



Protein-Protein Interactions in Drug Discovery

Das Gebiet der Inhibierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen („protein-protein interactions“, PPIs) mit niedermolekularen Verbindungen hat ein breites Therapiepotenzial und ist, dank technologischer Fortschritte und erster klinischer Erfolgsmeldungen, in den letzten Jahren explosionsartig gewachsen. Der Herausgeber des vorliegenden Buchs, Alexander Dömling, in Zusammenarbeit mit den Serien-Herausgebern Raimund Mannhold, Hugo Kubinyi, and Gerd Folkers, hat sich daher einer großen Aufgabe gestellt, diese aber, dank einer ausgewogenen Themenauswahl und des ausdrücklichen Verzichts auf vollständige Erfassung des Gebiets, hervorragend gemeistert. Die Herausgeber haben sich besondere Mühe gegeben, Autoren mit Expertise auf unterschiedlichen Gebieten zusammenzuführen, welches die enorme interdisziplinäre Vielfalt des Gebiets in angemessener Weise widerspiegelt. Das Buch richtet sich an Medizinalchemiker und Forscher in verwandten Disziplinen, und zahlreiche Fallstudien verleihen dem Buch praktischen Nutzen für diese Lesergruppe.

Kapitel 1 beginnt mit einer Einführung in das Feld der PPI-Forschung, geeigneter Forschungsansätze, und Wirkstoffklassen, wobei auch die physiologische Rolle von PPIs und strukturelle Besonderheiten von PPI-Grenzflächen anhand von Beispielen erklärt werden. Kapitel 2 widmet sich dem Gebiet der Erfassung und Vorhersage des Protein-Protein-Interaktions unter Verwendung verschiedener Techniken der Systembiologie. Die Vorstellung von Arbeiten zur Entwirrung komplexer PPI-Netzwerke mit dem Ziel, zu einem besseren Verständnis zu Krankheitsprozessen und Therapiemöglichkeiten zu gelangen, gibt einen faszinierenden Einblick in das Gebiet.

Die Autoren von Kapitel 3 stellen eine Analyse innerhalb der Protein-Datenbank vor, die die Bedeutung der Dreidimensionalität chemischer Strukturen von PPI-Inhibitoren herausstellt. Dieser Befund ist grundsätzlich nicht neu, und eine kurze Literaturübersicht wäre der Vollständigkeit halber angebracht gewesen. Dennoch ist diese Studie interessant und überzeugend. Kapitel 4 präsentiert eine detaillierte Analyse des chemischen Raums von PPI-Inhibitoren der vier am besten untersuchten PPIs (p53/MDM2, XIAP/Smac, Bcl/Bak, ICAM-1/LFA-1). Im Einklang mit den Ergebnissen anderer wurde im Vergleich zu herkömmlichen Enzyminhibitoren eine Tendenz zu höherer Hydrophobie, Aromatizität und einem höheren Molekulargewicht beobachtet. Eine Aus-

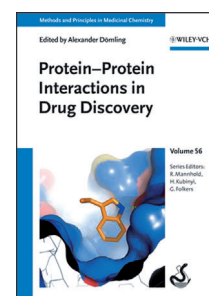
nahme bilden die literaturbeschriebenen XIAP-Inhibitoren mit deutlich günstigeren Eigenschaften. Software-Programme, die die Fähigkeit von PPI-Grenzflächen zur Bindung von Liganden aus virtuellen Substanzbanken berechnen, werden in Kapitel 5 behandelt. Unter anderem wird das Programm „AnchorQuery“ vorgestellt, welches Pharmakophor-Suchen über virtuelles Screening ermöglicht und auf den riesigen chemischen Raum der Ugi-Mehrkomponentenreaktion zugreift. Die Autoren geben eine praktische Anleitung zur Benutzung dieser und anderer offen zugänglicher interaktiver Software-Programme als Teil eines Systems zur Entwicklung von PPI-Inhibitoren.

Kapitel 6 widmet sich dem SH3-Abschnitt („Src homology 3 domain“), einer konservierten Proteinfalte, die an der Regulierung zahlreicher PPIs beteiligt ist. Struktur, Ausmaß an Konservierung und typische Bindungsmotive von literaturbeschriebenen Inhibitormolekülen werden kritisch diskutiert ebenso wie Strategien zur Erzielung von Selektivität zwischen SH3-Abschnitten verschiedener Proteine.

Die Wechselwirkung des Tumorsuppressors p53 und dessen negativen Regulators MDM2 werden in Kapitel 7 diskutiert. Diese stellt eine der am besten untersuchten PPIs dar, mit zahlreichen Literaturbeispielen von niedermolekularen Inhibitoren und Verbindungen in der klinischen Entwicklung. Die Autoren beschreiben die Entdeckung, Struktur-Wirkungs-Beziehung und In-vivo-Charakterisierung von Schlüsselverbindungen verschiedener akademischer und industrieller Programme. Die behandelten Fallstudien sind informativ, hätten aber von einer in höherem Maße kritischen Diskussion profitiert. In Kapitel 8 wird ein ähnlicher Überblick über das Gebiet der LFA/ICAM-Inhibitoren gegeben, wobei die Diskussion kritischer gestaltet ist als im vorhergehenden Kapitel.

Kapitel 9 behandelt einen anderen für die Ligandenbindung nutzbaren Proteinabschnitt, die so genannte „PIF pocket“, ein konserviertes Regulationselement, das speziell in AGC-Kinasen vorkommt. Geeignete Liganden, insbesondere gut untersucht im Fall von PDK1, können die Wechselwirkung mit Substratproteinen allosterisch hemmen und bilden eine Alternative zur Hemmung mit ATP-kompetitiven Inhibitoren. Eine kritische und ausgewogene Diskussion zur Fähigkeit der „PIF pocket“ zur Ligandenbindung sowie eine nützliche Anleitung für Medizinalchemiker machen dieses Kapitel besonders wertvoll.

Kapitel 10 beschreibt die Entdeckungsgeschichte der Oxytocin-Antagonisten Retosiban und Epelsiban, Verbindungen in der klinischen Entwicklung. Oxytocin ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor (GPCR), und die Aufnahme in ein Buch mit dem Fokus „Protein-Protein-Wechselwirkung“ ist überraschend. Nichtsdestoweniger ist



Protein-Protein Interactions in Drug Discovery
(Band 56 der Reihe *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*) Herausgegeben von Alexander Dömling. Wiley-VCH, Weinheim, 2013. 334 S., geb., 138.00 €, ISBN 978-3527331079

dieses Kapitel hervorragend geschrieben und der Hergang der Leitstrukturoptimierung äußerst lehrreich dargestellt.

Das Buch endet mit zwei Kapiteln über Peptidliganden als Ausgangspunkte für die Identifizierung von PPI-Inhibitoren. Im Mittelpunkt von Kapitel 11 stehen RGD-Peptide als Inhibitoren der Wechselwirkung zwischen Integrinen und deren Substraten. Konformative Fixierung durch Cyclisierung und systematische Anwendung von Techniken zur konformativen Modifizierung führten zur Findung selektiver Verbindungen und im Fall von α -Inhibitoren zur Entdeckung des antiangionetischen Wirkstoffs Cilengitid. Diese Verbindung wird zur Zeit klinisch erprobt, und es bleibt zu hoffen, dass sich die Voraussage der Autoren „[erstes antiangionetisches RGD-Peptid, das den Markt erreichen wird]“, bewahrheiten wird, trotz des jüngsten Scheiterns in Glioblastomstudien in Phase III. Kapitel 12 veranschaulicht einen Software-unterstützten iterativen Prozess namens „REPLACE“ zum sequenziellen Austausch von Peptidfragmenten gegen nichtpeptidische Fragmente. Als Beispiele zur Verwendung dieses Prozesses dienen nichtkompetitive Inhibitoren der

Zellzyklus-Kinasen CDK2 und PLK1. Ähnlich zum früheren Kapitel über die ACG-Kinasen und die „PIF pocket“ ist die Motivation dieser Bestrebungen die Erzielung hoher Isoformselektivität, welche mit ATP-kompetitiven Inhibitoren nur schwer erreichbar ist.

Layout, Graphiken und Abbildungen in diesem Buch sind tadellos und tragen zu dessen hoher Qualität bei. Einer der Hauptkritikpunkte sind die zahlreichen Rechtschreibfehler, insbesondere in Kapitel 7. Es ist zu hoffen, dass diese Fehler in einem Nachdruck korrigiert werden.

Abschließend betrachtet gibt dieses Buch eine äußerst nützliche und lehrreiche Übersicht über das Gebiet der niedermolekularen Inhibitoren von Protein-Protein-Wechselwirkungen, und ich empfehle es nachdrücklich Chemikern und anderen Wissenschaftlern mit Interesse an diesem herausfordernden und faszinierenden Gebiet der Wirkstoff-Forschung.

Joachim Rudolph
Genentech, San Francisco (USA)

DOI: 10.1002/ange.201307711