



3.24	Thanaya Saeyang	สังกัด BIOTEC, NSTDA
3.25	Darin Kongkasuriyachai	สังกัด BIOTEC, NSTDA
3.26	Tirayut Vilaivan	สังกัด Chulalongkorn University
3.27	Tanatorn Khotavivattana	สังกัด Chulalongkorn University
3.28	Danoo Vitsupakorn	สังกัด BIOTEC, NSTDA
3.29	Jirandon Yuvaniyama	สังกัด Mahidol University
3.30	Tana Taechalertpaisarn	สังกัด Mahidol University
ที่ปรึกษาโครงการ		
3.31	Yongyuth Yuthavong	สังกัด BIOTEC, NSTDA
3.32	Bongkoch Tarnchompoo	สังกัด BIOTEC, NSTDA
3.33	Supa Hannongbua	สังกัด Kasetsart University

#### 4. บทคัดย่อภาษาไทย (รายละเอียดโครงการในภาพรวม 5 ปี)

มาลาเรียเป็นโรคเขตร้อนที่สำคัญซึ่งเกิดจากเชื้อปรสิตพลาสโมเดียม แม้ว่าจะมีความพยายามในการควบคุมโรคเพื่อการกำจัดโรคนี้ออกไป แต่สิ่งที่ยังเป็นที่กังวลอย่างยิ่งคือการที่เชื้อมาลาเรียจะหวนกลับมาคือยาอีกในอนาคต เว้นแต่ว่าจะมีปฏิบัติการที่สามารถนำไปสู่การเอาชนะการดื้อยาของเชื้อมาลาเรียได้ ปัญหาเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาที่หนักหน่วงมากในประเทศไทยและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ดังนั้น จึงเป็นความจำเป็นเร่งด่วนที่จะต้องมียาใหม่ที่สามารถควบคุมการติดเชื้อและป้องกันการแพร่ของเชื้อได้ หากปราศจากยาใหม่ คงเป็นที่กังขาว่าโปรแกรมการกำจัดโรคมาลาเรียของไทยจะสำเร็จได้จริงหรือ ทีมวิจัยที่บูรณาการจากหลากหลายสาขาและสถาบัน ทั้งจากไบโอเทค จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และมหาวิทยาลัยมหิดล ได้รวมกลุ่มเพื่อก้าวข้ามความท้าทายนี้โดยการพัฒนายาใหม่ด้วยวิธีการออกแบบยาแบบมุ่งเป้าอย่างมีเหตุผล โครงการนี้มีเป้าประสงค์หลัก ๒ ประการคือ ๑) เพื่อค้นพบเป้าหมายใหม่โดยวิธีประมวลผลการศึกษาจีโนมิกส์ และ ๒) เพื่อค้นพบยาใหม่ที่มุ่งเป้าเอนไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเทส (ดีเอชเอฟอาร์) และเอนไซม์ไดไฮโดรเทอโรเอทซินเทส (ดีเอชพีเอส) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในวิถีชีวสังเคราะห์โฟเลตของเชื้อมาลาเรีย ในส่วนของการค้นหาเป้าหมายใหม่จะใช้เทคนิคคริสเปอร์แคสไนน์เพื่อปรับแต่งยีนและสร้างเชื้อพลาสโมเดียมกลายพันธุ์ที่ยีนเป้าหมายสำคัญเพื่อการดำรงชีพจำนวน ๒๐ ยีนสามารถถูกเหนี่ยวนำเพื่อลดการแสดงออกของยีนด้วยเทคนิคไรโบไซม์กลิมเอสได้ เพื่อพิสูจน์การเป็นเป้าหมาย จากนั้นจะใช้เชื้อปรับแต่งพันธุกรรมเหล่านี้ในการศึกษาจีโนมิกส์ กับสารที่มีฤทธิ์ต้านมาลาเรียใหม่ที่มีการรายงานแล้ว แต่ยังไม่มีการใช้ในการรักษามาลาเรียจำนวน ๓๐ สาร โดยมุ่งเป้าเพื่อหาเป้าหมายของสารต้านมาลาเรียเหล่านั้นและสารที่มีผลยับยั้งเป้าหมายยีนๆ ในส่วนของการค้นพบและพัฒนายาแอนติโฟเลตใหม่ ซึ่งจะมุ่งเน้นการออกแบบยาใหม่ที่มุ่งเป้าเอนไซม์สำคัญทั้งสองในวิถีโฟเลตของเชื้อมาลาเรีย คือ พีเอฟดีเอชเอฟอาร์ และพีเอฟดีเอชพีเอสนั้น จะมีการใช้ข้อมูลความสัมพันธ์ของโครงสร้างและการออกฤทธิ์ ข้อมูลด้านกลไกการยับยั้งเชื้อและการดื้อยาจากประสบการณ์ที่สั่งสมมา รวมทั้งเวชเคมี และข้อมูลทางเภสัชศาสตร์เพื่อช่วยในการออกแบบและสังเคราะห์สารใหม่ โดยจะมีการใช้วิถีใหม่ๆ เพื่อให้ได้สารที่มีคุณสมบัติการยับยั้งเชื้อและคุณสมบัติทางเภสัชที่ดีขึ้น อีกทั้งจะมีการสำรวจโปรแกรมแรงปฏิบัติการของเอนไซม์เพื่อการค้นพบโครงสร้างใหม่ๆ โดยการใช้วิธีการออกแบบยาอย่างมีเหตุผล การออกแบบสารใหม่โดยอาศัยการคัดกรองชิ้นส่วนเคมี จะถูกนำมาใช้เพื่อเป็น

การแนวทางใหม่ในขบวนการออกแบบโครงสร้างใหม่ ในการพัฒนาสารยับยั้งดีเอชเอพอาร์และดีเอชพีเอฟรุ่นใหม่ๆจะมีการสอดประสานข้อมูลจากเวชเคมีและเภสัชศาสตร์ในช่วงต้นๆของการออกแบบ เพื่อมองหาสารที่มีประสิทธิภาพต้านมาลาเรียตลอดวงจรชีวิตและเป้าหมายยาใหม่ที่สามารถสร้างยาได้เป็นเกณฑ์ในการออกแบบพัฒนา โครงการนี้ มุ่งพัฒนาสารใหม่ ๑๒๐ ชนิดทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เป้าหมาย และทำการคัดเลือกสารที่มีคุณสมบัติผ่านเกณฑ์กำหนดประมาณ ๑๕-๕๐ สารเพื่อเข้าสู่การวิเคราะห์ความเป็นพิษ ฤทธิ์และคุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ และคุณสมบัติการเป็นยาคู่ผสม โดยมีเป้าหมายว่าจะได้สาร ๑-๓ ชนิดที่มีคุณสมบัติต่างๆดีเข้าสู่กระบวนการพัฒนาในระดับพรีคลินิกโครงการนี้จะนำไปสู่การสร้างมิติใหม่ในการพัฒนายาในประเทศไทย ประสบการณ์ที่ได้จากโครงการนี้จะสร้างรากฐานสำคัญสำหรับการวิจัยพัฒนายารักษาโรคอื่นๆ ต่อไป

### บทคัดย่อภาษาอังกฤษ (รายละเอียดโครงการในภาพรวม 5 ปี)

Malaria is a major tropical disease caused by *Plasmodium* spp. parasites. Despite great efforts to control the disease towards its ultimate elimination, there is great concern that malaria will undergo a resurgence in the future unless action is taken to overcome drug-resistant parasites. The problem of drug resistant parasites is particularly severe in Thailand and Southeast Asia, and hence there is an urgent need for new drugs that can control infection and prevent transmission. Without new drugs, it is doubtful that Thailand's program to eliminate malaria will succeed. A multi-disciplinary team of researchers from BIOTEC, Chulalongkorn University and Mahidol University has been formed to meet the challenge of developing new antimalarial drugs. The team is internationally recognized in the area of early drug discovery through target-based drug design. This project proposes two main objectives: 1) to discover new drug targets through chemogenomic profiling, and 2) to discover new antifolate drugs against dihydrofolate reductase (DHFR) and dihydropteroate synthase (DHPS) enzymes in the folate biosynthesis pathway. For new drug target discovery, CRISPR/Cas9 gene editing and glmS ribozyme inducible knockdown techniques will be used to generate a collection of conditional mutants for up to 20 candidate essential gene targets in *Plasmodium falciparum*. Chemogenomic profiling of the mutant parasite collection will be performed for potent antimalarial compounds reported from available collections. The compounds to be tested will include only those with novel structures dissimilar to any clinically tested antimalarial drug. Depending on the criteria chosen for novelty of structure, up to 30 compounds will be selected for testing and further development. The purpose of these experiments is to identify the targets of these novel antimalarials, which are also the "hits" against the new targets. For the discovery of new antifolates, the proposal will focus on the design of inhibitors targeting two key enzymes in the folate pathway of *P. falciparum*, namely *PfDHFR* and *PfDHPS*. We will leverage information from structure-activity relationships, collective experiences from previous research on mechanisms of inhibition and resistance, and medicinal chemistry and pharmacology information to help in the design and synthesis of new compounds. We will explore pathways to improve upon established core chemical structures for better inhibition, better selectivity, and better pharmacological properties. In addition, we will also explore the enzyme active site(s) to discover

new scaffolds of chemical compounds by employing the rational drug design approach. Fragment-based screening and design will be employed to innovate the process of designing novel scaffolds. For the next generation of DHFR and DHPS inhibitors, we plan to integrate additional information in medicinal chemistry and pharmacology early on in the rational design. We will look for compounds with 'efficacy' against the malaria parasite throughout its life cycle and of new targets with 'druggability' as criteria for design and development. We aim to synthesize 120 compounds and screen for activity against target enzymes. Compounds will be selected based on preset criteria, approximately 15-50 compounds, for further analyses including cytotoxicity evaluation, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and drug combination. The goal is to obtain 1-3 compounds with well characterized parameters for progression towards preclinical development. The project will lead to the establishment of a new paradigm for drug development in Thailand. The experience gained from this project can be translated to drug discovery for other diseases.

เอกสารโครงการนักวิจัยแก่นำ