

Fallstudie 2

Domainex' Expertise

- Virtuelles Screening mit *LeadBuilder*
- Hit-Identifizierung
- Strukturbasiertes Wirkstoffdesign
- ADME
- 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 ist. Domainex baute ein Homologiemodell der Tankyrase unter Verwendung der geschlossenen Konformation und einer veröffentlichten Kristallstruktur von PARP1 in einer offenen Konformation. Dieses Modell wurde verwendet, um Domainex' NICE-Datenbank von etwa 1,5 Mio. kommerziell erhältlichen Verbindungen zu durchsuchen, von denen ca. 1000 Verbindungen auf Tankyrase-Inhibition getestet wurden. 59 Treffer mit IC₅₀-Werten zwischen 100 nM und 10 µM wurden identifiziert. Unterstützt von Röntgenkristallographie erzeugte ein nachfolgendes strukturbasiertes Wirkstoffdesignprogramm (mit integriertem ADME-Screening) mehrere Serien potenter Tankyrase-Inhibitoren (IC₅₀ <20 nM (Tankyrase-Inhibition), IC₅₀ <100 nM (zellulärer Wnt-Signalweg)), mit ausgezeichneter Selektivität für PARP1 (>30-fach) und guten ADME-Eigenschaften (z.B. orale Bioverfügbarkeit bei Nagetieren von >50%). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Leitstrukturen das Wachstum von APC^{-/-}-Tumor-Xenografts hemmen.

Was war das erfolgreiche Ergebnis?

Dem Domainex-Team gelang es mit weniger als 400 Verbindungen vom Hit zum Arzneimittel-Kandidaten zu gelangen. Das Projekt erhielt weitere Fördermittel, um einen Ersatz-Kandidaten zu generieren, und wurde anschließend an ein großes Pharmaunternehmen lizenziert, um diese Verbindungen als Krebsmedikamente zu entwickeln.

Weitere Informationen zum Tankyrase-Projekt finden Sie [hier](#) (in englischer Sprache).

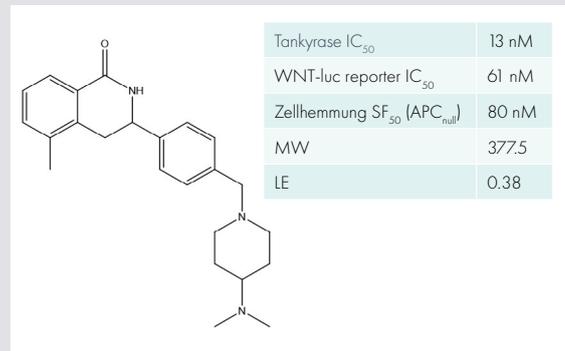


Abbildung 1: Beispiel für einen Isoquinolon-Tankyrase-Inhibitor, der bei Domainex entwickelt und synthetisiert wurde

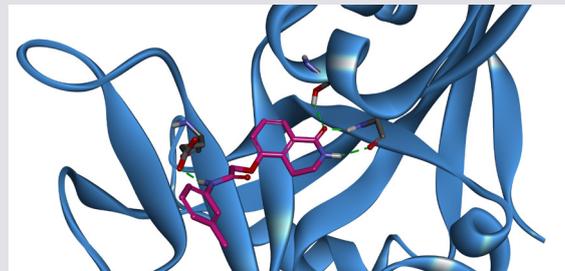


Abbildung 2: Röntgenkristallstruktur einer unserer Verbindungen, die an Tankyrase gebunden ist

Literatur

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

