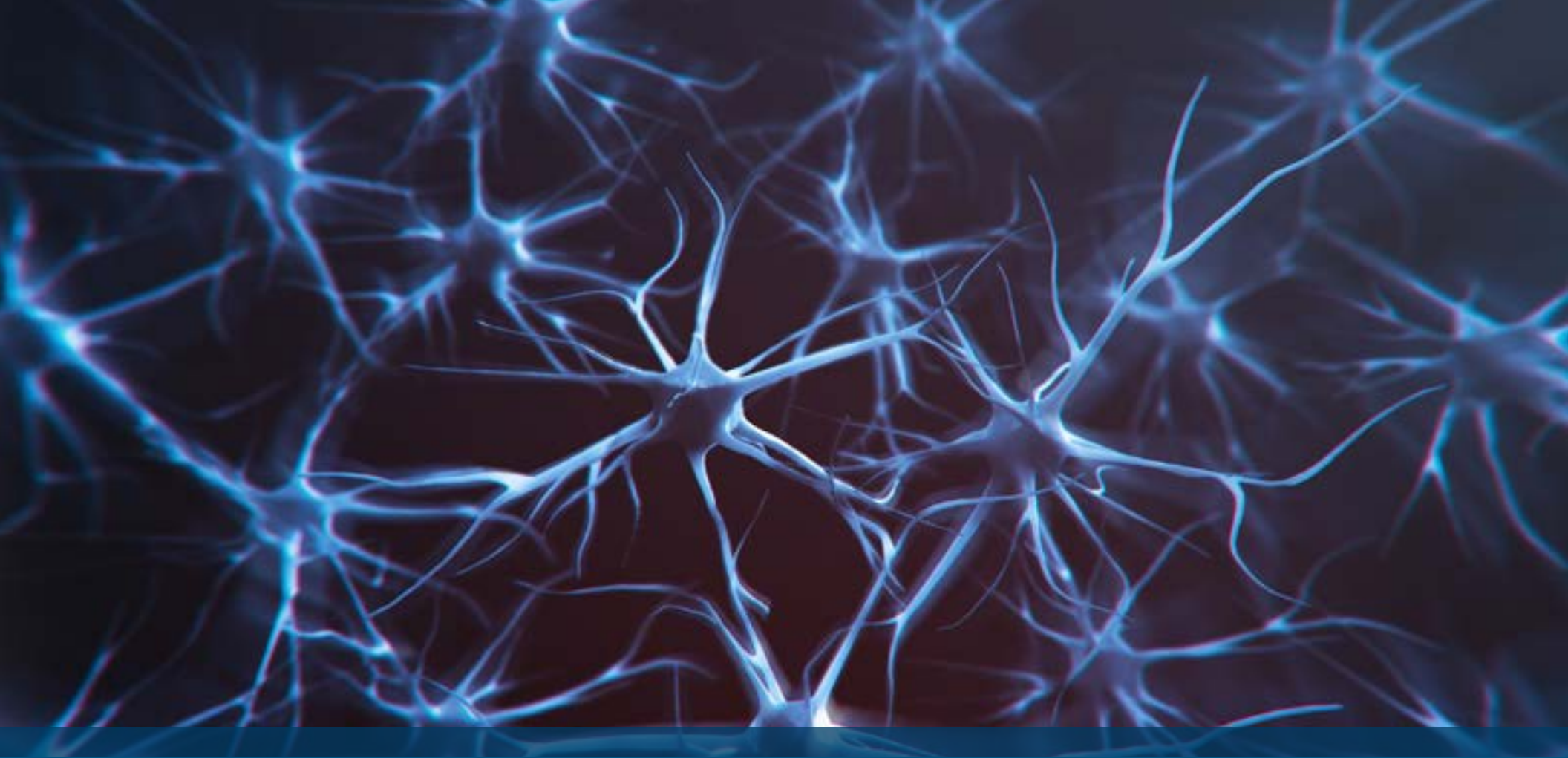
Die zelluläre Bioenergetik spielt eine wesentliche Rolle bei der Bestimmung des Schicksals gentechnisch veränderter Immunzellen.

Zentrale Stoffwechselwege legen Potenz und Persistenz bei der adoptiven T-Zelltherapie fest



„Es besteht ein gewaltiges Interesse daran, zu verstehen, wie der Energiestoffwechsel tatsächlich die wesentlichen Immunfunktionen reguliert. Ein Großteil der Erkenntnisse in diesem Bereich rührt von unserem Verständnis und der Untersuchung von T-Zellen her, mit der Fragestellung, wie der Metabolismus die T-Zell-Differenzierung und die T-Zell-Effektorfunktion reguliert.“

– **John Connolly, PhD**
 Chief Scientific Officer, Tessa Therapeutics Ltd
 Research Director, Institute of Molecular and Cellular Biology (IMCB)



Neurodegenerative Erkrankungen

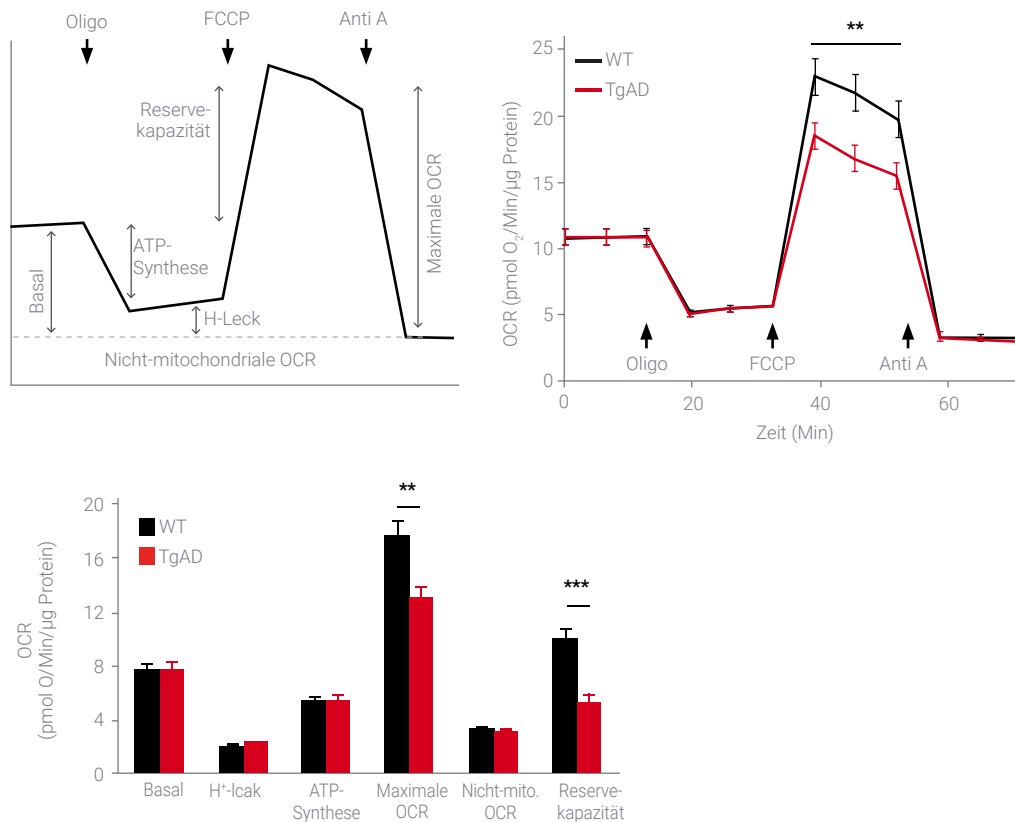
Mitochondriale Dysfunktion wird als häufigste Ursache für neurodegenerative Erkrankungen vermutet. Sie steht hauptsächlich im Zusammenhang mit Störungen der Atmungskette (OXPHOS), einer veränderten Homöostase von Stoffwechselzwischenprodukten und der Auslösung von Zelltodmechanismen²⁵. Durch die Identifizierung spezifischer Proteine, die die metabolischen Funktionen von Mitochondrien beeinträchtigen, können Erkenntnisse in Bezug auf mögliche Arzneimittel-Targets für neurodegenerative Erkrankungen gewonnen werden.

Neurodegenerative Erkrankungen

Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zellen. Sie produzieren Energie (ATP) und regulieren verschiedene andere Prozesse, die für die zelluläre Homöostase von entscheidender Bedeutung sind. Nervenzellen haben einen hohen Energiebedarf und können sich nur begrenzt regenerieren. Daher hängt das Überleben dieser Zellen wesentlich von der Mitochondrienfunktion ab. Tatsächlich liegen verstärkt Hinweise darauf vor, dass mitochondriale Proteine und mitochondriale Störungen für den Ausbruch neurodegenerativer Erkrankungen verantwortlich sind, insbesondere Alzheimer- bzw. Parkinson-Krankheit, Chorea Huntington und amyotrophe Lateralsklerose (ALS).

Mitochondriale Reserve-Atmungskapazität dient als starker Indikator für neurodegenerative Erkrankungen

► Mehr Infos



Nach Theurey, P., et al. Systems biology identifies preserved integrity but impaired metabolism of mitochondria due to a glycolytic defect in Alzheimer's disease neurons. *Aging Cell*. 2019. 18 (3): e12924.

Ziel: mitochondriale Proteine und Zwischenprodukte bei mitochondrialer Dysfunktion

Studien über die Aktivität von Stoffwechselwegen und Zwischenprodukten liefern Hinweise darauf, dass eine mitochondriale Dysfunktion die Hauptursache für neurodegenerative Erkrankungen darstellt. Metabolische Targets und wichtige treibende Faktoren hängen zusammen mit erblichen Mutationen (Mutationen von mtDNA), Durchlässigkeit/möglichen Schäden der Mitochondrienmembran, Störungen der mitochondrialen Fusion bzw. Fission, Störungen der Protein- und Ionenhomöostase, Sauerstoffradikalen (ROS) bzw. der Ansammlung von toxischen Aggregaten und gestörter Mitophagie.

In Tabelle 2 sind einige mitochondriale Proteine aufgeführt, die im Rahmen neurodegenerativer Störungen als mögliche Targets untersucht wurden. Mitochondriale Proteine sind relativ neue Ziele der Arzneimittelentwicklung im Vergleich zu anderen Drug-Targets bei neurodegenerativen Erkrankungen. Bisher haben nur wenige gegen mitochondriale Proteine gerichtete Therapien das Stadium klinischer Studien erreicht, sie sind jedoch ein vielversprechender Bereich für die Entwicklung neuartiger Targets.

Target-ID	Stoffwechselweg/Funktion	Beschreibung	Erkrankungen	Literatur
CypD	Mitochondriale Funktion/Gesundheit	Peptidylprolylisomerase F ist bei der Bildung von pathologischen, die Membrandurchlässigkeit erhöhenden mPTP (mitochondrial Permeability Transition Pores) mit der inneren Mitochondrienmembran assoziiert	Alzheimer- bzw. Parkinson-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	26–28
PINK1	Pink1/Parkin-Weg, Mitophagie	Mitochondrienspezifische Kinase PTEN Induced Kinase 1	Parkinson-Krankheit	29
LRRK2	Zytoplasmatische GTPase- und Kinase-Aktivität	Mitglied der Leucine-Rich-Repeat-Kinase-Familie	Parkinson-Krankheit	30–32
Drp-1	Mitophagie	GTPase, reguliert die mitochondriale Fission	Parkinson-Krankheit	33–34
DJ-1	Reaktion auf zellulären oxidativen Stress	Redoxempfindliches Chaperonprotein und Sensor für oxidativen Stress, codiert vom PARK7-Gen	Parkinson-Krankheit	35
ABAD	Oxidation von Isoleucin, Fettsäuren mit verzweigten Ketten, Xenobiotika, Sexualhormonen und neuroaktiven Steroiden	Mitochondriales Enzym, codiert vom HSD17B10-Gen	Alzheimer-Krankheit	36–39
MPC	Pyruvatoxidation	Mitochondrialer Pyruvattransporter	Neurodegeneration durch excitotoxische Verletzung	40
SOD1	Antioxidatives Enzym, Entgiftung von ROS in Zellen	Im Zytoplasma und mitochondrialen Intermembranraum vorhandene Isoform der Superoxiddismutase, codiert von SOD1	Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	41–42

Tabelle 2. Beispiele für vielversprechende metabolische Ziele für neurodegenerative Störungen.

Der mitochondriale Pyruvatmetabolismus steuert die neuronale Funktion und den excitotoxischen Tod

„Über die Jahre hatten wir mit nicht wenigen Einschränkungen zu kämpfen – im Prinzip bis zur Entwicklung der Hochdurchsatz-Respirometrie. Unsere Fähigkeit, Neues zu entdecken und die Geschwindigkeit, mit der wir Daten erfassen konnten, waren bis dahin sehr begrenzt.“

–Anne N. Murphy



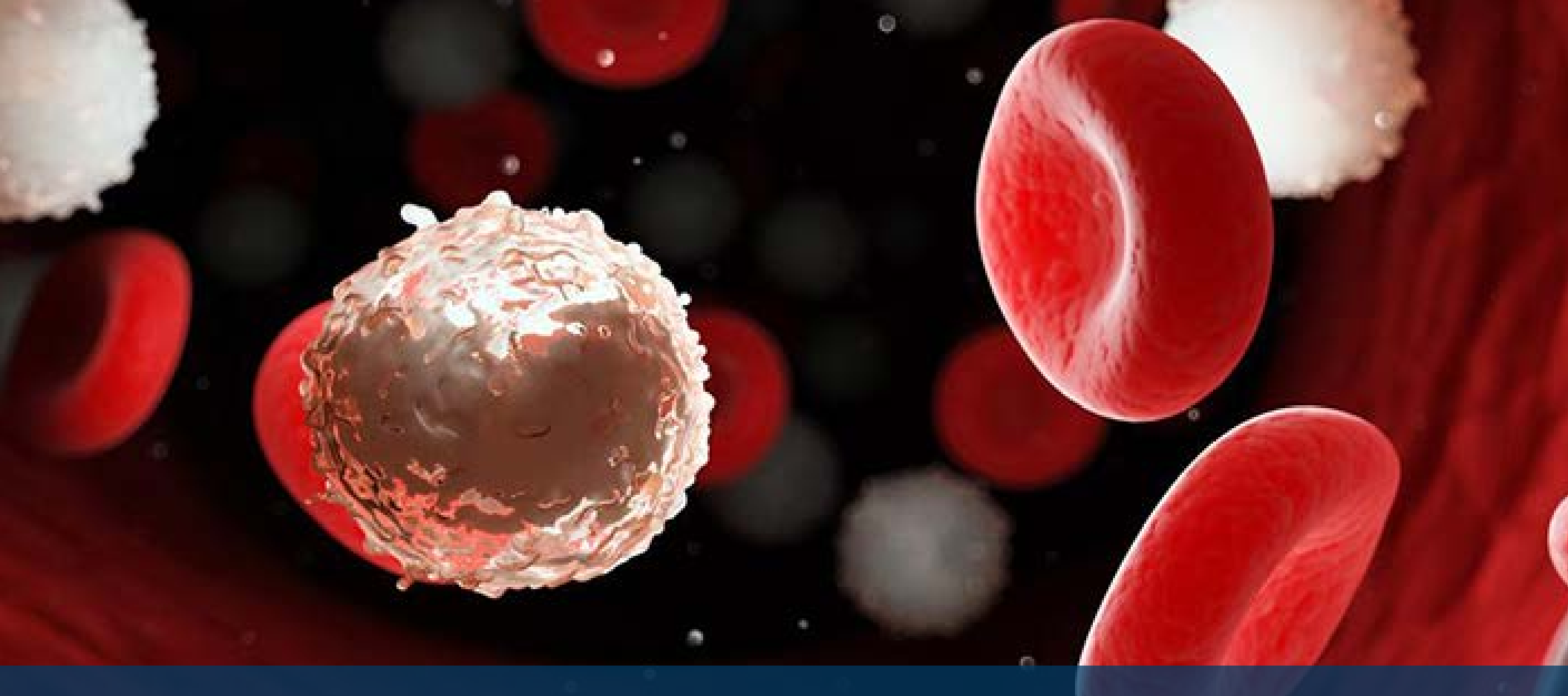
– **Anne N. Murphy, PhD**
Professor of Pharmacology,
University of California, San Diego



– **Ajit S. Divakaruni, PhD**
Asst. Professor of Molecular and Medical Pharmacology,
University of California, Los Angeles



eSeminar anzeigen



Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und andere erworbene Stoffwechselerkrankungen

Umweltfaktoren wie übermäßige Nährstoffzuführung und Stress sind wichtige Faktoren für Adipositas. Adipositas ist wiederum mit Folgekomplikationen wie Typ-2-Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden. Die Modulation von metabolischen Zielen zur Wiederherstellung der „normalen“ Energiehomöostase ist eine vielversprechende therapeutische Strategie zum Zurückdrängen bzw. zur Prävention dieser schädigenden Syndrome.

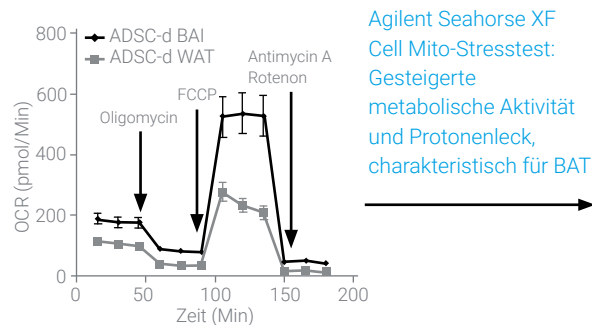
Unterschiedliche Gewebe decken ihren Energiebedarf mit unterschiedlichen Nährstoffen. Ein Überangebot an Nährstoffen und Substraten bzw. eine langzeitige Exposition gegenüber einem ungeeigneten Substratgleichgewicht hat viele Folgen, insbesondere eine Vermehrung des Fettgewebes, Entzündungen und Insulinresistenz. Proteine, die an der Aufnahme und Verwertung von Energiesubstraten beteiligt sind (einschließlich Stoffwechselwege und Zwischenprodukte), sind vielversprechende Ansatzpunkte für mögliche Arzneimittel-Targets.

Ziel: Lipid- vs. Glucosemetabolismus und Insulinresistenz

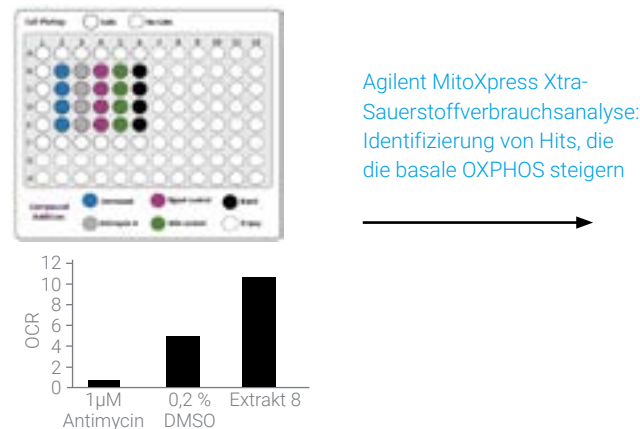
Zwischen dem Lipid- und dem Glucosemetabolismus zur Energiegewinnung besteht eine negative Feedback-Schleife. Das energetische Gleichgewicht zwischen Fettsäureoxidation und Glucoseoxidation (einschließlich einer Reduktion der mitochondrialen Entkopplung) wird von der Aktivität von Proteinen und Enzymen beeinflusst, die an der Aufnahme und Verwertung von Energiesubstraten beteiligt sind.

Anschauliche Darstellung des Arbeitsablaufs zur Wirkstoffforschung

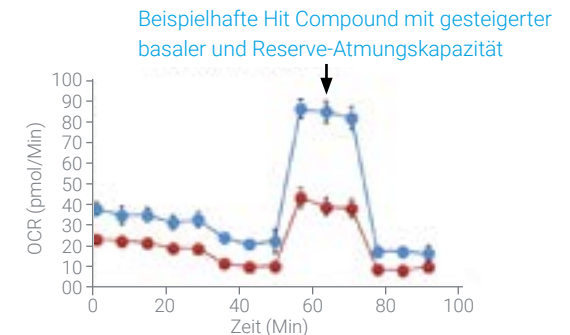
Schritt 1: Validierung des Phänotyps eines In-vitro-Modells braunen Fettgewebes (Brown Adipose Tissue, BAT).



Schritt 2: Screening auf metabolische Aktivatoren für BAT.



Schritt 3: Auswahl und erneute Charakterisierung vielversprechender Kandidaten zur Identifizierung des Wirkmechanismus und Entwicklung.



Identifizierung von Naturstoffen, die die Bildung und Vermehrung braunen Fettgewebes anregen, mittels innovativer Stammzellmetabolismus-Assays.

eSeminar anzeigen



– **Shahzad Ali, PhD,**
Senior Research Scientist, Plasticell Limited

In Tabelle 3 sind Proteine aufgeführt, die bereits im Rahmen von Stoffwechselerkrankungen – insbesondere Adipositas, Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen – als mögliche Targets untersucht worden sind.

Target-ID	Stoffwechselweg/Funktion	Beschreibung	Literatur
PPAR α	Kontrolle der Expression von (hepatischen) Genen, die an der Aufnahme von Fettsäuren und dem intrazellulären Transport, der Fettsäureoxidation, Lipogenese, Ketogenese und dem Lipoprotein-/Cholesterinmetabolismus (in Adipozyten) beteiligt sind	Ligandenaktivierter Zellkernrezeptor/Transkriptionsfaktor	43
PPAR γ	Regulierung von ADD, Funktion, Insulinempfindlichkeit, Lipogenese, Lipidspeicherung und des Glucosemetabolismus	Ligandenaktivierter Zellkernrezeptor/Transkriptionsfaktor	44
AMPK	Aktivierte AMPK stimuliert die Fettsäureoxidation, Ketogenese und Glucoseaufnahme in der Leber und in Skelettmuskeln, hemmt die Fettsäuresynthese und Lipogenese und moduliert die Insulinausschüttung	AMP-aktivierte Proteinkinase, ein Schlüsselenzym für die Energiehomöostase der Zelle	45
GLUT4	Glykolyse, Glucoseoxidation	Insulinabhängiger Glucosetransporter	46, 47
CPT1	Transport bzw. Oxidation von langkettigen Fettsäuren	Mitochondriales Enzym, katalysiert die Übertragung einer Acylgruppe von einer aktivierten langkettigen Fettsäure (Acyl-CoA) auf L-Carnitin	45
MPC	Pyruvatoxidation	Mitochondrialer Pyruvattransporter, therapeutische Zielsubstanz für die Modulation des energetischen Gleichgewichts und des metabolischen Profils	48
UCPs	ETC/OXPHOS	Familie hauptsächlich in braunem Fettgewebe vorkommender mitochondrialer Proteine, entkoppeln die Elektronentransportkette von der OXPHOS	49

Tabelle 3. Beispiele für vielversprechende metabolische Targets bei Diabetes, Herz-Kreislauf- und anderen erworbenen Stoffwechselerkrankungen.

Beeinträchtigte mitochondriale β -Oxidation in Kardiomyozyten: Rolle des kardialen Renin-Angiotensin-Systems und von miR-208



„Die pathogenetischen Mechanismen der diabetischen Kardiomyopathie sind komplex. Ein wesentliches Merkmal des diabetischen Herzens sind Veränderungen in der Verwertung und Verstoffwechslung von Energiesubstraten.“

- **Margriet Ouwens Ph.D.**
Deutsches Diabetes-Zentrum,
DDZ, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Düsseldorf

Nützliche Ressourcen

- ▶ **Finden Sie heraus**, wie Sie Produktlösungen von Agilent für die Messung des Energiemetabolismus in Ihre Arbeitsabläufe bei der Wirkstoffforschung integrieren können.
- ▶ **Entdecken Sie** Publikationen zur Agilent Zellanalyse.
- ▶ **Besuchen Sie** die Website der eSeminare und sehen Sie sich vergangene Webinare an.
- ▶ **Erlernen Sie** die Durchführung unserer Analysen.
- ▶ **Treffen Sie** einen Experten.

Literatur

1. Hanahan, D., & Weinberg, RA. (2011) Hallmarks of Cancer. The Next Generation. *Cell*. 144(5), 646-674.
2. Chan, D. A. et al. (2011) Targeting GLUT1 and the Warburg effect in renal cell carcinoma by chemical synthetic lethality. *Sci. Transl. Med.* 3, 94ra70.
3. Timmerman, L. A. et al. (2013) Glutamine sensitivity analysis identifies the xCT antiporter as a common triple-negative breast tumor therapeutic target. *Cancer Cell*. 24, 450–465.
4. Polanski, R. et al. (2014) Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 20, 926-937.
5. Birsoy, K et al. (2013) MCT1-mediated transport of a toxic molecule is an effective strategy for targeting glycolytic tumors. *Nature Genet.* 45, 104-108.
6. Sonveaux, P. et al. (2008) Targeting lactate-fueled respiration selectively kills hypoxic tumor cells in mice. *J. Clin. Invest.* 118, 3930-3942.
7. Ganapathy-Kanniappan, S. et al. (2013) Anticancer efficacy of the metabolic blocker 3-bromopyruvate: specific molecular targeting. *Anticancer Res.* 33, 13–20
8. Boudreau, A. et al. (2016) Metabolic plasticity underpins innate and acquired resistance to LDHA inhibition. *Nat. Chem. Biol.* 12, 779-786.
9. Cui, W. et al. (2016) Discovery of 2-((3-cyanopyridin-2-yl) thio) acetamides as human lactate dehydrogenase A inhibitors to reduce the growth of MG-63 osteosarcoma cells: virtual screening and biological validation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 3984-3987.
10. Billiard, J. et al. (2013) Quinoline 3-sulfonamides inhibit lactate dehydrogenase A and reverse aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Metab.* 1, 1-19.
11. Rai, G. et al. (2017) Discovery and optimization of potent, cell active pyrazole-based inhibitors of lactate dehydrogenase (LDH). *J. Med. Chem.* 55, 3285-3306.
12. Ward, R.A. et al. (2012) Design and synthesis of novel lactate dehydrogenase A inhibitors by fragment-based lead generation. *J. Med. Chem.* 55, 3285-3306.
13. Le, A. et al. (2010) Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 2037-2042.
14. Xiang, Y. et al. (2015) Targeted inhibition of tumor-specific glutaminase diminishes cell-autonomous tumorigenesis. *J. Clin. Invest.* 125, 2293-2306.
15. Shroff, E. H. et al. (2015) MYC oncogene overexpression drives renal cell carcinoma in a mouse model through glutamine metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, 6539-6544.
16. Gross, M.I. et al. (2014) Antitumor activity of the glutaminase inhibitor CB-839 in triple-negative breast cancer. *Mol. Cancer Ther.* 13, 890-901.
17. Wang, J. B. et al. (2010) Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer Cell* 18, 207–219.
18. Seltzer, M. J. et al. (2010) Inhibition of glutaminase preferentially slows growth of glioma cells with mutant IDH1. *Cancer Res.* 70, 8981-8987.
19. Pike, L. S. et al. (2011) Inhibition of fatty acid oxidation by etomoxir impairs NADPH production and increases reactive oxygen species resulting in ATP depletion and cell death in human glioblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1807, 726–734.
20. Michelakis, E. D., Webster, L. & Mackey, J. R. (2008) Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer *Br. J. Cancer* 99, 989–994.
21. Nomura, D. K. et al. (2010) Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis *Cell* 140, 49–61.
22. Wilson, W. R. & Hay, M. P. (2011) Targeting hypoxia in cancer therapy. *Nature Rev. Cancer* 11, 393–410.
23. Sabatini, D. M. (2006) mTOR and cancer, insights into a complex relationship. *Nature rev. Cancer* 6, 729–734.
24. Benjamin, D. et al. (2011) Rapamycin passes the torch a new generation of mTOR inhibitors. *Nature Rev. Drug Discov.* 10, 868-880.
25. Lee, J. (2016) Mitochondrial drug targets in neurodegenerative diseases. *Bioorganic & Medical Chemistry Letters.* 26, 714-720.

26. Guo, H. X. et al. (2005) Novel cyclophilin D inhibitors derived from quinoxaline exhibit highly inhibitory activity against rat mitochondrial swelling and Ca²⁺ uptake/release *Acta Pharmacol. Sin.* 26, 1201-1211.
27. Valasani, K. R. et al. (2014) Design, synthesis, in silico and in vitro studies of novel 4-methylthiazole-5-carboxylic acid derivatives as potent anti-cancer agents *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24(18), 4580-4585.
28. Elkamhawy, A. et al. (2014) Novel quinazoline-urea analogues as modulators for A β -induced mitochondrial dysfunction: design, synthesis, and molecular docking study. *Med. Chem.* 84, 466-475.
29. Hertz, N. T. et al. (2013) A neo-substrate that amplifies catalytic activity of parkinson's-disease-related kinase PINK1. *Cell.* 154, 737-747.
30. Li, T. et al. (2015) A Novel GTP-Binding Inhibitor, FX2149, Attenuates LRRK2 Toxicity in Parkinson's Disease Models. *PLoS One.* 10, e0122461.
31. Li, T. & Yang, D. et al. (2014) Discovery of highly potent, selective, and brain-penetrant aminopyrazole leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) small molecule inhibitors. *Med. Chem.* 57, 921-936
32. Estrada, A. A. et al. (2014) Discovery of highly potent, selective, and brain-penetrant aminopyrazole leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) small molecule inhibitors. *Med. Chem.* 57, 921-936.
33. Qi, X. et al. (2013) A novel Drp 1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity. *Cell. Sci.* 126, 789-802.
34. Lackner, L. L. & Nunnari, J. (2010) Small molecule inhibitors of mitochondrial divisions: tools that translate basic biological research into medicine. *Chem. Biol.* 17, 578-583.
35. Kitamura, Y. et al. (2011) Neuroprotective effect of a new DJ-1-binding compound against neurodegeneration in Parkinson's disease and stroke model rats. *Mol. Neurodegener.* 6(48), 1-19.
36. Kissinger, C. R. et al. (2004) Molecular dynamics simulations of the amyloid-beta binding alcohol dehydrogenase (ABAD) enzyme. *Mol. Biol.* 16(21), 9511-9518.
37. Lim, Y.T. et al. (2011) Inhibition of the mitochondrial enzyme ABAD restores the amyloid- β -mediated deregulation of estradiol. *PLoS One.* 6, e28887.
38. Valasani, K.R. et al. (2014) Identification of human ABAD inhibitors for rescuing A β -mediated mitochondrial dysfunction. *Curr. Alzheimer Res.* 11, 128-136.
39. Ayan, D., Maltais, R, & Prior, D. (2012) Identification of a 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 10 steroidal inhibitor: a tool to investigate the role of type 10 in Alzheimer's disease and prostate cancer. *ChemMedChem.* 7, 1181-1184.
40. Divakaruni, A. S. et al. (2019) Inhibition of the mitochondrial pyruvate carrier protects from excitotoxic neuronal death. *J Cell Biol.* 4, 1091-1105.
41. Kalmar, B. et al. (2008) Cellular toxicity of mutant SOD1 protein is linked to an easily soluble, non-aggregated form in vitro. *Neurobiol Dis.* 49, 49-56.
42. Lange, D. J. et al. (2013) Pyrimethamine decreases levels of SOD1 in leukocytes and cerebrospinal fluids of ALS patients: a phase I pilot study. *Alz Dis.* 14(3) 199-204.
43. Han et al. (2017) PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α *Future Cardiol.* 13(3), 259-278.
44. Han, L. et al. (2017) PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β / δ and PPAR- γ . *Future Cardiol.* 13(3), 279-296.
45. Fukushima, A. et al. (2015) Myocardial Energy Substrate Metabolism in Heart Failure: from Pathways to Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design.* 21,3654-3664.
46. Schreiber, I, et al. (2017) BMPs as new insulin sensitizers: enhanced glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes via PPAR gamma and GLUT4 upregulation. *Sci Rep.* 7 (1), 17192.
47. Bhowmik, A. & Banu, S. (2017) Therapeutic targets of type 2 diabetes: an overview. *MOJ Drug Des Develop Ther.* 1(3), 00011.
48. Divakaruni, A.S. et al. (2013) Thiazolidinediones are acute, specific inhibitors of the mitochondrial pyruvate carrier. *PNAS.* 110(14), 5422-5427.
49. Samudio, I. et al. (2019) Mitochondrial Uncoupling and the Warburg Effect. Molecular basis for the Reprogramming of Cancer Cell Metabolism. *Cancer Res* 69(6), 2163-2166.

Weitere Informationen finden Sie unter
www.agilent.com/chem/drugdiscovery-cellmetabolism

Live-Chat
www.agilent.com/chem/discoverXF

USA und Kanada
1 800 227 9770
agilent_inquiries@agilent.com

Europa
Großbritannien **0800 096**
Dänemark **45 8830 5083**
Deutschland **0800 180 66 78**
Niederlande **0800 022 7243**
Andere EU-Länder **45 3136 9878**
info_agilent@agilent.com

Asiatisch-pazifischer Raum
China **800 820 3278**
Singapur **65 6571 0888**
inquiry_lsca@agilent.com

Ausschließlich zu Forschungszwecken.
Nicht für Diagnoseverfahren geeignet.
DE.6191666667

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2020
Veröffentlicht in den USA, 27. Juni 2020
5994-2059DEE

