

Étude de cas 2

Expertise Domainex

- Criblage virtuel via *LeadBuilder*
- Identification des hits
- Conception de médicaments basée sur la structure
- DMPK
- Chimie médicinale
- Optimisation des leads

Domaine pathologique : Oncologie

La tankyrase est un membre de la famille PARP dont le rôle important dans la voie de signalisation Wnt a été démontré. *LeadBuilder* a été utilisé pour identifier des hits agissant comme inhibiteurs de tankyrase. Les structures cristallines précédemment publiées montraient la tankyrase sous une forme fermée, dans laquelle le site actif était inaccessible aux ligands. Domainex a construit un modèle d'homologie de tankyrase en utilisant la conformation fermée et une structure cristalline publiée de PARP1 dans une conformation ouverte. Ce modèle a été utilisé pour filtrer la base de données NICE de Domainex d'environ 1,5 million de composés commercialement disponibles, dans laquelle environ 1 000 composés ont été achetés. 59 hits ont été identifiés avec des IC₅₀ de 100 nM à 10 µM.

S'appuyant sur la cristallographie aux rayons X, un programme ultérieur de conception de médicaments basée sur la structure (incorporant du DMPK intégré pour informer chaque itération de la chimie médicinale, et le criblage précoce pour d'autres points faibles) a généré plusieurs séries de puissants inhibiteurs de tankyrase (<20 nM tankyrase, < 100 nM dans l'essai cellulaire Wnt), avec une excellente sélectivité sur PARP1 (> 30 fois), et de bonnes propriétés DMPK (par exemple, biodisponibilité orale chez les rongeurs > 50 %). Il a été démontré que les leads inhibent la croissance des xénogreffes tumorales non APC.

Quel a été le résultat positif ?

Une petite équipe est passée du hit au candidat-médicament en moins de 400 composés. Le projet a reçu des financements supplémentaires pour générer un second candidat, et a ensuite été cédé sous licence à une grande société pharmaceutique afin de développer ces composés en médicaments anticancéreux.

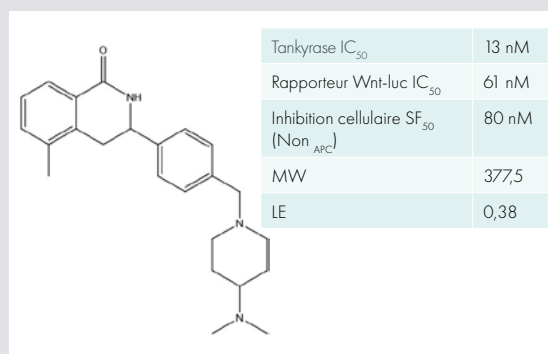


Figure 1 : Exemple d'inhibiteur de tankyrase isoquinolone conçu et synthétisé chez Domainex

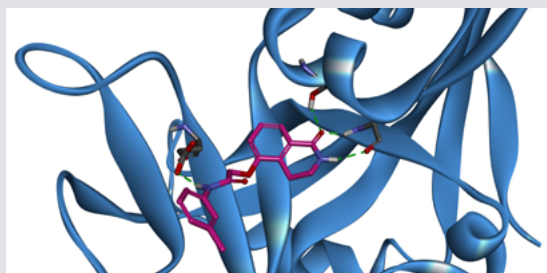


Figure 2 : Structure cristalline par rayons X d'un de nos composés lié à la tankyrase

Référence

Elliott R, Ashley J *et al.* (2015), Design and discovery of 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones as potent tankyrase inhibitors. *Med. Chem. Commun.*, **6**, 1687-1692

