

Ingrés d'Acadèmics corresponents

LA INVESTIGACIÓ FARMACÈUTICA I LES NOVES TECNOLOGIES

Antoni Esteve i Cruella

Acadèmic corresponent

1. INTRODUCCIÓ

Com a descendent d'una nissaga de professionals dedicats en cor i ànima a la recerca farmacèutica, era lògic que en un acte tant emotiu per mi com el que se celebra avui, prenguéssim l'elecció de fer una revisió i reflexió entorn el món dels medicaments. I, en concret, em va semblar que podria resultar interessant presentar una visió particular del que la introducció de les noves tecnologies ha suposat dins del, ja de per sí complex, camp de la recerca de nous medicaments. Seria certament innecessari insistir en les aportacions que suposaren i suposen els medicaments en la prevenció, alleujament i el guariment de malalties i la seva conseqüent traducció en vides humanes. Fins fa relativament poc, únicament hom disposava de determinats tractaments com plantes i derivats, productes extrets d'animals i substàncies minerals, els quals s'empraven per tradició i, tret d'algunes excepcions, amb limitats fonaments científics.

Gairebé tothom està d'acord en que la recerca de nous medicaments, com a activitat científica plena comença amb la integració de dues disciplines: la química i la farmacologia. La química proporciona productes amb diversitat estructural i nivells de complexitat poc imaginables dècades abans, i la farmacologia aporta els instruments per l'avaluació de l'activitat biològica d'aquestes productes.

Com a punt de partida de la generació dels nous fàrmacs, s'accepta l'aportació de Paul Ehrlich i la seva teoria de les "bales màgiques". Aquesta es basava en intentar cercar nous principis químics amb acció selectiva sobre els agents causants de la infecció sense afectar els teixits de l'hoste. Amb aquesta idea, i després d'estudiar gran nombre d'estructures químiques modificades, l'any 1909 Ehrlich va sintetitzar el Salvarsan®, un derivat arsenical que va ésser emprat pel tractament de la sífilis. Tot i la seva toxicitat, constituí la primera mostra d'un tipus de recerca racional de fàrmacs. Aquest fet, portaria ràpidament el descobriment de la penicil·lina, d'altres antibiòtics i medicaments que constituïrien l'esclat de la terapèutica farmacològica de mitjans del segle XX.

Des d'aquells anys, la recerca de medicaments no s'ha aturat, ha anat avançant per adaptar-se al progrés, al nous condicionals ètics i metodològics i ha aconseguit aportar nous compostos a l'arsenal terapèutic a disponibilitat dels professionals sanitaris. Es ben certa la complexitat de la recerca de medicaments on, com veurem més endavant, intervenen gran quantitat de factors i on probablement cal quelcom més que les tres "g" que suggeria el mateix Ehrlich: *Geduld*, *Geld*, *Glück*, és a dir, paciència, diners i sort.

2. LA RECERCA DE MEDICAMENTS EN UN CONTEXT DIFÍCIL

Algunes empreses químiques creades a finals del segle XIX van especialitzar-se poc a poc en la producció específica de medicaments esdevenint veritables companyies farmacèutiques. La seva aportació en terapèutica ha estat el resultat d'elevades inversions en la recerca i el descobriment (R+D) de nous medicaments. Actualment, i a nivell mundial, la inversió en R+D de medicaments es aproximadament de 40 mil milions d'euros. Als EEUU, aquesta inversió en R+D suposa un 17,7% del total de vendes, percentatge que supera de llarg la inversió en recerca d'altres sectors empresarials. A Europa, segons dades del 2004, la inversió en R+D total ha estat per sobre dels 20 mil milions d'euros, el que suposaria una mitjana de 1,9% del PIB. Són dades que queden lluny del 3% d'EE.UU o Japó, motiu pel qual la Unió Europea s'ha plantejat com a objectiu aconseguir arribar al 3% l'any 2010, on dues terceres parts de la inversió hauria de provenir del sector privat.

Pel que fa a Espanya, el 2002 la inversió en R+D de les farmacèutiques era del 11,4% de les vendes, superant també les inversions de la resta de sectors com el de l'automòbil - amb 10,4% d'inversió en R+D-, l'aerospacial - amb 5,0% - i el de les telecomunicacions - amb el 4,3%

Durant força temps, les inversions en recerca han donat el seu fruit amb un nombre molt important de medicaments. Tanmateix, la

situació dels darrers 10 anys ha canviat de manera substancial, de manera que la despesa global en R+D, tot i incrementar-se en un 75%, no ha pogut aturar la caiguda progressiva del nombre de productes comercialitzats. El contrast entre increment d'inversió i caiguda de comercialitzacions ha creat un dèficit productiu i innovador manifest i alhora preocupant. Addicionalment, aquest important esforç en inversió tampoc ha aconseguit escurçar el temps necessari per a desenvolupar un nou medicament, xifrat entre 13 i 15 anys, que es manté pràcticament estable, o fins i tot s'ha incrementat lleugerament, des de 1990.

Un punt que ha estat sovint motiu de discussió és la quantificació de la despesa en recerca per aconseguir comercialitzar cada nou fàrmac. Es parla de 600 milions d'euros - 800 milions de dòlars - com a quantitat sostre que, més o menys precisa, reflecteix de nou l'esforç econòmic i el risc que implica la recerca per a les companyies farmacèutiques.

3. NECESSITAT D'UN CANVI D'ESTRATÈGIES

Però amb les xifres no n'hi ha prou. A més de les importants inversions, cal tenir en compte que el procés de R+D dels nous fàrmacs requereix un robust fonament científic i la participació multidisciplinària d'especialistes i institucions. D'altra banda, és un procés llarg, amb molta competència, sota una estreta regulació i amb àrees terapèutiques d'elevada complexitat com són l'oncologia, la virologia i la neurologia, per exemple. Amb tot, les empreses han anat adquirint diferents estratègies i s'han hagut d'adaptar a tots aquests canvis amb nous models de negocis i noves formes de fer recerca.

3.1 Nous models empresarials

És evident, en primer lloc, que ja s'ha produït un canvi en els models de negoci. La genòmica, la proteòmica i el desenvolupament de la biotecnologia en general, han obert la possibilitat de fer recerca en noves dianes terapèutiques, sobre les que més endavant tornarem a insistir. Han aparegut moltes empreses petites, *spin-off* o *start-up*, que desenvolupen aquestes tècniques i a les que les companyies farmacèutiques clàssiques han hagut de recórrer per al desenvolupament de nous productes.

Cal defensar aquí el paper d'empreses farmacèutiques més petites, com és el cas de les catalanes, que han apostat per seguir invertint en aquest arriscat camp de la recerca de medicaments adaptant-se a les estratègies fonamentades en les noves tecnologies. Els seus productes podran desenvolupar-se en col·laboració amb altres grans empreses i, d'altra banda, tindran l'opció de cercar mercats més petits aportant tractaments per malalties que fins ara havien quedat en segon terme.

3.2 Evolució de les estratègies de recerca

Amb el pas dels anys, la manera en que s'han investigat els medicaments ha canviat de forma substancial. Al segle XIX es potencïa

l'obtenció de substàncies actives a partir de vegetals, després de l'aïllament de la morfina al 1805 per part de Sertürner. No seria, però, fins a finals del segle XIX quan s'inicià realment la cerca de nous compostos per modificació de les estructures químiques. Fou el cas de l'àcid acetilsalicílic o del paracetamol. Es tractava, però, d'una recerca que encara quedava lluny de l'estudi racional estructura-activitat. Els primers canvis d'estratègia s'apuntarien amb els ja esmentats arsenicals i les sulfamides. Poc a poc, va anar-se introduint una recerca raonada a partir dels coneixements fisiopatològics del moment. El cribratge es feia, però, en òrgans aïllats o en animals i es perseguia demostrar un efecte terapèutic més que un mecanisme d'acció. El pas següent l'aportarien els estudis de James Black, a meitat del segle XX, amb el descobriment del propranolol i la cimetidina. Gran nombre de productes van seguir aquest model, en el qual a partir d'una hipòtesi fisiopatològica, es cercaven estructures químiques que es modificaven atenent llur efecte i toxicitat, fins al descobriment de nous fàrmacs. Es basaven sobretot en el cribratge *in vitro* partint d'hipòtesis que responia principalment a un mecanisme d'acció. Aquí hi van jugar un paper important les tècniques de fixació als receptors, introduïdes els anys seixanta.

Aquestes estratègies de recerca, que avui dia podríem denominar clàssiques, encara són aplicables a l'actualitat. Les companyies farmacèutiques les han emprat durant anys i les han perfeccionat amb el temps. Els nous medicaments partien de sèries d'estructures químiques, a vegades fruit d'una síntesi exagerada i a cegues de compostos, i orientades a una diana. Aquests compostos eren després sotmesos a una bateria d'estudis i d'avaluacions farmacològiques sobre eficàcia, farmacocinètica, metabolisme i seguretat *in vivo* i *in vitro*, acompanyats de les corresponents proves de toxicitat. A partir d'aquí, els compostos que havien arribat amb èxit podien ser analitzats a nivell clínic. Es tractava d'un plantejament tradicional a partir del qual les grans multinacionals pretenien trobar el fàrmac *blockbuster*, és a dir, aquell medicament que per les seves característiques d'eficàcia i seguretat disposarà d'un ampli ús terapèutic el que, per tant, condicionarà un gran impacte comercial.

Però tot i tractar-se d'una estratègia que ha aportat molts medicaments durant la segona meitat del segle XX, poc a poc ha demostrat les seves limitacions. Molts productes candidats a nous medicaments es perdien en aquest llarg camí. Les raons dels fracassos podien ser molt diverses: ineficàcia farmacològica o terapèutica, problemes farmacocinètics o de metabolisme, aparició de toxicitat preclínica o reaccions adverses en fases clíniques, o bé altres problemes de caire molt divers.

Des del punt de vista econòmic, inversions cada cop més elevades amb tal volum de fracassos han accentuat la baixa productivitat d'aquesta estratègia de recerca. L'anàlisi d'aquestes fallides durant les diferents fases de la R+D dels nous medicaments, demostrava que el risc més gran d'haver d'abandonar la recerca d'un nou

producte es produïa en el desenvolupament clínic. A més, cal afegir que precisament aquestes fases clíniques són les que impliquen les inversions més importants i les que proporcionalment han incrementat més les seves despeses en la dècada dels noranta. Per tant, es va pensar que les noves estratègies en la R+D de medicaments haurien d'orientar-se a invertir en les fases inicials, amb la finalitat de millorar la productivitat clínica i reduir el nombre de fracassos. I és precisament aquest l'objectiu de l'actual orientació de la recerca basada en les noves tecnologies.

3.3 Estratègies modernes de recerca

Les estratègies denominades modernes en la recerca de nous medicaments s'inicien, aproximadament, a partir dels anys vuitanta. Han sorgit gràcies a l'aparició de noves disciplines i tecnologies, com la biologia molecular, les tècniques de clonatge, la química combinatòria i l'automatització dels bioassaigs, entre d'altres, que més endavant es detallen. Aquesta nova estratègia de R+D podria denominar-se d'una forma genèrica "la recerca integral dirigida". Quin és el nou plantejament de la recerca de medicaments? Bàsicament es tracta de potenciar les fases de descobriment, és a dir obtenir productes químics o biotecnològics per a unes dianes específiques i seleccionar els millors candidats que passaran posteriorment a les fases de desenvolupament clínic. En principi, com més esforços s'esmercin i més cura es tingui en les fases preclíniques, més possibilitat d'èxit s'obtindrà en les costoses fases clíniques.

4. EL NOU PARADIGMA DE DESCOBRIMENT DE MEDICAMENTS

El desenvolupament de la biologia molecular, en el qual cal esmentar el paper clau de la tècnica de la PCR (*Polymerase Chain Reaction*), ha fet que avui dia el descobriment de noves substàncies actives no sigui sols producte de la imaginació i enginy dels químics sinó el resultat d'un diàleg fructífer entre químics i biòlegs.

Quan el desenvolupament de la bioquímica va incidir en el pensament farmacològic, el resultat va ser la identificació d'enzims i receptors com a dianes farmacològiques. Així, un estudi fet a finals del segle passat indicava que al voltant del 45% de les dianes terapèutiques considerades d'interès eren receptors associats a proteïnes G i al voltant del 28% eren enzims. Ambdues estructures són a la fi proteïnes, però en total no cobrien més que unes 500 dianes. És interessant ressaltar que el genoma humà conté entre 12.000 i 14.000 gens que codifiquen la síntesi de proteïnes. És obvi, doncs, que queda molt per descobrir i en aquesta tasca es clau el paper de les noves tecnologies.

El desenvolupament de les ciències genòmiques, la seqüenciació ràpida del DNA, la invenció dels anticossos monoclonals, els assaigs a nivell cel·lular, la química combinatòria, el cribratge d'alt rendiment, la robòtica i la informàtica són avui eines claus per a les empreses

amb vocació decidida de descobriment de nous i innovadors medicaments. Algunes d'aquestes tecnologies han evolucionat en paral·lel, però convé potser considerar-les una per una independentment de quines foren primer i quines es desenvoluparen més tard.

4.1 Química combinatòria

Avui, molts grups de recerca basen el seu esforç químic en la combinació de síntesi orgànica en suport sòlid, la qual, amb l'ajut de la robòtica i l'automatització, permet que un sol químic sintetitzi milers de molècules diferents en una sola setmana. Es generen així quantitats massives de noves molècules, amb distints graus de diversitat, a les quals anomenem «biblioteques». Òbviament, la producció massiva de nous compostos ha obligat al desenvolupament de noves eines de cribratge, ja que seria del tot impossible comprovar l'activitat d'aquests productes amb els mètodes tradicionals d'estudi en animals o en preparacions d'òrgan aïllat. La més important d'aquestes noves eines és el cribratge d'alt rendiment o *High Throughput screening* (HTS).

4.2 Cribratge d'alt rendiment

El cribratge de l'activitat dels productes sintetitzats per química combinatòria o procedents d'altres fonts inclou les tecnologies de la miniaturització robòtica, la informàtica i els detectors d'alta sensibilitat.

Un element clau en el cribratge d'alt rendiment és la disposició dels reactius en plaques a les que un braç robòtic afegeix els distints productes als "pous" que conté cada placa. Els robots del cribratge d'alt rendiment són sovint capaços de preparar i analitzar moltes plaques en un mateix procés, de tal manera que no és infreqüent que es puguin avaluar fins a 100.000 productes en un sol dia i hi ha equips en els quals s'arriben a cribar diàriament 300.000 productes o més.

Els productes avaluats en el cribratge d'alt rendiment poden ser inhibidors d'enzims, competidors per a la fixació d'un agonista fisiològic al seu receptor o be agonistes o antagonistes de processos intracel·lulars entre d'altres. Quan es detecta activitat en un producte avaluat, es parla d'un "encert" o, més sovint, emprant la terminologia anglosaxona, d'un *hit*. Es calcula que s'obté un *hit* per cada 1.000 productes cribats. Aquests *hits* són sotmesos a més proves, com per exemple una avaluació de la seva potència a diferents concentracions, i quan un producte ofereix resultats que es consideren d'interès hom parla d'un cap de sèrie o *lead*. Molt sovint la identificació de *leads* porta a la síntesi d'estructures relacionades, amb la intenció de perfilar-ne tant l'activitat com la potencia o l'especificitat.

4.3 Cribratge virtual d'alt rendiment

Els avenços de la biologia molecular i, en especial, la introducció de la espectroscòpia per ressonància magnètica nuclear, la

crystal·lització robotitzada, la cristal·lografia de raigs X i els avenços de la informàtica, han permès que la identificació de l'estructura de les proteïnes sigui extraordinàriament més factible que fa tan sols pocs anys. Donat que tant receptors com enzims, dianes extraordinàriament importants, són proteïnes, la determinació de l'estructura tridimensional d'aquestes dianes ha permès que en molts casos hom pugui fer un cribratge *in silico*. Ordinadors potents que tenen recollida l'estructura tridimensional d'una diana proteica poden comprovar automàticament quin grau d'acoblament hi tenen productes que no necessàriament hagin estat sintetitzats i és interessant fer notar que aquest aproximació resulta important, i continua sent-ho, en el cas de productes actius contra el virus de la SIDA.

5. LES TECNOLOGIES DE LA BIOLOGIA MOLECULAR APLICADES AL DESCOBRIMENT DE NOUS MEDICAMENTS

El progrés de la biologia cel·lular i molecular ha portat al desenvolupament de tecnologies que lògicament han trobat aplicació en el terreny del descobriment i desenvolupament de nous medicaments. Algunes han servit per a millorar els sistemes de cribratge o d'estudi de productes potencialment actius, però d'altres han portat a la identificació de noves dianes terapèutiques o han permès, fins hi tot, produir substàncies que difícilment es poden aconseguir amb les tecnologies tradicionals.

5.1 Elucidació dels sistemes de transducció de senyals

Des de fa molts anys es coneix que multitud de fàrmacs exerceixen els seus efectes terapèutics per la seva interacció amb receptors situats en la superfície de les cèl·lules. Tanmateix, és relativament recent l'elucidació dels senyals que es generen a l'interior de la cèl·lula com a resultat d'aquest acoblament entre fàrmac i receptor. Alhora, els estudis centrats en els mecanismes que governen el desenvolupament de les neoplàsies han portat a identificar multitud d'aquests senyals i, en última instància, al desenvolupament de nous medicaments que actuen precisament en aquests sistemes de transducció de senyals.

5.2 Cribratge de productes actius a nivell cel·lular

Durant molt de temps la recerca d'activitat *in vitro* es feia mitjançant banys d'òrgan aïllat o bé en preparacions bioquímiques. Es obvi que un homogenitzat d'un teixit pot contenir l'enzim que hom considera diana, però també és del tot clar que al voltant hi ha molts altres productes que poden produir interferències i, en última instància, la diana no es troba en les condicions que li són pròpies, sigui a la superfície o al interior de la cèl·lula. Les tècniques de cultiu cel·lular han permès que avui molts d'aquests assaigs es facin en sistemes cel·lulars i això ha trobat plena aplicació en el cas del càncer en la confirmació de possibles activitats detectades en cribratges menys elaborats com en la identificació de productes potencialment actius.

Així, el panel de 60 línies cel·lulars de tumors humans del *National Institute of Cancer* dels Estats Units ha estat ja adaptat per a oferir informació sobre el mecanisme d'acció o dianes moleculars de nous productes. Aquests assaigs a nivell cel·lular s'empren també en l'estudi de les possibilitats d'absorció gastrointestinal o de la capacitat de penetració intracel·lular de nous productes reconeguts com actius.

5.3 Paper de la genòmica i la proteòmica en la identificació de noves dianes terapèutiques

Tot i que són moltes les dades que hom podria esmentar referents al desenvolupament de la genòmica, es evident que l'any 2003 destaca per damunt de totes, ja que fou aleshores quan s'aconseguí la seqüenciació del genoma humà.

En els propers anys, la identificació de les proteïnes codificades per aquest gens i la determinació de les propietats i estructura tridimensional d'aquestes proteïnes, el que es coneix com a *proteòmics*, jugarà un paper clau en el descobriment de nous productes actius. També, en aquest cas, la iniciativa dels *National Institutes of Health* dels Estats Units de crear bases de dades específiques i d'afavorir l'enllaç entre centres especialitzats pot aportar beneficis incalculables.

Directament relacionat amb aquests avenços caldria destacar el paper de la farmacogenòmica i la possibilitat de perfilar el que s'ha anomenat com a medicina "individualitzada" o "personalitzada". La identificació de polimorfismes genètics en les diverses dianes dels principis actius va propiciar el creixement inicial de la farmacogenètica i va conduir a importants avenços en la pràctica clínica. La farmacogenòmica podria permetre arribar més enllà, contribuint a esbrinar l'origen genètic de les diferències individuals i millorar la recerca de nous fàrmacs que fonamentessin la seva eficàcia o menor toxicitat, segons la constitució genètica de cada pacient.

5.4 Noves tecnologies de cribratge fruits del progrés de la biologia molecular

Les tècniques de la moderna biologia molecular i cel·lular han incidit de manera notable en la identificació de nous productes actius i en l'esclarament del seu destí a l'organisme. Avui és possible adquirir amb tota facilitat receptors coneguts com a dianes terapèutiques per emprar-los en estudis d'afinitat dels nous productes. A més a més, per tal d'afavorir comparacions entre espècies, hom pot adquirir tant receptors humans produïts per recombinació genètica com receptors, també recombinants, de distintes espècies animals. Alhora, l'expressió d'aquests receptors clonats en sistemes cel·lulars ha permès posar a punt mètodes ràpids d'identificació d'agonistes i d'antagonistes.

Un element de primera importància en el fracàs d'alguns productes que semblaven extraordinàriament prometedors en animals ho és el fet de que les vies metabòliques no són sempre les mateixes en totes les espècies. El que semblava un bon producte pot

desaparèixer ràpidament de l'organisme al ser metabolitzat o pot acumular-se en excés en no ser-ho, de la mateixa manera que una via metabòlica particular pot originar derivats tòxics. Les noves tecnologies han posat a l'abast dels investigadors preparacions dels enzims involucrats en aquests processos de metabolisme. Així, els estudis de la biotransformació de nous medicaments, que per donar resultats del tot fiables havien d'esperar abans la tardana fase d'estudis en humans, ocupen avui dia un lloc primerenc en el procés de recerca de nous medicaments.

5.5 La recombinació genètica com a eina per obtenir nous medicaments

Les limitacions a la utilització de proteïnes humanes en el tractament de malalties van canviar totalment amb el desenvolupament de la tecnologia de la recombinació de DNA. La possibilitat d'inserir els gens que codifiquen la síntesi de determinades proteïnes en cèl·lules que es puguin cultivar, ja sigui l'*Escherichia coli*, un llevat o fibroblastes humans, ha permès la producció industrial d'hormones i citoquines com ho són la insulina humana, l'hormona de la creixença, el factor VIII, l'eritropoietina, els factors estimulants dels granulòcits, vacunes i tants altres productes d'importància clau en la terapèutica actual.

5.6 La tecnologia dels anticossos monoclonals

L'any 1975 es va descriure una tecnologia que havia de revolucionar la producció d'anticossos. Fins aleshores l'obtenció d'anticossos es feia immunitzant un animal i extraient-li sang a partir de la qual s'obtenia un sèrum que calia purificar. En essència, la tecnologia descrita per Köhler i Milstein, que els va valer el Premi Nobel anys més tard, es basa en la fusió de cèl·lules B de la melsa o de ganglis limfàtics d'un animal immunitzat amb cèl·lules de mieloma, capaces de créixer indefinidament en cultiu i de produir anticossos. Aquest anticossos, derivats d'un sol tipus de cèl·lula immune, són idèntics i se'ls denomina monoclonals.

De fet, hom podria qualificar els anticossos monoclonals d'eines de destrucció selectiva, ja que són capaços d'eliminar agents aliens o naturals de l'organisme com a instrument terapèutic. Alhora, els anticossos monoclonals poden ser també útils com a marcadors, detectant per exemple una proteïna en una membrana o, mitjançant immunofluorescència, una substància en una cèl·lula. A més a més, poden ser emprats en la purificació de substàncies mitjançant tècniques de immunoprecipitació i cromatografia d'afinitat.

Quan els avenços de la tecnologia han permès "humanitzar" aquests anticossos monoclonals, aquest tipus de productes han irromput de manera revolucionària en el tractament del càncer i de processos inflamatoris greus, entre d'altres patologies.

5.7 La tecnologia dels anticossos monoclonals marcats

La selectivitat dels anticossos monoclonals ha portat a explorar les seves possibilitats com a vectors i així les modernes tecnologies

han permès d'obtenir anticossos monoclonals "carregats" amb partícules radioactives o de toxines pel tractament de processos neoplàssics. Aquesta és una tecnologia que es troba només en els seus inicis i de la qual, mitjançant la utilització de quimioteràpics o d'agents dirigits contra els factors de creixement com a "càrrega activa" d'un anticòs monoclonal, s'esperen importants avenços terapèutics en un futur pròxim.

6. EL FUTUR

Tal com s'ha exposat, les noves tecnologies han revolucionat el procés de descobriment de nous medicaments. Cada avenç ha portat a la facilitació de la identificació de substàncies actives i de l'esclariment de les seves propietats i, alhora, ha incrementat exponencialment el nombre de dades generades. De fet, cap d'aquestes tecnologies hauria pogut realitzar-se plenament sense l'aportació clau de la informàtica. És el que en diuen *data mining*, és a dir, el procés d'anàlisi de relacions i patrons de relacions entre els milions de dades disponibles, és un instrument de primera utilitat per a fer prediccions acurades que puguin ser d'ajut en la totalitat de l'esforç de descobriment de noves substàncies actives. Encara que no s'han pogut comentar totes en detall, hi ha altres tecnologies que han aportat o aportaran quelcom a la recerca de nous fàrmacs, com pot ser el camp dels biosensors o la nanotecnologia. També cal esmentar noves aplicacions tecnològiques d'aplicabilitat en la recerca clínica: seria el cas dels biomarcadors, que poden incrementar l'eficàcia de l'avaluació dels nous medicaments en els propis malalts, o de les tecnologies de la imatge per visualitzar en temps real els processos interns de les malalties que són modificables farmacològicament.

No ha d'estranyar doncs, que el que ha estat una constant en els progressos que s'han fet fins ara, la col·laboració entre distintes tecnologies, sigui també la clau dels avenços d'un futur. La complexitat i complementarietat d'aquestes tecnologies, han fet i faran que les aliances entre equips especialitzats siguin una constant i que el que s'ha denominat despectivament com a procés d'industrialització del descobriment de nous fàrmacs, continuï sent un assemblatge sinèrgic de tecnologies, habilitats i experiència que hauran d'enriquir fins a límits insospitats l'arsenal terapèutic d'un pròxim futur.

7. REFERÈNCIES BIBIOGRÀFIQUES

- A revolution in R&D. The impact of genomics. The Boston Consulting Group. 2001;1-15.
 La industria farmacèutica en cifras (2004). Madrid: Farmaindustria; 2004.
 Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Pharmaceutical Industry Profile 2006. Washington, DC: PhRMA; 2006.
 Balis FM. Evolution of anticancer drug discovery and the role of cell-based screening. J Natl Cancer Inst. 2002;944:78-9.
 Beeley N, Berger A. A revolution in drug discovery. Combinatorial chemistry still needs logic to drive science forward. Br Med J. 2000;321:581-2.
 Betz UA. How many genomics targets can a portfolio afford? Drug Discov Today. 2005;10:1057-63.

- Billings PR, Carlson RJ, Carlson J, Cain M, Wilson C, Shorett P et al. Ready for genomic medicine? Perspectives of health care decision makers. *Arch Int Med*. 2005;165:1917-9.
- Burbaum J, Tobal G. Proteomics in drug discovery. *Curr Opin Chem Biol*. 2002;6:427-33.
- Carney S. How can we avoid the productivity gap? *Drug Discov Today*. 2005;10:1011-3.
- Dahl SG, Sylte I. From genomics to drug targets. *J Psychopharmacol*. 2006;20:95-9.
- DeGregorio T. Burgeoning prospects for monoclonal antibodies. *Spectrum Life Sci*. 2000;3:16.
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG, Lasagna L. Research and development costs for new drugs by therapeutic category. A study of the US pharmaceutical industry. *Pharmacoeconomics*. 1995;7:152-69.
- DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*. 2003;22:151-85.
- Drews J, Ryser S. The role of innovation in drug development. *Nat Biotechnol*. 1997;15:1318-9.
- Drews J. Strategic choices facing the pharmaceutical industry: A case for innovation. *Drug Discov Today*. 1997;2:72-8.
- Drews J. Biotechnology's metamorphosis into a drug discovery industry. *Nat Biotechnol*. 1998;16 Suppl:22-4.
- Drews J. Research & development. Basic science and pharmaceutical innovation. *Nat Biotechnol*. 1999;17:406.
- Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science*. 2000;287:1960-4.
- Drews J. Case histories, magic bullets and the state of drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:635-40.
- Etkin A. Drugs and therapeutics in the age of the genome. *JAMA*. 2000;284:2786-7.
- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics - drug disposition, drug targets and side effects. *New Engl J Med*. 2003;348:538-49.
- Farr-Jones S. Delivery technologies for therapeutic proteins. *Spectrum Life Sci*. 2000;14:6.
- Gibbs JB. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science*. 2000;287:1969-73.
- Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine - a primer. *New Engl J Med*. 2002;347:1512-20.
- Guttmacher AE, Collins FS. Realizing the promise of genomics in biomedical research. *JAMA*. 2005;294:1399-402.
- Harman RJ. The drug development process - 1. Introduction, Overview. *Pharmaceut J*. 1999;262:2-5.
- Health G, Colburn WA. An evolution of drug development and clinical pharmacology during the 20th century. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:918-29.
- Jupp RA, Palmer AM, Greengrass PM. Functional genomics. *Society Med Research*. 2000;2:5.
- Kalow W. Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and pharmacobiology. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:1-4.
- Klevenz H. *Industrial Pharmaceutical Biotechnology*. Weinheim (Germany): Wiley-VCH; 2002.
- Lloyd A. Modifying the drug discovery/drug development paradigm. *Drug Discov Today*. 1997;2:397-8.
- Moynihan R. Drug spending in North America rose by 11% in 2003. *Br Med J*. 2004;328:727.
- Neft RE, Farr S. The role of toxicogenomics in drug discovery. *Drug Discov World Fall*. 2000;33:4.
- Razi ES. Evolving business models in biotechnology. *Spectrum Pharmaceut Indust Dynamics*. 2000;9:11.
- Reichert JM. Monoclonal antibodies in the clinic. *Nat Biotechnol*. 2001;19:819-22.
- Rhodes SJ, Smith RC. Using the power of developmental biology for drug discovery. *Drug Discov Today*. 1998;3:361-9.
- Rosamond J, Allsop A. Harnessing the power of the genome in the search for new antibiotics. *Science*. 2000;287:1973-6.
- Sander C. Genomic medicine and the future of health care. *Science*. 2000;287:1977-8.
- Schmid EF, Smith DA. Discovery, innovation and the cyclical nature of the pharmaceutical business. *Drug Discov Today*. 2002;7:563-8.
- Schmid EF, Smith DA. Is pharmaceutical R&D just a game of chance or can strategy make a difference? *Drug Discov Today*. 2004;9:18-26.
- Schmid EF, Smith DA. Keynote review: Is declining innovation in the pharmaceutical industry a myth? *Drug Discov Today*. 2005;10:1031-9.
- Schmid EF, Smith DA. R&D technology investments: misguided and expensive or a better way to discover medicines? *Drug Discov Today*. 2006;11:775-84.
- Small RD, Edelstein HA. Data mining in the pharmaceutical industry. *Drug Discov World Fall*. 2001;39-48.
- Taylos D. Fewer new drugs from the pharmaceutical industry. *Br Med J*. 2004;326:408-9.
- Vogel HG. *Drug discovery and evaluation. Pharmacological arrays*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
- Whitebread S, Hamon D, Bojanik L. In vitro pharmacology profiling: an essential tool for successful drug development. *Drug Discov Today*. 2005;10:1421-33.