

## Caso práctico 2

### Experiencia de Domainex

- Cribado virtual a través de LeadBuilder
- Identificación de compuestos de impacto
- Diseño de fármacos basado en estructuras
- DMPK
- Química medicinal
- Optimización de compuesto líder

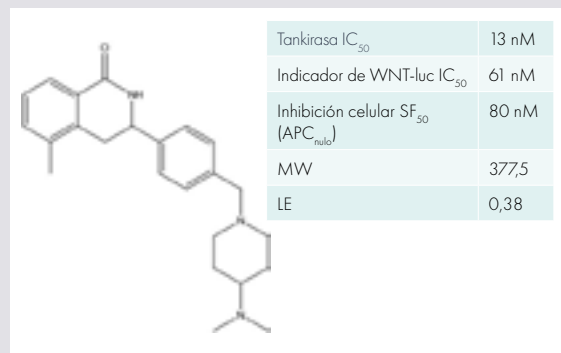
### Área de enfermedad: oncología

La tankirasa es un miembro de la familia PARP que ha demostrado que desempeña un papel importante en la vía de señalización Wnt. Se utilizó LeadBuilder para identificar compuestos líder que actuaban como inhibidores de la tankirasa. Las estructuras cristalinas publicadas anteriormente mostraban tankirasa en forma cerrada, en la que el sitio activo era inaccesible para los ligandos. Domainex desarrolló un modelo de homología de la tankirasa utilizando la conformación cerrada y una estructura de cristal publicada de PARP1 en una conformación abierta. Este modelo se utilizó para cribar la base de datos NICE de Domainex de aproximadamente 1,5 millones de compuestos disponibles comercialmente, de los cuales alrededor de 1000 fueron comprados. Se identificaron 59 compuestos con valores  $IC_{50}$  entre 100 nM y 10  $\mu$ M.

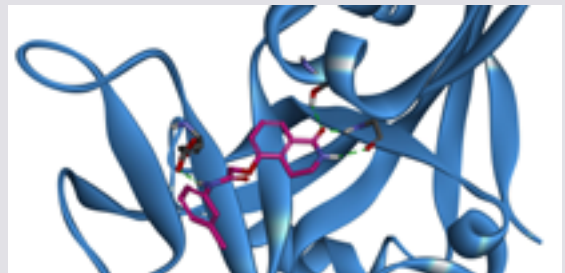
Gracias a la cristalografía de rayos X, un programa posterior de diseño de fármacos basado en estructuras (que incorporaba DMPK integrado para notificar cada iteración de química medicinal, y el cribado temprano de otras predisposiciones) generó varias series de potentes inhibidores de la tankirasa (<20 nM tankirasa, <100 nM en ensayo celular indicador de Wnt), con una excelente selectividad sobre PARP1 (>30 veces), y buenas propiedades de DMPK (por ejemplo, biodisponibilidad oral en roedores superior al 50 %). Se demostró que los compuestos líder inhiben el crecimiento de xenoinjertos tumorales sin APC.

### ¿Cuál fue el resultado?

Un pequeño equipo pasó del compuesto de impacto al fármaco candidato en menos de 400 compuestos. El proyecto recibió más fondos para generar un candidato de apoyo, y posteriormente fue derivado a una importante compañía farmacéutica para que desarrollase estos compuestos como fármacos contra el cáncer.



**Figura 1:** Ejemplo de un inhibidor de la tankirasa de isoquinolina diseñado y sintetizado en Domainex



**Figura 2:** Estructura de cristal de rayos X de uno de nuestros compuestos unidos a la tankirasa

### Referencia

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

