

Preclinical development of kinetin as a safe error-prone SARS-CoV-2 antiviral able to attenuate virus-induced inflammation

Artigo publicado na *Nature Communications*, em 13 de janeiro de 2023

<https://rdcu.be/c3mh1>

O início do projeto

Em março de 2020 o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) MCTIC estabeleceu a Rede Vírus -um comitê que reúne especialistas, representantes de governo, agências de fomento do ministério, centros de pesquisa e universidades com o objetivo de integrar iniciativas em combate a viroses emergentes. Particularmente a Covid-19 que já estava causando grande preocupação no mundo todo. Neste contexto nasceu a parceria entre a empresa Microbiológica, liderada pelo Dr. Jaime A. Rabi de reconhecida competência na pesquisa, desenvolvimento e produção de antivirais, a Fundação Oswaldo Cruz através do Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS), de excelência em virologia molecular, liderada pelo Dr. Thiago Moreno e o Centro de Inovação e Ensaios Pré-clínicos (CIEnP), liderado pelo Prof. João B. Calixto, cuja competência essencial em ensaios pré-clínicos seria chave na evolução in vivo das moléculas mais promissoras. Com base na grande experiência prévia destas três instituições e em resultados experimentais preliminares o objetivo do projeto seria descobrir e desenvolver inibidores da RNA polimerase viral (essencial para a reprodução do vírus) fundamentados em análogos de componentes do ácido ribonucleico. Em julho de 2020 o projeto recebeu apoio financeiro do MCTI/CNPq na forma de encomenda tecnológica. Em meados de 2021 o projeto passou a contar também com apoio da Empresa Brasileira de Inovação Industrial (Embrapii).

O sucesso do projeto

As barreiras já conhecidas para o desenvolvimento científico e tecnológico do Brasil, aumentadas pelo agravamento da pandemia e sem recursos de prevenção e/ou cura da infecção, foram vencidas graças a grande experiência e dedicação das equipes de cada instituição que não pouparam esforços para dar velocidade inédita a evolução do projeto.

Os primeiros resultados do projeto foram publicados na revista científica *Nature Communications*

Após o depósito de 2 duas patentes no Brasil e no exterior na forma de PCT, a revista *Nature (Communications)* publicou no dia 13 deste mês de janeiro os primeiros resultados do projeto. Esse trabalho descreve o processo de desenvolvimento sintético do primeiro composto ativo (IFA) tanto in vitro como in vivo em inibir a RNA polimerase do vírus da SARS-CoV-2 denominado MB-905. O artigo discute também os mecanismos moleculares envolvidos nas ações anti-Covid-19 do MB-905, discute todo o desenvolvimento pré-clínico in vitro e in vivo conduzidos de acordo com as exigências internacionais preconizadas pela Food and Drug Administration (FDA)

e pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA) relativos aos estudos de segurança (toxicologia), farmacocinética, farmacologia de segurança, genotoxicidade, metabolismo e outros. O MB-905 mostrou-se bastante seguro nos estudos realizados em animais, não foi mutagênico, nem cardiotoxíco, além de ser muito bem absorvido pela via oral conforme demonstrado nos estudos de farmacocinética. A exemplo de outros medicamentos antivirais que atuam inibindo a RNA polimerase disponíveis no mercado, o MB-905 é uma pro-droga, isto é, ele é metabolizado *in vivo* transformando na sua forma ativa através da formação do nucleosídeo trifosfato correspondente. Demonstramos também a presença da forma ativa da cinetina trifosfato no pulmão dos animais onde parece ocorrer a maior formação do metabolito ativo e sua ação inibitória da replicação do vírus da SARS-CoV-2.

Todo o projeto foi realizado no Brasil nas 3 instituições citadas acima. O artigo contou também com parceria com pesquisadores do Instituto Nacional do Câncer e do ICB da UFMG que também constam como coautores do artigo publicado.

Os próximos passos do projeto

Até o presente momento foram sintetizadas cerca de 250 moléculas (muitas inéditas) e na grande maioria foram testadas *in vitro* (células) contra a replicação do vírus da SARS-CoV-2. Dessas 250 moléculas temos um portfólio de cerca de 12 moléculas com potencial em inibir o vírus da SARS-CoV-2 com potência na ordem de submicromolar. Para essas moléculas ativas foram realizados estudos de farmacocinética em cerca de 70-80% delas. A exemplo do MB-905, mostraram boa absorção oral. Assim, pretendemos continuar o desenvolvimento pré-clínico das moléculas mais promissoras em inibir a RNA polimerase do vírus da SARS-CoV-2.

Com a conclusão do dossiê pré-clínico do MB-905 com mais de mil páginas – objeto do artigo publicado na Nature Communications - iniciamos as negociações com a ANVISA e com vários hospitais no Brasil que realizam estudos clínicos para iniciar o mais breve possível o estudo clínico de fase I. Para isto, encaminhamos a ANVISA o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (**DDCM**) para atender a RDC nº 09/2015. O DDCM é o compilado de documentos requeridos pela ANVISA com a finalidade de se avaliar as etapas inerentes ao desenvolvimento de um medicamento experimental visando à obtenção de informações para subsidiar o registro ou alterações. Paralelamente, a Microbiológica sintetizou MB-905 (Insumo Farmacêutico Ativo, IFA, >99%), de acordo com as boas práticas de fabricação em escala de quilos. Foram feitos também estudos de estabilidade deste novo IFA.

Como é bem conhecido pela comunidade que trabalha na área de desenvolvimento de medicamentos no Brasil, o país ainda não possui experiência na realização de estudos clínicos de fase I, já que os medicamentos registrados na ANVISA, são na sua grande maioria, desenvolvidos no exterior, principalmente nos Estados Unidos e Europa. Este antecedente demonstra claramente o pioneirismo intelectual deste empreendimento que incorpora a descoberta de um novo IFA, seu correspondente processo produtivo e o desenvolvimento pré-clínico que visa, eventualmente, a disponibilizar um novo produto farmacêutico. Em outras palavras a ambição do projeto incorpora propriedade intelectual de processo e, mais importante, propriedade intelectual de produto.