

Caso di studio 2

Competenza Domainex

- Screening virtuale tramite *LeadBuilder*
- Identificazione dei composti capostipite
- Progettazione di farmaci basata sulla struttura
- ADME
- Chimica farmacologica
- Ottimizzazione dei composti guida

Ambito patologico: Oncologia

La tanchirasi fa parte della famiglia PARP, che ha dimostrato di svolgere un ruolo importante nella via di segnalazione Wnt. *LeadBuilder* è stato utilizzato per identificare i composti capostipite che hanno agito come inibitori della tanchirasi. Strutture cristalline precedentemente pubblicate mostravano la tanchirasi in forma chiusa, in cui il sito attivo era inaccessibile ai ligandi. Domainex ha costruito un modello di omologia della tanchirasi usando la conformazione chiusa e una struttura cristallina pubblicata di PARP1 in una conformazione aperta. Questo modello è stato utilizzato per passare in rassegna il database NICE Domainex di circa 1,5 milioni di composti disponibili in commercio, da cui sono stati acquistati circa 1000 composti. Sono stati identificati 59 composti capostipite con valori IC_{50} tra 100 nM e 10 μ M.

Supportato dalla cristallografia a raggi X, un successivo programma di Structure-based drug design (che incorpora ADME integrato per informare ciascuna iterazione della chimica farmacologica, nonché lo screening precoce di altre problematiche) ha generato diverse serie di potenti inibitori della tanchirasi (tanchirasi <20 nM, <100 nM nel test delle cellule reporter Wnt), con un'eccellente selettività rispetto a PARP1 (>30 volte) e buone proprietà ADME (ad esempio biodisponibilità orale nei roditori >50%). È stato dimostrato che i composti guida inibivano la crescita di xenotrapianti di tumori APC-null.

Qual è stato l'esito positivo?

Il team di progetto è passato da un composto capostipite a un candidato farmaco in meno di 400 composti. Il progetto ha ricevuto ulteriori finanziamenti per generare un candidato di backup ed è stato successivamente concesso in licenza a una grande azienda farmaceutica per sviluppare questi composti come farmaci antitumorali.

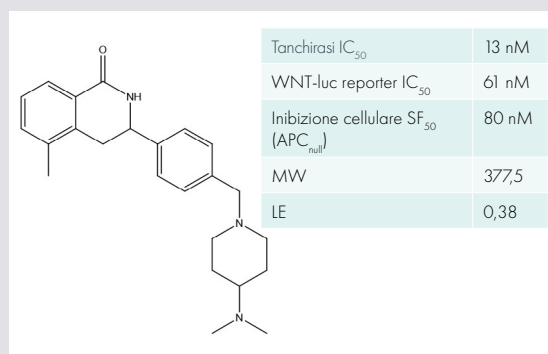


Figura 1: Esempio di inibitore della tanchirasi a base di isoquinolina progettato e sintetizzato da Domainex

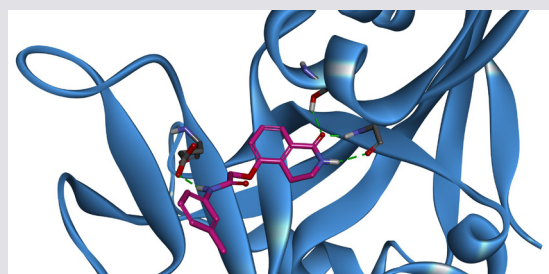


Figura 2: Struttura cristallina a raggi X di uno dei nostri composti legati alla tanchirasi

Riferimento

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

