

Caso práctico 2

Experiencia de Domainex

- Cribado virtual a través de *LeadBuilder*
- Identificación de compuesto hit
- Diseño de fármacos basado en estructuras
- ADME
- Química medicinal
- Optimización de cabezas de serie

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 de impacto 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 se vendieron alrededor de 1000. Se identificaron 59 compuestos de impacto con valores IC_{50} entre 100 nM y 10 μ M.

Gracias a la cristalografía de rayos X, un programa posterior de diseño de fármacos basado en estructuras (que incorporaba ADME 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 ADME (por ejemplo, biodisponibilidad oral en roedores superior al 50 %). Se demostró que los compuestos cabezas de serie inhiben el crecimiento de xenoinjertos tumorales sin APC.

¿Cuál fue el resultado?

El equipo del proyecto 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.

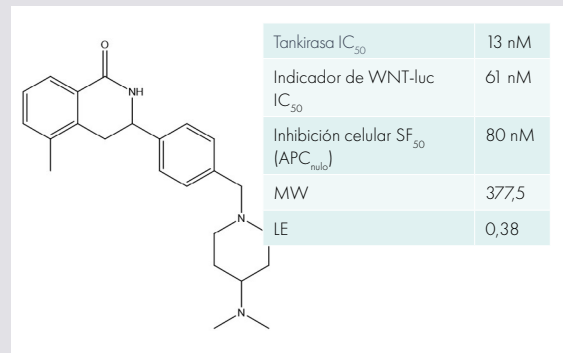


Figura 1: Ejemplo de un inhibidor de la tankirasa de isoquinolina diseñado y sintetizado en Domainex

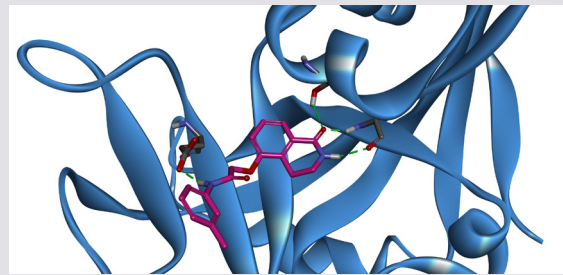


Figura 2: Estructura de cristal de rayos X de uno de nuestros compuestos unidos a la tankirasa

Referencia

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

