

13. Hit, lead, drug candidate / Substância ativa, protótipo, candidato a fármaco

F. Noël, novembro 2019

Como a Farmacologia é uma disciplina essencial no processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos (Drews, 2000), nos pareceu importante definir alguns termos usados neste processo. Considerando que Farmacologia e Química medicinal/farmacêutica são disciplinas essenciais e parceiras neste processo, deve haver preocupação em adotar definições que sejam aceitas por ambas as disciplinas.

Desta forma, iremos tecer considerações quanto às definições dos termos “*hit*”, “*lead compound*” e “*drug candidate*” amplamente utilizados na literatura internacional especializada. Do ponto de vista da tradução destes termos para o português do Brasil, sugerimos a adoção dos termos “substância ativa” (*hit*), “protótipo” (*lead compound*) e “candidato a fármaco” (*drug candidate*).

Nota-se aqui que a comunidade da Química medicinal/farmacêutica brasileira usa frequentemente o termo “composto ativo” como tradução do termo “active compound” usado na literatura internacional. Como o termo “composto” pode ser considerado uma tradução infeliz para nomear uma “substância” química, única e de estrutura bem definida, preferimos adotar o termo “substância” como tradução de “compound” neste contexto. Nota-se que traduções infelizes de termos ingleses contaminam também a área da Farmacologia (ver a primeira matéria deste glossário onde é discutido o uso do termo “fármaco” em vez de “droga” para designar “drugs”: <https://sbfte.org.br/wp-content/uploads/2017/05/1.medicamentovsRemedio-Farmacovs-droga-Junho2013.pdf>).

Embora haja amplo acordo com as definições destes termos, ainda existem diferenças consideráveis entre empresas/grupos envolvidos nas pesquisas de novos fármacos. Como a IUPHAR não aborda esta questão nas suas recomendações sobre nomenclatura (Neubig e cols., 2003), iremos iniciar nós reportando às definições da IUPAC (Buckle e cols., 2013), as quais são bem similares àquelas adotadas em bons artigos de referência sobre o tema (Bleicher e cols., 2003; Hughes e cols., 2011; Lombardino & Lowe III, 2004).

De acordo com o glossário de termos usados em Química medicinal (Buckle e cols., 2013), uma **SUBSTÂNCIA ATIVA** (*hit*) produz atividade reproduzível acima de um limite predefinido (por exemplo, algum limiar em termos de valor de IC₅₀) em algum ensaio biológico (como ensaio de *binding* ou de inibição enzimática) e cuja

identidade estrutural foi estabelecida. Este tipo de substância provém geralmente de triagem de alto rendimento (*HTS: High throughput screening*) ou outros ensaios primários relativamente extensos (como ensaios de alto conteúdo em cultura de célula). As substâncias ativas inicialmente identificadas em um processo de triagem são raramente fármacos comercializáveis, pois possuem geralmente afinidade somente moderada pelo alvo, sem a desejada seletividade e sem as propriedades farmacocinéticas apropriadas.

Por outro lado, um **PROTÓTIPO** (*lead compound*) é uma substância (ou série de substâncias) que satisfaz critérios mínimos predefinidos para viabilizar a futura otimização de estrutura e atividade (*lead optimization*). Normalmente, um protótipo demonstra atividade e seletividade apropriadas, relação estrutura-atividade controlável e tem sua atividade confirmada em um ensaio celular relevante. Nota-se que alguns autores consideram que uma substância só poderia ser chamada de protótipo se ela tiver efeito em um modelo animal da doença alvo.

Desta forma, seria mais apropriado falar em “Identificação de uma substância ativa” e “Descoberta de um protótipo”, pois a passagem de um para outro (*hit-to-lead development*) é um processo racional com participação ativa de químicos e farmacologistas no sentido de melhorar suas atividades, e.g. após estabelecimento de relação Estrutura-Atividade para nortear as modificações estruturais a serem realizadas. Alguns autores defendam até que o termo “descoberta” de fármaco seja trocado por “invenção” para enfatizar este aspecto.

Não havendo menção ao termo candidato a fármaco no glossário da IUPAC, estamos nos remetendo à definição proposta por Hefti (2008): espera-se de um **CANDIDATO A FÁRMACO** (*drug candidate*) adequado para entrar em testes clínicos que ele se ligue de forma seletiva ao sítio receptor no alvo para promover a resposta funcional desejada, que ele tenha biodisponibilidade e distribuição adequadas para provocar as respostas desejadas em animais e humanos e que ele passou pela avaliação formal de toxicidade em animais.

O período de transição entre um protótipo e um candidato a fármaco é frequentemente chamado de 'zona do caos', 'período de resolução de problemas' ou 'vale da morte' no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos (Hefti, 2008).

Referências

Bleicher et al. Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nature Rev. Drug Discov.* 2:369-378, 2003. <https://doi.org/10.1038/nrd1086>

Buckle et al., Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013) *Pure Appl. Chem.* 85(8):1725-1758, 2013.

Drews J. Drug Discovery: a historical perspective. *Science* 287:1960-1964, 2000. <https://doi.org/10.1126/science.287.5460.1960>

Hefti F.F. Requirements for a lead compound to become a clinical candidate. *BMC Neuroscience* 9 (Suppl 3):S7, 2008. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-S3-S7>

Hughes J.P. et al. Principles of early drug discovery. *Br. J. Pharmacol.* 162(6): 1239-1249, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>

Lombardino J.G. & Lowe III J.A. The role of the medicinal chemist in drug research - then and now. *Nature Rev. Drug Discov.* 3:853-862, 2004. <https://doi.org/10.1038/nrd1523>

Neubig R.R., Spedding M., Kenakin T. & Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 55: 597-606, 2003. <https://doi.org/10.1124/pr.55.4.4>