

# Alta produtividade

Instituto Butantan e Recepta  
produzem as primeiras  
linhagens de anticorpos  
monoclonais para  
tratamento de câncer

Há cerca de 20 anos o Instituto Butantan desenvolve estudos para a produção de anticorpos monoclonais e, em 2012, atingiu o mais alto grau de especialização neste tipo de molécula quando foi finalizada uma linhagem celular de alta produtividade e estabilidade que é candidata a combater vários tipos de câncer. Num projeto de parceria com a empresa paulistana Recepta, que recebeu financiamento da FAPESP e da Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), a equipe liderada pela professora Ana Maria Moro produziu o material biotecnológico com características escalonáveis pronto para entrar em uma linha de produção. A Recepta enviou o material para uma empresa na Holanda onde está sendo produzido o anticorpo que poderá se tornar um medicamento no futuro. Esse produto na forma de ampola será usado em testes clínicos que começam neste ano. Inicialmente serão testes de toxicidade, na fase 1 dos ensaios clínicos, depois o anticorpo monoclonal que leva o nome de RebmAb 200 será avaliado em relação aos efeitos terapêuticos. Somente após os resultados se apresentarem positivos é que a droga poderá ser liberada para a comercialização.

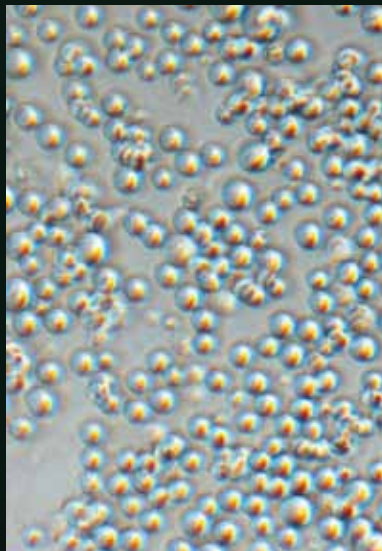
Os anticorpos monoclonais são um produto biotecnológico que ganha importância no tratamento de cânceres. Eles reconhecem e se ligam de forma seletiva a determinadas moléculas na superfície dos tumores, caracterizadas como antígenos. Com isso, podem agir diretamente na célula tumoral ou ativar o sistema imunológico dos pacientes que passa a combater os tumores. “No mundo já existem 30 medicamentos com anticorpos monoclonais aprovados para uso comercial. Desses, 13 são para cânceres e os restantes estão relacionados principalmente a doenças autoimunes e à rejeição em transplantes”, diz Ana.

Identificar anticorpos monoclonais e reproduzi-los é uma tarefa difícil, cara e demorada. No caso dos anticorpos da Recepta, tudo começou no Instituto Ludwig de Pesquisa contra o Câncer, de Nova York. Os pesquisadores injetaram células tumorais em ca-

mundongos e fizeram uma triagem para identificar e isolar os anticorpos produzidos pelos roedores. “Desenvolver anticorpos monoclonais diretamente de humanos é muito difícil no caso de câncer pela dificuldade em identificar e isolar células que possam reconhecer o tumor”, diz Ana.

A empresa brasileira obteve os direitos e firmou um acordo com o Ludwig para pesquisar, desenvolver, realizar testes clínicos e comercializar quatro anticorpos. Depois a Recepta procurou o Butantan e formou-se uma parceria para que os anticorpos pudessem ser desenvolvidos em formato humanizado que é a adaptação às características dos anticorpos do homem, além de serem clonados em grande escala laboratorial. A equipe de Ana Moro já havia realizado outros experimentos com anticorpos monoclonais, porém sem a alta produtividade e estabilidade necessárias para a fase de produção. Eles desenvolveram anticorpos monoclonais para controle de rejeição de transplantes com o Instituto do Coração (InCor) e com a Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

Por meio de financiamento próprio da empresa, de um projeto do Programa de Apoio à Pesquisa em Parceria para Inovação Tecnológica (Pite) da FAPESP e de um projeto da Finep, de parceria entre empresas e instituições de ciência e tecnologia, ambos coordenados por Ana Moro, o Laboratório de Biofármacos do Butantan, em 2007, foi remodelado e recebeu equipamentos adicionais no valor de R\$ 2,5 milhões. A partir daí seis pesquisado-



Microscopia de clones de células produtoras de anticorpo monoclonal humanizado

res do Butantan e mais cinco da Recepta passaram a trabalhar nos projetos. Eles tiveram a tarefa de transferir e expressar os genes com as sequências humanizadas do anticorpo para uma célula hospedeira. A partir dessa célula foram geradas centenas de clones. “Depois fizemos uma cuidadosa seleção desses clones analisando o crescimento das células, a produtividade e a capacidade de se ligarem a células tumorais *in vitro*”, explica Ana. No final foram escolhidos três que apresentaram potencial para tratamento de cânceres de ovário, rim e pulmão. A equipe agora finaliza as linhagens do RebmAb 100, que deve ser destinado ao tratamento de uma variedade de carcinoma epitelial (tecido que recobre certos órgãos do corpo humano), além de cânceres de mama e cólon.

“Com o RebmAb 200 fizemos um processo completo de geração de linhagens celulares em larga escala. Foi um trabalho pioneiro”, diz Mariana Lopes dos Santos, bióloga da Recepta, doutora em oncologia, que esteve na Austrália, na filial do Instituto Ludwig, onde recebeu treinamento para a realização de ensaios de caracterização dos anticorpos. “Acredito que teria sido muito difícil ter atingido esse resultado em outro lugar que não o Butantan, pela experiência acumulada em anticorpos monoclonais e processos de produção”, diz Mariana. Para José Fernando Perez, diretor-presidente da Recepta, professor aposentado da Universidade de São Paulo e ex-diretor científico da FAPESP, a parceria foi muito bem-sucedida. “Ela cumpriu de forma exemplar as finalidades do Pite. As atividades foram desenvolvidas em conjunto, com a geração de produtos e transferência de conhecimento tecnológico para a empresa.” Perez cita também o parecer de um dos assessores da FAPESP que, na avaliação do projeto, afirmou ser de importância estratégica para o país o domínio da tecnologia de geração de linhagens celulares de alta produtividade. ■ Marcos de Oliveira

## Projeto

Linhagens celulares de alta produtividade e estabilidade de anticorpos monoclonais humanizados para a terapia de câncer – nº 05/60816-8.

**Modalidade:** Programa de Apoio à Pesquisa em Parceria para Inovação Tecnológica (Pite).

**Coordenadora:** Ana Maria Moro – Instituto Butantan. **Investimento:** R\$ 377.708,00 e US\$ 810.616,85 (FAPESP) R\$ 1.793.198,00 (Recepta)

No Butantan:  
plataforma  
de clonagem  
de anticorpos  
monoclonais