

Fallstudie 2

Domainex-Expertise

- Virtuelles Screening über *LeadBuilder*
- Hit-Identifizierung
- Strukturbasiertes Wirkstoffdesign
- DMPK
- Medizinische Chemie
- Lead-Optimierung

Krankheitsgebiet: Onkologie

Tankyrase gehört zur PARP-Familie, die nachweislich eine wichtige Rolle im Wnt-Signalweg spielt. *LeadBuilder* wurde verwendet, um Hit-Verbindungen zu identifizieren, die als Tankyrase-Inhibitoren fungierten. Zuvor veröffentlichte Kristallstrukturen zeigten Tankyrase in geschlossener Form, in der das aktive Zentrum für Liganden unzugänglich war. Domainex baute ein Homologiemodell der Tankyrase unter Verwendung der geschlossenen Konformation und eine veröffentlichte Kristallstruktur von PARP1 in einer offenen Konformation. Dieses Modell wurde verwendet, um Domainex' NICE-Datenbank von 1,5 Mio. kommerziell erhältlichen Verbindungen zu durchsuchen, von denen ca. 1000 Verbindungen gekauft wurden. 59 Treffer mit IC_{50} -Werten zwischen 100 nM und 10 μ M wurden identifiziert.

Unterstützt von Röntgenkristallographie erzeugte ein nachfolgendes strukturbasiertes Wirkstoffdesignprogramm (mit integriertem DMPK zur Information jeder Iteration der medizinischen Chemie und Frühscreening auf andere Verbindlichkeiten) mehrere Serien potenter Tankyrase-Inhibitoren (< 20 nM Tankyrase, < 100 nM in Wnt-Reporterzelltest), mit ausgezeichneter Selektivität über PARP1 (> 30-fach) und guten DMPK-Eigenschaften (z. B. orale Bioverfügbarkeit bei Nagetieren von > 50 %). Es wurde gezeigt, dass Leitverbindungen das Wachstum von APC-null-Tumor-Xenografts hemmen.

Was war das erfolgreiche Ergebnis?

Einem kleinen Team gelang es in weniger als 400 Verbindungen vom Hit zum Kandidatenmedikament zu gelangen. Das Projekt erhielt weitere Mittel, um einen Ersatz-Kandidaten zu generieren, und wurde anschließend an ein großes Pharmaunternehmen lizenziert, um diese Verbindungen als Krebsmedikamente zu entwickeln.

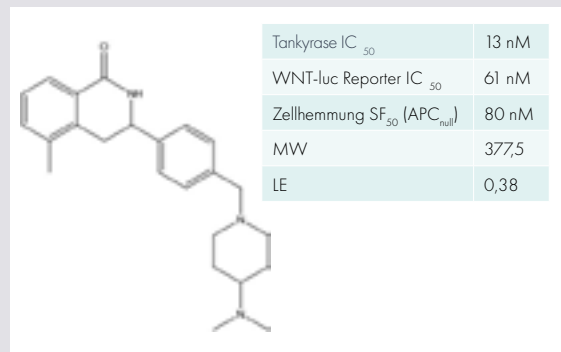


Abbildung 1: Beispiel für einen Isoquinolon-Tankyrase-Inhibitor, der bei Domainex entwickelt und synthetisiert wurde

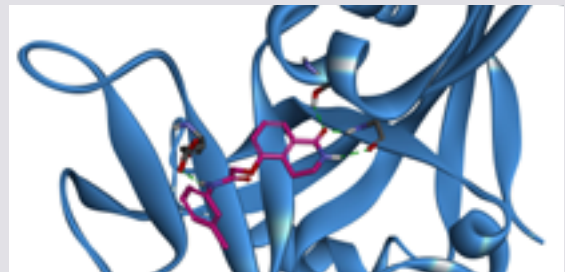


Abbildung 2: Röntgenkristallstruktur einer unserer Verbindungen, die an Tankyrase gebunden sind

Quellenangabe

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

