

Abstract

Project code : RSA5700068
Project Title : Systematic Analysis of Drugs, Clinical Candidates and Development Compounds: Understanding the Causes of Drug Attrition and Derivation of Improved Guidelines for Use in Pre-clinical Development
Investigator : Dr. Matthew Paul Gleeson Kasetsart University
E-mail Address : paul.gleeson@ku.ac.th
Project period : June 2014 –June 2017

Compounds developed in early drug discovery have a failure rate of over 90% and this has led to an increased focus on the elements involved in the drug discovery process. The goal of project being undertaken was to explore the experimental physical and biological properties of drug molecules using computational and experimental methods. Our interest was in trying to understand more clearly which of the multiple properties that drugs hunters should focus on out of the many types of target affinities and Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET) parameters. This is because many of the parameters are inter-correlated, making their simultaneous optimization a challenge.

We have approached this problem in 3 ways. Firstly, we have used cheminformatics methods to extract and analyze huge amounts of chemical and biological data of drugs with a view to understanding their “drug-like” features, beyond simple physical properties such as those defined by Lipinski et al. From this it is clear that target potency must be achieved without causing a dramatic increases in molecular weight or lipophilicity. For this to happen, researchers must be able to design molecules with increased potency for a receptor without resorting to substituents that non-specific binding. To this end we investigated a number of important drug targets to discover how highly accurate QM/MM methods could be used to rationalize target-ligand interactions with a view to maximizing specific ligand binding. Finally, we undertook experimental analyzes of protein-kinase inhibitors to treat lung cancer and malaria. Here we focused on producing ligand efficient, drug-like molecules which balance target activity and physical properties.

The project has facilitated the publication of 2 book chapters and 6 research publications on closing. It is expected that an additional 2-3 publications will result in the coming year.

Keywords: attrition, cheminformatics, simulations, MD, QM/MM. malaria, cancer, synthesis

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RSA5700068
ชื่อโครงการ : การวิเคราะห์และพัฒนาสารประกอบของยาอย่างเป็นระบบ: เข้าใจสาเหตุของการ
ถดถอยของยาและที่มาของแนวทางสำหรับใช้พัฒนาในห้องปฏิบัติการ
ชื่อนักวิจัย : ดร. แมทธิว พอล กลีสัน มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
E-mail Address : paul.gleeson@ku.ac.th
ระยะเวลาโครงการ : มิถุนายน 2554 – มิถุนายน 2557

สารประกอบที่มีการพัฒนาขึ้นมาในการค้นพบตัวยาคแรก ๆ มีอัตราการล้มเหลวมากกว่า 90% และนำไปสู่การมุ่งไปยังสารที่เกี่ยวข้องในกระบวนการค้นพบตัวยา เป้าหมายของโครงการคือศึกษาสมบัติทางกายภาพ และทางชีวภาพของโมเลกุลยาโดยใช้ระเบียบวิธีการคำนวณและวิธีการทดลอง โดยจะเน้นไปในทางที่จะพยายามเข้าใจถึงสมบัติต่าง ๆ ว่ากลุ่มที่สังเคราะห์ยาควรจะเน้นไปที่ชนิดของความสามารถในการจับ (target affinities) และ ตัวแปร Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET) ให้ชัดเจนมากขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากตัวแปรจำนวนมากจะสัมพันธ์ซึ่งกันและกันจะส่งผลให้ท้าทายในการเพิ่มประสิทธิภาพพร้อมกัน

การศึกษาของปัญหานี้มี 3 วิธี วิธีแรก ได้ใช้วิธีเคมีสารสนเทศ ในการดึงข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูลทางเคมีและทางชีวภาพของยาจำนวนมาก โดยอาศัยคุณลักษณะคล้ายยา (drug-like) นอกเหนือจากสมบัติทางกายภาพอย่างง่าย ดังที่ได้นิยามไว้โดย Lipinski และคณะ จากจุดนี้จะเห็นได้ชัดว่าความแรง (target potency) ที่ได้ไม่ต้องเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลหรือ ความสามารถในการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (lipophilicity) อย่างมาก สำหรับการจะทำให้เกิดขึ้นได้นั้น นักวิจัยต้องสามารถออกแบบโมเลกุลที่มีความแรงเพิ่มขึ้นสำหรับ receptor โดยไม่ต้องเปลี่ยนหมู่แทนที่ที่ไม่เกิดพันธะเฉพาะ ก่อนจะสิ้นสุดเราได้ศึกษาจำนวนของ target ยาที่สำคัญจำนวนมาก เพื่อจะหาว่าระเบียบวิธี QM/MM มีความถูกต้องสูงพอที่จะใช้วิเคราะห์อันตรกิริยาระหว่าง target-ligand ในแง่ที่จะจำเพาะ ligand binding สูงสุด และในขั้นสุดท้าย เราได้ทำการวิเคราะห์ด้วยการทดลองของตัวยับยั้ง protein-kinase ในการรักษามะเร็งปอดและมาเลเรีย ในที่นี้เราเน้นในการสร้างประสิทธิภาพของลิแกนด์ โมเลกุลที่คล้ายยา ซึ่งจะสมดุลความว่องไวของ target และสมบัติทางกายภาพ

โครงการวิจัยนี้ได้สร้างผลงานตีพิมพ์เป็นบทหนึ่งในหนังสือ จำนวน 2 เล่ม และมีผลงานตีพิมพ์ในวารสารระดับนา ๆ ชาติ 6 เรื่อง สำหรับปิดโครงการ และคาดว่าจะสามารถตีพิมพ์ผลงานต่อเนื่องได้อีก 2-3 เรื่องในปีต่อไป

Keywords: attrition, cheminformatics, simulations, MD, QM/MM. malaria, cancer, synthesis