

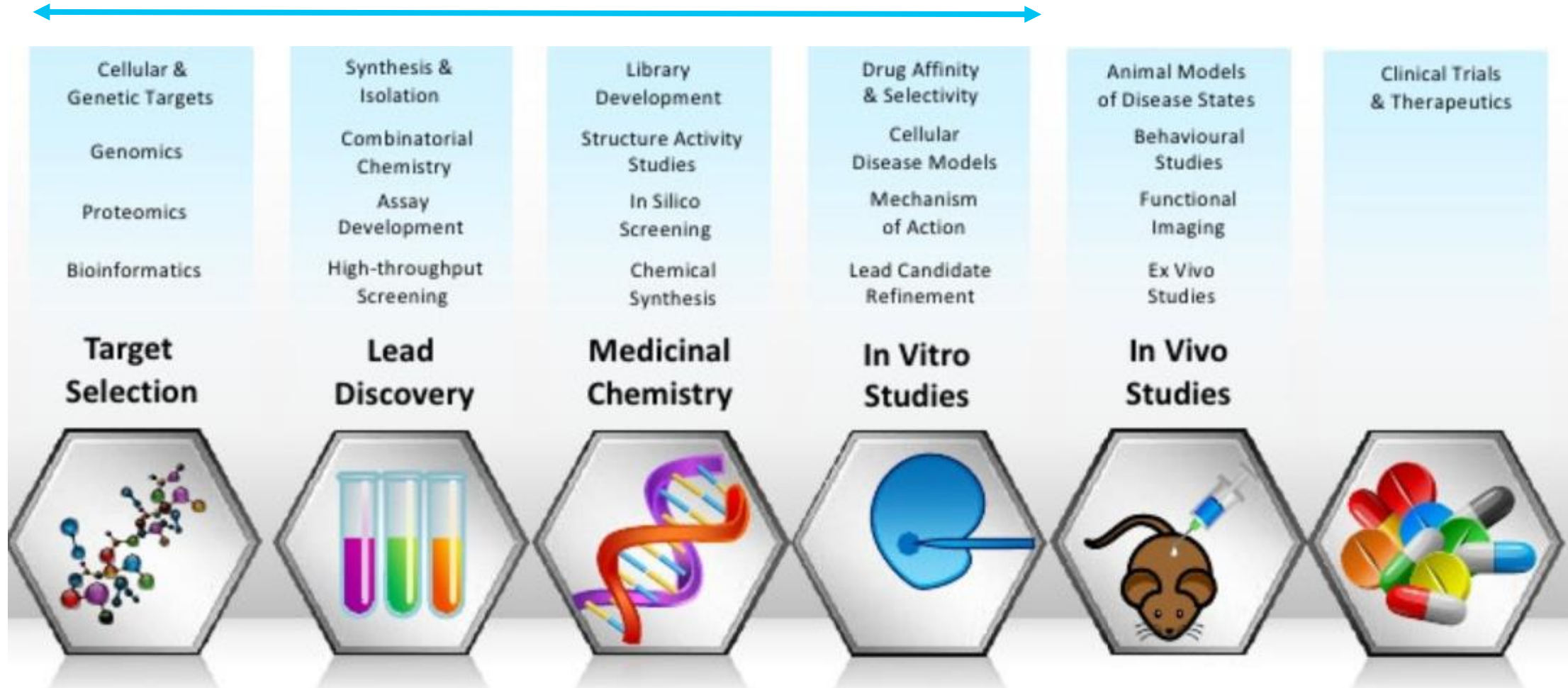
Reposicionamento de Fármacos: Uma estratégia para acelerar a inovação em produtos farmacêuticos.

Sergio Delarcina Júnior

01/07/2021

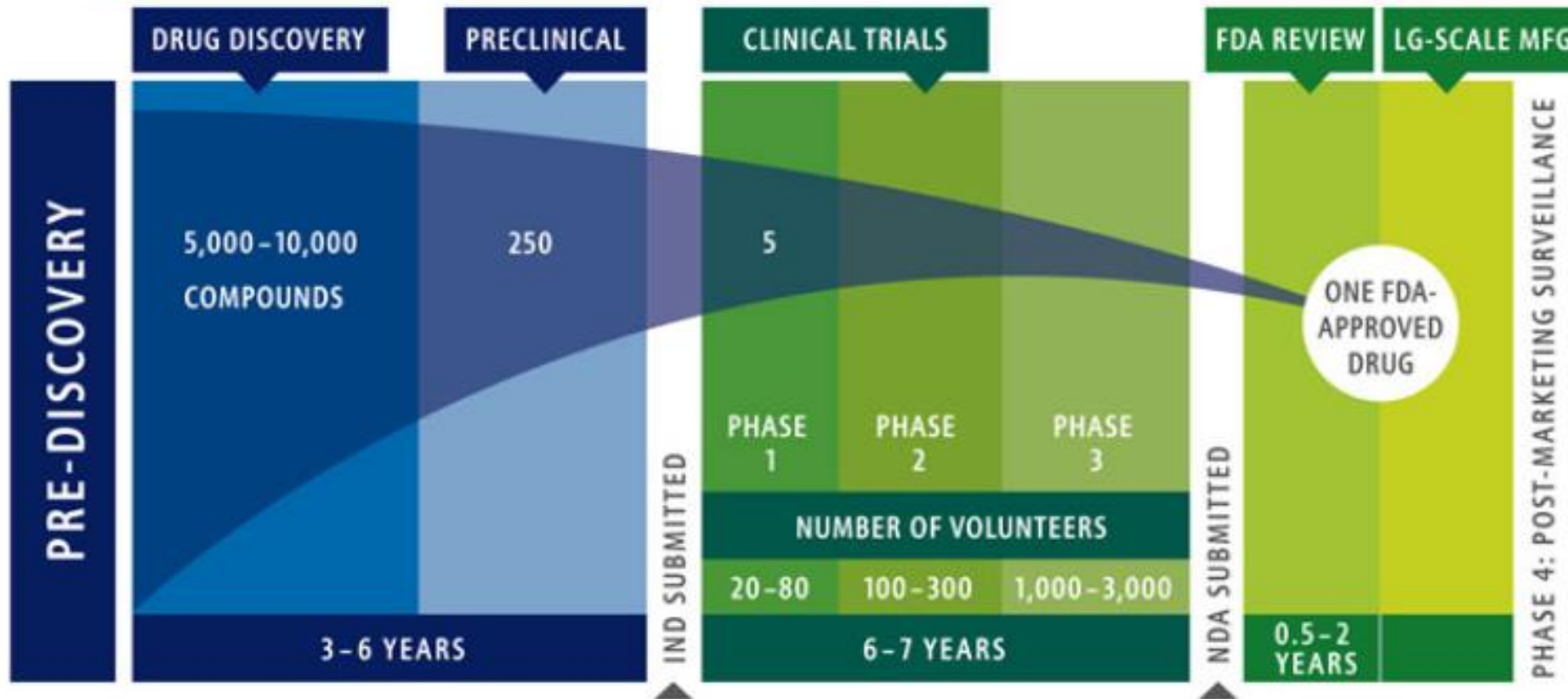
As etapas de desenvolvimento de novos fármacos

Drug Discovery



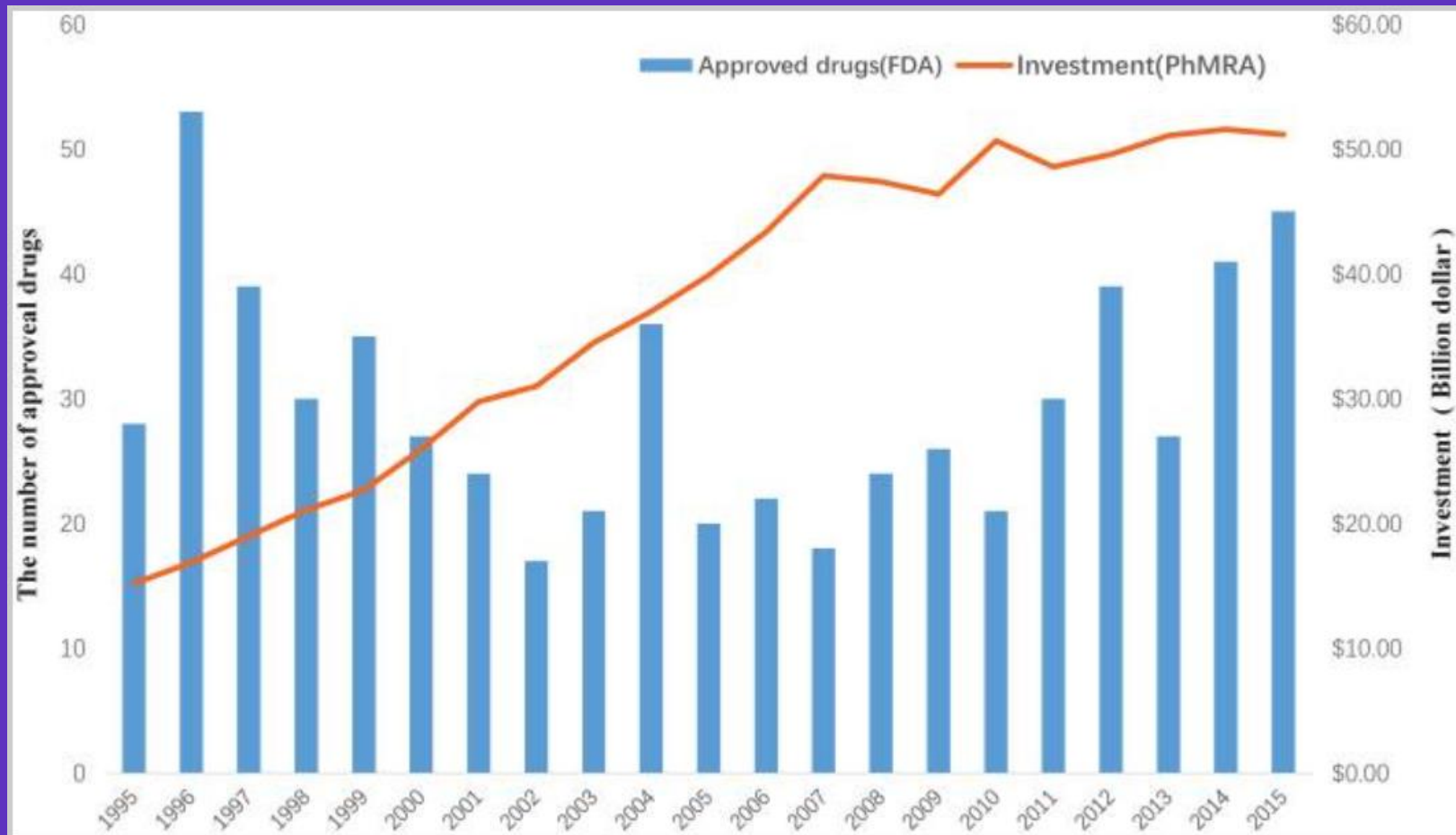
O Desafio do Desenvolvimento de Medicamentos

Drug Discovery and Development: A LONG, RISKY ROAD



Source: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

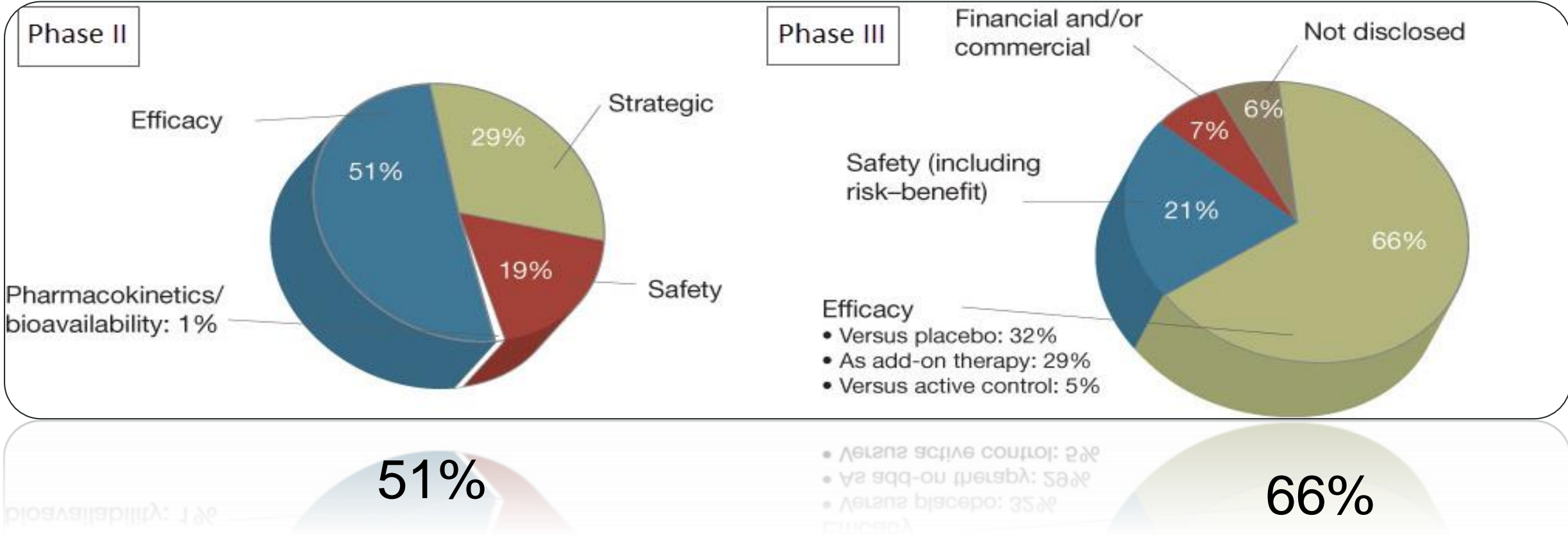
Desafios no Desenvolvimento de Fármacos



[Int J Biol Sci. 2018; 14\(10\): 1232–1244](#)

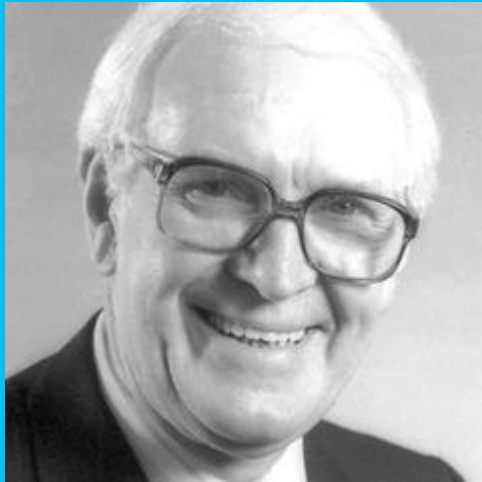
Desafios dos Ensaio Clínicos

Falta de Eficácia nos estudos clínicos:



Fonte: Cook et al., Nature Reviews Drug Discovery 13, 419–431 (2014)

Reposicionamento de Fármacos



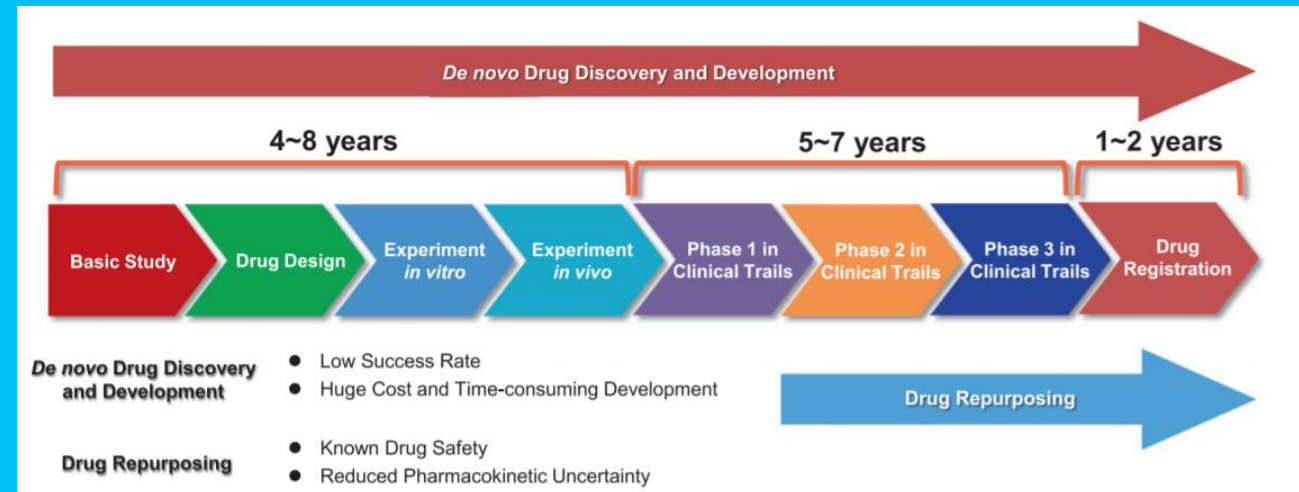
James Black
Nobel Medicina e Fisiologia 1988
1924-2010

A forma mais promissora de se encontrar um novo fármaco é começar com um fármaco antigo

Reposicionamento de Fármacos

Vantagens

- Rápido Desenvolvimento
- Eventos adversos conhecidos e off-target
- Farmacocinética bem estabelecida
- Índice terapêutico previsível
- Aproveitamento da capacidade produtiva de IFAs e Biológicos
- Ausência de restrições de PI de novo uso para muitos países.
- Protótipos para novos desenvolvimentos.



Signal Transduction and Targeted Therapy (2020) 5:113

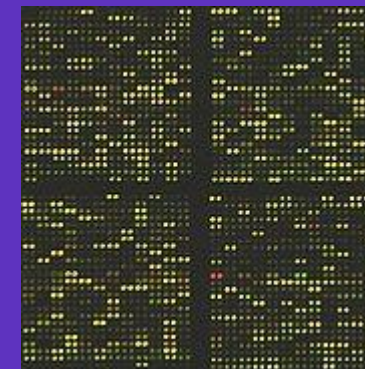
Abordagens em Reposicionamento de Fármacos

- Pareamento por expressão gênica/protéica
- Docking Molecular
- Estudo de associação genômica ampla (GWAS)
- Análise por Biologia de Sistemas

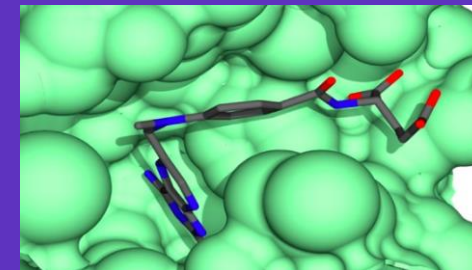
Viruses2020,12, 1058; doi:10.3390/v12091058

Pareamento por expressão gênica/protéica

- Estratégia: busca de padrões de expressão gênica/protéica associados a um composto químico em relação a um composto padrão e associações a potenciais alvos farmacológicos ou alvos secundários e eventos adversos.
- Vantagens: possibilidade de se encontrar novos efeitos farmacológicos fora do padrão do conceito de farmacóforos. Possibilidade de o reposicionamento encontrar um uso terapêutico mais específico e com menores eventos adversos.
- Limitações: dificuldade em se estabelecer parâmetros de expressão que possam ser significativos em etapas posteriores em ensaios clínicos.
- Metodologia: *in vitro*

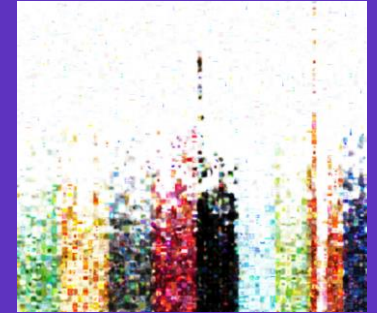


Docking Molecular



- Estratégia: abordagem química, por meio de busca de padrões de interações entre um grupo farmacofórico e seu alvo farmacológico.
- Vantagens: alta possibilidade de sucesso quando se pode estabelecer relações de qSAR com uma série de compostos análogos. Os valores de K_i poderão ser usados para priorização das moléculas mais promissoras.
- Limitações: podem não existir modelos para alguns alvos, além de alguns deles poderem ser afetados de maneira indireta ou por pró-drogas.
- Metodologia: *in silico*

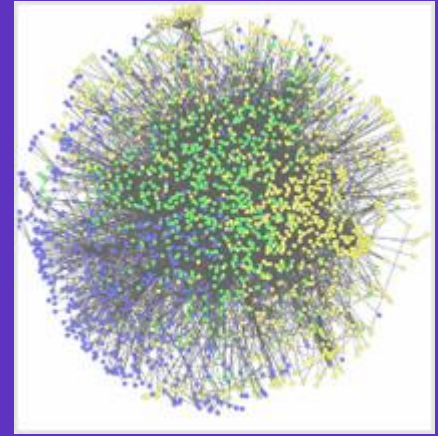
Estudo de associação genômica ampla (GWAS)



- Estratégia: estudo genômico de pequenas variações, principalmente os SNPs (single nucleotide polymorphism) para associação a uma patologia, para busca de alvos potenciais.
- Vantagens: grande volume de dados disponíveis para análise (GWAS database). Possibilidade de busca precisa de novos alvos farmacológicos para estratégia de 1 target = 1 drug.
- Limitações: falta de estudos funcionais e patofisiológicos sobre os SNPs, tornando mais difícil se estabelecer padrões de segurança de produtos.
- Metodologia: *in silico*

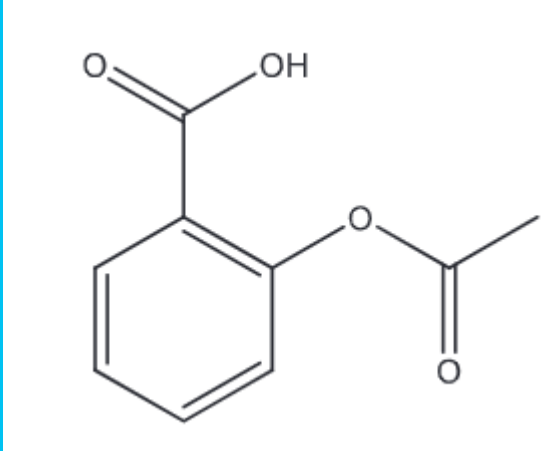
Análise por Biologia de Sistemas

- Estratégia: análise de redes de interações ômicas, com análise racional de causalidade para determinação de novos alvos terapêuticos.
- Vantagens: abordagem sistêmica, permite associação causal entre todos os elementos e rede envolvidos, permitindo a escolha racional para *druggable* targets.
- Limitações: falta de estudos amplos com aplicação de fármacos, poucos datasets públicos e baixo nível de predição por ferramentas de *open access*.
- Metodologia: *in silico*, *in vitro*



Sucesso em Reposicionamento de fármacos

Ácido Acetil Salicílico

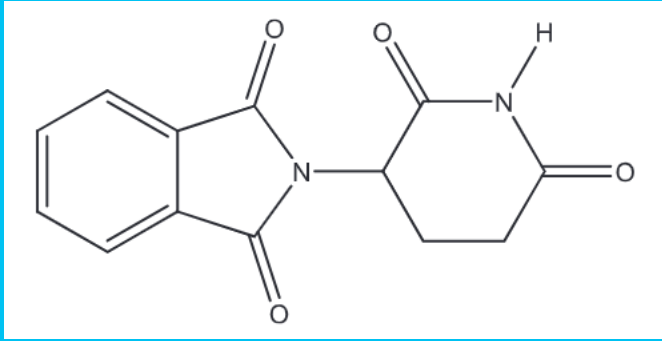


tumor protein p53	TP53
angiotensin I converting enzyme	ACE
prostaglandin-endoperoxide synthase 1	PTGS1
3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase	HMGCR

- MOA: antiocagulante, analgésico, por via da COX-2
- Novo uso: efeito apoptótico via p53 para cancer colorrectal
- Ensaio Clínicos: 109
- Fase III: 9

Sucesso em Reposicionamento de fármacos

Talidomida



cereblon	CRBN
DCX (DDB1-CUL4-X-box) E3 protein ligase complex	
tumor necrosis factor	TNF

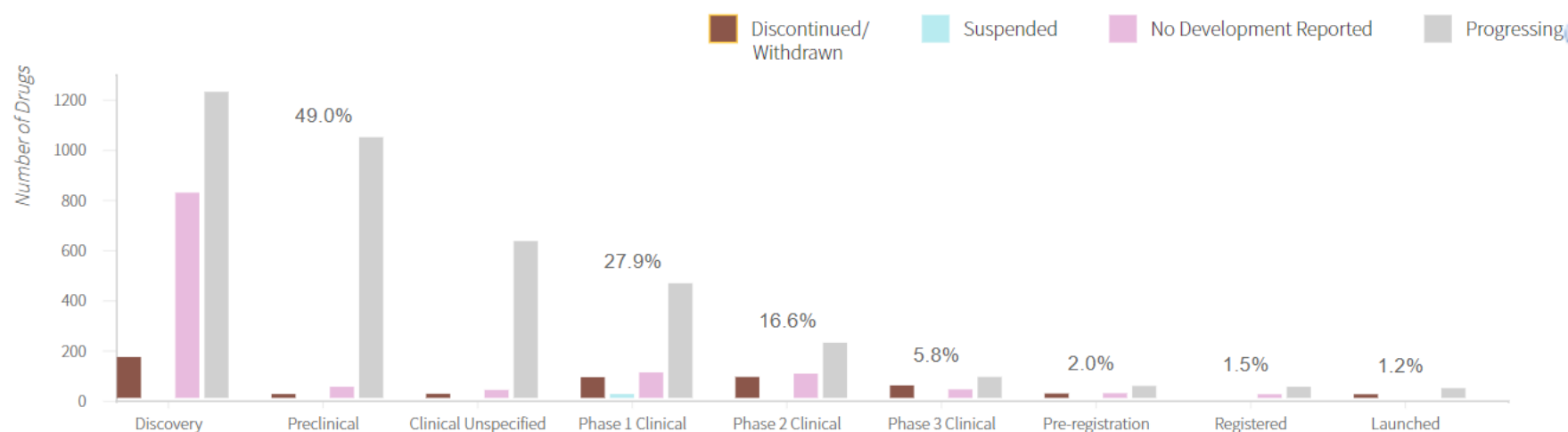
- MOA: antiemético, distúrbios de ansiedade, banida em 1962
- Novo uso:
 - 1998 : inibidor de TNF alfa, uso em hanseníase, como orphan drug.
 - 2006: antiangiognese via DCX, uso em mieloma múltiplo.
- Ensaios Clínicos: 785
- Fase III: 17

Pipeline para produtos para Alzheimer

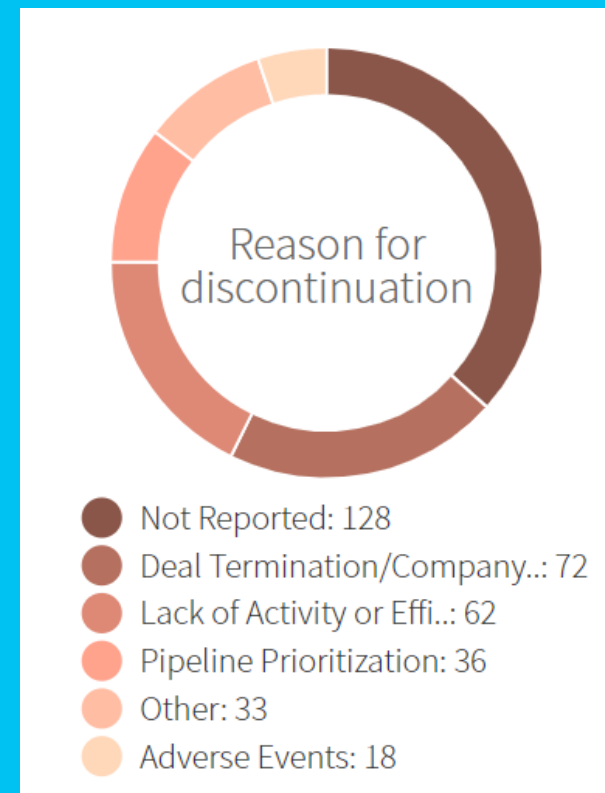
Exemplo de patologia com alto número de reposicionamento

- 2166 fármacos
- 1050 sem registro de desenvolvimento (48%)
- 334 descontinuados

Drug attrition



Fonte: CCI

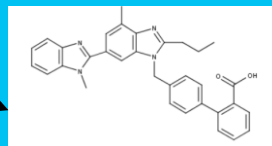


Mecanismos de Ação em Alzheimer

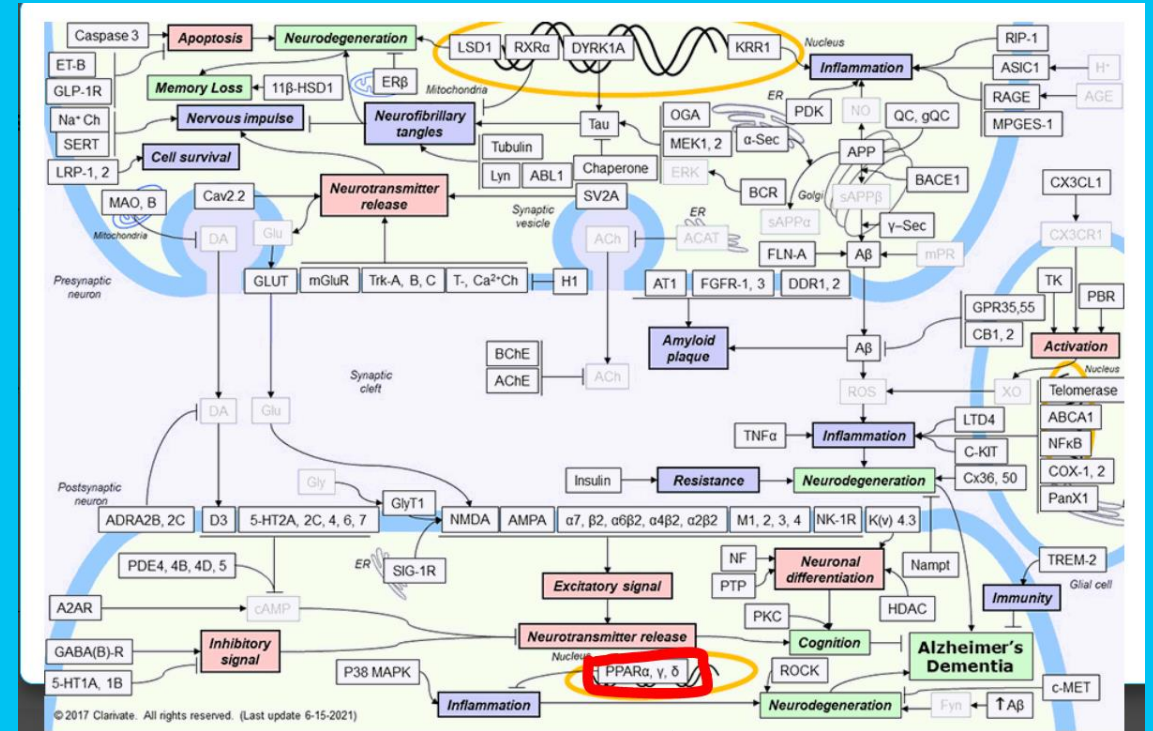
2017: cerca de 100 medicamentos em ensaios clínicos, 25% deles já lançados.

Table 1 Previously approved drugs undergoing clinical trials in Alzheimer's disease in 2017

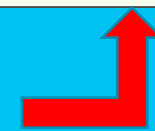
ICD	Mechanism of action	Original indication	Stage
Aripiprazole	Dopaminergic Agonist	Atypical Antipsychotic	Stage 1
Brexipiprazole	Dopaminergic Agonist	Atypical Antipsychotic	
Insulin	Insulin Receptor Ligand	Types 1 and 2 Diabetes	
Methylphenidate	Dopamine Reuptake Inhibitor	ADHD	
Nabilone	Cannabinoid	Nausea, Vomiting	
Nilvadipine	Calcic Antagonist, Dihydropyridines	Hypertension	
Pioglitazone	PPAR γ Agonist receptor	Type 2 Diabetes	
Atomoxetine	Adrenaline Reuptake inhibitor	ADHD	Stage 2
Candesartan	Angiotensin Agonist Receptor	Hypertension	
Cilostazol	PDE3 Inhibitor	Intermittent Claudication	
Dronabinol	Cannabinoid	Nausea, Vomiting	
Formoterol	β -2 adrenergic receptor Agonist	Asthma	
Detemir Insulin	Insulin Receptor Ligand	Types 1 and 2 Diabetes	
Glulisine Insulin	Insulin Receptor Ligand	Types 1 and 2 Diabetes	
Levetiracetam	(SV2A) Protein Ligand	Epilepsy	
Liraglutide	Glucagon Receptor Binding	Type 2 Diabetes	
Lithium	Ionic Modulator	Bipolar Disorders	
Nicotine	Cholinergic Receptors Agonist	Smoking Cessation	
Nilotinib	Tyrosine kinase inhibitor	Chronic myeloid leukaemia	
Pimavanserin	5-HT $_2A$ receptor reverse agonist	Psychotic disorders	
Probucol	LDL Promoter	Hypercholesterolaemia	
Rasagiline	MAO-B	Antiparkinsonian	
Riluzole	Glutamate antagonist receptor	Amyotrophic Lateral Sclerosis	
Sargramostim	Cell growth factor	Neutropenia	
Simvastatin	HMG-CoA reductase Inhibitor	Hypercholesterolaemia	
Valaciclovir	DNA polymerase inhibitor	Herpes virus infection	
Telmisartan	Angiotensin Agonist Receptor	Hypertension	Stage 3



Journal of Pharmacy and Pharmacology, 72(2020), pp.1145 -1151

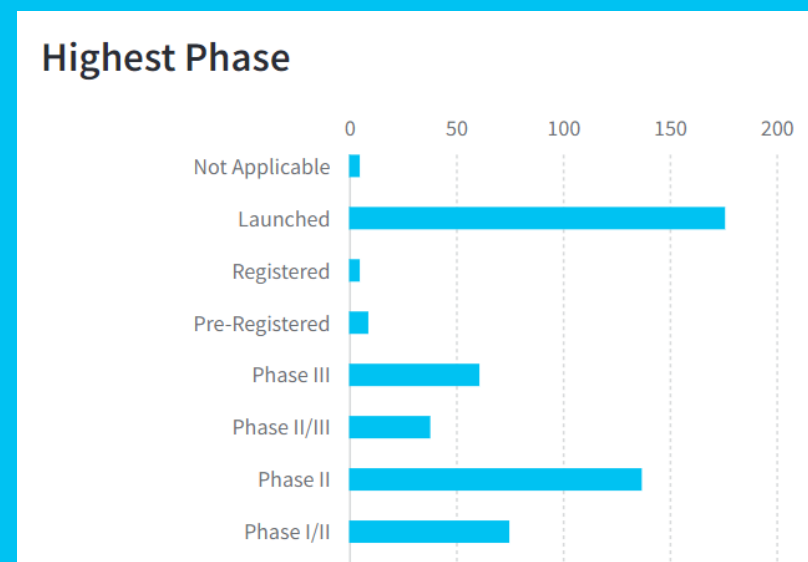
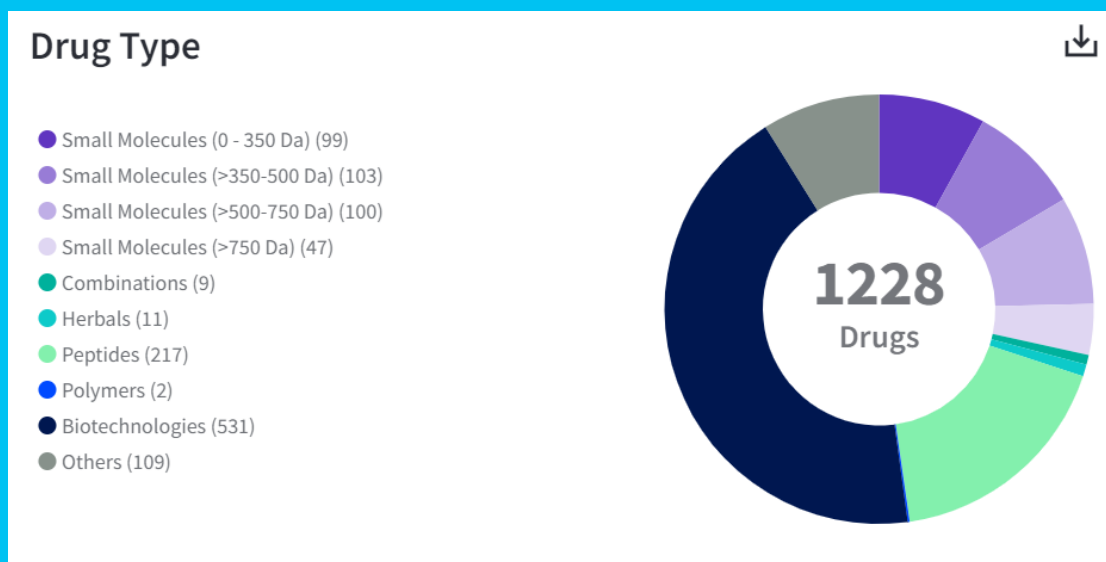


<input type="checkbox"/>	Name	Gene Symbol
<input type="checkbox"/>	peroxisome proliferator activated receptor alpha	PPARA
<input type="checkbox"/>	angiotensin II receptor type 1	AGTR1
<input type="checkbox"/>	peroxisome proliferator activated receptor gamma	PPARG



Novos Fármacos e Biológicos em COVID-19

- 1228 Fármacos e Biológicos
- 531 Biotecnológicos (43%)
- 171 Produtos Lançados
- 1687 Estudos Clínicos para COVID-19

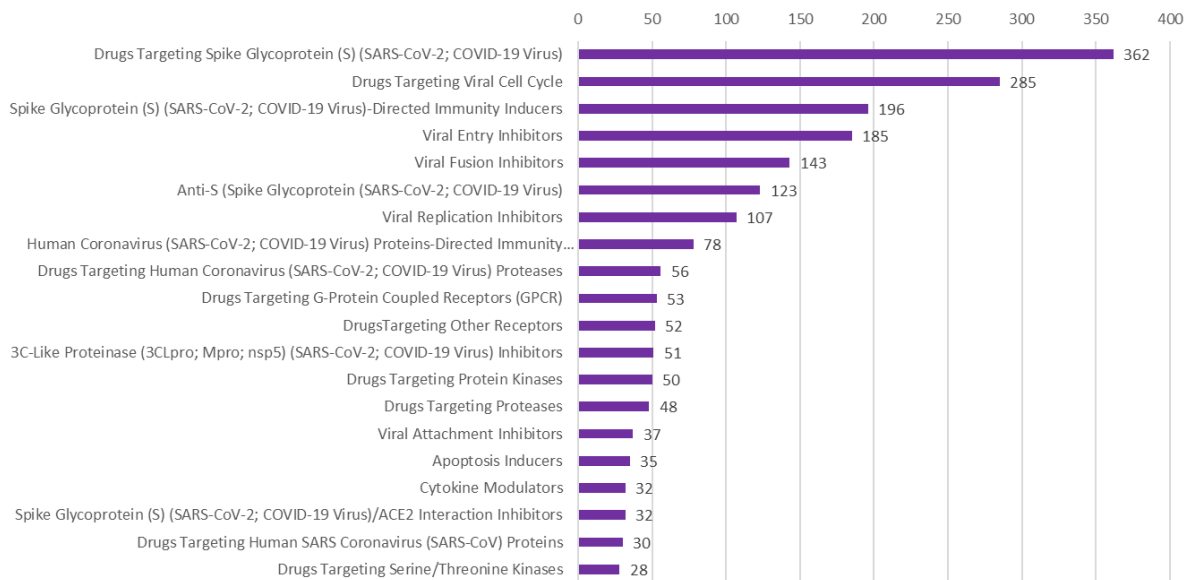


Fonte: CDDI

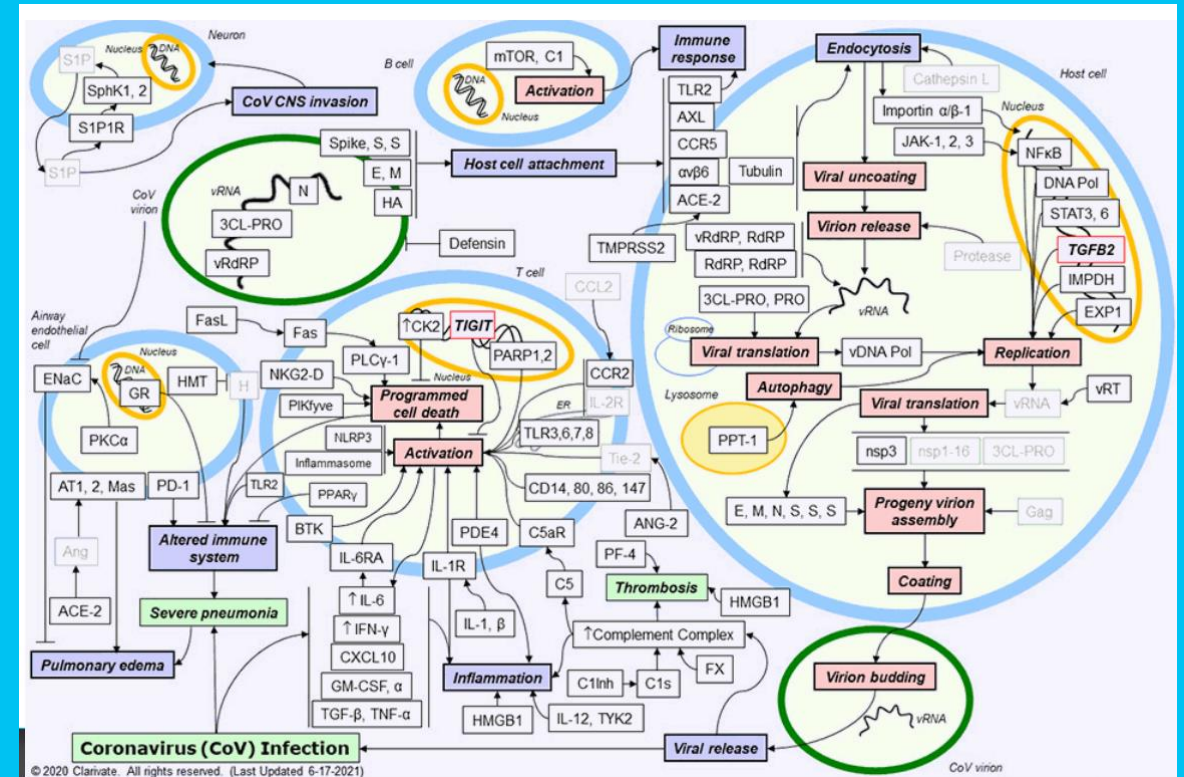
Mecanismos de Ação em COVID-19

As oportunidades de aproveitamento de fármacos lançados está diretamente relacionada ao número de alvos conhecidos, obtidos através da análises ômicas ou outras técnicas

Top 20 Mecanismos de Ação para COVID-19

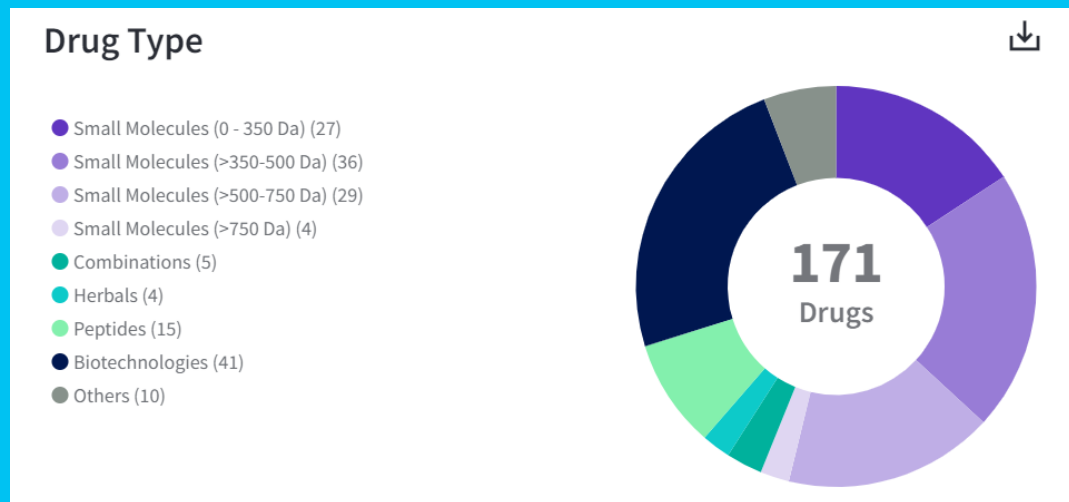


Fonte: CDDI



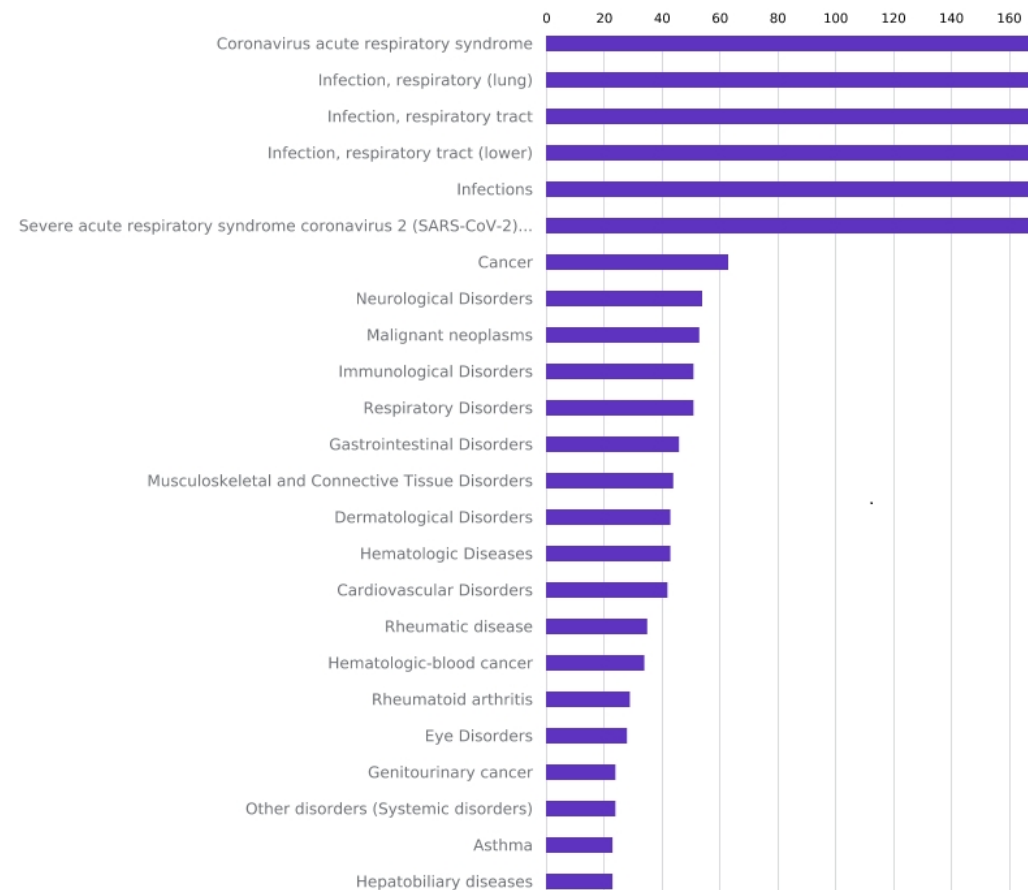
Fármacos lançados em COVID-19

- 41 Biotecnológicos
- Áreas Terapêuticas: Câncer, Dermatologia, Neurologia, Cardiovascular, Doenças reumáticas, Doenças Oculares

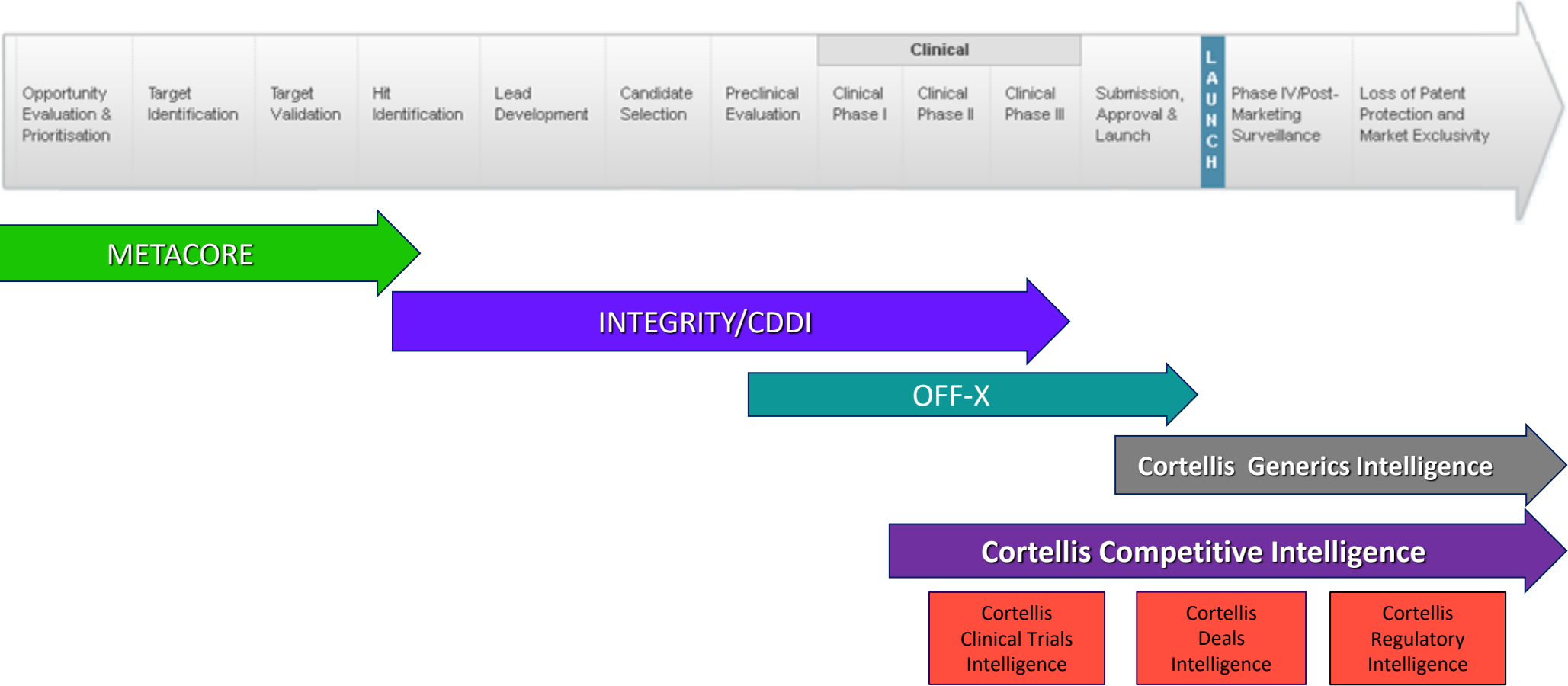


Fonte: CDDI

Top Conditions

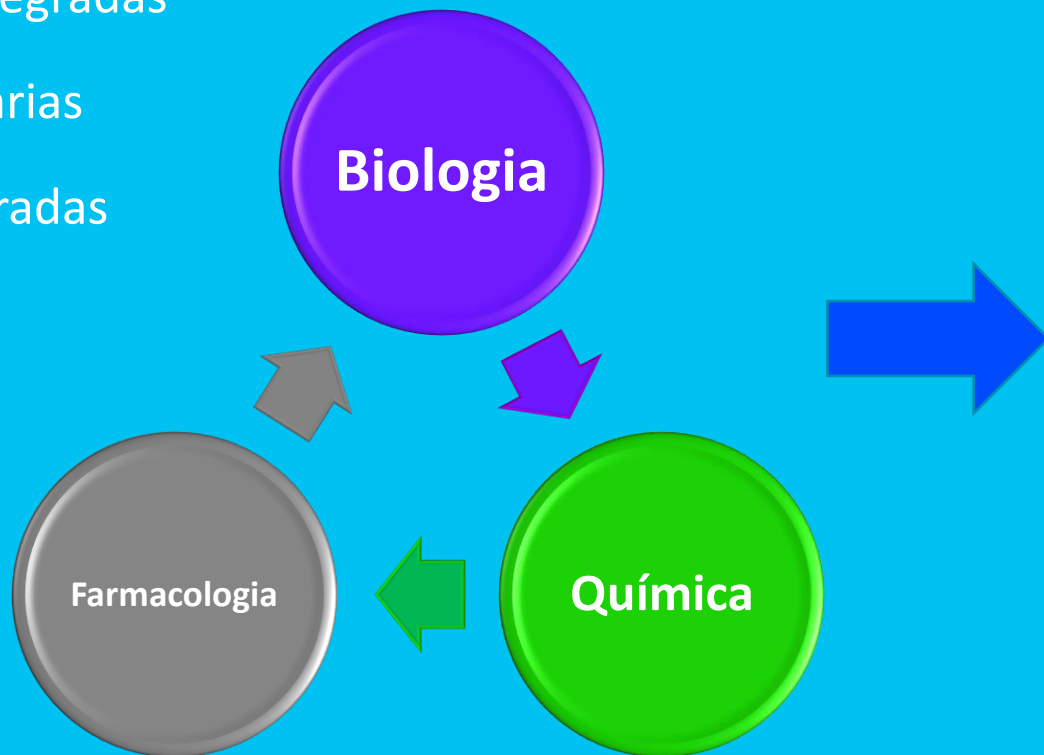


Clarivate: Life Sciences Overview



CDDI: Overview

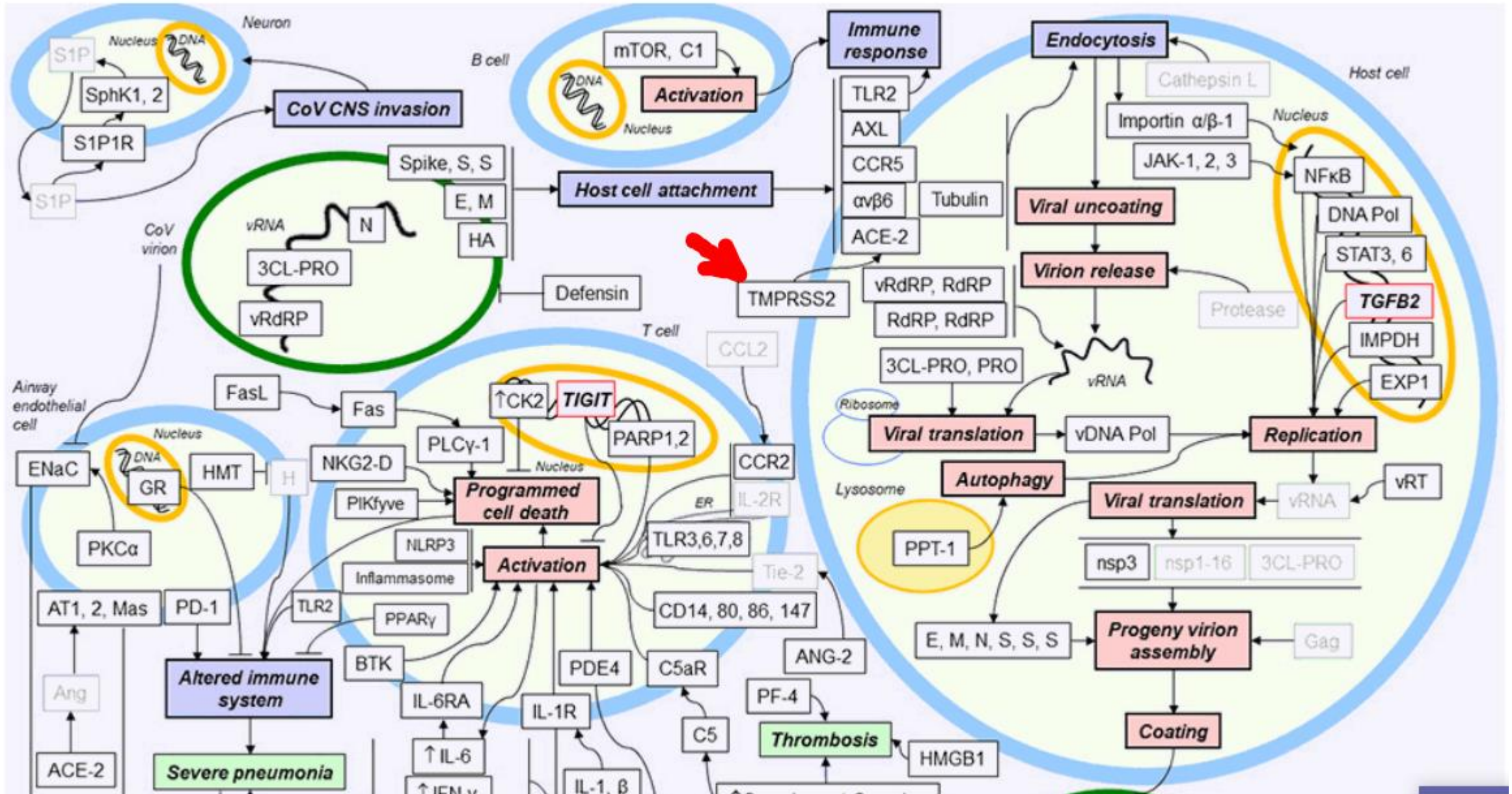
- Informações Integradas
- Atualizações diárias
- Informações curadas manualmente



	Drugs & Biologics
	Genes & Targets
	Organic Synthesis
	Experimental Pharmacology
	Experimental Models
	Pharmacokinetics
	Drug-Drug Interactions
	Clinical Studies
	Organizations
	Literature
	Patents
	Disease Briefings
	Biomarkers

Exercício Online:

Fármacos com ação em
TMPRSS2 para COVID-19
















Integrity: como se cadastrar

Obs.: Todos os usuários do Integrity terão acesso ao CDDI

Passo 1: Em rede com IP pertencente ao ambiente CAPES, acessar o Portal de Periódicos da CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>) e em “BASE” procurar por “Integrity”. Deverá funcionar também através da VPN , PROXY , ou rede CAFE da Universidade.



Passo 2: Selecione o Link para ser redirecionado ao site de Primeiro Acesso do Integrity

Inmetro. Acervo Digital 🇧🇷	Repositórios Institucionais , Textos completos	
Inorganic Crystal Structure Database : ICSD (BDEC)	Obras de Referência	
Institution of Civil Engineers - ICE	Textos completos	
Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 🇧🇷	Estatísticas	
Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (IBICT). Repositório Institucional Di	Repositórios Institucionais	
Instituto Brasiliense de Direito Público (IDP). Biblioteca Digital 🇧🇷	Repositórios Institucionais	
Instituto de Pesca, São Paulo. Dissertações Defendidas 🇧🇷	Teses e Dissertações	
Instituto de Pesquisas e Estudos Florestais (IPEF). Teses, Dissertações, Monografias Florestais 🇧🇷	Teses e Dissertações	
Instituto de Zootecnia (São Paulo). Dissertações defendidas 🇧🇷	Teses e Dissertações	
Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais Anísio Teixeira (Inep). Publicações 🇧🇷	Livros , Textos completos	
Instituto Tecnológico da Aeronáutica (ITA). Biblioteca Digital 🇧🇷	Teses e Dissertações	
Integrity (Clarivate Analytics)	Obras de Referência , Ferramenta de Busca	
International Encyclopedia of the Social and Behavioral Sciences (Elsevier)	Obras de Referência	



**Passo 3: Selecionar o campo
“Self-Register” em “First-
time Users”**

Welcome

Registered Users

If you already have a User Name and Password to use Thomson Reuters Integrity, enter them here and click Login

User Name

Password **Login**

Forgotten login details? Please [click here](#)


Use of this service is offered to Authorized Users on the condition that they accept the [Terms of Use](#)

First-time Users

If your company/institution has licensed Thomson Reuters Integrity under the self-registration mode, click here to register **Self-Register**

More Information

Access to Thomson Reuters Integrity is available to licensed users. To request more information about this product, [click here](#)



© 2017 Clarivate Analytics.
All rights reserved.

Passo 4: Preencher o registro com um e-mail válido de uso frequente para uso futuro do “keep me posted” e para atualizações do Integrity. Por gentileza especificar a instituição a qual pertence. Por exemplo: Universidade X /Faculdade Y/ Departamento Z. Ao final clicar em “Send”.

WELCOME TO THOMSON REUTERS INTEGRITY - REGISTER YOUR DETAILS

To begin your *Integrity* session please update your personal details below and then click **Send**

This will allow us to verify your account, and ensure you get the most out of Integrity. Once you have completed this registration form you will not be asked for these details when you next log in.

All fields are compulsory - please complete this form in ENGLISH only

Login Details

E-mail	<input type="text" value="contato@email.com"/>
Confirm email	<input type="text" value="contato@email.com"/>
User Name	<input type="text" value="Contato"/>
Password	<input type="password" value="*****"/> *
Confirm Password	<input type="password" value="*****"/> *

* Wrong Password Format

Contact Details

Salutation	<input type="text" value="Dr."/> ▼
First Name	<input type="text" value="Contato"/>
Last Name	<input type="text" value="Contato"/>

Role & Company

Job Role	<input type="text" value="Scientist / Dept. Member"/> ▼
Job Area	<input type="text" value="Biology"/> ▼

First Name	<input type="text" value="Contato"/>
------------	--------------------------------------

Last Name	<input type="text" value="Contato"/>
-----------	--------------------------------------

Role & Company

Job Role	<input type="text" value="Scientist / Dept. Member"/> ▼
----------	---

Job Area	<input type="text" value="Biology"/> ▼
----------	--

Specific Job Area	<input type="text" value="Cell Biologist"/> ▼
-------------------	---

Company/Institution	<input type="text" value="Universidade"/>
---------------------	---

City	<input type="text" value="Manaus"/>
------	-------------------------------------

Postcode	<input type="text" value="000000"/>
----------	-------------------------------------

Country	<input type="text" value="Brazil"/> ▼
---------	---------------------------------------

Language	<input type="text" value="ENGLISH"/> ▼
----------	--

Telephone Number	<input type="text" value="55-11-0000"/>
------------------	---

Please send me periodic updates on *Integrity* including new release notices and training schedules. Yes No

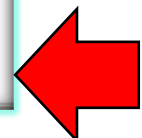
I agree that my details will be used in accordance with the [Privacy Policy](#), including sharing my details with other parts of the Science business of Thomson Reuters to enable the above updates to be sent. Yes No

* I understand my details will be shared with the wider Thomson Reuters business, but will not be passed to any third parties.

By clicking "Send", you agree and consent to the [Privacy Policy](#), including the reception of electronic communications from the Science business of Thomson Reuters.

Reset

Send



Obrigado

sergio.delarcina@clarivate.com