

E além da vacina? Como se vai curar a Covid-19?

Sofia Teixeira, Paulo Farinha

“Problemas” é a palavra que Miguel Garcia usa mais vezes ao longo de uma hora de conversa. “Resolvemos dez problemas e aparecem outros vinte.” “É preciso resiliência para enfrentar os problemas.” “É um caminho longo e cheio de problemas.”

Mas, para o CEO da TechnoPhage, empresa portuguesa de biofarmacêutica de investigação e desenvolvimento de novas moléculas, os problemas são inevitáveis e esperados como parte do trabalho: tentar descobrir e desenvolver novos medicamentos para doenças ainda com poucas ou nenhuma opções terapêuticas.

De momento, o farmacêutico de formação e a sua equipa estão a tentar descobrir nada mais, nada menos, que uma solução para a Covid-19. Numa altura em que o grande foco tem estado nas vacinas, a biofarmacêutica portuguesa está a tentar desenvolver um tratamento a partir de fragmentos de anticorpos neutralizantes, ou seja, moléculas que impedem o vírus de infetar uma célula.

Miguel Garcia, o CEO. Para o responsável da TechnoPhage, os problemas são inevitáveis e esperados como parte do trabalho: tentar descobrir e desenvolver novos medicamentos para doenças ainda com poucas ou nenhuma opções terapêuticas

Não estão a começar do zero. Os 15 anos de experiência da empresa de biotecnologia permitem-lhe avançar para esta empreitada com alguma confiança. Criada em 2005, a TechnoPhage teve na infeção o seu primeiro campo de atuação. E foi precisamente nessa área que viu ser aprovado em outubro, pela Food and Drug Administration (FDA), o organismo de autorização de novos medicamentos nos EUA, o primeiro ensaio clínico em humanos. Trata-se de um cocktail de bacteriófagos – um tipo de vírus que infecta apenas bactérias – para tratamento das feridas do pé-diabético. “Creio que é a primeira autorização da FDA para um ensaio em humanos de uma molécula biológica portuguesa”, diz o CEO de 52 anos.

Por outro lado, em outras áreas de atuação, como as neurociências, a empresa tem trabalhado com uma tecnologia inovadora e ainda pouco usada: os pequenos domínios de anticorpos (*small domain antibody*). “São o são o mais pequeno fragmento de um anticorpo que mantém a especificidade para o alvo”, diz Miguel Garcia. “Nesta área, temos um produto em fase final de ensaios pré-clínicos para a Doença de Alzheimer.”

Este é precisamente um campo em que a experiência adquirida se revelou decisiva para o ambicioso desafio em que se lançam agora: combater a Covid-19. O outro é o das infeções. Combinando estas duas áreas, e partindo do sangue de doentes infetados com Covid, a TechnoPhage está a sequenciar anticorpos produzidos pelos pacientes para criar artificialmente um fragmento de anticorpo.

A ideia é ‘construir’, a partir dos anticorpos de infetados, um fragmento de anticorpo sintético e neutralizante, que reconheça as proteínas de superfície dos vírus e impeça a sua ligação aos recetores das células alvo”, diz Miguel Garcia. “Se não se conseguir ligar, não vai conseguir replicar-se e fazer mais vírus.”

É que o SARS-CoV-2 utiliza umas proteínas à superfície – as famosas *spike* – para se ligar ao recetor ACE2 presente nas nossas células. No fundo, é como se fosse uma chave para entrar no nosso corpo. A ideia deste projeto é tapar o buraco da fechadura com estes anticorpos artificiais (que serão administrados por via aérea, através de inalação), para que a doença não progrida uma vez que o vírus deixa de se conseguir replicar.

Depois da fase de criação de vários fragmentos de anticorpos, em que se encontram agora – em colaboração com a Faculdade de Farmácia de Universidade de Lisboa – vão passar à fase dos testes de neutralização. “São esses testes que vão mostrar se os nossos fragmentos de anticorpos sintéticos conseguem prevenir a entrada do vírus na célula.”

Mariana Teixeira Almeida, a manager. Formada em Engenharia Biotecnológica e com mestrado em Biomedicina, a responsável de desenvolvimento farmacêutico e inovação da Medinfar concilia a área científica com a gestão

O projeto chama-se *ABCOV2: Desenvolvimento de um fragmento de anticorpo neutralizante contra SARS-CoV-2* e teve início em junho. Está a ser desenvolvido em parceria com a Medinfar e, para isso, a farmacêutica portuguesa recebeu um apoio de 407 mil euros de fundos comunitários. O incentivo foi atribuído sequência da candidatura apresentada ao concurso 15/SI/2020, um dos quatro avisos lançados pelo Compete 2020, a Autoridade de Gestão do Programa Operacional Competitividade e Internacionalização, para o desenvolvimento de projetos orientados para o combate à pandemia.



Os milhões da Europa para a ciência

↓ Mostrar ↑ Esconder

Helena Dordio está sentada ao computador a preparar um e-mail com respostas a algumas questões colocadas por uma autoridade de saúde de Israel, país onde a TechnoPhage submeteu um pedido de um ensaio clínico para outro produto que está a desenvolver. Tem 41 anos de idade e 18 de experiência na indústria farmacêutica. É responsável pela qualidade da unidade de produção da empresa e, à frente do nome, além dos mais comuns MsC (Master of Science) e MBA (Master of Business Administration), tem uma outra signa curiosa e pouco conhecida: QP (Qualified Person).

“Pessoa Qualificada” é um termo técnico usado na regulamentação farmacêutica da União Europeia: de acordo com as Boas Práticas para Fabrico de Medicamentos (GMP) nenhum lote pode ser fornecido, inclusivamente para ensaios clínicos, sem que alguém com a certificação QP assegure que foi produzido e controlado de acordo com todas as apertadas normas e exigências exigidas.

Helena Dordio, a “pessoa qualificada”. À frente dos nomes tem várias siglas: MsC (Master of Science), MBA (Master of Business Administration) e uma pouco conhecida: QP (Qualified Person). É a responsável pela qualidade da unidade de produção da TechnoPhage

Os lotes do TP-102, o cocktail de bacteriófago aprovado para ensaios clínicos em humanos pela FDA, em outubro passado, saíram desta unidade de produção na Amadora e foram certificados por ela. É também aqui que tudo está a ser pensado para a produção do fragmento de anticorpo neutralizante contra a Covid-19 que está em desenvolvimento.

Para passar do escritório à unidade de produção é necessário equipamento de proteção: fato completo, protetor de pés e touca. “Os produtos têm de passar no teste de esterilidade [teste realizado para detetar microrganismos contaminantes], por isso, ali dentro queremos o ar o mais limpo possível. E os principais agentes de contaminação são as pessoas”, explica quanto coloca o equipamento necessário.

Helena chegou à TechnoPhage há dois anos, quando a unidade de produção estava ainda em construção. “Ainda vi estas paredes em tijolo”, conta enquanto avança pelo corredor branco e asséptico em direção à sala onde são preparados os medicamentos. Mais duas portas com uma “parede de ar” de alta pressão e entra-se onde tudo acontece. No centro da sala, o bioreactor, o equipamento onde é realizada a reação que vai dar origem ao princípio ativo biológico. “É como se fosse uma panela gigante, onde criamos um caldo com condições ótimas para as bactérias crescerem”, explica. Estas bactérias não são usadas, servem apenas para proporcionar o crescimento dos bacteriófagos – como os usados para as feridas do pé diabético – ou dos anticorpos, como os que serão usados para a terapêutica para a Covid-19 que estão a tentar desenvolver.

Ocupados por agora com outras lides, aguardam o primeiro anticorpo sintético, o que deverá acontecer nas próximas semanas. Ou não.

Cada dia no trabalho é uma surpresa, chegamos de manhã a achar que vamos fazer uma coisa e surge quase sempre outra diferente, um imprevisto na produção, uma análise que não deu o que devia. Essa é a parte de que mais gosto.”

Todos estes imprevistos estão relacionados com a natureza inovadora no trabalho que aqui se faz. “Cada produto é completamente novo: estamos no espaço entre a investigação fundamental, feita sobretudo nas universidades, e o fabrico em massa, levado a cabo pelas grandes farmacêuticas”, diz Helena Dordio. Aqui não há receitas-prontas a seguir: tudo é descoberta, tentativa e erro, reformulação e incerteza.

É assim no mundo inteiro quando se fala de investigação científica no geral. E em biotecnologia e desenvolvimento de medicamentos em particular. Experimentar, tentar, errar, corrigir, alterar faz parte do dia a dia de milhares de profissionais numa área que, nos últimos meses, se viu debaixo de (ainda) mais atenção.

Para lá das consequências sociais e económicas, há 288 mil mortes a lamentar na Europa dos 27 entre março e dezembro, com uma segunda vaga mais letal do que a primeira, a matar mais 31 pessoas por milhão de habitantes do que nos primeiros meses da pandemia, de acordo com o El País, com base em dados do Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças. Não é de estranhar, assim, e tendo em conta os efeitos devastadores da crise, que a União Europeia tenha destinado um pacote de 9,4 mil milhões de euros para promover a saúde nos próximos anos – o maior alguma vez dedicado a esta área. O programa UE Pela Saúde é a resposta da União à Covid-19 e prevê financiamento dos países às organizações de saúde e ONG. Não se sabe, ainda, quanto desse bolo poderá ser direcionado para a investigação laboratorial, mas a corrida aos pedidos de financiamento começará no próximo ano.

É justamente assim – a correr – que Mariana Teixeira Almeida começa os dias. Garante que é uma forma de “limpar” o stress do dia-a-dia. O despertador está sempre apontado para as seis da manhã e, quando regressa a casa pelas 6h45, para acordar as filhas, já fez quase dez quilómetros. Mas a corrida continua assim que chega ao trabalho.

Sempre com passo rápido e discurso enérgico, ainda o dia de hoje não vai a meio e já ela esteve numa reunião de equipa para passar trabalho, fez pesquisa numa base de dados científica para confirmar quantidades necessárias do princípio ativo de uma molécula, alocou despesas a um projeto de desenvolvimento de um novo medicamento e participou numa conferência virtual com Nova Iorque a propósito de outro. Pelo meio, o telemóvel vai apitando com novos e-mails e mensagens a que se apressa a responder. Aos 40 anos, é a responsável de desenvolvimento farmacêutico e inovação do grupo Medinfar, onde coordena uma equipa de desenvolvimento galénico – novos cosméticos, medicamentos e dispositivos médicos.

As portas com “parede de ar” de alta pressão ajudam a manter o espaço descontaminado. “Ali dentro queremos o ar o mais limpo possível”, diz Helena Dordio. “E os principais agentes de contaminação são as pessoas”

Formada em Engenharia Biotecnológica pela Universidade Lusófona, com mestrado e frequência de doutoramento em Biomedicina na Universitat de Barcelona e respetiva investigação no Institut de Recerca Biomédica (IRB Barcelona) na capital catalã (onde viveu nove anos), Mariana sempre esteve focada na investigação da sinalização molecular da síndrome metabólica. Quando regressou a Portugal continuou o trabalho de investigação durante sete anos numa startup, desta vez dedicada a células estaminais do cordão umbilical.

Agora, na Medinfar, tem de conciliar a área científica, que é a sua, com a área de gestão, que admite que lhe dá mais luta. No projeto ABCOV2, de que a Medinfar é beneficiária, o seu papel passa precisamente por essa parte de gestão: seguir e reportar ao IAPMEI o cumprimento das atividades descritas na candidatura, compilar e enviar despesas, relatórios científicos e de status do projeto, acompanhar prazos.

Estamos todos ansiosos por soluções”, diz Mariana enquanto abrandando a velocidade do discurso, baixa o tom de voz e faz um ar sério quando a conversa são as perspetivas de sucesso do projeto. “Há nove meses que não abraço os meus pais, ambos doentes de risco. Não há nenhuma semana em que eles não me liguem a fazer perguntas: ‘Quando é que chega a vacina? Vamos ter direito à vacina? E tratamento? Será que vai haver? Sabes alguma coisa?’”

É por saber que há tanta gente à espera que Mariana é cautelosa a esse respeito: por um lado, acredita que vão conseguir, por outro, defende que é imprescindível calibrar as expectativas. Recusa falar em “quando” e prefere falar em “se”. “Estamos a tentar fazer uma terapia inovadora, mas não sabemos quando vamos lá chegar. Nem sequer sabemos se vamos lá chegar: no desenvolvimento de novos medicamentos, é possível ter tudo de voltar atrás e ser reformulado e é possível, por alguma razão, o projeto morrer.”

Mariana Almeida começa com a gestão de expectativas em casa: aos pais, Patrícia e Guilheme, responde apenas que é preciso aguardar com calma, cumprindo as regras. Às filhas, Carlota e Caetana, de 5 e 8 anos, nem sequer falou desta tentativa de criar um tratamento, apesar de elas já lhe terem perguntado várias vezes: “Mãe, porque é que não fazes um remédio para a Covid?” “Elas vivem intensamente o meu trabalho, vão ao supermercado ou à farmácia e apontam para os produtos ‘que a mãe fez’.” Mas há uma diferença entre dizer ‘a mãe fez’ ou ‘a mãe está a fazer.’ ‘Está a fazer’, implica criar as tais expectativas que prefiro evitar.”

O projeto ABCOV2 pode ser promissor mas os responsáveis são cautelosos – como devem ser nestes casos em que se fala de saúde, de doenças e de novos fármacos. Estamos assim, ainda, muito longe do momento em que se poderá falar – se tudo correr bem – da supervisão e validação do Infarmed ou da submissão do dossier de Autorização de Introdução no Mercado à Agência Europeia do Medicamento. Podemos até nem chegar a esse ponto. O caminho faz-se devagar, cumprindo todas as precauções científicas e clínicas.

Numa altura em que o grande foco tem estado nas vacinas, as empresas portuguesas TechnoPhage e Medinfar estão a tentar desenvolver um tratamento a partir de fragmentos de anticorpos neutralizantes, ou seja, moléculas que impedem o vírus de infetar uma célula

Miguel Garcia reforça a ideia. Têm esperança, sim, e têm conhecimento, claro. Mas isso não garante nada. “Gostaríamos de começar ensaios clínicos em humanos ainda em 2021, mas estamos numa fase muito inicial ainda, podem surgir muitos problemas: e se os fragmentos não funcionarem? É preciso ter noção que, por exemplo, a terapia de bacteriófagos aprovada para ensaios em humanos pela FDA, é um projeto com dez anos de atividade.”

Para inovar é preciso tentar e eles tentam todos os dias, mas o caminho que têm pela frente é uma mistura entre uma maratona e uma prova de obstáculos, não um *sprint* de cem metros. Depois de uma hora de conversa, a tal em que fala de problemas porque são os desafios naturais do dia a dia, Garcia pega no telemóvel e suspira: 28 e-mails por ler. E não é muito difícil adivinhar que parte deles serão, sem dúvida, problemas para resolver.

Este artigo faz parte de uma série sobre o trabalho levado a cabo pelo Parlamento Europeu e é uma parceria entre o Observador e esta instituição.