

O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos: os desafios actuais e o caso da Bioalvo

Nuno Domingues

Departamento de Biologia Vegetal, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Ed.C2, 1749-016 Lisboa, Portugal

Entregue a 5 de Julho de 2010

Abstract: A procura de um composto com potencial terapêutico é um processo moroso e caro. Durante as várias fases de desenvolvimento de um determinado fármaco os elevados valores monetários envolvidos e níveis de insucesso são os factores mais limitantes à sua criação. Este processo de um modo geral implica em primeiro lugar o reconhecimento de um alvo para terapia, seguindo-se então um *screening* de vários compostos que podem ser adquiridos em bibliotecas existentes, e a selecção prévia de compostos que pareçam actuar sobre o alvo, os denominados *hits*. Depois segue-se uma fase em que após vários testes se chega a um ou dois compostos mais promissores, designados de *leads*. Finalmente realizam-se os testes pré-clínicos em animais seguindo-se os testes clínicos em humanos, fase em que se tudo correr pelo melhor, um fármaco é aprovado e estará então pronto para ser comercializado. Todas estas etapas do desenvolvimento de compostos terapêuticos envolvem diferentes competências e estratégias, tendo-se na actualidade chegado a um ponto de viragem no que diz respeito à linha normal de descoberta e aperfeiçoamento de drogas. No decorrer desta revisão serão descritas as várias fases da procura e desenvolvimento destes compostos, bem como as correntes limitações do mesmo e as estratégias que se têm vindo a desenvolver para as contornar. Será dada incidência sobre o sistema nervoso central (CNS) e a actual dificuldade em se encontrarem novos compostos com potencial terapêutico para as doenças neurodegenerativas. Com isto em mente, será dado a conhecer o caso de uma empresa portuguesa (a Bioalvo), que pretende encontrar solução para este problema através de metodologias inovadoras.

1. O processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos

De um modo geral o processo de descoberta de novos fármacos e o seu desenvolvimento envolve quatro etapas principais: identificação, caracterização e validação do alvo terapêutico, descoberta e optimização do *lead*, estudos de ADME/Tox (absorção, distribuição, metabolismo, excreção, para além dos possíveis efeitos tóxicos), farmacocinética e farmacodinâmica e finalmente os testes clínicos (Schwardt *et al.*, 2003).

O processo de desenvolvimento de um fármaco é iniciado tendo-se em conta um alvo terapêutico previamente estudado (Figura 1). Sabendo-se qual o alvo, os cientistas necessitam de validar que o alvo está de facto relacionado com a patologia

sobre a qual pretendem actuar. Esta é a fase da investigação básica, em que através de modelos experimentais de doenças em animais se reconhecem os alvos a actuar.

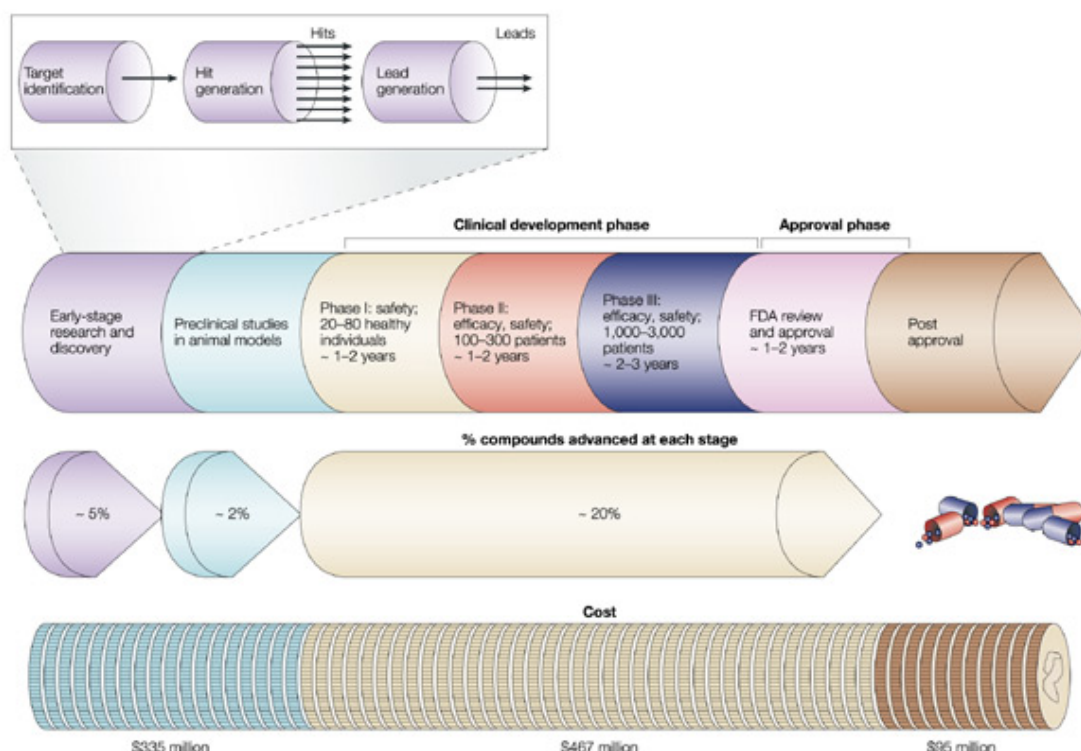


Figura 1 – As diversas etapas do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, desde a identificação do alvo terapêutico e dos potenciais agentes terapêuticos aos testes clínicos e finalmente a aprovação de um composto para ser comercializado. Estão indicados também os compostos que se perdem por falha na eficiência e os custos aproximados de cada etapa (Fonte: DiMasi *et al.*, 2003).

Após o reconhecimento de um alvo, segue-se a fase de geração de *hits*, isto é, o *screening* inicial a partir das bibliotecas disponíveis, como a PharmaBUG para a Bioalvo. Nesta fase obtêm-se então os *hits*, que poderão ter efeito no alvo. No entanto, este processo destina-se à obtenção dos compostos chave, os tais denominados de *leads*, numa fase designada de *hit-to-lead*. Estes compostos disponíveis nas bibliotecas são obtidos de vários modos: podem ser compostos naturais obtidos ou extraídos de seres vivos, podem ser sintetizados quimicamente em laboratório, ou a partir de compostos já existentes na natureza (semi-síntese); a engenharia genética também possibilita a construção de moléculas através da manipulação de genes e produção em culturas de células ou microorganismos. Finalmente o processo de geração de *leads* mais em voga é o *High-throughput Screening* (HTS), que recorre à tecnologia mais recente da robótica e informática para testar milhares de compostos em simultâneo (Smith e O'Donnel, 2006).

Este processo e outros começaram a ser utilizados e aperfeiçoados a partir dos anos 90 e permitem testar centenas de milhares de compostos utilizando apenas volumes na ordem dos microlitros. São geralmente controlados por robots e são utilizadas placas que podem acomodar várias amostras das mais diversas origens. O

objectivo de qualquer uma destas técnicas é providenciar novos compostos que apresentem actividade biológica *in vitro* (Smith e O'Donnel, 2006).

Os avanços na genómica deram origem a modelos animais para estudo de doenças e teste de fármacos, tanto *in vivo* como *in vitro* através da utilização de culturas de células, utilizadas tanto em fases iniciais dos *screenings* como em avaliações secundárias da sua actividade (Smith e O'Donnel, 2006). Também a metabolómica torna-se importante de modo a relacionar a genómica e a proteómica com os efeitos nos tecidos de um dado composto. Medindo os metabolitos nos fluidos corporais dos humanos, possível com tecnologias pouco invasivas, facilita-se a criação de fármacos.

À obtenção de *leads* promissores segue-se a sua optimização, isto é, uma panóplia de testes e estudos com fim a identificar o composto mais eficiente e com menos desvantagens, testando a farmacocinética dos compostos (Figura 2). Isto porque é necessário avaliar os riscos de toxicidade para o organismo para além de outras propriedades do potencial fármaco como a absorção, distribuição, metabolismo, excreção, para além dos possíveis efeitos tóxicos (propriedades ADME/Tox) (Brock, 2010; Muegge, 2003).

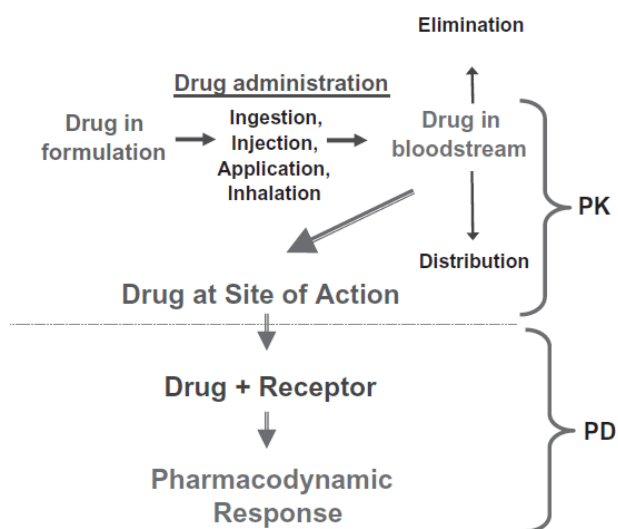


Figura 2 – A ligação entre a farmacocinética (PK) e a farmacodinâmica (PD) (Fonte: Brock, 2010).

Na passada década também os testes clínicos foram aperfeiçoados e standardizados. Esta fase é a mais cara de todo o processo de desenvolvimento de um fármaco, para além de demorar muito tempo até revelar resultados, pelo elevado número de pacientes que têm de ser analisados e as diversas condições de estudo, que têm de ser aleatórios, *double-blind*, e com o composto activo ou placebos (Smith e O'Donnel, 2006).

1.1. Problemas e desafios

Tendo em conta o decaimento da eficiência deste método, o derradeiro desafio no desenvolvimento de fármacos da actualidade é reduzir o processo empírico de tentativa e erro em favor de um processo estruturado e racional com fim a reduzir os tempos e custos de desenvolvimento. Em geral este processo custa entre 750-800

milhões de dólares (EUA) (Schwardt *et al.*, 2003; Smith e O'Donnel, 2006). É exactamente com este problema em mente que surgiu a estratégia da Bioalvo. O aumento dos custos foi também acompanhado também por um aumento do tempo necessário para adquirir dados suficientes que provem estatisticamente que se atingiu um *endpoint* válido, que prove que dado *lead* é de facto eficaz contra uma doença.

Esta estimativa inclui o custo dos testes aos compostos que foram abandonados nas fases de testes pré-clínicos ou clínicos. Em tempos 14% dos fármacos que entravam na fase I dos testes clínicos eram aprovadas, agora esse número foi reduzido para os 8%, e 50% dos potenciais compostos falham nos testes da fase III, comparando com os 20% no passado. Para além disso decorrem em média cerca de 10-12 anos (Alavijeh *et al.*, 2005; Cashman, 1996) desde a obtenção de um *lead* até à sua aprovação e os elevados custos de desenvolvimento levam a que os fármacos quando comercializados sejam tão caros que não estejam acessíveis para os habitantes de países mais pobres (Smith e O'Donnel, 2006).

2. Alvos e estratégias actuais

Os avanços na biologia molecular, na compreensão de sistemas de sinalização e comunicação celular e os ligandos e receptores envolvidos (Figura 3), bem como outras moléculas envolvidas nestas vias, bem como a genómica e proteómica proporcionam aos investigadores novas estratégias e oportunidades para combater várias doenças crónicas (Smith e O'Donnel, 2006). Estas áreas procuram fornecer outros tipos de terapias, como a terapia genica ou a celular, recorrendo-se a diversos tipos de vectores (virais ou não-virais) para a sua administração. Estas tecnologias permitem a actuação de um modo diferente do que a simples administração de fármacos convencional, possibilitando que um composto, proteína, gene ou célula, sejam dirigidos a tecidos específicos no organismo e que sejam segregados de um modo controlado.

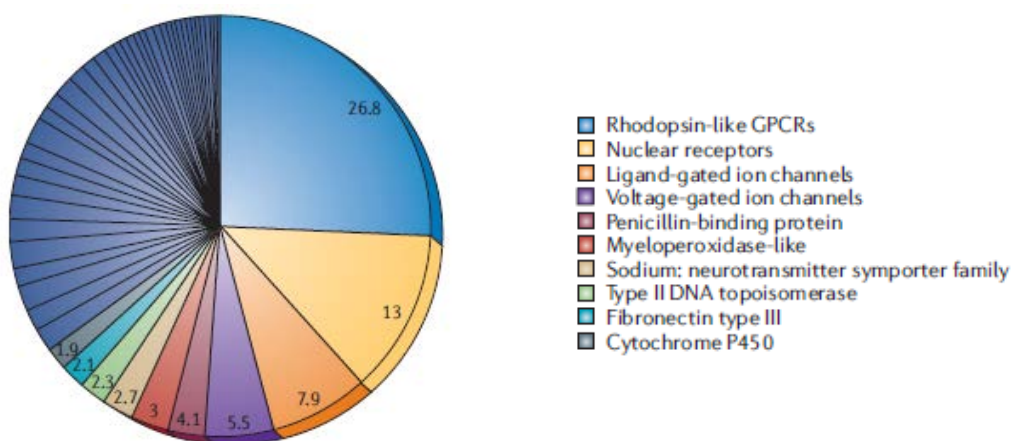


Figura 2 – Exemplos de alvos recentes, estando representada a distribuição de famílias de genes utilizados como fármacos (Overington *et al.*, 2006).

No entanto, quando na procura de compostos activos, não envolvendo este tipo de tecnologias recentes, o método mais utilizado para adquirir moléculas com potencial actividade terapêutica é através das bibliotecas já mencionadas, que hoje em

dia são bastante ricas em compostos, para serem utilizados pelas empresas de Biotecnologia, que as testam através de métodos altamente sofisticados e que permitem reduzir o tempo de descoberta de novos *hits* e *leads*.

2.1. High-throughput screening (HTS)

Na actualidade o *screening* para a obtenção de *leads* é feita através do teste de bibliotecas de centenas de milhares de compostos ou nalguns casos excedendo o milhão, testando-se os efeitos destes compostos *in vitro* contra alvos extra ou intracelulares (Tabela 1), de modo a se encontrar um quimiotipo que desencadeie uma resposta adequada sobre o alvo previamente determinado (Mayr e Bojanic, 2009).

Tabela 1 – As diversas classes de alvos a que se dirigem os compostos nos ensaios de HTS na actualidade e os que irão ser no futuro mais utilizados (adaptado de Mayr e Bojanic, 2009):

Classes de alvos estabelecidas	Classes de alvos futuros
Cinases/fosfatases	Transportadores
Oxidoredutases	Vários canais iónicos
Transferases	Receptores transmembranares
Proteases	Várias vias de sinalização
Receptores nucleares de hormonas	Interacções proteína-proteína
GPCRs	Interacções proteína-RNA
Alguns canais iónicos	Interacções proteína-DNA
Vias de sinalização	DNA/RNA

Actualmente esta tecnologia para síntese química multi-paralela, as tecnologias de automatização para o isolamento de produtos naturais e as grandes bibliotecas de compostos levaram ao aumento mais acentuado dos compostos nas empresas de Biotecnologia, incluindo as Farmacêuticas. Também a sequenciação dos genomas de vários organismos patogénicos permitiu que se obtivessem centenas de milhares de novos alvos que ainda não foram explorados para a obtenção de *leads* (Mayr e Bojanic, 2009).

Os fármacos que são aprovados são frequentemente muito semelhantes aos *leads* de que derivam, logo a qualidade e quantidade de *leads* disponíveis para serem alterados quimicamente pelos cientistas é essencial para a descoberta de fármacos muito eficientes. Portanto a descoberta de *leads* é um passo essencial na descoberta de fármacos. Torna-se assim clara a importância do HTS para a obtenção de *hits* e *leads* (Figura 3). Recentemente esta tecnologia tem sido complementada com *screening* baseado em fragmentos, que requer outros processos *hit-to-lead* (Kesurú e Makara, 2006). *Screenings* de afinidade são também utilizados para a descoberta de *leads* mais precocemente. Este fornece uma informação qualitativa ou quantitativa de um sinal baseado entre a interacção física entre uma macromolécula (RNA, DNA ou proteína) e o seu companheiro molecular (Kesurú e Makara, 2006).

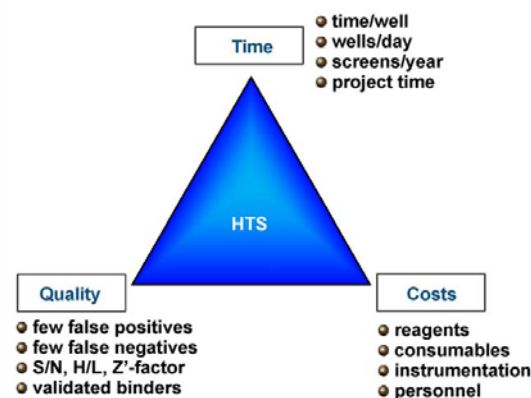


Figura 3 – Características da tecnologia HTS (Mayr e Bojanic, 2009).

Após uma década de otimização destas técnicas ainda não existe um processo universal que forneça *leads* sem as limitações inerentes do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, havendo grupos de investigação que são forçados a dar prioridade a dados compostos cedo demais ou a gastar muitos recursos em quimiotipos pouco atractivos. No entanto, os avanços nestas tecnologias têm acelerado e aumentado a eficiência do processo para a obtenção de *leads*. Mas estas tecnologias aumentam também o preço dos medicamentos quando chegam ao mercado. Torna-se por isso essencial a criação de um método e de várias ferramentas para que os *leads* sejam gerados mais facilmente.

2.2. A Biologia sistémica

Muitos dos compostos que atingem a fase de *lead* revelam ser tóxicos quando são avaliados nas etapas de testes clínicos ou mesmo logo nos pré-clínicos, visto que os mecanismos a actuar nas doenças não são completamente conhecidos. Portanto um composto pode ter efeito em outras moléculas de um organismo, o que é só por si relevante da importância de conhecer os complexos mecanismos e como interactivam num organismo, uma vertente designada por Biologia dos sistemas, que pretende ter em conta todas estas interacções (Cho *et al.*, 2006).

É por isso necessário saber os mecanismos moleculares inerentes das doenças, tomando em consideração todo o contexto biológico, ou seja, fenómenos em que participa e moléculas com que interactiva, e não pensar somente em genes ou proteínas individuais (Valet, 2006). A biologia dos sistemas e mais especificamente a dinâmica de sinalização e comunicação celular possibilita uma nova janela para a descoberta de fármacos, procurando respostas para o papel dos vários processos que ocorrem nos organismos tendo em conta todos os papéis fisiológicos que desempenham. Para este efeito a biologia dos sistemas implica interdisciplinaridade, onde várias ciências trabalham com um objectivo comum (Cho *et al.*, 2006). Assim poderá ser possível uma identificação e validação mais fácil do efeito de um dado agente terapêutico sobre um alvo, utilizando-se ferramentas matemáticas e computacionais aliadas ao trabalho experimental que dêem estas informações de como as redes metabólicas e reguladoras estão interligadas (Cho *et al.*, 2006; Valet, 2006), sendo o objectivo terem-se modelos onde se possa identificar os alvos e outras moléculas que funcionem como

biomarcadores, ou mesmo alvos indesejados que possam provocar a toxicidade do composto, e determinar efeitos secundários (Cho *et al.*, 2006).

Ao se desenhar um fármaco é necessário ter em conta que este está a invadir um sistema e a perturbá-lo. O HTS e as ferramentas informáticas sempre em evolução poderão vir um dia a ser a solução para se ultrapassar este problema, sendo necessário que a Biologia de sistemas e a Farmacologia funcionem em paralelo (Berg *et al.*, 2010).

3. A Bioalvo e a sua estratégia

A Bioalvo é uma empresa que se apercebeu das limitações temporais e económicas do processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, tendo sido esta a base para a criação de uma nova plataforma com o objectivo principal de descobrir fármacos para combater doenças do sistema nervoso central como as doenças de Parkinson, Huntington ou de Alzheimer. Para isso criaram e patentearam uma levedura humanizada, isto é, com características fisiológicas de humanos, a GPS D² (*Global Platform Screening for Drug Discovery*). Estas leveduras foram modificadas para expressarem os alvos terapêuticos e possuem ainda um sensor de DNA que responde à presença deste, ligado a um gene repórter. Podem ser modificadas para vários alvos conforme os seus potenciais parceiros pretendam.

Como tal é uma empresa que arranjou um método mais rápido e consequentemente mais económico de descobrir compostos com potencial valor terapêutico, ficando-se pelo processo de descoberta e não entrando nas fases de desenvolvimento. Sendo assim, a partir de uma biblioteca de compostos (PharmaBUG), a Bioalvo efectua o *screening* para obtenção dos compostos mais eficientes destas bibliotecas tendo em conta um alvo. Embora o seu foco seja as doenças neurodegenerativas, esta plataforma funciona também com outro tipo de patologias, como o cancro ou as doenças infecciosas.

3.1. Fármacos para doenças do sistema nervoso central (CNS)

Tendo em conta tudo o que já foi referido, é de salientar que o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos é ainda mais ineficiente quando os alvos são de doenças do CNS (Enna e Williams, 2009). O valor do mercado mundial para terapia de doenças do CNS é de mais de 50 biliões de dólares, e este valor irá aumentar nos anos que se seguem. Isto deve-se ao aumento da incidência de muitas destas doenças como a Alzheimer, a Parkinson e enfartes após os 65 anos de idade, o envelhecimento da população nos países desenvolvidos que foi também ajudado pelo *boom* de nascimentos após a segunda Guerra Mundial (Alavijeh *et al.*, 2005). O desenvolvimento de fármacos para o CNS é um desafio maior do que para outros tipos de doenças (Enna e Williams, 2009), visto que demora mais tempo a descobrir compostos e a colocá-los no mercado (12 a 16 anos), do que as outras drogas que levam 10 a 12 anos. Isto deve-se à complexidade do cérebro, a maior probabilidade destes fármacos causarem danos

no resto do CNS (75% deles causam efeitos adversos) e a necessidade destes atravessarem a barreira hematoencefálica (Alavijeh *et al.*, 2005).

O aumento da população envelhecida irá levar a uma maior necessidade de terapias para estas doenças que atingem essa faixa etária. Ocorrem enfartes em 30% das pessoas com mais de 65 anos (10% são fatais) e a sua incidência duplica em décadas sucessivas. A doença de Alzheimer afecta 10% da população com mais de 65 anos e aumenta para 49% quando as pessoas atingem os 80 anos. A doença de Parkinson afecta 1% das pessoas com mais de 60 anos e 2,6% das pessoas com mais de 85 anos (Alavijeh *et al.*, 2005).

A descoberta de fármacos para o CNS moderna teve início com Daniel Bovet, no Instituto Pasteur em Paris, que quis entender o papel fisiológico da histamina e as acções dos neurotransmissores, tendo observado que antagonistas dos seus receptores permitiam uma interpretação dos mecanismos de neurotransmissão e quais os seus efeitos. A procura de fármacos para o CNS é o ramo da indústria farmacêutica em maior crescimento por todas as razões referidas, sendo estes fármacos dos mais vendidos. No entanto os *hits* e *leads* obtidos para este segmento têm uma maior probabilidade de falhar (Alavijeh *et al.*, 2005). Felizmente com avanços no conhecimento dos mecanismos fisiológicos, anatómicos, celulares e moleculares das várias doenças, surgiram novos alvos e continuarão a surgir, para se actuar.

3.2. Leveduras como modelo para a descoberta de fármacos

A citómica, aliada ao HTS na descoberta de fármacos, é o estudo multimolecular ao nível de uma célula de um sistema heterogéneo, realizado através da utilização de ferramentas bioinformáticas que analisam as células. Isto permite obter muita informação sobre o fenótipo celular através de citometria de fluxo ou análise de imagem (Smith *et al.* 2010; Valet, 2006). Na Bioalvo é utilizado como modelo uma levedura transgénica.

A levedura é um organismo modelo para estudos de genética e biologia celular, e na actualidade tem-se revelado um bom modelo para o desenvolvimento de tecnologias da genómica e proteómica. Embora seja utilizada com foco nas doenças neurodegenerativas, esta plataforma funciona também com outro tipo de patologias, como o cancro ou as doenças infecciosas. O seu genoma foi o primeiro eucariótico a ser sequenciado e várias metodologias permitiram saber alguns dos mecanismos que governam a biologia dos eucariotas, particularmente porque os processos celulares das leveduras estão normalmente conservados nas células de eucariotas mais desenvolvidos. Estes conhecimentos tornam-na num organismo também útil no desenvolvimento de fármacos, tendo em conta que estes idealmente deverão actuar apenas sobre uma proteína ou sobre um processo celular responsável por uma dada patologia sem que ocorram efeitos adversos (Bharucha e Kumar, 2007).

Como qualquer modelo, as leveduras apresentam algumas limitações, como a sua membrana ser algo impermeável a moléculas pequenas devido a exportadores membranares, mas a criação de mutantes que não possuem estes transportadores elimina esta limitação. Para além disso existem compostos que não são activos em levedura mas que o são em células de mamíferos. Logo, a descoberta de fármacos utilizando leveduras é normalmente utilizada como um passo inicial, complementado

com sequentes estudos em modelos de células de mamíferos (Bharucha e Kumar, 2007).

A facilidade de manipulação genómica destes organismos já trouxe avanços na descoberta de fármacos, e a Bioalvo é um exemplo de aplicação destas tecnologias, com a criação da sua levedura humanizada GPS D², para a criação de terapias mais seguras, mais eficientes, e com o objectivo de reduzir os custos e tempo de obtenção de *leads*. Para além disso as leveduras têm as vantagens ainda de serem organismos simples, rápidos e baratos de cultivar e adaptam-se ao HTS com alguma facilidade. Assim obtêm características de toxicidade associadas com as moléculas que testam, com fim a reduzir rapidamente o número de composto que darão bons *leads*, numa política de *fail fast*, de modo a reduzir os custos associados a uma mais tardia percepção de que um dado *hit* não dará um bom *lead*, que é dos maiores problemas que afecta o desenvolvimento de fármacos (Li, 2003). Após a obtenção de bons *leads* a experimentação passa para células de humanos, por outras companhias neles interessadas, para confirmação de não toxicidade e eficiência.

Para isso utiliza esta levedura em dois protocolos designados de Blockade e Disaggregator em que através de ensaios sucessivos *in vitro* de actividade e ADMET/Tox para eliminação de *hits* menos eficientes, eventualmente adquirem um *lead* mais promissor.

3.3. Projectos a decorrer na Bioalvo

A Bioalvo (www.bioalvo.com) tem já várias publicações, tendo participado em várias conferências e possuindo já algumas patentes. Como já foi referido, a investigação na Bioalvo incide sobre doenças neurodegenerativas, sendo os objectivos da companhia os seguintes: desenvolver novas aplicações para a sua tecnologia GPS D² para *screening* de novos alvos promissores, o desenvolvimento de ensaios secundários inovadores de *screenings* em células de mamíferos, incluindo humanas, aumentar a sua biblioteca de compostos, tanto naturais como sintéticos, a sua variabilidade e informação sobre os seus efeitos, tudo isto acompanhado de investigação básica sobre os mecanismos das doenças sobre as quais pretendem actuar, como a doença de Alzheimer, a de Parkinson e a de Huntington. A nível nacional estão envolvidos em vários projectos como o D³B (*Drug Discovery and Development at Bioalvo*) para descoberta de novos fármacos para o CNS, o *screening* de produtos naturais provenientes de esponjas, como a *Erylus sp.*, cujos extractos já mostraram ser activos contra a enzima indolamina-2,3-dioxigenase (IDO). A IDO é segregada pelas células dendríticas do sistema imunológico, suprimindo a actividade dos linfócitos T em locais de inflamação crónica. Sendo imunossupressora, tem efeitos negativos no tratamento do cancro, visto que impede a destruição das células cancerígenas pelo sistema imunológico (Johnson *et al.*, 2009). Por outro lado a utilização da IDO localmente poderá ajudar ao aumento do sucesso de transplantes alogénicos ou na cura de doenças autoimunes (Johnson *et al.*, 2009). Outro projecto, o Lusoextract, pretende a criação de uma biblioteca de vários produtos naturais provenientes de organismos dos ecossistemas portugueses. Outros projectos em que está envolvida a nível internacional são o Pep2Brain, que visa a criação de candidatos a fármacos dirigidos à dor e à neurodegeneração e o Neurasync, que tem como objectivo estudar a estrutura de várias conformações da alfa-sinucleína (ASYN) e as

suas aplicações como biomarcador para a doença de Parkinson e outras relacionadas. Ainda o seu potencial para ser modulada por agentes terapêuticos através de *screenings* e identificação de vias metabólicas que levam à neurodegeneração são alvo de estudo, como por exemplo a hiperfosforilação da proteína tau, que é normalmente responsável pela estabilização dos microtúbulos, mas que quando hiperfosforilada forma agregados intracelulares que originam os emaranhados neurofibrilares que são observadas em diversas patologias como a doença de Alzheimer (Ballatore *et al*, 2007). Ainda em colaboração com a Universidade de Kwazulu na África do Sul, estão a fazer o *screening* de extractos da Lamiaceae *Plectranthus hadiensis*, que parece ter grande actividade contra a IDO (www.bioalvo.com).

4. Conclusões e perspectivas futuras

Tendo chegado a um ponto de estagnação na década de 90, tornou-se claro que o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos necessitava de uma revolução. Embora esta ainda não tenha sido atingida, companhias como a Bioalvo caminham para uma solução que venha a tornar este processo mais económico e rápido, para além de mais eficiente. A Bioalvo pretende com esta estratégia, a sua investigação e as parcerias, ser uma empresa inovadora que venha a ser um exemplo para o processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos, aperfeiçoando a sua tecnologia e o conhecimento sobre os mecanismos moleculares das doenças sobre as quais visa actuar, bem como a descoberta de potenciais terapias futuras para estas. A empresa está assim integrada no grupo dos visionários que se aperceberam que este ponto de viragem é essencial, e através da sua plataforma espera procurar compostos eficientes no combate às patologias neurodegenerativas, que afectarão mais humanos no século XXI.

5. Referências bibliográficas

Alavijeh, M.S.; Chishty, M.; Qaiser, M.Z. e Palmer, A.M. (2005) Drug Metabolism and Pharmacokinetics, the Blood-Brain Barrier, and Central Nervous System Drug Discovery, *NeuroRx*, 2(4): 554–571.

Ballatore, C.; Lee, V.M.Y. e Trojanowski, J.Q. (2007) Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders, *Nature Reviews Neuroscience*, doi:10.1038/nrn2194.

Berg, J.M.; Rogers, M.E. e Lyster, P.M. (2010) Systems Biology and Pharmacology, *Clinical pharmacology & Therapeutics*, 88(1): 17-19.

Bharucha, N. e Kumar, A. (2007) Yeast Genomics and Drug Target Identification, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 10: 618-634.

Brocks, D.R. (2010) Pharmacokinetics in preclinical drug development: an overview *In* Evaluation of drug candidates for preclinical development – Pharmacokinetics, Metabolism, Pharmaceutics, and Toxicology, Han, C.; Davis, C.B. e Wang, B. (Eds.), John Wiley & Sons, Inc., EUA, pp. 11-38.

Cashman, J.R. (1996) Drug discovery and drug metabolism, *Nature*, 1(5): 209-216.

- Cho, C.R.; Labow, M.; Reinhardt, M.; van Oostrum, J. e Peitsch, M.C. (2006) The application of systems biology to drug discovery, *Current Opinion in Chemical Biology*, **10**: 294–302.
- DiMasi, J. A.; Hansen, R. W. e Grabowski, H. G. (2003) The price of innovation: new estimates of drug development costs, *J. Health Econ.*, **835**: 1-35.
- Enna, S.J. e Williams, M. (2009) Challenges in the Search for Drugs to Treat Central Nervous System Disorders, *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, **329**(2): 404-411.
- Johnson, B.A.; Baban, B. e Mellor, A.L. (2009) Targeting the immunoregulatory indoleamine 2,3 dioxygenase pathway in immunotherapy, *Immunotherapy*, **1**(4): 645–661.
- Keserú, G.M. e Makara, G.M. (2006) Hit discovery and hit-to-lead approaches, *Drug Discovery Today*, **11**(15/16): 741-748.
- Li, A.P. (2003) Advancing technologies for accelerated drug development, Albert P. Li, *Drug Discovery Today*, **8**(5): 200-202.
- Mayr, L.M. e Bojanic, D. (2009) Novel trends in high-throughput screening, *Current Opinion in Pharmacology*, **9**:580–588.
- Muegge, I. (2003) Selection Criteria for Drug-Like Compounds, *Medicinal Research Reviews*, **23**(3): 302-321.
- Overington, J.P.; Al-Lazikani, B. e Hopkins, A.L. (2006) How many drug targets are there?, *Nature Drug Discovery*, **5**: 993-996.
- Schwardt, O.; Kolb, H. e Ernst, B. (2003) Drug Discovery Today, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **3**: 1-9.
- Smith, A.M.; Ammar, R.; Nislow, C. e Giaever, G. (2010) A survey of yeast genomic assays for drug and target discovery, *Pharmacology & Therapeutics*, doi:10.1016/j.pharmthera.2010.04.012.
- Smith, C.G. e O'Donnel, J.T. (2006) Overview of the current process of new drug discovery and development *In The process of new drug discovery and development*, Smith, C.G. e O'Donnel, J.T. (Eds.), Informa Healthcare, 2ª edição, EUA, pp. 7-13.
- Valet, G. (2006) Cytomics as a new potential for drug discovery, *Drug Discovery Today*, **11**(17/18): 785-791.

www.bioalvo.com