

Casestudie 2

Domainex-expertise

- Virtuele screening via *LeadBuilder*
- Hitidentificatie
- Structuurgebaseerd geneesmiddelenontwerp
- ADME
- Medicinale chemie
- Lead-optimalisatie

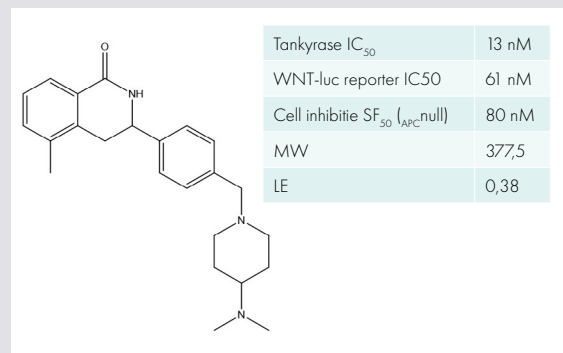
Ziektegebied: Oncologie

Tankyrase is een lid van de PARP-familie waarvan is aangetoond dat het een belangrijke rol speelt in de Wnt-signaleringsroute. *LeadBuilder* werd gebruikt om hit-verbindingen te identificeren die als tankyraseremmers werkten. Eerder gepubliceerde kristalstructuren toonden tankyrase in een gesloten vorm, waarin de actieve site ontoegankelijk was voor liganden. Domainex bouwde een homologiemodel van tankyrase met gebruikmaking van de gesloten conformatie en een gepubliceerde kristalstructuur van PARP1 in een open conformatie. Dit model werd gebruikt om de NICE-database van Domainex met ~1,5 miljoen in de handel verkrijgbare verbindingen te screenen, waaruit ~1000 verbindingen werden geselecteerd. Er werden 59 hits geïdentificeerd met IC_{50} -waarden tussen 100 nM en 10 μ M.

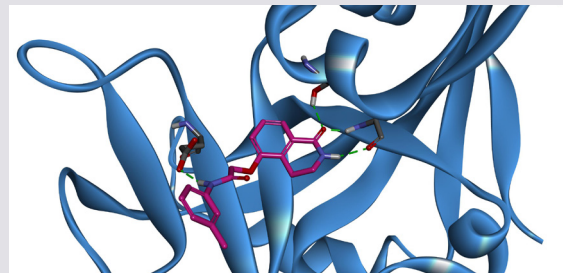
Ondersteund door röntgenkristallografie een daaropvolgend structuurgebaseerd geneesmiddelenontwerp-programma (met geïntegreerde ADME om elke iteratie van de medicinale chemie te informeren, en vroege screening op andere aansprakelijkheden) leverde verschillende reeksen krachtige tankyrase-inhibitoren op (< 20 nM tankyrase, < 100 nM in een Wnt-reporterceltest), met uitstekende selectiviteit over PARP1 (> 30voudig), en goede ADME-eigenschappen (bv. orale biologische beschikbaarheid bij knaagdieren van > 50%). Aangetoond werd dat de lead-verbindingen de groei van APC-nul tumorxenograften remmen.

Wat was het succesvolle resultaat?

Het projectteam ging van hit naar kandidaat-geneesmiddel in minder dan 400 verbindingen. Het project ontving verdere financiering voor het genereren van een reservekandidaat en kreeg vervolgens een licentie van een groot farmaceutisch bedrijf om deze verbindingen te ontwikkelen als geneesmiddelen tegen kanker.



Figuur 1: Voorbeeld van een isoquinolon tankyrase remmer ontworpen en gesynthetiseerd bij Domainex



Figuur 2: Röntgenkristalstructuur van een van onze verbindingen gebonden aan tankyrase

Referentie

Elliott R, Ashley J et al. (2015), Ontwerp en ontdekking van 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones als krachtige tankyrase remmers. *Med. Chemie. Commun.*, **6**, 1687-1692

