

Nuevos enfoques para la fabricación de productos bioterapéuticos para la microbiota intestinal

Grand Challenges Explorations, Ronda 22.^a
Septiembre de 2018

LA OPORTUNIDAD

La investigación reciente ha demostrado que los resultados clínicos de la desnutrición en los bebés están asociados con la disfunción intestinal, así como la microbiota intestinal modificada y caracterizada por escasa diversidad.ⁱ Además, las actuales terapias de rehabilitación nutricional no restauran de manera completa y sustentable el crecimiento saludable, como tampoco revierten la disfunción intestinal ni las modificaciones de la microbiota intestinal asociadas con el crecimiento deficiente.ⁱⁱ Tales observaciones sugieren que posiblemente las nuevas estrategias terapéuticas necesiten incluir la administración, o el fomento de, microbios intestinales vivos asociados con la salud —es decir, productos bioterapéuticos vivosⁱⁱⁱ— que cumplen funciones metabólicas vitales que facilitan el crecimiento y la capacidad de recuperación tanto del tracto gastrointestinal como de todo el cuerpo.

El cultivo de cepas individuales de probióticos comerciales, tales como el *Lactobacillus* spp. o el *Bifidobacterium* spp. se practica comúnmente a escala y a un costo relativamente bajo. Sin embargo, para restaurar la diversidad microbiana característica de un microbioma intestinal robusto, es probable que deba administrarse un consorcio compuesto por un número considerablemente mayor de cepas comensales difíciles de cultivar. Actualmente, dichos microbios intestinales se manufacturan en forma individual y luego se combinan para constituir un producto bioterapéutico vivo, lo cual conlleva un proceso complejo, costoso y no ampliable. Muchos de esos organismos son estrictamente anaeróbicos y se caracterizan por requisitos de nutrición complejos —y ocasionalmente desconocidos— y por un crecimiento escaso o variable. A menudo, requieren componentes costosos en el medio de cultivo, lo cual equivale a una considerable fracción del costo de manufactura; además, la inclusión de productos de origen animal puede conllevar dificultades en términos de cumplimiento normativo y aceptabilidad cultural. Asimismo, la manufactura debe realizarse en plantas que apliquen buenas prácticas de fabricación (GMP), lo cual incrementa considerablemente el costo de utilizar recipientes de cultivo para lotes grandes y cámaras anaeróbicas para el manejo del producto. A fin de lograr el costo de producto requerido para aplicaciones sanitarias mundiales se requieren reducciones considerables en el costo; además, es probable que deban implementarse en varios órdenes de magnitud.

EL DESAFÍO

Los enfoques nuevos podrían reducir sustancialmente el costo de manufactura de productos bioterapéuticos microbiológicos. La biología ofrece la esperanza de que es posible un costo más bajo: el tracto gastrointestinal de humanos y animales puede considerarse como un “biorreactor” capaz de consumir alimento y producir una microbiota de alta complejidad. En otros campos, tales como la manufactura de vacunas y productos biológicos, hay nuevos sistemas integrados y portátiles que han reducido considerablemente el costo de los productos. En la industria alimentaria, los consorcios microbianos se manufacturan comúnmente a escala dentro del rango de productos fermentados, tales como yogur y kombucha. En el tratamiento de aguas residuales, los reactores de lodo pueden alojar en forma estable un alto grado de diversidad microbiana. Estrategias de manufactura totalmente

innovadoras, que tomen en consideración el aspecto biológico y ecológico subyacente de las comunidades microbianas intestinales, podrían generar avances significativos en este campo.

Qué estamos buscando:

Esta convocatoria busca estrategias fundamentalmente nuevas para manufacturar productos bioterapéuticos para la microbiota intestinal de manera que logren la eficiencia manufacturera y las reducciones de costos necesarias para aplicaciones sanitarias mundiales. Estamos particularmente dispuestos a considerar conceptos especulativos y de alto riesgo que podrían generar sistemas novedosos. También invitamos a presentar enfoques que puedan implementarse en países con ingresos bajos y medios (PIBM), así como la participación de proponentes que actualmente trabajan en dichos ámbitos.

Las estrategias podrían incluir (aunque por cierto no deben limitarse ni condicionarse por) las siguientes ideas:

- Diversos diseños de reactor, como tanques con agitación continua, biorreactores multietápicos y/o multifásicos de diseño compacto
- Diseños de biorreactor desechable o de bajo costo de capital
- Estructuración espacial o inmovilización a diversas escalas de longitud, gradientes especiales, viscosidad de medio de cultivo (es decir, líquido o estado sólido)
- Cambio dinámico de las condiciones de cultivo y estrategias de inoculación para reducir la variabilidad de un lote a otro
- Diversas condiciones de cultivo, como temperatura, composición de gases, coeficiente de mezcla, coeficiente de dilución
- Componentes novedosos y de bajo costo en el medio de cultivo

Las propuestas deben detallar específicamente la manera en que demostrarán un proceso prototipo en proceso a escala de laboratorio o superior a fin de permitir la manufactura de una microbiota intestinal diversa y asociada con la salud, tal como puede preverse en un producto bioterapéutico vivo, específicamente, 1) la producción de, como mínimo, 10 cepas diferentes derivadas del intestino humano sano, 2) con la inclusión de, como mínimo, dos cepas del filo *Firmicutes*, de las cuales, por lo menos una cepa sea altamente sensible al oxígeno, y también, como mínimo, dos cepas del filo *Bacteroidetes* y, como mínimo, dos cepas del filo *Actinobacteria*. Dichas cepas pueden obtenerse de colecciones de cultivo comercial (es decir, ATCC o DSMZ) o pueden ser cepas aisladas nuevas. Es probable que se requiera el cultivo simultáneo y conjunto de cepas múltiples para lograr la eficiencia, aunque se puede trabajar con otras estrategias.

Adicionalmente, las propuestas deben incluir la manera en que abordarán los tres criterios siguientes:

- **Bajo costo:** ¿De qué manera la estrategia posibilita una reducción considerable del costo con respecto a las prácticas actuales de cultivo y mezclado de lotes en razón de un futuro costo objetivo de ~0,10 dólares estadounidenses por dosis, donde cada dosis consiste en $\sim 10^9$ bacterias?
- **Posibilidad de ampliación:** ¿En el futuro, podría ampliarse fácilmente la estrategia, por ejemplo, a una escala piloto de decenas de miles de dosis por semana de material de grado clínico? ¿Pueden abordarse previamente los posibles riesgos de la ampliación? ¿De qué manera se

minimizan la variabilidad de lote a lote en la producción y el riesgo de contaminación para cumplir las normas de pureza, potencia y uniformidad consideradas aceptables por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)^{iv} así como otras agencias normativas de productos bioterapéuticos vivos?

- **Universalidad:** ¿Cómo puede adaptarse fácilmente la estrategia para la elaboración de productos bioterapéuticos vivos que representen una diversidad de microorganismos intestinales asociados con la salud y compuesta por números de cepas mayores o menores que los especificados en este documento?

No consideraremos para financiación:

- Investigación básica en cultivo microbiano o diseño de reactor que no aborde los criterios estipulados anteriormente.
- Las propuestas que se enfoquen solamente en formularios de medios novedosos de cultivo sin la demostración de un proceso prototipo de manufactura.
- La investigación puramente computacional o basada en simulaciones, sin un componente experimental.
- Las propuestas que no aborden específicamente el cultivo de bacterias del intestino humano.
- Las propuestas que aborden exclusivamente el cultivo de bacterias probióticas comunes (como *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp.), de una sola cepa bacteriana o que no cumplan los requisitos específicos detallados anteriormente.
- Las propuestas enfocadas en la formulación y preservación de microbios, lo cual está fuera del alcance de la presente convocatoria.
- Las propuestas enfocadas solamente en la optimización de enfoques y técnicas conocidas y estándares, sin el agregado de mejoras innovadoras.
- Las propuestas que no presenten un rumbo preciso para la ampliación a fin de cubrir las necesidades estipuladas de la Fundación.

Referencias útiles:

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>

*Se anima a los proponentes examinar el documento de orientación de la FDA (ref. 4 anterior) con respecto a la información sobre química, manufactura y controles para productos bioterapéuticos vivos a fin de comprender mejor las consideraciones normativas en ese campo.