



Palestra 25

DESAFIOS DA PRODUÇÃO DE ASPARAGINASE

Maria Antonieta Ferrara

ferrara@far.fiocruz.br

Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos/FIOCRUZ

A leucemia linfoblástica aguda (ALL) é o câncer infantil mais comum, respondendo por cerca de 25% dos diagnósticos de câncer nessa idade. O principal medicamento para tratamento de ALL tem como princípio ativo a enzima asparaginase obtida de *Escherichia coli*. Apesar de efetiva, a droga apresenta limitações relacionadas à origem bacteriana, podendo provocar reações imunológicas severas. Em casos de hipersensibilidade, é administrada a asparaginase de *Erwinia chrysanthemi* ou a de *E. coli* modificada com polietilenoglicol (PEG-Asparaginase), ambas com custo por unidade enzimática muito mais alto, cerca de 15 e 60 vezes, respectivamente. Os benefícios clínicos da PEG-asparaginase (maior tempo de meia-vida e menores efeitos colaterais) assim como análises farmacoeconômicas têm favorecido o uso desta forma em relação à enzima nativa nos Estados Unidos e, mais recentemente, na Europa. No Brasil, entretanto, somente a enzima de *E. coli* não PEGlada vem sendo utilizada; o medicamento é importado, configurando dependência tecnológica e problemas de abastecimento recorrentes. Neste contexto, a Fiocruz e a UFRJ vêm pesquisando em parceria o desenvolvimento de um biofármaco antileucêmico a partir da asparaginase II de *Saccharomyces cerevisiae* clonada e expressa em *Pichia pastoris*. As etapas de produção, extração e purificação foram desenvolvidas com sucesso em escala de bancada e a caracterização da enzima encontra-se em estágio avançado. A asparaginase de levedura apresentou atividade antiproliferativa contra linhagem de célula leucêmica, apontando para a viabilidade de seu uso como biofármaco. Os esforços subsequentes têm como foco o desenvolvimento de formulação e realização de ensaios não clínicos visando caracterizar sua eficácia e segurança. O registro de um biofármaco inovador deve cumprir o arcabouço regulatório da ANVISA, de forma alinhada com as principais agências reguladoras internacionais. O setor de biomedicamentos caracteriza-se por ser intensivo em ciência e tecnologia e demandar longo tempo de maturação até a introdução de novos produtos no mercado, sendo a apropriabilidade de ganhos fortemente baseada em patentes. Os produtos são de altíssimo valor agregado e a produção está concentrada em países desenvolvidos, como EUA, Alemanha e Suíça, além das potências asiáticas. O Brasil é dependente de biofármacos importados, movimentando cifras da ordem de R\$ 10 bilhões, sendo o Governo o principal comprador destes produtos.