S. H. FERREIRA

Indústria & universidade e o desenvolvimento de novos medicamentos

s relações entre a indústria e a universidade (I&U) historicamente mudaram?

s. H. FERREIRA é professor da Faculdade de Me de Ribeirão Preto

S. H. FERREIRA é professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e membro da World Academy of Science.

Qual é a origem do conhecimento usado para as invenções industriais e o desenvolvimento tecnológico?

Quem se apropria das descobertas e das invenções realizadas na universidade?

Quem se apropria da criatividade da investigação científica brasileira? Espero que ao fim deste artigo, eu tenha delineado as respostas para estas questões.

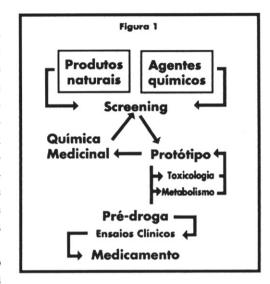
As invenções e o desenvolvimento tecnológico responsáveis pela Revolução Industrial iniciada no século passado ocorreram sem uma relevante participação universitária. Essa participação é historicamente recente pois somente a partir do início do século

XX começa a ocorrer na Europa e EUA. Possivelmente, um dos fatores que mais contribuíram para associar a universidade à investigação e ao desenvolvimento tecnológico foi a necessidade de pessoal especializado e de uma infra-estrutura cada vez mais complexa para a experimentação científica. Assim a universidade deixa de ser um local somente de ensino (e algumas vezes de prestação de serviço, como nos hospitais universitários) para se transformar no cenário e celeiro de grandes descobertas científicas e desenvolvimentos de fantásticos tecnológicos.

Até as últimas décadas, a "procura pelo conhecimento" e as descobertas científicas na universidade foram produtos da liberdade individual de pesquisa. Em contraste, nos laboratórios industriais, a maioria das pesquisas científicas estão orientadas para a resolução de problemas que permitam chegar a um invento. Um invento caracterizase sempre por sua novidade e utilidade. São estas duas características que lhe conferem o "direito de patente". O desenvolvimento do invento em um produto industrial confere ao detentor da patente os royalties de produção e comercialização. Idéias e descobertas científicas sem uma demonstração ou uma proposta concreta de utilização prática definida não são patenteáveis. Portanto, a maioria da produção técnica e científica universitária não produz royalties para a instituição ou para seus cientistas. A instituição universitária participa somente destes royalties quando seus cientistas têm participação direta no invento ou no desenvolvimento do produto resultante.

Hoje, sou um farmacólogo interessado em compreender estratégias que permitam propor a invenção de novos medicamentos. É no contexto acima descrito que vamos discutir as atuais relações I&U. Primeiramente vamos esquematizar como se desenvolve um medicamento e a seguir utilizar quatro exemplos típicos de nossa atividade profissional, para ilustrar algumas das relações entre indústrias transnacionais e a universidade, particularmente em países subdesenvolvidos.

Na figura 1 exemplificamos esquematicamente o complexo caminho do atual desenvolvimento de medicamentos. Triagem



(screening) são testes previamente selecionados (biológicos, químicos, bioquímicos, imunológicos, microbiológicos, etc.) que definem o perfil farmacológico da droga a ser desenvolvida. Na realidade, mais que a necessidade social do medicamento, é o marketing que, em função de lucros prováveis, define o perfil farmacológico da droga a ser inventada. Na prática, os produtos naturais a serem testados são escolhidos ao acaso (teste aleatório), por indicações oriundas da medicina popular ou orientadas por conhecimentos de atividade farmacológica desenvolvidos na universidade ou em institutos de pesquisa. No desenvolvimento inicial de um medicamento pode participar tanto a universidade quanto a indústria. Frequentemente, os estudos fisiopatológicos e farmacológicos iniciais, até mesmo a descoberta do protótipo, ocorrem na universidade. O desenvolvimento final do medicamento, todavia, sempre ocorre na indústria, isto é, com um definido investimento industrial. Portanto, cabe enfatizar a importância fundamental da participação da indústria nacional em qualquer projeto de desenvolvimento de novos fármacos.

O screening é realizado com o propósito de verificar se uma planta ou agente químico possui o perfil farmacológico desejado. O fracionamento dos produtos presentes na planta pode levar ao "protótipo natural". O protótipo químico também pode ser encontrado em triagens aleatórias. O outro procedimento consiste em modelar quimicamente uma substância baseada em uma hipótese bem definida sobre o seu receptor

farmacológico ou por sua ação em um screening. Esta fase pode ocorrer na universidade ou na indústria e algumas vezes em colaboração. Esse princípio ativo será uma pré-droga se for muito potente e sobreviver aos estudos toxicológicos e metabólicos préclínicos. Caso contrário, isto é, quando a substância for pouco potente ou apresentar toxicologia indesejada, realiza-se novamente a modelagem molecular do princípio ativo até chegar à pré-droga. É na fase de protótipo/pré-droga que se requer a patente nacionale a internacional tanto pela universidade quanto pela indústria. Em geral não se patenteia uma molécula mas uma família de moléculas afins para evitar pirataria futura por outras indústrias.

Se a pré-droga sobreviver aos ensaios clínicos iniciais (fase 1 e 2), onde são definidas sua tolerância, toxicidade e utilidade terapêutica no homem (teste da hipótese), ela se torna um medicamento. Nesta fase requer-se o registro do medicamento nos órgãos competentes do país em que se está fazendo o desenvolvimento. Em estudos clínicos posteriores, realizados com grande número de pacientes e em vários centros e países (fases 3 e 4), são confirmadas a atividade farmacológica e a toxicologia do medicamento, definindo-se sua mercantilização. Embora os investimentos para a realização dos estudos clínicos sejam financiados pelas indústrias ou pelas companhias de desenvolvimento de medicamento, elas basicamente administram os estudos realizados em hospitais universitários ou institutos especializados. Os estudos clínicos feitos por clínicas privadas sem o controle de um comitê de ética não possuem credibilidade científica.

A necessidade de competência em "química fina" para o desenvolvimento de medicamentos pode ser dimensionada pelo escalonamento da síntese química que se faz necessária nas várias etapas. Miligramas ou gramas são requeridos para a descoberta do protótipo. Quilogramas são necessários para se concluir a fase 2. Quando o medicamento vai ser comercializado a síntese pode atingir a dimensão de toneladas requerendo portanto outro tipo de química fina. Para a produção em larga escala e com o menor custo possível do produto, novas rotas de síntese

são desenvolvidas. Essas rotas são frequentemente patenteáveis, ou são mantidas como segredos industriais.

Para ilustrar os tipos de relacionamento que podem existir entre universitários e a indústria selecionei alguns exemplos em que participei ativamente.

Exemplo 1: Comecei minha carreira há 30 anos na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, trabalhando com um dos mais clássicos farmacólogos brasileiros, prof. Rocha e Silva. Ele descobrira que a ação do veneno da Bothrops jararaca sobre o plasma sangüíneo gera uma substância biologicamente ativa que ele denominou bradicinina. Indústrias farmacêuticas suíças definiram sua estrutura química e sintetizaram o produto. Elas estavam interessadas nesta substância pois um de seus efeitos básicos era promover a queda da pressão arterial. Esse efeito eventualmente poderia vir a ser utilizado no controle da hipertensão arterial. Todavia, esse produto sintético se mostrou muito menos potente que a bradicinina "natural". Esse mistério foi resolvido quando descobri no veneno da Bothrops jararaca um fator que potenciava os efeitos biológicos da bradicinina. Esse fator foi denominado "fator de potenciação da bradicinina". BPF. O veneno dessa serpente brasileira era usado por Rocha e Silva para produzir a bradicinina. Todavia o processo pouco sofisticado de purificação da bradicinina não extraía a contaminação pelo BPF. Por isso, a bradicinina "natural" era muito mais ativa que o produto sintético. Quando descobrimos o BPF, não tínhamos a menor idéia que este poderia vir a ser o protótipo de uma nova classe de drogas anti-hipertensoras. Com a colaboração de vários cientistas desenvolvendo suas pesquisas em universidades e institutos de pesquisa nacionais e internacionais foi definida a estrutura química e sintetizada da menor molécula responsável pela atividade farmacológica do BPF.

A história que se segue é cheia de meandros obscuros e de lances sensacionais. Nessa história basta destacar dois deles realizados por multinacional e na universidade americana. 1) Médicos universitários americanos, financiados pela transnacional, demonstraram que um dos componentes do

BPF diminuía significativamente a "pressão" arterial de pacientes hipertensos. Esta era a demonstração de nossas hipóteses baseadas em experimentos animais. 2) Os pesquisadores dessa indústria, baseados na estrutura do BPF e em conceitos de síntese química recentemente descobertos por universitários americanos, desenvolveram uma nova molécula. Esta mantinha todas as propriedades farmacológicas do BPF, porém era oralmente ativa e de custo muito mais baixo. Este invento abriu um mercado internacional de dez bilhões de dólares anuais.

Exemplo 2: Entre 1985-89 criamos o conceito e mostramos a viabilidade prática de desenvolver um novo tipo de analgésico baseado na ação analgésica periférica da morfina (a morfina fora sempre considerada como um analgésico de ação exclusivamente central). Essa proposta está em desenvolvimento por alguns grupos farmacêuticos internacionais. A dificuldade prática desse desenvolvimento reside, contudo, em encontrar uma nova molécula que seja patenteável. Isto é, uma molécula que permita o investimento de algumas dezenas de milhões de dólares. Se alguma indústria desejasse investir e correr o risco de ser "pirateada" há várias moléculas de conhecimento público.

Estes dois exemplos ilustram um dos mais frequentes relacionamentos entre a I&U nestas últimas três décadas. Os universitários fazem uma ou duas següências de descobertas, tornando-as de domínio público através de publicações científicas internacionais. Essas descobertas científicas não são privadas. Pertencem à sociedade pois foram realizadas na universidade com dinheiro público. Ademais são de domínio internacional, não pertencendo apenas à sociedade do país no qual a descoberta foi feita. Se a descoberta for importante é provável que uma indústria transnacional tenha maior perspicácia em utilizá-la que uma indústria de um país em desenvolvimento. Neste caso, o país subdesenvolvido está financiando a indústria dos países mais desenvolvidos. Um caso típico são as publicações de nossos estudos farmacológicos sobre nossa flora. Quando publicamos a presença de uma importante atividade terapêutica em uma planta estamos incentivando a indústria dos países

que são capazes de "industrializar" tal conhecimento.

Nos dias atuais, a participação numa patente internacional é a "bola na rede" da descoberta universitária. Todavia, é bom lembrar que apenas a demonstração da atividade farmacológica de um produto natural não é patenteável. Para se obter uma patente, faz-se necessário definir a estrutura química responsável por essa atividade farmacológica.

Exemplo 3: No organismo existem substâncias que mimetizam a ação analgésica da morfina denominadas encefalinas. Estudos de nosso grupo mostraram que as encefalinas podem ser liberadas por drogas e que seu efeito analgésico era devido a uma ação na periferia e não no sistema nervoso central. Recentemente, colegas de uma indústria internacional perguntaram-me qual, dentre várias séries de moléculas (todas patenteadas como analgésicos), eu achava que haveria interesse em ser desenvolvida como produto farmacêutico. Escolhi uma série de moléculas cujo perfil farmacológico parecia-me totalmente novo. Seria uma droga que liberaria encefalinas. Baseado em estudos preliminares, sugeri que a indústria desenvolvesse uma das moléculas. Enquanto investigávamos a validade de nossa hipótese (que já foi apresentada em congressos internacionais), o grupo farmacêutico investiu em ensaios de toxicologia animal e clínica, e testou com sucesso sua atividade analgésica em Anima nobili. Tudo deu certo até que durante um teste toxicológico prolongado no homem constataram-se importantes problemas hepáticos, que inviabilizaram o projeto.

O terceiro exemplo ilustra também um relacionamento frequente entre I&U. Os farmacólogos acadêmicos, para desenvolver suas pesquisas, usam drogas como ferramentas de conhecimento. Por outro lado, as indústrias farmacêuticas estão interessadas em saber o máximo possível sobre as substâncias que têm na prateleira ou que estão introduzindo no mercado. Na grande maioria das vezes, como o interesse maior é do pesquisador, a indústria não promove o financiamento da pesquisa. A indústria financia pesquisa quando possui interesses comerciais óbvios, como no caso dos ensaios clínicos

de novos medicamentos realizados na universidade. Estes estudos são importantes não só do ponto de vista do desenvolvimento e mercantilização do produto mas também do ponto de vista de saúde pública. Os dados obtidos são fundamentais para o registro dos medicamentos. A universidade é internacionalmente escolhida para estes estudos, em virtude de sua esperada imparcialidade.

Nesta última década está aparecendo uma nova relação I&U. No desenvolvimento de um determinado produto a indústria em vez de contratar quadros de especialistas contrata a produção de um estudo ou a execução de uma tarefa com um grupo universitário. Os resultados dessa operação são de propriedade exclusiva da indústria. Há variações nesse tipo de terceirização, nas quais o benefício financeiro pode até chegar via participação nos royalties. Esse caso ocorre quando a idéia original surge na universidade (biotecnologia).

Exemplo 4: Nesta última década ficou claro que determinadas substâncias, denominadas interleucinas, realizam a comunicação entre as várias células dos tecidos. Nosso grupo foi pioneiro em mostrar que essas substâncias, em particular a IL-1, constituem um fator relevante na evolução da dor inflamatória. A IL-1 participa da sensibilização dos nervos sensitivos. Sem essa sensibilização não há dor inflamatória. Nossas pesquisas levaram ao desenvolvimento de um bloqueador do efeito hiperalgésico da IL-1.

O exemplo é relativamente incomum. Somente por obra do acaso e muita sorte é que, independentemente da participação da indústria, se chega a uma substância candidata a medicamento. A dedução da estrutura molecular foi lógica, mas várias de suas favoráveis características farmacológicas foram inesperadas. São estas características novas que atraem o interesse da indústria e de companhias de desenvolvimento farmacêutico internacional. Para haver real interesse da indústria, a nova substância antes de ser publicada foi patenteada fora do Brasil. A administração do desenvolvimento do medicamento foi entregue a uma companhia internacional. Se esta substância se tornar um produto farmacêutico, os royalties devidos a nossa descoberta pertencerão à Universidade de São Paulo. Ainda não está esclarecido como a universidade respeitará os direitos de propriedade intelectual de seus "inventores".

No quadro esboçado acima nota-se claramente que na área de farmacologia existe internacionalmente uma relação íntima entre a produção científica universitária e o desenvolvimento de medicamentos, pelo menos em países industrializados. Todavia, em virtude do empobrecimento das universidades que ocorre em todo o mundo, a indústria está cada vez mais produzindo o conhecimento científico que ela precisa. Caso contrário, ela o compra da universidade, que para sobreviver é obrigada a entrar no processo. Este é um jogo altamente perigoso. Se a universidade ganha significado na medida em que o conhecimento por ela criado beneficia a sociedade e, em particular, a indústria, ela tem outras missões também importantes. Em áreas de desenvolvimento científico conceitual, de produção de conhecimentos socioculturais, de reflexão social e produção de conhecimentos educacionais, a "busca de patentes" pode constituir-se numa atitude frontalmente oposta a propósitos universitários básicos. Pior. Se a universidade tornarse fundamentalmente atrelada aos objetivos industriais imediatos ela vai se esterilizar, deixando de ser o criadouro de novas idéias que constituiu a grande força do desenvolvimento científico e tecnológico deste século. Eu gosto de lembrar que a universidade pode não desenvolver medicamentos, mas frequentemente desenvolve terapêuticas extremamente baratas e importantes (portanto jamais financiadas pelas indústrias de medicamentos). Este é o caso da descoberta (Austrália) da utilidade do lítio para tratamento de certos tipos de depressão, da salina hipertônica para controle do choque hemorrágico (Brasil) e da alcalinização do plasma sangüíneo para controle de osteoporose senil (EUA).

Hoje no Brasil nós temos a difícil tarefa de estimular o aparecimento de uma indústria que seja capaz de aproveitar a criatividade universitária mas, por outro lado, temos que impedir que se reduza a universidade a uma mera prestadora de serviços à comunidade e à indústria.