



**Asia-Pacific
Economic Cooperation**

2018/CSAE/005
Agenda Item: 7

Tropical Medicine and Health: The Role of Science, Technology and Innovation in Thailand

Purpose: Consideration
Submitted by: Thailand



**5th Chief Science Advisors and Equivalents
Meeting
Brisbane, Australia
25-26 October 2018**

Tropical Medicine and Health: Role of STI in Thailand

Pathom Sawanpanyalert, MD, DrPH



MOST

Ministry of Science and Technology of Thailand

25 October, 2018



Simple Value Chain of Products/Services

**Raw Materials
/ Input**

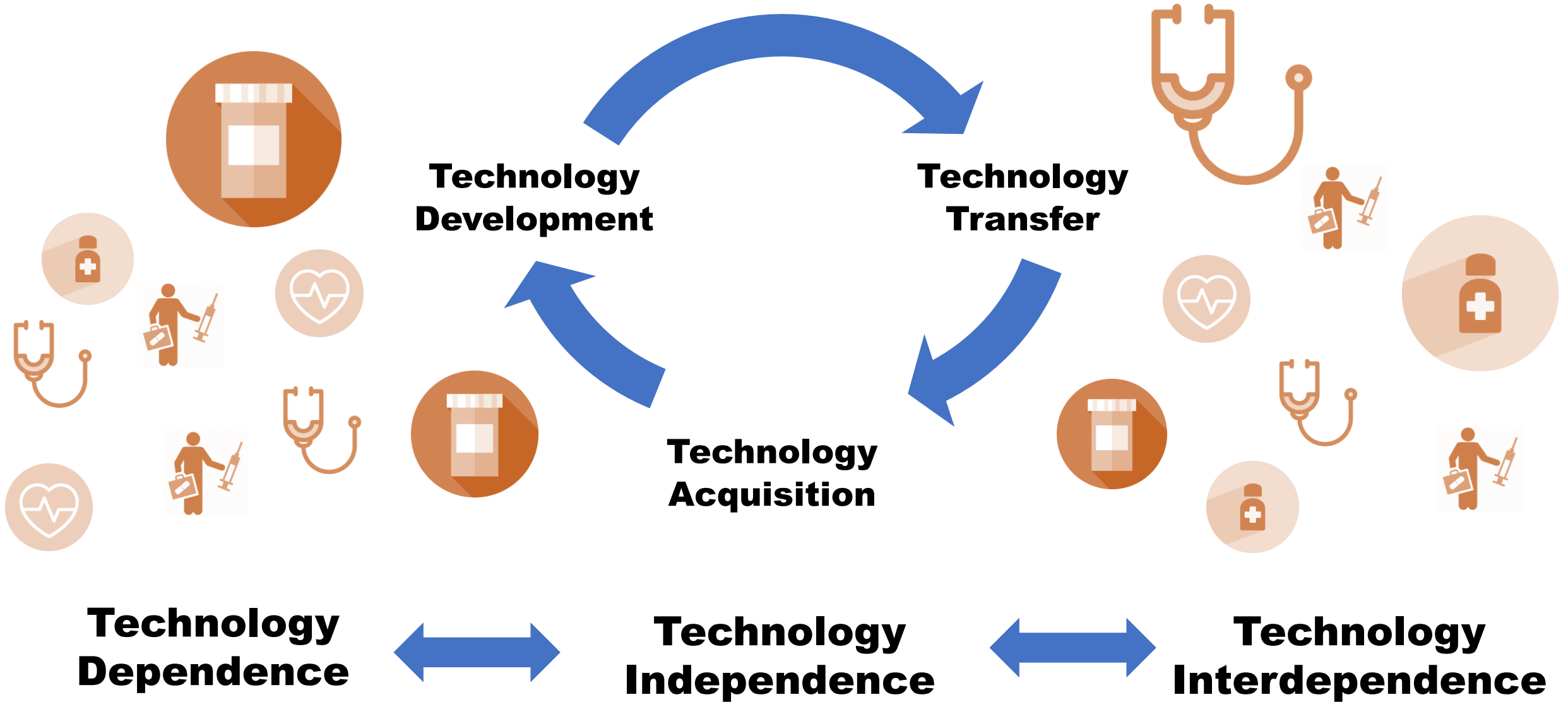
**Manufacturing
Engineering
& Packaging**

Marketing

Utilization



Technology



National Biobank

Center for Bio-Innovation and Engineering (OMICS center)

In vitro and In vivo Research and Testing Center (I2RC)

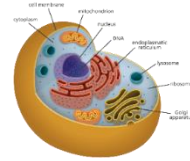
High Throughput screening & testing

Big data / Data analytics

Center for Computational Science + Research and Development Center for Cyber-Physical System



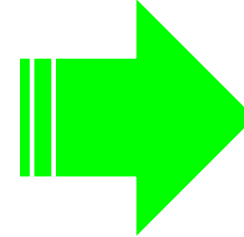
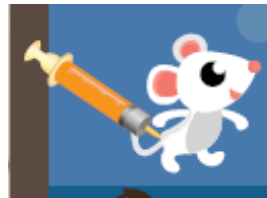
Gene Bank



Cell Bank



Human Genome Bank
(Digital Data)



Drug

+

Diagnostic tools

+

Vaccine

+

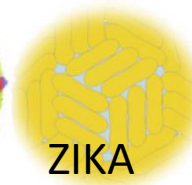
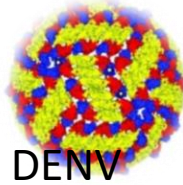
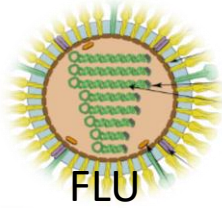
Med Tools & Device

Infectious & non-infectious diseases

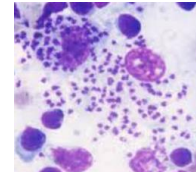
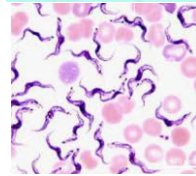
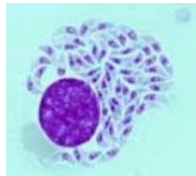
Research on Diseases at BIOTEC

Infectious diseases

- ✓ • Malaria
- ✓ • TB
- ✓ • Dengue, ZIKA



- Toxoplasmosis,
- Trypanosomiasis
- Leishmania



Non-infectious diseases

- Cancer
- DM
- Thalassemia
- Others

Drug



Vaccine

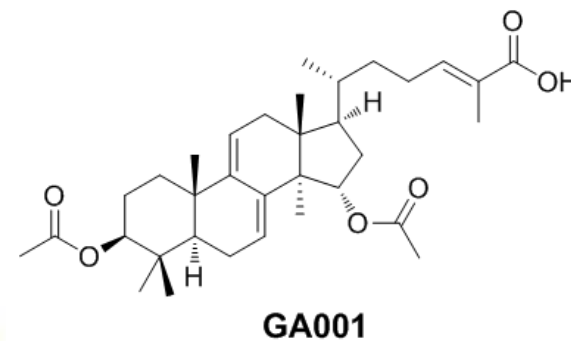
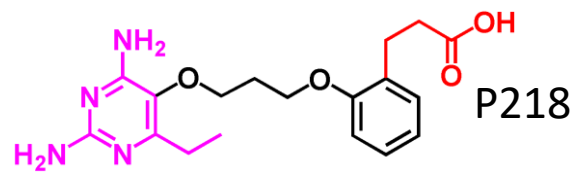


Diagnostics



Vector Control

Drug Screening & Development



Malaria is deadly!

- 216 million cases with 0.445 million death in 2016.
- *Plasmodium falciparum* is the most deadly species of 5 human malaria parasites.
- **No effective vaccine available.**
- *Anopheles* mosquito vectors developed resistance to insecticides.
- **Resistance** of the parasite to once effective anti-malarial drugs is increasing.

New antimalarial drugs are urgently needed.



P218 – A New DHFR Inhibitor

Primary target indication = chemoprotection



Medicines for Malaria Venture

P218 (BIOTEC Thailand)



Product vision

- Potential for Chemoprotection

MoA

- *P. falciparum* dihydrofolate reductase (DHFR) inhibitor

Key features

- Clinically validated pathway
- Activity against wild type, and antifolate resistance-conferring quadruple mutants

Challenges

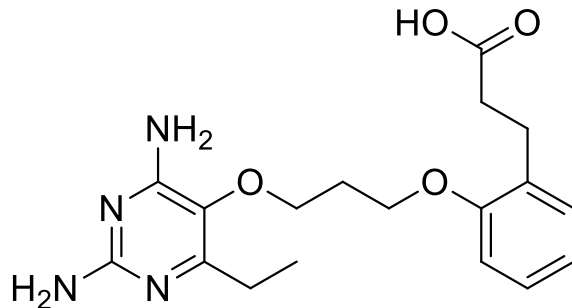
- 10 fold difference between *P. falciparum* and *P. vivax* IC50 in ex-vivo field isolates

Status

- First in human study ongoing

Next milestone

- Go/no go decision to initiate controlled human malaria infection cohort



BIOTEC
a member of NSTDA



Chulalongkorn University
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



MONASH
University

LONDON
SCHOOL of
HYGIENE
& TROPICAL
MEDICINE

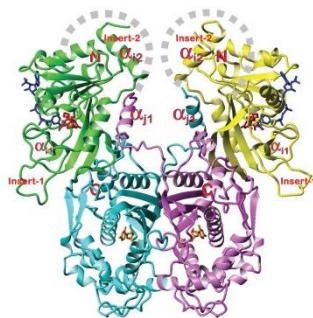


Mahidol University
Wisdom of the Land

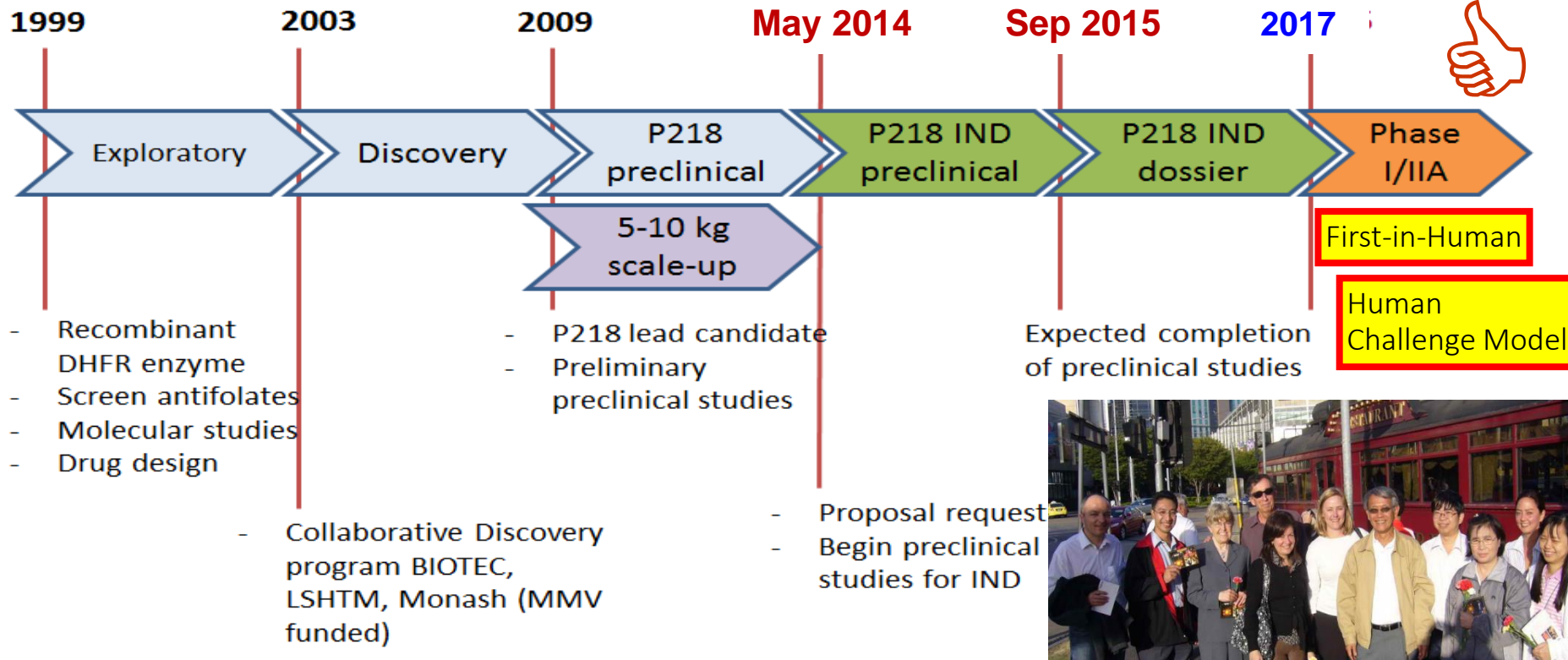
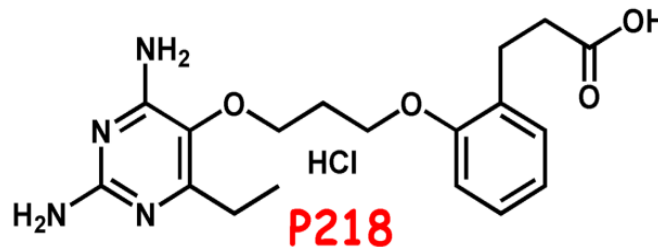
Novel Antimalarial 'P218' Targeting DHFR Enzyme



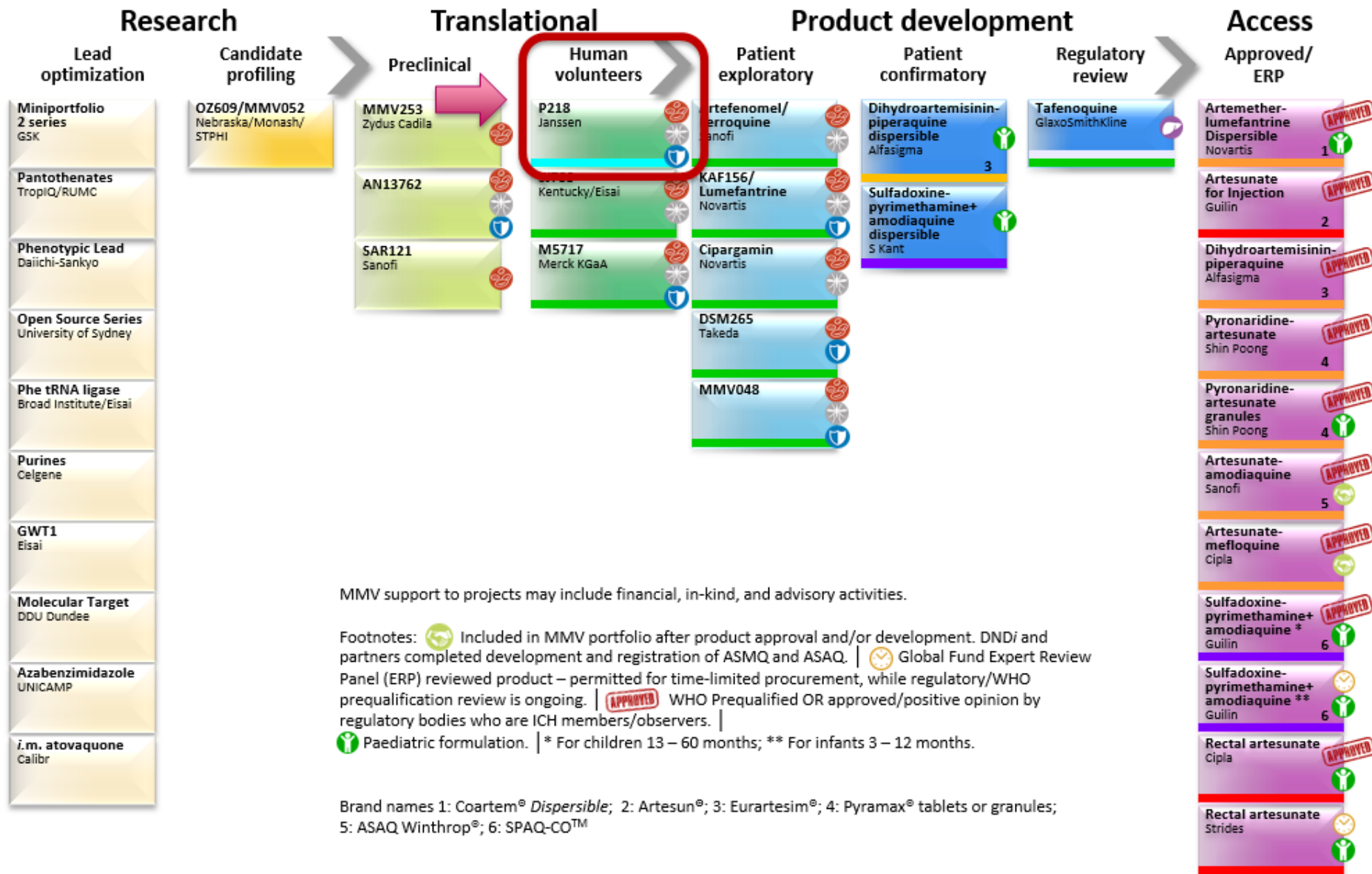
2002-2003



2008-2009



MMV-supported projects



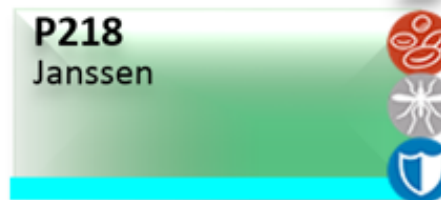
MMV support to projects may include financial, in-kind, and advisory activities.

Footnotes: Included in MMV portfolio after product approval and/or development. DNDi and partners completed development and registration of ASMQ and ASAQ. | Global Fund Expert Review Panel (ERP) reviewed product – permitted for time-limited procurement, while regulatory/WHO prequalification review is ongoing. | WHO Prequalified OR approved/positive opinion by regulatory bodies who are ICH members/observers. |

Paediatric formulation. | * For children 13 – 60 months; ** For infants 3 – 12 months.

Brand names 1: Coartem® Dispersible; 2: Artesun®; 3: Eurartesim®; 4: Pyramax® tablets or granules; 5: ASAQ Winthrop®; 6: SPAQ-CO™

Footnotes: MMV-supported projects









Target Product Profiles and Target Candidate Profiles





MMV has defined Target Product Profiles and Target Candidate Profiles for medicines to support the eradication campaign.

Burrows JN et al., New developments in anti-malarial target candidate and product profiles et al. *Malar J* (2017) 16:26 updates the previous profiles in Burrows J et al.; *Malaria Journal* 2013 12:187

Target Product Profiles
indicated by bars at the bottom of
each compound box

-  3-day cure, artemisinin-based combination therapies
-  Combinations aiming at a new single-exposure radical cure (SERC) TPP-1
-  Severe malaria treatment and pre-referral intervention
-  Intermittent /seasonal malaria chemoprevention
-  Products targeting prevention of relapse for *P. vivax*
-  Single-exposure chemoprotection (SEC) TPP-2

Target Candidate Profiles
activities for each individual molecule, indicated by symbols
added to each compound in the translational portfolio

	Burrows et al., 2013	Burrows et al., 2017
 Asexual blood stages	(TCP-1,2)	TCP-1
 Relapse prevention	(TCP-3a)	TCP-3
 Transmission reduction	(TCP-3b)	TCP-5,6
 Chemoprotection	(TCP- 4)	TCP-4

Other Drug Discovery and Medical
Research activities on infectious
diseases at BIOTEC

Natural Products



BBR & MBB

TBRC & BCC

Insect Fungi



Beauveria bassiana

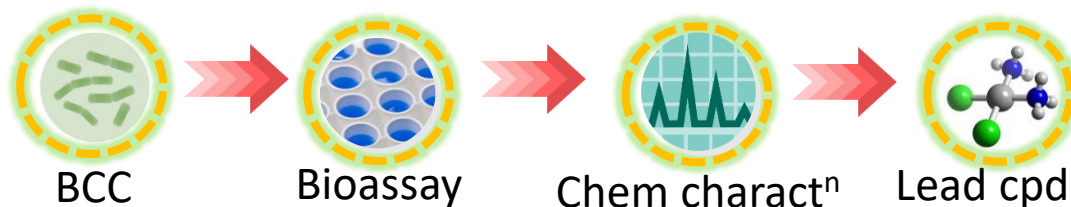


Metarhizium anisopliae

BBR & MBB

TBRC & BCC

Natural product for biopharma & Healthcare



Anti cancer

Anti bacteria

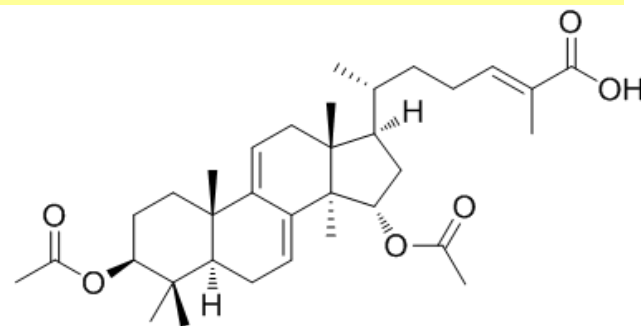
Anti TB/Malaria

Anti plant pathogen

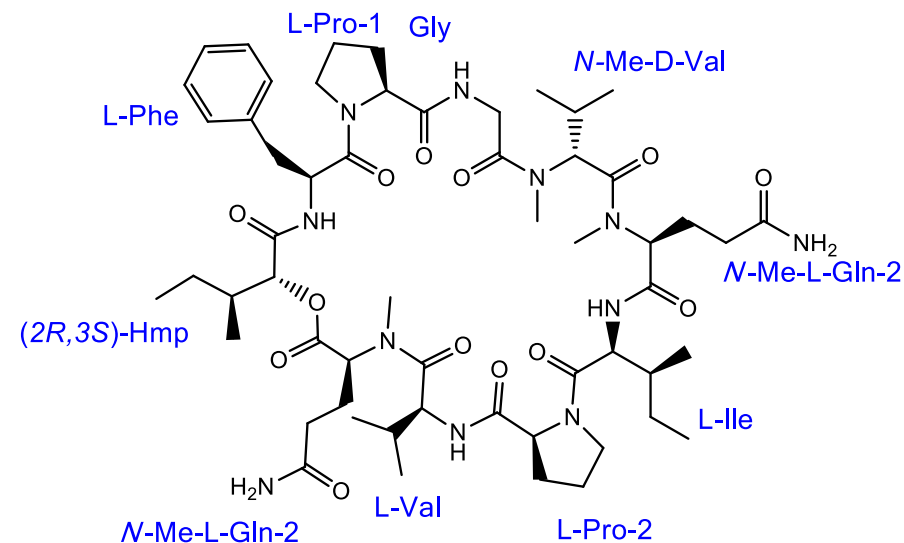
Natural product library: > 700 cpds;
New structure: > 546 cpds
Publication: > 120 papers



Ganoderma austral
BCC 22314



GA001



pleosporin A

Tetrahedron Lett. **2014**, 55, 469-471
(Cover Article)

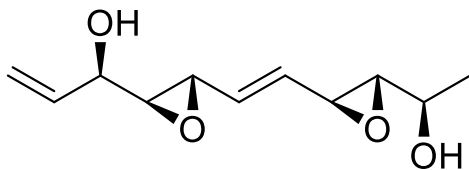
anti-malaria IC₅₀ 1.6 µg/mL
cytotoxicity (vero) IC₅₀ >50 µg/mL

สารต้านวัณโรค



Collaborator

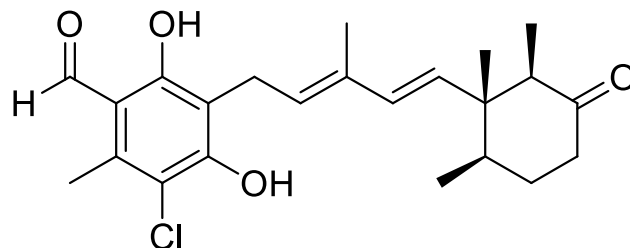
Xylaria sp. BCC 1067
(Xylariaceae)



depudecin

Sigma-Aldrich
product number: D 5816

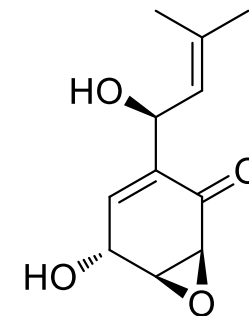
Verticillium hemipterigenum BCC 237
(Invertebrate Pathogenic Fungus)



ascochlorin

Sigma-Aldrich
product number: SML0104

(Basidiomycete)



panepoxydone

Sigma-Aldrich
product number: SM0726



Insect fungi
135 new cpds



Marine fungi
32 new cpds



Endophytic fungi
78 new cpds



Basidiomycetes
147 new cpds

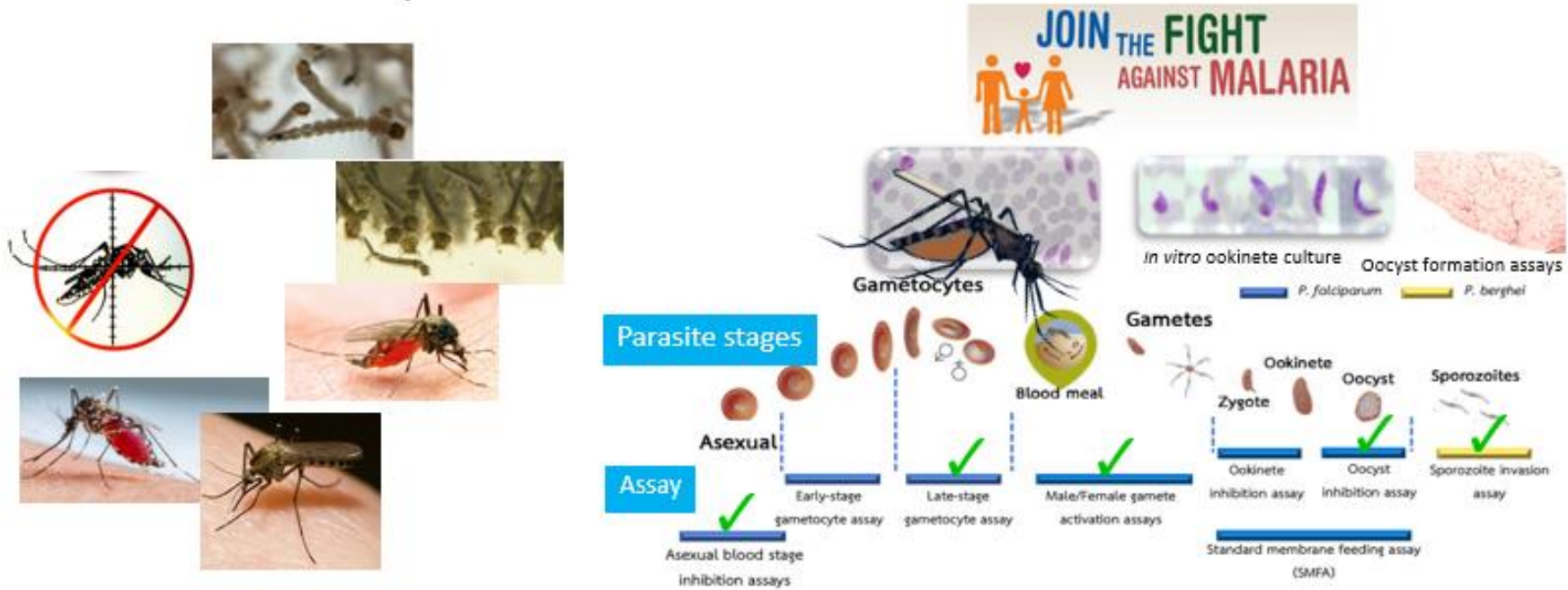


Actinomycetes
48 new cpds

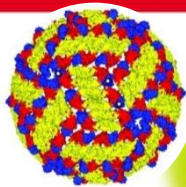


Others
109 new cpds

Mosquitos Platform for Disease and Vector Controls



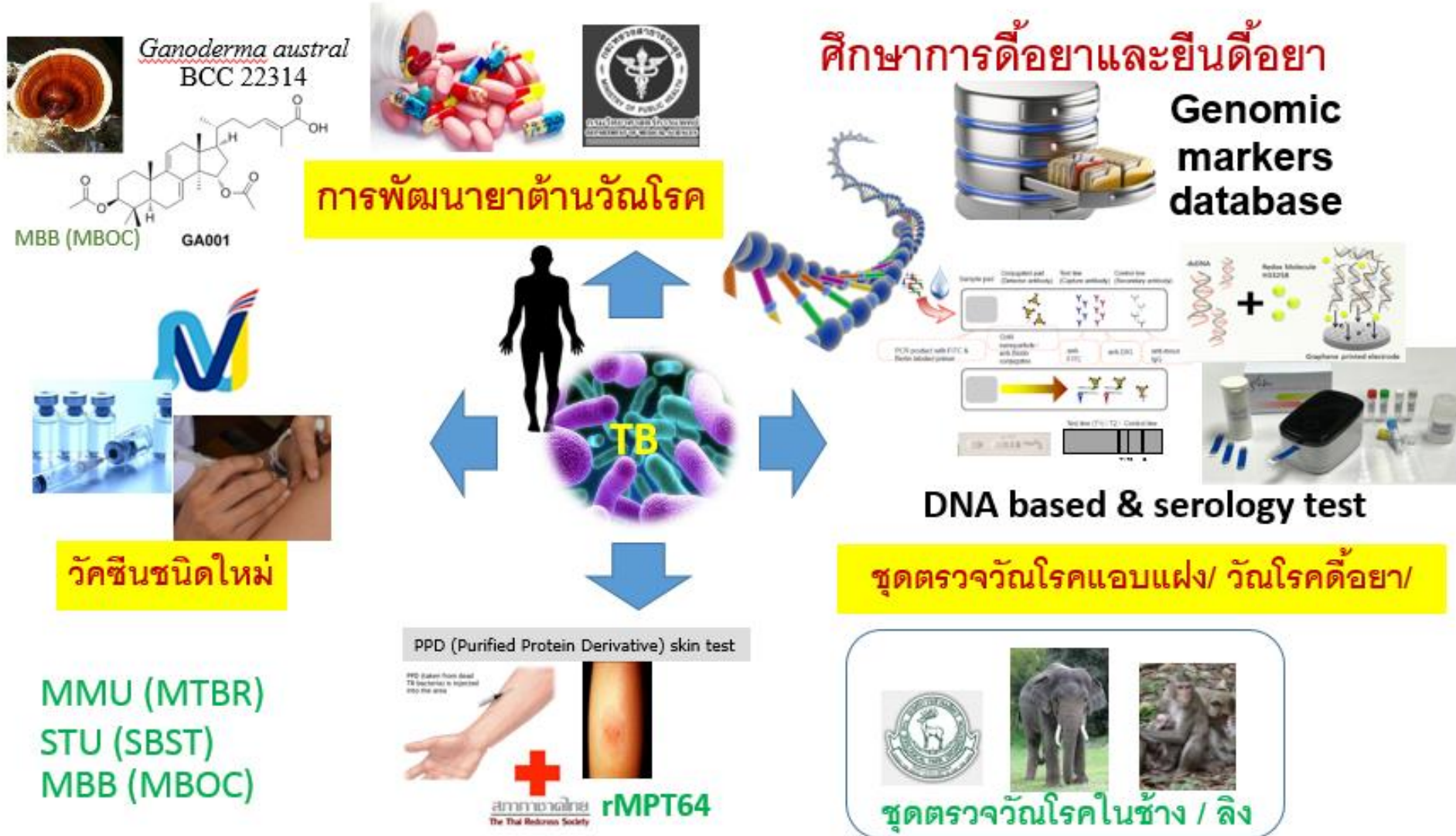
Prevent the spread of Dengue Fever



SPECIAL ALERT: The Truth About the ZIKA VIRUS



TB Research



MMU (MTBR)
STU (SBST)
MBB (MBOC)

วัคซีนชนิดใหม่

การพัฒนายาต้านวัณโรค

ศึกษาการดื้อยาและยีนดื้อยา

Genomic markers database

DNA based & serology test

ชุดตรวจวัณโรคแอบแฝง/ วัณโรคดื้อยา/

ชุดตรวจวัณโรคในช้าง / ลิง

MTBR/MMU

Dengue Research

'DENGUE RESEARCH'

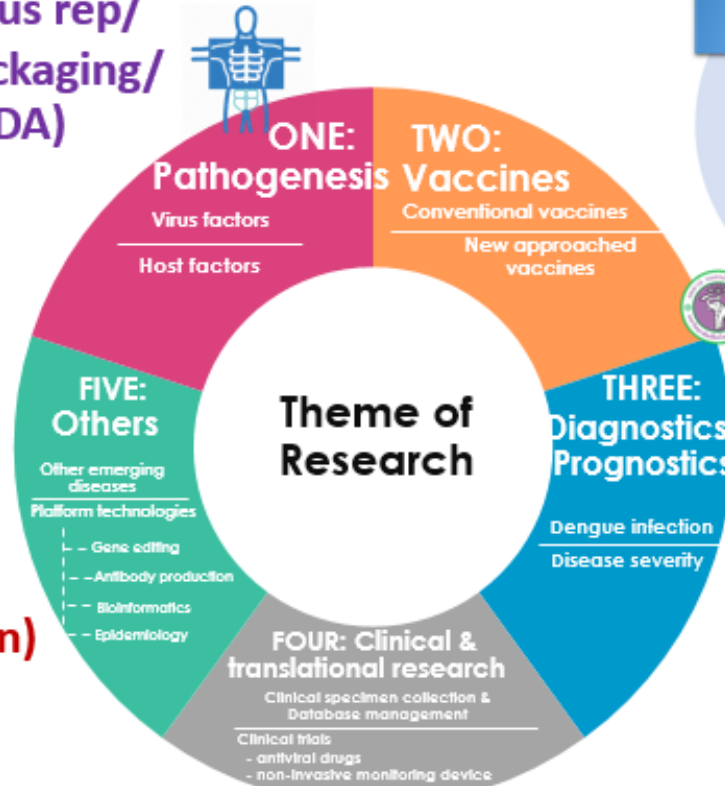
New Biomarker/NS1-virus rep/
viral assembly-capsid-packaging/
Ab-DENV (MRC-NSTDA)



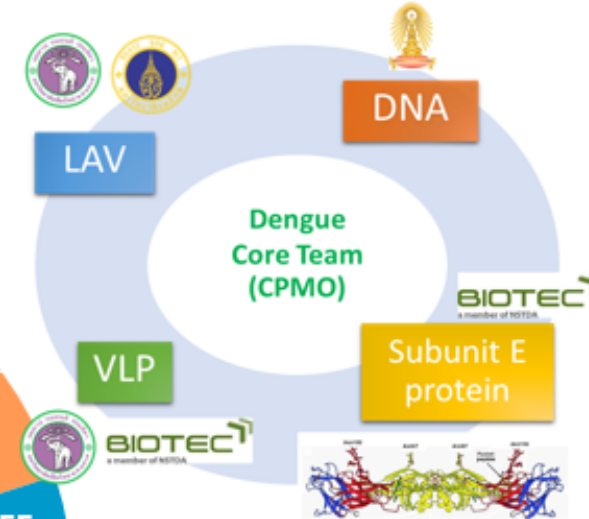
DENV-ZIKA

(Serological Cross-Reaction)

New approach: HTP
reverse genetics



Anti-dengue drug



NS1: ELISA (serotyping), POC
New prognostic tests



บริการร่วมวิจัย

ECDD สนับสนุนงานวิจัยทางด้านเทคโนโลยีชีวภาพ โดยบริการให้คำปรึกษา ออกแบบการทดลอง และทำการทดลองแบบ HTS เพื่อพัฒนาศึกษาภาพงานวิจัย นอกจากนี้ยังเปิดให้บริการแบบ fee-for-service เพื่อกระตุ้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการค้นหาตัวยาทั้งในรูปแบบของความร่วมมือกับหน่วยงานของรัฐ และภาคเอกชน



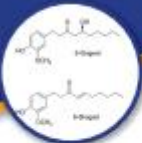
5. Clinical Trial

ศึกษาการใช้ยากับคนในระยะแรก (Phase I) เพื่อให้ทราบถึงความปลอดภัยภายใต้การควบคุมของแพทย์อย่างเข้มงวด



4. Pre-Clinical Trial

ศึกษาการออกฤทธิ์ทางชีวภาพในสัตว์ทดลอง เพื่อที่จะคำนวณปริมาณยา (Dosage) ที่เหมาะสม รวมถึงศึกษาผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น



3. Lead Optimization

การใช้ข้อมูลจาก Hits มาทำการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพอื่นๆ รวมถึงพิษวิทยาของสาร เพื่อพัฒนาโครงสร้างทางเคมีให้มีฤทธิ์ต่อการรักษามากขึ้น



มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
คณะวิทยาศาสตร์



ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ (Thailand Science Center)
Thailand Center of Excellence for Life Sciences (TCELS)



ศูนย์ความเป็นเลิศด้านการค้นหาตัวยา
ชั้น 2 อาคารพรีคลินิก, คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
272 ถนนพระราม 6, เขตราชเทวี, กรุงเทพมหานคร 10400
Tel. +66 2201 5568-9
<http://ecdd.sc.mahidol.ac.th>
ECDD@mahidol.ac.th



ศูนย์ความเป็นเลิศด้านการค้นหาตัวยา
"ค้นคว้า วิจัย เพื่อชีวิตที่ดีกว่า"



ECDD คืออะไร?

ศูนย์ความเป็นเลิศด้านการค้นหาตัวยา (Excellent Center for Drug Discovery, ECDD) จัดตั้งขึ้นโดยความร่วมมือของ ศูนย์ความเป็นเลิศด้านชีววิทยาศาสตร์ (TCELS) คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี และคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เพื่อดำเนินงานวิจัยพัฒนาเทคโนโลยีที่ใช้ในการค้นหาผลิตภัณฑ์ยาทั้งจากสารสังเคราะห์ และสารสกัดจากธรรมชาติ เพื่อตอบสนองความต้องการยาในการรักษาโรคมะเร็งในประเทศ โดยการใช้เทคโนโลยีแบบ High-Throughput Screening (HTS) ซึ่งมีศักยภาพในการตรวจสอบสารออกฤทธิ์ที่สามารถพัฒนาไปสู่การผลิตยาได้อย่างรวดเร็วขึ้น

นอกจากนี้ ECDD ยังเปิดเป็นศูนย์รับฝากสารสังเคราะห์ และสารสกัดจากธรรมชาติ ที่มีอยู่ในประเทศ พร้อมให้บริการทดสอบการออกฤทธิ์ และกลไกทางชีวภาพของสาร เพื่อตรวจสอบศักยภาพ นำไปสู่การพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ยาโรคต่อไป

กระบวนการค้นหาตัวยา

ECDD มุ่งมั่นค้นคว้าวิจัย และ พัฒนาสารประกอบที่คาดว่าจะมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา (Hits) และสามารถพัฒนาเป็นสารเริ่มต้น (Lead compounds) เพื่อใช้ในการศึกษาทางคลินิก โดย ECDD มุ่งศึกษาหลักในการออกฤทธิ์ของสารประกอบในกลุ่มของโรคมะเร็ง โรคทางประสาท โรคติดเชื้อ โรคทางระบบการเผาผลาญ และโรคทางพันธุกรรม

เรามีทีมนักวิจัยที่มีความเชี่ยวชาญในสาขาต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการพัฒนายาในทุกขั้นตอน เพื่อให้การดำเนินงานวิจัยและพัฒนาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ



1. Target Identification

การเลือกเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยา โดยศึกษากระบวนการพัฒนาของเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรค



2. Library Screening

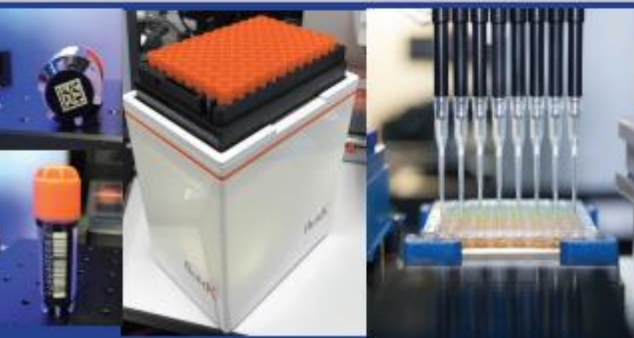
การใช้เทคโนโลยี HTS ในการทดสอบหาสารประกอบ เพื่อค้นหา Hits ที่น่าจะมีศักยภาพในการพัฒนาเป็นยา



บริการรวบรวมสารประกอบ

ECDD มีความพร้อมที่จะจัดเก็บสารประกอบทั้งที่เป็นสารสกัด สารสังเคราะห์ และสารประกอบจากธรรมชาติได้มากกว่า 100,000 ตัวอย่าง เพื่อนำมาทดสอบหาคุณสมบัติทางยา นักวิจัยที่สนใจสามารถศึกษาข้อมูลการจัดส่งสารประกอบเพิ่มเติมจากเว็บไซต์ <http://ecdd.sc.mahidol.ac.th>

นอกจากนี้ ECDD มีการติดตั้งระบบป้องกันการโจรกรรมข้อมูลและระบบแจ้งเตือนความผิดปกติของอุณหภูมิที่จัดเก็บสาร เพื่อให้มั่นใจว่าสารประกอบจะอยู่ในสภาพสมบูรณ์



High-Throughput Screening

ECDD ทำการค้นหายาออกฤทธิ์โดยใช้ระบบอัตโนมัติ "cell:explorer™" ซึ่งเป็น High-Throughput Screening (HTS) ประกอบด้วย แขนกล (Robotic arm) เครื่องคัดจ่ายสารอัตโนมัติ (Automated liquid handler) ตู้บ่มเพาะเซลล์ (Incubator) และเครื่องอ่าน Well (Multimode plate reader)

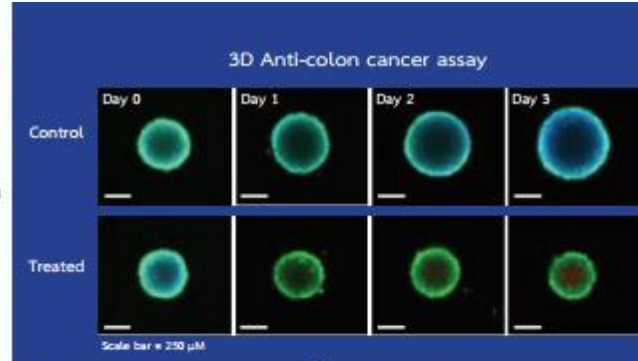
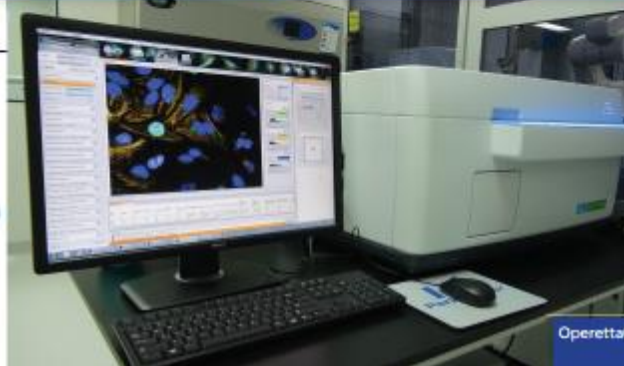
HTS เป็นเครื่องมือเพื่อใช้ศึกษากระบวนการทางอณูชีววิทยา (Molecular biology) และชีวเคมี (Biochemistry) ของสารประกอบ

- จุดเด่นของเครื่อง cell:explorer™ มีดังต่อไปนี้
 - ✦ ลดการปนเปื้อนจากภายนอกโดยใช้ HEPA filter
 - ✦ ลดขั้นตอนการผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นจากผู้ปฏิบัติงาน
 - ✦ สามารถทดสอบการออกฤทธิ์ของสารได้พร้อมกันในปริมาณมาก ทำให้ประหยัดเวลา และค่าใช้จ่าย
 - ✦ ช่วยพัฒนาการค้นหายาใหม่ได้รวดเร็วและมีศักยภาพมากยิ่งขึ้น

High-Content Screening

High-Content Screening (HCS) เป็นระบบถ่ายภาพเซลล์ที่สามารถเปลี่ยนให้เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ เพื่อใช้ในการนับอัตราส่วนของเซลล์ที่มีการตอบสนองต่อการทดสอบ รวมถึงสามารถวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของแต่ละเซลล์ในระดับ Organelle ได้ โดยทางศูนย์ได้ใช้เครื่อง Operetta® ซึ่งมีจุดเด่นคือ

- ✦ สามารถใช้งานร่วมกับระบบอัตโนมัติของ cell:explorer™ ทำให้ทำงานได้รวดเร็วมากยิ่งขึ้น
- ✦ สามารถถ่ายภาพเซลล์ได้ทั้ง live cell และ fixed cell โดยมี chamber พิเศษที่ควบคุมอุณหภูมิและปริมาณก๊าซ CO₂
- ✦ ให้ผลลัพธ์ที่แน่นอนแม่นยำ เนื่องจากมีการจัดเก็บขั้นตอนการวิเคราะห์เพื่อนำมาทำซ้ำในแต่ละการทดลอง



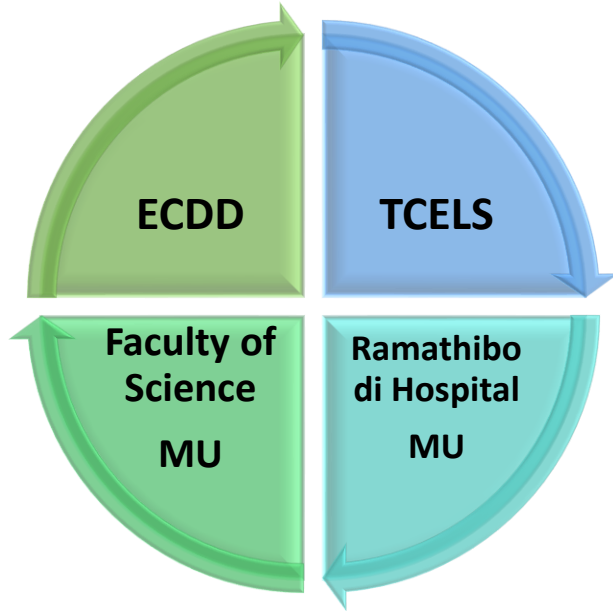
การทดสอบสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ

ECDD มีการทดสอบสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ และการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ โดยใช้เทคโนโลยี Cell-based ทั้งในเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง ในรูปแบบของเม็ดและสามมิติ (cancer spheroids and organoids) เพื่อการค้นหายาต้านเซลล์มะเร็ง โดยในเชิงแรก ECDD ได้พัฒนาวิธีการทดสอบสารออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งจำเพาะ เนื้องอกตับ และเนื้องอกปอด

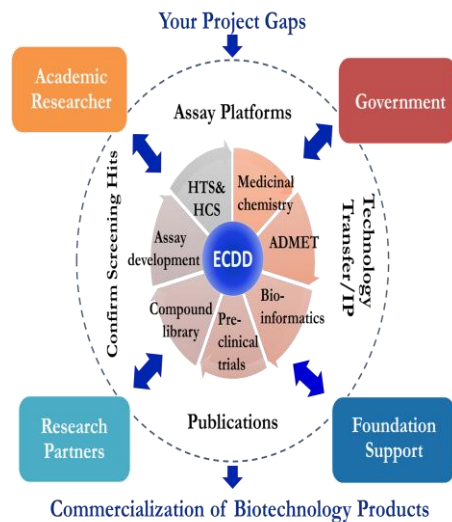
นอกจากนี้แล้ว ECDD ยังได้ทำการตรวจสอบสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ได้จากสารสกัดธรรมชาติจำนวนกว่า 1,500 สาร ในการป้องกันและรักษาโรค จากการทดสอบอื่นๆ เช่น

- CFTR activity assay : ตรวจสอบความสามารถในการกระตุ้นการนำส่งของ CFTR ในเซลล์ เพื่อหายาต้านโรคคางทูมและท้องผูก
- K_v 3.1 activity assay : ตรวจสอบความสามารถในการยับยั้งโปรตีนนำส่ง K_v 3.1 เพื่อหายาต้านโรคอัลไซเมอร์และโรคเหน็บชา
- Assay of cytokine-induced β-cell apoptosis: ตรวจสอบการยับยั้งการตายของเซลล์เบต้า เพื่อหายาต้านโรคเบาหวาน
- Insulin secretion assay: ตรวจสอบการหลั่งของ Insulin ในเซลล์ เพื่อหายาต้านโรคเบาหวาน

ECDD Partners



Enabling Technology/Collaborative



Technology Features and Specifications, Competitive Advantage over the existing technology

- ❖ ECDD is equipped with high throughput and high content screening automation which provides the cutting-edge technology to the research community
- ❖ Increase accuracy and reduce variability of compound addition through the use of automation
- ❖ ECDD is capable of storing more than 100,000 compounds
- ❖ We accept synthetic compounds, purified natural compounds, fractionation and crude extracts to be deposited at ECDD

Potential Application

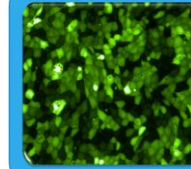
- ❖ ECDD have screened about 3,500 compounds from natural resources with biological activities to prevent and treat diseases such as diabetes mellitus, hypertension, obesity, diarrhea ect.
- ❖ ECDD acquires panels of cancer cell lines for 2D and 3D (cancer spheroids and organoids) development into novel anti-cancer drugs
- ❖ In the initial screening we test against colon cancer, breast cancer and lung cancer
- ❖ In the future, cancer screening platforms will developed directly from patient specimens

Customer Benefit

ECDD provides a broad range of high-throughput screening and assay development and fully-integrated services from initial discoveries to be applicable for

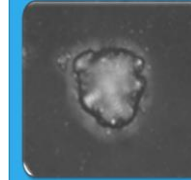
- ❖ Functional foods
- ❖ Food innovation
- ❖ Health supplements
- ❖ Investigational new drug.

ECDD Bioassay Platforms



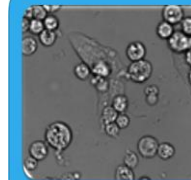
Diarrhea

- Anti-CFTR activity assay
- Anti-K_{Ca}3.1 activity assay



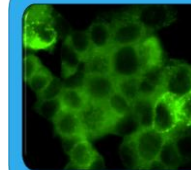
Cancer

- 2D Anti-Colorectal cancer assay
- 3D Anti-Colorectal cancer spheroid assay
- 2D Anti-Breast cancer assay
- 3D Anti-Breast cancer spheroid assay



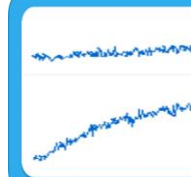
Diabetes Mellitus

- Anti β-cell inflammation assay
- Anti β-cell apoptosis assay
- Anti-SGLT1/2 activity assay



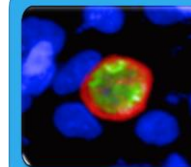
Inflammation

- Anti-Skin inflammation assay
- Anti-Immune cell inflammation assay



Hypertension

- Activation of K_{Ca}3.1 activity assay



Infectious Disease

- Anti-malaria assay

Acknowledgements

- NSTDA: BIOTEC
- TCELS
- Other agencies in MOST



MOST

Ministry of Science and Technology of Thailand

