

Descoberta de novos anti- fúngicos



FABIO TAMAKI

DRUG DISCOVERY UNIT - DUNDEE

CELL PRESS

iScience

A Cell Press
journal

Disclaimer

- Enzimologista – DDU–Dundee
 - Especialidade: tuberculose – **Nao sou micologista!**
 - Prof. Manu de Rycker: envolvido no desenvolvimento de antifungicos
 - <https://www.dundee.ac.uk/people/manu-de-rycker>
 - Nao trabalho diretamente para ele
 - Editor da *iScience* – Cell Press
 - Estou de férias com a familia no Brasil
 - Meu portugues em Ciencia está cada vez pior
-

Tópicos

- Propriedades de potenciais novos medicamentos
 - Atividade biológica e Modo de ação
 - Farmacocinética / farmacodinâmica
 - Toxicidade
- Abordagens para descobrir novos medicamentos
 - Varredura de bibliotecas (High-throughput Screening; HTS)
 - Reposicionamento
- Antifúngicos clínicos: exemplos

Tópicos

- Propriedades de potenciais novos medicamentos
 - Atividade biológica e Modo de ação
 - Farmacocinética / farmacodinâmica
 - Toxicidade
- Abordagens para descobrir novos medicamentos
 - Varredura de bibliotecas (High-throughput Screening; HTS)
 - Reposicionamento
- Antifúngicos clínicos: exemplos

Propriedades de potenciais novos medicamentos

Atividade Biológica

- É a principal propriedade no desenvolvimento de um novo fármaco bioativo
- Para um composto ser um potencial fármaco, deve existir correlação entre **Engajamento ao alvo** e **Efeito fisiológico / biológico**
 - Ensaio bioquímicos / biofísicos são importantes, mas não suficientes
 - Todo ensaio é propenso a interferências!
 - Confirmação ortogonal não é essencial, mas é um bom reforço de engajamento ao alvo
 - Pode existir correlação entre atividade biológica e um alvo diferente do estudado (off-target)
 - Estudos de **MODO DE AÇÃO** são fundamentais

Atividade biológica de um composto é sua propriedade essencial

Propriedades de potenciais novos medicamentos

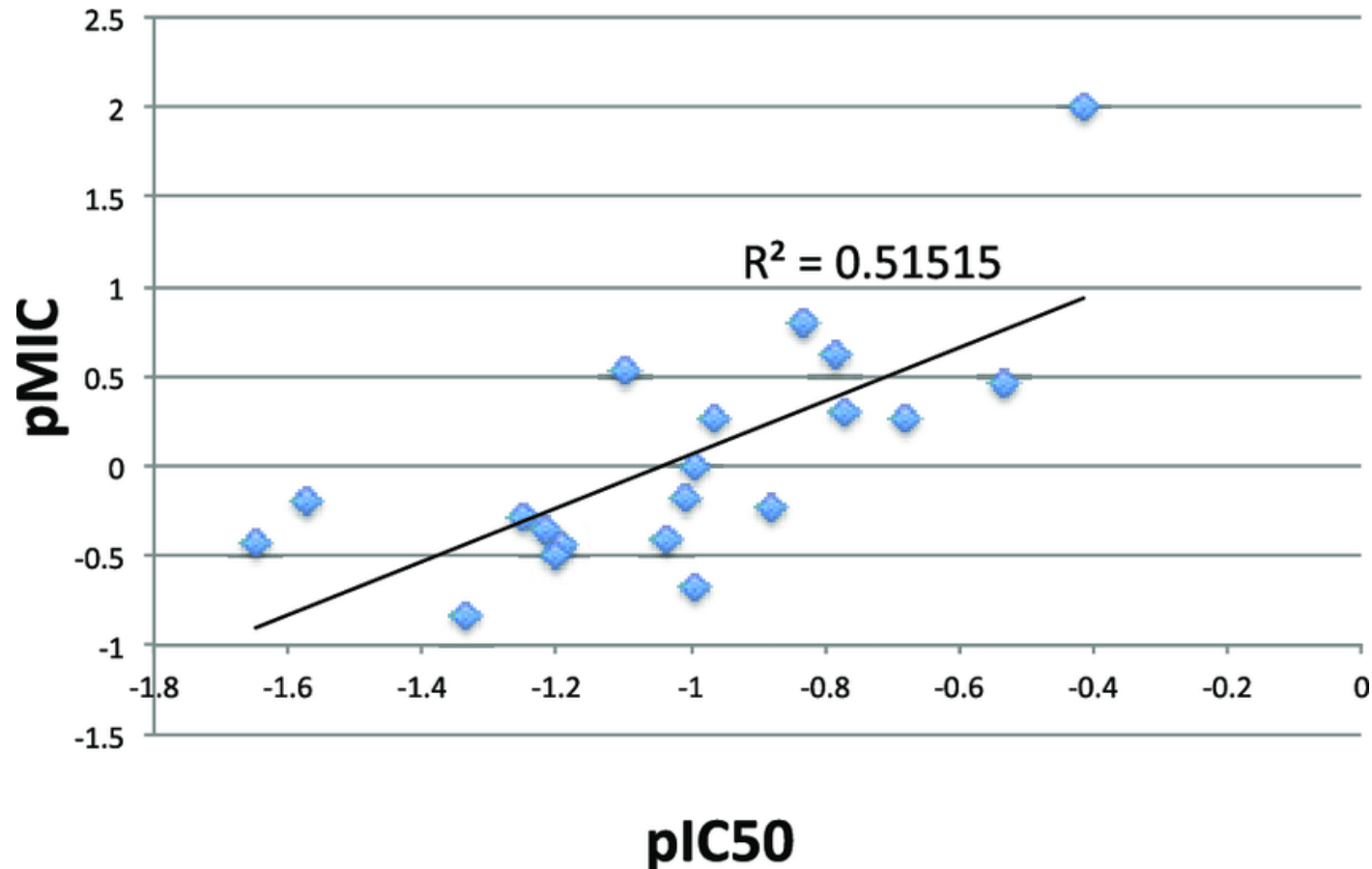
Modo de Acao (MoA)

- Entendimento mecanístico de um composto é muito importante (mas nao essencial)
 - Como a droga realiza seu efeito terapeutico e suas potenciais consequencias
 - Validacao de alvos abre muitas oportunidades em descoberta de novos fármacos
 - *Chemical tools*: compostos que nao sao clínicos, mas sao fundamentais para entendimento terapeutico
- MoA: Algumas abordagens de estudo
 - Proteomica química: Pull down e Thermal Proteomic Profiling (TPP)
 - Genética: essencialidade (knockout) e vulnerabilidade (expressao condicional) de genes
 - Mudancas no Efeito biológico quando alvo é expreso condicionalmente
 - Ensaio bioquímicos contra alvos específicos
 - Mutantes resistentes a droga e suplementacao / delecao de nutrientes

MoA: muito importante para desenvolvimento de novos fármacos

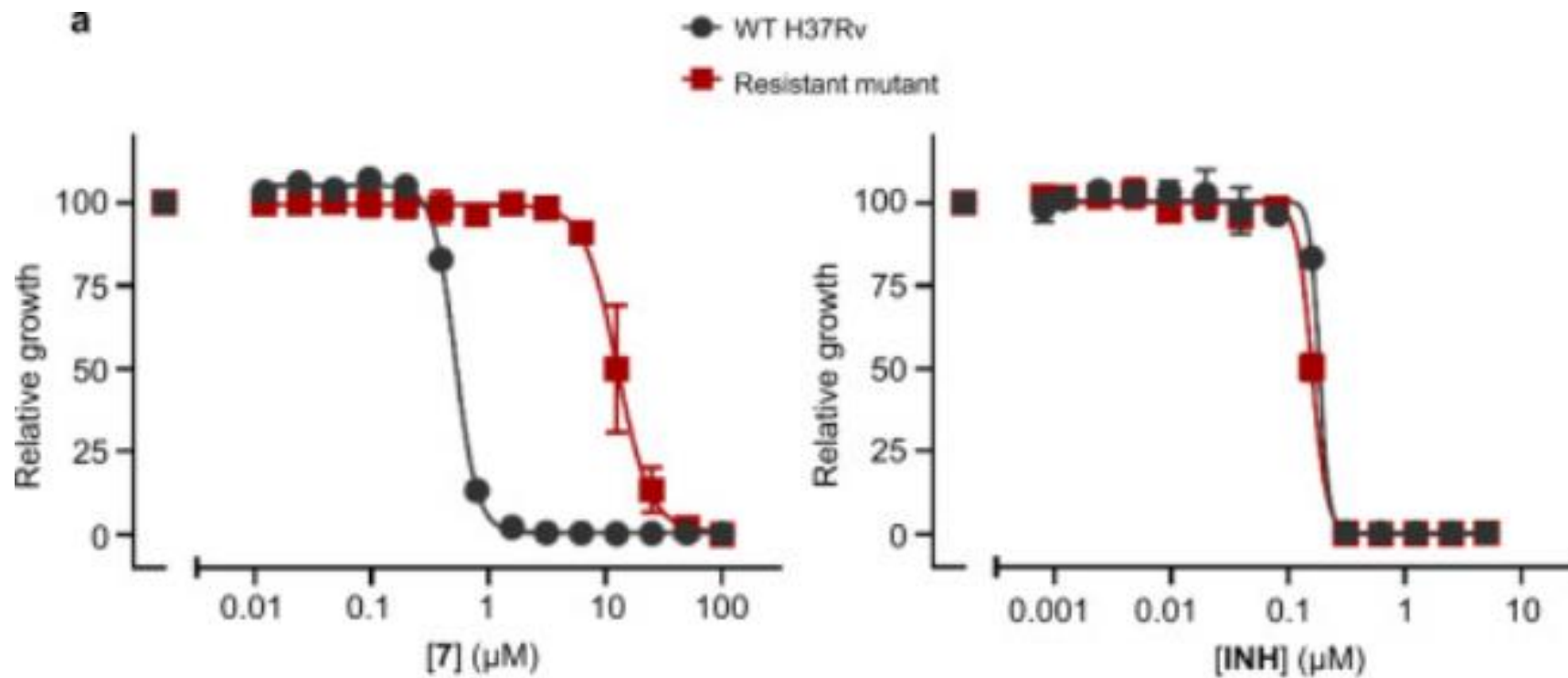
Propriedades de potenciais novos medicamentos

Atividade Biológica e Modo de Acao (MoA) - Exemplos



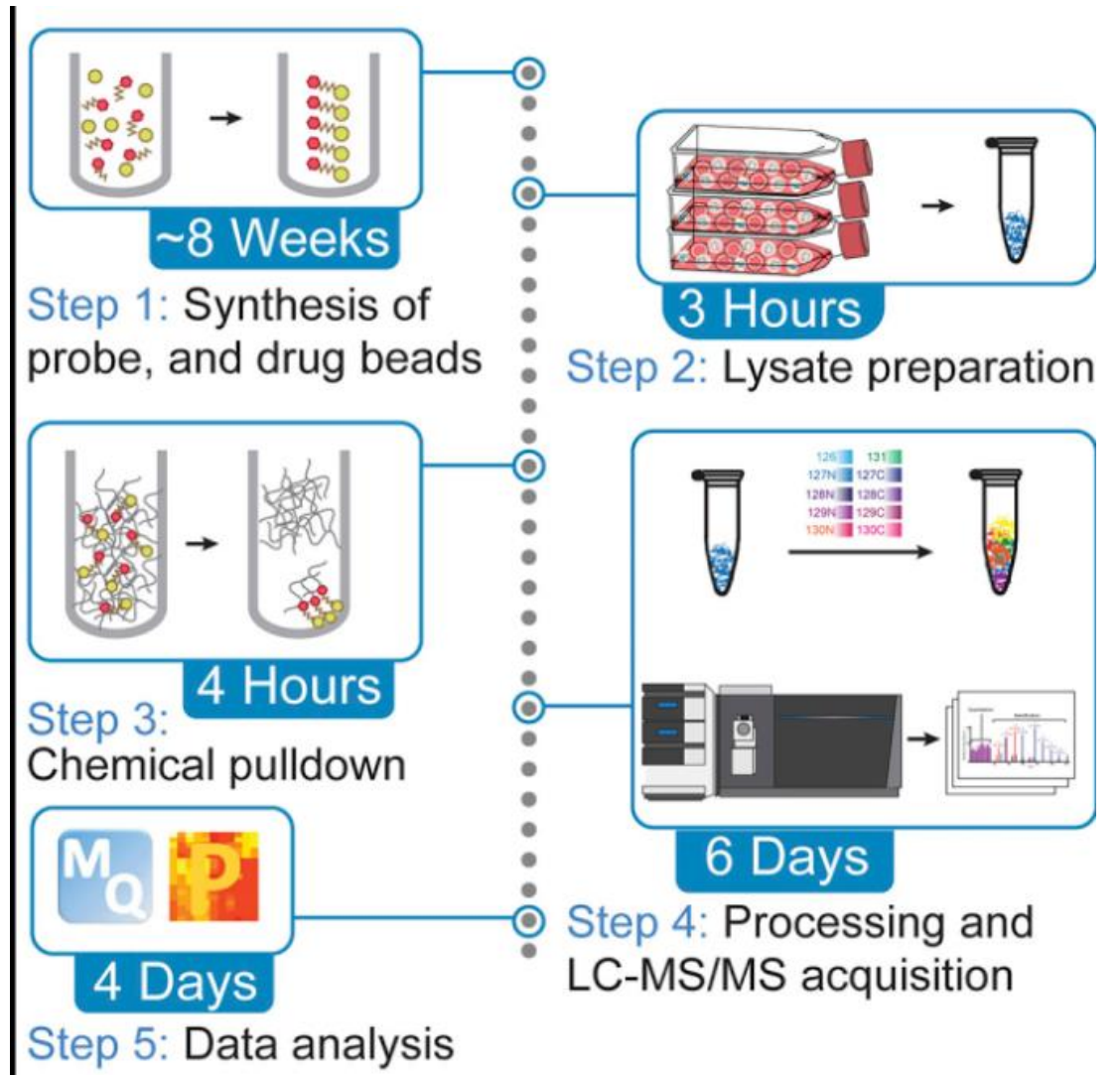
Propriedades de potenciais novos medicamentos

Atividade Biológica e Modo de Acao (MoA) – Mutantes resistentes



Propriedades de potenciais novos medicamentos

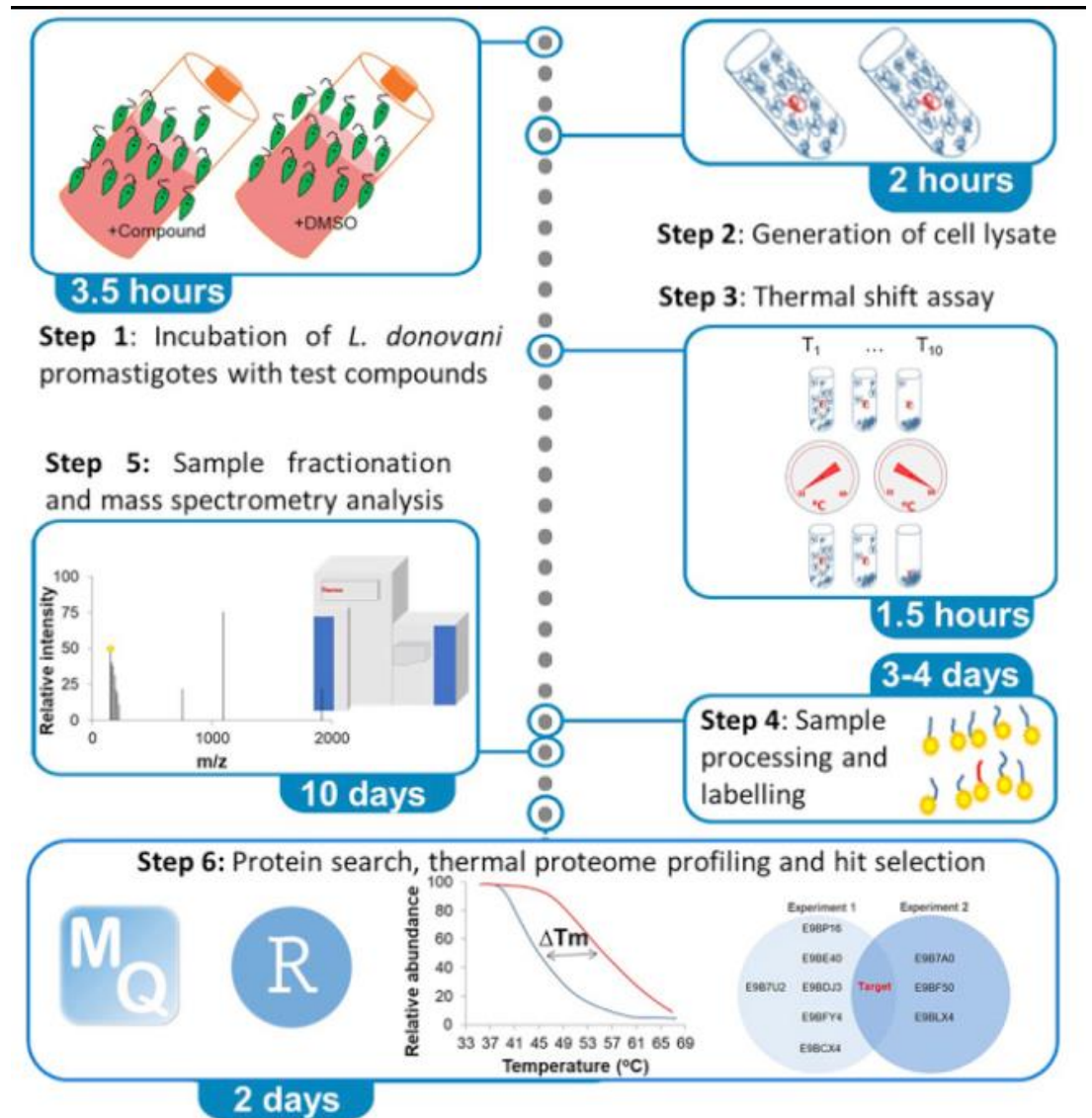
Estudos de Modo de Acao (MoA) - Pulldown



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609153/>

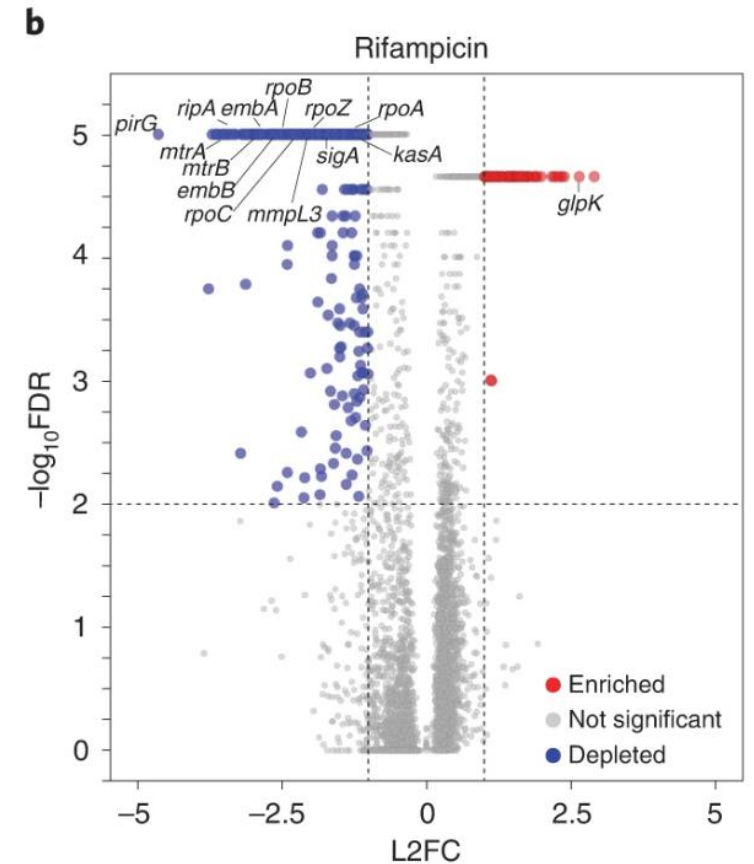
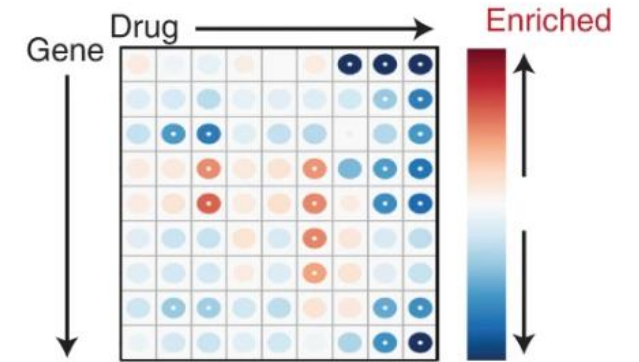
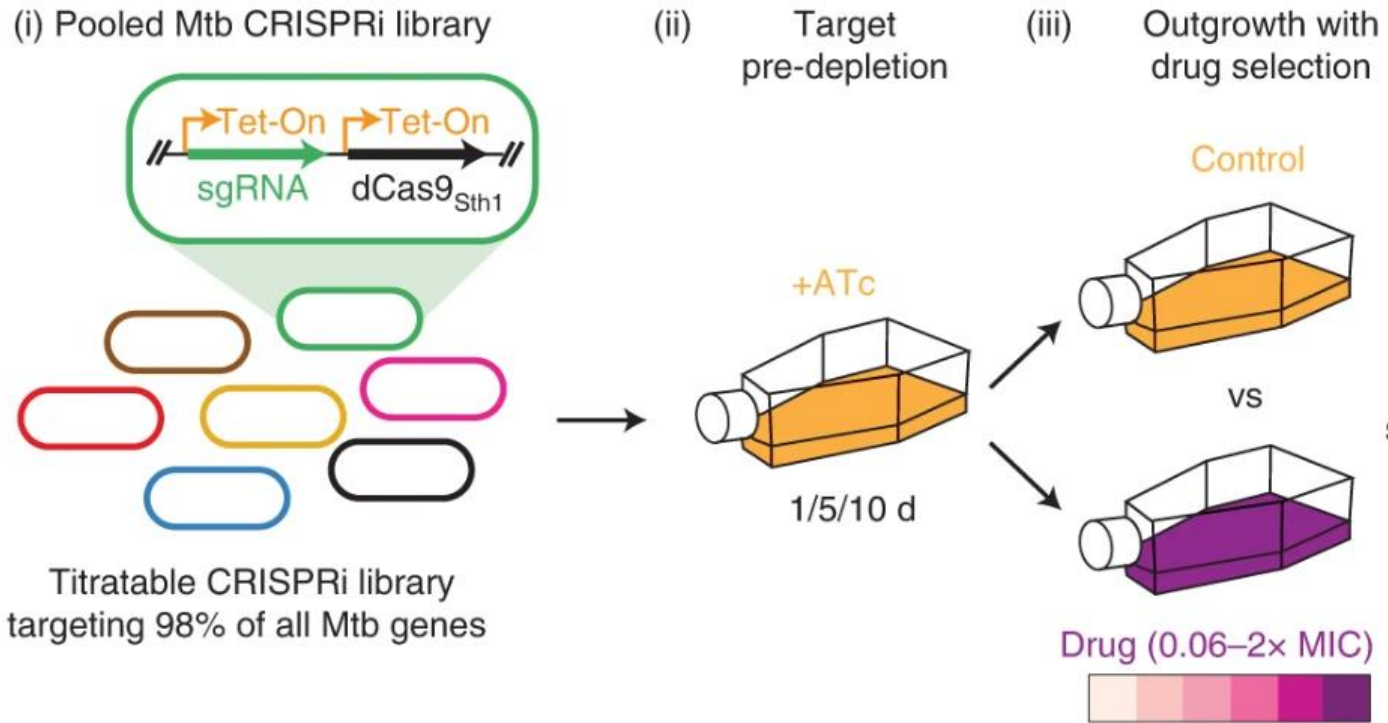
Propriedades de potenciais novos medicamentos

Estudos de Modo de Acao (MoA) - TPP



Propriedades de potenciais novos medicamentos

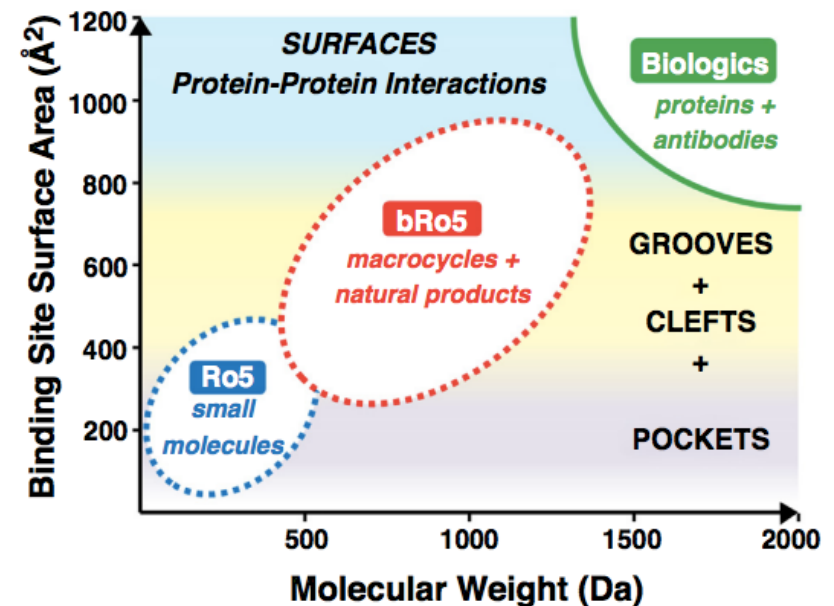
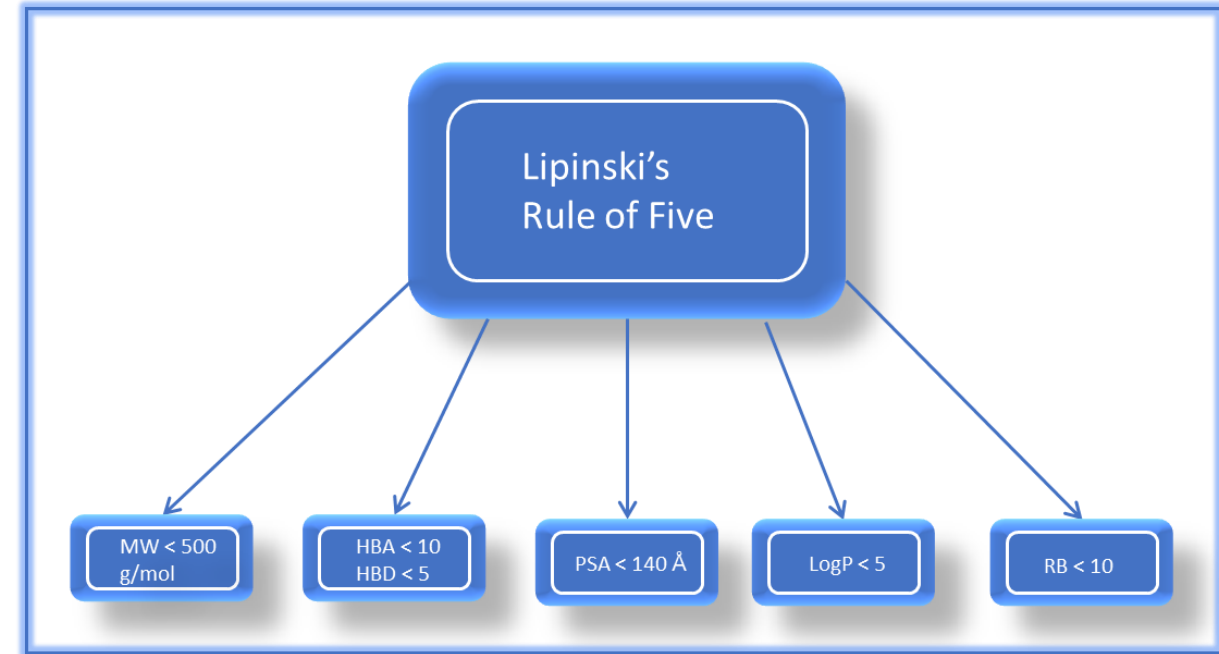
Estudos de Modo de Acao (MoA) – Genetica: CRISPRi



Propriedades de potenciais novos medicamentos

Farmacocinética / Farmacodinâmica (PKPD)

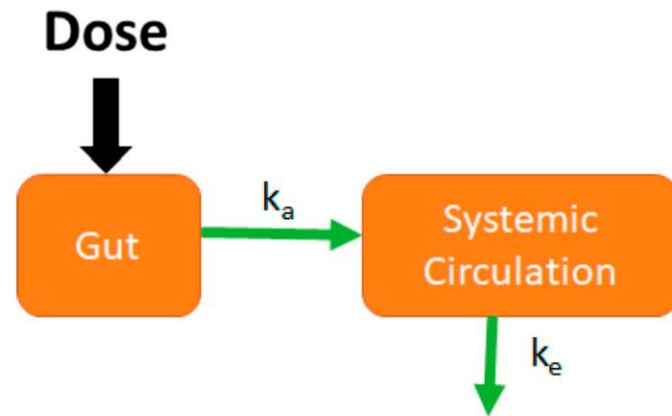
- PKPD estuda as chances de um composto chegar ao seu alvo no corpo
- Propriedades químicas de uma droga ditam seu comportamento
 - Balanço multifatorial difícil
- PKPD Determina a forma de administração de um medicamento
- Regra dos 5 de Lipinski: pequenas moléculas



Propriedades de potenciais novos medicamentos

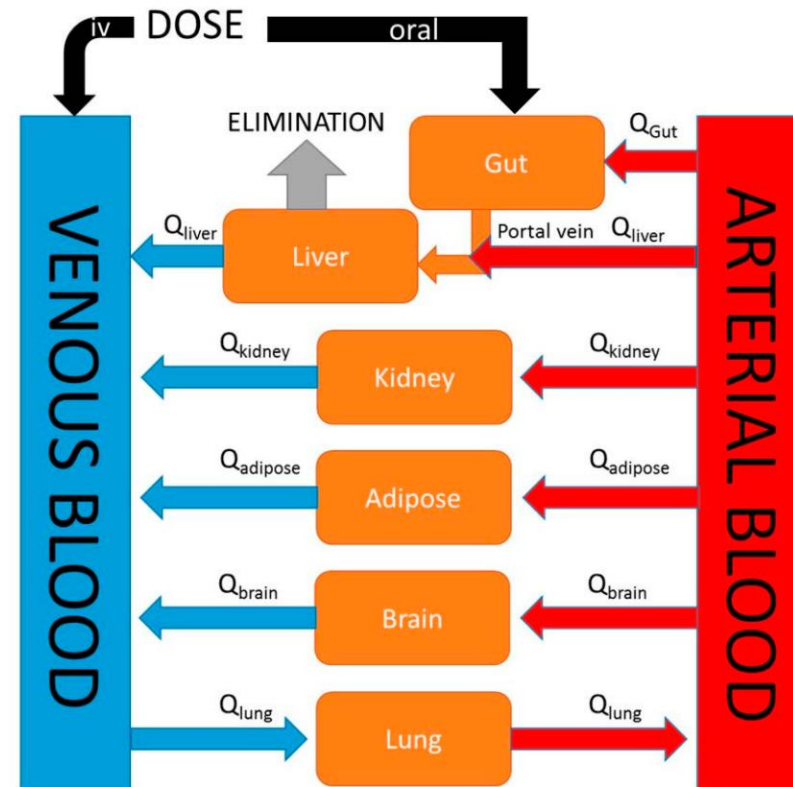
Farmacocinética / Farmacodinâmica (PKPD)

- Modelo de Absorcao, Eliminacao e Distribuicao de drogas



<https://www.mdpi.com/1999-4923/9/4/41>

(A)



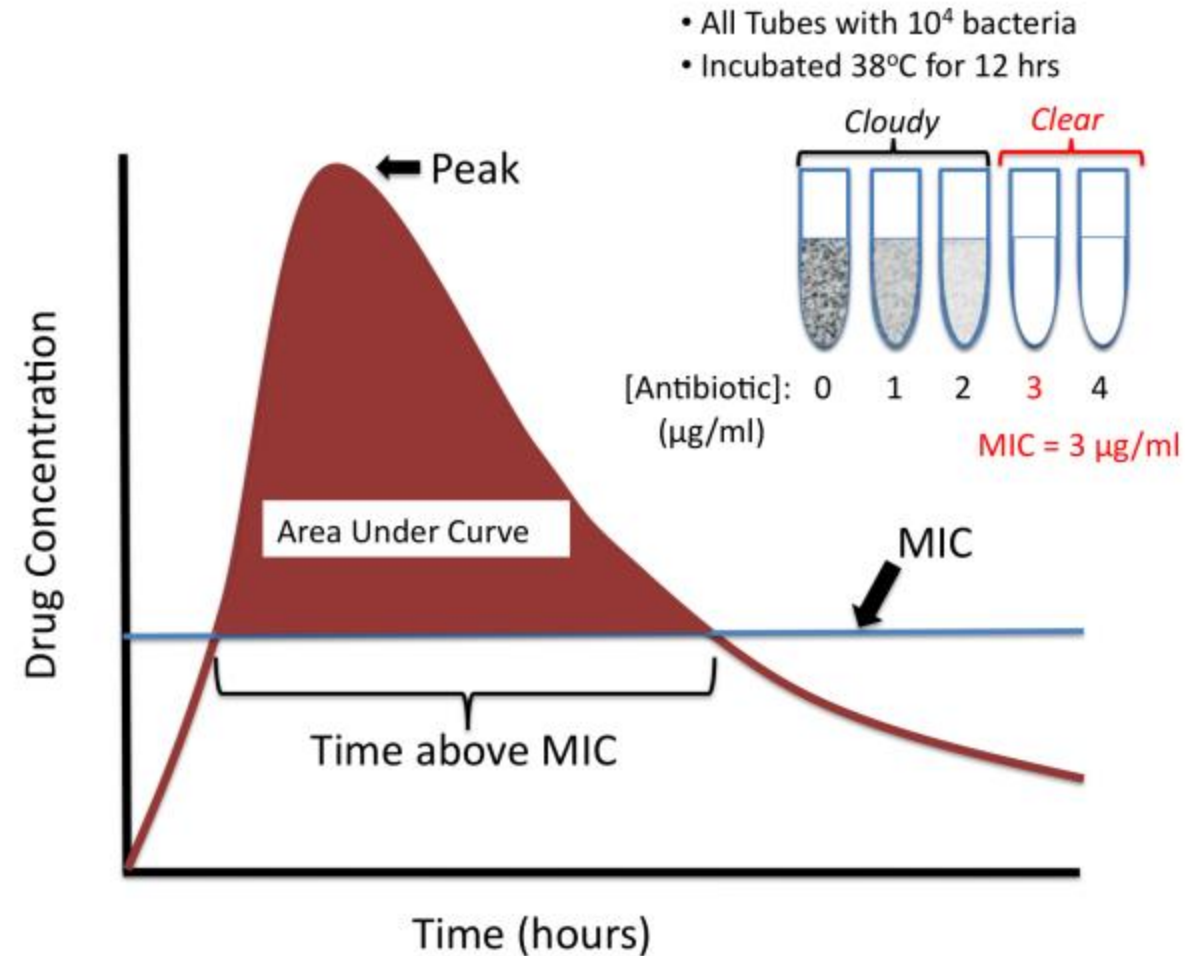
(B)

Propriedades de potenciais novos medicamentos

Farmacocinética / Farmacodinâmica (PKPD) para anti-infecciosos

- 2 mecanismos importantes:
 - Tempo acima de MIC
 - Cmax

Parametros PKPD podem prever exposicao da droga no organismo



https://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/time-concentration-dependent_killing

Propriedades de potenciais novos medicamentos

Toxicidade

- Causas de Toxicidade
 - PAINS / MoA citotóxico
 - Modelo HepG2
 - Homologia de alvo entre patógeno e humano
 - Alvos secundários
 - Bioacumulacao
- Janela / Indice de seguranca
 - Relacao entre potencia de um composto com seu alvo principal e seu alvo indesejado

Tópicos

- Propriedades de potenciais novos medicamentos
 - Atividade biológica e Modo de ação
 - Farmacocinética / farmacodinâmica
 - Toxicidade
- Abordagens para descobrir novos medicamentos
 - Varredura de bibliotecas (High-throughput Screening; HTS)
 - Reposicionamento
- Antifúngicos clínicos: exemplos

Abordagens para descobrir novos medicamentos

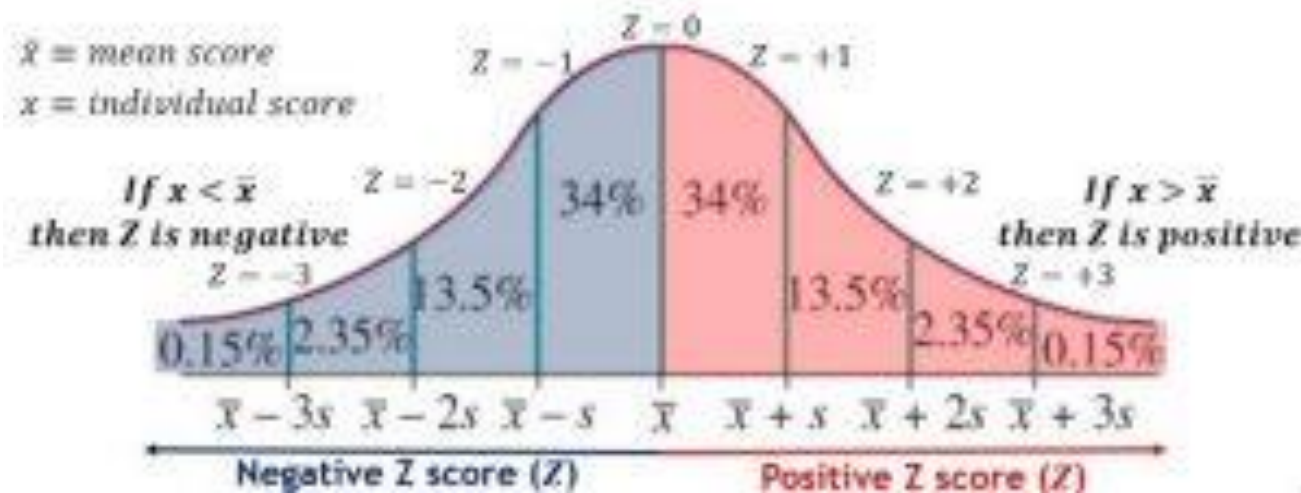
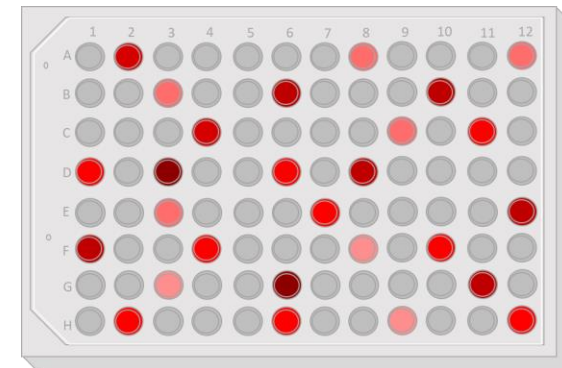
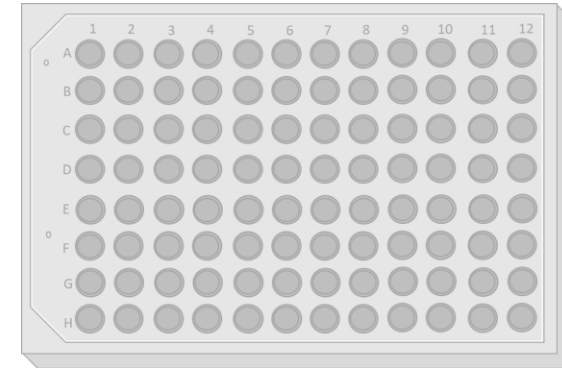
Varredura de bibliotecas (HTS) vs. Reposicionamento

- **HTS:** teste de muitos compostos quimicamente diversos
 - **Objetivo:** encontrar moléculas “manipuláveis”
 - Pontos de partida no desenvolvimento de um composto (introdução de propriedades de fármacos)
 - Desenvolvimento arriscado e lento de novos medicamentos
- **Reposicionamento:** compostos contendo propriedades de drogas
 - Compostos avançados – PKPD, toxicidade testes / desenvolvimento prévio
 - Literatura de SAR
 - Rápido desenvolvimento de compostos ativos

Ambos buscam compostos biologicamente ativos
Ambos necessitam de ensaios robustos

Abordagens para descobrir novos medicamentos

- Desenvolvimento de ensaios robustos
 - Testes confiáveis e reprodutivos em grande escala
 - [Nature Reviews Drug Discovery](#) volume 6, page681 (2007)
- Controles são fundamentais!



$$Z' = 1 - (3\sigma_{c^+} + 3\sigma_{c^-}) / (|\mu_{c^+} - \mu_{c^-}|)$$

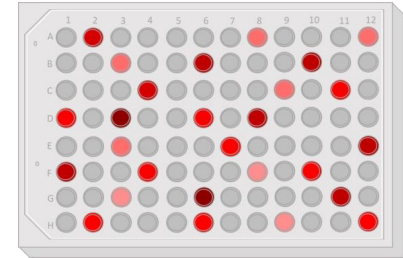
Abordagens para descobrir novos medicamentos

Varredura de bibliotecas (HTS)

- Pipeline Típico
 - Plaqueamento de compostos
 - Testes
 - Análise e decisoes



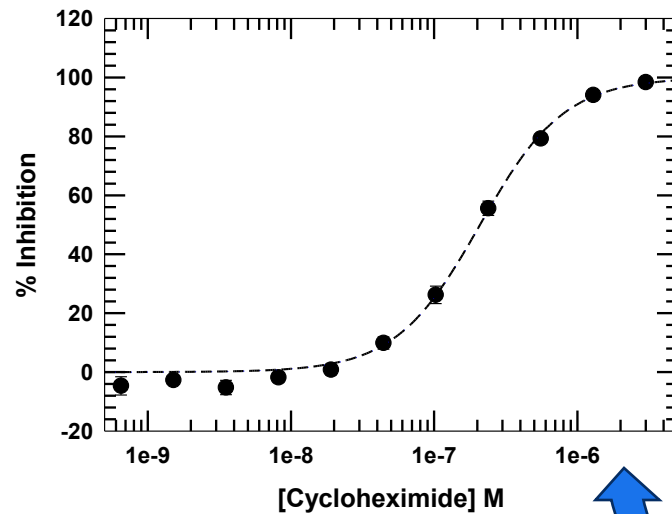
Dispensador Acústico



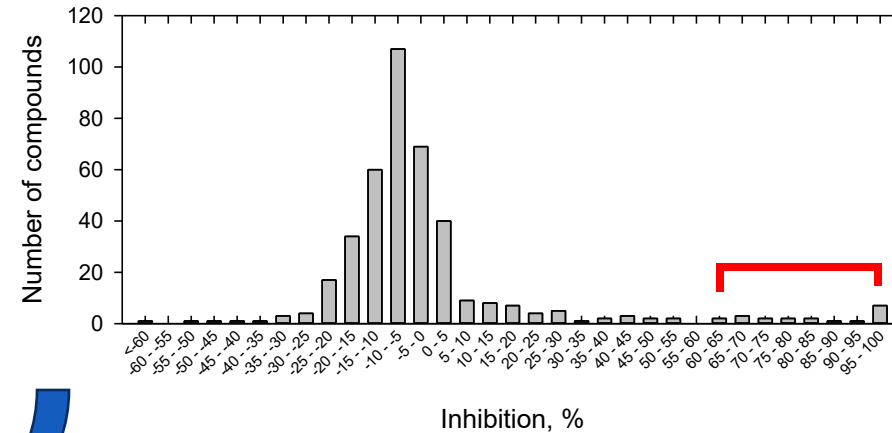
Ensaio

HsIVT

Desenvolvimento de drogas iniciadas
Lipinski's Ro5



Análise quantitativa



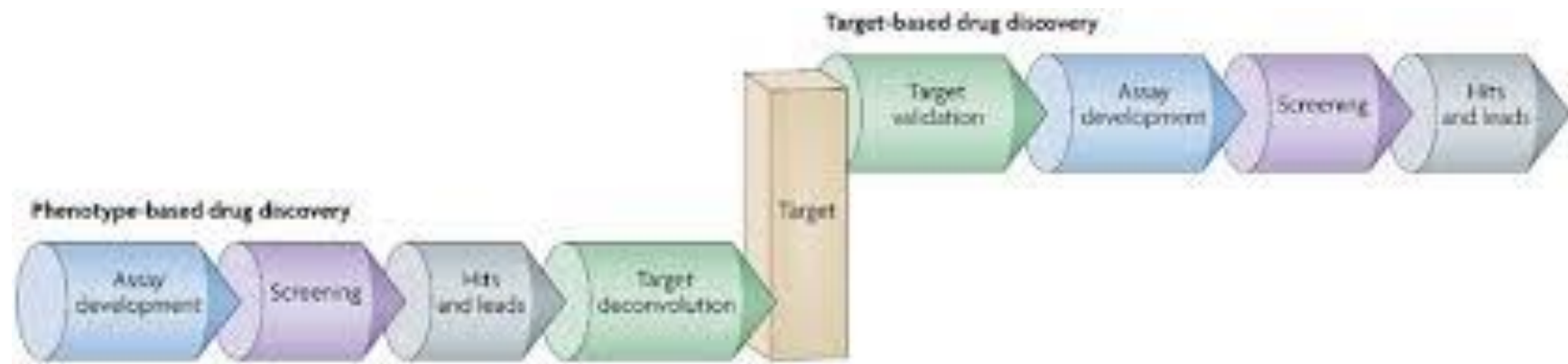
Análise qualitativa

Abordagens para descobrir novos medicamentos

Varredura de bibliotecas

- Tipos de varreduras

- *Target-based*: busca por compostos ativos contra um alvo molecular específico
- *High-content*: busca por compostos ativos que afetam estruturas celulares
- *Phenotypic*: busca por compostos ativos contra célula / organismo / órgão

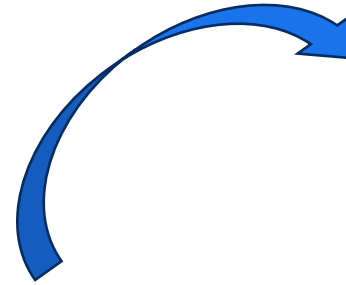


Nature Reviews | Drug Discovery

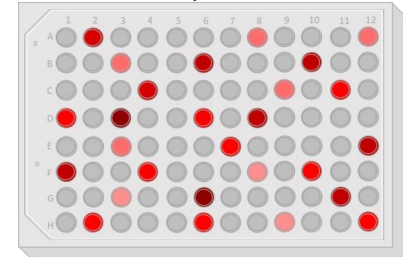
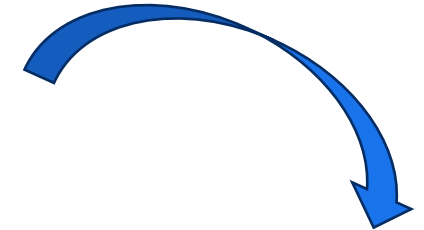
Abordagens para descobrir novos medicamentos

Reposicionamento

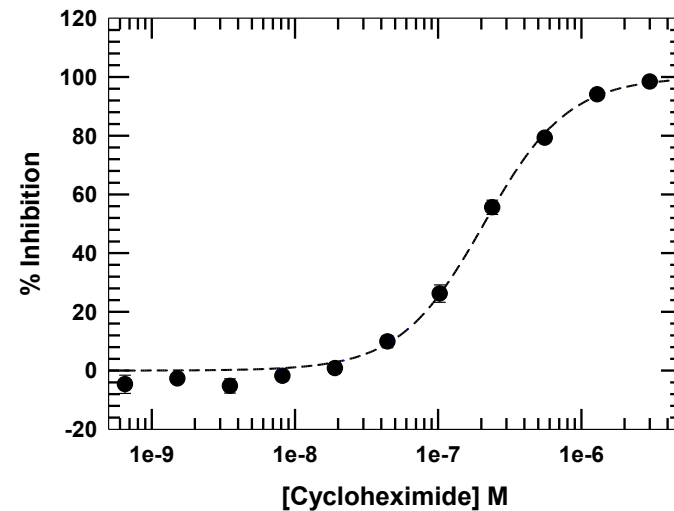
- Drogas previamente desenvolvidas
 - Testes de drogas em terapias diferentes
 - Exemplo: FDA-approved
- Vantagens:
 - Maior potencial de sucesso
 - Análogos disponíveis
 - SAR descrito na literatura



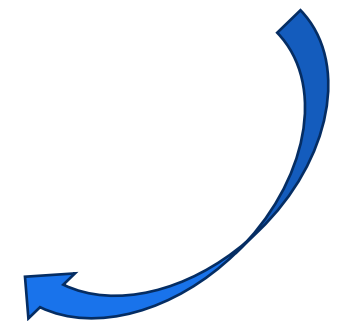
Dispensador Acústico



Ensaio



Análise quantitativa



Tópicos

- Propriedades de potenciais novos medicamentos
 - Atividade biológica e Modo de ação
 - Farmacocinética / farmacodinâmica
 - Toxicidade
- Abordagens para descobrir novos medicamentos
 - Varredura de bibliotecas (High-throughput Screening; HTS)
 - Reposicionamento
- Antifúngicos clínicos: exemplos