

Ciência e Inovação em Biomedicina

Science and Innovation in Biomedicine

Hugo A. Armelin¹

Resumo: Este artigo descreve como, nos últimos 50 anos, evoluíram os paradigmas científicos que originaram o desenvolvimento racional de novos medicamentos para terapia do câncer, até chegar aos atuais monoclonais. Além disso, o artigo mostra sumariamente como nasceu e foi implantado o Projeto CAT/CEPID, cuja experiência ajuda na resposta à questão: pode o Instituto Butantan seguir com sucesso o caminho biotecnológico de toxinas naturais a novos fármacos?

O texto foi preparado com base na apresentação realizada no Seminário – Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica para a Consolidação do SUS, realizado em 22 de setembro de 2009 no Instituto Butantan, em São Paulo.

Palavras-chave: Pesquisa biotecnológica, Terapia do Câncer, Anticorpos monoclonais, Instituto Butantan

Abstract: *This paper describes how, in the last 50 years, was the evolution of the scientific paradigms that underlie the rational development of drugs for cancer therapy, up to the presently novel monoclonal antibodies. In addition, the article briefly summarizes the origin and construction of the CAT/CEPID Project, showing how this experience can help to answer the question: can the Instituto Butantan follow the biotechnological path from natural toxins to new drugs?*

The text was prepared based on a presentation made at the “Seminário – Práticas e Políticas de Inovação Tecnológica para a Consolidação do SUS”, held on September 22th, 2009 in the Instituto Butantan.

Key-words: *Biotechnological research, Cancer therapy, Monoclonal antibodies, Butantan Institute*

¹ Laboratório Especial de Ciclo Celular (Pesquisa experimental financiada pela FAPESP e CNPq), Instituto Butantan, São Paulo – Brasil.
haarmeli@iq.usp.br

Introdução

Algo recente entre as inovações radicais na área de fármacos foi o surgimento dos produtos biotecnológicos, com destaque para os monoclonais. Dentre estes, um bom exemplo é a Herceptina (Trastuzumab), produto da Roche originalmente desenvolvido pela Genentech e usado em todo o mundo no tratamento de câncer de mama. Desde 1998 a Herceptina já foi aplicada em 650.000 pacientes com câncer de mama (positivo para HER2) a um custo atual, no Brasil, de aproximadamente R\$ 72.000,00 por tratamento. Testes clínicos concluídos em 2009 mostraram que Herceptina é também eficaz no tratamento de câncer de estômago, aumentando o universo de aplicação deste medicamento. Trata-se, portanto, de um “medicamento arrasador de quarteirão” (“blockbuster drug”), objetivo prioritário em pesquisa e desenvolvimento das grandes indústrias farmacêuticas.

Medicamentos da classe da Herceptina colocam desafios difíceis para as políticas de saúde do SUS. Herceptina é medicamento necessário no tratamento de doença fatal que atinge indiscriminadamente todos os segmentos da população; seu custo é proibitivo para a grande maioria dos cidadãos, apesar de não trazer a cura definitiva, embora prolongue e melhore as condições de vida do paciente. Independentemente de como o SUS vem lidando com problemas dessa natureza, cabe indagar se há chances de desenvolvimento no Brasil, particularmente no Instituto Butantan, de medicamentos da classe da Herceptina, não necessariamente monoclonais, mas inovações radicais em biomedicina. Para abordar esta questão vou fazer um breve histórico do progresso científico que levou ao desenvolvimento da Herceptina, começando por um período anterior, isto é, a década de 50, durante a qual ocorreram as primeiras tentativas de desenvolvimento racional de fármacos para terapia de câncer. Este exercício tem a intenção de destacar os novos desafios encontrados na busca e desenvolvimento de fármacos de 2010 para frente, particularmente para terapia de doenças complexas como o câncer e outras doenças degenerativas multifatoriais.

Desenvolvimento racional de moléculas inibidoras do ciclo celular

Na década de 1950 acreditava-se que o câncer compreendia um grupo de doenças metabólicas estreitamente relacionadas. Esta noção presumia a existência de importantes diferenças bioquímicas entre células

normais e cancerosas, que, uma vez identificadas, poderiam indicar alvos para o desenvolvimento racional de drogas tóxicas com alta especificidade para as células cancerosas. Como se sabe esta previsão não se realizou apesar da intensa investigação científica levada a cabo ao longo de décadas. Não obstante, de maneira racional, foram desenvolvidas moléculas com elevada especificidade para bloquear o ciclo celular, embora igualmente nocivas para ambas as células, normais e cancerosas.

Nos anos 1950 as vias biossintéticas dos desoxiribonucleotídeos, precursores imediatos na síntese do DNA ficaram totalmente conhecidas. Nos organismos em geral, todos os desoxiribonucleotídeos são obtidos através da redução dos respectivos ribonucleotídeos monofosfatos catalisada por redutases específicas (Nordlund & Reichard, 2006). Mas, para a obtenção do timidilato uma reação adicional é necessária para metilar o anel pirimídico da uracila na posição 5 numa reação catalisada pela sintase do timidilato, conforme esquematizado na equação seguinte:



Heilderberger e Cols (1957), de posse deste conhecimento bioquímico, desenharam e sintetizaram análogos de uracila e desoxiuridina com o objetivo de encontrar inibidores da sintase do timidilato de elevada especificidade, que poderiam inibir o ciclo celular e, por conseguinte, bloquear a proliferação das células. O trabalho destes autores, entre muitos compostos, levou à síntese de FUdR (flúor-desoxiuridina) que entra na célula como timidina e é fosforilado pela quinase de timidina para resultar no nucleotídeo FdUMP, que é um inibidor específico e eficaz da sintase de timidilato, bloqueando a síntese de DNA e, por extensão, o ciclo celular.

A explicação definitiva para a eficácia de FUdR no bloqueio do ciclo celular só veio em 1970 (Nordenskjold et al, 1970) quando foram conseguidas medidas confiáveis das concentrações intracelulares dos desoxiribonucleotídeos trifosfatos (dNTPs) ao longo das fases do ciclo celular. Em células quiescentes os níveis dos dNTPs são inferiores a 0,5 pmol/microg DNA e só vão aumentar para 2,5-3,0 pmol/microg DNA no fim da fase G1 e durante a fase S do ciclo celular, paralelamente, também aumentam as atividades das redutases de TTP e ATP e da timidina-quinase por, respectivamente, 7 e 100 vezes. Portanto, as concentrações estacionárias dos

dNTPs, durante a fase S, são suficientes para manter a síntese do DNA nuclear por apenas poucos minutos, explicando porque o bloqueio do ciclo celular por FUdR, além de específico, ser tão imediato. Mas, todo esse processo biossintético essencial ao crescimento celular é idêntico para células normais e cancerosas em proliferação, logo, FUdR, e outras moléculas inibidoras da biossíntese dos dNTPs, são de utilidade menor na terapia do câncer. Outros anti-metabolitos diferentes dos análogos de uracil ou uridina foram desenvolvidos para bloquear a síntese de TMP, mas, como FUdR também atingem igualmente células normais e tumorais.

Dada a vasta complexidade do metabolismo celular, a busca por diferenças bioquímicas específicas entre células normais e tumorais mostrou-se tarefa ingrata. Com o tempo, a noção de que câncer é uma classe de doenças metabólicas foi caindo em descrédito. Aos poucos foi ganhando popularidade a idéia de que o câncer compreende uma série de doenças genéticas resultante do acúmulo de mutações pontuais e alterações cromossômicas progressivamente acumulativas, levando à subversão dos mecanismos moleculares e bioquímicos componentes do sistema de controle do ciclo celular. A partir do início da década de 1970 ganhou força a crença de que as diferenças importantes entre células normais e cancerosas estão nos mecanismos de controle do ciclo celular e não nas grandes vias do metabolismo energético e da biossíntese responsáveis pelo crescimento celular em massa e volume. Uma das correntes bem sucedidas dessa tendência levou à descoberta do EGF (Epidermal Growth Factor) e ao desenvolvimento da Herceptina, conforme o sumário apresentado na seção seguinte.

Ironicamente, nos últimos cinco anos vêm se consolidando resultados experimentais que documentam convincentemente as há muito procuradas diferenças essenciais no metabolismo entre células normais e cancerosas. Estas novidades são brevemente comentadas abaixo.

A descoberta do Epidermal Growth Factor (EGF) e a prova de conceito que levou ao desenvolvimento de Herceptina

A Figura 1 descreve de maneira sumária e esquemática como, ao longo dos últimos 50 anos, o EGF (Epidermal Growth Factor) e o EGFR (EGF-Receptor) foram descobertos e caracterizados química e biologicamente através de uma série de artigos seminais de Stanley Cohen e colaboradores. O conjunto da obra de Cohen sobre EGF estabeleceu o pa-

radigma de sinalização composto por fatores peptídicos de crescimento e seus respectivos receptores (receptores transmembranares dotados de atividade de proteína-tirosina quinase) (Cohen, 1986).

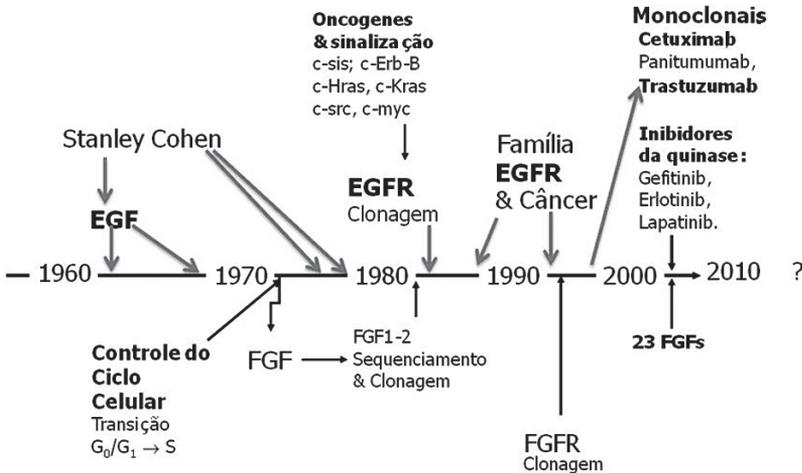


Figura 1: Diagrama da história do paradigma EGF (Epidermal Growth Factor) de sinalização, destacando a época da descoberta dos oncogenes celulares e respectivas vias de sinalização e, mostrando ainda, em paralelo, o progressivo surgimento da família FGF (Fibroblast Growth Factor).

Stanley Cohen descobriu o EGF em 1962 (Cohen, 1962) e chegou à sua seqüência peptídica definitiva em 1973 (Savage, Hash & Cohen, 1973). O primeiro EGF seqüenciado foi o de camundongo: é uma pequena proteína de 53 resíduos de aminoácidos, com 3 pontes internas de dissulfeto, altamente estável e abundante em glândulas salivares. Durante a década de 1960 o EGF atraiu pouca atenção e foi tema de pesquisa explorado apenas pelo laboratório de Cohen. No início dos anos 1970 a demonstração de que EGF promovia a transição $G_0/G_1 \rightarrow S$ do ciclo celular (Armelin, 1973) deu a este fator peptídico de crescimento uma identidade funcional definitiva. Nos anos que se seguiram Cohen publicou os artigos seminais que estabeleceram a sinalização por EGF/EGFR como um paradigma do controle do ciclo celular e da proliferação das células (Carpenter & Cohen, 1979), que lhe rendeu o

prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1986 (S. Cohen, Nobel Lectures, 1986). Em seqüência e decorrência dessa obra pioneira vieram a clonagem dos EGFRs e a implicação dos EGFRs na oncogênese humana, exposta através da descoberta dos oncogenes celulares da família c-Erb-B. Este enorme avanço conceitual propiciou o desenvolvimento dos monoclonais bloqueadores dos EGFRs, assim como dos inibidores específicos das quinases de tirosina dos EGFRs, todos licenciados como medicamentos e atualmente em franco uso na terapia de diversos tipos de câncer (Citri & Yarden, 2006). Por outro lado, em paralelo, o FGF (Fibroblast Growth Factor) básico (também chamado FGF2) foi descoberto em 1973 (Armelin, 1973), mas os FGFs 1 e 2 somente foram seqüenciados 13 anos depois e o primeiro FGFR só foi clonado nos anos 90. Embora tenha tido um progresso inicial lento, a partir dos meados de 1990, a família FGF cresceu rapidamente e o sistema FGFs/FGFRs transformou-se num complexo sistema de sinalização, que diverge significativamente do paradigma EGF/EGFRs e está atualmente sob intensa investigação. Mas não é objetivo deste texto examinar presente e futuro do sistema FGFs/FGFRs.

A pesquisa básica que levou à concepção do eixo de sinalização mitogênica EGF/EGFR convergiu com a área de pesquisa sobre proto-oncogenes celulares quando foi descoberto que os proto-oncogenes c-Erb-B são parálogos codificadores de EGFRs. Esta convergência deu origem à noção de que o complexo EGF/EGFR controla o ciclo celular e por modificação genética dos proto-oncogenes c-Erb-B (mutação ou amplificação gênica) pode contribuir para a oncogênese. Esta noção ganhou status de verdade quando foi verificado que genes da família dos codificadores de EGFRs humanos (HERs) aparecem freqüentemente mutados e ou amplificados em tumores. Particularmente, HER2 (ou Neu ou, ainda, c-Erb-B2) foi encontrado amplificado e altamente expresso em 25-30% dos cânceres de mama de prognóstico desalentador.

Todo esse conhecimento científico permitiu a Gordon Sato e John Mendelsohn, nos primeiros anos da década de 1980 na Universidade da Califórnia San Diego (UCSD), propor uma abordagem original para o desenvolvimento racional de uma nova terapia para câncer dependente de EGFR. Essa abordagem preconizou o desenvolvimento de anticorpos monoclonais contra epitopos dos domínios extracelulares de EGFR humano, para serem usados como agentes terapêuticos capazes de bloquear o desenvolvimento de tumores humanos dependentes da atividade de EGFR. A “prova de con-

ceito” inicialmente adotada consistia no teste da atividade de monoclonais de inibir o crescimento de células tumorais humanas com alta expressão de EGFR, quando inoculadas sob a pele de camundongos imunodeprimidos Nude (Masui et al, 1984). Esse trabalho evoluiu progressivamente até desenvolver o monoclonal C225 com atividade anti-tumor que foi patenteado pela UCSD (US Patent 4.943.533 Erbitux™). Mas, somente em fevereiro de 2004, após múltiplos testes clínicos, o FDA aprovou o uso terapêutico de Erbitux™ na forma do monoclonal humanizado Cetuximab (ver Fig. 1) para tratamento de câncer colo-retal em humanos (Mendelsohn, 2004). Um pouco depois, em março de 2006, o Cetuximab foi também aprovado para terapia de câncer de cabeça e pescoço.

Na mesma direção, em fins da década de 1980, pesquisadores da Genentech iniciaram o desenvolvimento de anticorpos contra HER2, com o intuito de conseguir monoclonais ativos contra o câncer de mama humano. Deste esforço resultou um painel de anticorpos monoclonais murinos capazes de inibir o crescimento de linhagens malignas positivas para HER2. Dentre estes o mais potente, muMAB4D5, foi selecionado para desenvolvimento clínico. Em 1992, muMAB4D5 foi humanizado dando como produto o monoclonal quimérico Trastuzumab (veja Fig. 1), 95% humano e 5% murino (cadeia leve kapa e região constante de IgG1 humanas mais a região hiper-variável do 4D5 murino), que é produzido em células CHO na forma de uma proteína recombinante secretada para o meio de cultura e que exhibe altíssima afinidade por epitopo extracelular da oncoproteína HER2 (Harries & Smith, 2002). Trastuzumab (ou Herceptina) foi aprovado pelo FDA em 1998 para tratamento de câncer de mama e vem sendo comercializado pelo mundo todo desde então.

Trastuzumab é recomendado para pacientes com câncer de mama que exibem amplificação e alta expressão de HER2, os quais representam cerca de 30% do total de pacientes com esta forma de neoplasia. Mas, este tratamento tem sérias limitações, para as quais não há solução racional no momento. Entre os pacientes tratados com Trastuzumab, uma parcela importante não tem benefício nenhum; além disso, aqueles que responderam muito bem ao tratamento inicial podem, posteriormente, apresentar crescimento tumoral resistente a Trastuzumab. Atualmente não há explicação mecanística disponível nem para a falha do tratamento inicial e nem para o aparecimento de resistência. A raiz

do problema está no fato de que os mecanismos de ação da atividade anti-tumor de Trastuzumab permanecem essencialmente desconhecidos (Valabrega et al, 2007).

A abordagem experimental aos mecanismos de ação de Trastuzumab enfrenta dois níveis de complexidade. O primeiro tem a ver com o controle do ciclo celular que, em princípio, está subvertido pelos níveis altos de HER2, cuja ação é antagonizada por Trastuzumab. Entretanto, o conhecimento dos mecanismos moleculares do controle do ciclo celular é ainda insuficiente para permitir uma abordagem experimental conclusiva que preveja os desdobramentos da interação física entre HER2 e Trastuzumab através da rede de sinalização intracelular.

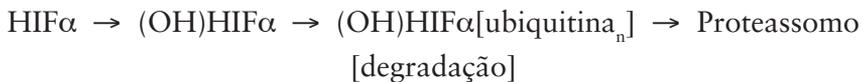
O segundo nível de complexidade refere-se à interação supracelular entre o tumor em crescimento e o organismo hospedeiro. A proliferação descontrolada de células malignas é a origem primária do tumor. No entanto, o crescimento do tumor propriamente dito é limitado por fatores dependentes do hospedeiro como fornecimento de nutrientes e O_2 , resistência dos tecidos sadios à invasão e atividade anti-tumor do sistema imune. Observações experimentais já publicadas sugerem que a interação física entre Trastuzumab e HER2, além de bloquear a progressão no ciclo celular, também inibe mecanismos adaptativos de sobrevivência das células malignas ao micro ambiente do organismo hospedeiro. Entretanto, ainda não é possível traçar um diagrama sistêmico dos mecanismos moleculares e bioquímicos subjacentes à interação entre células malignas e organismo hospedeiro capaz de explicar e antecipar os efeitos da interação física entre Trastuzumab e HER2 no crescimento e sobrevivência dos tumores de mama.

Em suma, o avanço conceitual do conhecimento básico levou ao estabelecimento do paradigma EGF/EGFR como um subsistema de sinalização da grande rede de mecanismos de controle do ciclo celular. O novo paradigma conceitual de sinalização EGF/EGFR foi necessário e suficiente para o desenvolvimento racional dos monoclonais contra EGFRs e, também, dos inibidores farmacológicos da tirosina-quinase dos EGFRs, presentemente utilizados na terapia de alguns tipos freqüentes de câncer. Mas, a superação das limitações apresentadas por esses medicamentos dependem do progresso da biologia sistêmica que aborda a rede de vias moleculares e bioquímicas que controlam o ciclo celular e a proliferação das células.

Finalmente: alterações metabólicas próprias da transformação maligna

Há quase um século Warburg observou intensa atividade glicolítica com abundante produção de lactato em células tumorais mesmo em presença de elevada pressão parcial de O₂, fenômeno que ficou conhecido como “efeito Warburg”. Embora largamente confirmado e reconhecido como fenômeno indicador de “lesão bioquímica” inerente ao fenótipo maligno, os mecanismos do “efeito Warburg” só foram elucidados recentemente (King et al, 2006). O “efeito Warburg” é consequência de mutações em genes codificadores de enzimas clássicas do metabolismo mitocondrial que provavelmente contribuem para o progresso da transformação maligna.

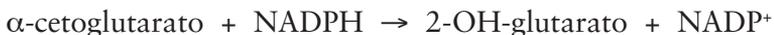
Mutações com perda de função nas enzimas desidrogenase succínica (SDH) e fumarato hidratase (FH), ambas pertencentes ao ciclo de Krebs, causam acumulação de, respectivamente, succinato e fumarato, dois metabolitos que vazam para o citoplasma, pois têm transporte facilitado pela membrana mitocondrial. No citoplasma ambos, succinato e fumarato, inibem prolil-hidroxilases (PHDs) que catalisam a hidroxilação de HIF α (Hypoxia-Inducible Factor). Na forma hidroxilada ((OH)HIF α) o HIF α é substrato de uma ubiquitina ligase específica (Von Hippel-Landau, pVHL) e, uma vez ubiquitinada segue para degradação no proteassomo. Este processo, esquematizado abaixo, mantém o HIF α em níveis negligenciáveis se O₂ for abundante (normoxia). Com SDH e/ou FH inativados por mutações, o succinato e/ou fumarato acumulados inibem as PHDs, permitindo o aumento da concentração de HIF α e a emergência do “efeito Warburg” mesmo em condições de normoxia (King et al, 2006).



HIF é um fator de transcrição heterodimérico composto por HIF α (HIF1 α , 2 α ou 3 α) e HIF β (HIF1 β ou 2 β), cuja atividade confere às células capacidade adaptativa a hipoxia. O HIF β é uma proteína nuclear, muito estável e inativa na forma monomérica. Por outro lado, o HIF α é proteína citoplasmática muito instável devido à hidroxilação catalisada pelas PHDs (processo mostrado no esquema acima). As PHDs são ativadas por O₂ e ligam O₂ com alto Km; logo, aos primeiros sinais de hipoxia as PHDs perdem atividade. Conseqüentemente, aumenta a concentração

de HIF α citoplasmático, que migra para núcleo e forma o dímero ativo HIF α /HIF β , disparando o programa de transcrição gênica de adaptação celular à hipoxia. Além do O₂, o α -cetogluturato também é um ativador das PHDs criando uma alça de comunicação entre processo regulatório de HIF e o metabolismo mitocondrial. Portanto, o conjunto PHD/HIF é um subsistema de sinalização que protege a célula da falta de O₂, conectando a rede de sinalização celular às grandes vias do metabolismo energético.

No último par de anos foi descoberto um novo desvio metabólico que contribui para a emergência do “efeito Warburg” em células malignas. Em eucariotos há dois tipos de isocitrato desidrogenase (IDH), um tipo é o encontrado no ciclo de Krebs (IDH3) que atua com NAD⁺/NADH, o outro compreende IDH1 (citoplasmática) e IDH2 (mitocondrial), cuja coenzima é o par NADP⁺/NADPH. Foram encontradas em diversas formas de câncer humano mutações que tornam tanto IDH1 como IDH2 em redutases capazes de catalisar a redução do α -cetogluturato através da reação seguinte:



Acontece que o 2-OH-glutarato é um inibidor das PHDs e leva à ativação constitutiva de HIF α /HIF β , independentemente da pressão parcial de O₂. Portanto, 2-OH-glutarato é um exemplo inédito de metabolito oncogênico.

Assim, fechou-se o círculo. Há 90 anos o “efeito Warburg” foi descrito em células malignas e o câncer ficou conceituado como doença metabólica. Mas, o “efeito Warburg” não se firmou como um desvio metabólico importante na oncogênese e o câncer como doença metabólica caiu em desfavor. Em torno de 1970 o câncer passou a ser considerado uma doença genética e a descoberta do sistema de sinalização EGF/EGFR e da identidade entre a família dos oncogenes c-Erb-B e a família dos genes codificadores dos EGFRs colocou o foco das lesões oncogênicas nas vias de sinalização que comandam o controle do ciclo celular. Nos últimos 5 anos o “efeito Warburg” foi atualizado e repaginado com as descobertas de lesões metabólicas subjacentes à transformação maligna. De 2010 para as próximas décadas a ênfase é e será, por um lado, em modelos computacionais conectando vias metabólicas e redes de sinalização e, por outro, em experimentação quantitativa desenhada a partir desses modelos computacionais. Em outras palavras a era da biologia sistêmica está definitivamente instalada.

Nos 50 anos cobertos sumariamente pelo diagrama da Fig. 1 três paradigmas conceituais e metodológicos, com seus respectivos focos, se sucederam: 1) antes de 1970, bioquímica (focos em enzimas, metabolitos e vias metabólicas); 2) entre 1970 e 2000, biologia celular e molecular (focos em DNA recombinante, estrutura e função de proteínas, receptores transmembranares e intracelulares de hormônios e fatores de crescimento, segundos mensageiros e vias de sinalização celular); 3) biologia sistêmica ou “Systems Biology” (focos em abordagens ômicas, experimentação quantitativa e modelagem matemático-computacional). Este diagrama foi motivado pelo tema natureza e terapia do câncer, mas a mesma sucessão de paradigmas conceituais/metodológicos se aplica a outras doenças multifatoriais de alta complexidade.

Considerações Finais

No comentário final deste breve artigo volto à questão inicial: é realista esperar que o Instituto Butantan possa atuar competitivamente no desenvolvimento de inovações radicais na área de fármacos?

Uma resposta concreta a esta questão pode ser encontrada no projeto CAT/CEPID (“Center of Applied Toxinology” ou Centro de Toxinologia Aplicada) que o Prof. Antonio C.M. Camargo propôs ao Programa CEPIDs-FAPESP e conseguiu aprovação e instalação a partir de 2001. O objetivo geral do projeto é buscar toxinas em venenos e secreções de animais, plantas e microrganismos que tenham atividade biológica promissora para o desenvolvimento de novos fármacos. Um projeto, sem dúvida, bem dentro da vocação histórica do Instituto Butantan. O racional desta proposta se baseia na noção bem aceita de que venenos de animais peçonhentos são ricos em toxinas, selecionadas ao longo das eras da evolução biológica, para agir de maneira concertada e com alta especificidade bioquímico-molecular sobre pontos definidos da fisiologia de suas presas naturais. A fase inicial do projeto CAT/CEPID foi exitosa, pois levou ao isolamento e caracterização química de diversas toxinas com atividade biológica interessante, que resultaram em diversas patentes de moléculas com potencial para o desenvolvimento de novos fármacos, segundo testes preliminares de “provas de conceito”. Não é este o lugar para fazer uma análise exaustiva dos resultados atuais do CAT/CEPID. Mas, a partir dos

bons resultados iniciais deste projeto, é lícito responder positivamente à questão proposta: sim, o Instituto Butantan pode seguir com perspectivas de sucesso a rota de toxinas naturais para novos fármacos.

Cabe, no entanto, encerrar o texto com algumas observações sóbrias que qualifiquem esta resposta otimista à questão central deste artigo. Há múltiplos desafios a vencer para que o Instituto Butantan se transforme num competitivo desenvolvedor de novos fármacos a partir de toxinas naturais. Dois dos mais imediatos desses desafios podem ser mencionados explicitamente como metas a serem atingidas no futuro próximo.

O CAT/CEPID, apesar dos resultados iniciais promissores na forma de publicações e patentes, ainda não estabeleceu uma “prova de conceito” definitiva para nenhuma de suas moléculas candidatas a fármaco. Presentemente, o desenho de uma “prova de conceito” deve seguir moldes conceituais e metodológicos de biologia sistêmica, que não é prática rotineira entre nós. A esta altura é oportuno recorrer a um breve destaque para dar uma noção de contorno desse desafio.

A atual tecnologia de base científica se caracteriza pela aproximação final entre “know why” e “know how”. No concernente à biologia duas tendências dominantes se auto-alimentam. A primeira está levando à convergência definitiva das disciplinas biológicas tradicionais (embriologia, imunologia, bioquímica, biofísica, etc) num vasto espaço interdisciplinar. A segunda tendência vem das técnicas “ômicas” que disparam recorrentes e progressivas mega-explosões de dados que vão se acumulando nesse espaço interdisciplinar, cuja denominação mais apropriada talvez seja espaço indisciplinado. A biologia sistêmica (ou “Systems Biology”) procura gerar conhecimento a partir desse espaço indisciplinado de dados através de modelos matemático-computacionais de múltipla resolução conectando redes moleculares de sinalização, vias metabólicas e comportamento celular.

Nestes últimos anos do projeto CAT/CEPID, os pesquisadores seniores estão enfrentando o desafio dessa nova biologia através de recortes metodológico-conceituais na forma de projetos temáticos de pesquisa científica, suficientes para fundamentar o desenho de “provas de conceito” (“proofs-of-concept”) convincentes para sustentar suas propostas de inovação.

A outra meta importante e razoável para o CAT/CEPID, e para o Instituto Butantan, é executar testes pré-clínicos para seus candidatos a novos fármacos. No entanto, é voz corrente que no Brasil não há nenhuma instituição pública ou privada em condições de fazer testes pré-

clínicos com chances de ganhar certificação de classe internacional. Para lidar com esta dificuldade, neste momento, laboratórios participantes do CAT/CEPID estão construindo instalações e desenvolvendo procedimentos com o objetivo de executar testes pré-clínicos que alcancem certificação internacional.

Agradecimento

O autor agradece à Dra. Solange M. T. Serrano pela leitura, crítica e sugestões ao manuscrito.

Referências bibliográficas.

- Armelin, HA. Pituitary extracts and steroid hormones in the control of 3T3 cell growth. *Proc Natl Acad Sci. U S A*, 1973; 70(9):2702-2706.
- Carpenter, G., Cohen, S. Epidermal growth factor. *Annu Rev Biochem.* 1979; 48: 193-216.
- Citri, A., Yarden, Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006; 7(7): 505-516.
- Cohen, S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem.* 1962; 237: 1555-1562.
- Cohen, S. Epidermal Growth Factor. *Nobel Lecture.* 8 december, 1986.
- Harries, M., Smith, I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin) *Endocrine-Related Cancer.* 2002; 9: 75-85.
- Heilderger, C. et al Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature.* 1957; 179: 663-666.
- King, A., Selack, M.A., Gottlieb, E. Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene.* 2006; 25: 4675-4682.
- Masul, H., Kawamoto, T., Sato, JD. Wolf, B., Sato, G., Mendelsohn, J. Growth Inhibition of Human Tumor Cells in Athymic Mice by Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies. *Cancer Res.* 1984; 44: 1002-1007.
- Mendelsohn, J. EGF receptors as a target for cancer therapy *Transactions of the American Clinical and Climatological Association.* 2004; 11: 249-255.

- Nordenskjold, B., Skoog, L., Brown, N., Reichard, P., Deoxyribonucleotide Pools and Deoxyribonucleic Acid Synthesis in Cultured Mouse Embryo Cells. *J Biol Chem.* 1970; 245: 5360-5368.
- Nordlund, P., Reichard, P. Ribonucleotide Reductases *Annu. Rev. Biochem.* 2006; 75: 681-706.
- Savage, CR Jr., Hash, JH., Cohen, S. Epidermal growth factor. Location of disulfide bonds. *J Biol Chem.* 1973; 248(22): 7669-7672.
- Valabrega, G., Montemurro, F., Aglietta, M. Trastuzumab: mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Annals of Oncology*, January 17, 2007

Data do recebimento do artigo: 10/11/2009

Data de Aprovação: 25/03/2010

Conflito de Interesse: Nenhum declarado.

Fonte de Financiamento : Nenhuma declarada.