

Se tudo sair como o esperado, o Instituto Butantan deve começar em algumas semanas, tão logo receba a aprovação das autoridades regulatórias de saúde, os testes em seres humanos de um novo composto candidato a vacina contra o Sars-CoV-2: a ButanVac.

Desenvolvida em colaboração com parceiros dos Estados Unidos, a formulação usa um vírus inativado e geneticamente modificado para expressar a proteína *spike* do novo coronavírus e, assim, estimular uma resposta imunológica. O imunizante deverá ser fabricado integralmente em São Paulo, usando a linha de produção da vacina contra a influenza (gripe) e insumos nacionais. “Já temos lotes suficientes para iniciar um estudo clínico, que deverá ser muito rápido”, afirmou Dimas Covas, diretor do Butantan, durante o anúncio do projeto, realizado na manhã de 26 de março pelo governador de São Paulo, João Doria, na sede do instituto.

O pedido de autorização para os ensaios clínicos de fase 1 e 2 da ButanVac foi encaminhado no mesmo dia à Agência Nacional

NOVAS VACINAS A CAMINHO

Instituto Butantan e governo federal planejam iniciar nos próximos meses testes em seres humanos de dois compostos candidatos a imunizantes

Marcos Pivetta e Ricardo Zorzetto

Ovos usados pelo Instituto Butantan na fábrica de vacina de gripe; mesma técnica deverá ser utilizada para produzir a ButanVac

de Vigilância Sanitária (Anvisa), que estabelece um prazo médio de 72 horas para dar uma resposta. Em geral, a fase 1 avalia se o produto é seguro, enquanto a 2 ajuda a definir se ele produz algum benefício terapêutico, qual sua dose mais eficiente (e segura) e se provoca efeitos colaterais em uma amostra maior de pessoas do que a que fez parte da fase anterior. Também em 26 de março Marcos Pontes, titular do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI), informou em uma entrevista coletiva que, na véspera, havia sido enviada à Anvisa a documentação para os testes em pessoas de outro composto candidato a vacina: a Versamune-CoV-2FC. Essa formulação foi desenvolvida pelo imunologista Celio Lopes da Silva, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), com a startup paulista Farmacore e o laboratório norte-americano PDS Biotechnology, e conta com financiamento do MCTI (ver Pesquisa FAPESP nº 301).

A ButanVac usa a chamada tecnologia de vetor viral para estimular o sistema imunológico a produzir anticorpos contra o Sars-CoV-2. A estratégia foi concebida pelo grupo coordenado pelo virologista austro-americano Peter Palese, da Escola de Medicina Icahn, da rede Mount Sinai de hospitais de Nova York, nos Estados Unidos, para gerar um produto barato e que pudesse ser fabricado por países de média e baixa renda. O Mount Sinai detém a licença para a produção dessa vacina e a repassou, sem cobrar *royalties*, por meio de acordos independentes, para o Butantan, no Brasil, e centros de pesquisa na Tailândia, no Vietnã e no México.

“Temos um acordo com o Instituto Butantan para iniciar os testes clínicos no Brasil usando uma segunda geração da nova vacina [a ButanVac]. Também estamos desenvolvendo vacinas contra as variantes brasileira e sul-africana para o Butantan”, afirmou Palese a Pesquisa FAPESP. Segundo o virologista, a segunda geração da vacina, que pode ser conservada por três semanas à temperatura de 4 graus Celsius, é mais estável e provocaria uma resposta imunogênica ainda melhor. Prestes a ser avaliada em ensaios clínicos no Brasil e no México, a formulação se encontra na fase 1 de testes em pessoas nos Estados Unidos, na Tailândia e no Vietnã.

Nessa plataforma vacinal, uma forma modificada do vírus da doença de Newcastle – que provoca problemas respirató-

rios em aves, mas não causa doença grave em humanos – é geneticamente alterada para incorporar o gene da proteína *spike* do Sars-CoV-2. É essa proteína que permite ao coronavírus aderir às células humanas e penetrar nelas. O vírus recombinante (contendo o gene do coronavírus) é depois purificado e inativado. Uma vez inoculado no organismo, é reconhecido pelas células do sistema imune como um agente externo e potencialmente agressor. Células de defesa iniciam, então, a síntese de anticorpos contra o Newcastle e a proteína *spike* do coronavírus.

“A vacina é segura. O vírus da doença de Newcastle tem sido testado em tratamentos contra câncer e não há relatos de efeitos colaterais significativos”, afirmou Palese, um dos pesquisadores mais importantes no desenvolvimento de técnicas que levaram à produção de vacinas contra a gripe.

Dados de estudos com animais (pré-clínicos) embasam o otimismo do virologista. Em um primeiro experimento, o grupo do Mount Sinai testou em camundongos uma versão elaborada com vírus vivos atenuados. Segundos os resultados, publicados em um artigo de 21 de novembro na revista *EBioMedicine*, os roedores que receberam duas doses intramusculares do imunizante produziram uma grande quantidade de anticorpos capazes de neutralizar o novo coronavírus e, quando infectados com uma versão do Sars-CoV-2 que afeta roedores, não adoeceram.

Em outro teste, os pesquisadores avaliaram em camundongos e hamsters o desempenho de duas formulações do imunizante, agora com o vírus inativado por um composto químico (menos imunogênicas, mas mais seguras que a anterior). Uma formulação foi elaborada apenas com o vírus inativado, enquanto outra continha também um adjuvante, agente que amplia a eficácia de vacinas ao provocar uma resposta imunológica mais robusta. Os animais foram tratados com duas doses da vacina e, mais tarde, infectados com o novo coronavírus. Em relação a grupos de controle que não foram imunizados, os animais que receberam a vacina, sobretudo a versão com o adjuvante, apresentaram sintomas mais brandos da doença, com menor perda de peso e quantidade de vírus muito mais baixa nos pulmões, de acordo com os resultados publicados em 17 de dezembro na revista *Vaccines*. “Como ocorre com todas as vacinas contra

Covid-19, uma única dose deve oferecer uma boa proteção, mas duas devem dar uma proteção melhor e mais duradoura”, comenta Palese.

Na parceria com o grupo de Mount Sinai, Palese enviou ao Butantan um banco de vírus da doença de Newcastle geneticamente modificados. Esse banco foi replicado por pesquisadores do instituto paulista e usado para iniciar a produção do potencial imunizante. “Produzimos em escala-piloto uma versão aprimorada do imunizante, que torna a proteína *spike* mais estável e capaz de gerar maior imunogenicidade, e enviamos os vírus inativados para o grupo de Palese testar em animais de laboratório”, conta o biólogo Paulo Lee Ho, pesquisador do Butantan que participa do projeto. Os resultados teriam confirmado o desempenho do composto, mas ainda não foram publicados.

Em um momento de escassez de vacinas no mundo, dominar a produção de um ou mais imunizantes é importante para o país. E a fabricação da ButanVac, em um primeiro momento, quase não exige investimento. Ela usa uma tecnologia muito semelhante à da vacina contra a influenza – fabricada no Brasil pelo Butantan, que produz cerca de 80 milhões de doses por ano para o Sistema Único de Saúde – e poderia empregar as mesmas instalações. Injetados em ovos embrionados, os vírus infectam as células do líquido alantoide e se multiplicam. São, depois, isolados, purificados e tratados quimicamente para se tornarem inativos. Um ovo pode gerar até 10 doses de vacina contra o coronavírus, rendimento cerca de 10 vezes superior ao obtido com o imunizante contra a influenza. Segundo Covas, terminada a produção da vacina da influenza, a partir de maio, o Butantan teria condições de produzir 40 milhões de doses da ButanVac até o final de julho. “Podemos, se tudo correr bem, começar a usar a vacina no segundo semestre deste ano”, afirmou Covas, na entrevista coletiva de 26 de março. ■

Artigos científicos

SUN, W. *et al.* Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of Sars-CoV-2 as a live virus vaccine candidate. *EBioMedicine*. 21 nov. 2020.

SUN, W. *et al.* A Newcastle disease virus (NDV) expressing a membrane-anchored spike as a cost-effective inactivated Sars-CoV-2 vaccine. *Vaccines*. 17 dez. 2020.