



**UFRJ**

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DO RIO DE JANEIRO

**Concurso do Edital 054 – Vaga MC-047**  
**Pesquisa Translacional em Doenças Crônicas Não-Transmissíveis**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Centro de Ciências da Saúde

Instituto de Ciências Biomédicas



**Prova didática**

**Oportunidades e desafios de pesquisa translacional  
em doenças crônicas não transmissíveis**

**Candidato: Lucas Silva Franco**

Rio de Janeiro

Fevereiro de 2025

# Sumário da aula

1. Introdução à pesquisa translacional
2. Etapas do desenvolvimento de fármacos
3. Desafios na pesquisa translacional
4. Pesquisas translacionais em doenças crônica não transmissíveis
  1. Medicina de precisão
  2. Reposicionamento de fármacos
  3. Fármacos multialvo
  4. Anticorpos monoclonais
  5. Novas tecnologias



# Pesquisa Translacional: Introdução



Fonte: Louisiana Clinical and Translational Science Center (LACaTS). What is translational science?

## Convergência de Pesquisas

A pesquisa translacional une a **pesquisa básica** e a **pesquisa clínica**, promovendo um **ciclo de inovação em saúde**.

## Transformação de Descobertas

Ela permite a transformação de **descobertas científicas** em **tratamentos práticos** e para a população.

## Atendimento às Necessidades de Saúde

A pesquisa translacional aborda diretamente as **necessidades de saúde da população**, **melhorando a qualidade de vida**.

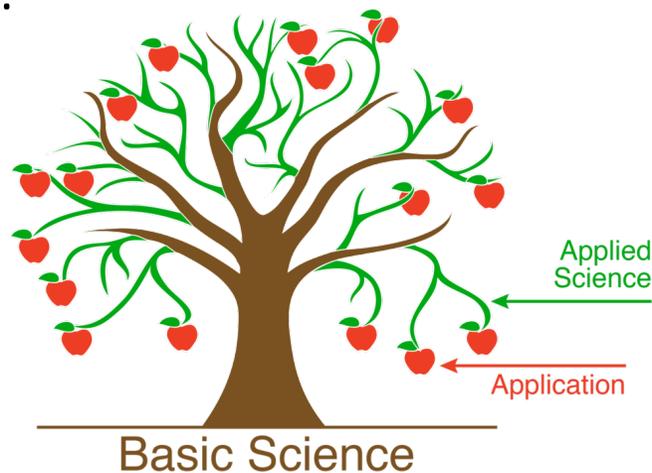
# Diferenças entre pesquisa básica e translacional

## Pesquisa Básica

A pesquisa básica é dedicada à compreensão profunda dos **mecanismos biológicos fundamentais, sem foco imediato em aplicações práticas.**

## Pesquisa Translacional

A pesquisa translacional **aplica descobertas da pesquisa básica para desenvolver novas intervenções terapêuticas e melhorar a saúde humana.**

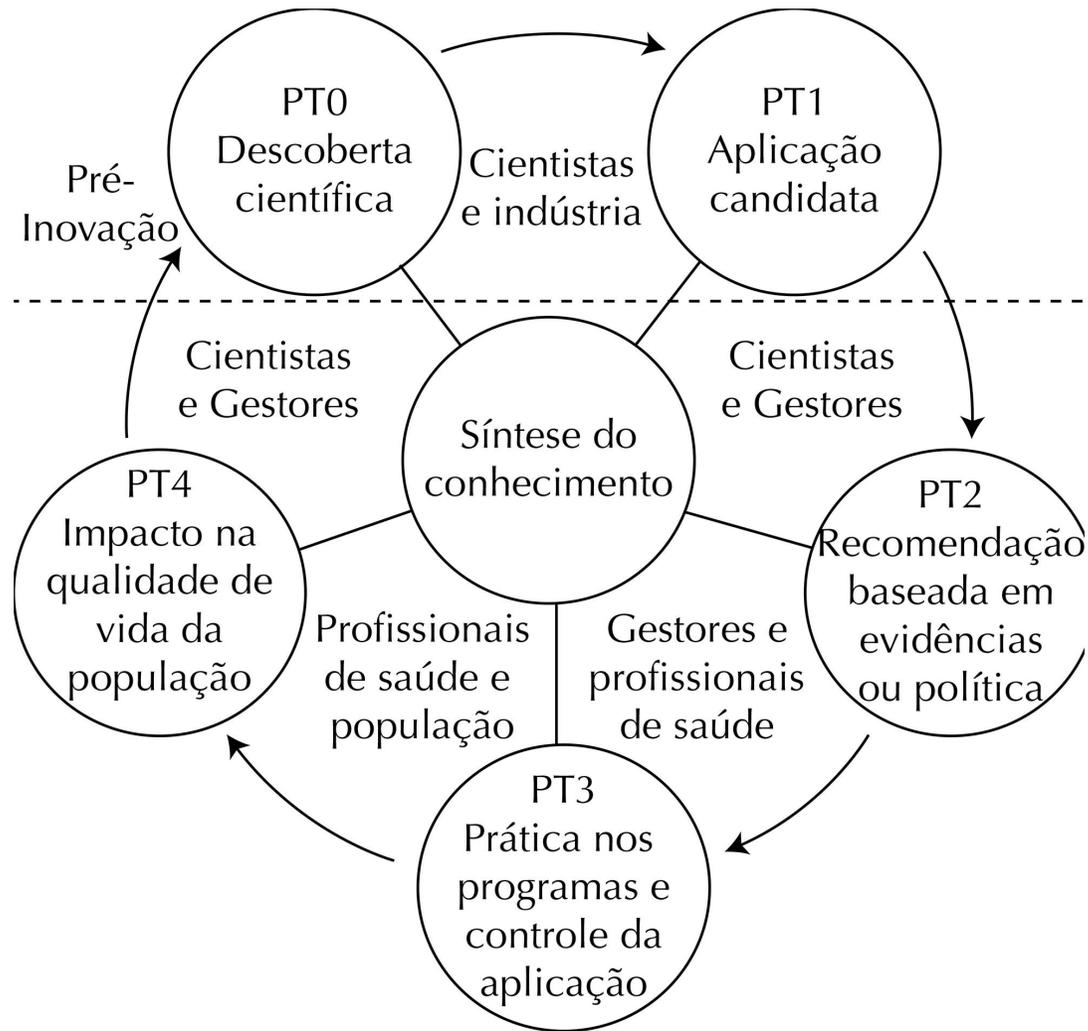


Fonte: GEM Brasil. Pesquisa translacional



Fonte: Genomics England. Genomics 101: What is whole genome sequencing?

# Estrutura da Pesquisa Translacional



Fonte: Adaptado de Khoury et al (2010) e Kingdon (2002).

T0 – Pesquisa Biomédica Básica:

São conduzidos estudos fundamentais para entender os **mecanismos biológicos, moleculares e genéticos das doenças.**

T1 – Da Descoberta à Aplicação Clínica Inicial:

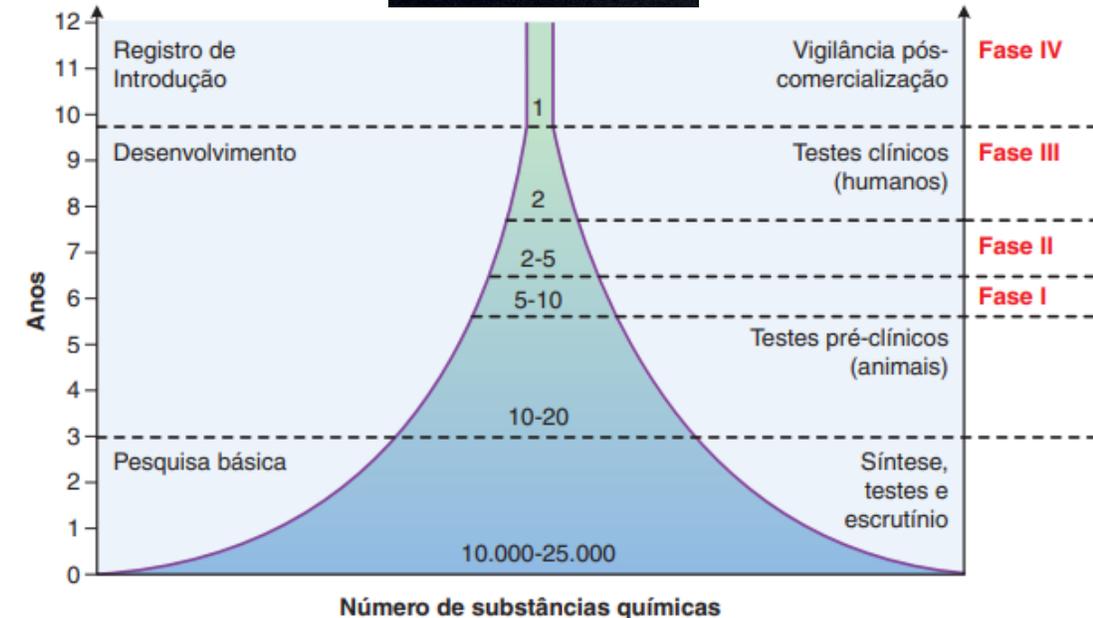
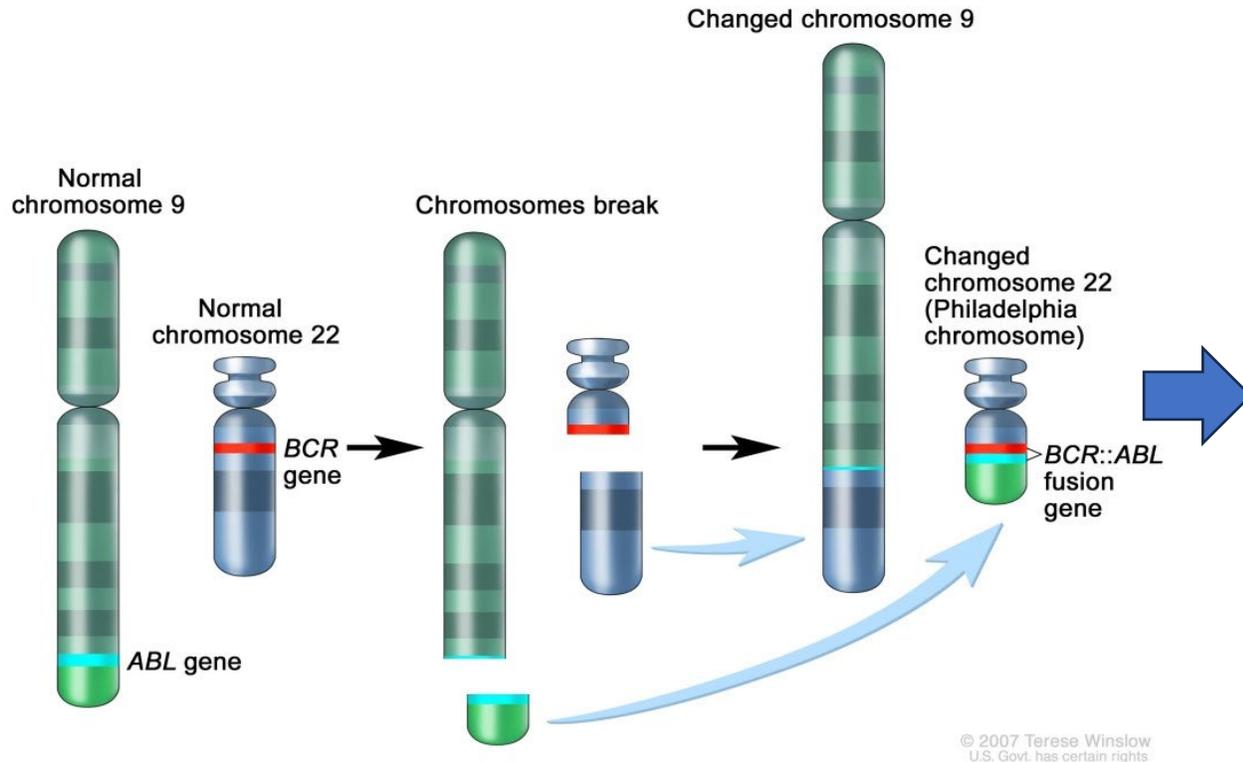
Tradução de **descobertas científicas básicas em conceitos ou terapias testáveis.**

**Hipótese científica em uma intervenção potencial** que possa ser avaliada em ambientes clínicos.

Exemplo: Identificação de **biomarcadores específicos** leva ao **desenvolvimento inicial** de um fármaco para ingresso em **ensaios clínicos fase 1.**

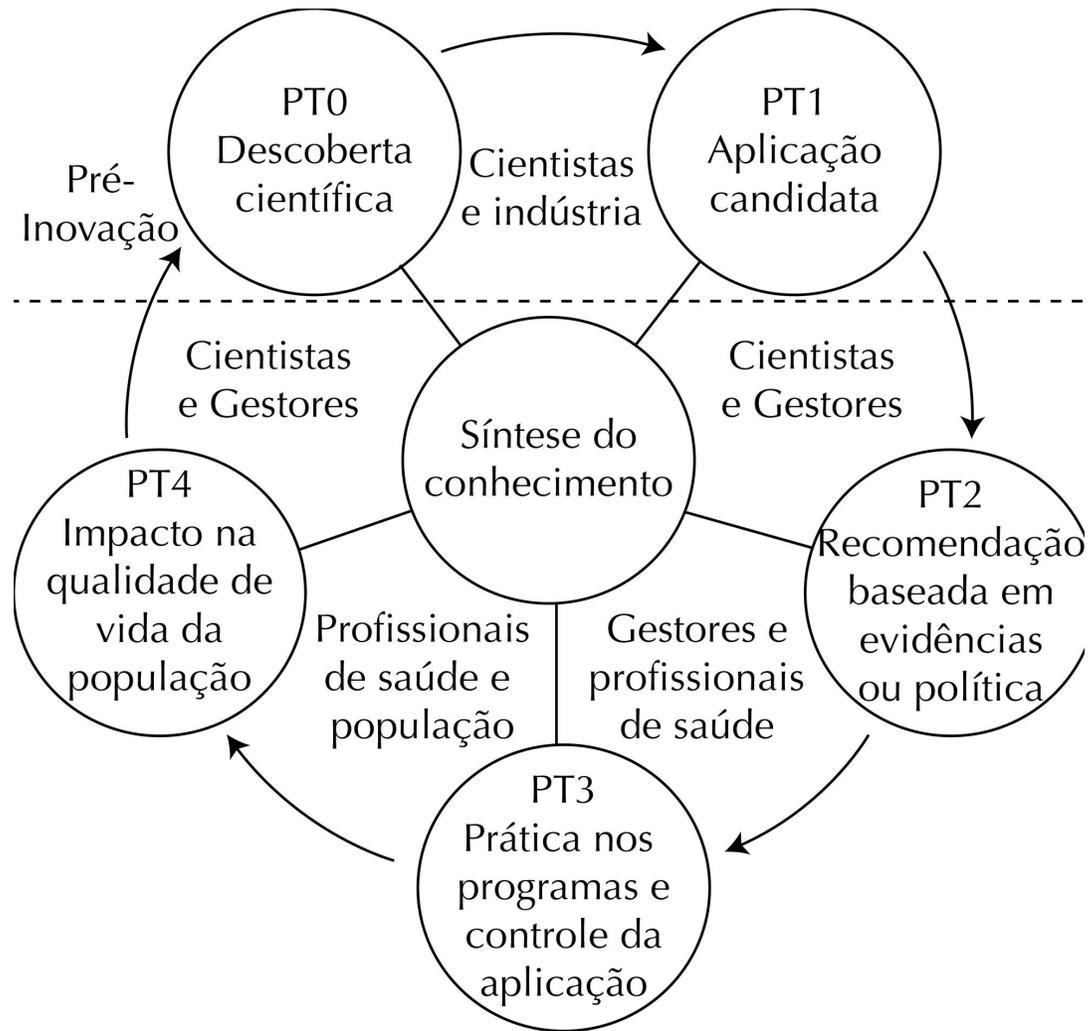
# Biomarcadores em Pesquisa Translacional

Biomarcadores são uma característica que é **objetivamente medida** e avaliada como **um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas** a uma intervenção terapêutica.



1. Moléculas: Proteínas, enzimas, hormônios ou metabólitos no sangue, urina ou tecidos.
2. Genéticos: Variações no DNA ou RNA associadas a doenças ou respostas a medicamentos.
3. Imagens: Achados em exames de imagem, como ressonância magnética ou tomografia.
4. Fisiológicos: Pressão arterial, frequência cardíaca ou outros parâmetros clínicos.

# Estrutura da Pesquisa Translacional



T2 – Ensaio Clínico e Validação:

**Intervenções de T1** são avaliadas quanto à **eficácia e segurança** em **grupos maiores de pacientes**.

São conduzidos **ensaios clínicos de fases 2 e 3**.

- **Prova de conceito**
- **Desfechos (endpoints)**
- **Segurança**

Fonte: Adaptado de Khoury et al (2010) e Kingdon (2002).

# Estrutura da Pesquisa Translacional

- **Prova de conceito** em Fase IIb: visa confirmar a **eficácia terapêutica de uma intervenção**, após estabelecimento de doses em pacientes na Fase IIa.

- **Desfechos:**

**Primários:** benefício do paciente (ex.: aumento da sobrevida, redução de sintomas).

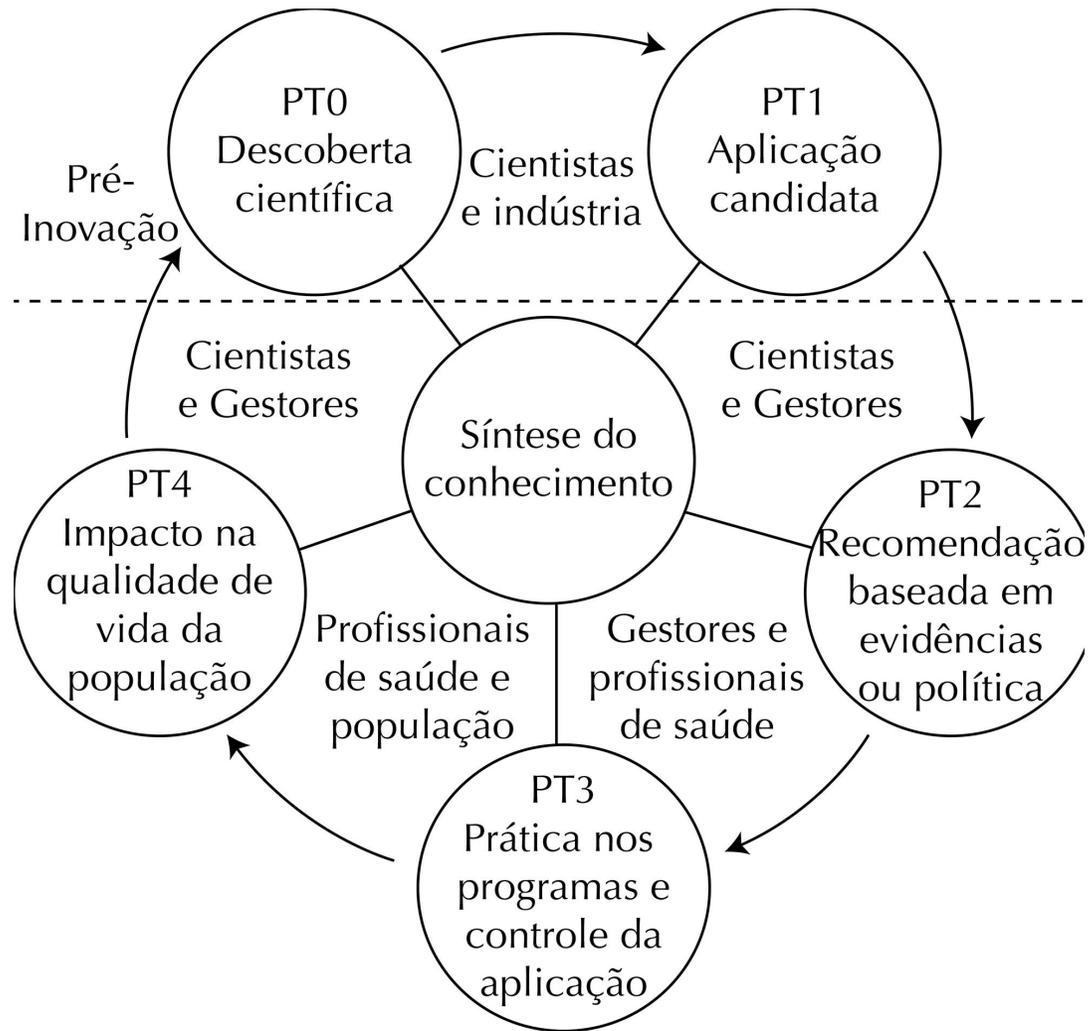
**Secundários:** melhoria na qualidade de vida (efeitos colaterais), redução de hospitalizações, melhoria em marcadores biológicos.

- **Segurança EA em população aumentada / tardios**

**Tabela 1-1** **T2 – Ensaio Clínicos e Validação:**  
**Características típicas das várias fases dos ensaios clínicos necessários para a comercialização de novos fármacos**

<b>FASE I</b> Primeiro em humanos	<b>FASE II</b> Primeiro em pacientes	<b>FASE III</b> Ensaio multicêntrico	<b>FASE IV</b> Vigilância pós-comercialização
10-100 participantes	50-500 participantes	Poucas centenas a poucos milhares de participantes	Vários milhares de participantes
Em geral, voluntários saudáveis; ocasionalmente pacientes com doença rara ou avançada	Pacientes que recebem o fármaco experimental	Pacientes que recebem o fármaco experimental	Pacientes em tratamento com o fármaco aprovado
Rótulo aberto	Randomizado e controlado (pode ser controlado por placebo), pode ser cego	Randomizado e controlado (pode ser controlado por placebo) ou não controlado, pode ser cego	Rótulo aberto
Segurança e tolerabilidade	Eficácia e faixa de doses	Confirmação da eficácia em população aumentada	Eventos adversos, aderência, interações medicamentosas
De meses até 1 ano	1-2 anos	3-5 anos	Sem duração fixa
US\$ 10 milhões	US\$ 20 milhões	US\$ 50-100 milhões	—
Taxa de êxito 50%	Taxa de êxito 30%	Taxa de êxito 25-50%	—

# Estrutura da Pesquisa Translacional



Fonte: Adaptado de Khoury et al (2010) e Kingdon (2002).

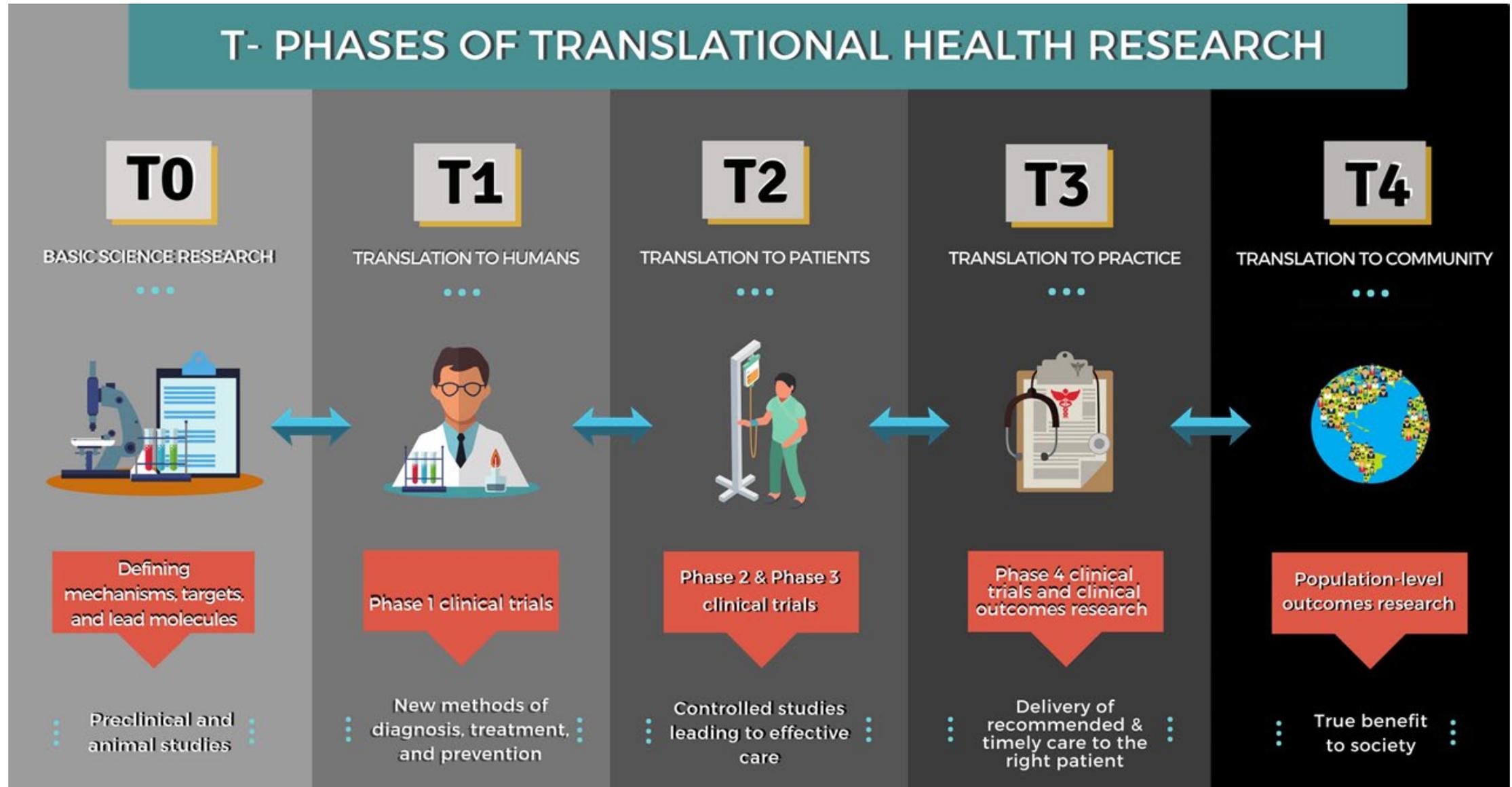
T3 – Implementação Clínica:

Intervenções **validadas** (eficácia e segurança) na etapa T2 são agora aplicadas **na prática clínica diária**.

T4 – Pesquisa de Impacto na Saúde Pública:

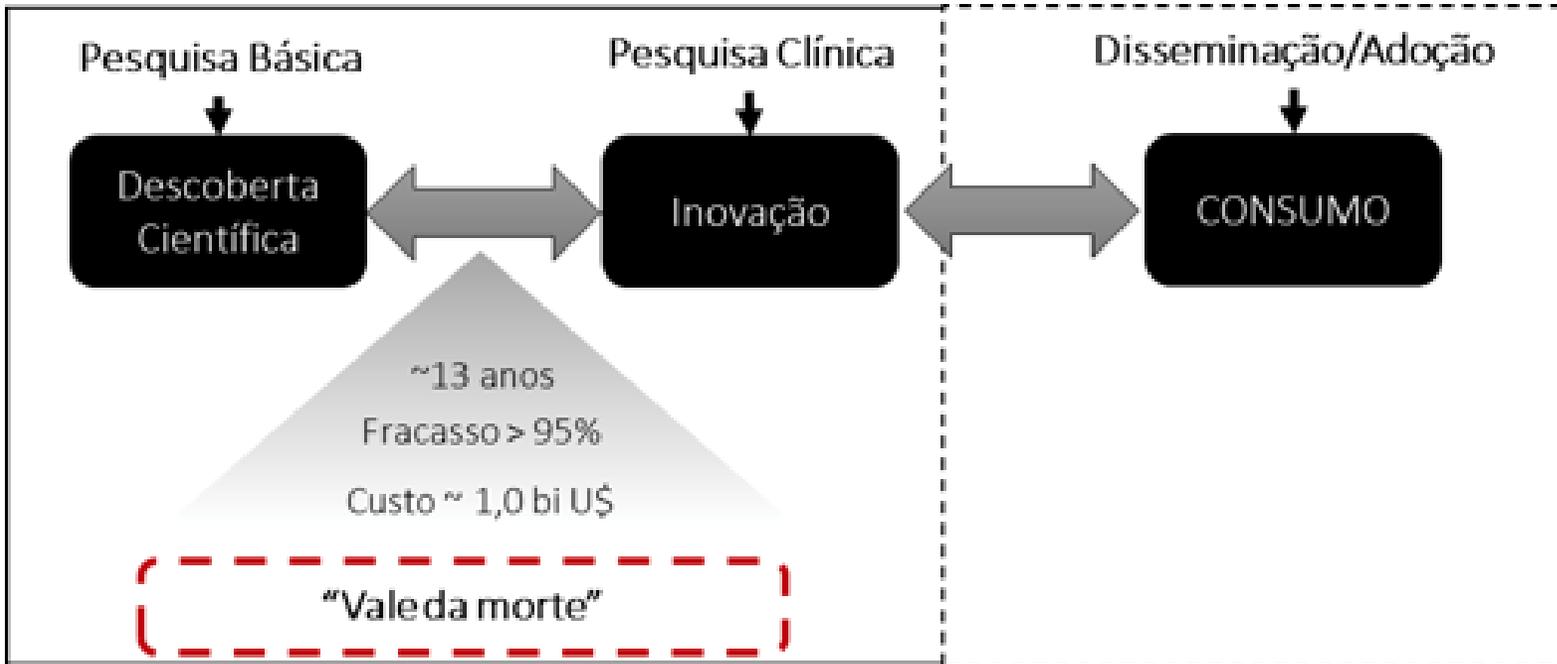
- Avaliação do **impacto das intervenções na saúde pública**.
- Análise dos resultados em **larga escala na população**.
- **Dados epidemiológicos** para medir a **efetividade** das intervenções em diferentes **grupos demográficos e contextos**.
- **Melhorias** e a adaptação de **políticas de saúde**.

# Pesquisa Translacional – Fluxo bidirecional de informações

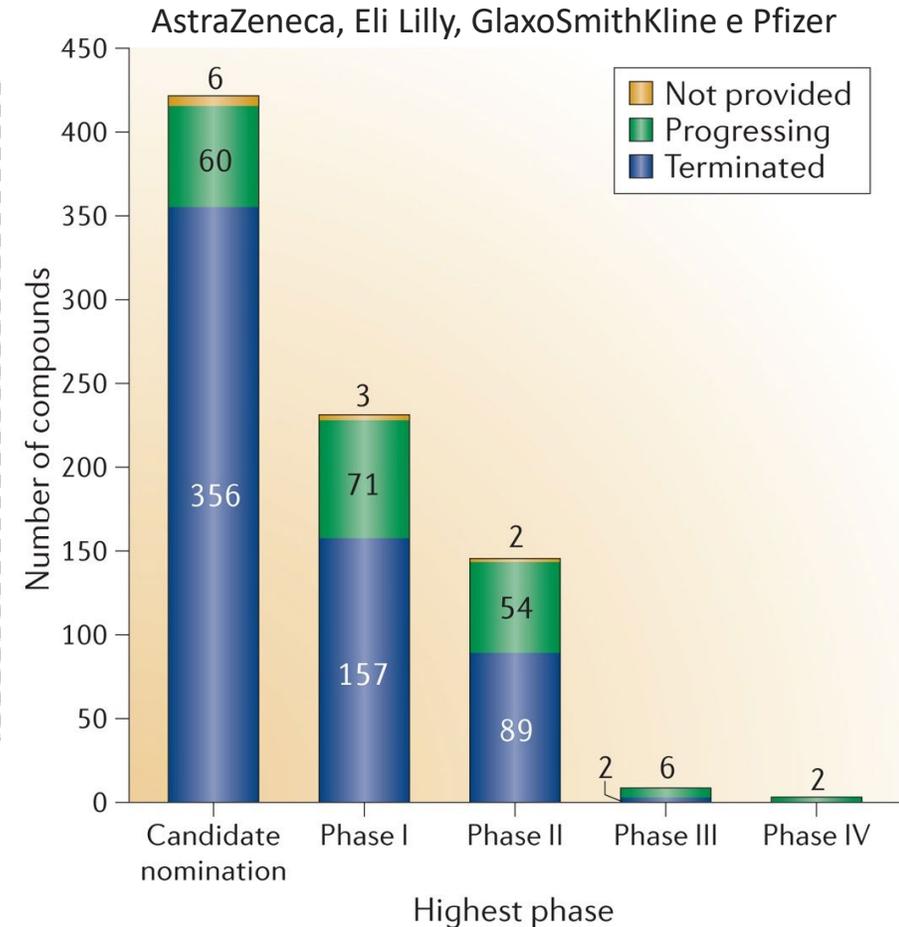


# Desafios da Pesquisa Translacional

## Etapas T1 e T2



Vivas, L. M., Lippi, M. C., Silva, G. V., Navarro, L. L. L., & Proença, A. (2017). Pesquisa translacional como abordagem para acelerar a inovação tecnológica em saúde. *Revista Espacios*, 38(14), 24.



Waring, M., Arrowsmith, J., Leach, A. *et al.* An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov* **14**, 475–486 (2015).

# Desafio

Eta

Pesquisa Básica

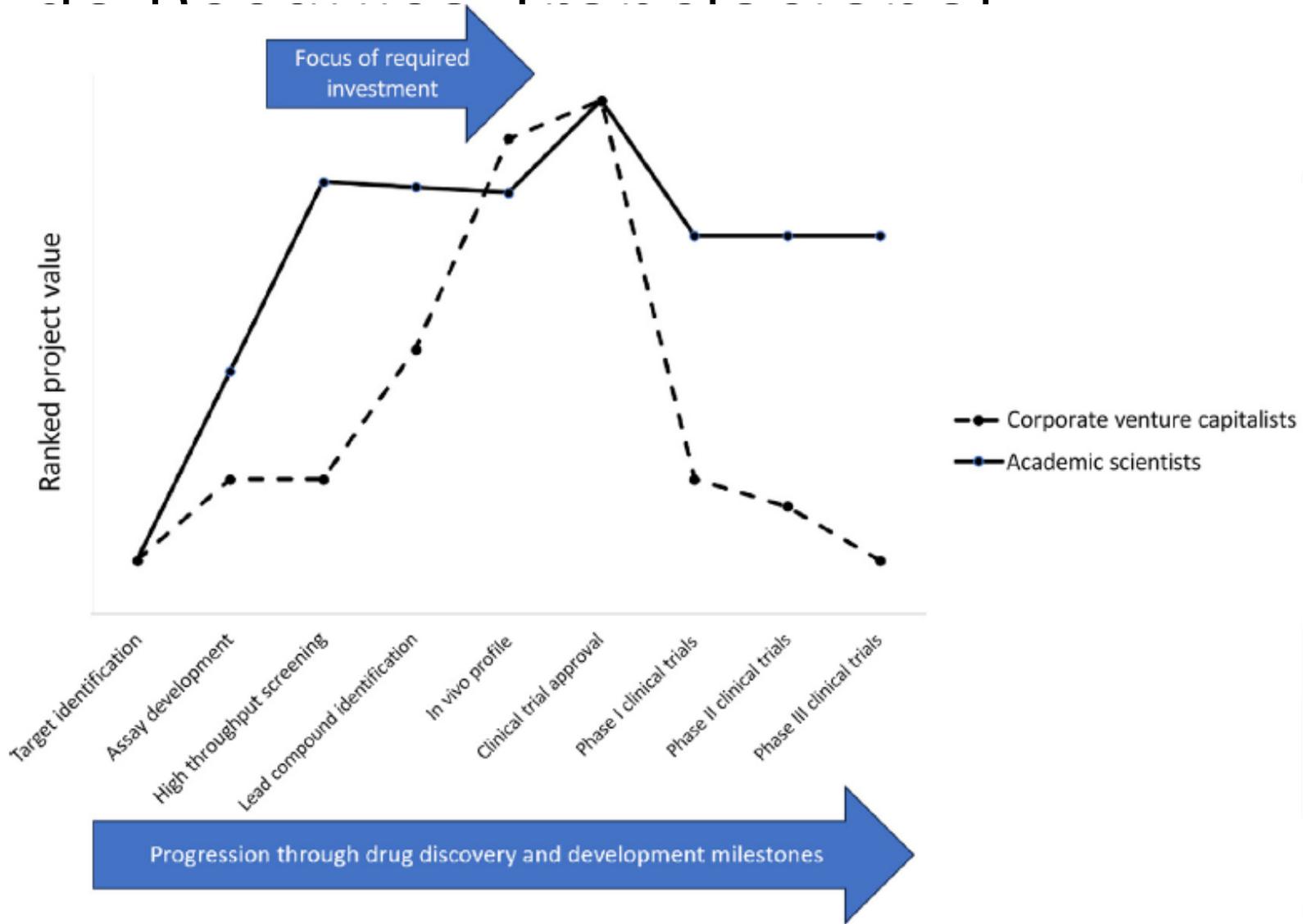


Fr

Cus

"Val

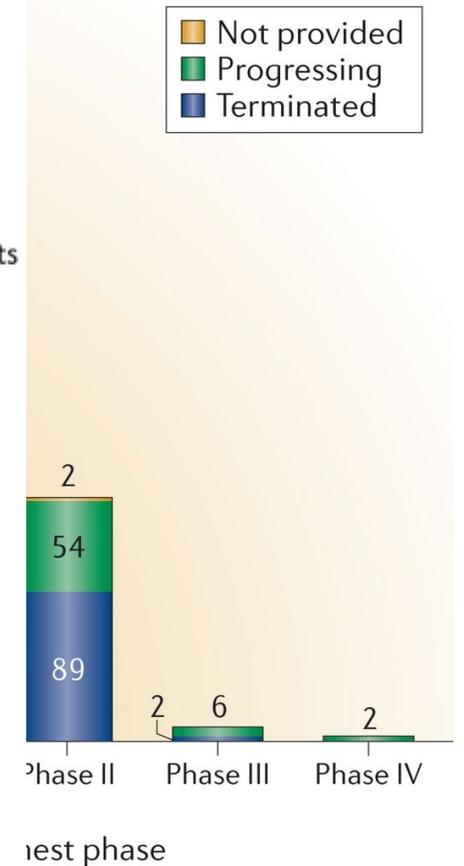
Vivas, L. M., Lippi, M. C., Silva para acelerar a inovação tecn



Murray, A. J., Cox, L. R., Adcock, H. V., & Roberts, R. A. (2024). Academic drug discovery: Challenges and opportunities. *Drug Discovery Today*, 29(4), 103918.

Waring, M., Arrowsmith, J., Leach, A. *et al.* An analysis of the attrition of drug candidates from four major pharmaceutical companies. *Nat Rev Drug Discov* 14, 475–486 (2015).

GlaxoSmithKline e Pfizer



# Arcabouço Regulatório em Pesquisa Translacional

**CONEP**  
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Ministério da Saúde  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

RESOLUÇÃO Nº 39, DE 5 DE JUNHO DE 2008 RDC 39/2008

Aprova o REGULAMENTO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA e dá outras providências.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 3 de junho de 2008, e

Considerando a necessidade de atualizar a documentação requerida para a realização de pesquisa clínica no Brasil;

Considerando a necessidade de aperfeiçoar a lista de documentos requeridos à concessão de Licenciamento de Importação de medicamentos e produtos para uso exclusivo em pesquisa clínica;

Considerando o artigo 24 da Lei 6.360 de 23 de setembro de 1976 e o Artigo 30 do Decreto 79.094 de 05 de janeiro de 1977;

Considerando o artigo 40 da Portaria nº 354 de 11 de agosto de 2006, que relaciona as atribuições e competências da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED), especialmente em seu inciso IX

Considerando a Resolução RDC nº 222, de 28 de dezembro de 2006; e considerando as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10 de outubro de 1996, nº 251, de 7 de agosto de 1997, nº 292 de 8 julho de 1999, e nº 346 de 13 janeiro de 2005;

Considerando as diretrizes de Boas Práticas Clínicas de acordo com o Documento das Américas, documento resultante de trabalhos da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovada pela presente Resolução o: "REGULAMENTO PARA A OBTENÇÃO DO COMUNICADO ESPECIAL ÚNICO PARA A REALIZAÇÃO DE PESQUISA CLÍNICA EM TERRITÓRIO NACIONAL" e seus anexos.



- Toxicidade de dose única (aguda)
- Toxicidade de doses repetidas
- Toxicidade reprodutiva
- Estudos de genotoxicidade
- Estudos de tolerância local
- Estudos de carcinogenicidade
- Estudos de interesse para a avaliação da segurança farmacológica
- Estudos de Toxicocinética



Boas Práticas de Fabricação

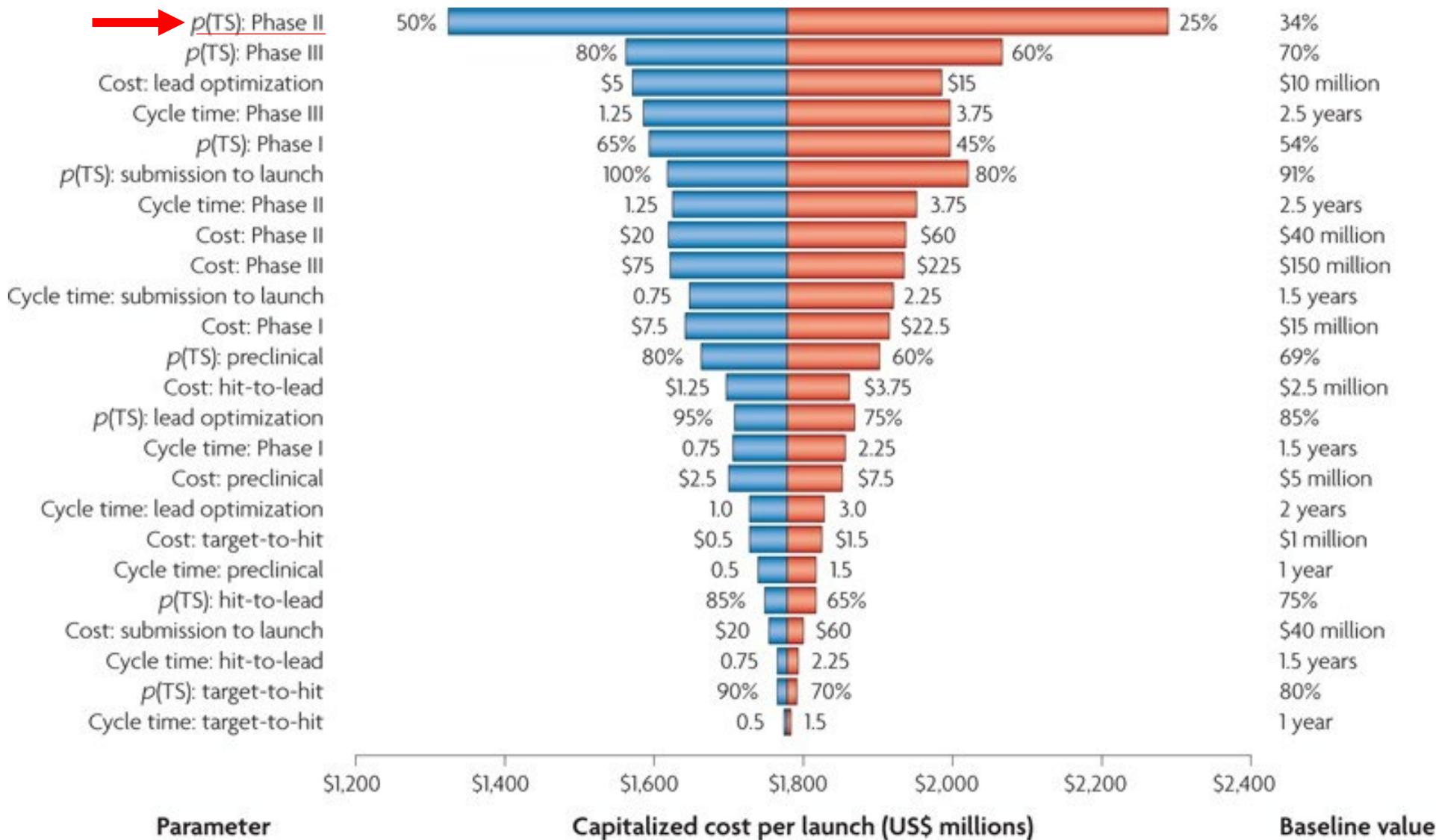


BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS



# Desafios da Pesquisa Translacional

US\$1,778 bilhão



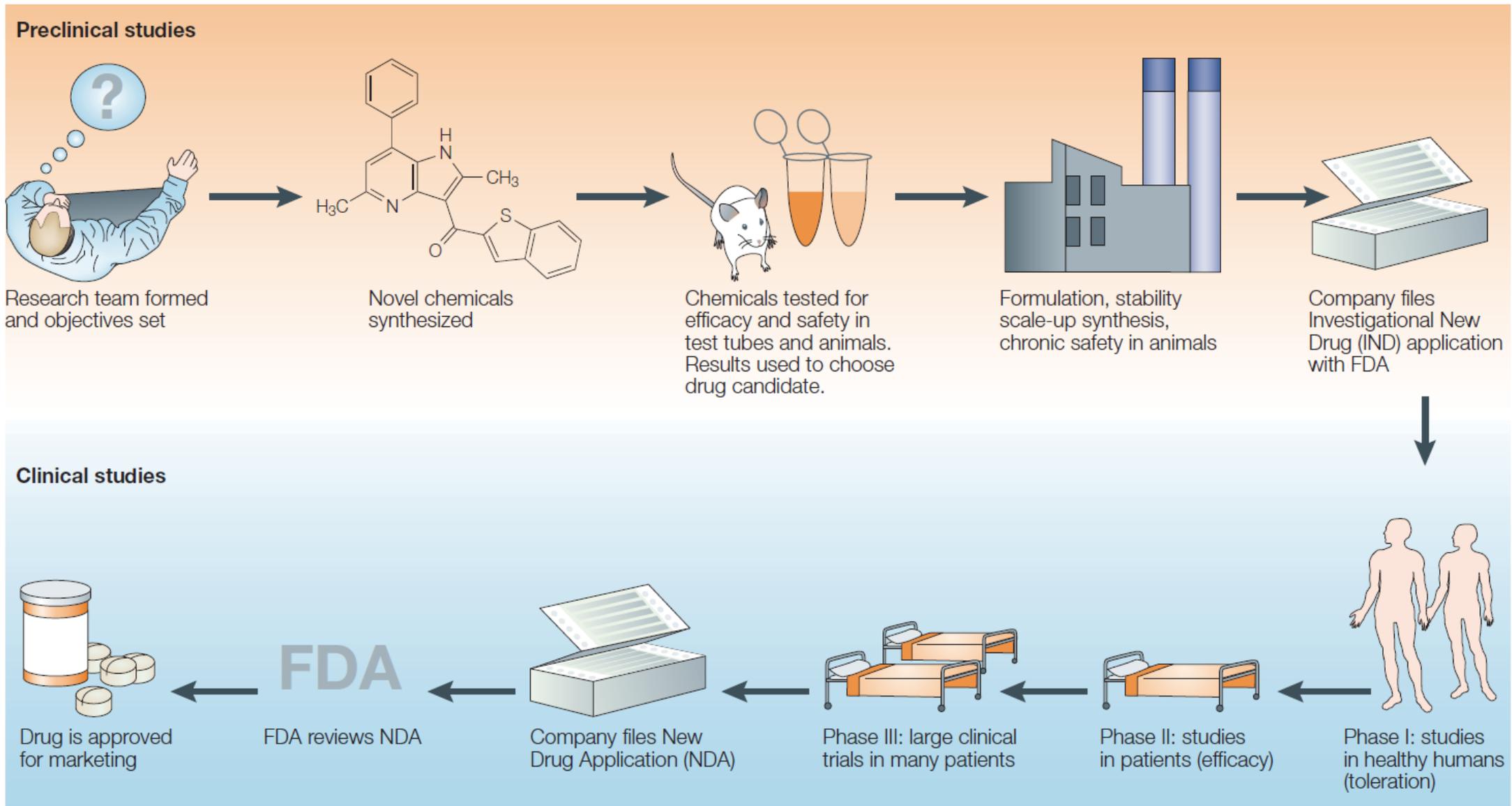
Topo do gráfico estão os parâmetros que têm o maior efeito no custo por lançamento

$p(TS)$  Probabilidade de sucesso técnico

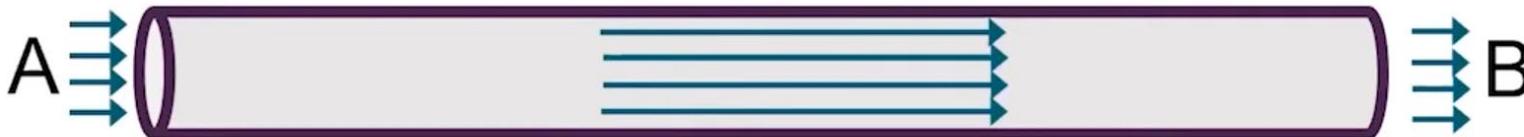
Custo

Tempo para um ciclo

# Desafios da Pesquisa Translacional



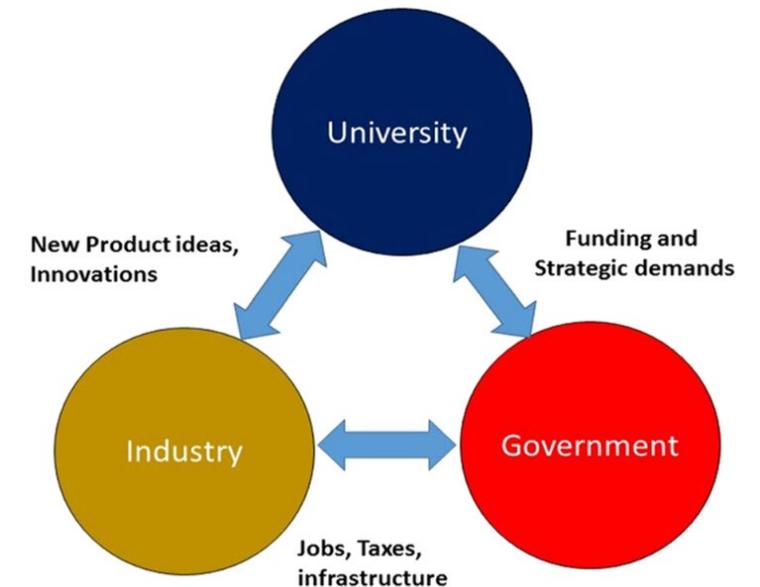
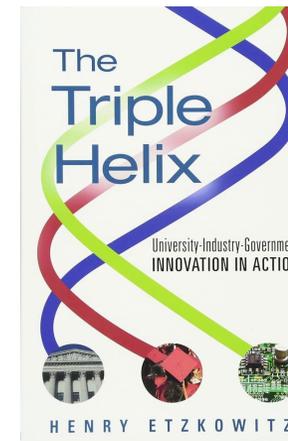
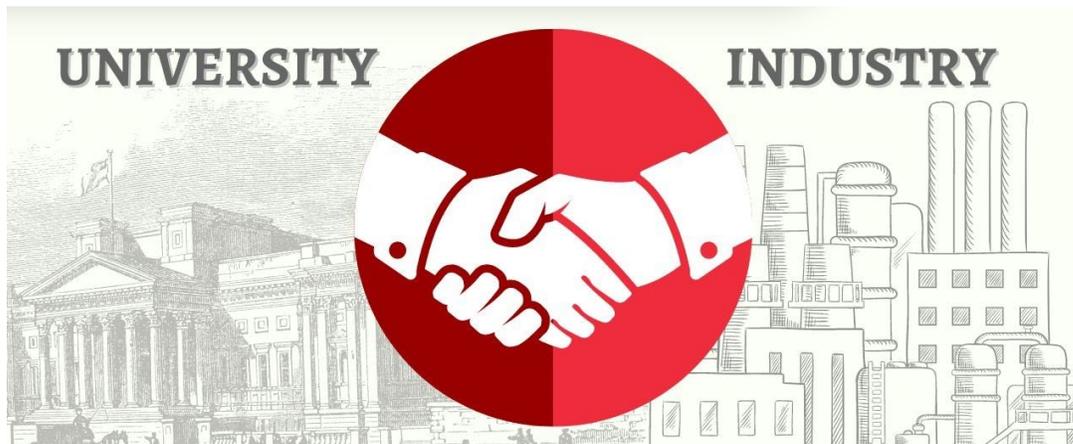
# Desafios da Pesquisa Translacional



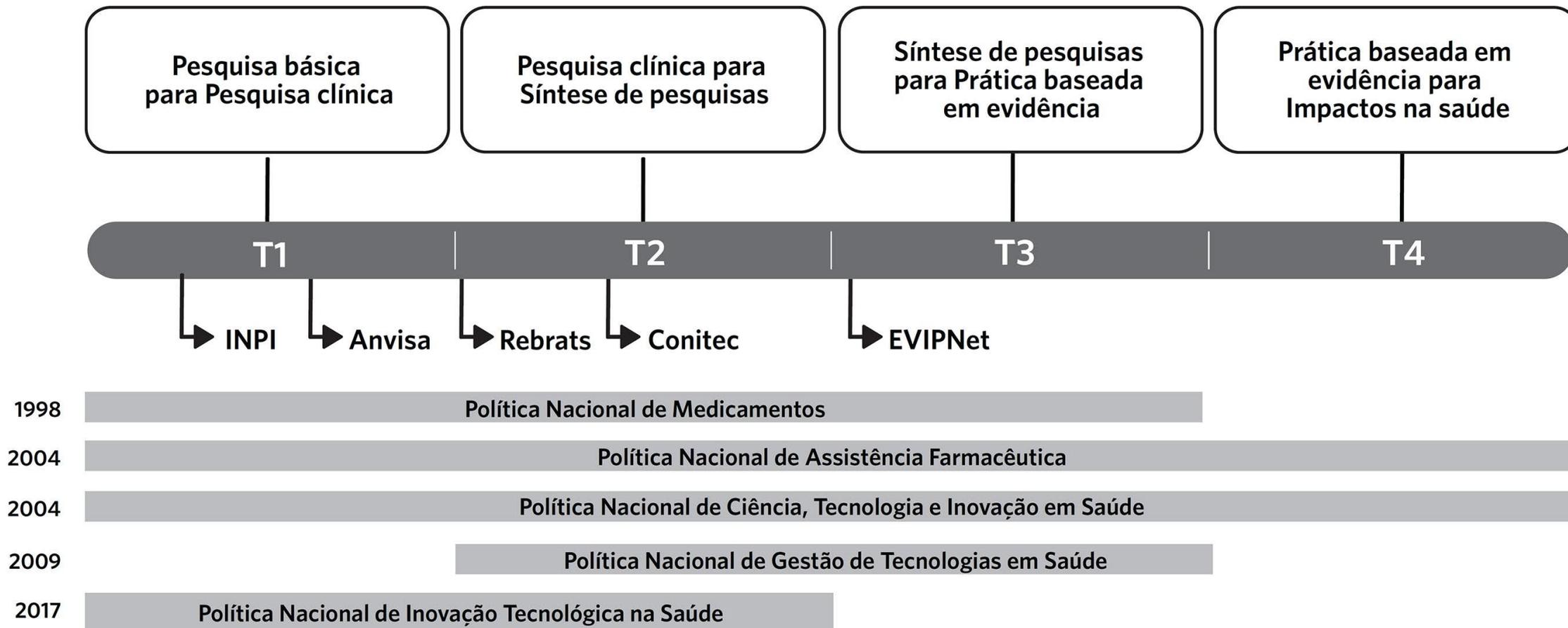
Fonte: Duke-Margolis Health Policy Center. Translational Science in Drug Development: Surrogate Endpoints, Biomarkers, and More. Virtual Meeting



Fonte: Cedars-Sinai. Global healthcare collaborations.

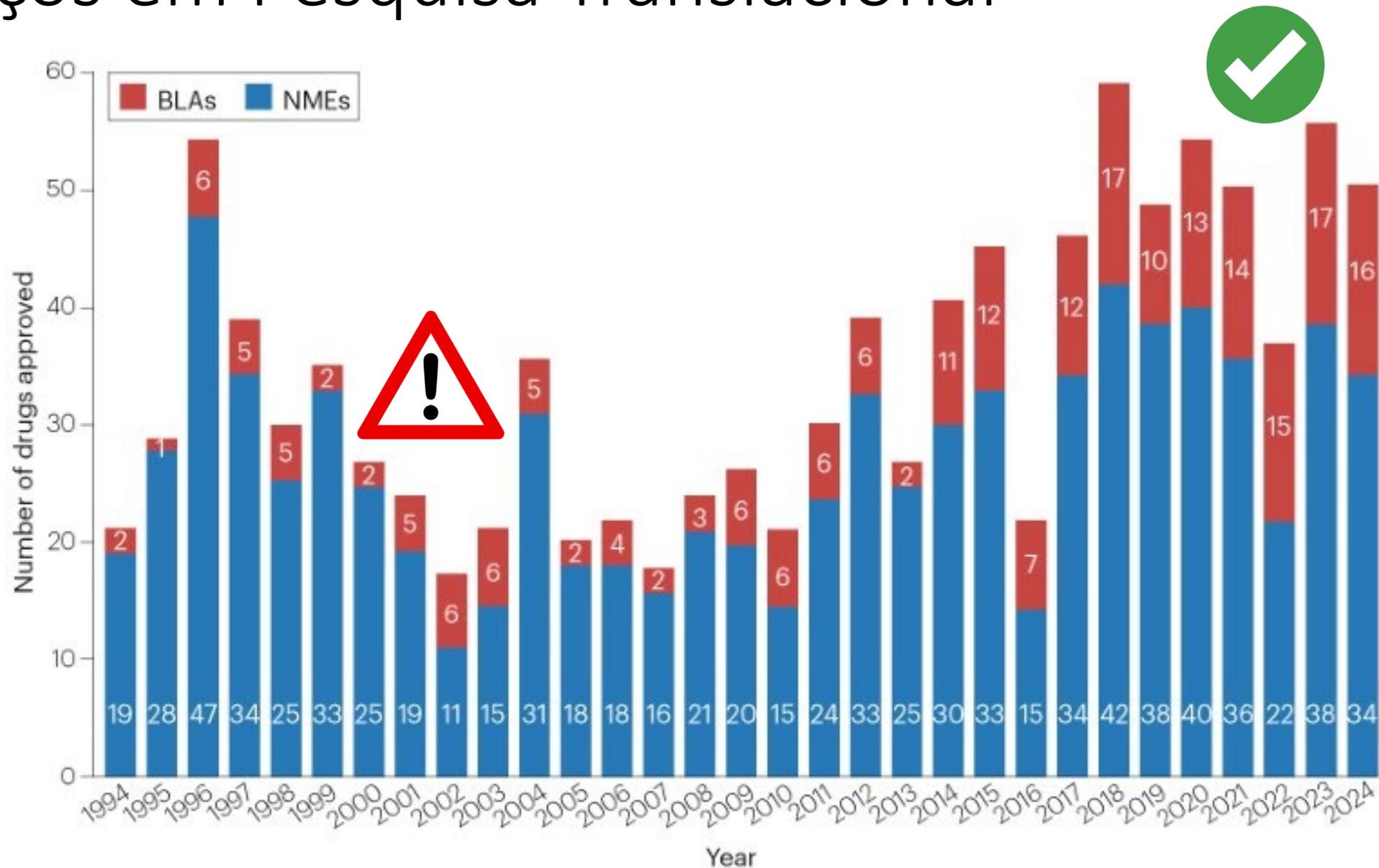


# Agências envolvidas com a Pesquisa Translacional



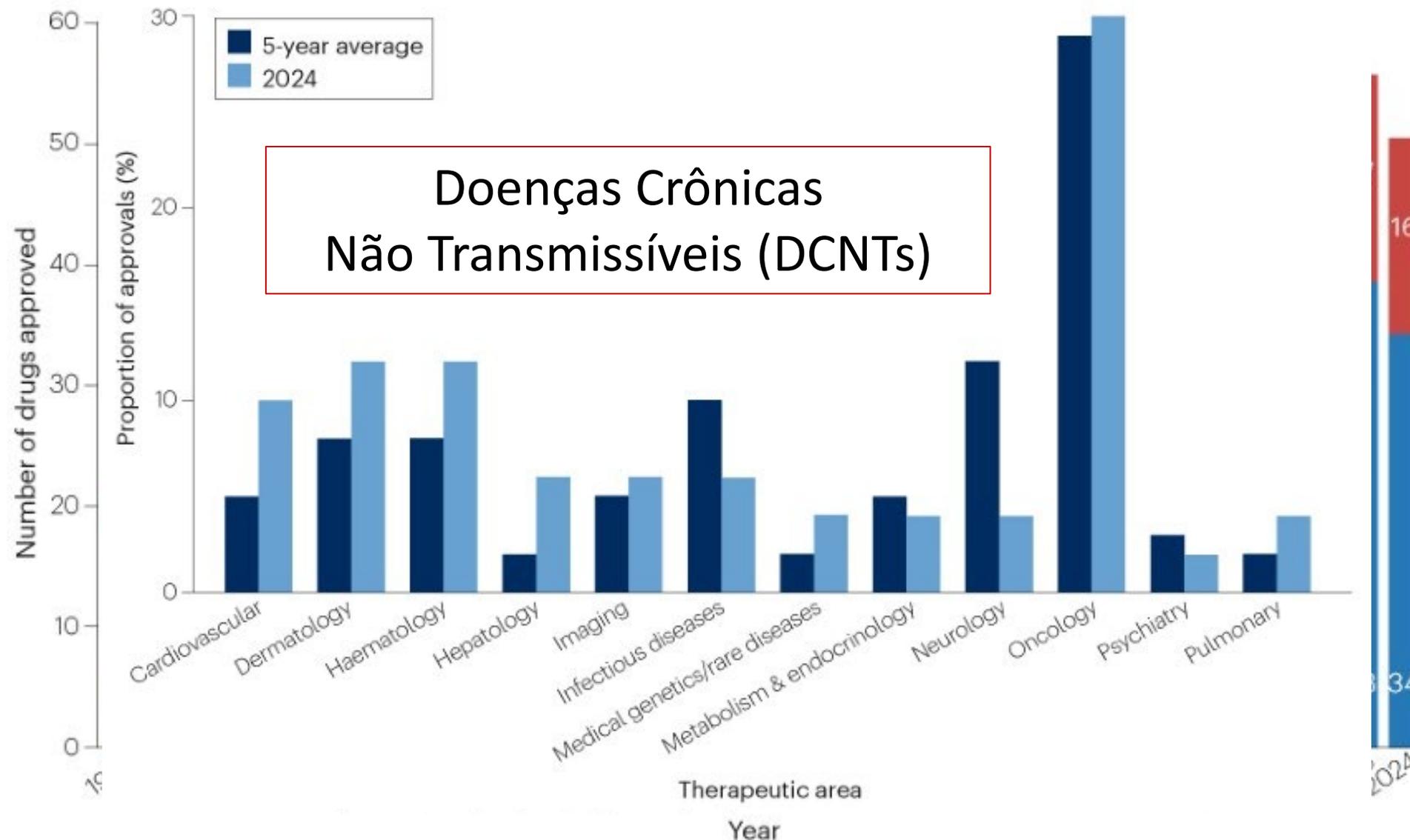
- **Rebrats:** Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (MS).
- **Conitec:** Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) (MS).
- **Evipnet:** A Rede para Políticas Informadas por Evidências (EVIPnet) (OMS-MS).

# Avanços em Pesquisa Translacional



Asher Mullard “2024 FDA approvals” *Nature Reviews Drug Discovery* **24**, 75-82 (2025)

# Avanços em Pesquisa Translacional



Asher Mullard “2024 FDA approvals” *Nature Reviews Drug Discovery* **24**, 75-82 (2025)

# Definição e características das DCNTs



Organização  
Mundial da Saúde

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) correspondem a **75% das mortes globais não relacionadas a pandemias.**

Organização Mundial da Saúde (OMS). (2021). Noncommunicable diseases. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.

Mortalidade em 2021

Patologias	Mortes
Doenças cardiovasculares	19 milhões
Câncer	10 milhões
Doenças Neurológicas	10 milhões
Doenças respiratórias crônicas	4 milhões

- Segundo a (OMS), as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são definidas como **condições de saúde que não são causadas por agentes infecciosos e que geralmente têm longa duração, evolução lenta e são resultado de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais.** As DCNTs não apenas afetam a mortalidade, mas também têm um efeito profundo na qualidade de vida das pessoas afetadas.
- São a principal causa de morte e incapacidade em nível global, sendo responsáveis por uma parcela significativa das **mortes prematuras** (antes dos 70 anos de idade).

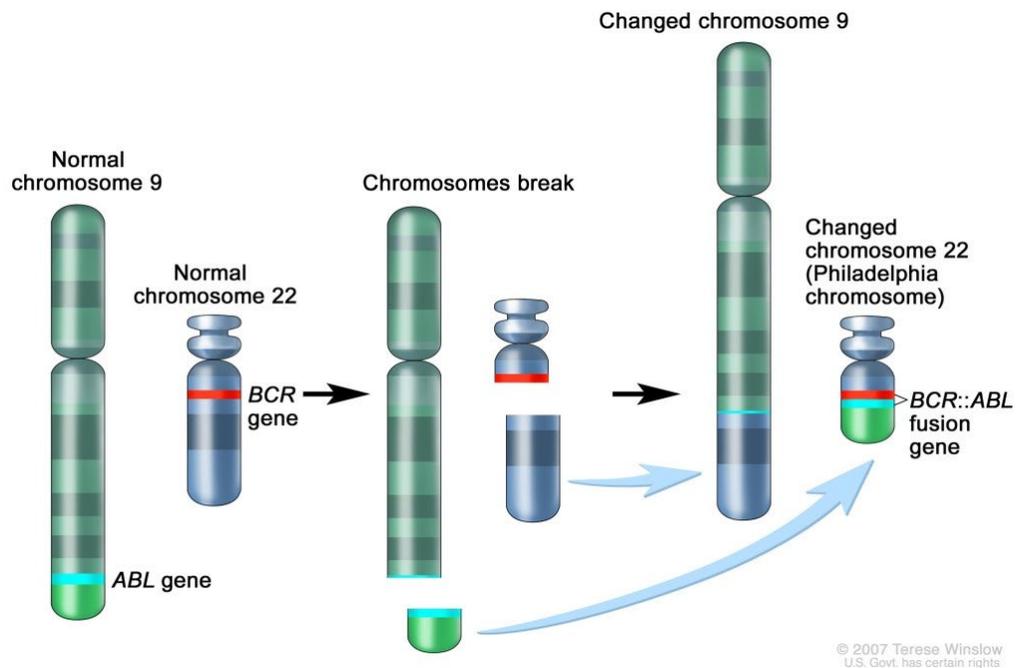


No Brasil (2019) - 41,8% das mortes prematuras, ou seja, aquelas ocorridas entre 30 e 69 anos de idade.

Ministério da Saúde do Brasil. (2021). FACT-SHEET: Cenário das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil.

# Medicina de Precisão em DCNTs

A medicina de precisão é uma abordagem que utiliza dados científicos, como **informações genéticas, moleculares e clínicas, para estratificar pacientes em subgrupos e oferecer intervenções mais eficazes e seguras.**



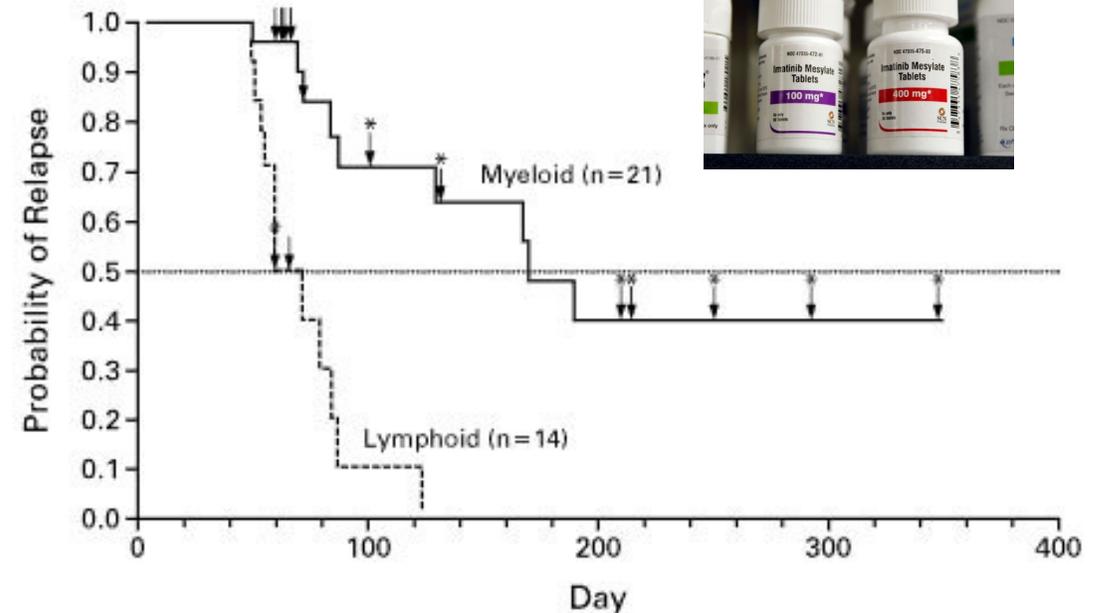
The New England Journal of Medicine

## ACTIVITY OF A SPECIFIC INHIBITOR OF THE BCR-ABL TYROSINE KINASE IN THE BLAST CRISIS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA AND ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH THE PHILADELPHIA CHROMOSOME

BRIAN J. DRUKER, M.D., CHARLES L. SAWYERS, M.D., HAGOP KANTARJIAN, M.D., DEBRA J. RESTA, R.N., SOFIA FERNANDES REESE, M.D., JOHN M. FORD, M.D., RENAUD CAPDEVILLE, M.D., AND MOSHE TALPAZ, M.D.

N Engl J Med, Vol. 344, No. 14 · April 5, 2001

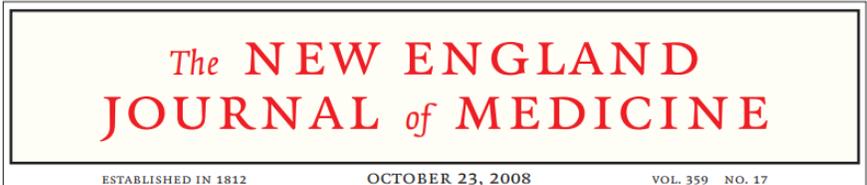
Gleevec (imatinibe) demonstrou dobrar as taxas de sobrevivência em pacientes com leucemia



Schork, N. J. (2015). *Personalized medicine: Time for one-person trials*. Nature, 520(7549), 609-611.

Collins, F. S., & Varmus, H. (2015). *A new initiative on precision medicine*. New England Journal of Medicine, 372(9), 793-795.

# Medicina de Precisão em DCNTs



The **NEW ENGLAND**  
JOURNAL of **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 23, 2008 VOL. 359 NO. 17

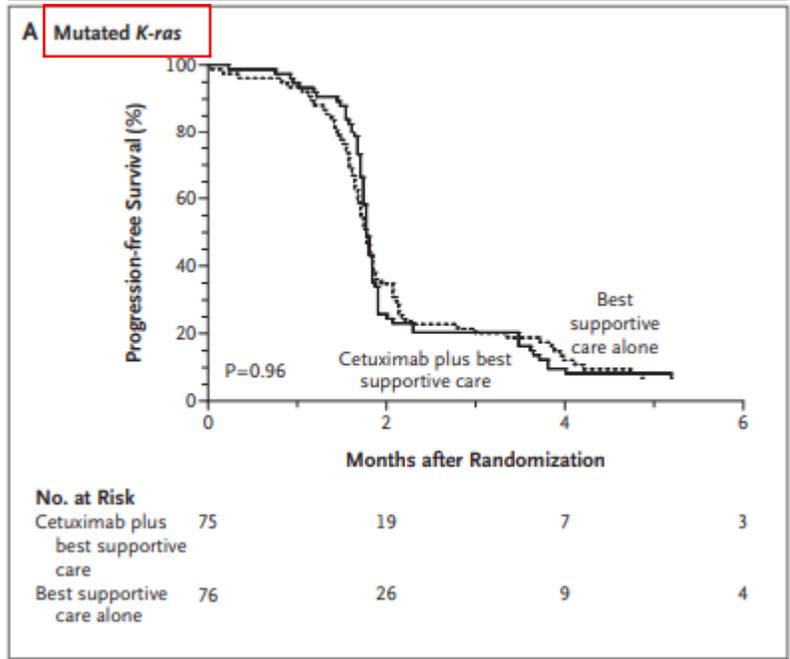
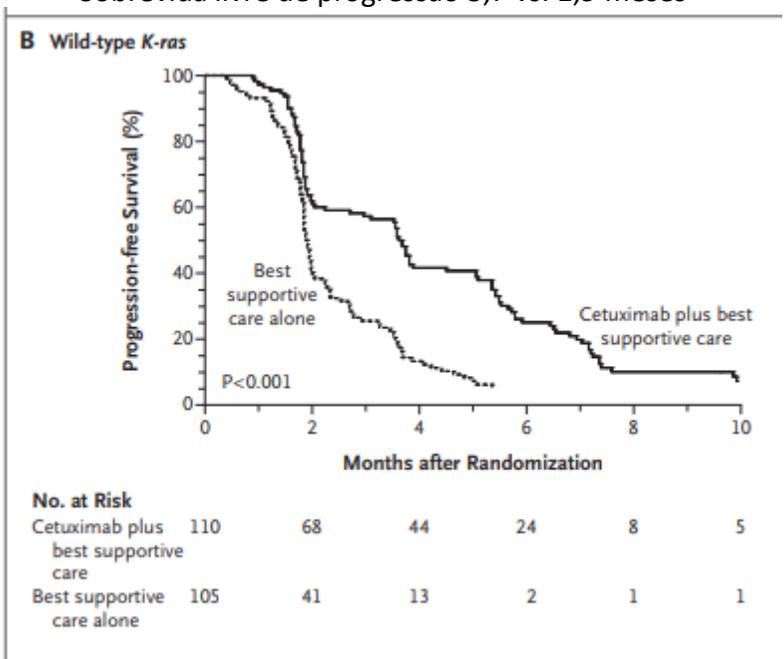
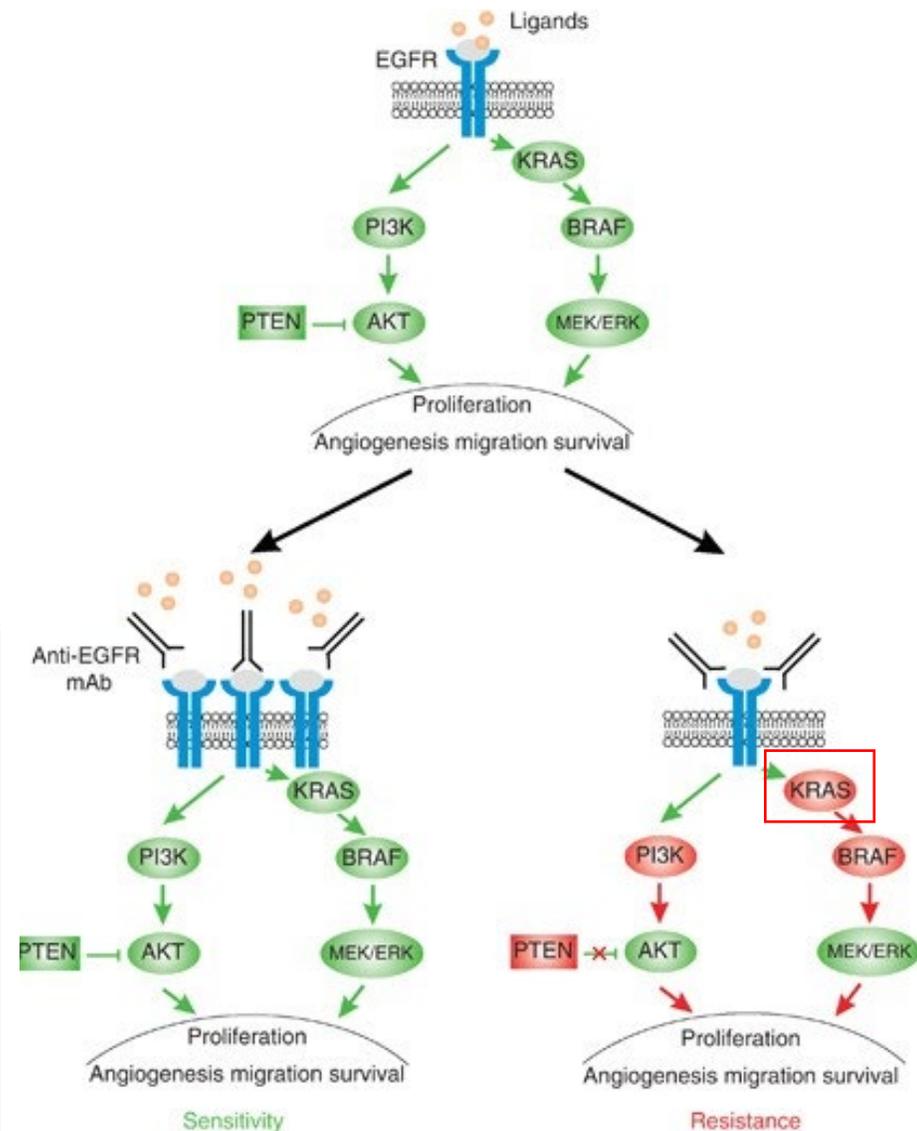
N Engl J Med 2008;359:1757-1765

*K-ras* Mutations and Benefit from Cetuximab  
in Advanced Colorectal Cancer

Christos S. Karapetis, M.D., Shirin Khambata-Ford, Ph.D., Derek J. Jonker, M.D., Chris J. O'Callaghan, Ph.D., Dongsheng Tu, Ph.D., Niall C. Tebbutt, Ph.D., R. John Simes, M.D., Haji Chalchal, M.D., Jeremy D. Shapiro, M.D., Sonia Robitaille, M.Sc., Timothy J. Price, M.D., Lois Shepherd, M.D.C.M., Heather-Jane Au, M.D., Christiane Langer, M.D., Malcolm J. Moore, M.D., and John R. Zalcberg, M.D., Ph.D.\*

Sobrevida global 9,5 vs. 4,8 meses

Sobrevida livre de progressão 3,7 vs. 1,9 meses



Di Fiore, F., Sesboué, R., Michel, P. *et al.* Molecular determinants of anti-EGFR sensitivity and resistance in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* **103**, 1765–1772 (2010).

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Progression-free Survival According to Treatment.

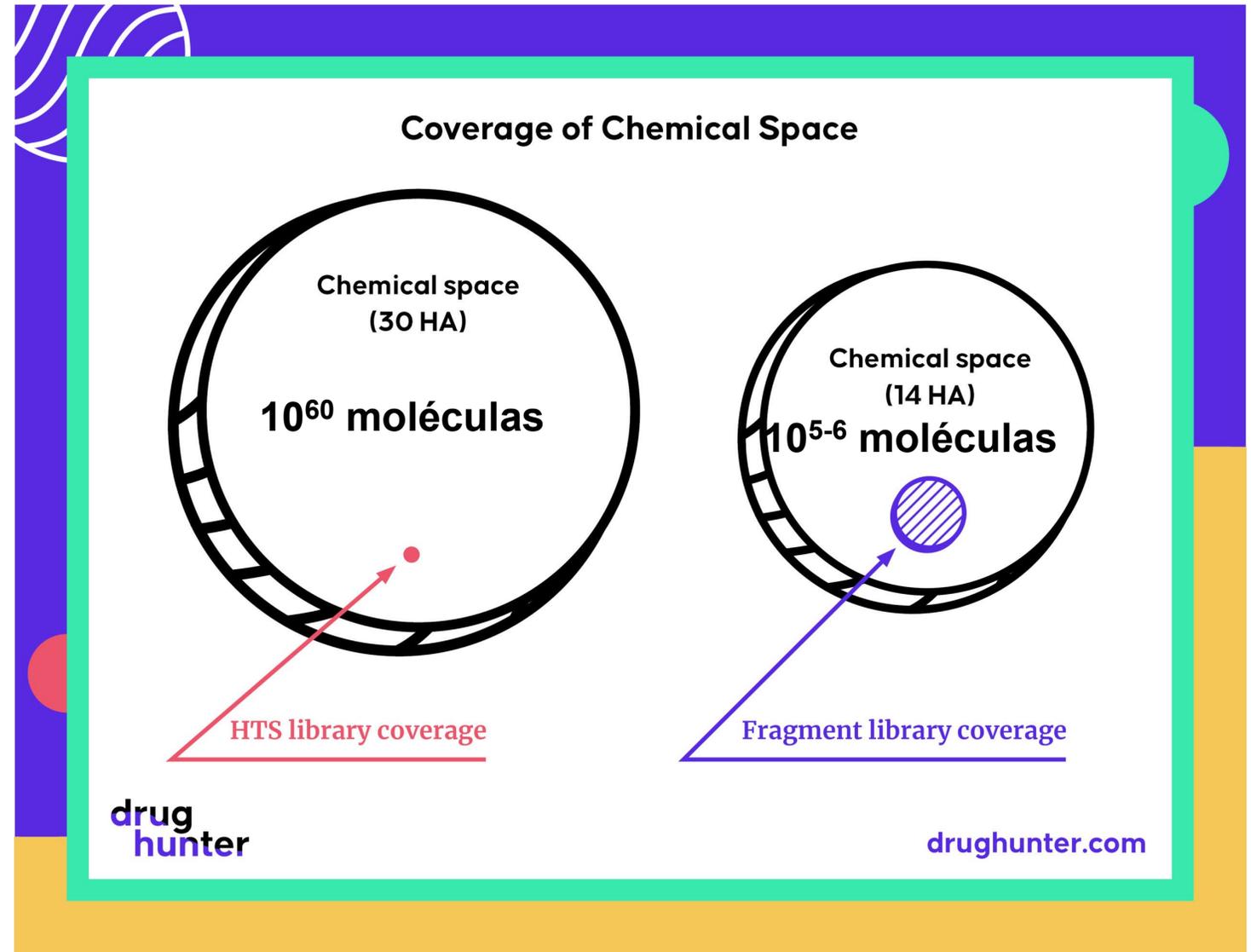
# Planejamento de Fármacos Baseado em Fragmentos (FBDD)

## Regra dos 3:

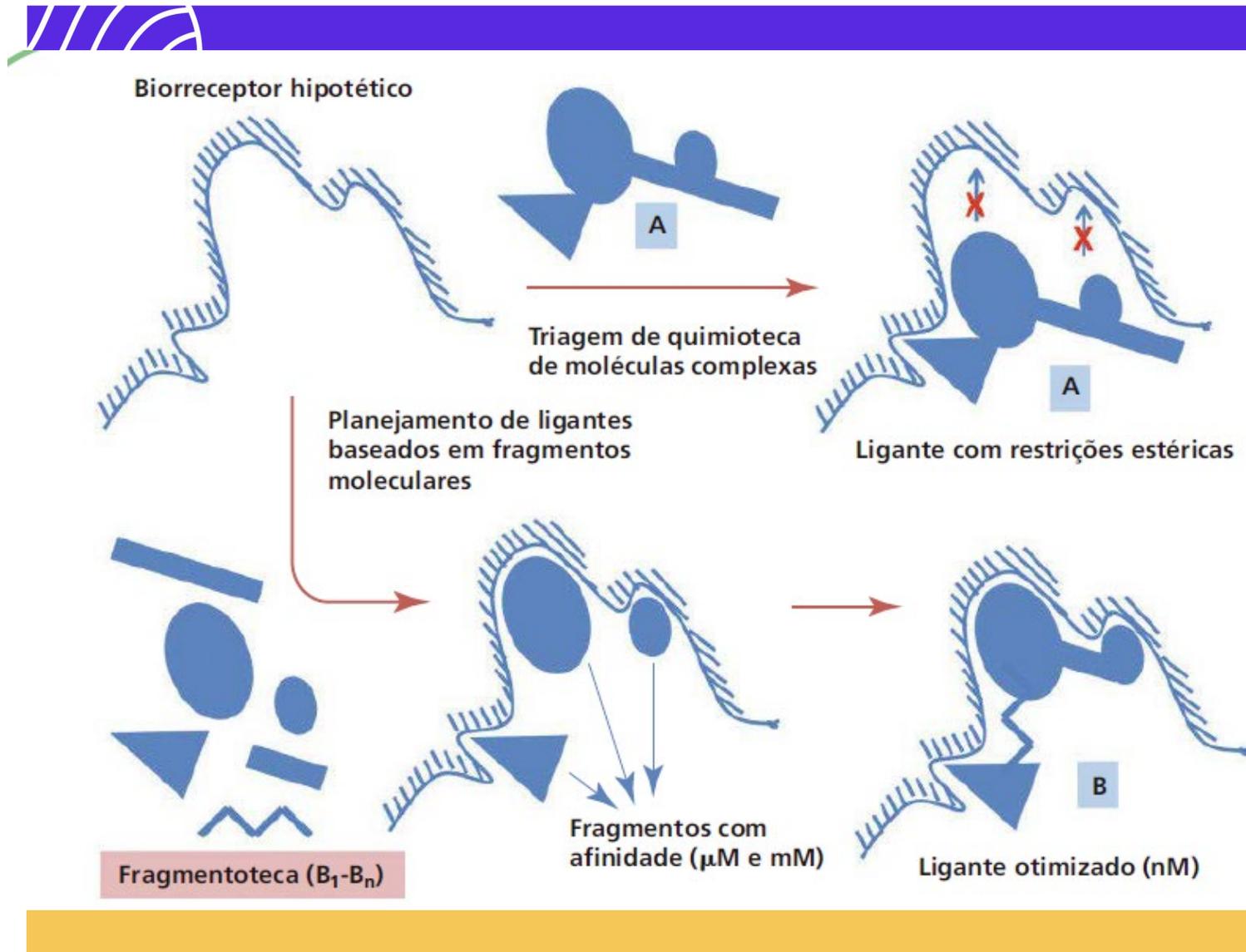
- Peso molecular  $\leq 300$  ( $N_{\text{átomos pesados}} \leq 22$ )
- $\text{Log } P \leq 3$
- Número de doadores de ligação de H  $\leq 3$
- Número de aceptores de ligação de H  $\leq 3$

## Propriedades adicionais:

- Número de ligações rot.  $\leq 4$
- Área de superfície polar  $< 60 \text{ \AA}^2$
- Solubilidade favorável



# Planejamento de Fármacos Baseado em Fragmentos (FBDD)



## Regra dos 3:

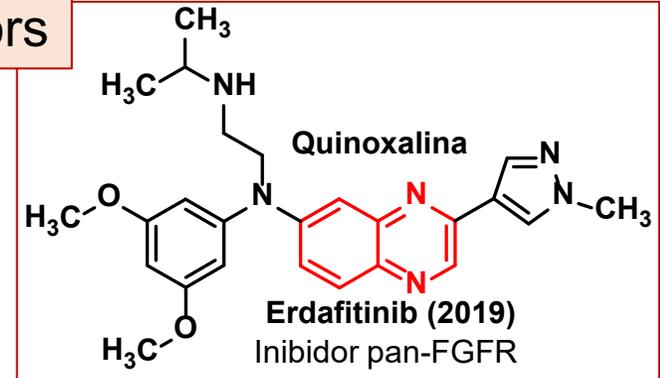
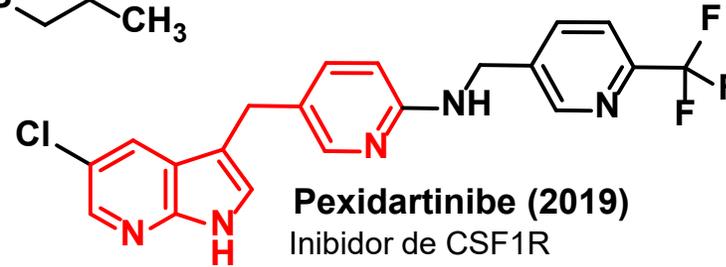
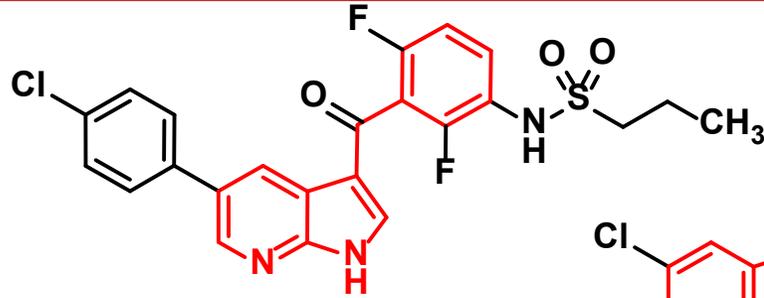
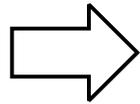
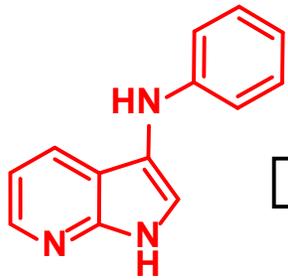
- Peso molecular  $\leq 300$  ( $N_{\text{átomos pesados}} \leq 22$ )
- $\text{Log } P \leq 3$
- Número de doadores de ligação de H  $\leq 3$
- Número de aceptores de ligação de H  $\leq 3$

## Propriedades adicionais:

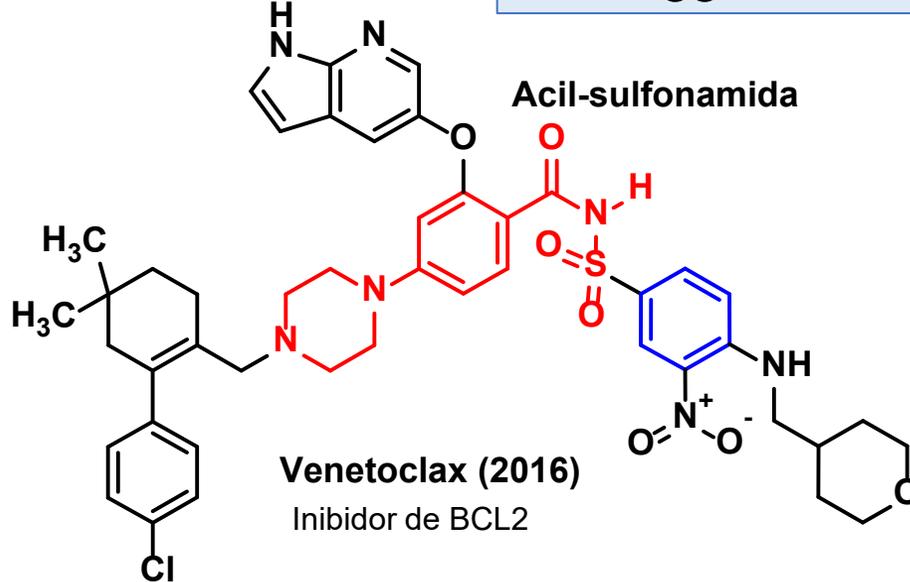
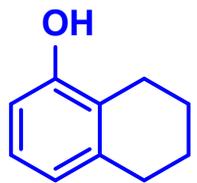
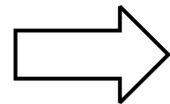
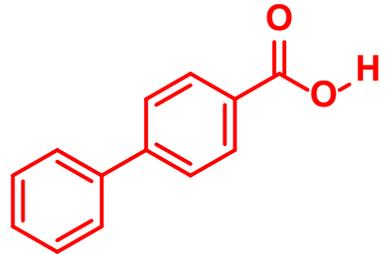
- Número de ligações rot.  $\leq 4$
- Área de superfície polar  $< 60 \text{ \AA}^2$
- Solubilidade favorável

# Planejamento de Fármacos Baseado em Fragmentos (FBDD)

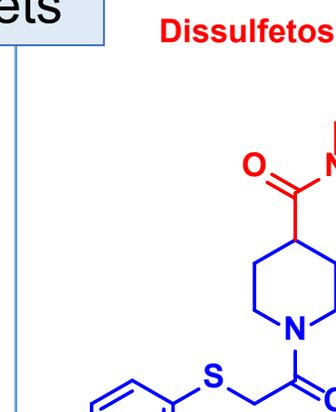
## Kinase Inhibitors



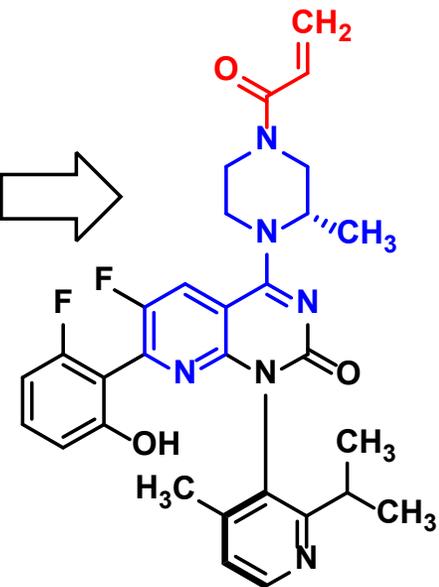
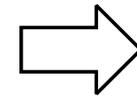
## Undruggable Targets



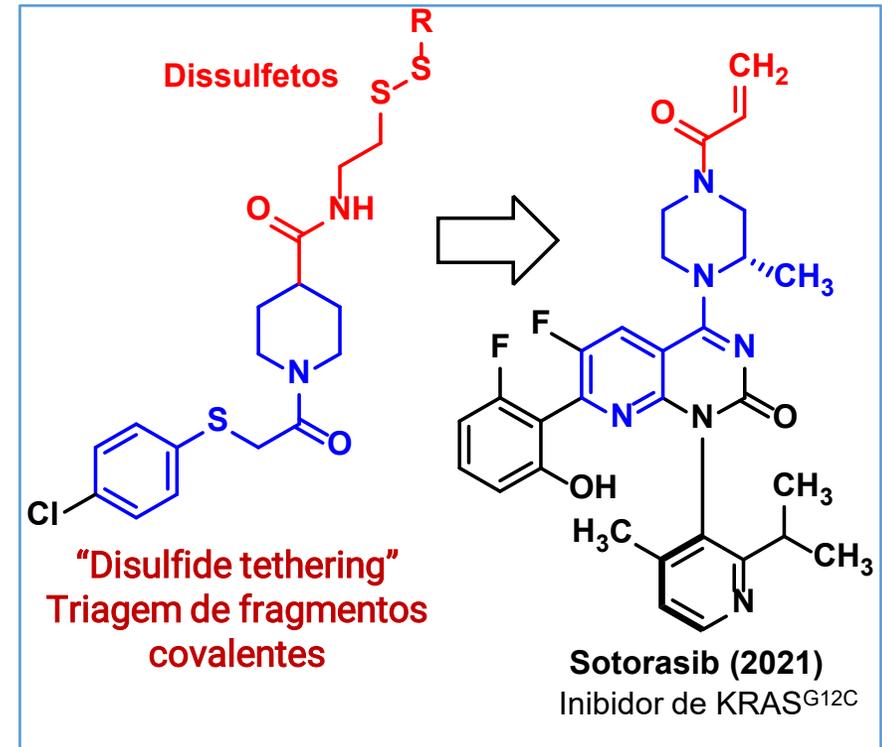
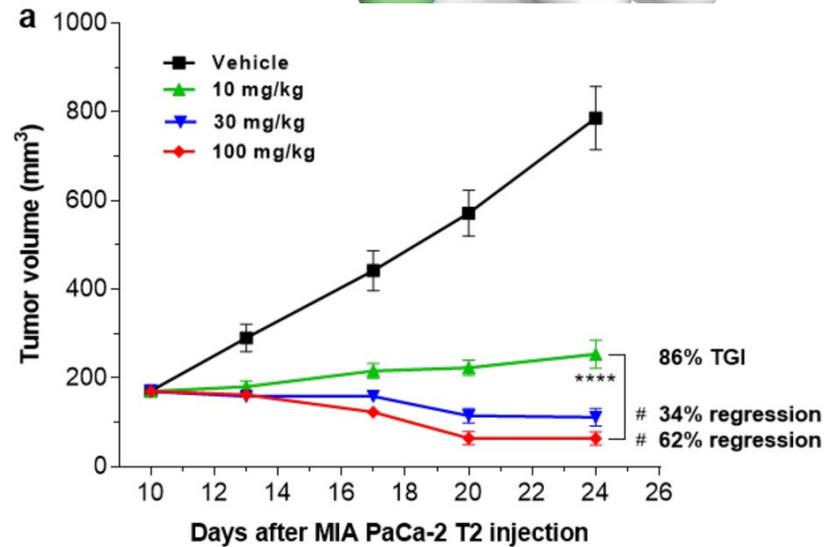
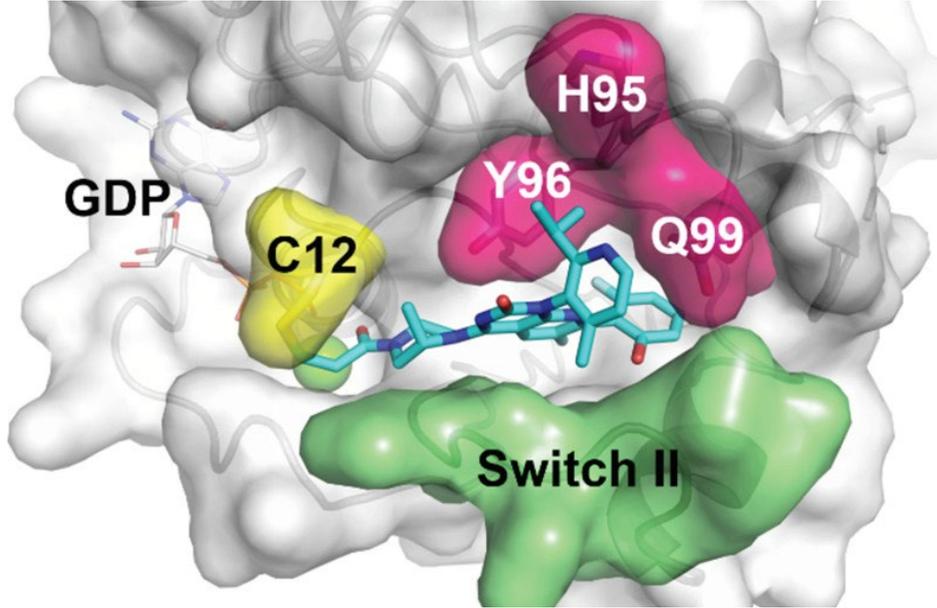
## Dissulfetos



"Disulfide tethering"  
Triagem de fragmentos covalentes



# Planejamento de Fármacos Baseado em Fragmentos (FBDD)

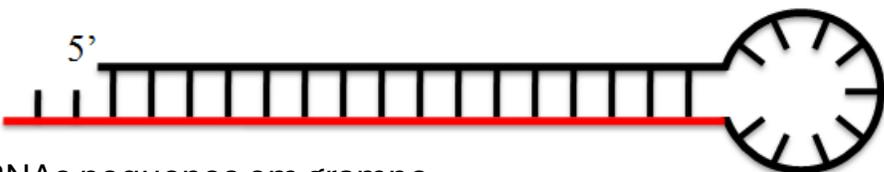


**MIA PaCa-2 T2 xenograft: 86% TGI (10 mg/kg), 34% regression (30 mg/kg)**

# Metodologias Baseadas em RNA

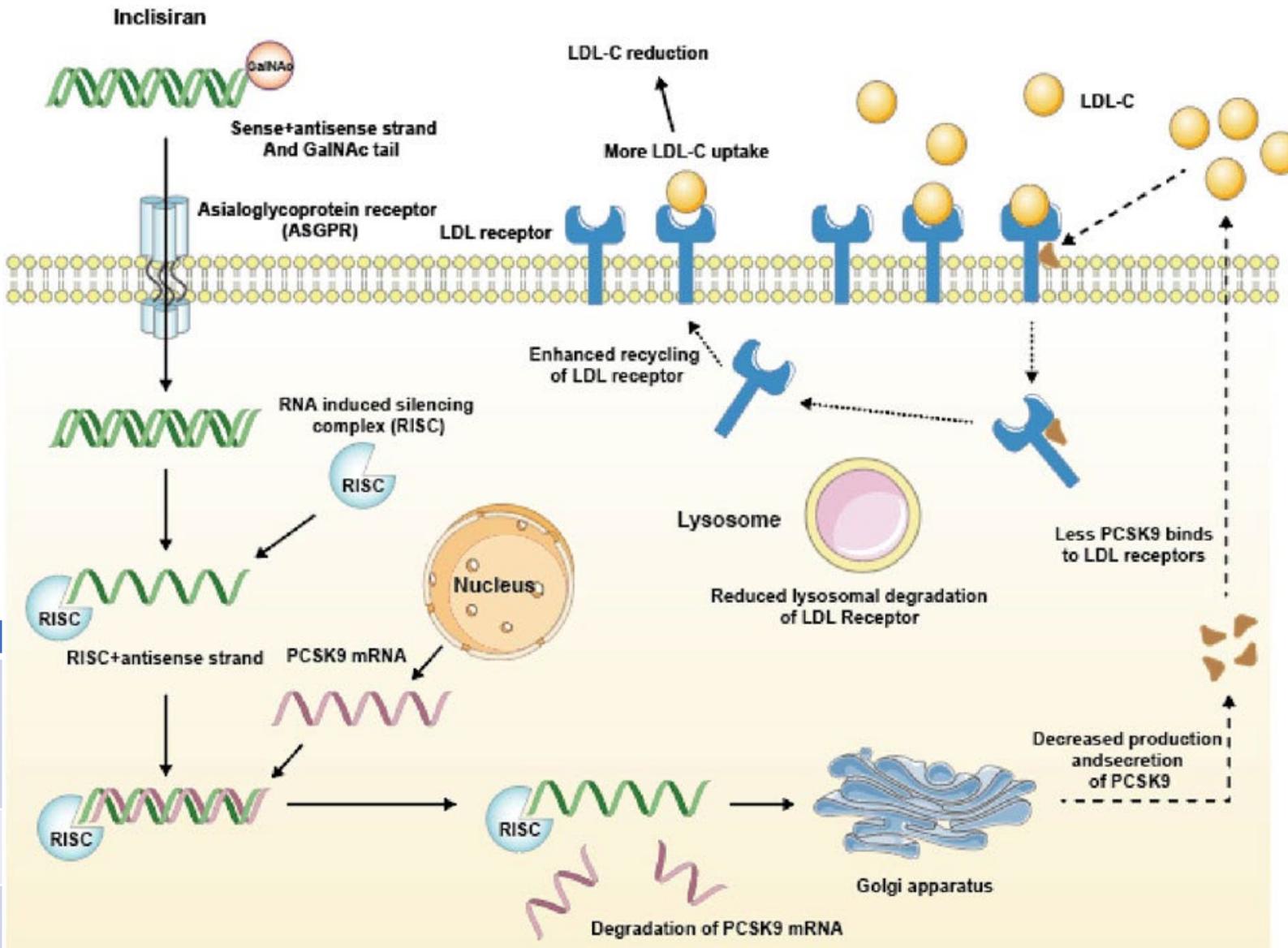
RNAs pequenos de interferência

siRNA é transfectado nas células, onde inibe o mRNA alvo até que este seja degradado.



RNAs pequenos em grampo

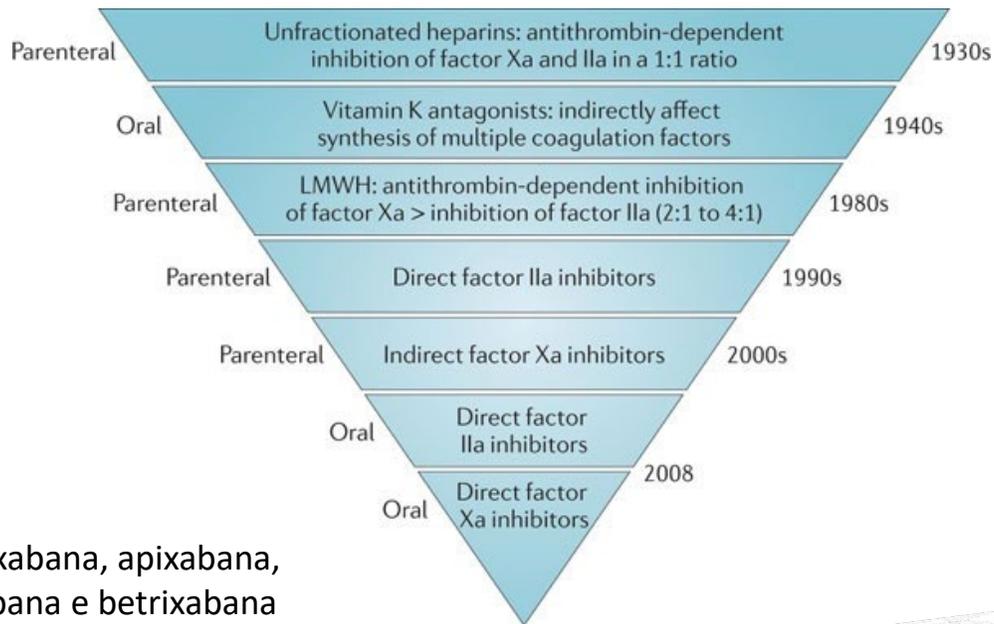
shRNA é integrado no DNA genômico, frequentemente por vetores virais.



Zhang Y, *et al.* (2023) Inclisiran: a new generation of lipid-lowering siRNA therapeutic. *From Pharmacol.* 14:1260921.

	siRNA	shRNA
Estrutura	RNA de fita dupla, 20–25 nucleótidos de comprimento	RNA dobrado em uma estrutura de gancho, cerca de 80 pares de bases de comprimento
Entrega	Transfectado diretamente no citosol	Pode ser integrado no DNA genômico
Aplicações	Resultados rápidos, marcação por fluorescência	<b>Silenciamento genético abrangente, traços genéticos estáveis</b>

# Produtos naturais na validação de alvos



THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY  
© 1988 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.

Vol. 263, No. 21, Issue of July 25, pp. 10162-10167, 1988  
Printed in U.S.A.

## The Amino Acid Sequence of Antistasin

A POTENT INHIBITOR OF FACTOR Xa REVEALS A REPEATED INTERNAL STRUCTURE\*

(Received for publication, February 4, 1988)

Elka Nutt<sup>‡</sup>, Tatiana Gasic<sup>§</sup>, John Rodkey<sup>‡</sup>, Gabriel J. Gasic<sup>§</sup>, John W. Jacobs<sup>‡</sup>, Paul A. Friedman<sup>‡</sup>, and Ellen Simpson<sup>‡</sup>†

From <sup>‡</sup>Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, West Point, Pennsylvania 19486 and the <sup>§</sup>Pennsylvania Hospital, Philadelphia, Pennsylvania 19107

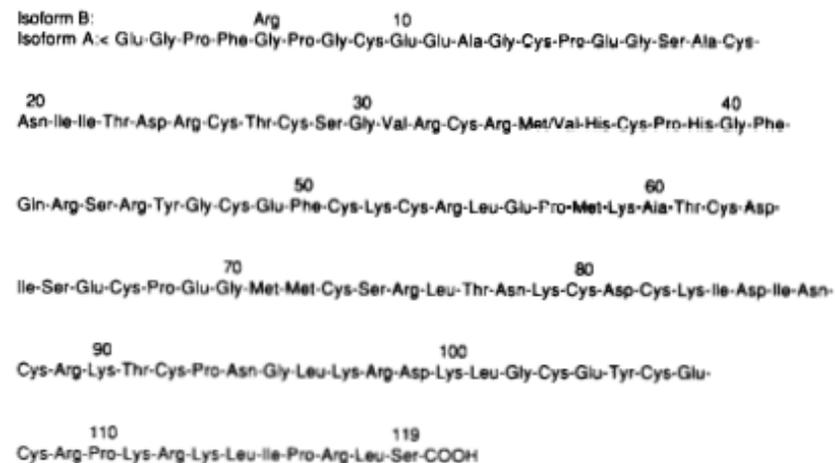


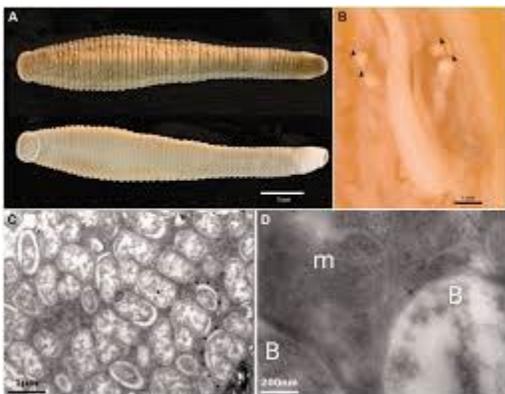
FIG. 1. Amino acid sequence of antistasin. The complete sequence of isoform A is shown. Antistasin is a 119-residue protein that is blocked at its amino terminus by a pyroglutamic acid residue. Isoform A contains a glycine at position 5, while isoform B contains an arginine at that position. At position 35, either a methionine or a valine residue is observed on independent sequence analyses with both isoforms. Although complete separation of isoforms A and B were achieved by reverse-phase HPLC (see miniprint Fig. 1), we were unable to separate those isoforms differing only at position 35 (Met/Val variation).

Rivaroxabana, apixabana, edoxabana e betrixabana

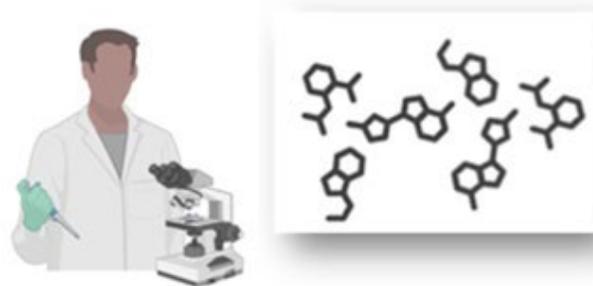
Controle de distúrbios tromboembólicos, sem necessitar de monitoramento rotineiro, menos interações medicamentosas, sem restrições alimentares e menor risco de sangramentos.



Em 1987, o primeiro inibidor do fator Xa, o composto natural antistasina, foi isolado das glândulas salivares da sanguessuga mexicana *Haementeria officinalis*.



# Reposicionamento de fármacos

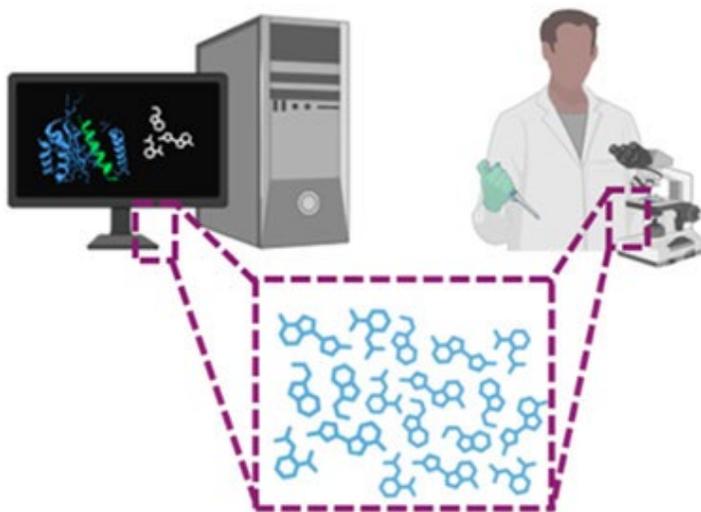


**Traditional *de novo* drug discovery**

**Expensive and time consuming**



**High attrition**



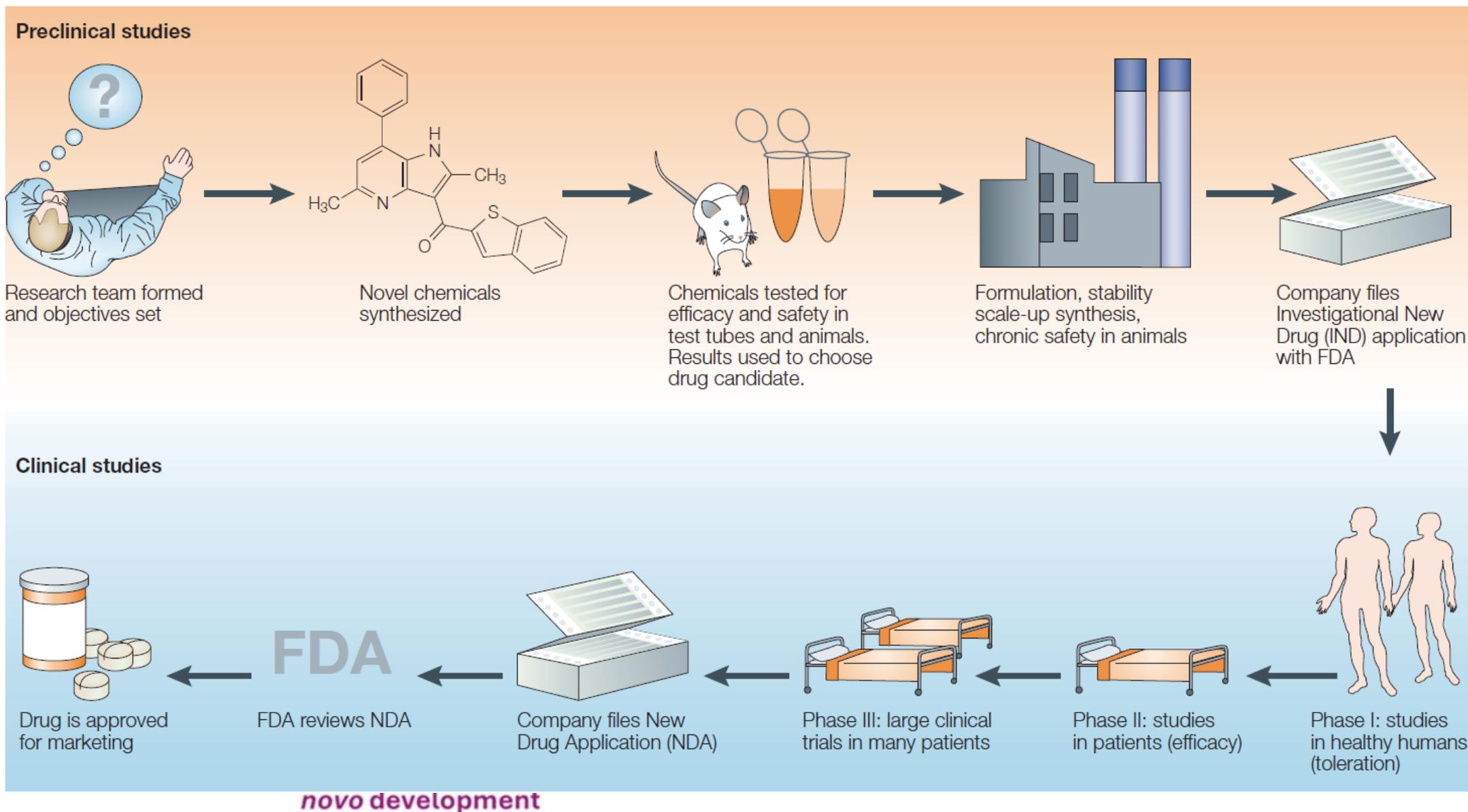
**Drug repositioning + *de novo* development**

**Time and cost-effective**



**Low attrition**

# Reposicionamento de fármacos

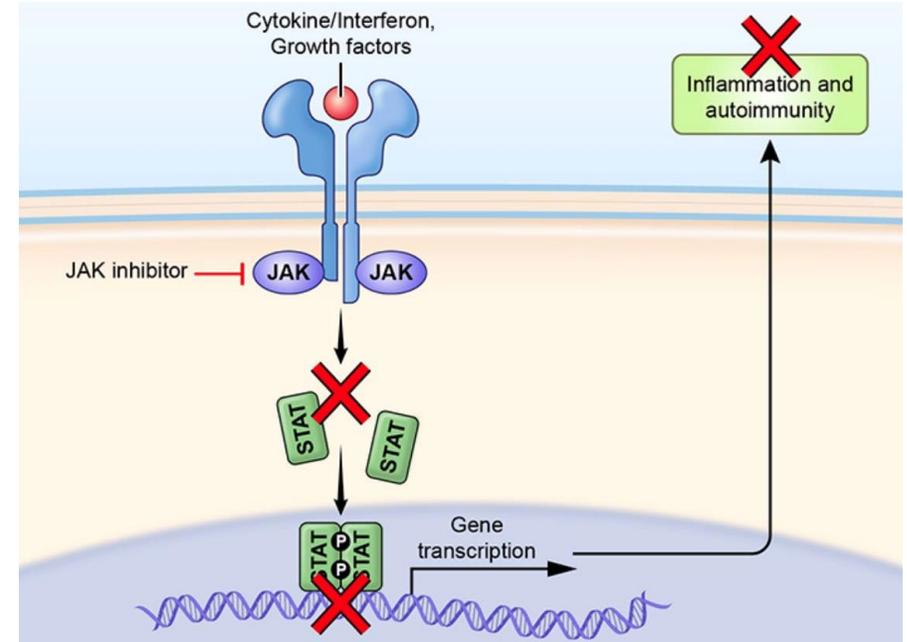


# Reposicionamento de fármacos

- Semaglutida: agonista do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)
- Atualmente Fase III, após demonstrar diminuição nos riscos de desenvolvimento de DA em 40-70% de pacientes com DMT2.

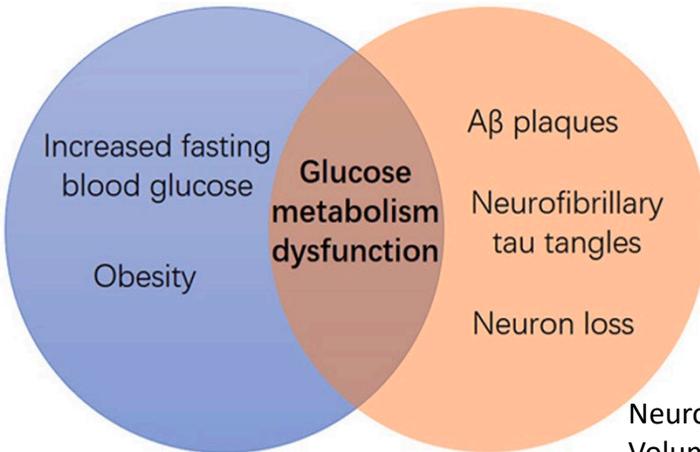


- Baricitinibe: inibidor da quinase JAK
- Atualmente Fase II, com o objetivo de diminuir a neuroinflamação



ClinicalTrials.gov. Neurodegenerative Alzheimer's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis (NADALS) Basket Trial (NADALS) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05189106>

Type 2 diabetes ↔ Alzheimer's disease

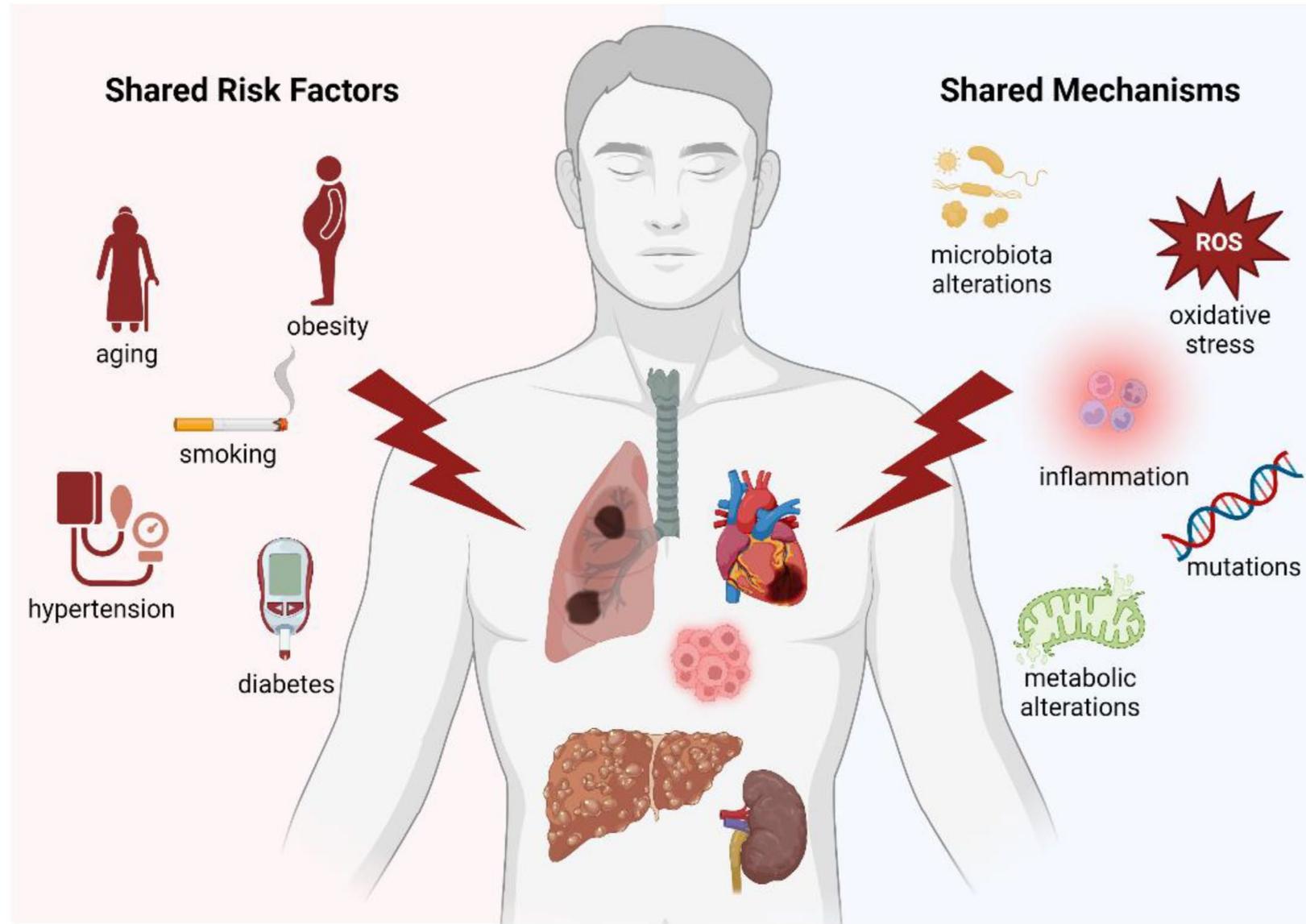


Neuropharmacology  
Volume 240, 2023, 109716

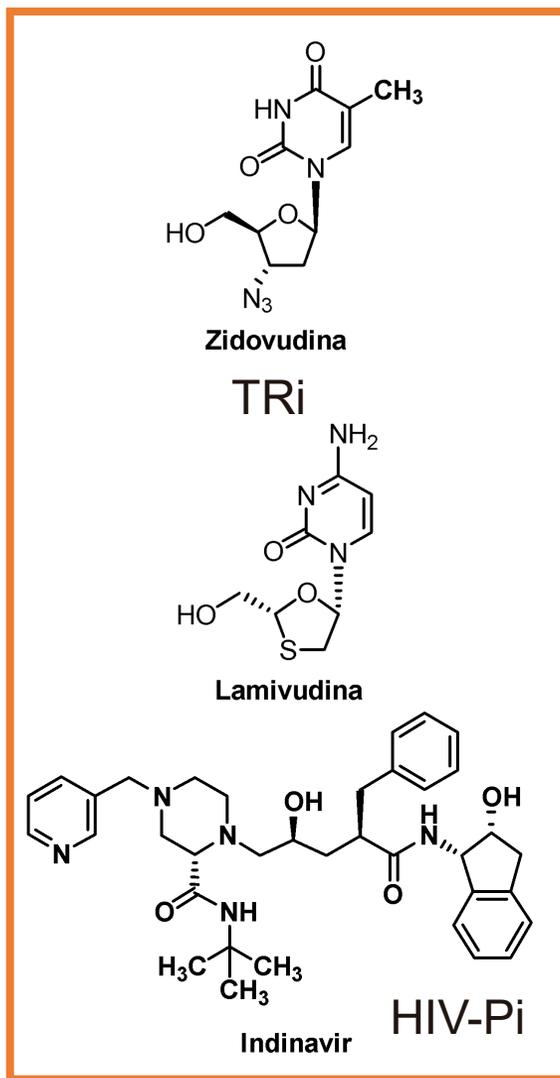
ClinicalTrials.gov. A Research Study Investigating Semaglutide in People With Early Alzheimer's Disease (EVOKE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04777396>.

ClinicalTrials.gov. A Research Study Investigating Semaglutide in People With Early Alzheimer's Disease (EVOKE Plus). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04777409>.

# DCNTs – abordagens multialvo para doenças multifatoriais



# Abordagens multialvo para DCNTs



Drug combination



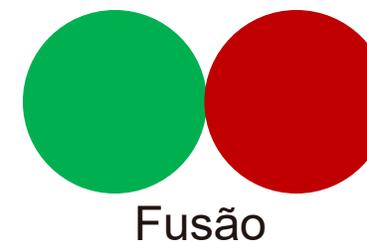
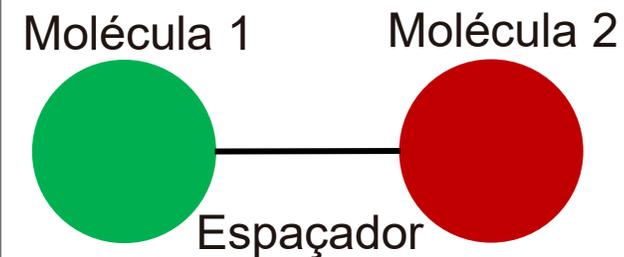
Fixed dose  
combination  
(FDCs)



Multiple ligand



## “Fármacos Multialvo”



# Abordagens multialvo para DCNTs

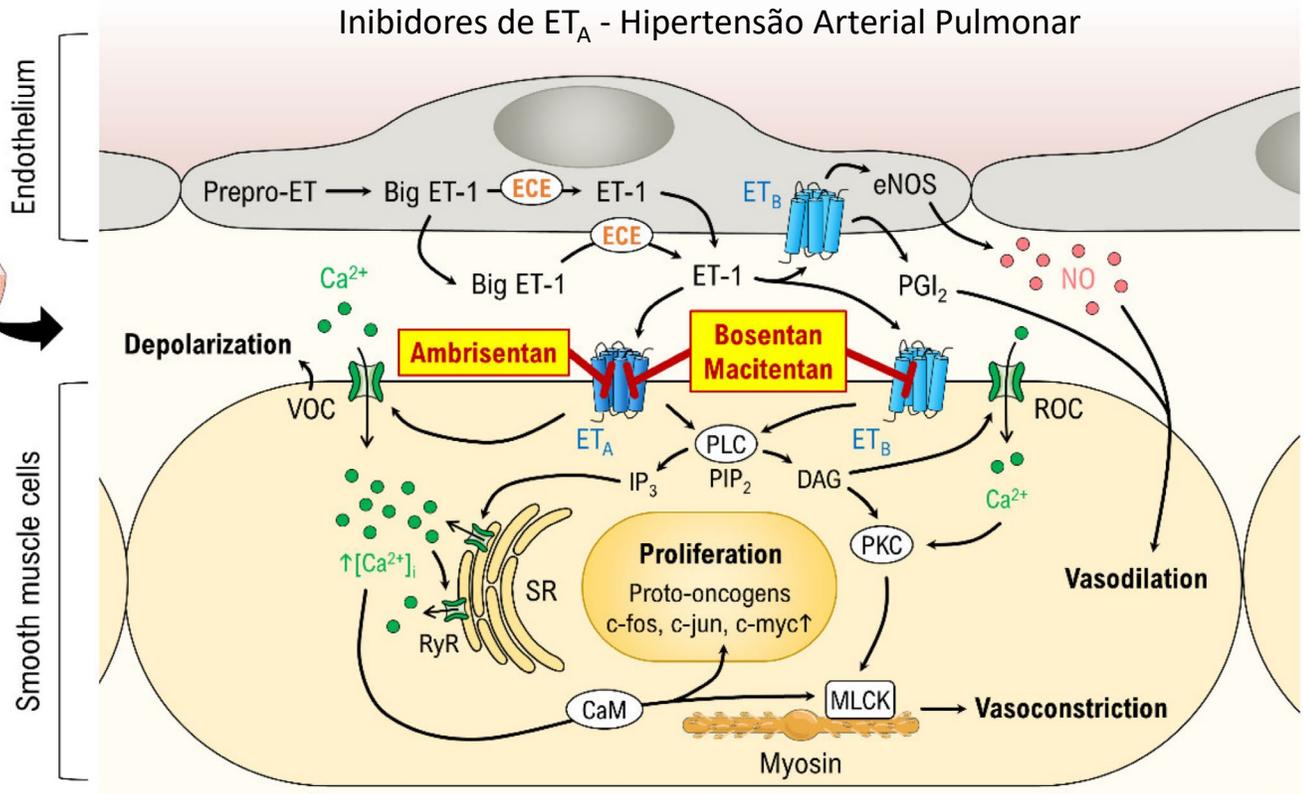
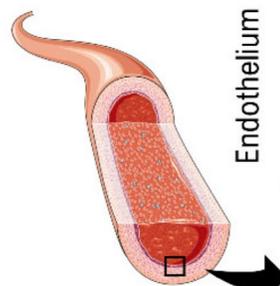
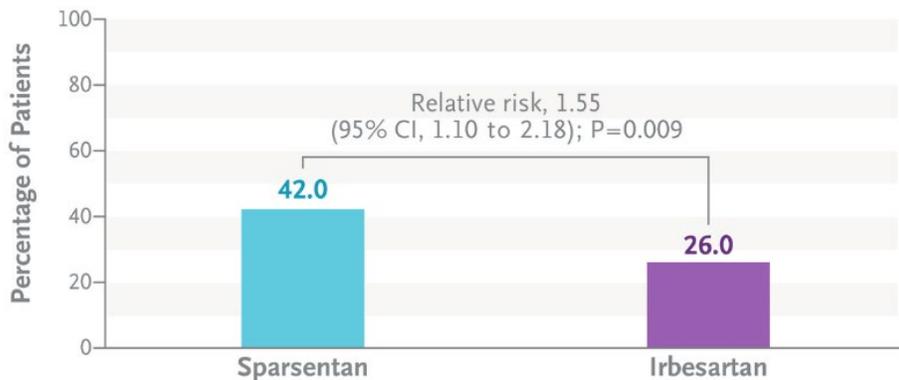
Sparsentan  
(N=184)



Endothelin Receptor Type A  
Angiotensin II Receptor Type I

N Engl J Med 2023; 389: 2436-2445

Partial Remission of Proteinuria at 36 Wk



J. Clin. Med. 2020, 9(3), 824.



Aprovado em 2024

A nefropatia por IgA (IgA-N) é uma **doença renal crônica** que ocorre quando o corpo produz IgA anormal, que se acumula nos rins e danifica os glomérulos.

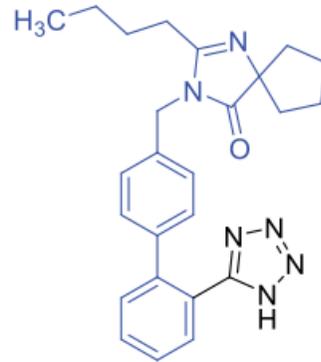
# Hibridação molecular para fornecer fármacos multialvos

Sparsentan  
(N=184)



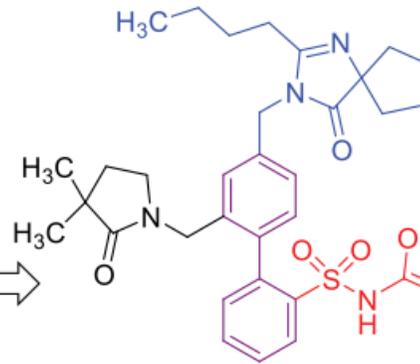
Endothelin  
Receptor Type A

Angiotensin II  
Receptor Type I



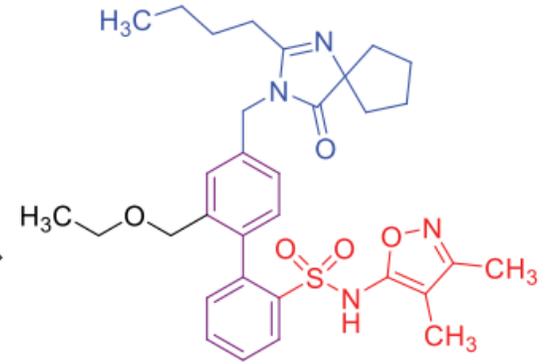
5

$AT_1 K_i = 0.8 \text{ nM}$   
 $ET_A K_i > 10 \text{ } \mu\text{M}$



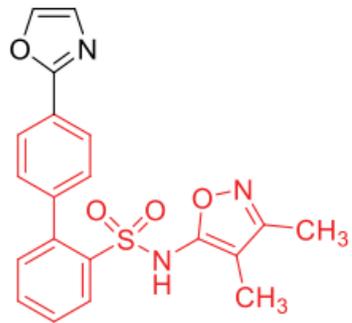
7

$AT_1 K_i = 10 \text{ nM}$   
 $ET_A K_i = 1.9 \text{ nM}$



8

$AT_1 K_i = 0.8 \text{ nM}$   
 $ET_A K_i = 9.3 \text{ nM}$



6

$AT_1 K_i > 10 \text{ } \mu\text{M}$   
 $ET_A K_i = 1.4 \text{ nM}$

# Efeitos nefroprotetores da esparsentana

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Sparsentan versus Irbesartan in Focal Segmental Glomerulosclerosis

M.N. Rheault, C.E. Alpers, J. Barratt, S. Bieler, P. Canetta, D.-W. Chae, G. Coppock, U. Diva, L. Gesualdo, H.J.L. Heerspink, J.K. Inrig, G.M. Kirsztajn, D. Kohan, R. Komers, L.A. Kooienga, K. Lieberman, A. Mercer, I.L. Noronha, V. Perkovic, J. Radhakrishnan, W. Rote, B. Rovin, V. Tesar, H. Trimarchi, J. Tumlin, M.G. Wong, and H. Trachtman, for the DUPRO Steering Committee and DUPLEX Investigators\*

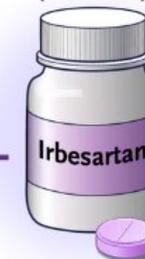
Sparsentan  
(N=184)



Target dose, 800 mg per day

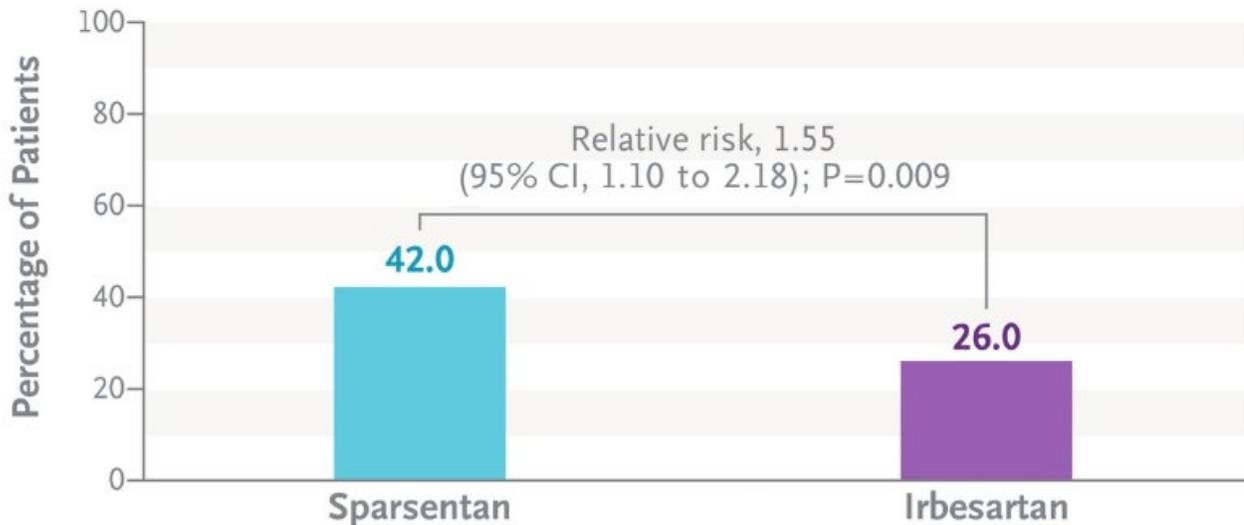
Endothelin Receptor Type A  
Angiotensin II Receptor Type I

Irbesartan  
(N=187)

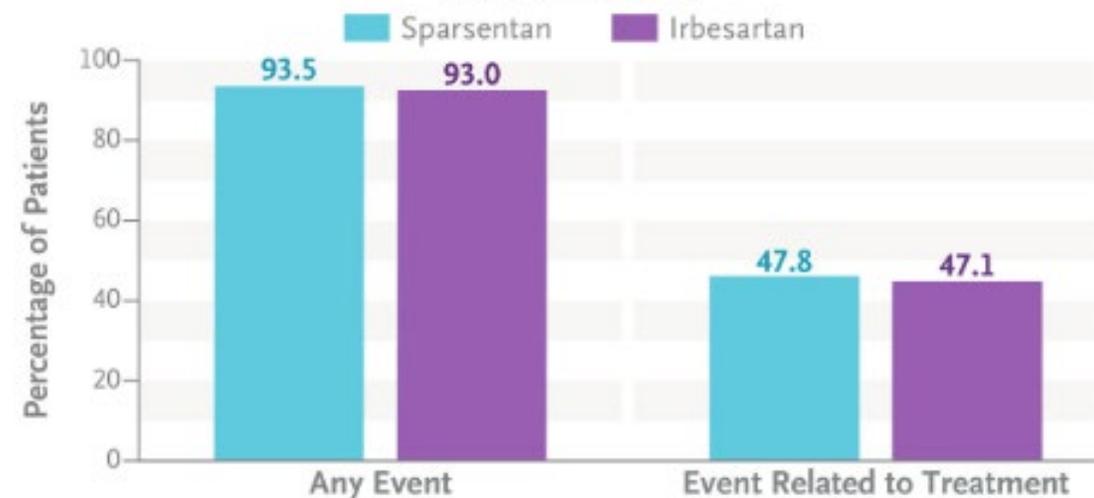


Target dose, 300 mg per day

### Partial Remission of Proteinuria at 36 Wk



### Adverse Events



# Novos mecanismos de ação para a hipertensão arterial

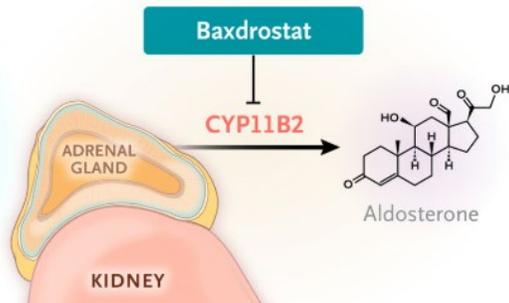
The **NEW ENGLAND**  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 2, 2023 VOL. 388 NO. 5

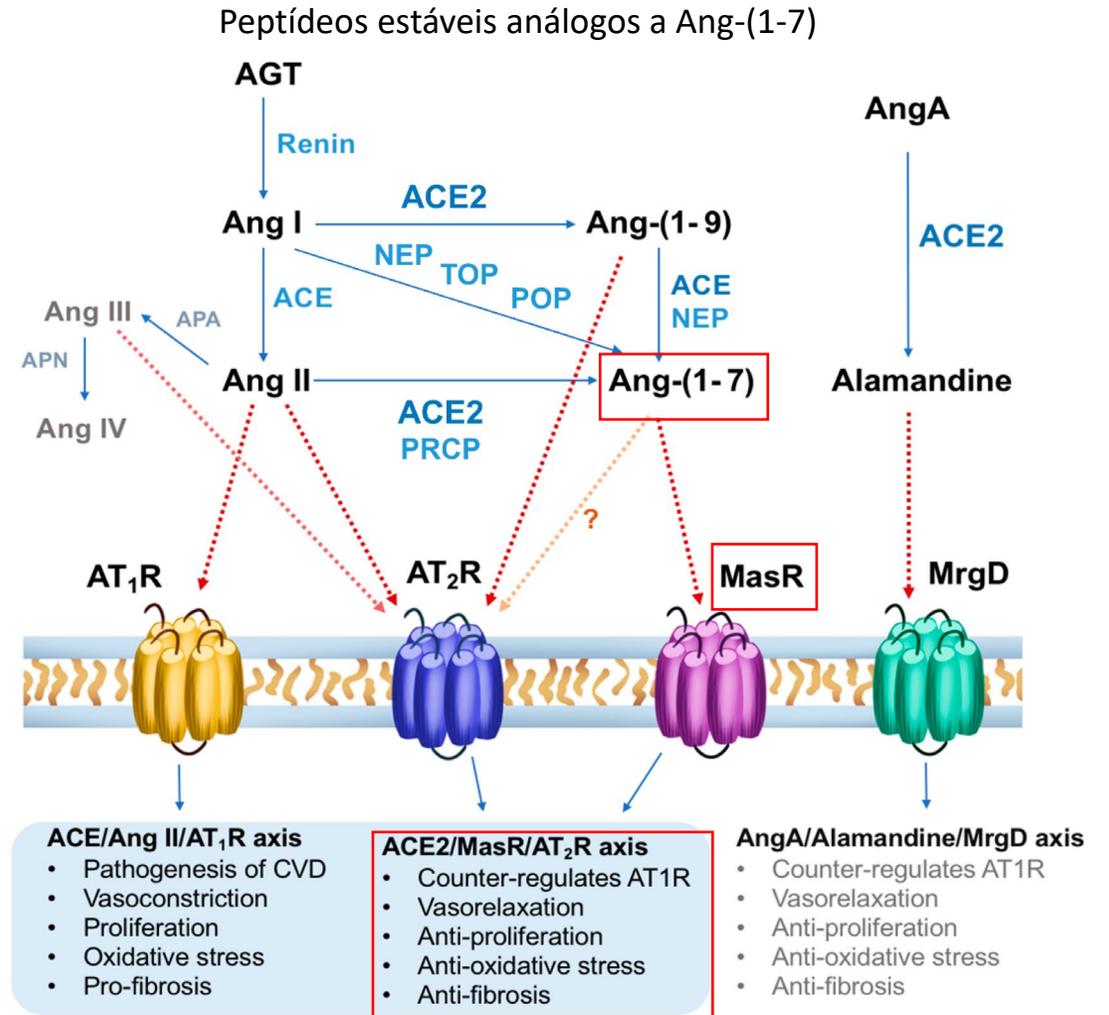
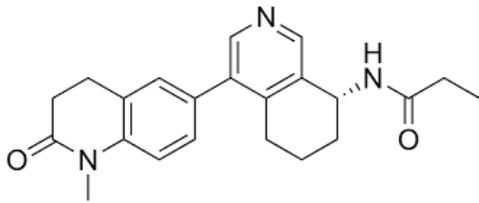
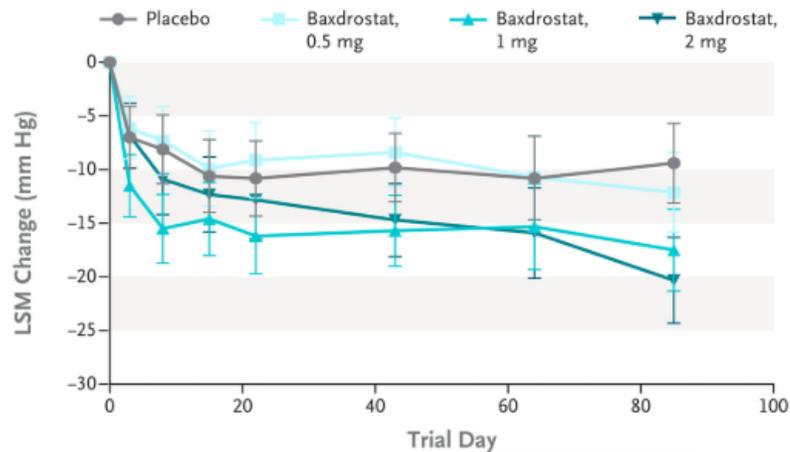
## Phase 2 Trial of Baxdrostat for Treatment-Resistant Hypertension

Mason W. Freeman, M.D., Yuan-Di Halvorsen, Ph.D., William Marshall, M.D., Mackenzie Pater, Ph.D.,  
Jon Isaacsohn, M.D., Catherine Pearce, D.H.Sc., Brian Murphy, M.D., M.P.H., Nicholas Alp, M.D.,  
Ajay Srivastava, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., and Morris J. Brown, M.D., for the BrigHTN Investigators\*

### Selective Inhibition of Aldosterone Synthase (CYP11B2)

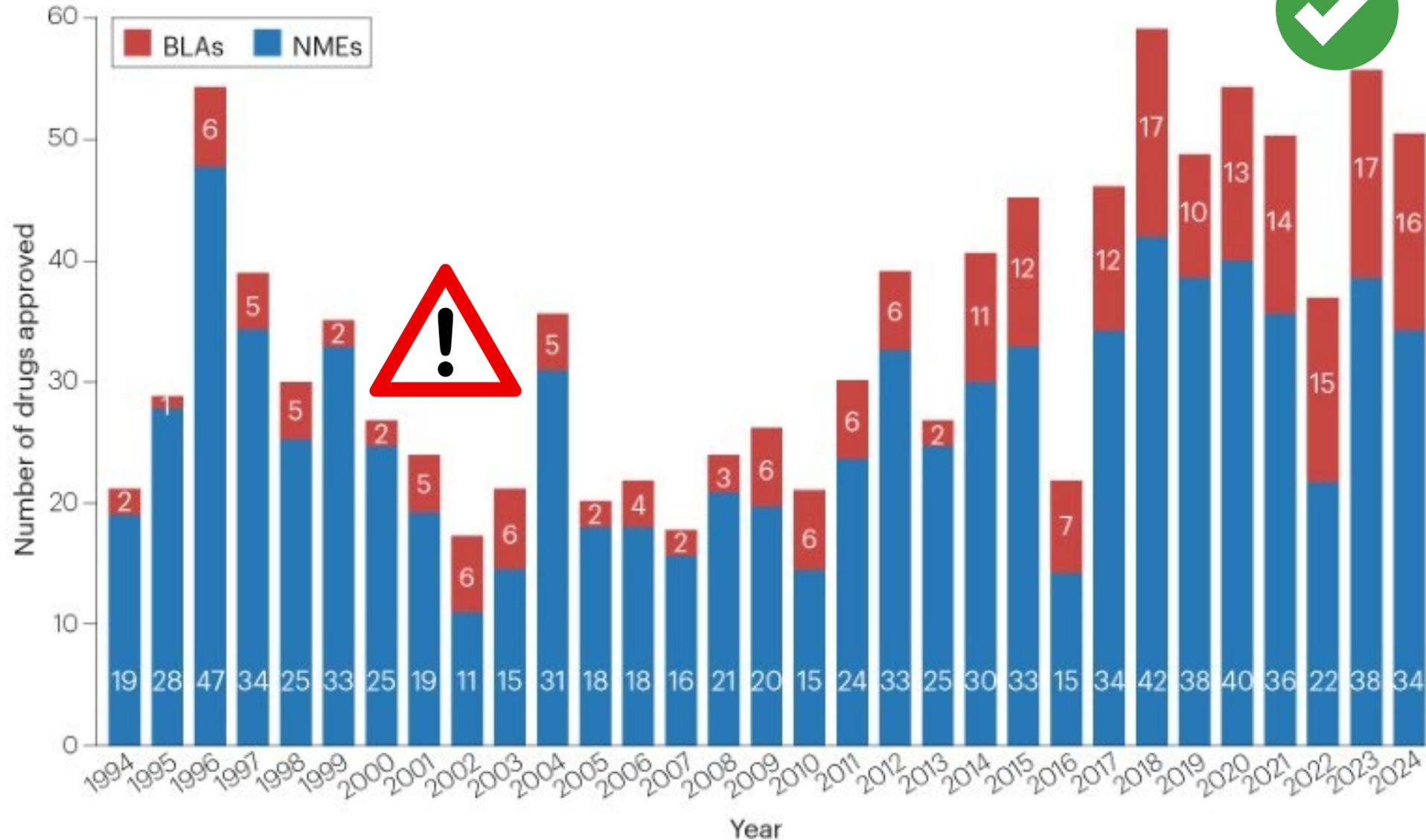


Change in Systolic Blood Pressure over Time



*J. Clin. Med.* 2020, 9(1), 267

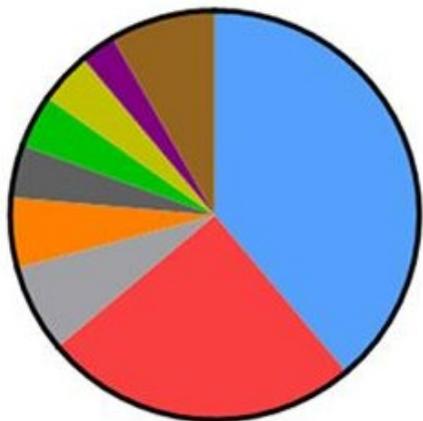
# Anticorpos monoclonais e pesquisa translacional



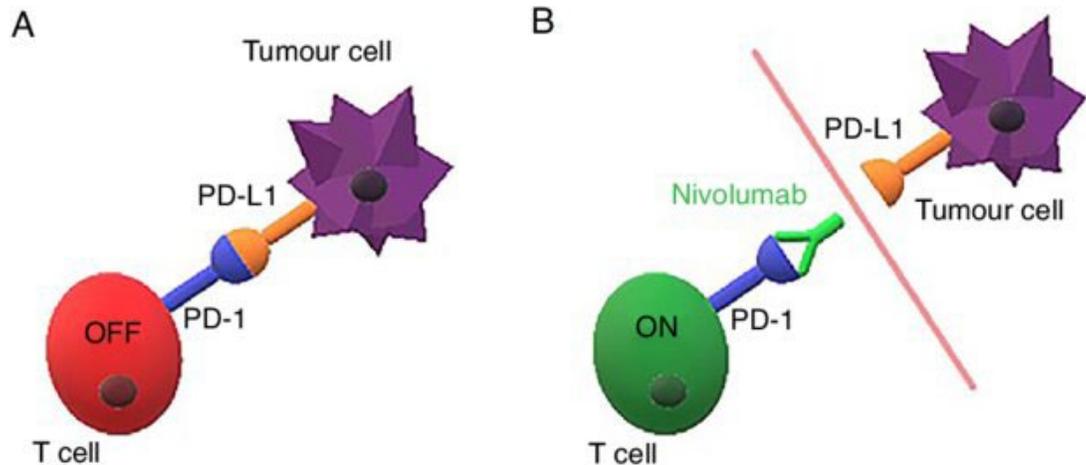
Asher Mullard "2024 FDA approvals" *Nature Reviews Drug Discovery* **24**, 75-82 (2025)

# Anticorpos monoclonais e pesquisa translacional

## B Therapeutic indication

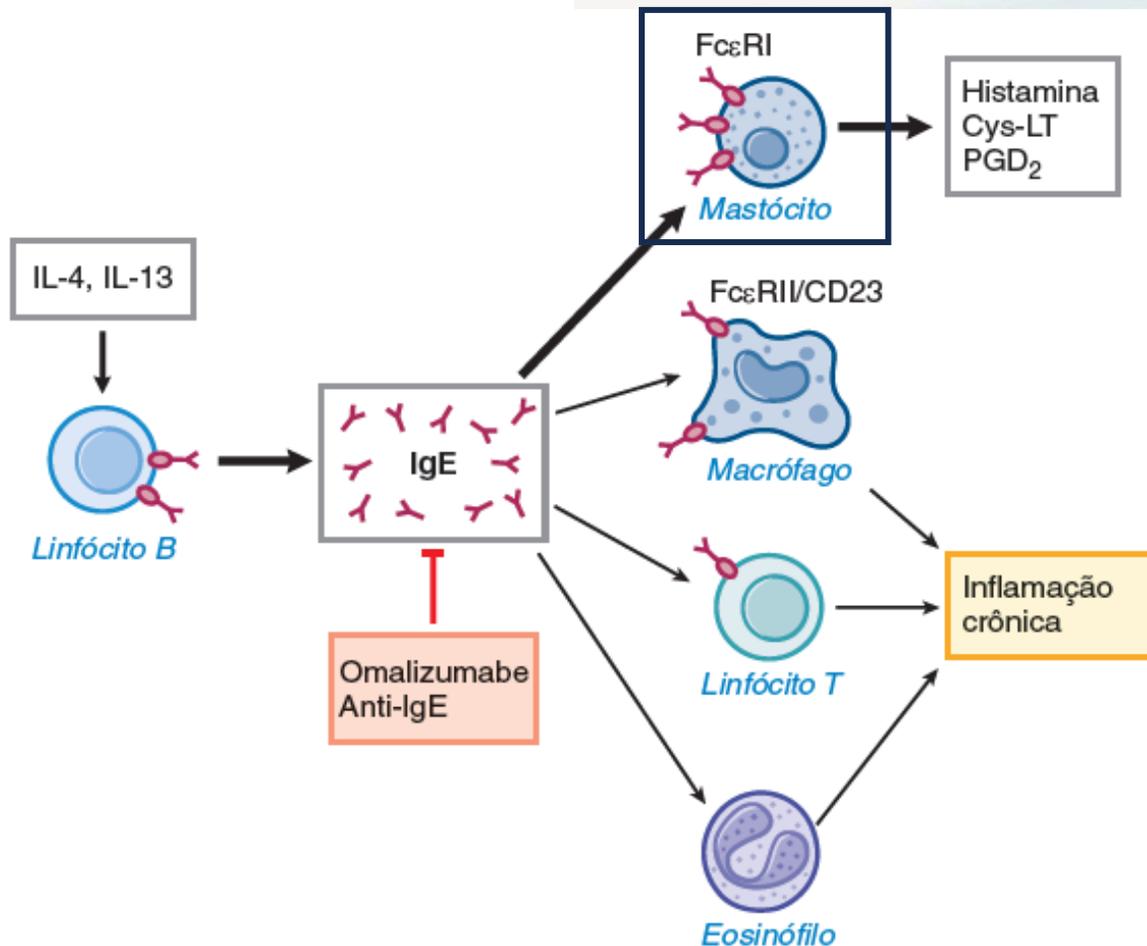
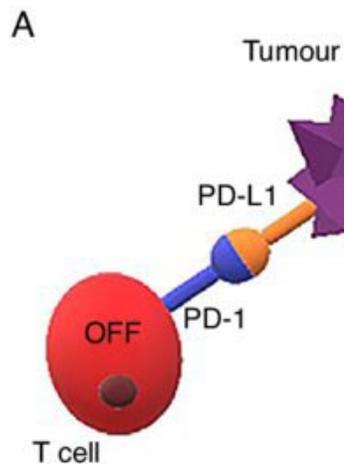
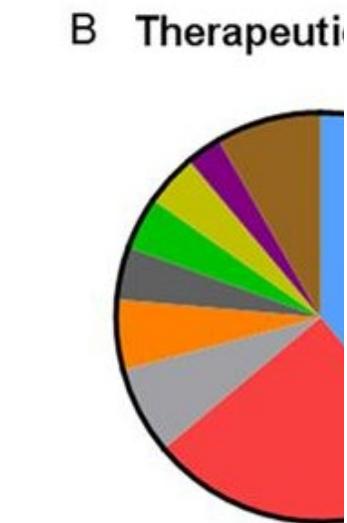


- Cancer
- Autoimmune diseases
- Genetic diseases
- Infectious diseases
- Asthma
- Cardiovascular diseases
- Hematologic diseases
- Macular degeneration
- Others



- Modulação do sistema imunológico.
- Nivolumabe: bloqueia a PD-1, reativando as células T, que se tornam efetivas para combater o melanoma.

# Anticorpos monoclonais e pesquisa translacional

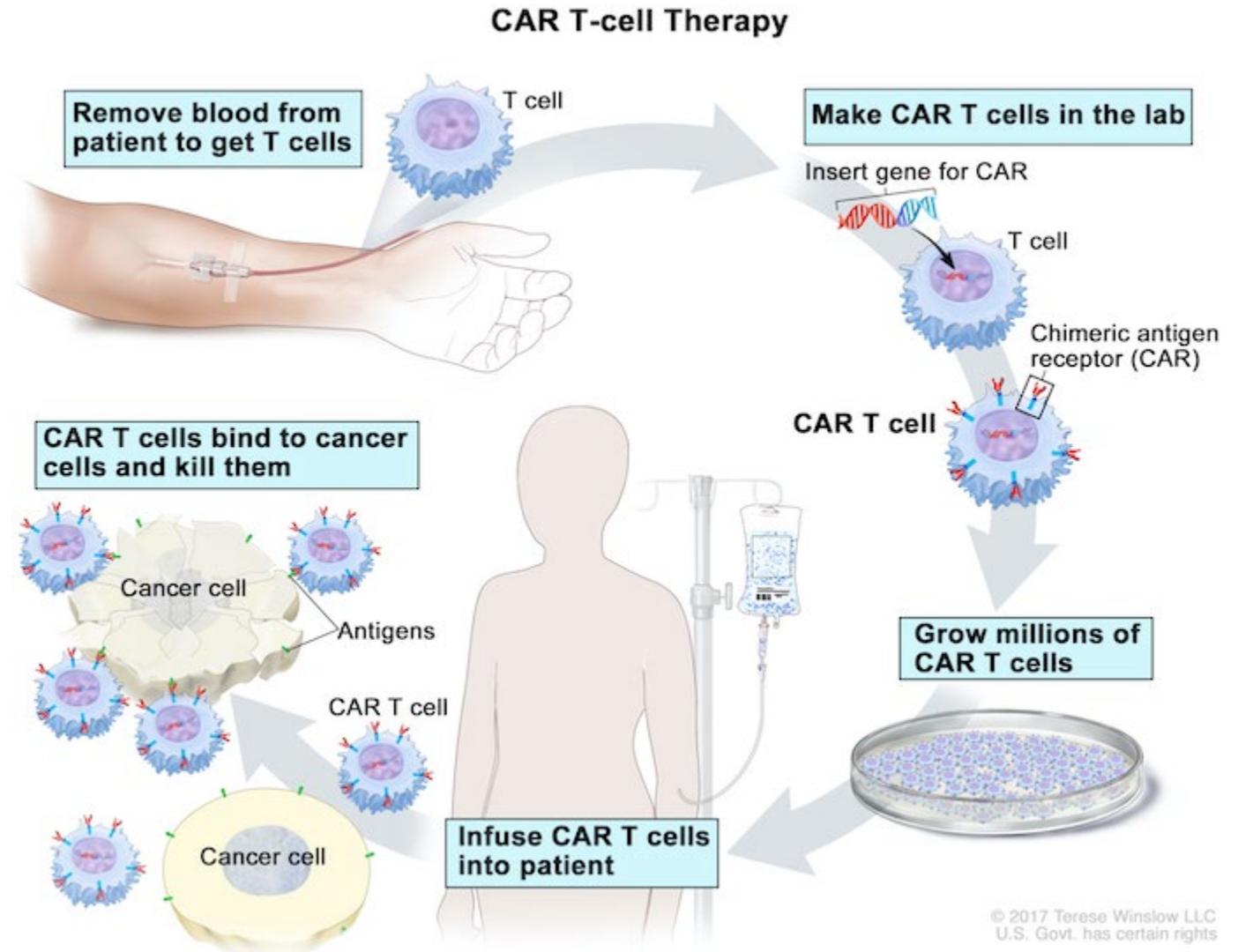


**Figura 40-10** A imunoglobulina (Ig) E desempenha um papel central nas doenças alérgicas. O bloqueio de IgE usando um anticorpo, como o omalizumabe, é uma abordagem terapêutica racional. A IgE pode ativar receptores de alta afinidade (F<sub>c</sub>εRI) nos mastócitos, bem como receptores de baixa afinidade (F<sub>c</sub>εRII, CD23) em outras células inflamatórias. O omalizumabe impede essas interações e a consequente inflamação.

ndo  
para

# Terapias baseadas em células CAR-T

- Células T com receptor de antígeno quimérico (CAR-T)
- Linfócitos T são reprogramados para reconhecer antígenos tumorais específicos
- Torna a resposta imune mais efetiva
- Ex.: terapias direcionadas ao CD19, para o tratamento de leucemias e linfomas



**KYMRIAH<sup>®</sup>**  
(tisagenlecleucel) Dispersão para infusão

**YESCARTA<sup>®</sup>**  
(axicabtagene ciloleucel) Dispersão para infusão

**TECARTUS<sup>®</sup>**  
(brexucabtagene autoleucel) Dispersão para infusão

**Breyanzi<sup>®</sup>**

**Abecma<sup>®</sup>**  
(idecabtagene vicleucel) Dispersão para infusão

2017

2018

2019

2020

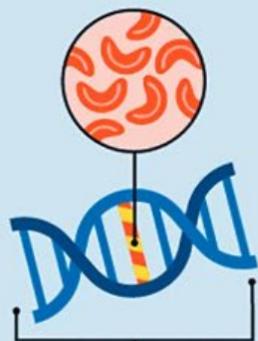
2021

© 2017 Terese Winslow LLC  
U.S. Govt. has certain rights

# CRISPR-Cas9 para terapias gênicas

## Gene therapy to cure sickle cell anemia

1.  
Extract stem cells  
from patient's bone  
marrow



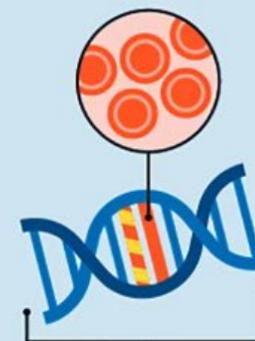
2.  
Infuse stem cells  
with normal gene  
for hemoglobin



3.  
Condition  
patient's bone  
marrow to receive  
new stem cells

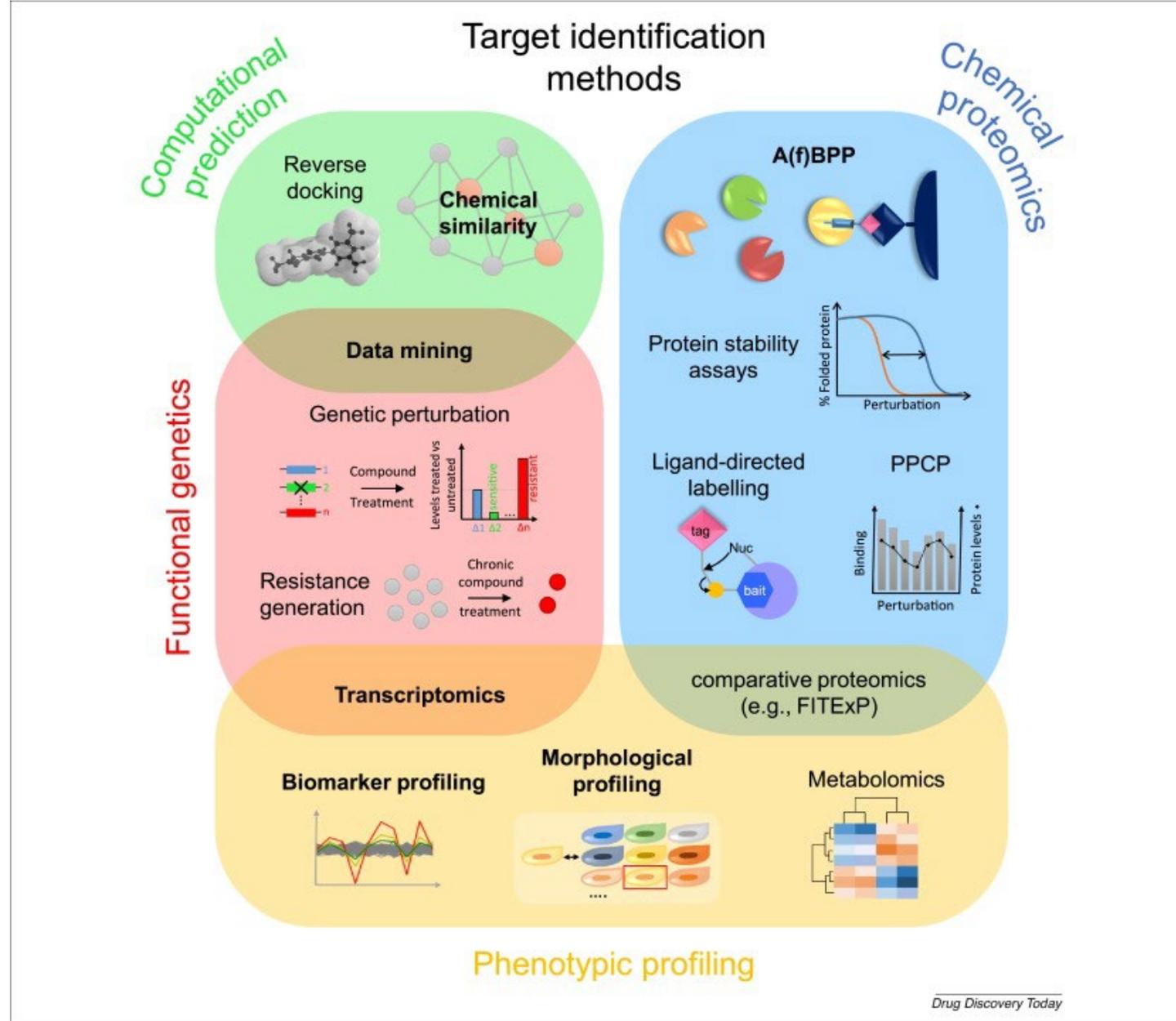


4.  
Insert treated  
stem cells into  
patient



Casgevy (2024) é uma terapia que trata a **anemia falciforme** e a **talassemia beta**, através de edição genética por CRISPR-Cas9.

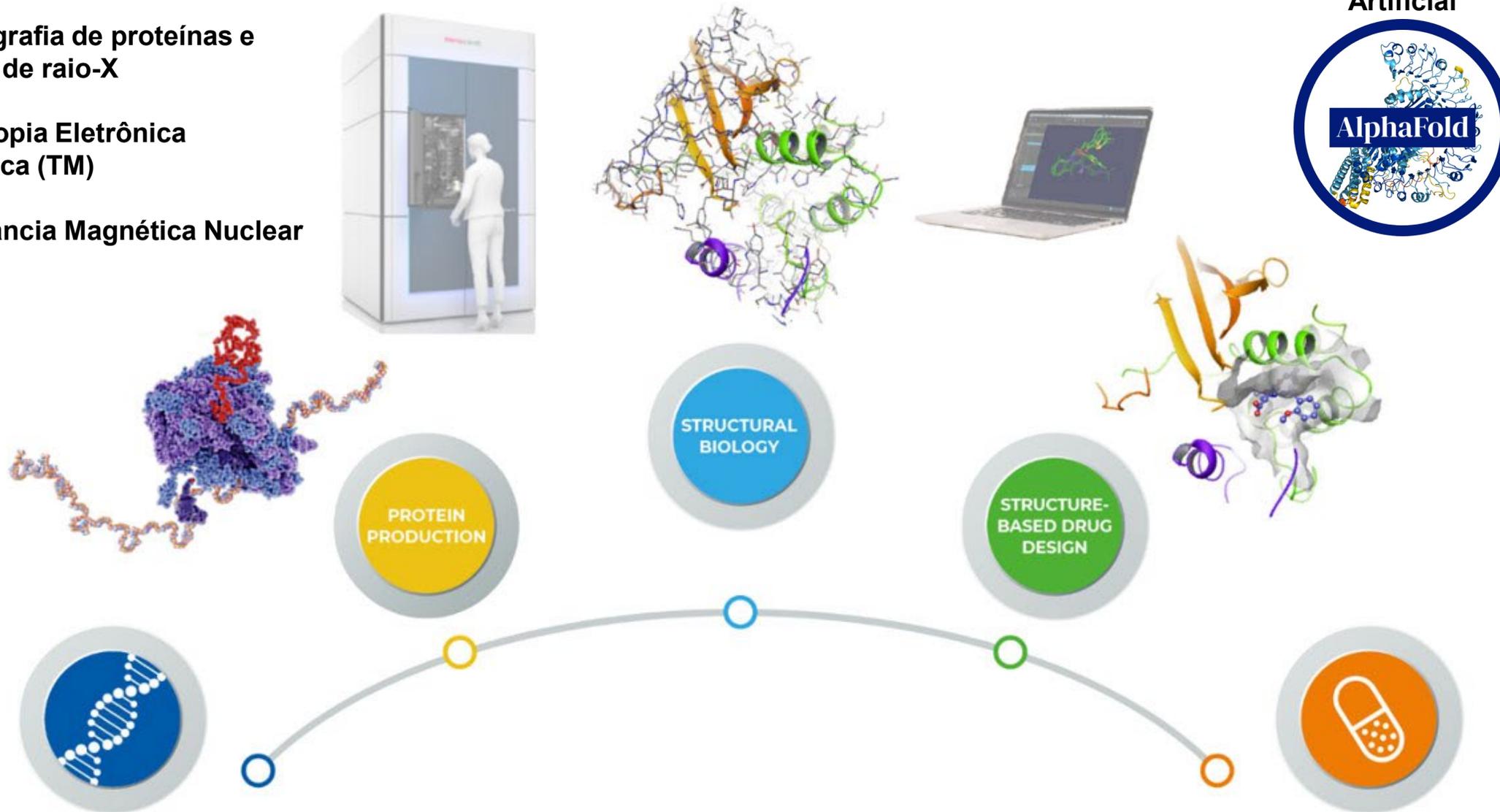
# Ciências –ômicas para identificação de alvos



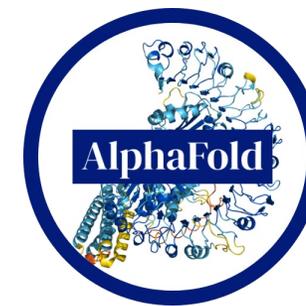
Wilkinson, I. V. L., Terstappen, G. C., & Russell, A. J. (2020). Combining experimental strategies for successful target deconvolution. *Drug Discovery Today*, 25(11), 1998-2005.

# Biologia estrutural em Pesquisa Translacional

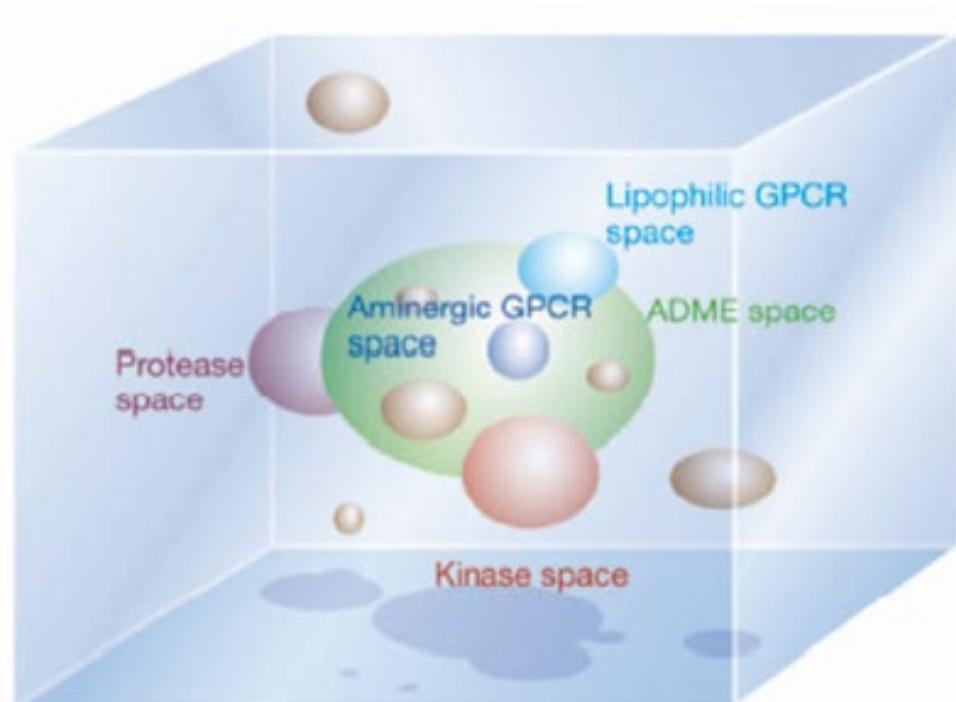
- **Cristalografia de proteínas e difração de raio-X**
- **Microscopia Eletrônica Criogênica (TM)**
- **Ressonância Magnética Nuclear**



Inteligência Artificial



# Inteligência artificial para explorar o espaço farmacológico e químico



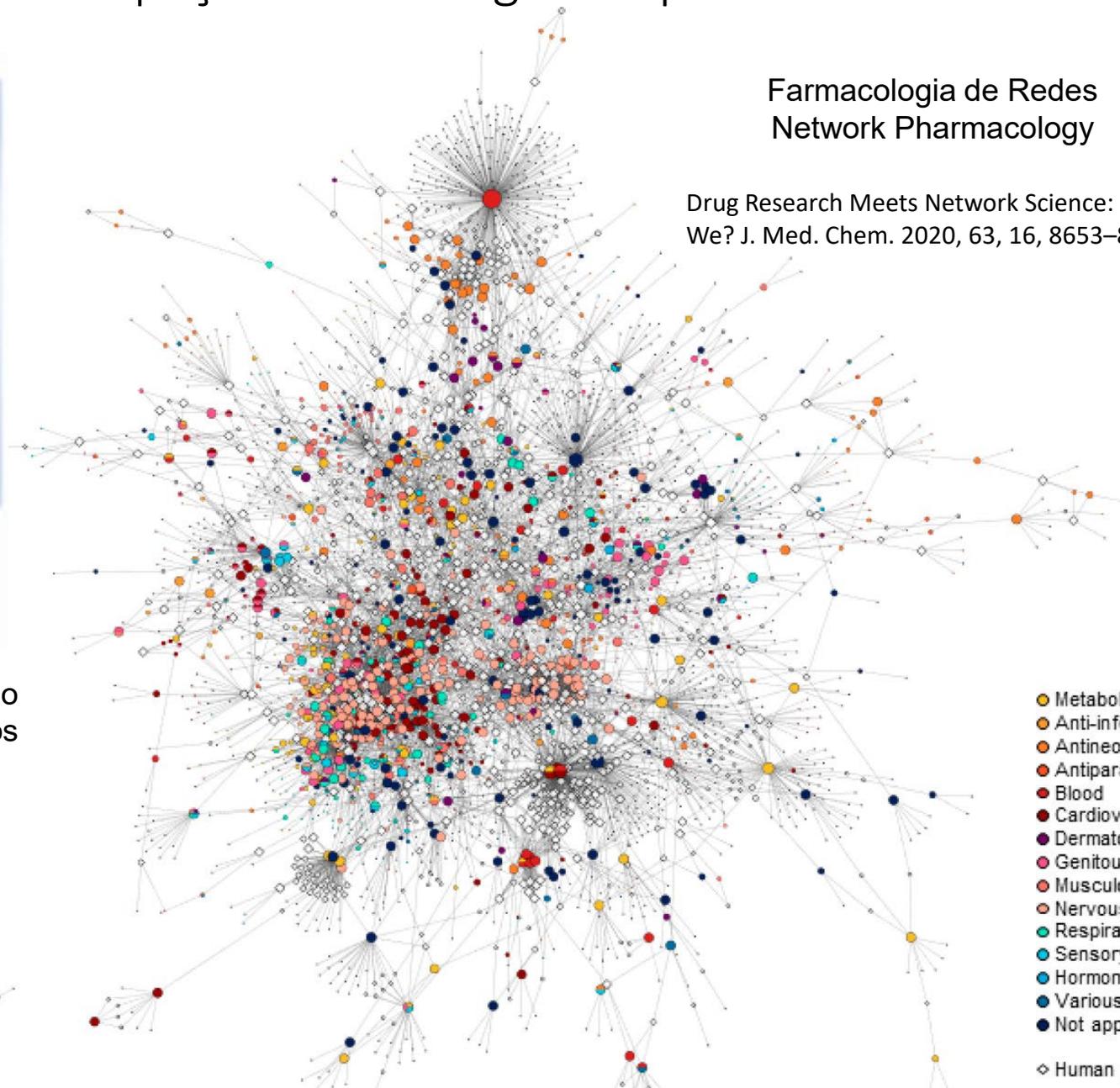
O “espaço químico” pode ser visto como análogo ao universo cosmológico em sua vastidão, com os compostos químicos povoando o espaço em vez das estrelas. Lipinski & Hopkins. Navigating chemical space for biology and medicine. **Nature**, v. 432, n. 7019, p. 855–861, 2004

Drug–target network. A DTN foi construída a partir do DrugBank (versão 5.1.5), recuperando as interações entre fármacos e alvos de medicamentos pequenas moléculas aprovados e proteínas humanas.



## Farmacologia de Redes Network Pharmacology

Drug Research Meets Network Science: Where Are We? *J. Med. Chem.* 2020, 63, 16, 8653–8666



# Conclusões

## Desafios da Pesquisa Translacional:

- **Complexidade da integração** entre pesquisa básica e clínica
- Arcabouço regulatório requer **interação universidade-indústria-governo**

## Medicina de Precisão:

- Desenvolvimento de **tratamentos personalizados** com base em perfil genético
- Uso de **biomarcadores para diagnóstico e monitoramento**

## Reposicionamento de Fármacos:

- Estratégia para descobrir **novas aplicações para medicamentos existentes**
- **Redução de tempo e custo** no desenvolvimento de terapias

## Tratamento com Fármacos Multialvo para Doenças Multifatoriais:

- Abordagem para tratar doenças com múltiplas causas
- Reduz **possibilidade de interações medicamentosas**
- Tecnologia ainda em desenvolvimento

## Anticorpos Monoclonais e Imunomoduladores:

- Auxiliaram no **aumento da produtividade** em pesquisa translacional
- Ainda tem **limitações quanto a efeitos adversos**

## Novas Tecnologias:

- Aplicação de **CRISPR-Cas9 em edição genética**
- Impacto das **ciências ômicas** (genômica, proteômica, etc.)
- Uso da **inteligência artificial** na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos



Obrigado pela atenção!