



FORFATTER:
BJARTE AARMO LUND,
UNIVERSITETET I TROMSØ
E-post: bjarte.lund@uit.no
INSTITUTT FOR KJEMI,

Fragment-Based Drug Discovery

Med støtte fra NBS deltok jeg på Cambridge Healthtech Institute (CHI) sin Drug Discovery Chemistry konferanse 22.-23. april. Konferansen har sitt faste tilholdssted i San Diego i California, og det var en herlig avveksling fra en nordnorsk vår. 500 deltagere fra både industri og academia deltok på konferansen.

Det var tiende gang CHI arrangerte et eget konferansespor med fokus på fragment-basert legemiddel-utvikling (heretter FBDD). Denne konferansen er den som har pågått lengst med sammenhengende fokus på FBDD, og flere av foredragsholderne reflekterte over den utviklingen som hadde vært de siste ti årene. Flere av legemiddelselskapene som deltok understreket hvordan FBDD har utviklet seg fra å være en sær nisje til en hjørnestein i store prosjekter. En av de virkelig store aktørene i FBDD er Astex, og daglig leder Harren Jhoti fortalte om suksessen de har hatt; de er nå kjøpt opp av den japanske giganten Otsuka.

Hit-rate

FBDD har en hit-rate som er mye høyere enn tradisjonelle High Throughput Screen (HTS). Troy Messick fra The Wistar Institute jobber med å finne legemidler mot Epstein-Barr-viruset og har screenet 600 000 HTS-forbindelser uten særlig hell. Så screenet de 100 fragmenter med hjelp av røntgenkrystallografi og fikk 20 hits! Mark Hixon presenterte resultater fra Takeda som jobber med Parkinson-målet catechol-O-methyl transferase (COMT); han fortalte at de hadde screenet 11 000 fragmenter og fått 3 hits. En hit-rate på 0.15% sammenlignet med de 20% som Wistar rapporterte antyder at noen mål er vanskeligere å treffe en andre. Metodevalg er et kritisk moment

her, mens Wistar brukte et krystallografisk screen med høy sensitivitet, brukte Takeda et enzymatisk assay som er mindre sensitivt.

Mange ulike teknikker

Surface plasmon resonance (SPR/Biacore) er en av de mest brukte teknikkene i FBDD. Paul Belcher fra GE Healthcare presenterte deres nye Biacore system S200, som forenkler kompetitive assay og generelt er raskere enn de eksisterende systemene. Flere diskuterte også bruken av SPR for å kartlegge termodynamikken i systemet og hvordan off-rates er konsentrasjonsuavhengig (ikke avhengig av å ha 100% rent synteseprodukt) og hvordan dette kan utnyttes til å rangere hits.

Ulike kjernemagnetisk resonans (NMR)-teknikker slik som STD-NMR og WaterLOGSY er også svært populære til slik bruk. Till Maurer fra Genentech presenterte hvordan de brukte NMR både i screening og karakterisering. Andre Petros fra Abbvie brukte spesifikke isotopmerknings teknikker for å forenkle spekter og brukte NOE og CSP til å guide in silico docking. Differential scanning fluorimetry (DSF) har også sine tilhengere, selv om de primære fordelene er kostnad og tid og ikke nødvendigvis reproduserbarhet.

Welcome to flat-land

En av de store diskusjonene på årets konferanse var 3D-fragmenter. Det store flertallet av fragmenter er enkle aromatiske forbindelser, og de er flate. En slik tilnærming mener noen fungerer bra mot godt definerte aktive seter slik som i GPCRer og protein kinaser, men dårlig mot store og flate kontakt-

flater som i protein-protein interaksjoner. Kompleksiteten i fragmenter med flere sp³-karboner gjør at man får testet mindre av den kjemiske diversiteten, men kanskje kan det gi mer spennende ledetråder?

Peter Kutchikian fra Merck presenterte deres design av fragment-bibliotek. Hvis man inkluderer lignende forbindelser (analoger og derivater) i biblioteket kan man fort kartlegge struktur-

aktivitet relasjoner (SAR), men det går åpenbart på bekostning av diversiteten i biblioteket. De opplevde også at noen forbindelser var "priviligerte" og ofte viste binding (uten å være uspesifikke bindere). Det er nå flere store aktører som leverer kommersielle fragment bibliotek, så kombinert med DSF der man bare trenger et RT-PCR instrument trenger ikke terskelen å være høy for å komme i gang med FBDD.

Fragment-based drug discovery

I korte trekk handler teknikken om å lete etter små kjemiske forbindelser, med molekylvekt opp mot ca 200 Da som har svake, men effektive (per atom) interaksjoner med målet. Affiniteten er oftest mellom mM og μ M. Lipinski's "rule of five" har for fragmenter blitt til "rule of three" med molekylvekt under 300 Da, 3 eller færre hydrogen donor/akseptorer, ClogP under 3 og 3 eller færre sp³-hybridiserte karbonatomer. Målet er å finne molekyler med høy ligand effektivitet, som kan være utgangspunkt for lead-forbindelser, enten gjennom sammenkobling av flere fragmenter (linking) eller gjennom strukturbasert utvidelse av fragmentet (growing).

Familien Blix´fond til fremme av medisinsk forskning

Familien Blix´fond til fremme av medisinsk forskning ble opprettet 1. desember 1983. Formålet med fondet er å støtte medisinsk forskning, særlig innen feltene hjerte- og karsykdommer og kreft, inkludert medisinsk diagnostikk innen disse feltene.

Støtte fra fondet vil i særlig grad gå til drift av forskningsprosjekter som kombinerer basal- og klinisk forskning med spesiell vekt på søknader fra yngre forskere.

Søknad om støtte sendes til fondets styre v/**advokat Erik Keiserud, Advokatfirmaet Hjort DA, postboks 471 Sentrum, 0105 Oslo.**

Søknaden må være sendt senest **25. juni**. Den må skrives på fastsatt skjema som vil bli tilsendt ved henvendelse til e-postadresse: **goe@hjort.no.**