

## **10. Seletividade v.s. especificidade - Fármacos multi-alvo v.s. promíscuos**

Apesar de não haver dúvida quanto à diferença entre “seletividade” e “especificidade” em Farmacologia, ainda podemos encontrar uso indevido destes termos, razão pela qual nós pareceu interessante chamar a atenção sobre este aspecto tão fundamental tanto para o uso adequado de uma substância como ferramenta (e.g. na caracterização de uma via de sinalização) quanto para seleção de candidatos a fármaco dentro de um projeto de desenvolvimento de fármacos.

**Definições:** adotaremos aqui as definições fornecidas pelo Terry Kenakin (2014), uma das referências mundiais no estudo quantitativo da interação fármaco-receptor:

**Seletividade:** é a diferença de atividade que uma determinada molécula biologicamente ativa tem para dois ou mais processos. Assim sendo, a diferença de atividade é sempre relativa e não absoluta, ou seja, aumentando-se suficientemente a dose/concentração, a ativação do(s) outro(s) processo(s) ocorrerá.

**Especificidade:** pode ser considerada como uma forma extrema de seletividade onde nenhum aumento na concentração da molécula será suficiente para ativar o(s) outro(s) processo(s).

**E na prática?** De forma bem pragmática, poderíamos dizer que o conceito de especificidade é um caso extremo, quase que utópico, de seletividade. Assim sendo, podemos afirmar que *“nenhum fármaco causa efeito único, específico: os fármacos são apenas seletivos, em vez de específicos, em suas ações”* (Von Zastrow, 2012). Kenakin (2014) vai além quando afirma que *“o termo especificidade é frequentemente usado erradamente porque concentrações elevadas não foram testadas para definir o que seria provavelmente somente um caso de seletividade”*.

### **Como avaliar quantitativamente a seletividade de um fármaco?**

Geralmente, baseia-se na afinidade relativa para o receptor alvo e para o receptor “não-alvo” (*off-target*), utilizando-se a seguinte fórmula:  $K_i$  “não-alvo” /  $K_i$  “alvo” (Bowes e cols., 2012), onde  $K_i$  é a constante de equilíbrio de dissociação do fármaco para o receptor, medida em experiência de *binding* (competição), sendo, portanto o inverso da afinidade. Nota-se que a mesma prática é recomendada para o estudo de inibidores enzimáticos durante o processo de desenvolvimento de novos fármacos (Copeland, 2005): *“A razão da constante de dissociação ( $K_i$ ) para uma enzima “não-alvo” sobre a*

*constante de dissociação para a enzima alvo proporciona a melhor medida da seletividade para qualquer substância”.*

Alternativamente, pode ser mais relevante ainda fazer uma avaliação integrada do risco, como apontado por agências regulatórias (ICH S7B). Para tanto, sugere-se quantificar a seletividade baseado em dados *in vitro* e *in vivo*, utilizando a razão entre o valor de  $CI_{50}$  para o “não-alvo” *in vitro* e o valor da concentração plasmática máxima da fração livre do fármaco ( $C_{max}$ ) após administração de uma dose eficaz (Bowes e cols., 2012; Muller & Milton, 2012):  $CI_{50}$  “não-alvo” /  $C_{max}$ .

### **Qual é o nível de seletividade que podemos considerar como bom/desejado?**

Os critérios a serem adotados vão depender da natureza do “não-alvo” e, portanto do risco atrelado à sua inibição (ou ativação). Um fator de pelo menos 100 vezes ( $K_i$  “não-alvo” /  $K_i$  “alvo”) pode ser considerado suficiente para a inibição de hERG, um dos “não-alvos” mais perigosos já que a inibição deste canal de  $K^+$  é responsável por arritmias cardíacas (StarDrop User Guide v 5.5). Para o mesmo “não-alvo” (hERG), pode se considerar razoavelmente segura uma seletividade de pelo menos 30 vezes, considerando-se o segundo critério ( $CI_{50}$  “não-alvo” /  $C_{max}$ ) (Muller & Milton, 2012).

Por outro lado, devemos também considerar o balanço entre risco e benefício, como faz o FDA ao analisar pedidos de registro de novos medicamentos. Desta forma, podemos ser mais exigentes para tratamentos de doenças (ou situações) menos graves do que em caso de condições clínicas com prognóstico muito ruim se não houver tratamento eficaz, como AIDS e câncer, por exemplo.

### **Fármacos multi-alvo v.s. promíscuos**

A "promiscuidade farmacológica" pode ser definida como a propriedade de uma substância possuir atividade farmacológica em múltiplos alvos. Neste contexto, classicamente, entenda-se como alvos, tanto os alvos terapêuticos como os “não-alvos”. Desta forma, fármacos promíscuos, às vezes chamados de “sujos”, não são desejados e a promiscuidade farmacológica é vista como potencial fonte de efeitos adversos e comprometedora da sua segurança, não sendo desejada em projetos de desenvolvimento de novos fármacos (pelo menos aqueles “clássicos” focados no paradigma de “*one drug-one target*”, cunhado por Paul Ehrlich).

Uma maneira de quantificar a "promiscuidade farmacológica" é calcular a percentagem de “não-alvos” em que a substância apresenta mais de 30% de atividade,

quando testada na concentração de 10  $\mu$ M. Caso se deseja restringir esta avaliação aos casos de maior relevância, podemos computar somente os “não-alvos” onde a substância tiver pelo menos 90% de atividade (Peters e cols., 2009).

Por outro lado, há uma crescente corrente que considera haver maior chance de sucesso ao modular diferentes alvos no caso de doenças multifatoriais, como transtornos psiquiátricos, câncer, AIDS e doenças cardiovasculares (Roth e cols., 2004; Lu e cols., 2012). Tais fármacos são chamados “multi-alvos”.

### **Referências:**

Bowes J., Brown A.J., Hamon J., Jarolimek W., Sridhar A., Waldron G., et al. Reducing safety-related drug attrition: the use of in vitro pharmacological profiling. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11: 909-922, 2012.

Copeland R.A. Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery\_ A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists - Copeland R.A. 2005 by John Wiley & Sons, Inc.

Kenakin A. Pharmacology primer: theory, applications, and methods / Terry P. Kenakin.–3rd ed. 2014, Elsevier Inc.).

Lu J.J., Pan W., Hu Y.J., Wang Y.T. Multi-target drugs: the trend of drug research and development. *PLoS One* 7(6):e40262, 2012.

Muller P.Y., Milton M.N. The determination and interpretation of the therapeutic index in drug development. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 11: 751-761, 2012.

Peters J-U, Schnider P., Mattei P., Kansy M. Pharmacological Promiscuity: Dependence on Compound Properties and Target Specificity in a Set of Recent Roche Compounds. *Chem. Med. Chem.* 4: 680-686, 2009.

Roth B.L., Sheffler D.J., Kroeze W.K. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nature Rev. Drug Discov.* 3: 353-359, 2004.

Von Zastrow M. Receptores de fármacos e farmacodinâmica. Em: Farmacologia básica e clínica, 12<sup>a</sup> edição, 2012 – Katzung B.G., Masters, S.B., Trevor A.J. (eds.), AMGH editora Ltda.