

Perspectivas en el descubrimiento de nuevos fármacos antimaláricos

F. Javier Gamo
Director. Malaria DPU
Madrid. Mayo 2017

- **Introducción**
 - Centro para el descubrimiento de fármacos en Tres Cantos “DDW”
 - Introducción al problema de la malaria
- **Unidad de Malaria en Diseases of the Developing World**
 - Objetivos
 - Estrategia y modelo de negocio
- **Herramientas para la búsqueda de nuevos antimalaricos**
 - Ensayos in vitro
 - Modelos animales

All animal studies were ethically reviewed and carried out in accordance with European Directive 2010/63/EU and the GSK Policy on the Care, Welfare and Treatment of Animals. The human biological samples were sourced ethically and their research use was in accord with the terms of the informed consents

Tres Cantos Medicines Development Campus



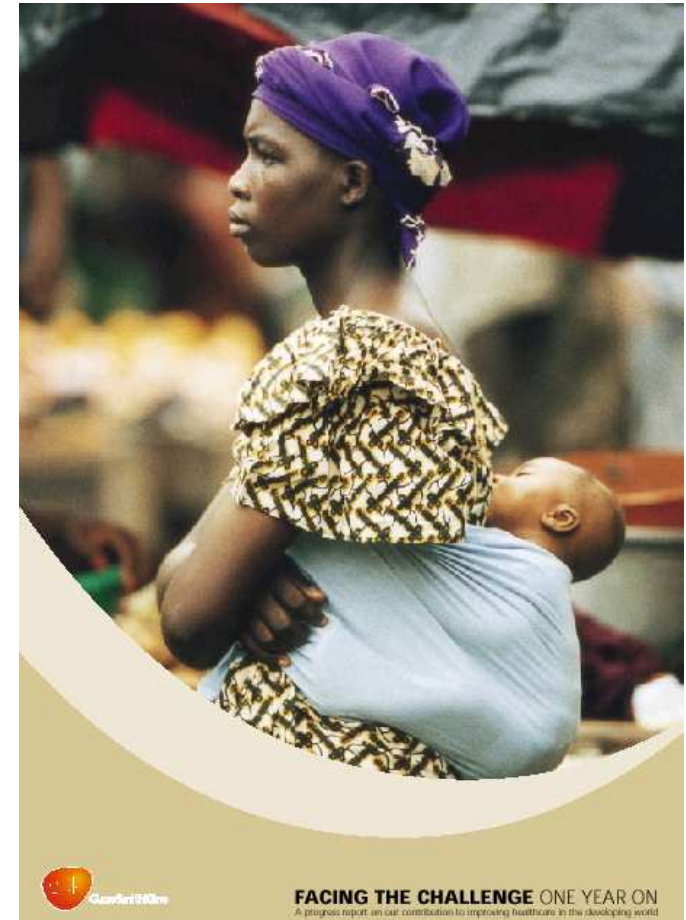
Diseases of the Developing World (DDW)

GSK diseases of the developing world-DDW

Tres Cantos Medicines Development Campus



- Enfocado en actividades de I+D en malaria, TB y enfermedades por otros kinetoplastidos
- Trabajando en colaboración y con soporte financiero de entidades claves en “neglected diseases”
- Proyectos priorizados de acuerdo a la necesidad medica – sin beneficio comercial
- Aprox. 120 científicos en Tres Cantos



DDW: Un única localización con tres modelos de negocio diferentes



Kineto DPU



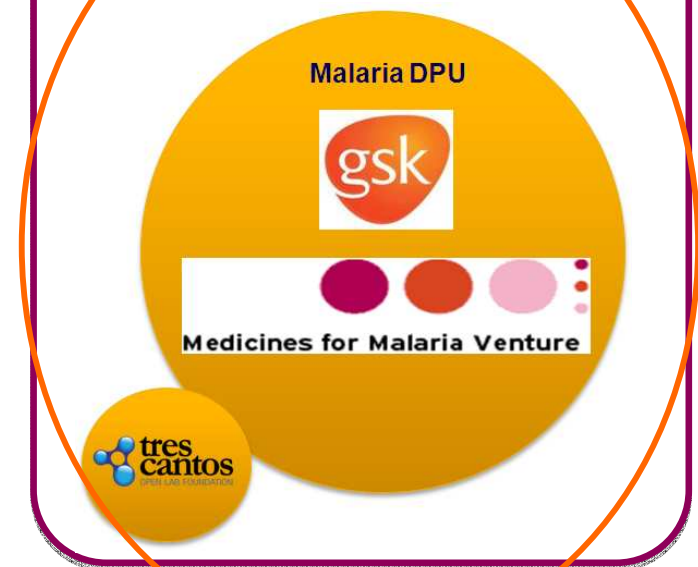
- Unidad virtual actuando como “catalizador”
- Area poco explorada donde DDW puede añadir valor
- Alianzas clave constituidas

TB DPU



- Las alianzas y colaboraciones sitúan a la unidad de TB a la vanguardia de la invest´.
- Usa la experiencia de todos los socios a través de consorcios de colaboración

Malaria DPU



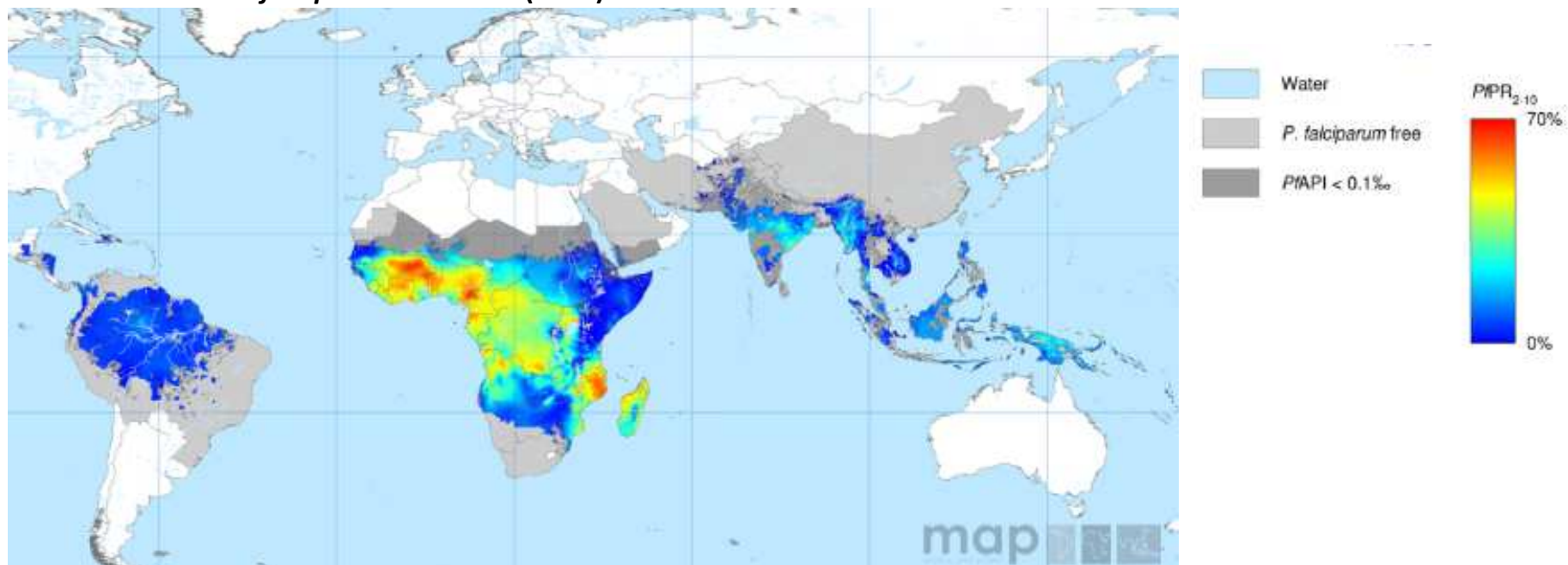
- Unidad GSK a la vanguardia de la investigación mundial
- Los últimos avances científicos ofrecen nuevas oportunidades en malaria
- Colaboraciones estratégicas con MMV, WT & B&MGF

Algunos datos sobre la malaria



- Todavía una de las peores enfermedades infecciosas
 - El 50% de la población mundial está en riesgo de ser infectada
 - Unos 200 millones de personas afectadas todos los años (214 en 2015)
 - 438,000 muertes estimadas en el último informe de OMS

Clinical burden of *P. falciparum* infection (2010)



- La mayoría de las muertes asociadas con infecciones de *P. falciparum* ocurren en las regiones de África Sub-Saharianas (90% de la mortalidad)

• Plasmodium spp son los agentes responsables de la malaria



• SUBFILO:

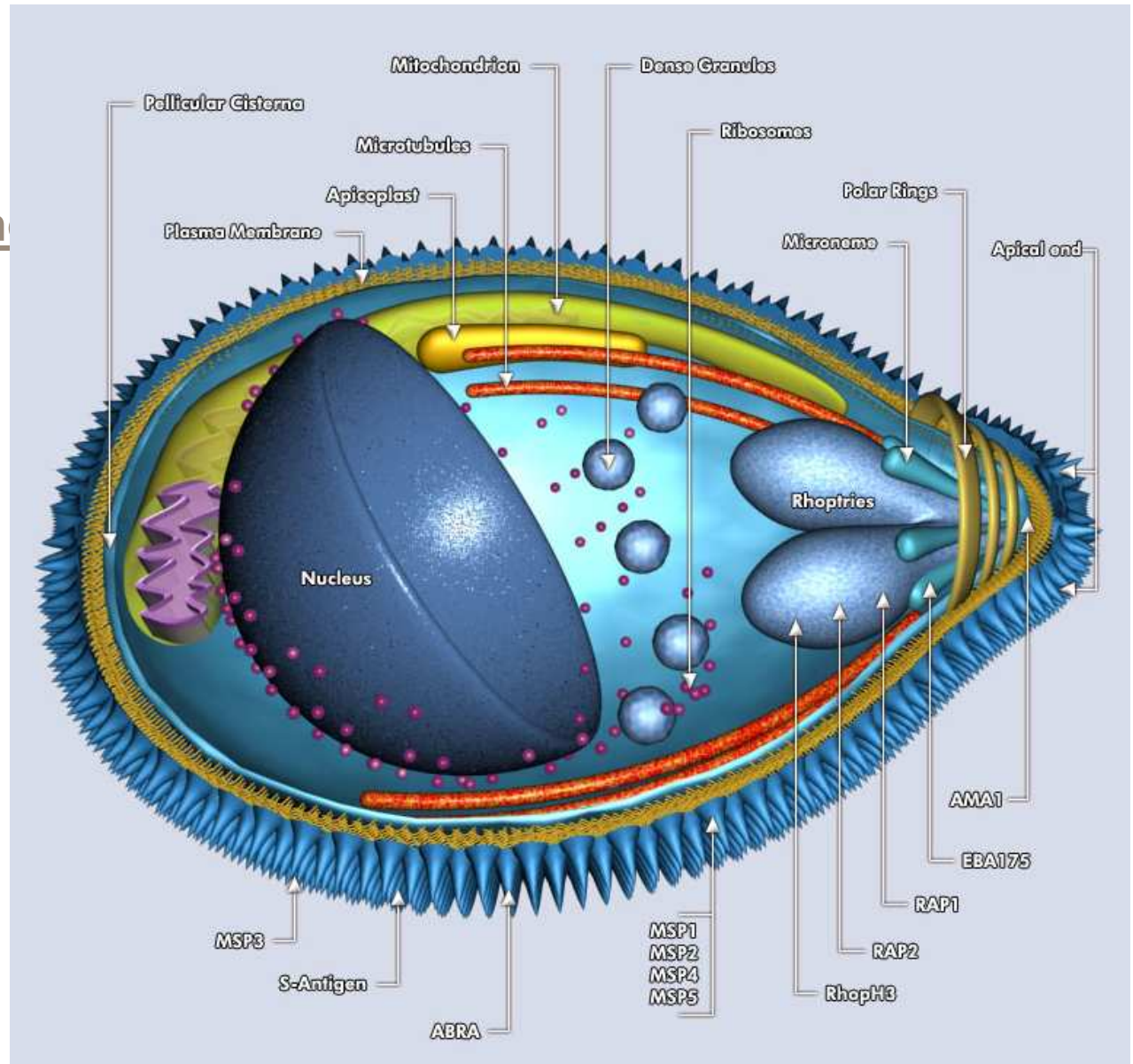
- Apicomplexa (parásitos obligados)

• Especies que afectan a humanos

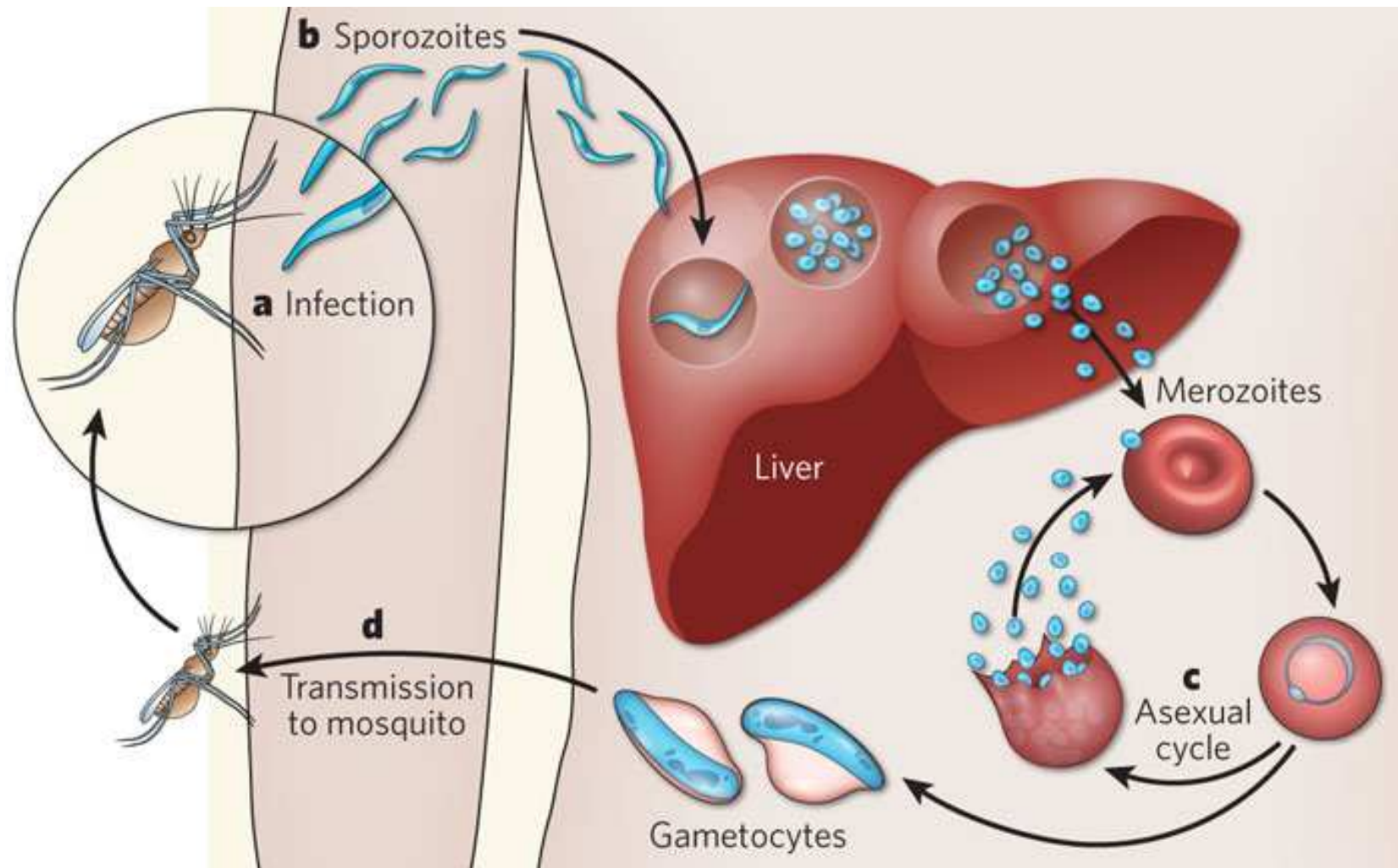
- *Plasmodium falciparum*
- *Plasmodium malariae*
- *Plasmodium vivax*
- *Plasmodium ovale*
- *Plasmodium knowlesi*

• Vector:

- Anopheles



Ciclo vital de *P. falciparum*

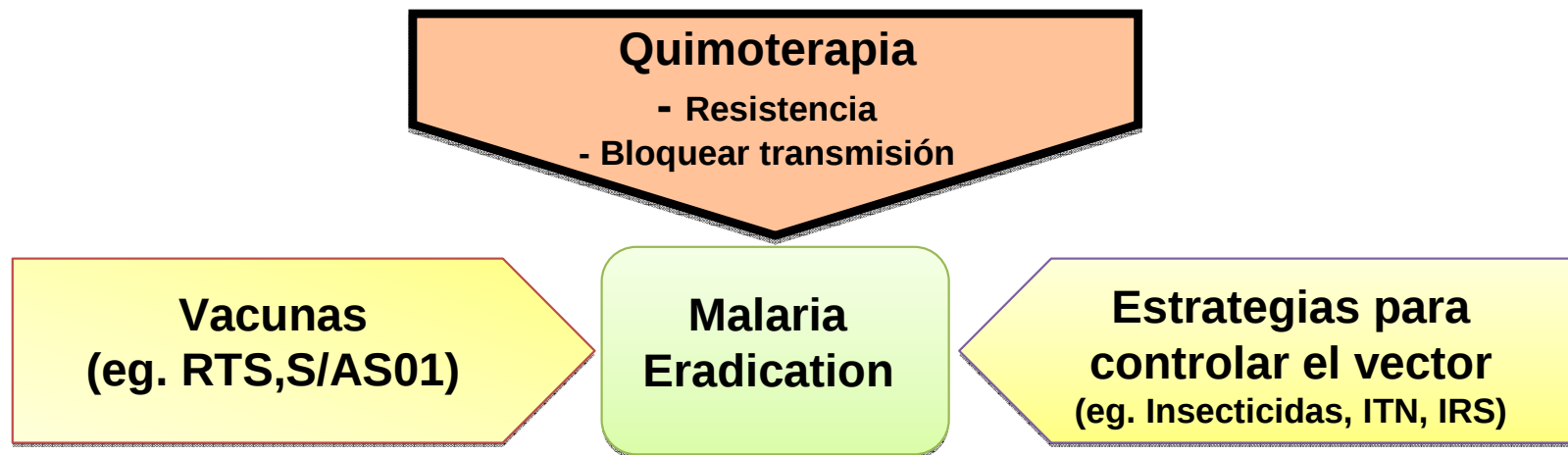


Nature: [doi 10.1038/462298a](https://doi.org/10.1038/462298a)

El tratamiento con fármacos es fundamental en la lucha contra la malaria



- Distintas vertientes en la lucha contra la malaria pero los fármacos para tratar la enfermedad ocupan un lugar central



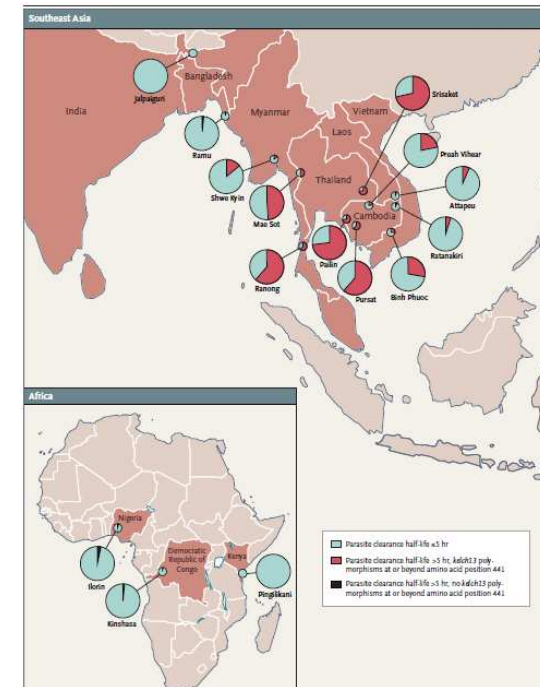
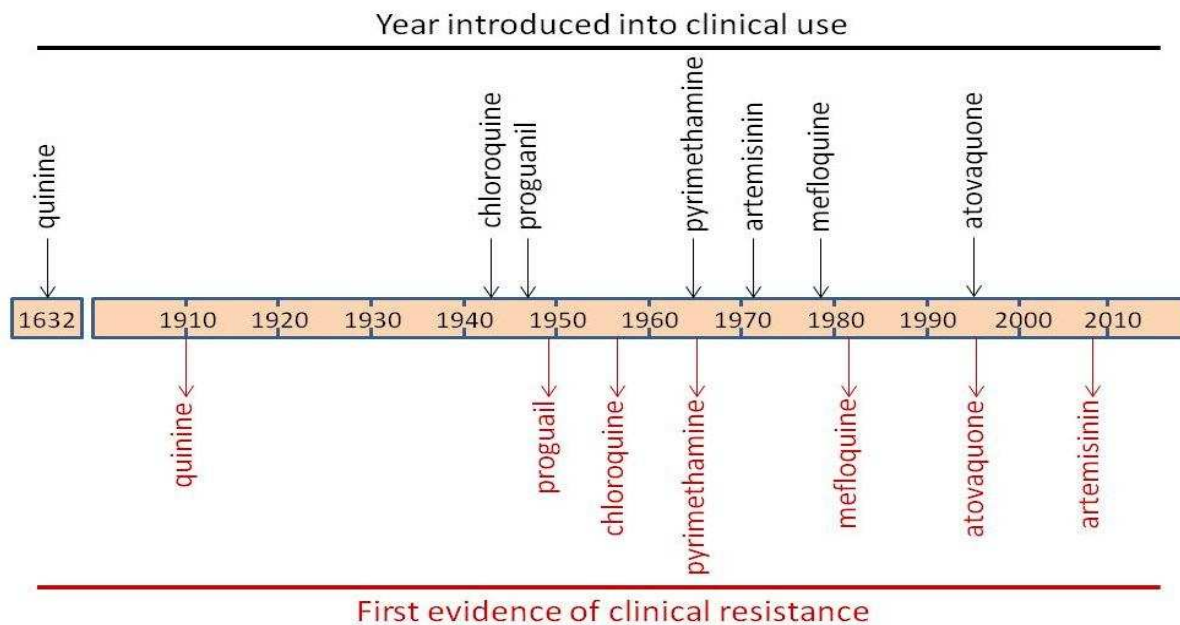
- Sin embargo el número de fárcamos es muy limitado
 - La última clase química que esta en uno clinico es atovaquona y eso ocurrió mas de 20 años atras
- Los tratamientos actuales estan perdiendo eficacia

El desarrollo de resistencias es la principal amenaza para los fármacos contra la malaria



- Se han detectado parásitos resistentes para todos los fármacos en uso

La resistencia a artemisininas está aumentando

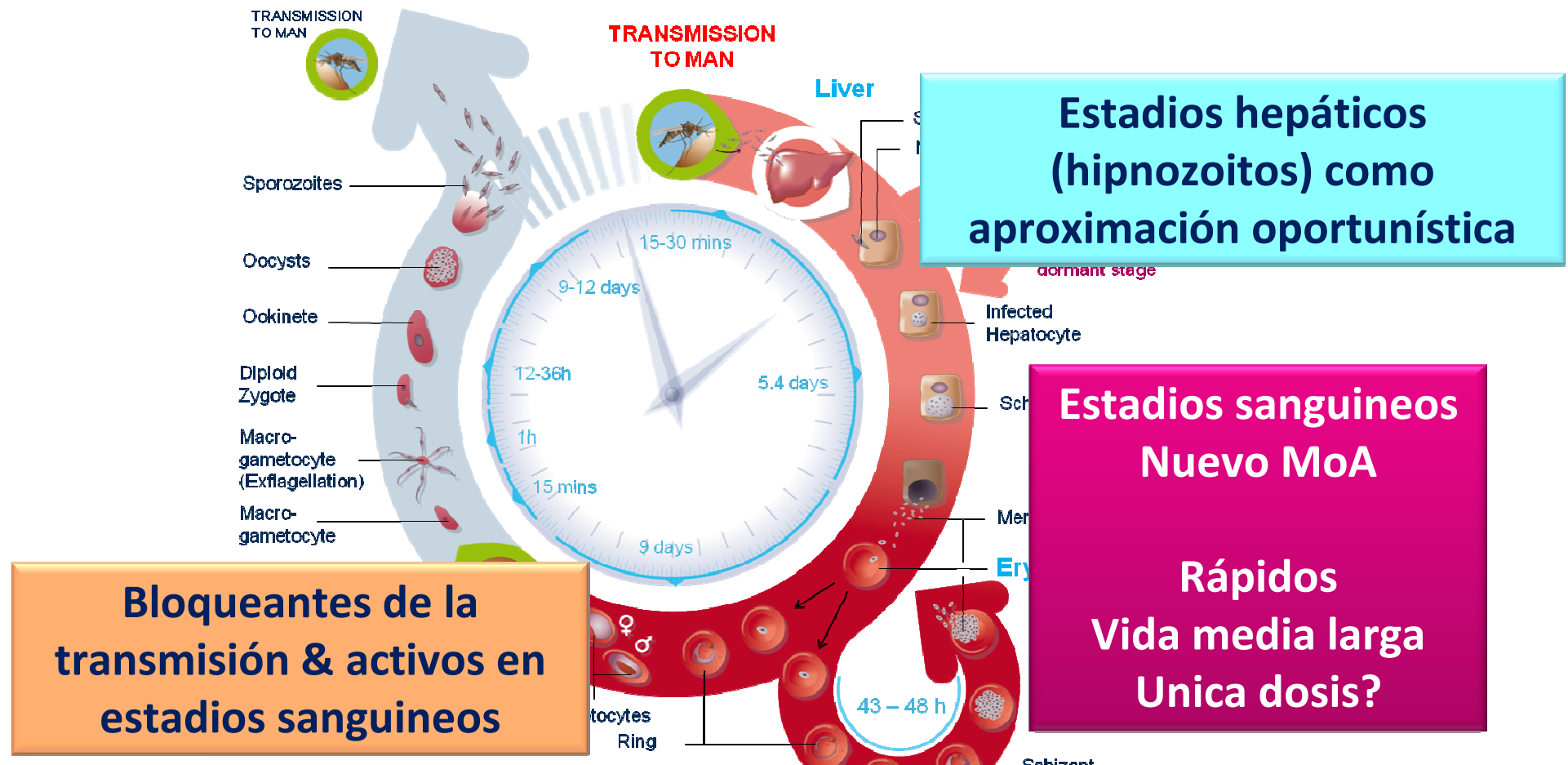


- Se necesitan urgentemente nuevos tratamientos antimaláricos con modos de acción novedosos.
 - Combinaciones basadas en nuevos MoA serán fundamentales para lograr el objetivo de erradicar la malaria.

Objetivos de la unidad de la malaria y prioridades estratégicas

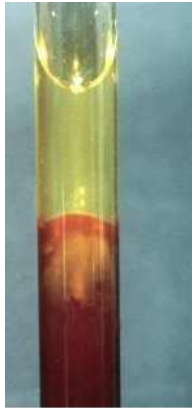


Producir la siguiente generación de fármacos antimaláricos para mejorar los tratamientos actuales



Nuevos MoA para evitar resistencias y permitir terapias de combinación

Algunos detalles del cultivo de *P. falciparum*



Eliminación de
glóbulos blancos,
obtención de los
globulos rojos

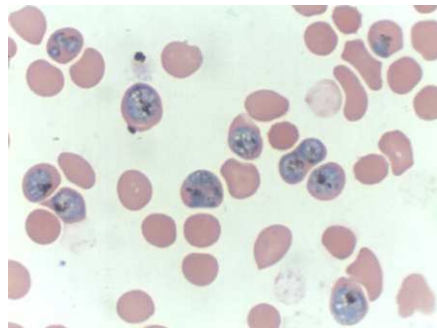
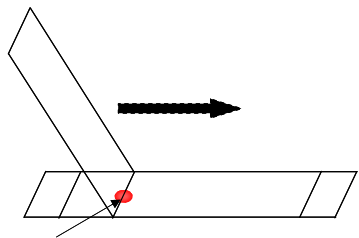


Medio de cultivo + suero
sintético + factores de
crecimiento



37°C

CO₂



Monitoreo mediante la
realización de frotis

Cambio de medio
periódicamente

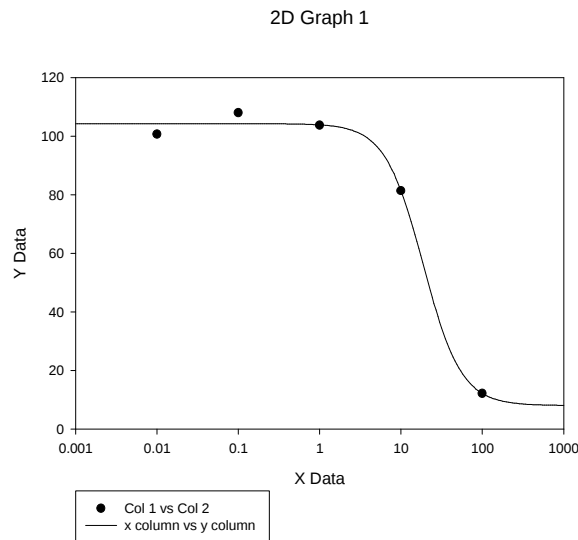
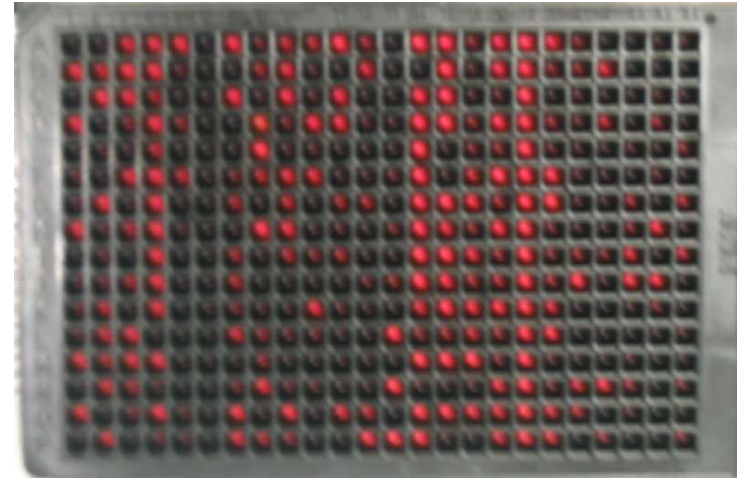


Ensayo de celula entera con *P. falciparum*



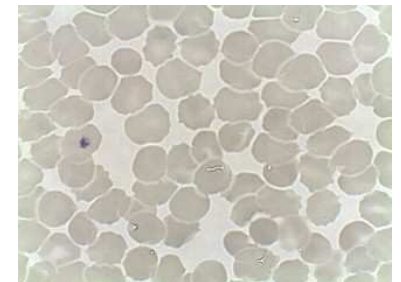
- Distintas concentraciones droga en el medio de cultivo
- Inoculación de la misma cantidad de parásito
- Pocillos sin droga como control de crecimiento

Incubación



Cuantificación del número de parásitos:

- Actividad enzimática
- Marcaje radiactivo



Resultados de nuestro “screening” en celula entera de *P. falciparum*



Se han probado 2M de compuestos de la colección corporativa de GSK

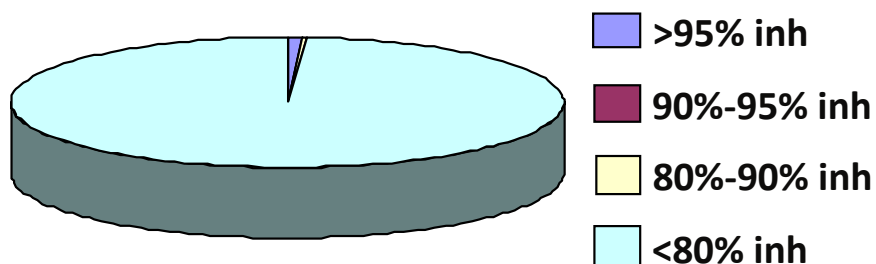
	Assayed	Lost	% Failure	Results
Assay points	2168832	2841	0.1	2165991
Plates	5648	6	0.1	5642
Compounds	1986056	2673	0.1	1983383

Z' average = 0.7

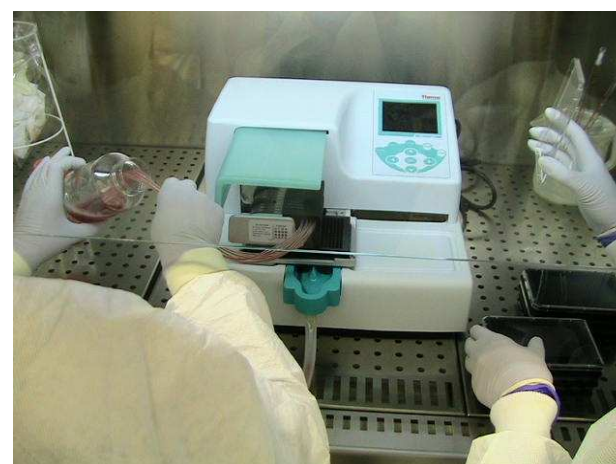


Se requieren laboratorios BSL3

Resultados del HTS con *P.falciparum*



13K hits confirmados(80% inh. @ 2uM): **TCAMS**



Automatización mínima

Toda la información del TCAMS se ha hecho pública para facilitar la investigación en malaria



Chemical genetics of *Plasmodium falciparum*

W. Armand Guiguemde¹, Anang A. Shelat¹, David Bouck¹, Sandra Duffy², Gregory J. Crowther³, Paul H. Davis⁴, David C. Smithson¹, Michele Connelly¹, Julie Clark¹, Fangyi Zhu¹, María B. Jiménez-Díaz⁵, María S. Martínez⁵, Emily B. Wilson⁶, Abhai K. Tripathi⁷, Jiri Gut⁸, Elizabeth R. Sharlow⁹, Ian Bathurst¹⁰, Farah El Mazouni¹¹, ve Castro¹⁴, Iñigo Angulo-Barturen⁵, Santiago Ferrer⁵, ohn S. Lazo⁹, David S. Roos⁴, Michael K. Riscoe¹³, n Voorhis³, Vicky M. Avery² & R. Kiplin Guy¹

ARTICLES

1 Thousands of chemical starting points for antimalarial lead identification

Francisco-Javier Gamo¹, Laura M. Sanz¹, Jaume Vidal¹, Cristina de Cozar¹, Emilio Alvarez¹, Jose-Luis Lavandera¹, Dana E. Vanderwall², Darren V. S. Green³, Vinod Kumar⁴, Samiul Hasan⁴, James R. Brown⁴, Catherine E. Peishoff⁵, Lon R. Cardon⁶ & Jose F. Garcia-Bustos¹

Malaria is a devastating infection caused by protozoa of the genus *Plasmodium*. Drug resistance is widespread, no new chemical class of antimalarials has been introduced into clinical practice since 1996 and there is a recent rise of parasite strains with reduced sensitivity to the newest drugs. We screened nearly 2 million compounds in GlaxoSmithKline's chemical library for inhibitors of *P. falciparum*, of which 13,533 were confirmed to inhibit parasite growth by at least 80% at 2 μ M concentration. More than 8,000 also showed potent activity against the multidrug resistant strain Dd2. Most (82%) compounds originate from internal com data suggest several novel mechanism: interaction related targets. Chemical st lead identification efforts and further re

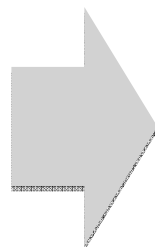
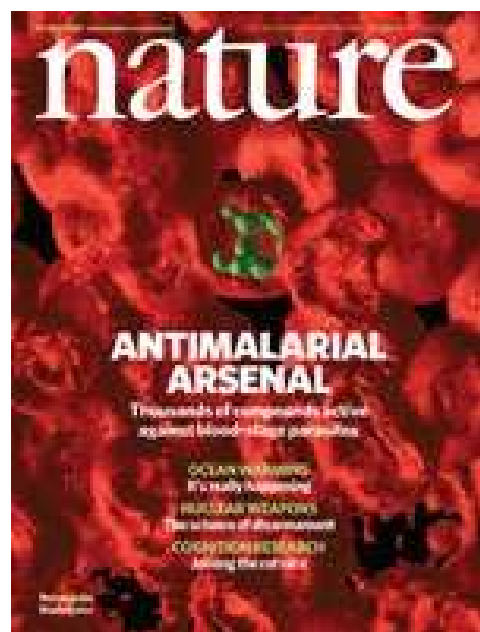
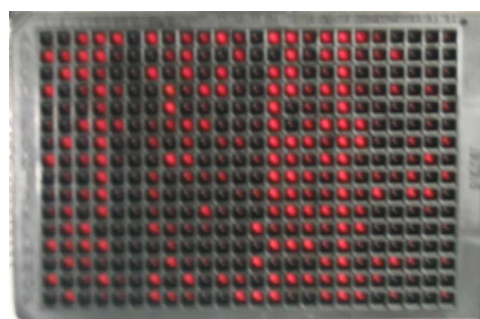
In silico activity profiling reveals the mechanism of action of antimalarials discovered in a high-throughput screen

David Plouffe*, Achim Brinker*, Case McNamara*, Kerstin Henson*, Nobutaka Kato*, Kelli Kuhe Francisco Adrián*, Jason T. Matzen*, Paul Anderson*, Tae-gyu Nam*, Nathanael S. Gray**, Arnal Jeff Janes*, S. Frank Yan*, Richard Trager*, Jeremy S. Caldwell*, Peter G. Schultz*¹⁵, Yingyao Zh and Elizabeth A. Winzeler*¹¹

onsible for 880,000 deaths per year worldwide. Vaccine most antimalarial drugs. To discover new antimalarial : approach to assay 309,474 chemicals. Here we disclose ch showed potent *in vitro* activity against drug-resistant *P. andidates*. A reverse chemical genetic study identified 19 long 61 malarial protei ii and mammalian cell li ayed efficacy in a murir sccovery.



No solo la información sino también muestras de los compuestos se estan compartiendo a nivel mundial



El gran desafío de los ensayos de célula entera es como identificar las muestras mas prometedoras



"TCAMS"
ca. 13.5K cmps

- Miles de moléculas potentes disponibles actualmente



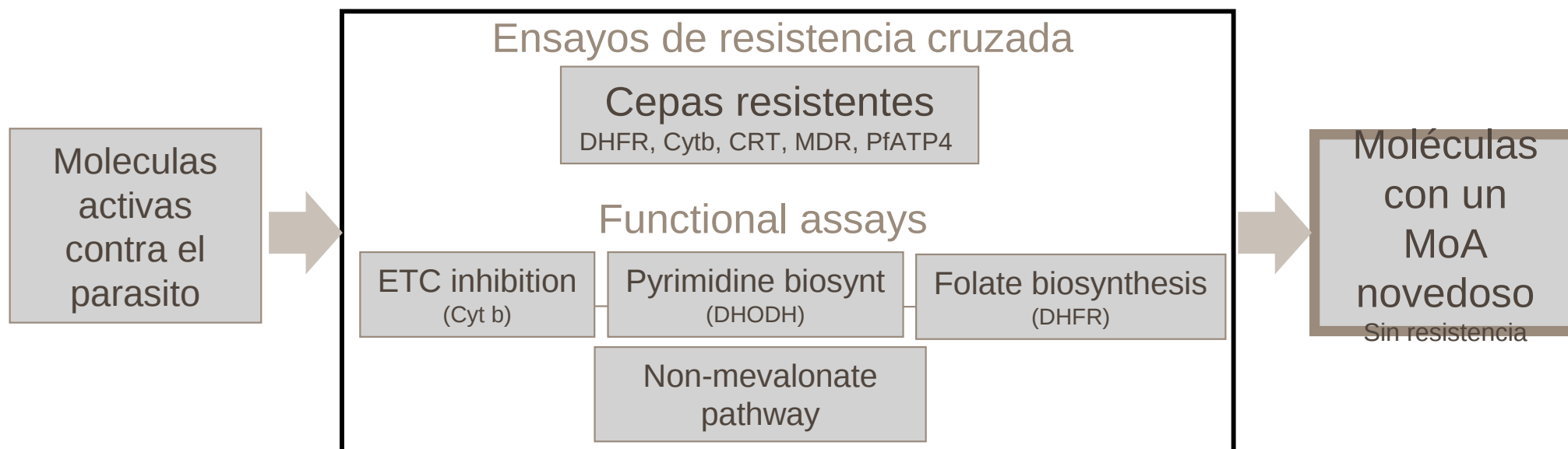
- El desafío actual es COMO seleccionar las mejores moléculas y CUAL debe ser el perfil de esas moléculas

Identificando moléculas con un nuevo MoA

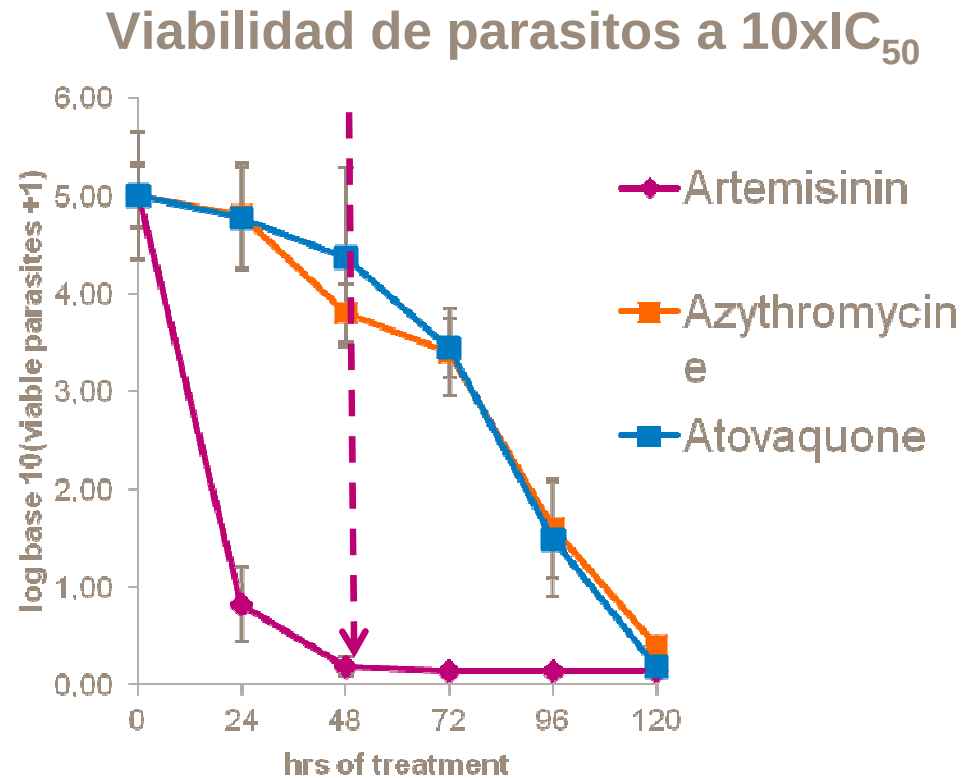
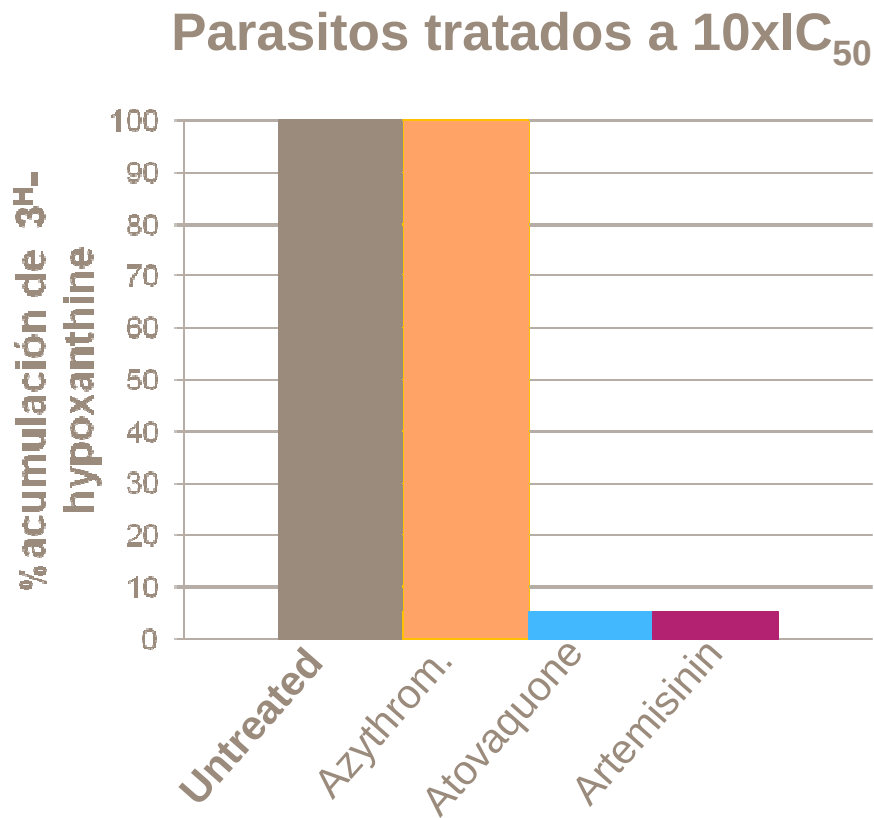


....descartando MoA conocidos

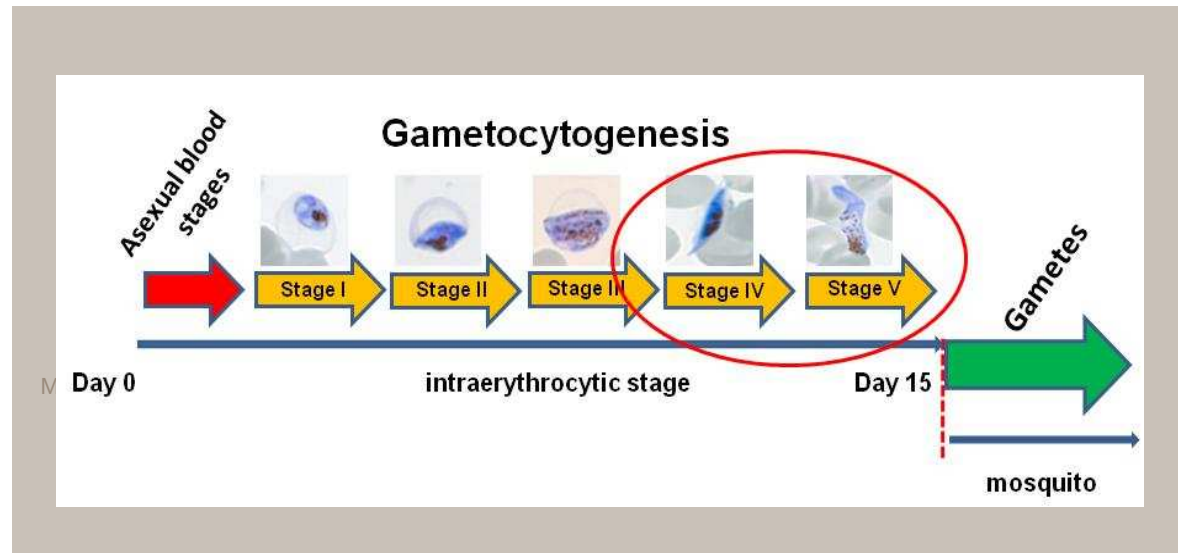
- Los positivos del ensayo en celula entera se analizan para identificar compuestos que ya tienen un modo de acción conocido.



Curvas de muerte para priorizar compuestos con un modo de acción rápido

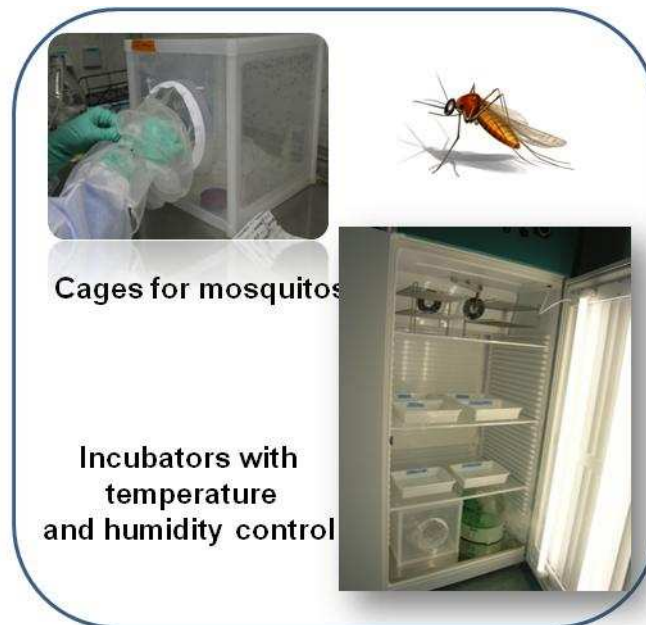
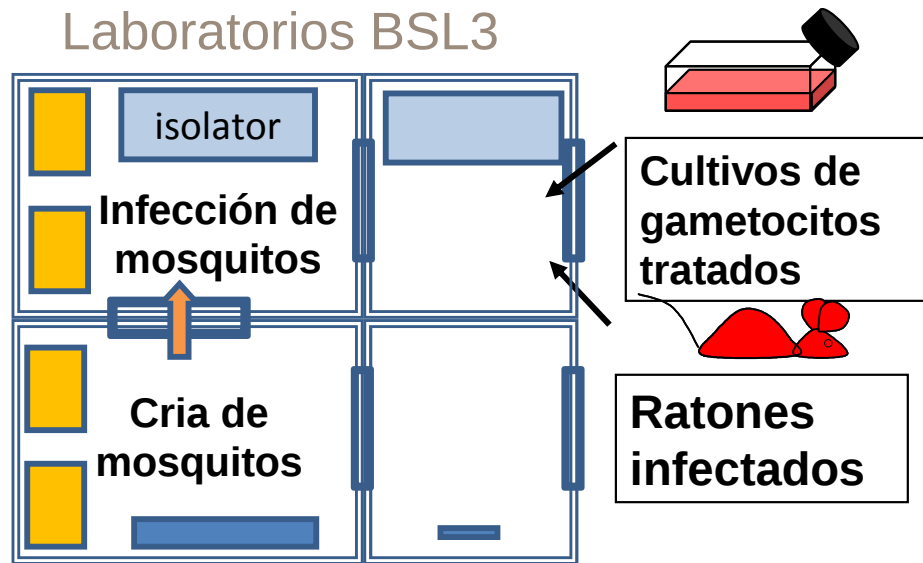


- Inhibición del metabolismo no es indicativo de muerte celular



- Compuestos con actividad contra las formas asexuales y sexuales simultáneamente son nuestro primer objetivo
 - ...gametocitos maduros son los agentes que permiten la transmisión
- Existen múltiples ensayos in vitro para perseguir este fin
 - ...ATP intracelular como medida de viabilidad
 - ...Ensayos funcionales basados en la formación del gameto en formato de alta densidad

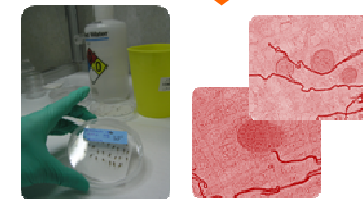
Insectario funcional y operativo en el DDW



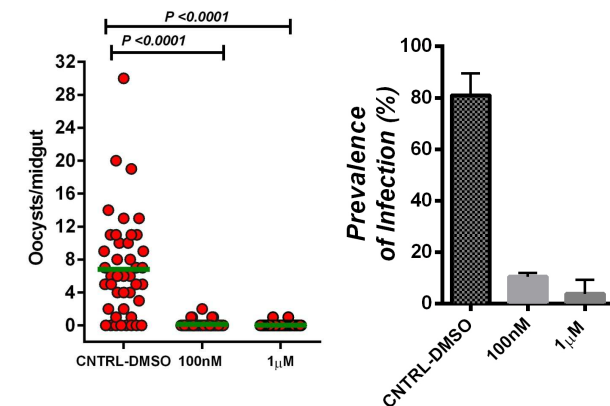
SMFA



Mosquitos alimentados con sangre infectada
Infección de *A. stephensi*

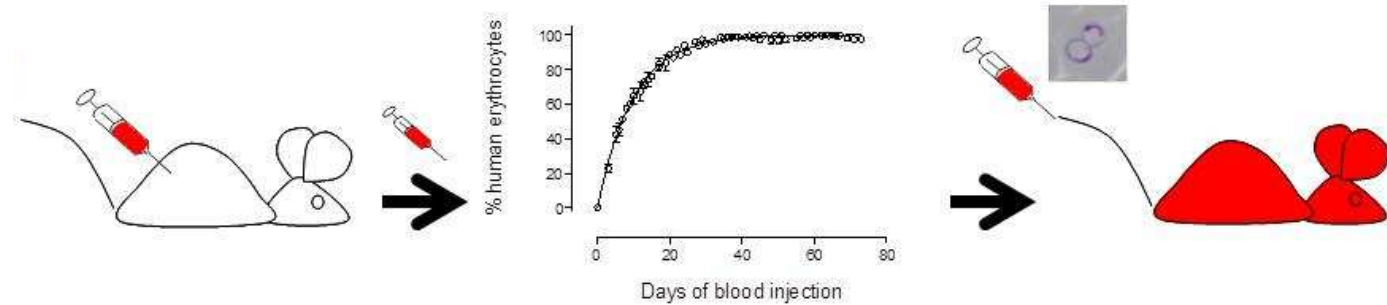
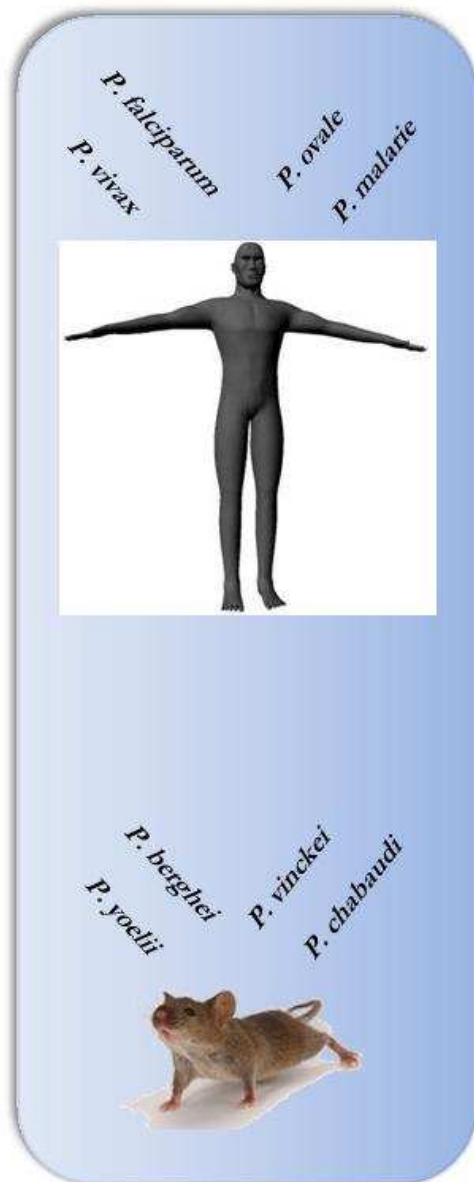


Decapitation, dissection
And counting of oocysts

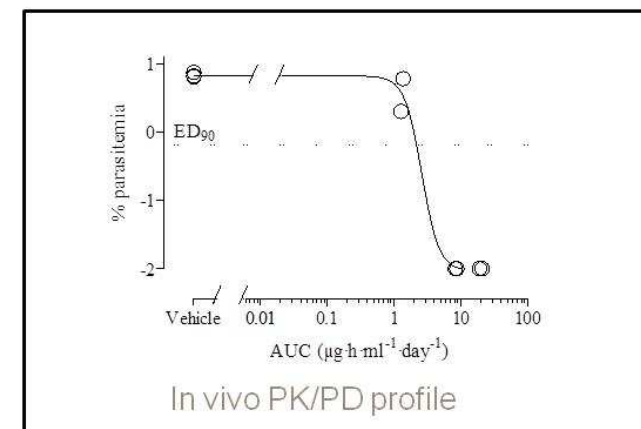
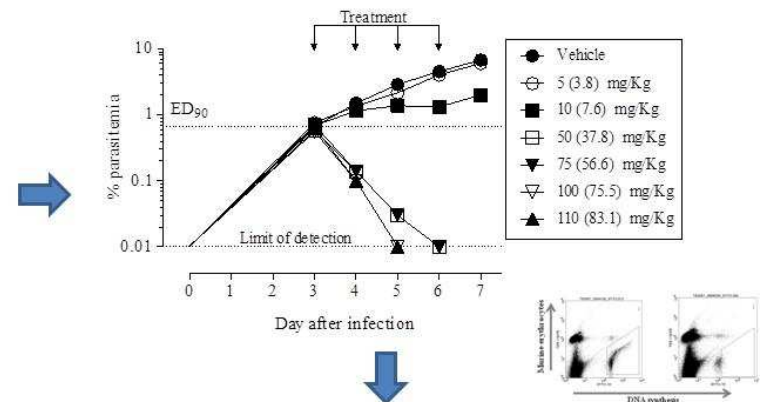
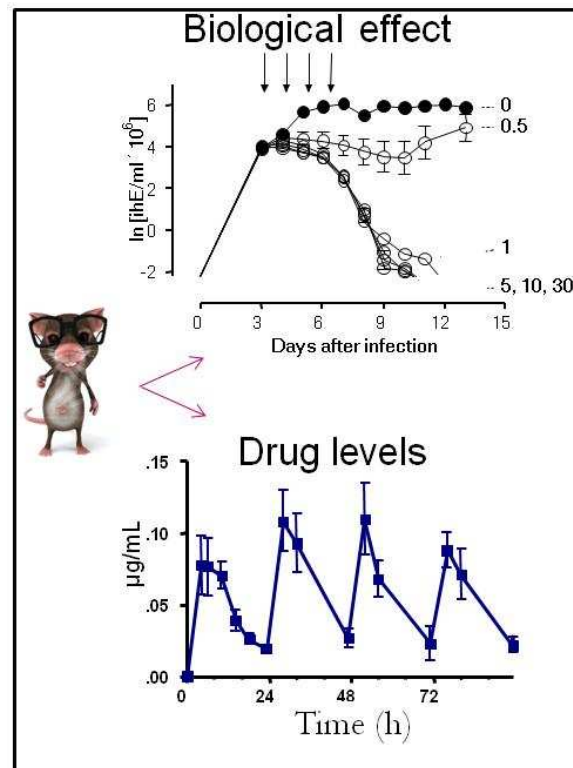


P. falciparum murine malaria model

A translational approach for antimalarial drug discovery

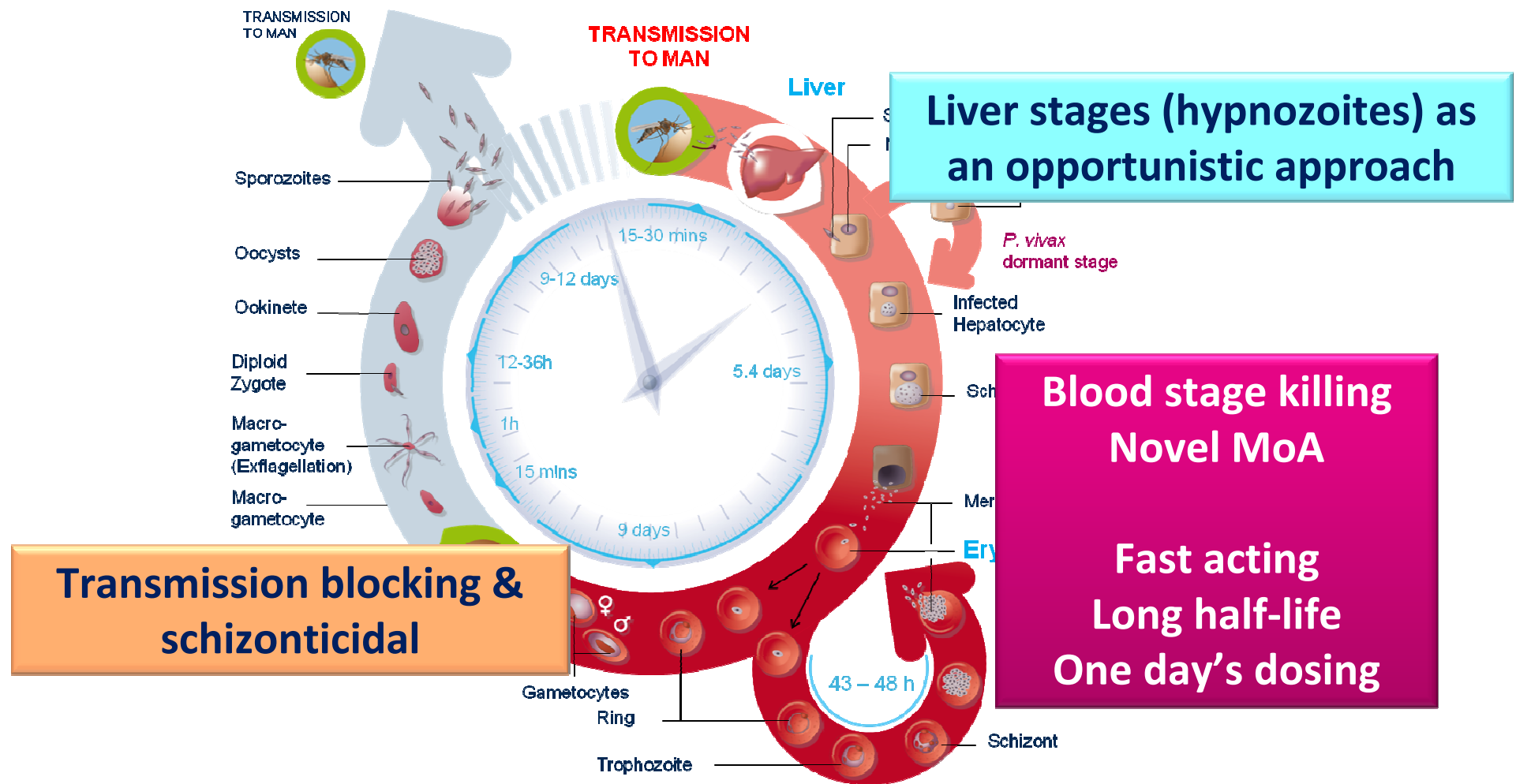


Integration of PK and PD



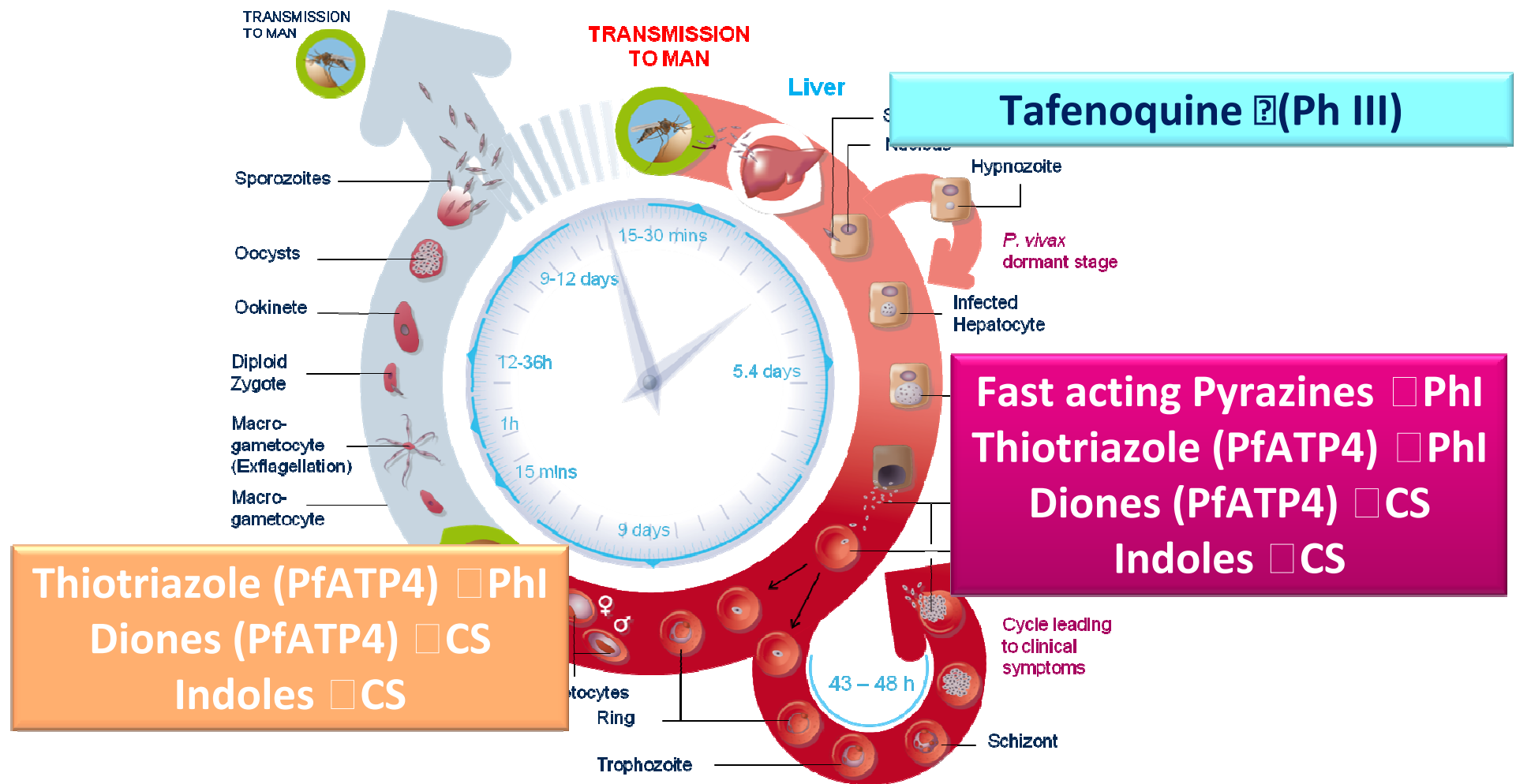
Malaria Discovery Performance Unit (DPU)

Prioridades estratégicas



Malaria Discovery Performance Unit (DPU)

La estrategia funciona!!!





Thank you