

A Química e a Inovação em Saúde no Brasil

O Ano internacional da Química (AIQ) está sendo comemorado, em 2011, por muitos países em todo o mundo, dentre eles, o Brasil. No mês passado, conferências realizadas em Campinas e em São Paulo contaram com a presença de quatro ganhadores do Prêmio Nobel de Química, bem como de especialistas de renome internacional da comunidade química. Essas conferências, de nível internacional, atestam o crescimento científico do Brasil, que resultou da qualidade do ensino de química e da pesquisa e, também, do volume de investimento em futuros talentos de nível internacional. Uma iniciativa particularmente alvissareira é o programa Ciências sem Fronteiras,¹ recentemente anunciado em Brasília e que está sendo implementado pela CAPES e CNPq. Milhares de bolsas de estudo estarão à disposição de jovens cientistas brasileiros para irem estudar no exterior. Além disso, há a intenção de atrair pesquisadores seniores estrangeiros para implantarem laboratórios no Brasil.

Embora as agências de financiamento tenham considerado cuidadosamente as condições futuras de emprego de cientistas qualificados, o AIQ 2011 oferece uma oportunidade para especular, em particular, sobre as perspectivas para as ciências químicas. A química oferece formação e treinamento excepcionais nos níveis de graduação e pós-graduação e muitos químicos desenvolvem carreiras de sucesso em campos tão diversos como o das finanças e o da política, por exemplo. Entretanto, quais são as perspectivas para os químicos que sonham em construir uma carreira como cientista? Os postos acadêmicos são limitados e a base industrial de P&D brasileira talvez não tenha capacidade para absorver os químicos na escala imaginada. Vou, então, me concentrar nas perspectivas para químicos no campo biomédico, no qual eles podem desempenhar papéis muito importantes, transformando as descobertas da biologia em fármacos inovadores que possam atender as necessidades médicas do Século XXI.

O Reino Unido tem um superávit de cerca de sete bilhões de dólares por ano na balança de pagamentos dos produtos farmacêuticos, enquanto o Brasil apresenta um significativo déficit no setor, que vem crescendo nos últimos anos. A capacidade de produção de genéricos está um pouco abaixo da existente na China e na Índia, ao passo que a P&D de produtos básicos da indústria farmacêutica ainda não atingiu o nível de investimento de outros países. No entanto, o panorama externo está mudando rapidamente, com grandes indústrias farmacêuticas fechando centros de pesquisa e cortando drasticamente os orçamentos para

P&D. Por exemplo, na época da fusão da Pfizer e Wyeth, o orçamento anual conjunto para pesquisa era superior a 11 bilhões de dólares, mas o investimento futuro será reduzido para seis a sete bilhões anuais. As consequências econômicas e pessoais do corte são óbvias. Por outro lado, poucos formadores de opinião parecem ter percebido que o fluxo de novos fármacos reduzir-se-á a tal ponto que não atenderá às necessidades médicas nas próximas décadas. Urge um novo e radical paradigma para a descoberta e desenvolvimento de fármacos que reconheça os riscos e as escalas de tempo envolvidas, mas também a necessidade do retorno sustentável para o investimento.

O Brasil tem uma oportunidade única para impulsionar essa iniciativa dado seu forte compromisso com a excelência química que transforma os novos conhecimentos da biologia em fármacos muito necessários. Moléculas pequenas e inovadoras serão essenciais para delinear a relevância de caminhos biológicos complexos até a doença humana, já que a validação apropriada dos alvos trará um benefício muito grande ao levar as pesquisas laboratoriais até o sucesso clínico. Num futuro próximo, as moléculas sintéticas ainda fornecerão os remédios orais, financeiramente viáveis, que são a base dos sistemas de saúde, apesar do sucesso clínico e comercial de algumas terapias biológicas. O espaço da química também deve ser significativamente expandido para atingir os inúmeros alvos de doenças que estão além dos padrões convencionais de fármacos. É bom lembrar que, dos 23.000 genes que compõem o genoma humano, apenas 266 foram modulados por fármacos existentes e uma extensa gama de alvos biológicos aguarda uma intervenção química inovadora.

A descoberta de fármacos se torna mais efetiva quando cientistas de alto nível, de disciplinas-chave como a biologia, a química e o metabolismo, se integram em equipes multidisciplinares com objetivos comuns na procura por novos fármacos. Obviamente, algumas atividades podem ser contratadas externamente, mas não há substituição para a nucleação de equipes, nas quais a disputa e o debate científico informais sejam parte da rotina de pesquisa diária. A falta de integração entre a biologia e a química está bem ilustrada na pesquisa pioneira de Silva e Ferreira sobre venenos de cobra em Ribeirão Preto, que levou à identificação da enzima de conversão da angiotensina (ACE), mas foram os químicos medicinais americanos que transformaram a descoberta deles nos inibidores de ACE e antagonistas do A2, que alcançaram um sucesso clínico e comercial fantástico.²

Uma estratégia para o desenvolvimento da indústria farmacêutica brasileira seria trazer cientistas industriais experientes para centros biomédicos, criando novas cadeiras de química medicinal, com boa infraestrutura, para facilitar a transformação da biologia básica em novos fármacos. Isso poderia servir de patamar para a criação de uma rede de Centros de Excelência Terapêutica, na qual as equipes multidisciplinares trabalhariam em conjunto com doenças de alta demanda médica e na qual a formação e treinamento de futuros descobridores de fármacos poderiam se efetivar. O valor de cientistas farmacêuticos experientes não deve ser subestimado e a recente redução da indústria farmacêutica britânica pode se constituir em uma oportunidade única para que químicos medicinais com histórico comprovado possam contribuir com o desenvolvimento da capacidade de descoberta de fármacos de nível internacional no Brasil. O programa Ciências sem Fronteiras também é um caminho para que estudantes se especializem no exterior e para que cientistas estrangeiros venham implantar projetos de pesquisa relevantes no Brasil. O bem-sucedido programa CNPq-NAS, dos anos 70, poderia abarcar um modelo adicional envolvendo cientistas experientes do Reino Unido e de outros países. Além de um recorde fantástico de inovação farmacêutica, a comunidade científica britânica inclui centros de nível internacional, como o Consórcio de Genômica Estrutural, a Base de Dados Cristalográficos Cambridge e o Laboratório Europeu de Bioinformática, assim como inúmeras equipes acadêmicas altamente especializadas na síntese e descoberta de fármacos.

A definição das áreas terapêuticas a serem estudadas é um assunto complexo, mas as doenças negligenciadas sempre vêm à mente. Entretanto, flagelos tradicionais como a doença de Chagas e a esquistossomose, com certeza, diminuirão, à medida que a higiene e as condições sociais continuarem a melhorar; a malária está relativamente bem servida com o investimento significativo da Fundação Gates na ONG Medicamentos contra Malária.³ A tuberculose também está recebendo a atenção devida, embora o progresso tenha sido limitado pela insuficiência de alvos e pela dificuldade de as moléculas dos fármacos penetrarem a micobactéria. Por outro lado, as três causas principais de morte no mundo ainda são as doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e as de

obstrução pulmonar crônicas; a obesidade e a diabetes estão atingindo proporções epidêmicas. No entanto, a indústria farmacêutica está dando as costas para algumas dessas sérias condições, mesmo que novos fármacos, financeiramente viáveis, sejam urgentemente necessários, à medida que a população vai envelhecendo e traz novas demandas para tratamentos adequados para as doenças de Alzheimer e Parkinson e outros distúrbios neurológicos. Fármacos inovadores, que respondam a essas demandas médicas de alta prioridade, trarão benefícios pessoais, econômicos e sociais significativos.

O desenvolvimento e a descoberta de fármacos são grandes desafios, mas o fim da indústria farmacêutica tradicional exige um paradigma novo e radical, se quisermos aumentar a expectativa de vida das comunidades mais vulneráveis e melhorar a qualidade de vida de um modo global. Este editorial oferece uma perspectiva pessoal da situação atual e das possibilidades futuras, sugerindo que a sinergia entre as ambições do Brasil e a experiência acadêmico-industrial do Reino Unido pode oferecer um caminho excepcional e mutuamente benéfico.

Simon F. Campbell, Kingsdown, UK
Químico Chefe aposentado do
Laboratório WW Discovery, Pfizer
Presidente da RSC - Royal Society of
Chemistry 2004-2006
<campbellsimon@btopenworld.com>

Referências

1. O programa “Ciência sem Fronteiras” é uma iniciativa do governo brasileiro por meio do CNPq. Disponível em <http://www.cienciasemfronteiras.cnpq.br/web/guest/oprograma>.
2. Ferreira, S. H.; Rocha e Silva, M.; *Experientia* **1965**, *21*, 347. DOI: 10.1007/BF02144709. <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/5870517>. Com a autorização do autor S. H. Ferreira, o artigo original “Potentiation of bradykinin and eledoisin by BPF (bradykinin potentiating factor) from *Bothrops jararaca* venom (PMID:5870517)” pode ser solicitado.
3. A ONG “Medicamentos contra Malária” foi criada na Suíça em 1999 como uma fundação, sem fins lucrativos e com o modelo de parceria público-privada. Disponível em <http://www.mmv.org/>.



Chemistry and Healthcare Innovation in Brazil

2011 is the International Year of Chemistry (IYoC), which is being celebrated by many countries throughout the world, including Brazil. Last month, conferences were held in Campinas and Sao Paulo that included four Nobel Prize Laureates in chemistry and international experts from the chemical science community. Such world class conferences attest to Brazil's growing scientific standing, which reflects the quality of chemistry teaching and research and also the scale of investment in future world class talent. A particularly exciting initiative is the *Ciências sem Fronteiras* Program¹ that was recently announced in Brasilia and which is already being put into practice. Thousands of studentships will be available for young Brazilian scientists to study abroad and there is also the intention to attract senior external researchers to seed laboratories in Brazil.

While funding bodies in Brazil have carefully considered future employment for skilled scientists, the 2011 IYoC provides a timely opportunity to speculate on prospects for chemical sciences in particular. Chemistry provides outstanding education and training at graduate and undergraduate levels and many chemists achieve successful careers in such diverse fields as finance and politics, for example. However, what are the prospects for the majority who wish to pursue science as a career? Academic positions are finite, while the industrial R&D base in Brazil may not have capacity to employ chemists on the scale envisaged. I will focus on prospects for chemists within the biomedical environment where they can play pivotal roles in translating biological discoveries into innovative drugs that meet the medical needs of the 21st Century.

The UK has a positive balance of payments of some \$7bn/year with respect to pharmaceutical imports/exports whereas corresponding figures for Brazil show a significant deficit that is growing. Generic capacity is some way below China or India, while basic pharmaceutical R&D has not enjoyed the same level of investment as other countries. However, the external environment is changing rapidly with major Pharma companies closing research sites and slashing R&D budgets. For example, at the time of merger, the combined annual research spending for Pfizer and Wyeth was over \$11bn, but future investment will shrink to \$6-7bn/year. While the economic and personal consequences of downsizing are obvious, few opinion leaders seem to have realised that the flow of new drugs will slow to a trickle that will not meet medical needs over the next decades. A radical new paradigm for drug discovery

and development is urgently required that recognises the risks and time scales involved, but also the need for a sustained return on investment.

Brazil has a unique opportunity to drive such an exciting initiative given strong commitment to the chemical excellence that translates new biology into much needed medicines. Novel small molecules will be essential to delineate the relevance of complex biological pathways to human disease, since proper target validation will have a tremendous benefit on driving laboratory research to clinical success. For the foreseeable future, synthetic molecules will still provide the cost effective oral medicines that are the bedrock of healthcare systems, despite the clinical and commercial success of some biological therapies. Chemistry space must also be significantly expanded to access the numerous disease targets that are beyond conventional drug templates. It is sobering to realise that the human genome comprises some 23,000 genes but only 266 have been modulated by current drugs and a wealth of biological targets await innovative chemistry intervention.

Drug discovery is most effectively practised when top quality scientists from key disciplines such as biology, chemistry and metabolism are integrated into multidisciplinary teams with common objectives and a hunger for new medicines. Of course, some components can be contracted out, but there is no substitute for co-localisation of core teams where informal scientific challenge and debate are naturally part of daily research routines. The lack of integration of biology and chemistry is well illustrated by the pioneering research of Silva and Ferreira in Riberao Preto on snake venoms which led to the identification of angiotensin converting enzyme (ACE), but US medicinal chemists translated their discovery into ACE inhibitors and A2 antagonists that achieved outstanding clinical and commercial success.²

One approach for Brazil would be to embed experienced industrial scientists within biomedical centres by establishing new chairs of medicinal chemistry with supportive infra-structure to facilitate translation of basic biology into new medicines. This could provide a step towards creating a network of Therapeutic Centres of Excellence where multidisciplinary teams work together on diseases of high medical need, and where education and training of future drug discoverers can be delivered. The value of experienced pharmaceutical scientists should not be underestimated and recent downsizing of UK Pharma may provide a unique opportunity for medicinal chemists

with proven track records to contribute to the development of world class drug discovery capability in Brazil. *Ciências sem Fronteiras* program also offers pathways for students to train abroad and for external scientists to seed relevant research projects in Brazil. The successful 70s CNPq-NAS program could provide an additional model involving experienced scientists from the UK and other countries. In addition to an outstanding record for pharmaceutical innovation, the UK scientific community includes world class centres such as the Structural Genomics Consortium, Cambridge Crystallographic Data Base and the European Laboratory for Bioinformatics as well as numerous academic groups with relevant synthesis and drug discovery expertise.

Consideration of therapeutic areas for focus is a complex issue, but neglected diseases often come to mind. However, traditional scourges such as Chagas disease and schistosomiasis will surely retreat as hygiene and social conditions continue to improve, while malaria is relatively well served through significant investment by the Gates Foundation in the Medicines for Malaria Venture.³ TB is also receiving due attention, but progress has been limited by a paucity of targets and the difficulty for drug molecules to penetrate the mycobacterium. On the other hand, the three leading causes of death across the world are still cardiovascular, cerebrovascular and chronic obstructive pulmonary diseases, while obesity and diabetes are reaching epidemic proportions. However, Pharma is turning away from some of these serious conditions even though cost effective new drugs are urgently required, while ageing populations will make additional demands for proper treatment for Alzheimer's and Parkinson's diseases and other neurological disorders. Innovative drugs that address such high priority medical needs will bring significant personal, economic and social benefits.

Drug discovery and development pose significant challenges, but the demise of traditional Pharma demands a radical new paradigm if we are to improve life expectancy for our most vulnerable communities and to enhance quality of life all round. This editorial offers a personal perspective on the current situation and future options and suggests that synergy between Brazil's ambitions and UK academic and industrial experience may offer a unique, and mutually beneficial, way forward.

Simon F. Campbell, Kingsdown, UK
Former Head of WW Discovery, Pfizer;
President of the Royal Society of
Chemistry 2004-2006
<campbellsimon@bopenworld.com>

References

1. The "*Ciência sem Fronteiras*" program is an initiative of the Brazilian government sponsored by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq). It is an agency linked to the Ministry of Science and Technology (MCT), dedicated to the promotion of scientific and technological research and to the formation of human resources for research in the country. Available at: <http://www.cienciasemfronteiras.cnpq.br/web/guest/opograma> .
2. Ferreira, S. H.; Rocha e Silva, M.; *Experientia* **1965**, *21*, 347. DOI: 10.1007/BF02144709. <http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/5870517>. With the permission of author Ferreira, S. H., the original article "Potentiation of bradykinin and eledoisin by BPF (bradykinin potentiating factor) from *Bothrops jararaca* venom (PMID:5870517)" is available under request.
3. The Medicines for Malaria Venture - MMV, a not-for-profit public-private partnership, was established as a foundation in Switzerland in 1999. Available at: <http://www.mmv.org/> .