

COVID-19

CORRIDA DE OBSTÁCULOS

Etapa do desenvolvimento da vacina intranasal do Laboratório de Imunologia do InCor, em São Paulo

Centros de pesquisa do país se dedicam ao desenvolvimento de uma vacina contra o novo coronavírus, mas enfrentam gargalos importantes

Domingos Zapparoli

A ciência brasileira está empenhada em produzir uma vacina própria para a Covid-19, mas os desafios para atingir esse objetivo são enormes – e não se limitam à obtenção de recursos para apoiar o desenvolvimento dos imunizantes. Há cerca de 15 projetos de vacinas em andamento no país, sendo que pelo menos quatro deles devem iniciar nos próximos meses a fase de testes clínicos, em humanos. Uma característica comum dessas iniciativas, que ainda carecem de financiamento e precisam vencer uma série de obstáculos de ordem técnica e de produção para se viabilizar, é propor soluções tecnológicas capazes de fazer frente às constantes mutações do vírus.

A iniciativa brasileira mais adiantada é coordenada pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), a startup paulista de biotecnologia Farmacore e o laboratório norte-americano PDS Biotechnology. Em meados de fevereiro, eles solicitaram à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorização para o início do ensaio clínico da vacina Versamune-CoV-2FC. Avançam também outros três projetos, desenvolvidos pelo Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da USP (FM-USP), em São Paulo; pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), FMRP-USP e Instituto Butantan; e pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

Todos 15 os projetos estão na chamada fase pré-clínica ou laboratorial, quando são realizados ensaios de compostos promissores em bancada ou em animais, uma etapa que não demanda altos investimentos ou infraestrutura complexa. O caminho a ser trilhado até que as candidatas se transformem em uma vacina adequada para ser aplicada na população é longo – e não necessariamente terá um final feliz, pois a maioria fica pelo caminho.

A realização de ensaios clínicos, essenciais para comprovar a segurança e a eficácia das vacinas, depende de resultados positivos nos testes pré-clínicos e de recursos ainda não disponíveis. Cientistas ouvidos por *Pesquisa FAPESP* calculam que seriam necessários investimentos da ordem de R\$ 300 milhões a R\$ 400 milhões por projeto. Desse total, R\$ 30 milhões custeiam os ensaios clínicos nas fases 1 e 2, quando as formulações são analisadas em grupos limitados de pessoas. Para a fase 3, em que a vacina é administrada em milhares de voluntários, estima-se um custo entre R\$ 300 milhões e R\$ 350 milhões.

O Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) solicitou um crédito extraordinário de R\$ 400 milhões ao Ministério da Economia com essa finalidade. “É notório o empenho do MCTI em conseguir a verba, mas até agora não temos recursos assegurados”, afirma o imunologista Ricardo Tostes Gazzinelli, coordenador do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Vacinas

(INCTV) e do Centro de Tecnologia de Vacinas da UFMG. Se confirmada a liberação dos recursos federais, o dinheiro seria suficiente para realizar os ensaios clínicos nas fases 1 e 2 de dois ou três projetos e os ensaios clínicos na fase 3 de apenas uma iniciativa.

A maioria das plataformas de vacinas brasileiras contra Covid-19 conta com apoio do MCTI. A reportagem procurou o órgão para saber a relação de projetos apoiados, o valor dos investimentos feitos até o momento e se há previsão de liberação dos R\$ 400 milhões adicionais para o programa, mas não obteve resposta até o fechamento desta edição.

A indefinição sobre financiamento é apenas um dos obstáculos para o desenvolvimento de uma vacina brasileira. Há outros tão ou mais importantes como a falta de centros tecnológicos especializados em imunobiológicos e unidades fabris que transformem as pesquisas em produtos finais, assim como o limitado know-how do país para produzir um imunizante completo, do estudo inicial em laboratório à fabricação em larga escala. A cadeia produtiva de medicamentos e vacinas no Brasil é falha, com pequeno número de empresas farmacológicas, essenciais para a produção do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) – o principal insumo das vacinas –, e de laboratórios especializados para a realização de testes em animais (*ver reportagem na página 28*).

“Temos infraestrutura muito limitada para a produção de lotes-piloto em condição de boas práticas de fabricação,

assim como para fazer testes pré-clínicos de segurança e para gerar bancos de sementes de células para produção industrial. Tudo isso é feito no exterior e não fica por menos de R\$ 10 milhões por imunizante”, ressalta Gazzinelli. “Outro gargalo, a meu ver, diz respeito ao interesse de empresas farmacêuticas em projetos avançados de vacinas humanas. A fase 3 dos ensaios clínicos é muito cara e nossa indústria de imunizantes humanos é toda subsidiada pelo governo federal. Ela não tem recursos para investir nesse tipo de projeto, que pode ser muito rentável se for bem-sucedido, mas oferece um risco significativo de insucesso.”

Para avançar no desenvolvimento e iniciar os ensaios clínicos das fases 1 e 2, alguns projetos tentam obter recursos privados. É a estratégia adotada pelo Laboratório de Engenharia de Cultivos Celulares (Lecc) do Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa em Engenharia (Coppe) da UFRJ, que conseguiu R\$ 2 milhões do programa Fast Grants, um fundo de doadores criado nos Estados Unidos para financiar projetos de pesquisa voltados ao combate da Covid-19 no mundo. O Lecc busca parcerias com farmacêuticas brasileiras para a conclusão do desenvolvimento e a produção industrial.

O projeto fluminense usa a plataforma de vacina recombinante, em que o ingrediente ativo do imunizante é uma proteína obtida por técnicas de engenharia genética. A engenheira bioquímica Leda Castilho, coordenadora da iniciativa, relata que o Lecc já produz em escala-piloto a proteína S (*spike*) do Sars-CoV-2, cultivando células de mamíferos em biorreatores. A formulação final da

vacina, em estágio de protótipo, contém a proteína recombinante associada a uma substância adjuvante para desencadear a resposta imunológica no organismo.

“O vacinado recebe a proteína igual à que está no vírus para estimular seu sistema imune e produzir anticorpos. Damos ao organismo a proteína pronta, enquanto as vacinas baseadas em mRNA [ácido ribonucleico mensageiro] ou em vetores virais procuram fazer com que o corpo passe a produzir a proteína S de forma a estimular o sistema imune”, explica.

Consideradas seguras, as vacinas recombinantes já são empregadas no combate à hepatite B, à gripe e ao HPV, o papilomavírus humano. No cronograma considerado ideal pelo Lecc, os testes pré-clínicos em animais serão concluídos ainda neste primeiro semestre. Caso sejam bem-sucedidos, os ensaios em humanos podem ser iniciados em seguida, havendo os recursos necessários para essa fase. Tudo dando certo, a vacina estaria apta para entrar em produção industrial em meados de 2022. “No Brasil existem fábricas que já produzem proteínas recombinantes. Elas poderiam ser adaptadas para a fabricação da vacina anti-Covid-19, sem necessidade de grandes investimentos em novas unidades industriais dedicadas”, avalia a cientista da Coppe.

Esse é um ponto importante para a viabilidade da produção nacional. Imunologistas como Gazzinelli destacam duas incertezas que permeiam o enfrentamento à Covid-19. A primeira é que não foram ainda reunidas informações suficientes sobre o ciclo de evolução do novo coronavírus,

principalmente no que toca à sua capacidade de sofrer mutações e como elas afetam sua letalidade e transmissibilidade. A segunda é que não se sabe quanto tempo irá durar o efeito protetor das vacinas. A projeção dominante é que o vírus apresentará mutações constantes e conviverá na sociedade por muito tempo. Sendo assim, poderá demandar uma vacinação anual.

Outra possibilidade é o vírus não confirmar uma vocação de resiliência e a doença acabar eliminada mais rapidamente. Diante de um futuro incerto, é mais difícil motivar investimentos vultosos em uma nova fábrica de imunizantes que só entraria em operação em 2022, em um cenário otimista. Uma vacina que aproveite o parque fabril existente, como é o caso das plataformas recombinantes, poderia ajudar a solucionar essa equação. A empresa detentora do know-how poderia reestruturar sua produção, abrir novos turnos de trabalho, à noite ou nos fins de semana, e contratar pessoal para se dedicar à produção de vacinas para Covid-19.

Em Ribeirão Preto, no interior paulista, os coordenadores do projeto da FMRP-USP, da Farmacore e do PDS Biotechnology têm a expectativa de iniciar os estudos em humanos em maio. “O lote para os testes clínicos de fase 1 e 2 já está sendo produzido”, informa o imunologista Celio Lopes Silva, do Departamento de Bioquímica e Imunologia da FMRP-USP.

A vacina também adota a plataforma recombinante. Emprega a proteína S1 do Sars-CoV-2 combinada com o carreador e imunomodulador Versamune, desenvolvido pelo laboratório PDS. A substância ativa linfócitos B e T, que têm funções imunológicas importantes nas infecções virais, e a imunidade inata. “É uma so-



Pesquisador trabalha na produção da proteína S usada na vacina recombinante da UFRJ (à esq.). Ao lado, cultura de células no laboratório da Farmacore, parceira da FMRP-USP

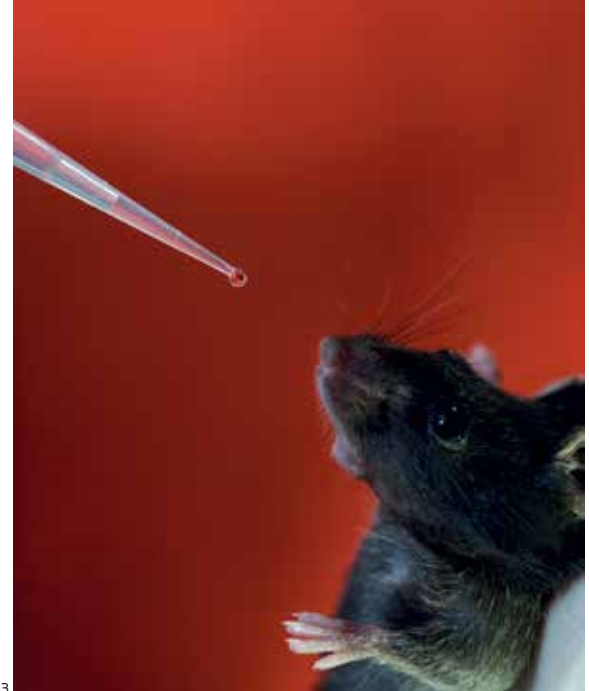
lução inovadora, que induz a geração de anticorpos neutralizantes e, ao mesmo tempo, confere potência à resposta imunológica, ativando todo o sistema de defesa celular, inclusive a produção de interferon do tipo I [IFN-I]”, destaca Silva. Interferons são glicoproteínas que atuam na proteção antiviral. O pesquisador tem a expectativa de que essa combinação – a geração de anticorpos contra a proteína S e ativação de linfócitos B e T e imunidade inata – ofereça uma imunização capaz de enfrentar as mutações do vírus.

A iniciativa recebeu uma subvenção do MCTI de R\$ 3,8 milhões para a fase pré-clínica, e os desenvolvedores esperam incluir a vacina entre as contempladas com recursos para os ensaios clínicos, caso estes sejam viabilizados pelo ministério. O pesquisador informa que há uma negociação avançada para a transferência de tecnologia a uma empresa instalada no Brasil.

Outra iniciativa próxima do estágio de ensaios clínicos é desenvolvida pelo Laboratório de Imunologia do InCor. Segundo o imunologista Jorge Kalil, coordenador da pesquisa, a fase atual é de definição do protótipo vacinal por meio de testes em camundongos. Estão em análise dois vetores para o antígeno. Um envolve colocar uma proteína artificial com alvos para resposta de linfócitos B e T sintetizada em laboratório em nanopartículas condutoras; o outro utiliza a plataforma VLP (partículas semelhantes a vírus). Nesse caso, são usadas partes do vírus importantes para desencadear a resposta do sistema imunológico, mas sem o material genético.

A proposta é que a vacina seja aplicada via nasal ou oral, borrifada por meio de aerossóis. “Pretendemos fortalecer o sistema imunológico da mucosa do sistema respiratório, região onde ocorre o contágio”, ressalta Kalil. A expectativa do imunologista é que as provas de conceito com os animais sejam concluídas até junho. Se os resultados forem favoráveis, o início dos testes em humanos poderá ocorrer na segunda metade do ano. O projeto recebeu R\$ 10,5 milhões do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e um financiamento de R\$ 328 mil da FAPESP. As duas agências investiram, ainda, mais de R\$ 7 milhões no Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Investigação em Imunologia (INCT-Iii), coordenado por

Formulação do InCor é testada em camundongo durante ensaio da fase pré-clínica



Kalil, que tem como uma de suas metas desenvolver novos imunizantes. Do total investido pela FAPESP, pouco mais de R\$ 1 milhão já foi desembolsado, e o restante deve ser liberado até o final do projeto, previsto para 2023.

O Centro de Tecnologia de Vacinas da UFMG trabalha simultaneamente em duas plataformas, desenvolvidas no âmbito do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Vacinas (INCTV) e que receberam R\$ 3,7 milhões do MCTI. Uma das propostas, em conjunto com a Fiocruz e a FMRP-USP, é uma vacina recombinante que emprega as proteínas S e N, do nucleocapsídeo viral, do Sars-CoV-2. “A proteína S é expressa na superfície viral e alvo de anticorpos, e a proteína N é expressa em maior quantidade nas células infectadas e importante alvo para os linfócitos T”, diz Gazzinelli. Os genes que codificam segmentos das duas proteínas foram fusionados gerando uma proteína recombinante quimera, que é injetada combinada com adjuvantes.

A segunda plataforma, em parceria com a Fiocruz e o Instituto Butantan, tem apoio da FAPESP. É a vacina recombinante Flu-CoV, que utiliza o vírus H1N1, de influenza, geneticamente modificado. O antígeno é produzido com a combinação das proteínas S do novo coronavírus e hemaglutinina do influenza sazonal. “A hemaglutinina induz o vírus a entrar na célula e a neuraminidase [en-

zima usada na formulação] é importante para a saída dele da célula. Removemos o gene que codifica a neuraminidase e, no lugar dele, inserimos outro que codifica o segmento da proteína S. O vírus entra, expressa suas proteínas, porém não sai da célula hospedeira. Com isso, induz a resposta imunológica, sem replicar”, explica Gazzinelli. A ideia é aplicar a vacina por meio de aerossol. Uma vantagem é que ela poderia permitir um uso híbrido, de combate à Covid-19 e à influenza.

Os testes de imunogenicidade das duas vacinas, em fase final de prova de conceito, indicaram forte resposta celular e humoral contra as proteínas do Sars-CoV-2. Tudo correndo bem, os ensaios clínicos começarão até maio. A expectativa é ter um imunizante pronto em 2022. “Essa é uma pandemia que não vai embora tão cedo. É importante ter à disposição tecnologia nacional capaz de responder rapidamente às mutações do vírus ocorridas no Brasil e no mundo”, diz Gazzinelli. ■

Projetos

1. Mapeamento de epítomos do vírus Sars-CoV-2 para linfócitos T e de receptor da proteína *spike* para linfócitos B (nº 20/05256-7); **Modalidade** Auxílio à Pesquisa – Regular; **Pesquisador responsável** Jorge Elias Kalil Filho (USP); **Investimento** R\$ 328.435,51.
2. Vacina intranasal bivalente utilizando vírus influenza expressando a proteína S (*spike*) do Sars-CoV-2: Mecanismos de proteção e lesão pulmonar (nº 20/05527-0); **Modalidade** Auxílio à Pesquisa – Regular; **Pesquisador responsável** Ricardo Tostes Gazzinelli; **Investimento** R\$ 182.189,86.
3. INCT 2014: Investigação em imunologia (nº 14/50890-5); **Modalidade** Projeto Temático; **Acordo** CNPq-INCT; **Pesquisador responsável** Jorge Elias Kalil Filho (USP); **Investimento** R\$ 3.996.152,01.