

## Press release

Technische Universität Dortmund

Lena Reil

09/06/2021

<http://idw-online.de/en/news775238>

Research results, Scientific Publications  
Biology, Chemistry  
transregional, national



## Neue chemische Werkzeuge für die Wirkstoffentwicklung

Die Proteinkinase Akt spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Krebs. Die unterschiedlichen Funktionen ihrer drei Isoformen sind jedoch bis heute nicht geklärt. Das liegt vor allem daran, dass geeignete biochemische und zelluläre Aufklärungsstrategien fehlen. Die Arbeitsgruppe um Prof. Daniel Rauh von der TU Dortmund hat nun neue chemische Werkzeuge entwickelt, die das Verständnis der Akt-Isoform-spezifischen Funktionen in Gesundheit und Krankheit verbessern und die Entwicklung von Therapeutika der nächsten Generation fördern können. Die Ergebnisse wurden kürzlich in der renommierten Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht.

Die Forschungsgruppe, zu der auch die beiden Doktorandinnen Lena Quambusch und Laura Depta gehören, hat ein innovatives, zelluläres Modellsystem entwickelt, mit dem neuartige Akt-Isoform-selektive Inhibitoren in einer komplexen Umgebung bewertet werden können. In einem ersten Proof-of-Concept ermöglichten die so entwickelten chemischen Werkzeuge Studien zu selektiven Effekten der Akt-Hemmung in Krebszellen. Das neuartige zelluläre Modellsystem basiert auf Akt-Isoform-abhängigen Ba/F3-Zelllinien. Der strukturgeleitete Design-Ansatz gründet sich auf Pyrazinon-basierten kovalent-allosterischen Akt-Inhibitoren, die das Team um Prof. Daniel Rauh im Jahr 2019 entwickelt hatte – sogenannte covalent-allosteric Akt inhibitors (CAAIs). In Kombination mit einer gründlichen Analyse der Akt-Isoform-Homologiemodelle wurde eine Reihe verschiedener und chemisch zugänglicher Pyridin-basierter CAAIs entworfen und synthetisiert. Zusätzliche Strukturdaten von zwei Akt1-Proteinkristallstrukturen im Komplex mit dieser innovativen Klasse von Inhibitoren, welche das Enzym irreversibel modifizieren und in einer inaktiven Form sperren, untermauern den Design-Ansatz. Darüber hinaus wurden quantitative kinetische Messungen durchgeführt, um die synthetisierten Verbindungen hinsichtlich ihrer Bindungseigenschaften zu untersuchen.

Die Kombination aus biochemischer Charakterisierung, Strukturdaten und dem hier neu entwickelten zellulären System ermöglicht es, vielversprechende Inhibitoren zu identifizieren. Diese Liganden eignen sich als sogenannte chemische Sonden für weitere Aufklärungsstudien und zeigen vielversprechende Ergebnisse in menschlichen Krebszellen. Gefördert wurde die Arbeit unter anderem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung, dem Land Nordrhein-Westfalen, der Europäischen Union (Europäischer Fonds für regionale Entwicklung), dem Drug Discovery Hub Dortmund (DDHD) und dem Kompetenzzentrum KomIT.

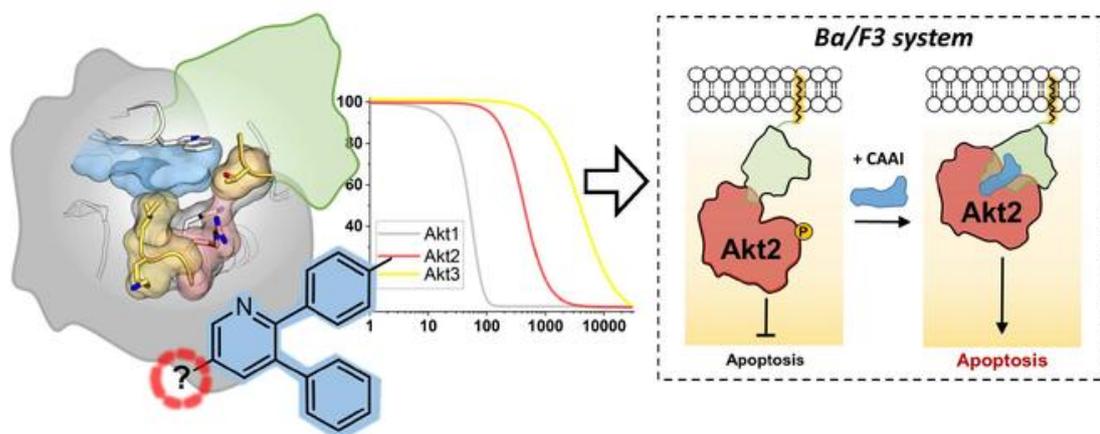
contact for scientific information:

Prof. Daniel Rauh  
Fakultät für Chemie und Chemische Biologie  
TU Dortmund  
Tel.: 0231/755-7080  
E-Mail: [daniel.rauh@tu-dortmund.de](mailto:daniel.rauh@tu-dortmund.de)

Original publication:

<https://doi.org/10.1038/s41467-021-25512-8> Original-Publikation in *Nature Communications* 2021: „Cellular model system to dissect the isoform-selectivity of Akt inhibitors“

<https://doi.org/10.1002/anie.201909857> Original Publikation zu CAIs in Angewandte Chemie 2019: „Covalent-Allosteric Inhibitors to Achieve Akt Isoform-Selectivity“



Die Kombination aus strukturbasiertem Design, biochemischer Charakterisierung und einem neuen innovativen zellulären System ermöglicht es, vielversprechende chemische Werkzeuge für die Wirkstoffforschung zu identifizieren. TU Dortmund & Rauh et al. in Nature Communications 2021