



Sobre Identificación y Validación de Dianas terapéuticas

Dr. Julio Castro
Director Biomedicina
Oryzon Genomics

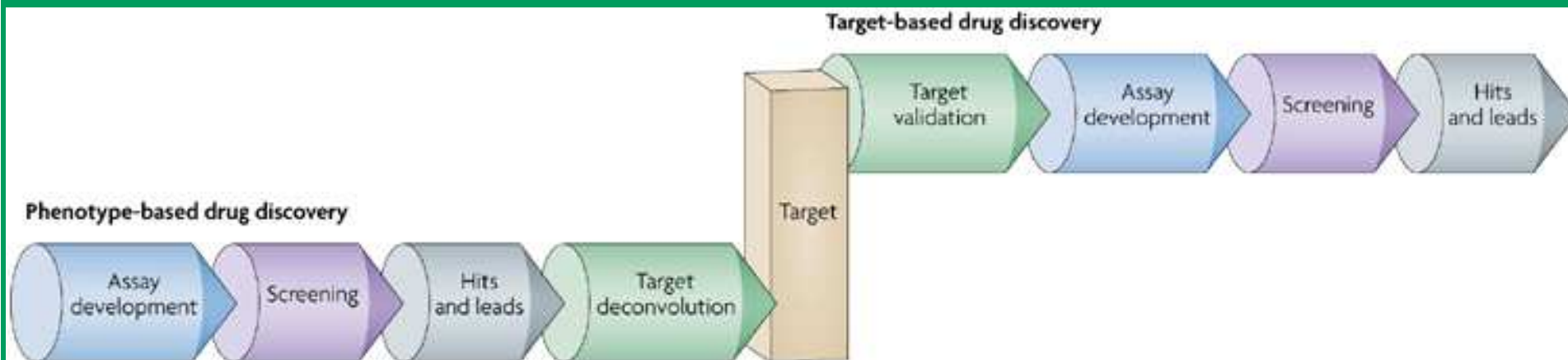


Current Drug Discovery: The target-based approach

Extracts from natural sources => Phenotypic Observation

Active Principle Isolation => Phenotypic Observation

Target modulation => Phenotypic Observation





Therapeutic Targets: Some definitions

Therapeutic Target: Is a molecular entity (enzymes, receptor, etc), which by modulation produces the desired pharmacological effects in a disease condition

Target Validation

Clinically
Validated Target

Pre-clinically
Validated Target

Histamine H1 antagonists =>
allergy

Phosphodiesterase 5 inhibitors
=> Erectile Dysfunction

Histamine H4 antagonists =>
allergy

PI3K γ Inhibitors =>
Inflammation



Current Drug Discovery: The target based approach

La selección de la diana terapéutica tiene implicaciones importantes en la forma de abordar un proyecto de investigación farmacéutica....

Programa basado en una diana terapéutica validada clínicamente

Best in class

- Menor riesgo en investigación y desarrollo
- Pocos recursos destinados a validar la diana....pero
- La diferenciación es esencial. Se invierte mucho tiempo y recursos buscando diferenciación
- Las cascadas de screening suelen ser complejas
- La competencia es grande

Programa basado en una diana terapéutica completamente nueva

First in class

- Alto riesgo en investigación y sobre todo en desarrollo
- Muchos recursos destinados a validar la diana preclínicamente
- La diferenciación no es necesaria
- Menor competencia
- **La validación preclínica de la diana terapéutica NO asegura que el fármaco funcione en clínica**



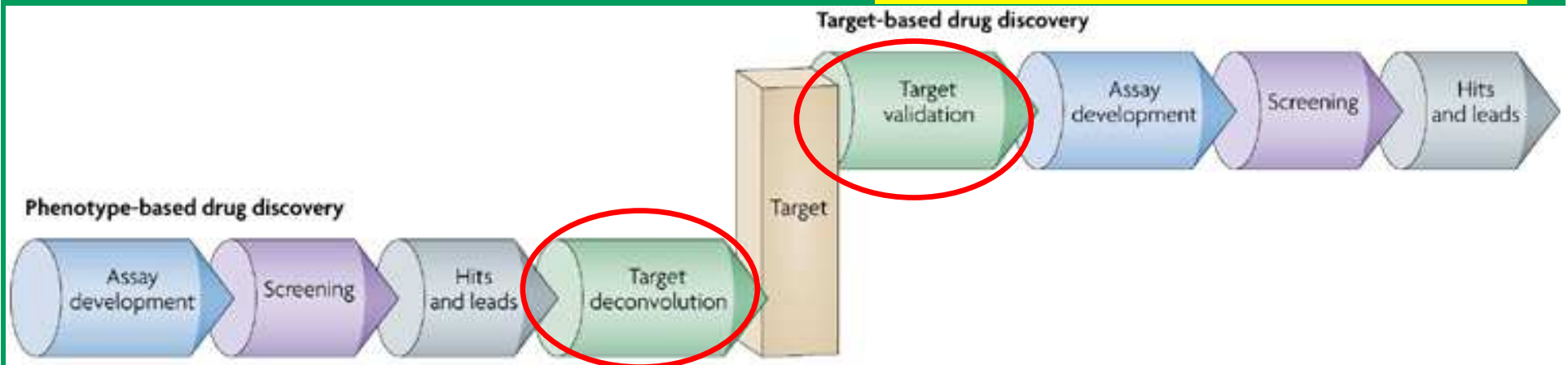
Modern Drug Discovery: The target based approach

How to identify a target?

- 1) Target panels
- 2) Affinity chromatography
- 3) Biochemical suppression
- 4) Microarray technology

How to validate a target preclinically?

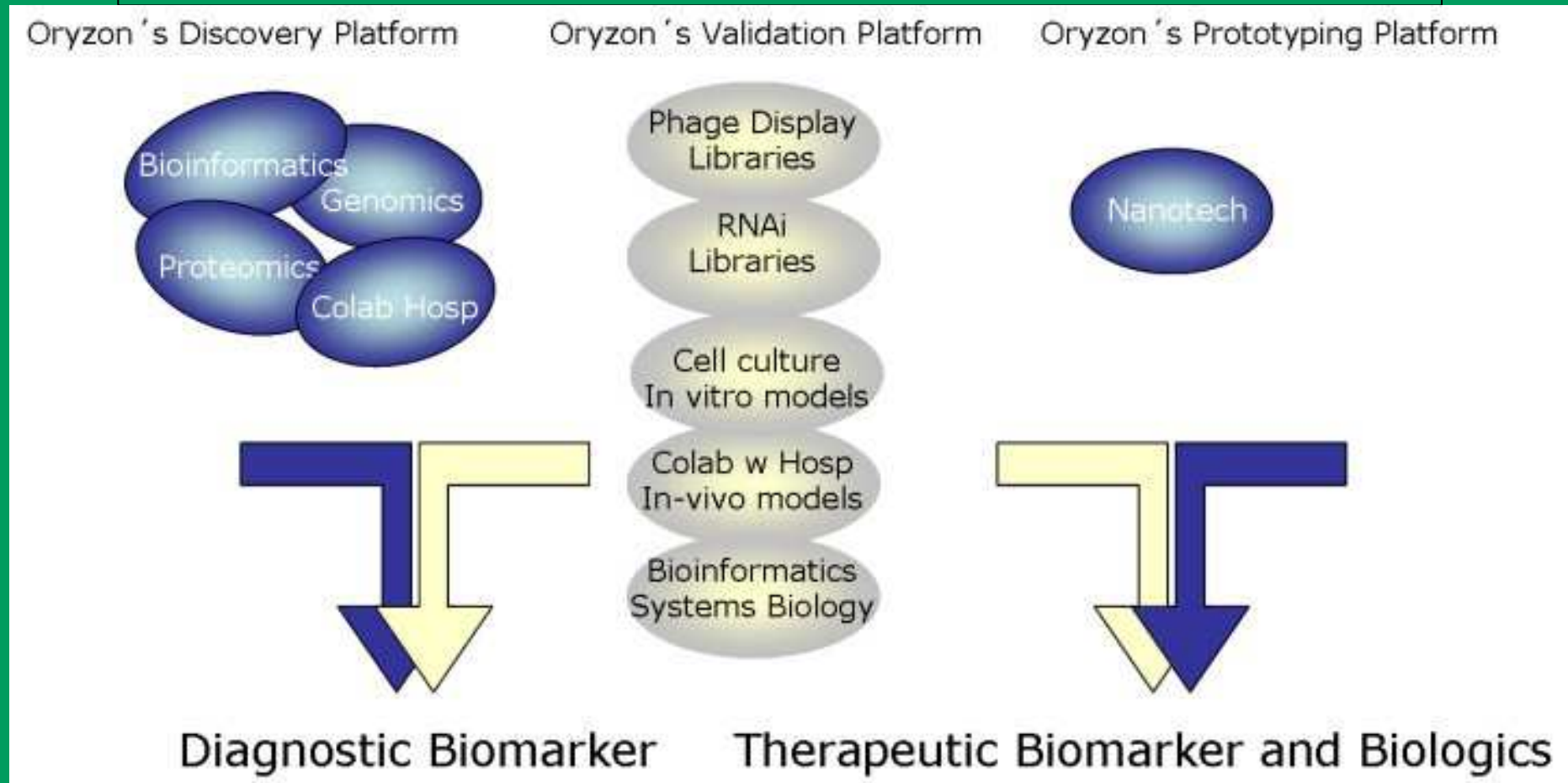
- 1) Biological Methods: antibodies, knock-out animals
- 2) Chemical Biology: Testing of chemical compounds that interact selectively with the target





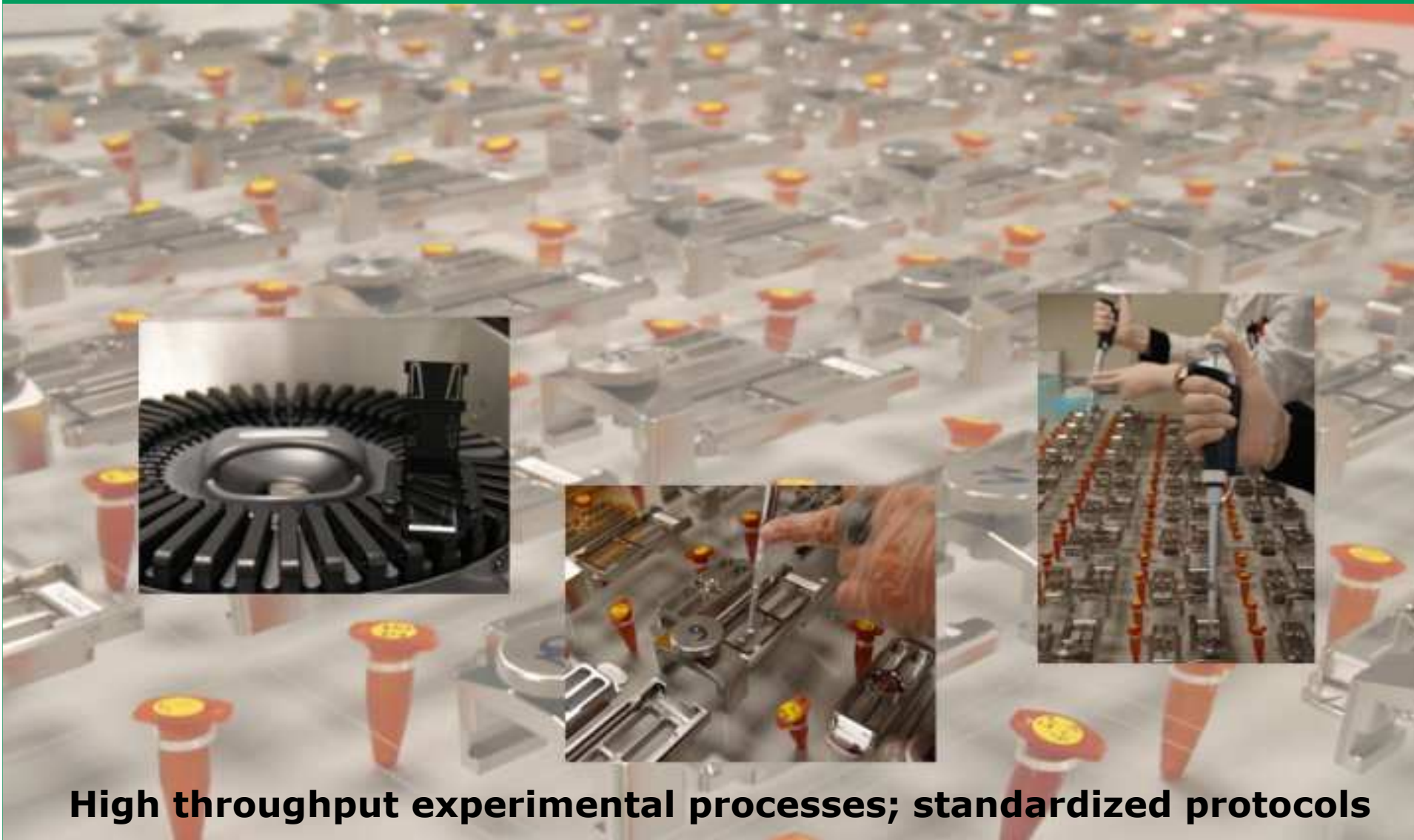
Target Discovery at Oryzon

Expanded Business Model from Diagnostic Biomarkers to Therapeutics





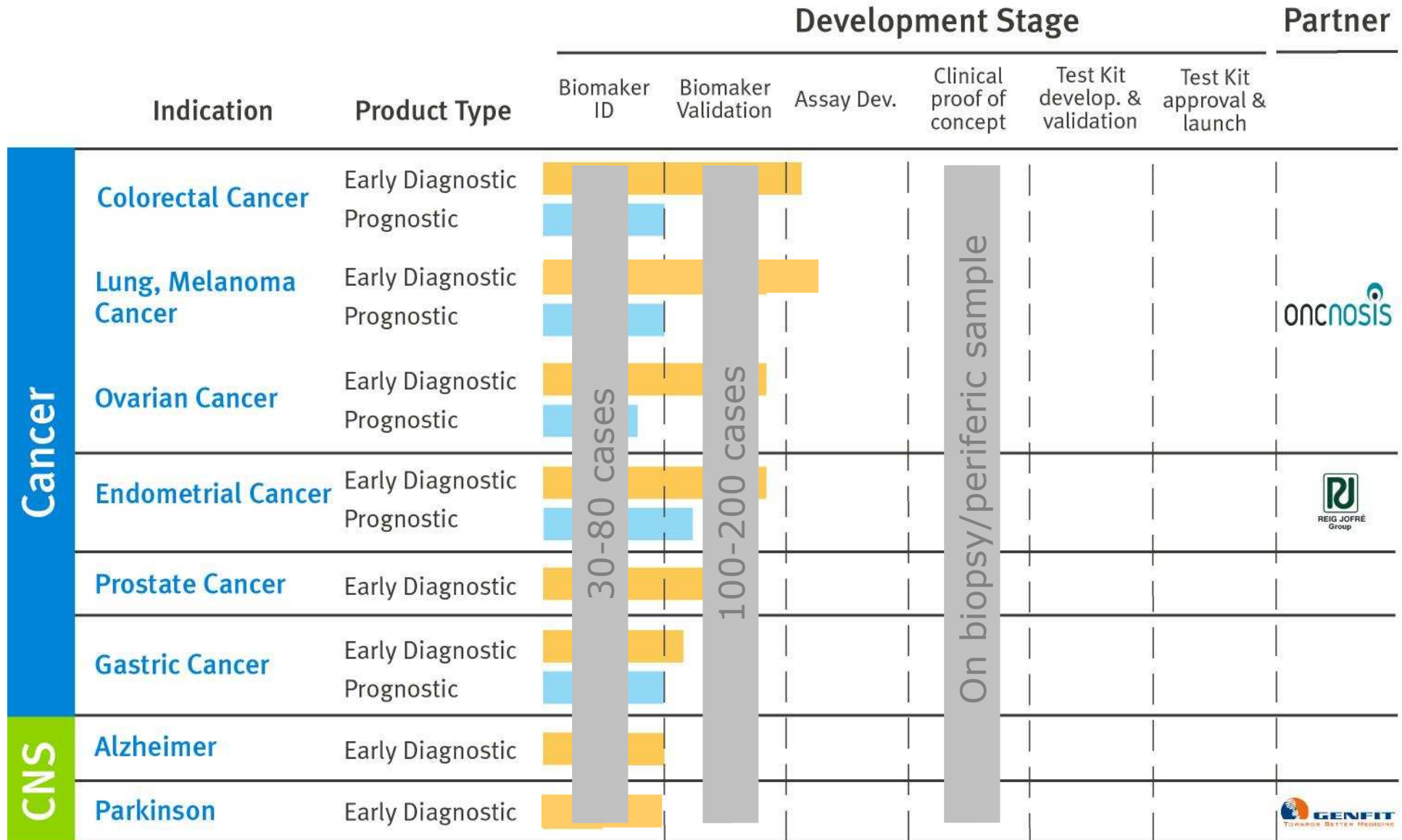
Target Discovery at Oryzon: Microarray Platform



High throughput experimental processes; standardized protocols



Target Discovery at Oryzon: Pipeline



30-80 cases

100-200 cases

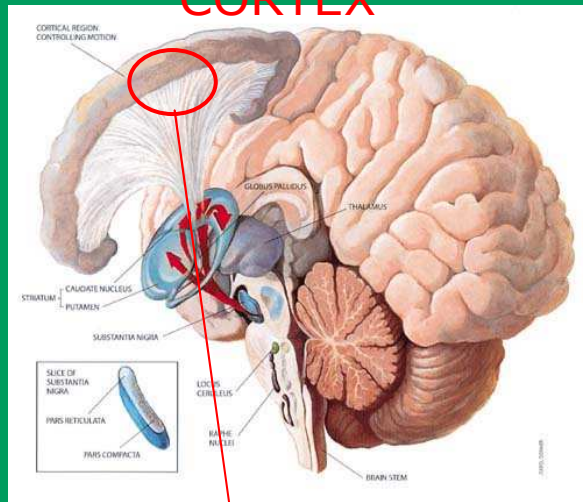
On biopsy/periferic sample





Identificación de un biomarcador de Demencia con Cuerpos de Lewy

CORTEX

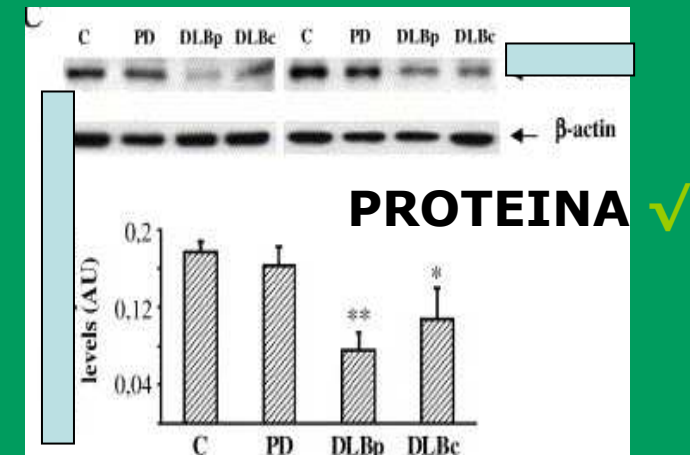
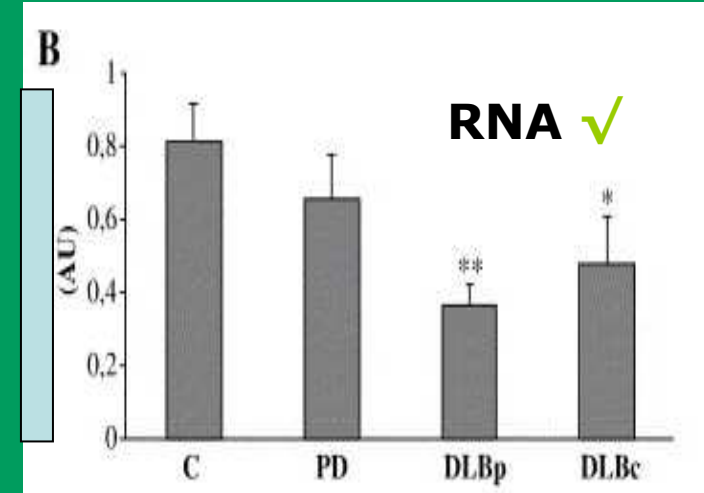


IDENTIFICACIÓN DE UN GEN QUE SE EXPRESA MENOS EN EL CEREBRO ENFERMO



Plataforma de Micromatrices

Validación del Biomarcador





Initiate a *First in Class* program...the dilemma

Cuando la diana terapéutica es completamente nueva, se reducen los puntos de partida disponibles para el químico médico para buscar hits patentables

HTS

- Es necesario disponer de una librería de compuestos
- Las librerías disponibles comercialmente están compuestas en su mayoría por productos pertenecientes a series químicas muy cubiertas por patentes

Virtual Screening

- Su utilidad es variable
- A veces un hit virtual no es optimizable o está patentado
- Muy a menudo un hit virtual no se transforma en un hit real
- Los mejores resultados se obtienen cuando se tiene información real de la estructura 3D de la proteína

Fragment Screening

- La proteína debe ser producible en grandes cantidades y cristalizable
- Al proceso de discovery se le añade la fase fragment to hit
- Es un método recomendable para compañías Biotech



Conclusiones

La identificación y validación de dianas terapéuticas es:

- 1) Un proceso complejo y costoso que para ser efectivo necesita de la implementación y uso racional de diferentes técnicas. El objetivo de Oryzon genomics es llevar a cabo este proceso de una manera efectiva y de alta calidad
- 2) Un proceso esencial para el descubrimiento de nuevos fármacos
- 3) Un proceso que necesita para su realización de un equipo multidisciplinario
- 4) Un proceso de alto riesgo pues una buena validación preclínica NO significa que el fármaco va a funcionar con igual eficacia en humanos

Muchas Gracias!

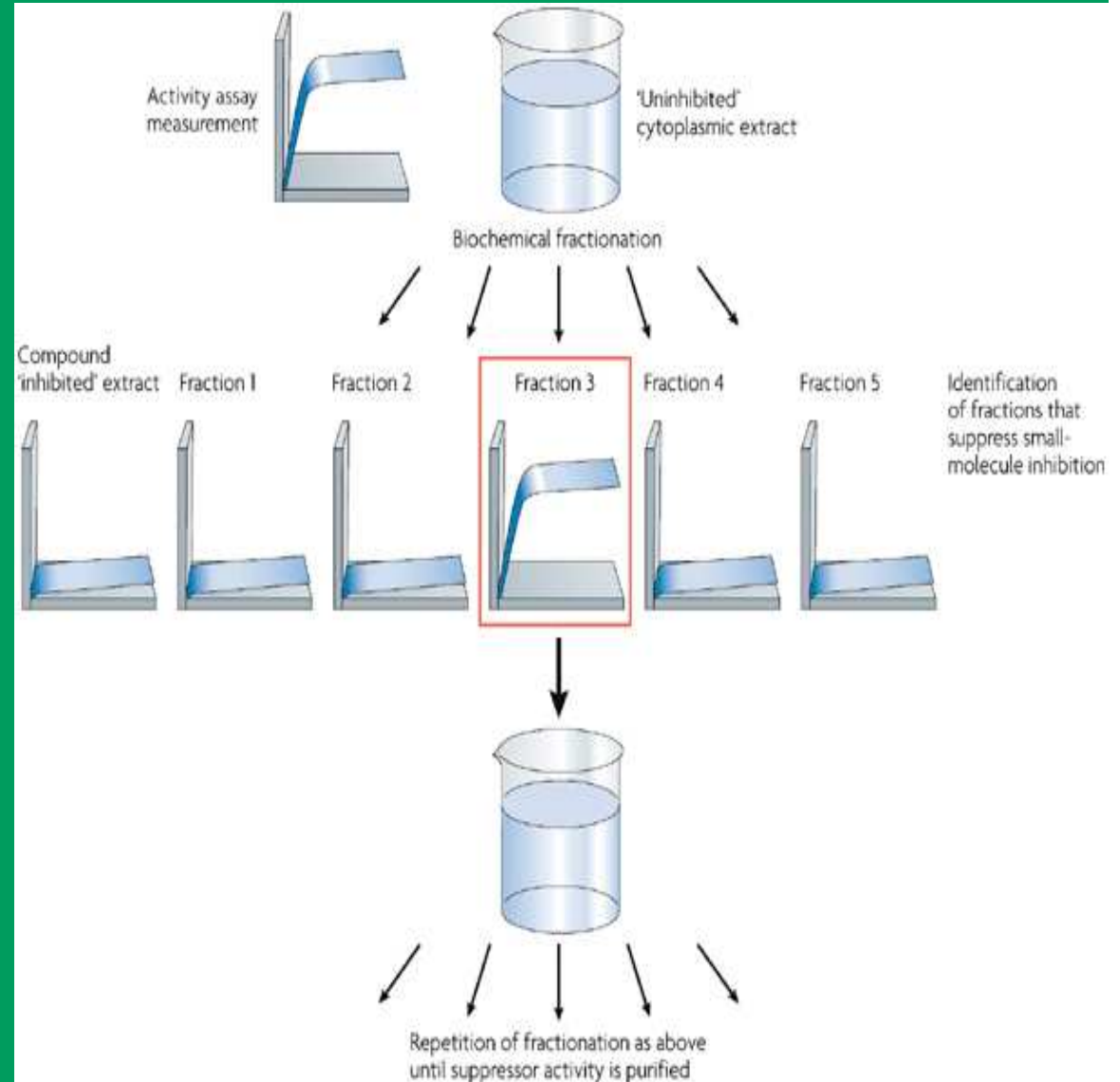


Back-up slides

Biochemical Suppression: A method of target Identification

Comments:

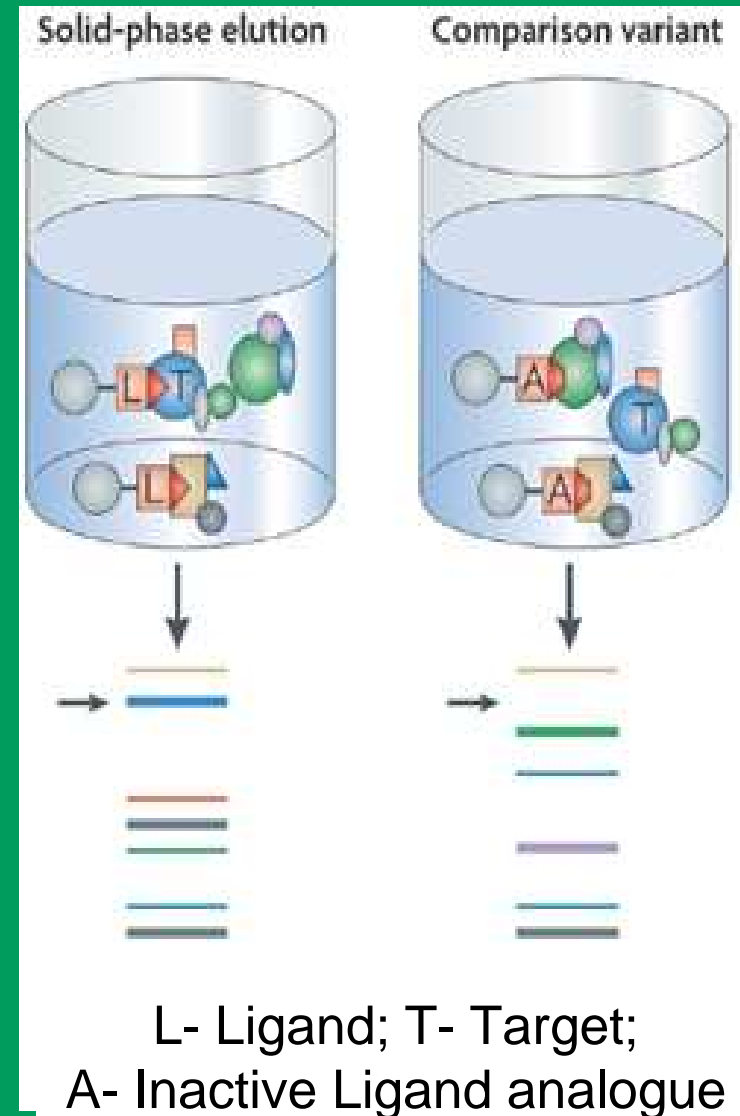
- 1) System independent of the target-ligand affinity
- 2) No modification of the ligand needed
- 3) Target systems can be identified
- 4) Good for proteins extracts

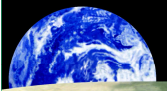


Affinity Chromatography: An efficient method of target Identification

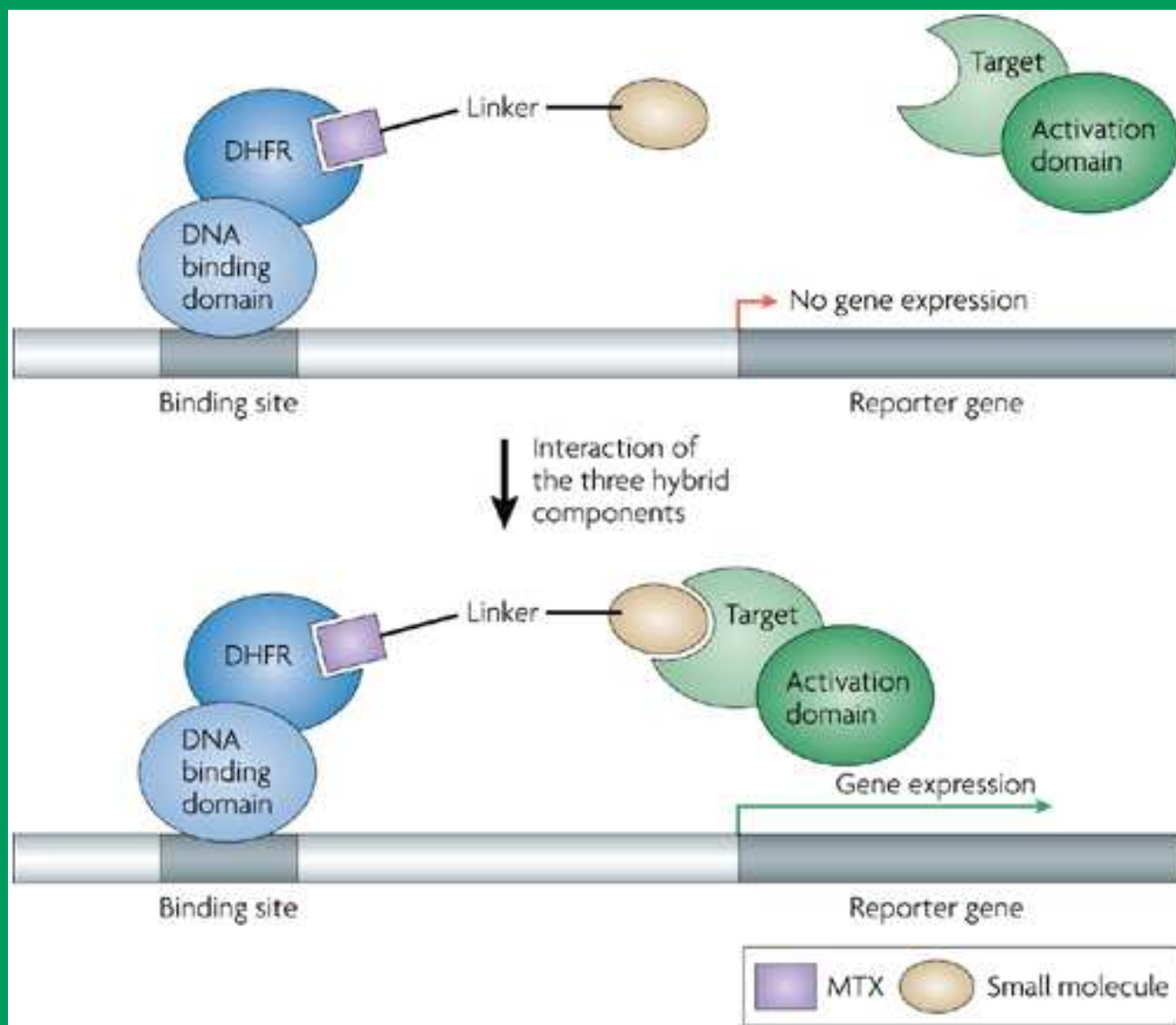
Potential Problems:

- 1) Targets proteins are present in low abundance
- 2) The affinity of the ligand for the target is usually weak
- 3) The linker can disrupt or modify the biological activity
- 4) Non-specific binding



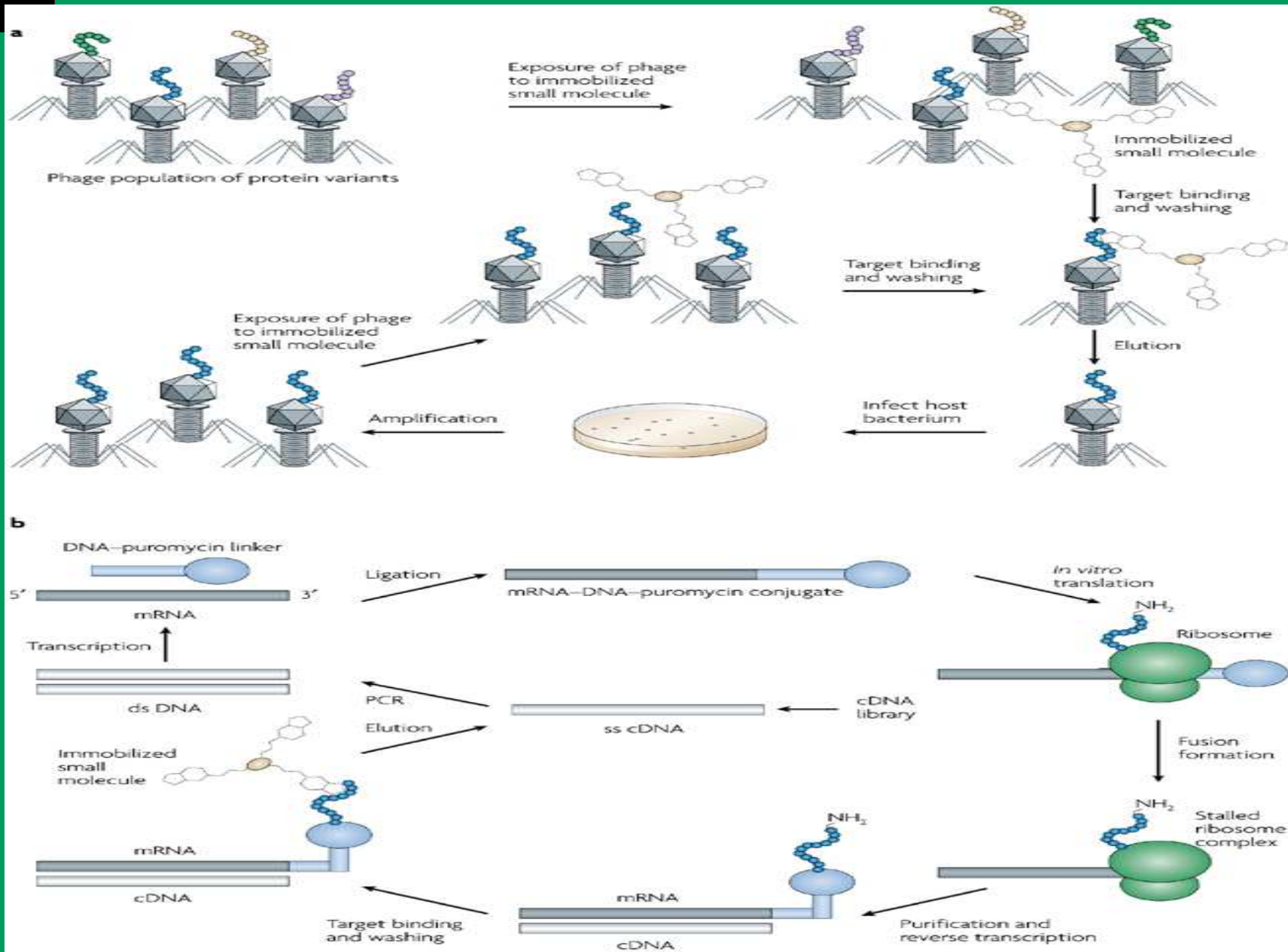


ORYZON



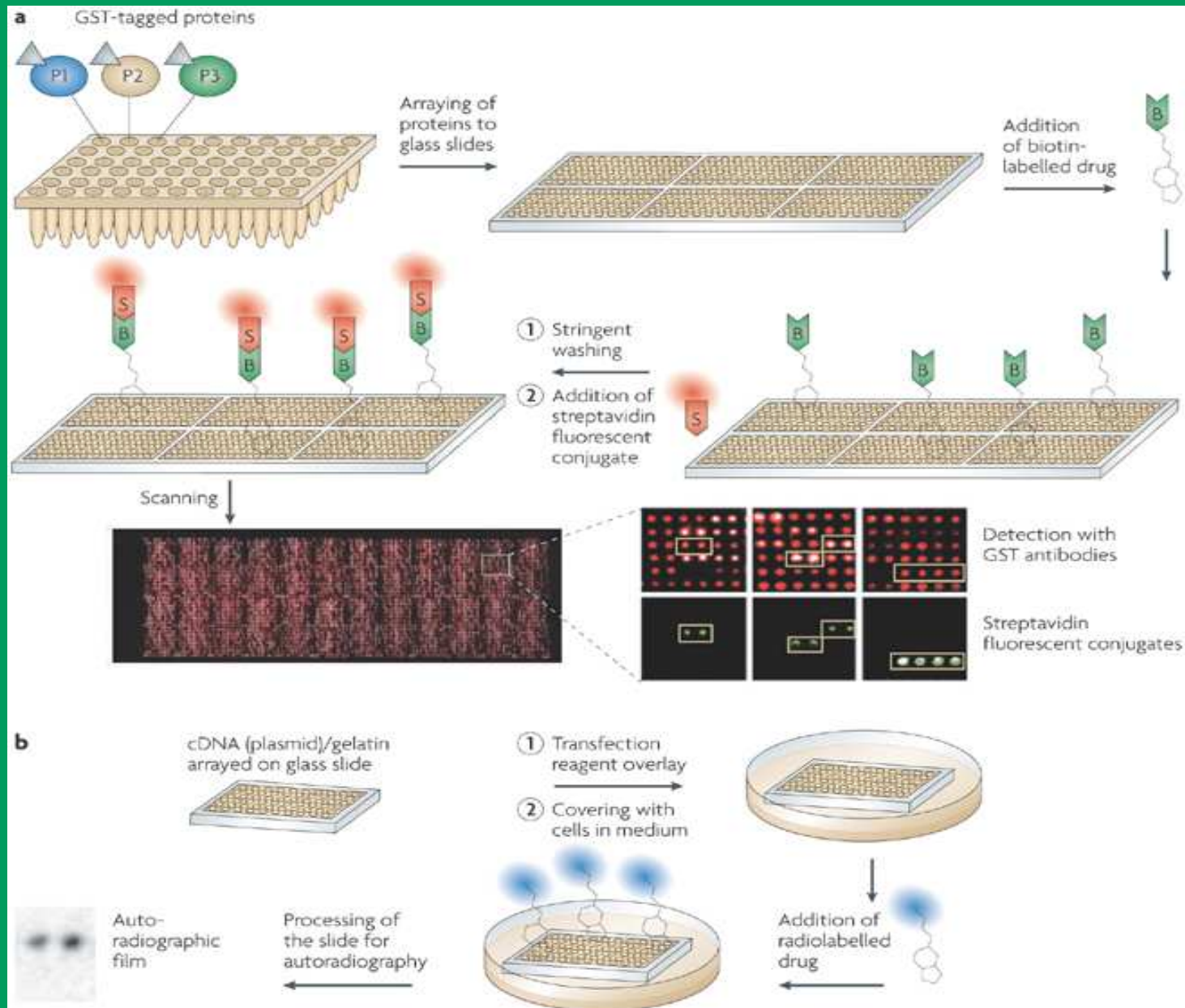
Display Technologies for Target Deconvolution

ORYZ

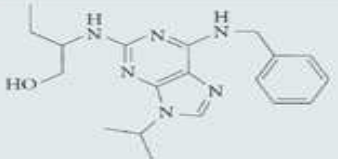
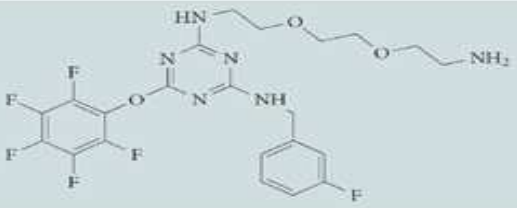
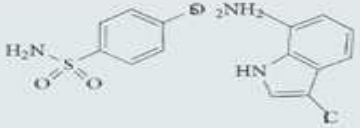
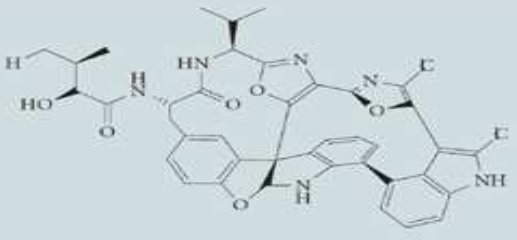
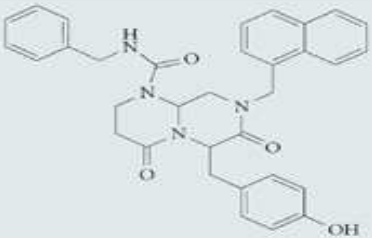
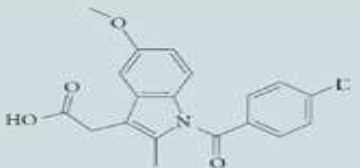


Microarray Technologies for Target Deconvolution

ORYZON



Targets identified by Affinity Chromatography: Examples

Method	Organic molecule (name)	Organic molecule (structure)	Target protein(s)	
Affinity chromatography	Roscovitine		CDK5, ERK1, ERK2 and pyridoxalkinase	Seliciclib for lung cancer
Affinity chromatography (comparison variant)	Melanogenin		Prohibitin	Leukemia treatment
Affinity chromatography (comparison variant)	E7070		Cytosolic malate dehydrogenase	Mestastatic Melanoma
Affinity chromatography (comparison variant)	Diazonamide A		Ornithine-δ-aminotransferase	Bone cancer treatment
Affinity chromatography (competition variant)	ICG-001		Cyclic AMP-responsive-element-binding protein	Ovarian cancer
Affinity chromatography (competition variant)	Indomethacin		Glyoxalase 1	New Anti inflammatories