



A construção de um medicamento

Anticorpos contra tumor de ovário desenvolvidos por instituições de pesquisa e empresa nacionais estão prontos para ser testados em humanos

Ricardo Zorzetto

Até o fim deste ano seis mulheres que passaram por cirurgia ou quimioterapia para combater o câncer de ovário no hospital da Universidade de Gotemburgo, na Suécia, devem receber um tratamento de reforço com um composto experimental desenvolvido por instituições de pesquisa e uma empresa brasileiras. Será a primeira vez que uma versão produzida especificamente para uso em seres humanos desse composto, um anticorpo monoclonal com alta afinidade por células de tumor de ovário, será utilizada em um teste clínico. O oncologista Ragnar Hultborn e sua equipe em Gotemburgo já obtiveram a aprovação das autoridades de saúde suecas para dar às pacientes doses baixas do anticorpo, ao qual irão adicionar um elemento químico radioativo. Com essa terapia de apoio, eles esperam eliminar as células tumorais que eventualmente possam ter escapado ao tratamento inicial ou que já haviam se espalhado antes mesmo de o problema ter sido diagnosticado.

Se funcionar, essa estratégia pode evitar o restabelecimento de células malignas nos ovários ou sua migração para outros órgãos. O câncer de ovário é cerca de 10 vezes menos frequente que o tumor de mama – o mais comum entre as mulheres e o segundo mais prevalente entre todos os cânceres –, mas

Mísseis autoguiados: representação artística de linfócito B, célula do sistema imune que produz anticorpos (moléculas em forma de Y)

Do tubo de ensaio à prateleira

As muitas etapas do desenvolvimento do anticorpo monoclonal humanizado candidato a combater tumores de ovário, rins e pulmões

INFECCÃO

Na década de 1980, cientistas do Instituto Ludwig injetam em camundongos células de quatro tipos de tumores humanos de ovário



RESPOSTA IMUNE

Como resposta, células do sistema imune dos roedores chamadas linfócitos B passam a produzir os anticorpos MX35. Eles identificam as células humanas e se ligam a elas, neutralizando-as

HUMANIZAÇÃO



O Instituto Ludwig repassa à equipe do Instituto Butantan e da Recepta informações, obtidas por modelagem computacional, de como humanizar os anticorpos. O grupo brasileiro desenha os genes e manda sintetizar na Alemanha

GERAÇÃO DE CLONES

Em São Paulo, os genes sintéticos são inseridos em células humanas que passam a produzir o anticorpo humanizado



Anticorpo murino



Anticorpo humanizado

O tumor de ovário é menos comum do que o de mama, mas mata proporcionalmente mais

mata proporcionalmente mais porque costuma ser identificado tardiamente. “Acreditamos que os cânceres em geral matam porque no momento do diagnóstico inicial já existem células tumorais espalhadas pelo corpo”, conta Hultborn em entrevista à *Pesquisa FAPESP* no fim de agosto. “Ao acoplar a um elemento radioativo a anticorpos específicos para um determinado tumor, nossa meta é encontrar e eliminar as células malignas onde quer que se encontrem.”

Em seu primeiro teste em seres humanos, esse anticorpo monoclonal, por ora conhecido como RebmAb200, deve funcionar prioritariamente como um meio de transporte. Será uma espécie de míssil microscópico autoguiado portando uma ogiva nuclear – nesse caso, o elemento químico astatínio – até as células a serem destruídas. Mas já se sabe que ele não age só assim. Experimentos com animais e com células humanas realizados no Brasil mostraram que esse anticorpo mata as células do tumor mesmo sem a carga radioativa. Ao se ligar às células do câncer, o anticorpo aciona linfócitos exterminadores, também cha-

mados de *natural killers*, células do sistema de defesa que lançam um banho de substâncias tóxicas sobre o tumor (*ver infográfico na página 20*). Segundo Maria Carolina Tuma, diretora de pesquisa e desenvolvimento da Recepta, responsável pela coordenação do projeto de desenvolvimento do RebmAb200, resultados preliminares, obti-

dos por pesquisadores da empresa em modelos animais, sugerem que essa atividade se traduza na redução da taxa de crescimento tumoral.

O ensaio clínico a ser conduzido agora em Göttingen é mais um passo importante no longo processo de aprovação de um composto candidato a se tornar um medicamento. Depois de uma longa bateria de testes com células e tecidos humanos e de experimentos com roedores feitos no Brasil e na Suécia, é nessa primeira fase clínica que se avalia se o anticorpo é seguro para ser administrado em seres humanos como agente terapêutico. Também é nesse estágio que os possíveis efeitos colaterais indesejados começam a ser identificados. São medidas necessárias antes que se avance para as etapas seguintes de avaliação, com mais pacientes, e, caso tudo dê certo, para ser colocado no mercado. Se os resultados forem bons, Hultborn planeja realizar já em 2015 ou 2016 um estudo maior, com cerca de 100 mulheres, para avaliar a eficácia do procedimento.

Independentemente dos resultados clínicos, há motivos para comemorar. O desenvolvimento

FABRICAÇÃO



Clones estáveis e altamente produtivos são enviados para a Holanda, onde é fabricado o primeiro lote do anticorpo para uso em seres humanos, o RebmAb200

do RebmAb200 permitiu à Recepta dominar, do início ao fim, um dos muitos estágios complexos e trabalhosos da produção de anticorpos monoclonais: a obtenção de linhagens de células capazes de produzir em grande quantidade e com o mesmo padrão de qualidade e estabilidade anticorpos para serem usados em seres humanos – os chamados anticorpos humanizados, que apresentam menor risco de provocar reações alérgicas. Esse resultado, descrito em 2013 em um artigo da revista científica *PLoS One*, foi laureado em agosto deste ano, na categoria inovação tecnológica, com o Prêmio Octavio Frias de Oliveira, promovido pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp) e pelo grupo Folha, que publica o jornal *Folha de S.Paulo* (ver página 42).

“Dominar a geração de uma linhagem celular estável e eficiente que produz anticorpos monoclonais representa a superação de um gargalo tecnológico para o país”, afirma o oncologista Roger Chammas, professor da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) e pesquisador do Icesp. Chammas e sua equipe participaram recentemente de uma das etapas de teste do RebmAb200. Usando outro material radiativo, o tecnécio 99, a bióloga Luciana Sousa Andrade analisou como o anticorpo se distribui pelo organismo depois de injetado na corrente sanguínea de roedores. “Observamos que ele se concentra nas células tumorais de ovário, mas não nas saudáveis”, conta a pesquisadora, à época integrante da equipe da Recepta.

Considerado por alguns oncologistas um candidato a medicamento para tratar alguns tumores de ovário e também casos específicos de câncer de pulmão, de rim e de mama, o RebmAb200 é uma molécula inovadora, não se tratando de biossimilar de outra droga já existente.

“O desenvolvimento dessa molécula inovadora é um passo emblemático no campo dos produtos biológicos no país”, diz o economista Carlos Gadelha, secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. O Brasil domina há tempos a tecnologia da produção de vacinas, mas ainda não conseguiu desenvolver um medicamento biológico (biofármaco) completamente inovador que chegasse ao estágio de ser comercializado. Segundo Gadelha, ampliar a capacidade de inovação tecnológica na produção de biofármacos e em toda a área da saúde é uma questão estratégica para o

país. “A saúde é uma das três ou quatro áreas que vão determinar se o Brasil vai ser um ator que detém conhecimento estratégico no cenário econômico global ou se exercerá um papel subordinado”, diz.

UMA LONGA JORNADA

O fato de o RebmAb200 ter chegado à fase de testes clínicos já pode ser considerado um caso bem-sucedido de desenvolvimento biotecnológico. É resultado de um modelo de parceria pouco comum no país entre o setor público e o privado. Seu desenvolvimento envolveu a interação de equipes de instituições públicas de pesquisa consagradas, como o Instituto Butantan e a USP, com a equipe de uma empresa privada de base tecnológica, a Recepta Biopharma. A empresa, como agregadora de competências internas e de centros acadêmicos de excelência, coordenou os esforços para chegar a esse resultado. A compra de equipamentos e o trabalho desses grupos também receberam financiamento de duas fontes: a pública, por meio da FAPESP (aproximadamente R\$ 3 milhões) e da Financiadora de Estudos e Projetos (R\$ 6,2 milhões), e a privada, com investimentos da própria Recepta (R\$ 5,8 milhões).

A longa jornada que levou à obtenção do anticorpo a ser testado na Suécia começou há quase 10 anos, quando o físico e engenheiro José Fernando

Perez, ex-diretor científico da FAPESP, após deixar o comando da Fundação criou a Recepta com dois investidores privados, com o objetivo de desenvolver biofármacos inovadores. À frente da empresa, Perez colocou em prática sua habilidade de atuar como articulador, identificando profissionais de grande capacidade técnica e criando parcerias.

Procurou a imunologista Ana Maria Moro, do Instituto Butantan, que trabalhava com anticorpos monoclonais e já havia produzido no instituto anticorpos murinos usados na clínica para reduzir o risco de rejeição aguda em transplantes renais. “Recebi um telefonema do Perez em fevereiro de 2005 pedindo para marcar uma reunião, se possível, para o mesmo dia”, lembra Ana Maria. “Em abril eu já estava em Nova York participando de reuniões no Ludwig.”

Ela ajudou Perez a analisar o portfólio de anticorpos murinos que já haviam sido obtidos pelo Instituto Ludwig para a Pesquisa sobre o Câncer (LICR). Com o biólogo Oswaldo Keith Okamoto e o oncologista Oren Smaletz, eles garimpavam qua-

“Ampliar a capacidade de inovação na produção de biofármacos é uma questão estratégica para o Brasil”, diz Carlos Gadelha

tro anticorpos que pareciam ter maior potencial de se tornarem medicamentos oncológicos, para os quais a Recepta obteve a licença exclusiva internacional para pesquisar, desenvolver, realizar testes clínicos e, caso se torne um medicamento, comercializar (ver Pesquisa FAPESP nº 137). Em 2009, Maria Carolina Tuma, trazendo experiência de anticorpos em empresa norte-americana, assumiu a liderança do projeto, coordenando a pesquisa multidisciplinar e multi-institucional, o que, segundo ela, foi um grande desafio.

Apesar de os anticorpos murinos existirem há bastante tempo, não é fácil conseguir a versão humanizada. Obtidos a partir da injeção de células de tumores humanos em camundongos, os anticorpos murinos em geral não podem ser aplicados em um paciente mais do que uma vez. Por serem estranhos ao organismo humano, há o risco de ativarem uma resposta imunológica severa, que, nos casos extremos, pode levar à morte. Os avanços técnicos e tecnológicos que possibilitaram o desenvolvimento dos anticorpos humanizados são relativamente recentes, começaram há menos de 40 anos e só geraram o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento oncológico humano há cerca de 15 anos.

Os primeiros anticorpos foram descobertos no fim do século XIX pelo médico alemão Paul Ehrlich, que identificou uma propriedade que os caracteriza: a capacidade de se ligar a um alvo específico. Essa propriedade, que levou Ehrlich a chamá-los de “bala mágica”, viria a ser usada com sucesso para combater células tumorais.

Mas foram necessárias décadas de avanços e retrocessos para que se conseguisse produzir de forma controlada anticorpos capazes de combater tumores. Anticorpos são proteínas que células do sistema de defesa fabricam para neutralizar moléculas estranhas ao organismo. São muito maiores, complexas e mais difíceis de serem produzidas do que as moléculas de medicamentos, em geral feitas por síntese química. Para produzir anticorpos, é preciso usar células como biofábricas. E o anticorpo produzido por uma célula pode ser diferente do gerado por outra da mesma variedade. Difíceis de serem obtidas, as linhagens produtoras de anticorpos precisam ser capazes de se reproduzir indefinidamente – característica compartilhada com as células tumorais.

A capacidade de os anticorpos se ligarem a um alvo específico levou seu descobridor, Paul Ehrlich, a chamá-los de “bala mágica”

Nos anos 1970 dois imunologistas, o alemão Georges Köhler e o argentino César Milstein, criaram a primeira estratégia bem-sucedida de gerar biofábricas de anticorpos capazes de viver por muitas gerações ao fundir células tumorais murinas com células produtoras de anticorpos (linfócitos B) de roedores. Essa estratégia, que

lhes valeu um Nobel, permitiu chegar a células geneticamente idênticas – os clones –, produtoras de grandes quantidades de anticorpos.

Mas eles nem sempre funcionavam como o esperado. Só uma década mais tarde os avanços da engenharia genética melhoraram a probabilidade de obter anticorpos que preservassem a afinidade desejada por células específicas e que não fossem reconhecidos como estranhos pelo sistema imune humano. “O desenvolvimento de anticorpos terapêuticos envolve conhecimento profundo da sorologia do câncer, de técnicas de engenharia de proteínas, de mecanismos de ação e resistência e da interação entre o sistema imune e as células do

câncer”, escreveram Andrew Scott, Jedd Wolchok e Lloyd Old, pesquisadores do Ludwig, em uma revisão sobre a terapia do câncer com anticorpos, publicada em 2012 na *Nature Reviews Cancer*.

O primeiro anticorpo monoclonal a se tornar um medicamento para tratar cânceres humanos foi o rituximabe, usado contra algumas formas de cânceres do sangue – linfoma e leucemia – por

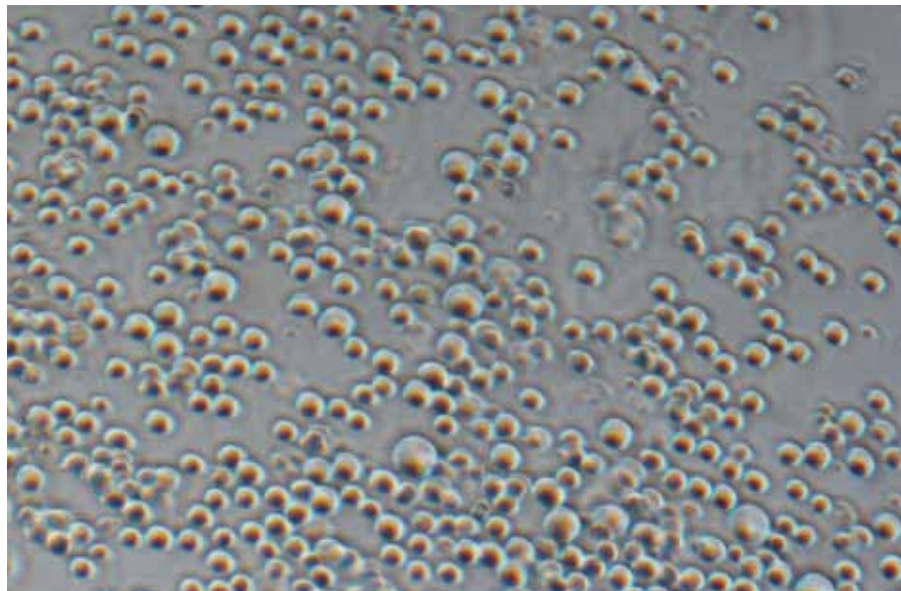
Ação indireta

RebmAb200 ativa linfócitos que matam as células tumorais

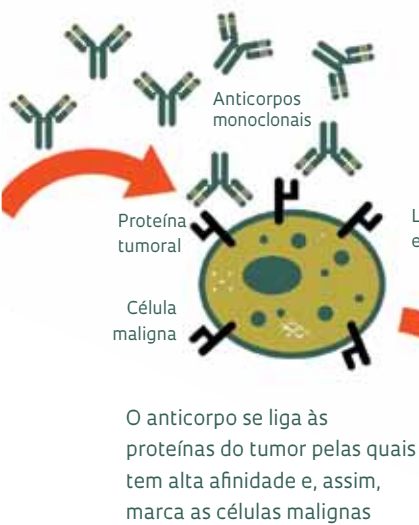


O RebmAb200, versão humanizada de anticorpo contra tumor de ovário, é injetado no sangue ou diretamente na cavidade abdominal

Quase idênticas: células produtoras de anticorpos, vistas ao microscópio

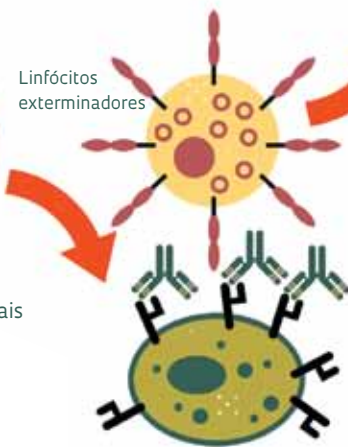


RECONHECIMENTO



ATIVACÃO

Células do sistema imune chamadas linfócitos exterminadores reconhecem os anticorpos e os identificam como sinal de perigo



ATAQUE

Uma vez acionados, os exterminadores lançam um banho de substâncias tóxicas sobre a célula tumoral



MORTE

As toxinas abrem poros na membrana da célula maligna e desencadeiam um mecanismo de morte celular programada, a apoptose



se ligar a uma proteína encontrada em grandes quantidades na superfície de células de defesa chamadas linfócitos B, que se multiplicam ininterruptamente. A agência de controle de medicamentos dos Estados Unidos, a FDA, aprovou seu uso em seres humanos em 1997. Desde então, pouco mais de uma dúzia de anticorpos monoclonais receberam sinal verde da FDA para serem utilizados contra o câncer.

São medicamentos caros, que no Brasil costumam ser pagos pelo sistema público de saúde. O preço de uma dose de um anticorpo monoclonal varia de cerca de US\$ 1 mil, no caso dos mais antigos, a US\$ 26 mil, cobrados pelos de gerações recentes. Seu uso em geral se justifica por desempenharem uma ação mais específica sobre as células tumorais do que os demais medicamentos, os chamados quimioterápicos, que em geral eliminam tanto as células de câncer quanto as saudáveis, causando efeitos colaterais severos.

O desempenho terapêutico desses anticorpos contra grupos específicos de tumores – além de, claro, seus custos – justifica o esforço brasileiro para dominar ao menos parte de sua produção, ainda que com pouco mais de uma década de atraso em relação aos países mais ricos e tecnologicamente mais desenvolvidos.

UNIÃO DE COMPETÊNCIAS

Com a transferência de direito desses anticorpos para a Recepta, Perez estabeleceu colaboração com Ana Maria, via acordo com a Fundação Butantan, para desenvolver uma linhagem de células que produzisse a versão humanizada do anticorpo agora conhecido como RebmAb200. A

versão murina desse anticorpo, chamada MX35, havia sido obtida por pesquisadores do Ludwig na década de 1980. O próprio Ludwig enviou as informações, obtidas por meio de modelagem computacional, necessárias para humanizar o anticorpo, que deveria reunir duas características: manter a afinidade por células de tumor de ovário típica da versão murina e a compatibilidade com os anticorpos humanos, reduzindo o risco de reações alérgicas. “A primeira característica pode ser avaliada em ensaios no laboratório, já a segunda só é conhecida após testes em seres humanos”, conta Ana Maria, coordenadora do Laboratório de Anticorpos Monoclonais do Butantan,

Nesse laboratório, a farmacêutica Lilian Tsurutu, à época da equipe da Recepta, tinha uma missão aparentemente simples para humanizar os anticorpos. A partir da sequência, desenhou os genes e encomendou a síntese para a empresa alemã Genent. Os dois genes sintéticos continham a receita da versão humanizada do anticorpo, molécula em forma de letra Y que reconhece – e se liga a – proteínas específicas abundantes na superfície das células tumorais. O trabalho de Lilian era recortar esses genes do molde enviado pela Genent e colá-los em um arcabouço de DNA que pudesse ser incorporado e expresso pelas células escolhidas para produzir os anticorpos. “Foram quase seis meses de trabalho em laboratório, com tentativas e erros, até encontrar a situação ótima”, conta Lilian.

A etapa seguinte, que coube à bióloga Mariana Lopes dos Santos, à época pesquisadora da Recepta trabalhando na equipe de Ana Maria, era fazer essa fita de DNA chegar ao núcleo das tais



células. Foi selecionada uma linhagem de células humanas, que preservam a capacidade de se reproduzir por muitas e muitas gerações. É um procedimento longo e lento, que, além de muita destreza, exige certa dose de sorte. Mariana colocava em recipientes de apenas 1 centímetro cúbico, menor do que um dado de jogo de tabuleiro, uma mistura contendo dezenas de milhares de células e milhões de cópias dos genes do anticorpo. Em seguida, dava uma leve descarga elétrica e aguardava quase uma semana para descobrir se haviam sido incorporadas ao material genético das células. É um processo que depende do acaso e tem baixa eficiência.

“Quando tudo dá certo, só cerca de 30% das células incorporam os genes”, explica Mariana, hoje contratada pelo Butantan e primeira autora do artigo da *PLoS One*. Em muitos casos, os genes não se integram de forma correta ao material genético das células, que, assim, não conseguem produzir o anticorpo. Em geral o que se deseja é selecionar umas pouquíssimas células que incorporam muitas cópias do gene. Quando as identifica, Mariana as separa em recipientes isolados. Cada uma é um clone, que vai se multiplicar por muitas gerações, enquanto os pesquisadores avaliam, por meio de uma série de testes, sua capacidade de produzir anticorpos eficientes, em quantidade elevada e de modo constante.

Dos 210 clones que Mariana conseguiu, menos de uma dúzia se mostrou bastante eficiente, capaz de produzir anticorpos contra as células tumorais. O mais eficaz de todos foi o clone número 105, curiosamente gerado por ela na segunda-feira

7 de setembro de 2009, dia de comemoração da Independência, quando, apesar de feriado, ela estava no laboratório. À medida que eram gerados e purificados, os anticorpos começavam a passar por testes *in vitro* para ver se preservavam a capacidade de se ligarem apenas às células tumorais e matá-las.

VISÃO ESTRATÉGICA

Enquanto se dominava a etapa de produção dos clones no Butantan, o patologista Venancio Ferreira Alves e sua equipe trabalhavam na Faculdade de Medicina da USP para ajudar a definir contra quais tipos de câncer os anticorpos licenciados pelo Ludwig poderiam funcionar. Contratado pela Recepta via Fundação Faculdade de Medicina, o grupo de Alves criou um biobanco com amostras normais e de tumores de 33 órgãos extraídos de mais de 2 mil pacientes – e dispostos em 347 microarranjos que permitem testar até 200 amostras por vez. Esses dados, parcialmente publicados em 2012 na revista *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology*, ajudam a garantir a robustez das indicações de uso clínico dos anticorpos.

Testes feitos com o anticorpo murino, o MX35, e sua versão humanizada obtida por pesquisadores da Recepta no Butantan, o RebmAb200, confirmaram que ambos têm alta afinidade por células de tumor de ovário. Alves testou esses anticorpos em amostras obtidas de 38 tumores de ovário. Em 30 delas (cerca de 80%), mais da metade das células expressavam quantidades elevadas da proteína que é reconhecida pelo anticorpo. “Caso o RebmAb200 se mostre seguro

Porta-clones:
recipientes de
cultivo das células
produtoras de
anticorpos
monoclonais

e eficaz nos testes clínicos, pode se tornar mais fácil obter seu registro internacional como droga para tratamento de um tumor órfão”, conta Alves. Atualmente não há anticorpos monoclonais aprovados para o uso contra tumores de ovário, uma forma menos frequente de câncer, que desperta menos interesse das empresas farmacêuticas. Resultados ainda não publicados obtidos pelos pesquisadores da Recepta com a equipe de Alves indicam potencial para uso do RebmAb200 em um subgrupo de pacientes de câncer de mama, que atualmente não dispõe de alternativa terapêutica eficaz.

Esses 10 anos de trabalho articulado permitiram dominar uma das etapas da produção dos anticorpos monoclonais, mas ainda há gargalos a superar, caso se opte por desenvolver uma política de Estado para que o Brasil deixe de ser apenas importador de tecnologia. Por exemplo, para a produção de anticorpos monoclonais é preciso recorrer ao exterior. Por essa razão, Perez decidiu contratar uma empresa na Holanda para fabricar em escala-piloto um lote de RebmAb200 e outra empresa, também no exterior, para envasá-la.

“Ainda não existem as condições necessárias para produzi-lo no Brasil”, afirma Perez, presidente da Recepta, que recentemente firmou parceria com o Ludwig, a empresa suíça 4 Antibody AG e o laboratório farmacêutico brasileiro Cristália para testar dois anticorpos monoclonais de segunda geração, que agem de modo diferente do RebmAb200. Do ponto de vista empresarial, talvez não exista a necessidade de dominar todos os estágios tecnológicos de produção dos anticorpos. “No mundo atual, não há como manter a visão de que se tem de desenvolver toda a cadeia de produção num único país, até mesmo empresas de países desenvolvidos, como os Estados Unidos, mandam fabricar muitos de seus produtos na China.” Do ponto de vista estratégico, porém, pode ser necessário superar esse desafio. “Saber fazer biotecnologia exige uma política de Estado, a ser desenvolvida ao longo de décadas”, afirma Gadelha, do Ministério da Saúde. “Nas áreas de saúde, energia, agropecuária e defesa é preciso um grande esforço do Estado para o Brasil quebrar o bloqueio e se tornar um *player* internacional. Ou o Brasil se torna capaz de absorver e desenvolver tecnologia ou não se torna capaz de expandir o acesso à saúde”, diz Gadelha.

Dez anos de trabalho permitiram dominar uma etapa da produção dos anticorpos monoclonais, mas ainda há gargalos

Nos últimos dois anos, com suporte de um programa nacional – as parcerias para o desenvolvimento produtivo (PDPs) –, o governo federal vem estimulando o setor farmacêutico a entrar na fase de inovação incremental. Em parceria com instituições de pesquisa brasileiras, as farmacêuticas nacionais já fecharam alguns acordos com empresas estrangeiras para trazer para o

país tecnologias de produção de 14 biofármacos (vacinas, hemoderivados e anticorpos monoclonais contra câncer e doenças autoimunes) disponíveis no mercado.

Ao estimular a internalização da tecnologia de produção desses compostos, o ministério pretende diminuir os gastos do sistema público de saúde. Há razões de sobra para isso. Afinal, os biofármacos somam apenas 4% do volume de medicamentos adquiridos pelo Ministério da Saúde, mas consomem 51% do orçamento de compras. “De 2012 para cá, já foram fechadas 27 parcerias para produzir 14 biofármacos de última geração no Brasil”, diz Gadelha. “Agora há a capaci-

dade e a necessidade de o país entrar na era de inovação radical”, afirma. O anticorpo da Recepta que está pronto para ser testado na Suécia parece ser um passo nesse sentido.

“O desenvolvimento do RebmAb200 mostra como um projeto de inovação conduzido por uma empresa pode catalisar e articular atividade de pesquisa translacional na fronteira do conhecimento científico conduzida de forma colaborativa entre instituições acadêmicas de excelência”, diz Perez. ■

Projetos

1. 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).

2. Anticorpos monoclonais para tratamento de câncer: desenvolvimento e ensaios clínicos (nº 01.06.0759); **Modalidade** Ação transversal - Cooperação ICTs - Empresas - Inovação em produtos terapêuticos e diagnósticos; **Coordenadora** Ana Maria Moro (Instituto Butantan). **Investimento** R\$ 6.197.136,62 (Finep) e R\$ 4.006.802,00 (Recepta).

Artigo científico

LOPES DOS SANTOS, M. *et al.* RebmAb200, a humanized monoclonal antibody targeting the sodium phosphate transporter NaPi2b displays strong immune mediated cytotoxicity against cancer: a novel reagent for targeted antibody therapy of cancer. *PLoS One*. 31 jul. 2013.