

Novas abordagens na fabricação de produtos bioterapêuticos microbianos intestinais

XXII Rodada do Grand Challenges Explorations
Setembro de 2018

A OPORTUNIDADE

Pesquisas recentes demonstraram que os desfechos clínicos da desnutrição em crianças estão associados à disfunção intestinal, bem como a uma microbiota intestinal alterada com diversidade reduzida.ⁱ Além disso, as terapias de reabilitação nutricional existentes não restauram de forma completa e sustentável o crescimento saudável nem reverterem a disfunção intestinal e as alterações da microbiota intestinal associadas a falhas no crescimento.ⁱⁱ Essas observações sugerem que novas estratégias terapêuticas podem precisar incluir a administração ou a promoção de micróbios intestinais vivos associados à saúde – produtos bioterapêuticos vivosⁱⁱⁱ – que desempenham funções metabólicas vitais e conferem crescimento e resiliência no trato gastrointestinal e em todo o corpo.

A fermentação de cepas probióticas comerciais individuais, tais como *Lactobacillus* spp. ou *Bifidobacterium* spp., geralmente é feita em escala e a um custo relativamente baixo. No entanto, para restaurar a característica de diversidade microbiana de um microbioma intestinal robusto, é provável que se deva administrar um conjunto composto por um número substancialmente maior de cepas comensais difíceis de cultivar. Atualmente, esses micróbios intestinais são fabricados individualmente e depois misturados para formar um produto bioterapêutico ativo, um processo complexo, dispendioso e não dimensionável. Muitos desses organismos são anaeróbios estritos com exigências nutricionais complexas e, às vezes, desconhecidas e de crescimento pobre ou variável. Geralmente, eles exigem componentes caros de meios de cultura, o que representa uma porção substancial do custo de fabricação, e a inclusão de produtos de origem animal no meio de cultura pode apresentar dificuldades em termos de aprovação regulatória e aceitabilidade cultural. Além disso, a fabricação deve ser feita dentro de instalações que sigam boas práticas de fabricação (GMP), aumentando substancialmente o custo da utilização de grandes recipientes de fermentação em lote e de câmaras anaeróbicas para manipulação. Para se obter o custo dos bens necessários para aplicações globais de saúde, são necessárias reduções de custo significativas na fabricação, provavelmente em várias ordens de grandeza.

O DESAFIO

Abordagens inovadoras poderiam reduzir substancialmente o custo de fabricação de produtos bioterapêuticos microbianos. A biologia gera esperança de que uma solução de menor custo seja possível: o trato gastrointestinal de seres humanos e animais pode ser considerado um "biorreator" vivo, capaz de ingerir alimentos e produzir uma microbiota altamente complexa. Em outros campos, como a fabricação de vacinas e produtos biológicos, novos sistemas integrados e portáteis reduziram substancialmente o custo dos produtos. Na indústria alimentícia, os consórcios microbianos são comumente fabricados em escala dentro de produtos fermentados, como iogurte e kombucha. No tratamento de águas residuais, os reatores de lodo podem hospedar de maneira estável um alto grau de diversidade microbiana. Estratégias de fabricação novas que levam em conta a biologia subjacente e a ecologia das comunidades microbianas intestinais podem produzir avanços substanciais nesta área.

O que buscamos:

Esta chamada de propostas procura estratégias fundamentalmente novas para a fabricação de produtos bioterapêuticos microbianos intestinais que alcancem eficiência de fabricação e reduções de custo necessárias para aplicações de saúde global. Estamos particularmente abertos a conceitos não comprovados e de alto risco que possam gerar novos sistemas. Também incentivamos abordagens que possam ser realizadas em países de baixa e média renda (LMIC, Low and Middle Income Countries) e proponentes que atualmente trabalham nesses ambientes.

As estratégias podem incluir (mas certamente não estão limitadas) às seguintes ideias:

- Diferentes projetos de reatores, incluindo biorreatores contínuos de tanque agitado, multiestágios e/ou multifásicos que ocupem áreas pequenas.
- Projetos de biorreatores descartáveis ou de baixo custo de capital.
- Estruturação ou imobilização espacial com variação em escalas de comprimento, gradientes espaciais, viscosidade do meio (ou seja, estado líquido ou sólido).
- Estratégias para alterar dinamicamente as condições de crescimento e inoculação para reduzir a variabilidade de lote para lote.
- Várias condições de crescimento, incluindo temperatura, composição do gás, mistura e taxa de diluição.
- Componentes de mídia inovadores e de baixo custo.

As propostas devem detalhar especificamente como demonstrarão um protótipo de processo operando em escala de laboratório ou maior, permitindo a fabricação de uma microbiota intestinal diversificada associada à saúde, como poderia ser esperado em um produto bioterapêutico vivo, especificamente 1) produção de pelo menos 10 cepas distintas derivadas do intestino humano saudável; 2) incluindo pelo menos duas cepas do filo *Firmicutes*, das quais pelo menos uma cepa seja altamente sensível ao oxigênio; pelo menos duas cepas do filo *Bacteroidetes* e pelo menos duas cepas do filo *Actinobacteria*. Estas cepas podem ser obtidas a partir de coleções de culturas comerciais (isto é, ATCC ou DSMZ) ou podem ser isolados novos. É provável que o crescimento de múltiplas cepas simultaneamente possa ser necessário para a eficiência, embora outras estratégias possam ser buscadas.

Além disso, as propostas devem incluir como será feita a abordagem de todos os três critérios principais a seguir:

- **Baixo custo:** Como a estratégia possibilita uma redução de custo significativa em relação às atuais práticas de fermentação e mistura em lote para chegar a um custo alvo final de ~ US\$ 0,10 por dose, e cada dose consiste em aproximadamente ^{10,9} bactérias?
- **Dimensionalidade:** A estratégia poderia ser facilmente ampliada no futuro, por exemplo, para uma escala piloto de dezenas de milhares de doses por semana de material clínico? Os riscos potenciais podem ser abordados antecipadamente? Como a variabilidade da produção lote-a-lote e o risco de contaminação são minimizados para atender aos padrões de pureza, potência e consistência aceitos pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA^{iv} e outras agências regulatórias referentes a produtos bioterapêuticos vivos?

- **Universalidade** : Como a estratégia poderia ser facilmente adaptada para a produção de produtos bioterapêuticos vivos, representando diversos micróbios intestinais associados à saúde e compostos de um número maior ou menor de cepas do que o especificado aqui?

O que não consideraremos para o financiamento:

- Pesquisa básica em crescimento microbiano ou projeto de reator que não atenda aos critérios descritos acima.
- Propostas focadas apenas em novas formulações de meio de cultura sem demonstrar um protótipo de processo de fabricação.
- Pesquisa puramente computacional ou baseada em simulação sem componente experimental.
- Propostas que não abordem especificamente o crescimento de organismos bacterianos intestinais humanos.
- Propostas que abordem unicamente o crescimento de bactérias probióticas comuns (ou seja, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.), uma única cepa bacteriana, ou que não cumpram os requisitos específicos descritos acima.
- Propostas centradas na formulação e preservação de micróbios, o que está fora do âmbito desta chamada de propostas.
- Propostas centradas simplesmente em otimizar abordagens e técnicas padrão conhecidas, sem adicionar melhorias inovadoras.
- Propostas que não apresentem um plano claro de dimensionamento futuro para atender às necessidades declaradas da fundação.

Referências úteis:

ⁱ <https://www.nature.com/articles/nature13421>

ⁱⁱ <http://science.sciencemag.org/content/352/6293/1533.long>

ⁱⁱⁱ <https://www.nature.com/articles/nmicrobiol201757>

^{iv} <https://www.fda.gov/downloads/Biologics%20%80%A6/UCM292704.pdf>

* Recomendamos aos candidatos analisar o documento de orientação da FDA dos EUA (ref. 4 acima) em relação à Química, Fabricação e Controles de produtos bioterapêuticos vivos para melhor entender as considerações regulatórias na área.