



Health Cluster Portugal

Pólo de Competitividade da Saúde



DESENVOLVIMENTO e
OPERACIONALIZAÇÃO da
INVESTIGAÇÃO de
TRANSLAÇÃO

Orientações para a definição, implementação e operacionalização de estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação: 4 estudos de caso em Portugal.

Partilha de experiências do projeto âncora do HCP
“Do IT – Desenvolvimento e Operacionalização da Investigação de Translação”



**Orientações para a definição, implementação e operacionalização de estratégias
e modelos organizacionais de investigação de translação:
4 estudos de caso em Portugal.**

Health Cluster Portugal | Abril 2015

ÍNDICE

Capítulo 1	Enquadramento	4
Capítulo 2	PPS 2 “DIAMARKER – Suscetibilidade genética das complicações multissistêmicas da diabetes tipo 2: novos biomarcadores para diagnóstico e monitorização terapêutica”	11
Capítulo 3	PPS 3 “sdAb+péptido – Investigação translacional em Alzheimer”	20
Capítulo 4	PPS 4 “MyHealth – Plataforma multimodal modular de colheita de informação/sinais clínicos”	30
Capítulo 5	PPS 5 “Biomarcadores para avaliação de efetividade terapêutica no carcinoma colorretal”	41

CAPÍTULO 1

Enquadramento

Sobre o Projeto Do IT

A investigação de translação constitui um meio por excelência para converter o conhecimento científico em novos e inovadores produtos, processos, metodologias ou serviços passíveis de contribuir para a melhoria da saúde e do bem-estar humanos, possibilitando, concomitantemente, a criação de valor acrescentado para a economia – quer pela diminuição de custos de “não-saúde”, quer pela criação de oportunidades de negócio.

Tendo já há algum tempo sido assumida como uma prioridade nos países que ocupam a primeira linha em matérias de inovação e que são líderes na fabricação de produtos na área da Saúde, e perante o óbvio esforço do setor em Portugal em avançar definitivamente rumo a uma crescente afirmação internacional, também no nosso país a aposta na investigação de translação tem vindo, em anos recentes, a ganhar posição, o que constitui um contributo importante para potenciar a competitividade da cadeia de valor nacional da saúde.

Foi neste contexto que, alinhado com a missão, os objetivos e o Programa de Ação do **Health Cluster Portugal (HCP)**, surgiu o **Projeto “Do IT – Desenvolvimento e Operacionalização da Investigação de Translação”**, dinamizado pelo HCP e integrando um total de 21 organizações da cadeia de valor nacional da saúde (figura 1).



Figura 1. Consórcio do Projeto Do IT.

Em linhas gerais, o Do IT incluiu um conjunto de projetos de I&DT, que consubstanciaram uma série de “ecossistemas de inovação” assentes em parcerias fortes e funcionais entre entidades do sistema científico e tecnológico, universidades, hospitais e empresas – estas, quer de áreas

core da Saúde, como farmacêutica, biotecnologia e dispositivos médicos, quer de áreas de interface, como alimentação e têxtil.

Estes ecossistemas/projetos orientaram-se não apenas para a geração de conhecimento, mas para a sua subsequente transformação em novas e inovadoras soluções que deem resposta a necessidades prementes ao nível da saúde humana – aqui se incluem, entre outras, soluções para diagnóstico, prognóstico e terapêutica do cancro, doenças neurodegenerativas e diabetes.

Numa vertente de disseminação de boas práticas pela cadeia de valor nacional da saúde e de geração de externalidades positivas, a nível económico e social, o Do IT contemplou também o desenvolvimento e especificação de estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação aplicáveis às (demais) empresas e instituições científicas.

Pretendeu-se, desta forma, disponibilizar à generalidade das organizações da cadeia de valor um instrumento orientador que possa contribuir para uma melhoria dos seus processos e, conseqüentemente, do seu desempenho em termos de I&D e Inovação – com impactes positivos nos seus índices de produção científica, de patentes, de novas *spin-offs* / *start-ups* tecnológicas e, em última análise, da sua oferta de produtos e serviços. Também assim se promove a afirmação, à escala global, de um Portugal inovador e competitivo na investigação, conceção, desenvolvimento, fabrico e comercialização de produtos e serviços associados à Saúde e, acima de tudo, o benefício dos doentes – que são, afinal, a razão de ser última da investigação em Saúde.

O Projeto Do IT foi cofinanciado pelo COMPETE – Programa Operacional Factores de Competitividade (figura 2), no âmbito do Sistema de Incentivos à Investigação e Desenvolvimento Tecnológico (SI I&DT) – Projetos Mobilizadores (Projeto n.º 13853), com um investimento elegível de €6.824.791,41, correspondendo a um incentivo de €4.782.563,59.



Figura 2. Cofinanciamento do Projeto Do IT.

Sobre este documento de orientações

Os mercados associados ao domínio da saúde humana caracterizam-se por fortes exigências ao nível do grau de inovação, eficácia, qualidade e segurança de produtos e serviços. Como tal, tem sido generalizada a aposta em I&D, tanto por parte do setor privado como do público, enquanto forma de dar resposta a essas exigências. Os casos dos setores da farmacêutica e das tecnologias médicas são, neste sentido, exemplares e, tanto na Europa como nos EUA, o investimento nestas áreas tem vindo a crescer de forma contínua de há longos anos a esta parte.

Apesar disso, a esses investimentos crescentes nem sempre tem correspondido um incremento proporcional na chegada de novos e inovadores produtos/soluções aos mercados.

Este cenário afigura-se ainda mais paradoxal se atendermos ao facto de que a produção científica (quer oriunda das empresas, quer das instituições científicas), em áreas direta ou indiretamente associadas à saúde humana, tem vindo a crescer a um ritmo sem precedentes.

O diagnóstico da situação aponta, portanto, para a existência de uma descontinuidade entre a geração de conhecimento e a sua transformação em novos produtos.

Face a esta realidade, têm-se multiplicado, um pouco por todo o mundo, as iniciativas que visam identificar/desenvolver e implementar novos sistemas, metodologias ou ferramentas capazes de contribuir para inverter essa situação.

Um dos conceitos que mais se tem vindo a afirmar neste desígnio, nomeadamente pelas provas dadas em inúmeros casos de aplicação prática, prende-se com a chamada investigação de translação (do inglês, *translational research*). Usando uma expressão muito difundida, trata-se de fazer investigação “*from bench to bedside*”. Inúmeras organizações – nomeadamente, empresas e centros de I&D –, um pouco por todo o mundo, adotaram já estratégias de investigação de translação enquanto forma de potenciar e valorizar os resultados das suas atividades de I&D e, com isso, melhorarem a sua competitividade num contexto de mercado cada vez mais globalizado.

Em Portugal, e apesar do crescente interesse que a investigação de translação tem vindo a suscitar, não são ainda muitos os casos de organizações que tenham implementado programas sistematizados e funcionais de investigação de translação. A explicação para este facto passará, entre outros fatores, pelos elevados graus de exigência e complexidade associados a essa implementação. Com efeito, a adoção das metodologias inerentes à investigação de translação

implica, quase invariavelmente, uma alteração significativa ao nível da organização interna e do funcionamento das unidades de I&D das empresas, o mesmo se passando ao nível das instituições científicas. Acresce que não existe, propriamente, um modelo único passível de ser aplicado indistintamente a qualquer organização.

Em suma, a definição, implementação e operacionalização de programas e metodologias de investigação de translação trata-se, portanto, de um verdadeiro desafio para as organizações. Neste sentido, importa, pois, dotar as empresas e as instituições científicas que integram a cadeia de valor nacional da saúde de todos os meios, recursos e ferramentas possíveis no sentido de potenciar o sucesso das suas respostas a esse desafio.

Nessa abordagem, será certamente uma importante mais-valia para as organizações poderem dispor de informação relativa a estratégias já testadas, bem como, logicamente, às suas vantagens e desvantagens, e aos resultados/impactes produzidos pela sua aplicação.

Neste particular, uma prospeção do “estado-da-arte” revela que inúmeras organizações, um pouco por todo o mundo – isto apesar da relativa novidade do conceito de investigação de translação –, têm vindo a envidar esforços no sentido de desenvolver e implementar estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação próprios. No entanto, e como facilmente se compreenderá, não é, de todo, fácil aceder à totalidade desse *know-how*.

Foi neste contexto que o HCP e os parceiros do Projeto Do IT se propuseram proceder à especificação de estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação aplicáveis às organizações da cadeia de valor nacional da saúde – um objetivo que constituiu um dos chamados PPS (produtos/processos/serviços) do Do IT (PPS 1), e que se materializa no presente documento. Não se tratando de estratégias/modelos “à medida”, terão ainda assim a significativa mais-valia de terem sido desenvolvidos em diversos cenários representativos de uma parte da(s) realidade(s) nacional(ais).

No desenho do Do IT houve uma especial preocupação em assegurar uma cobertura adequada do espectro de situações típicas na área da investigação de translação, configurando diferentes tipologias/modelos de colaboração entre empresas, instituições científicas e utilizadores, assim como cobrindo diferentes áreas médicas/clínicas, e também diferentes geografias.

Assim, o Do IT incluiu quatro “ecossistemas” / projetos de I&D distintos – correspondendo aos PPS 2, 3, 4 e 5 –, cada um dos quais envolvendo uma combinação própria de parceiros e visando uma área médica/clínica específica.

Ao longo do tempo do projeto (setembro de 2011 – março de 2015), os parceiros foram procurando responder a um conjunto de questões tidas como críticas, as quais são listadas de seguida.

Questões-chave para a definição, implementação e operacionalização de estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação

- Organização e estratégia das instituições de I&D, dos hospitais e das empresas: existe um modelo “ideal” para favorecer a colaboração e as atividades de investigação de translação?
- Cultura de colaboração entre os diversos agentes da investigação de translação: como ultrapassar as barreiras?
- Recursos humanos em investigação de translação: como ultrapassar a escassez de “investigadores de translação”?
- Direitos de propriedade intelectual e transferência de conhecimento/tecnologia: como proteger e explorar os resultados da investigação de translação?
- Apoio financeiro para a investigação de translação: quem deve pagar e como?
- Enquadramento legal, regulamentar e ético: como potenciar as oportunidades da investigação de translação sem comprometer o cumprimento dos deveres e obrigações?

Estas questões foram também o mote para discussão e debate em diferentes reuniões gerais do consórcio do projeto.

Neste particular, de destacar a reunião que teve lugar a 19 de setembro de 2012, no Porto, à margem da sessão pública de apresentação do Do IT (figura 3). A iniciativa, organizada com a colaboração da Embaixada da Holanda em Portugal, serviu para a partilha de experiências e de boas práticas com *players* de referência do setor holandês das ciências da vida e da saúde.

Annemiek Verkamman, Diretora da BioFarminD (associação que representa o setor holandês da biotecnologia médica) e ex-Diretora do Programa Life Sciences Health (*cluster* holandês das áreas das ciências da vida e saúde), efetuou uma apresentação sobre boas práticas nas parcerias Academia-Indústria-Estado, com exemplos do setor das ciências da vida e saúde na Holanda, e de que forma estas parcerias são importantes para a competitividade da cadeia de valor da saúde.

O convidado Henk Viëtor abordou a temática da transformação do conhecimento científico em novos produtos, apresentando como *case studies* as empresas holandesas *Drug Discovery Factory* e *Skyline Diagnostics*, duas das várias empresas que fundou e que dirige.



Figura 3. Imagens da sessão de apresentação do Do IT e de uma reunião geral do consórcio.

Informação adicional sobre esta iniciativa e sobre as apresentações efetuadas estão disponíveis em <http://healthportugal.com/noticias/hcp-promoveu-sessao-de-apresentacao-do-projeto-do>.

É, igualmente, de referir enquanto momento de discussão e reflexão conjunta a mesa redonda “Estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação para instituições de I&D, hospitais e empresas – partilha de experiências do Projeto Do IT”, inserida na sessão pública de apresentação de resultados do projeto Do IT (figura 4).

Esta iniciativa teve lugar na tarde de 16 de abril de 2015, na Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, no âmbito de uma edição dos “Encontros com a Inovação em Saúde” do HCP, subordinada ao tema “*Translational and clinical research: from bench to bedside, from Portugal to the world*”.

A mesa redonda foi moderada por Carlos Faro, Membro da Direção do HCP, e teve a participação de Isabel Furtado (representante da TMG, o promotor-líder do Do IT), Miguel Castanho (em representação do PPS 3 – Bial, IMM, TechnoPhage), Miguel Castelo Branco (em representação do PPS 2 – AIBILI, BIOCANT, CHUC, CNC, FMUC, Retmarker, Siemens, UA), Nuno Sousa (em representação do PPS 4 – Frulact, Flux, TMG, ULSAM, UMinho) e Paulo Canedo (em representação do PPS 5 – CHSJ, Eurotrials, Genetest, Ipatimup, IPO-Porto).



Figura 4. Imagens da sessão de apresentação de resultados do Do IT.

Informação adicional sobre esta iniciativa e sobre as apresentações efetuadas estão disponíveis em <http://healthportugal.com/noticias/hcp-realizou-mais-uma-edicao-dos-encontros-com-a>.

Em suma, no âmbito do Do IT foi pedido a todos os parceiros que, com base na experiência que foram colhendo ao longo da execução do projeto, sugerissem respostas a um conjunto de questões-chave (elencadas acima), que apontem às demais organizações do setor da Saúde (instituições de I&D, universidades, hospitais, empresas, decisores, reguladores, financiadores, etc.) possíveis caminhos e boas práticas para a definição, implementação e operacionalização de estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação. São estas respostas que compõem os capítulos 2 a 5 do presente documento – os textos são da exclusiva responsabilidade dos parceiros, sendo os respetivos autores devidamente identificados.

CAPÍTULO 2

PPS 2 | “DIAMARKER – Suscetibilidade genética das complicações multissistémicas da diabetes tipo 2: novos biomarcadores para diagnóstico e monitorização terapêutica”



Figura 4. Parceiros do PPS 2.

Entidade	Tipologia	Localização (Concelho)
AIBILI – Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem (🌐)	Outra Instituição de I&D privada sem fins lucrativos	Coimbra
BIOCANT – Associação de Transferência de Tecnologia (🌐)	Outra Instituição de I&D privada sem fins lucrativos	Cantanhede
Centro de Neurociências e Biologia Celular (🌐)	Laboratório Associado	Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (🌐)	Laboratório do Estado	Coimbra
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (🌐)	Centro de I&D ou Departamento de Universidade ou Politécnico	Coimbra
Retmarker, SA (🌐)	Empresa	Coimbra
Siemens, SA (🌐)	Empresa	Amadora
Universidade de Aveiro (🌐)	Centro de I&D ou Departamento de Universidade ou Politécnico	Aveiro

Enquadramento

Pretende-se com o presente capítulo apresentar contributos para a identificação de problemas/obstáculos na operacionalização da investigação de translação, através de visões complementares de um instituto de investigação e de um parceiro industrial.

Este projeto desenrolou-se de forma exemplar por todos os parceiros técnicos, científicos e empresariais e as dificuldades encontradas prendem-se com aspetos direta ou indiretamente

ligados à fragmentada organização do sistema nacional de apoio à investigação de translação em ambiente público-privado.

Houve uma interação bastante produtiva entre Hospitais Universitários (5 serviços hospitalares) Universidade e Centros de Investigação (IBILI e CNC), Centros de Biotecnologia (Biocant), Infraestruturas Aprovadas para o Roteiro Nacional de Infraestruturas de Investigação (BIN/ICNAS) e Empresas com acordos de investigação com a Universidade/BIN, como é o caso da Siemens. Aliás, os resultados do projeto apontam claramente para o potencial de exploração dos mesmos numa vertente de translação, e existe a intenção de submissão a programas de financiamento que facilitem a concretização deste desiderato, pois isso não era possível no âmbito deste projeto e respetivo enquadramento.

Apresentamos aqui as visões complementares de um instituto de investigação, o IBILI, e de um parceiro industrial, a Siemens.

A visão do IBILI, enquanto instituto biomédico com vocação para a investigação de translação

Os resultados conseguidos neste projeto são assinaláveis mas foram também encontradas dificuldades. Estas prendem-se com o atual ecossistema nacional de investigação de translação e sugerem que não só devem criados novos modelos para o desenvolvimento de estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação, como garantir a sua implementação de forma a potencializar a utilização dos resultados. É necessário criar mecanismos mais sólidos de apoio à chegada de novos e inovadores produtos/soluções aos mercados, que potencializem o trabalho de I&D desenvolvido. A produção científica (também em colaboração com empresas e instituições científicas) é notável, mas faltam meios para orientar a sua efetiva transferência para o domínio da aplicação, que depende de financiamento adicional.

Aliás, é claro que o projeto foi substancialmente subfinanciado para os objetivos desejados e desejáveis para projetos de investigação de translação. Este é um problema crónico das entidades financiadoras que por vezes criam barreiras irrealistas. É necessário assumir riscos para projetos que se pretendem competitivos, mas é necessária a existência de um ecossistema que promova a produção de esforço em quantidade e qualidade suficiente em período de tempo otimizado.

As dificuldades não se reportam a nenhum período específico do cronograma do projeto, pois são dificuldades crônicas do sistema nacional de I&D. A descontinuidade entre a geração de conhecimento e a sua transformação em novos produtos resulta da ausência de infraestruturas adequadas para o efeito. Os constrangimentos e dificuldades são, por isso, em grande medida, exteriores ao projeto.

Para que os resultados deste e de outros projetos possam beneficiar de translação efetiva propomos:

- Promoção de estudos de investigação clínica fase 0 (*microdosing*) e fase 1 em infraestruturas multipolares com protocolos adequados de colaboração.
- Condições para que sejam possíveis estudos de investigação pré-clínica em modelos animais *in vivo* com base no estímulo à participação de Infraestruturas do Roteiro Nacional.
- Melhoria do contexto empresarial com base em programas de inserção de doutorados.
- Projetos em consórcio do género do Do IT deveriam melhorar a coesão entre subprojetos. Existem áreas de competências mútuas que podem e devem ser exploradas.

Propomos assim a formulação de um novo modelo organizacional para consórcios do tipo do Do IT. Em particular, é necessária a definição de consórcios estratégicos que definam de forma clara todos os ramos da investigação translacional para a mesma pergunta científica e tecnológica.

No nosso entender já estão especificadas no contexto global as estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação aplicáveis às organizações da cadeia de valor, e falta implementá-las de forma coordenada e supra-organizacional. No nosso entender os programas sistematizados e funcionais de investigação de translação não devem ser uniorganizacionais, mas envolvem a organização da cadeia de translação com envolvimento explícito de entidades públicas e privadas. Existem modelos genéricos conhecidos e usados a nível internacional que podem ser facilmente adaptados aos casos particulares do contexto nacional.

As estratégias de disseminação devem ser focadas em alvos específicos quando se trata de promover a transmissão na cadeia de valor.

No caso do PPS2 foi possível criar uma colaboração coesa entre empresas, entidades do sistema científico e tecnológico, e hospitais, mas deparamo-nos com dificuldades burocráticas e até legais do ecossistema científico e da saúde nacional. As próprias entidades reguladoras têm dificuldade em dar apoio à validação diferenciada de produtos farmacêuticos e dispositivos médicos.

Como propostas de melhorias no ambiente “macro” / cadeia de valor, sugerimos:

- Fomento à integração de académicos nos departamentos de I&D de empresas.
- Explicitação de modelos de funcionamento e de gestão/organizacionais, com base em experiência internacional (como o EuroBioimaging e as respetivas *workpackages*).
- Promoção de programas de apoio à interação entre tipos diferenciados de parceiros (Academia / Indústria / Unidades de Saúde).
- Promoção de programas que tirem partido do acesso a grandes equipamentos, nomeadamente os envolvidos no Roteiro Nacional de Infraestruturas de Investigação.
- Promoção de programas que permitam dotar as estruturas de recursos humanos / equipas vocacionadas para a investigação translacional.
- Promoção de programas que permitam dotar as estruturas de recursos humanos / equipas vocacionadas para a implementação dos aspetos legais/regulamentares.
- Definição de uma estratégia global de proteção e valorização da propriedade intelectual.
- Programas de apoio à formação de *spin-offs* envolvendo a Universidade e empresas (o Do IT Diamarker, envolvendo a Siemens, é propício a este cenário). Estes projetos incluem desenvolvimento de tecnologias inovadoras de aplicação clínica.

Entendemos ainda que a área pré-clínica, de interface entre a investigação básica e a aplicada ao domínio da saúde, é a mais deficitária. Existe um fosso entre ambos os domínios de investigação que prejudica a competitividade da investigação de translação em Portugal. É fundamental reforçar a interligação entre estruturas que já têm um programa de investigação pré-clínica.

A visão da Siemens, enquanto parceiro empresarial

A Siemens, SA assume, desde o seu estabelecimento, a Inovação e Investigação & Desenvolvimento Tecnológico (IDI) como estruturas fundamentais da sua atividade e crescimento sustentado ao nível do desenvolvimento tecnológico e um papel fulcral no âmbito da Inovação, Investigação e Desenvolvimento (IDI), através de uma reconhecida ligação e apoio às Instituições do Sistema Científico e Tecnológico Nacional, designadamente pela dinamização crescente das relações estabelecidas no contexto da indústria/ensino superior, resultando em mais-valias nacionais ao nível da investigação, da tecnologia e do ensino, através da sua cooperação com os seus parceiros e clientes.

A Siemens Healthcare (HC) é a unidade de negócio da Siemens, dedicada ao mercado da Saúde, dispondo no seu portfólio de produtos, sistemas e soluções de alta tecnologia que têm contribuído significativamente para o incremento da qualidade clínica do diagnóstico e da intervenção terapêutica. Nos últimos anos, a HC tem vindo a implementar em território nacional uma estratégia consistente de estruturação de redes de conhecimento na área da ciência e tecnologia, e assumido uma sistemática de Inovação e I&D, no planeamento, gestão de ideias e implementação de projetos de investigação e inovação, maioritariamente desenvolvidos em parceria com diferentes entidades académicas e clínicas.

É neste enquadramento que surge a participação do Healthcare no PPS 2, e em particular na atividade 6 “Imagiologia multissistémica das complicações macro e microangiopáticas”, aportando para esta atividade o conhecimento e as competências ao nível tecnológico, especificamente na área de Ressonância Magnética, com vista ao desenvolvimento de novos produtos ou soluções a incorporar no mercado.

O presente texto pretende detalhar os problemas/obstáculos na operacionalização das atividades desenvolvidas no âmbito do projeto, mas sobretudo destacar um conjunto de práticas e metodologias já em vigor na organização decorrentes do posicionamento e abertura para a colaboração que a HC tem vindo a desenvolver e que se revestiram de mais-valia no decorrer das atividades e consistirão por isso em propostas relevantes a considerar no âmbito da investigação de translação.

Seguidamente e nas diferentes vertentes, destacam-se os eventuais entraves às atividades a desenvolver, bem como as metodologias existentes ou implementadas no decurso do projeto que contribuíram de forma positiva para o seu desenvolvimento e que poderão por isso, com as devidas adaptações, constituir um conjunto de orientações/recomendações para suporte aos processos de definição, implementação e operacionalização de estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação, aplicáveis às organizações do todo da cadeia de valor nacional da Saúde.

▪ *Organização interna e de redes*

:: (Re)organização de estruturas e procedimentos

Ciente da importância das atividades de investigação, desenvolvimento e inovação para o desenvolvimento sustentado da organização e do valor acrescentado para os seus clientes, a

Siemens SA, incluindo a HC, foi certificada em julho de 2010 pelo respetivo Sistema de Gestão de Investigação, Desenvolvimento e Inovação (SGIDI) de acordo com a Norma NP 4457, através do qual se promove regularmente o contacto com diferentes entidades académicas e institucionais com foco de IDI para a realização de projetos de investigação avançada.

Justifica-se a implementação de um Sistema de Gestão da Investigação, Desenvolvimento e Inovação na Siemens SA dada a sua forte orientação tecnológica, mas também pela mentalidade inovadora da empresa refletida na procura pela inovação planeada e sistemática, tanto no plano tecnológico, como em distintos domínios.

A Siemens SA define a sua estratégia de IDI considerando quer diretrizes internas, quer a realidade local, e gere sistematicamente a interação das diversas atividades de IDI da organização numa ótica de grandes atividades. Esta abordagem, concretizada através de *standards* internos para gestão de diferentes dimensões, garante uma gestão eficaz de todas as atividades relevantes para a organização, através da implementação de metodologias de controlo e monitorização dos resultados.

A implementação de um SGIDI é sem dúvida uma ferramenta para a gestão, monitorização e desenvolvimento das atividades de IDI, suportando igualmente a capacidade para a gestão do risco inerente à demonstração de novas hipóteses científicas, à aplicação de novas tecnologias, ao desenvolvimento de novos produtos, processos, serviços, métodos de *marketing*, modelos organizacionais e a valorização de novos conhecimentos.

:: Integração de redes

O presente projeto proporcionou a integração na rede do Health Cluster Portugal, constituindo um fator de aproximação para os diferentes parceiros, quer industriais, quer académicos e científicos.

:: Novas metodologias de investigação

Apesar de as atividades desenvolvidas pela HC serem concentradas numa atividade específica de âmbito muito concreto, o facto de o ambiente de desenvolvimento considerar a conjugação de valências e competências distintas, a nível tecnológico, clínico e industrial, proporciona um enfoque muito concreto das atividades de investigação e conjugação constante com as visões e necessidades dos diferentes intervenientes. Sem dúvida que este enquadramento contribui para

investigação muito aplicada, cujos resultados apresentam um impacto efetivo e potencial de produtização muito superior.

:: Comunicação

Sendo uma mais-valia a congregação de diversas valências no desenvolvimento do projeto, este fator traz de facto dificuldade adicional em assegurar uma comunicação sistemática e assertiva entre as diversas partes, pelas diferentes realidades organizacionais e a própria localização física distinta.

O empenho, disponibilidade e interações assíduas com o parceiro coordenador do PPS 2 contribuíram sem dúvida para uma boa comunicação no âmbito do projeto. No caso concreto da HC, a existência de um SGIDI, que preconiza a implementação de metodologias de controlo e da monitorização de resultados das atividades de investigação e desenvolvimento em curso, constitui outro motor para uma comunicação contínua.

▪ *Recursos humanos*

O presente projeto requereu, por parte da HC, a estruturação de uma equipa de trabalho interna, envolvendo recursos associados à gestão de linhas de produto, responsáveis técnicos e financeiros, bem como responsáveis pela própria gestão de atividades inerentes ao SGIDI. Destaca-se a geração desta nova dinâmica interna/externa como elemento diferenciador na coordenação das atividades e no despoletar de um conjunto de novas interações e alteração ao paradigma instituído, mas que tem vindo a resultar num crescente e positivo envolvimento interno nas atividades e metodologias de investigação e desenvolvimento.

Adicionalmente, o projeto envolveu ainda por parte da HC a contratação de Bolseiros de Investigação com competências na área de engenharia biomédica, com enfoque em sistemas de informação para a saúde, para operacionalização de atividades de desenvolvimento específicas. Neste âmbito são de destacar a volatilidade e dificuldade de retenção de recursos, pela multiplicidade de ofertas e volatilidade no mercado, em particular no que se refere a sistemas de informação, bem como pelas condições atualmente normalizadas de remuneração de bolsas de investigação.

Salienta-se ainda o método de colaboração indústria/academia substanciado pelo modelo de gestão e coordenação do(s) bolseiro(s), os quais apesar de serem colaboradores da Siemens estavam a desenvolver o seu plano de trabalho nas instalações do parceiro académico, neste

caso IBILI/ICNAS, o que se revelou positivo promovendo uma capilaridade na interação e na discussão do plano de trabalhos e respetiva execução.

▪ *Infraestruturas, meios & equipamentos*

:: Serviços e plataformas tecnológicas de suporte à I&D

De forma geral, a HC dispunha *a priori* das infraestruturas tecnológicas base necessárias ao desenvolvimento das atividades, com forte componente de IT, bem como de plataformas internas, quer para obtenção de informação técnica específica, quer para análise da literatura específica da área. Neste âmbito torna-se sem dúvida positiva a ligação ao meio académico e clínico, potenciando o contacto com um conjunto mais amplo de informação. De registar ainda algumas dificuldades, inerentes à própria natureza dos parceiros e distinto enquadramento na acessibilidade a serviços, plataformas e ferramentas, que induzem o estabelecimento de metodologias e abordagens distintas pelas partes.

:: Acesso a informação e dados, e interoperabilidade

No âmbito das atividades de investigação associadas a uma área que se reveste de um elevado grau tecnológico, como o caso presente com a Ressonância Magnética, a necessidade de contacto com os fabricantes dos sistemas utilizados para acesso a informação e dados relevantes e, por vezes, essenciais para a investigação, é fundamental. Pelo presente, a colaboração com entidades empresariais torna mais ágil este contacto, contribuindo também de forma positiva para os resultados da investigação.

▪ *Modelos e práticas de gestão*

:: Qualidade & Assuntos legais/regulamentares

A cultura de excelência da Siemens SA é espelhada no compromisso assumido a todos os níveis da organização para manter a eficácia e a melhoria contínua do sistema de gestão da Qualidade, Ambiente e Higiene, Segurança e Saúde no Trabalho (SHST), certificados de acordo com as Normas ISO 9001, ISO 14001 e OHSAS 18001. Pela sua atividade, a HC dispõe ainda de uma área dedicada a assuntos regulamentares, assegurando toda a comunicação com as autoridades nacionais competentes e cumprimento dos aspetos legais e regulamentares relacionados. Não sendo condição obrigatória, as estruturas, metodologias e cultura

organizacional proporcionadas por este enquadramento contribuem favoravelmente para os trabalhos desenvolvidos.

:: Propriedade intelectual e transferência de tecnologia

O conhecimento e as tecnologias geradas pela HC a nível nacional, através da sua atividade de IDI, visam a sua incorporação nos produtos e soluções que a Siemens disponibiliza globalmente ao mercado. Assim, neste âmbito, a Siemens dispõe de mecanismos internos de comunicação com as áreas centrais responsáveis pelo planeamento e gestão do portefólio de produtos, sistemas e soluções, em particular as linhas de investigação e desenvolvimento, para avaliação dos desenvolvimentos locais e sua posterior potencial integração em portefólio. As necessárias salvaguardas relativas a propriedade intelectual e transferência de tecnologia encontram-se normalizadas e centralizadas num único departamento que atua globalmente na Siemens.

Autoria do capítulo:

Miguel Castelo-Branco¹; Filipe Janela²; Celina Lourenço²

¹ Instituto de Imagem Biomédica e Ciências da Vida (IBILI), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Instituto de Ciências Nucleares Aplicadas à Saúde, Universidade de Coimbra.

² Siemens, SA

CAPÍTULO 3

PPS 3 | “sdAb+péptido - Investigação translacional em Alzheimer”



Figura 5. Parceiros do PPS 3.

Entidade	Tipologia	Localização (Concelho)
BIAL – Portela & Ca., SA (🌐)	Empresa	Trofa
IMM – Instituto de Medicina Molecular (🌐)	Laboratório Associado	Lisboa
TechnoPhage – Investigação e Desenvolvimento em Biotecnologia, SA (🌐)	Empresa	Lisboa

O início

Doenças neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, ou Huntington, são doenças devastadoras e cada vez mais comuns devido ao envelhecimento da população mundial, estimando-se que em 2050 estas doenças afetem mais de 100 milhões de pessoas. Estas doenças apresentam sintomas clínicos e sinais patológicos característicos, e etiologias variadas. A doença de Alzheimer afeta cerca de 2% da população com mais de 65 anos, e é caracterizada, clinicamente, por *deficits* neuropsicológicos e pela ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos não-cognitivos. Patologicamente, a doença é caracterizada pela perda neuronal e pela acumulação de agregados proteicos conhecidos como placas de amiloide beta (Aβ) e tranças neurofibrilares constituídos pela proteína tau.

No entanto, ainda não existem tratamentos preventivos nem protetores, pelo que a doença de Alzheimer continua a constituir um grave problema de saúde com enorme impacto socioeconómico. De igual forma, não existem ainda biomarcadores capazes de prever o aparecimento da doença de forma cabal.

Com o “boom” da terapia farmacológica, diversas drogas foram e estão sendo estudadas no tratamento da doença de Alzheimer; Bapineuzumab (AAB-001), um anticorpo monoclonal humanizado contra o A β é o mais avançado, encontrando-se em fase III de desenvolvimento clínico, não existindo alternativas mais avançadas no mercado.

O pequeno tamanho e a forma dos anticorpos de domínio único (sdAbs) fornecem vantagens superiores aos anticorpos completos e a outras proteínas:

- 1) Podem ter alvos terapêuticos diversos. Os locais compactos de ligação dos sdAbs permitem o normal reconhecimento de antígenos, assim como o reconhecimento de epítomos menos acessíveis, como os bolsos interiores de proteínas recetoras ou sítios ativos de enzimas. O pequeno tamanho dos anticorpos de domínio único permite, por outro lado, uma melhor penetração nos tecidos, obtendo-se por isso um elevado efeito terapêutico.
- 2) Versatilidade: Além das formas terapêuticas tradicionais por via injetável, o tamanho reduzido destes domínios de anticorpos e a sua elevada estabilidade permitirão doses terapêuticas efetivas de sdAbs através de formulações que não são possíveis com anticorpos de peso molecular elevado, como a libertação controlada e formulações não injetáveis (gotas e géis).
- 3) Custo reduzido: A capacidade de produzir anticorpos de domínio único em bactérias, juntamente com a capacidade de produzir maiores quantidades de proteína por grama de produto, levará certamente a uma redução significativa nos custos de produção destes anticorpos.

Assim se justifica o objetivo de desenvolvimento do anticorpo anti-A β em fusão com o péptido translocador da barreira hematoencefálica, iniciando testes em modelos animais de doença de Alzheimer, para posterior entrada em pré-clínicos numa *Contract Research Organization* (CRO).

Este projeto encontrava-se perfeitamente enquadrado nos objetivos do Health Cluster Portugal de fomento ao desenvolvimento de parcerias e de projetos inovadores, nacional e internacionalmente, que acrescentem valor e aumentem as exportações nesta área, e que promovam internacionalmente a capacidade de investigação e desenvolvimento instalada em Portugal no setor da Saúde.

Os anticorpos produzidos durante a resposta humoral assumem um papel fundamental no sistema imunológico. No entanto, a sua especificidade de ligação com o antígeno faz também destas proteínas poderosas ferramentas em diversas áreas da Biotecnologia. Nos últimos anos os anticorpos monoclonais têm vindo a demonstrar ser uma plataforma de sucesso para o

mercado de bioterapêuticos, demonstrando alta afinidade, especificidade e baixa toxicidade em relação às drogas clássicas.

A TechnoPhage, SA tem patenteada uma plataforma de tecnologia baseada na descoberta e seleção de pequenos domínios de anticorpos (sdAbs) específicos contra alvos terapêuticos selecionados. Critérios tais como o custo de produção, o tempo de vida e as restrições a nível de propriedade intelectual condicionam e determinam o potencial de novas moléculas desenvolvidas na área dos anticorpos. A tecnologia inovadora desenvolvida pela TechnoPhage e que foi alvo de submissão de uma patente internacional pertence a uma nova classe de pequenos domínios de anticorpos (sdAbs) que têm propriedades muito vantajosas, combinando as características ótimas dos anticorpos convencionais, com as dos fármacos químicos. Além das formas terapêuticas tradicionais por via injetável, o tamanho reduzido destes domínios de anticorpos e a sua elevada estabilidade permitirão doses terapêuticas efetivas de sdAbs através de formulações que não são possíveis com anticorpos de peso molecular elevado, como a libertação controlada e formulações não injetáveis, tais como gotas ou géis, e a ligação destes a péptidos de modo a transpor barreiras como a hematoencefálica. O facto de estes fragmentos de anticorpo não possuírem região Fc também implica que não ativam o complemento, provocando menos reações adversas.

Em relação à toxicidade *in vivo* do produto a administrar e as suas propriedades quando adaptado à administração em humanos são muito importantes, especialmente pelo facto de os sdAbs desenvolvidos pela TechnoPhage derivarem de uma espécie animal, este estudo é sempre efetuado através da desimunização/humanização dos sdAbs. Isto é feito por um método *in silico* que estuda a sequência em relação aos epítomos das células T humanas mantendo a afinidade da estrutura tridimensional. Após a alteração dos aminoácidos que poderão ser imunogénicos será efetuado um estudo em células humanas e *in vivo* de modo a comprovar a resposta celular e humoral dos fragmentos de anticorpo em questão.

Conforme referido anteriormente, a doença de Alzheimer é caracterizada, clinicamente, por *deficits* neuropsicológicos e pela ocorrência de sintomas neuropsiquiátricos não-cognitivos. Patologicamente, a doença é caracterizada pela perda neuronal e pela acumulação de agregados proteicos conhecidos como placas de amiloide beta (A β) e tranças neurofibrilares constituídos pela proteína tau.

As placas de A β são constituídas, primariamente, por fragmentos proteolíticos da proteína precursora de amiloide (APP) que se acumulam extracelularmente no cérebro. A denominada

“hipótese amilóide” diz que as placas de A β têm um papel fulcral no aparecimento e progressão da doença, e têm sido alvo de inúmeros estudos. Recentes publicações parecem demonstrar que a acumulação de espécies moleculares de A-beta possam ser intracelulares em alguns casos, no entanto a estratégia usada para entrega de fragmentos de anticorpos ao SCN implica que estes também possam transpor a membrana de células nervosas. De facto, a capacidade para os péptidos vetores dos fragmentos de anticorpos translocarem membranas celulares e transportarem proteínas para o interior de células está bem demonstrada e documentada, inclusivamente por artigos científicos publicados por uma das equipas envolvidas no projeto.

Estudos em modelos celulares e animais efetuados no Instituto de Medicina Molecular (IMM) têm contribuído para a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas para a eliminação seletiva dos péptidos de A β que formam as placas. Este conhecimento é fulcral na procura de novos fármacos para o mercado de Alzheimer como é o caso da quimera sdAb+péptido apresentado aqui.

As células cerebrais são muito protegidas pelo nosso organismo. A seleção natural encarregou-se de desenvolver mecanismos que asseguram que apenas as moléculas necessárias ao metabolismo e manutenção das células nervosas, como por exemplo a glicose, consigam alcançar o sistema nervoso central. O cérebro fica assim protegido não só de infeções virais e bacterianas, mas também do efeito de toxinas e quaisquer outras moléculas agressoras que possam entrar na corrente sanguínea. Esta proteção é assegurada pelo facto de as artérias que irrigam o cérebro serem diferentes das restantes artérias do corpo humano, sendo extremamente impermeáveis à passagem espontânea de quase todas as moléculas. As moléculas vitais para o cérebro têm transportadores especiais, muito específicos, que conseguem distinguir com grande rigor as moléculas que devem transportar. Esta autêntica barreira protetora formada pela parede das artérias do cérebro, denominada barreira hematoencefálica, torna-se um problema quando é necessário levar fármacos até ao sistema nervoso central, uma vez que estas moléculas não são reconhecidas pelos transportadores e não conseguem passar da corrente sanguínea para o seu suposto local de ação, nas células nervosas. Esta limitação constitui um entrave muito sério na luta contra doenças associadas ao sistema nervoso central, entre elas algumas de grande urgência social como as Doenças de Alzheimer e Parkinson, que limitam muito seriamente não só a qualidade de vida dos pacientes, como a das suas famílias.

Portanto, não basta criar novos fármacos contra a doença de Alzheimer, é preciso assegurar um meio de os levar até ao cérebro, onde são necessários. Uma terapêutica realmente inovadora contra a doença de Alzheimer tem de contemplar obrigatoriamente o desenvolvimento de novos fármacos e, simultaneamente, uma estratégia da sua entrega no sistema nervoso central. O presente projeto contempla não só a criação de um novo fármaco, como um sistema de o levar através da barreira hematoencefálica até ao cérebro.

A entrega de um fármaco através das artérias do cérebro não pode ser baseada num método que deixe lesões nas artérias ou faça sequer aumentar a sua permeabilidade em permanência. Esta situação deixaria o cérebro à mercê de toxinas e agentes patogénicos como vírus ou bactérias. É necessário um sistema que deixe as artérias do cérebro intactas e que, no entanto, seja eficaz para o fármaco em questão. Este objetivo é extremamente exigente e pode ser alcançado por duas vias, consoante o fármaco:

- 1) para fármacos pequenos, ligam-se à molécula grupos apolares, que conseguem misturar os fármacos por entre os lípidos das células das artérias e os difundem da corrente sanguínea para o cérebro.
- 2) para fármacos de maiores dimensões, nomeadamente de natureza proteica, podem ligar-se grupos peptídicos (semelhantes na sua constituição ao próprio fármaco) com capacidade translocadora.

Doenças que exigem fármacos de maiores dimensões, como a utilização de fragmentos de anticorpos contra a doença de Alzheimer, tornam mais adequada a segunda opção, que foi a seguida neste projeto. A equipa de investigadores do IMM inclui elementos com experiência em péptidos translocadores (isto é, péptidos que possuem a faculdade de atravessar membranas de células e arrastar consigo proteínas) e no desenvolvimento de fármacos que atravessam a barreira hematoencefálica. Acresce que fazer uso de péptidos faz esperar efeitos toxicológicos praticamente nulos.

Com a capacidade técnica disponível, a experiência da equipa e a estratégia de I&D seguida, a probabilidade de sucesso na entrega dos fragmentos de anticorpos ao sistema nervoso central é muito considerável. Em simultâneo, sob a orientação do Prof. Alexandre de Mendonça em colaboração com o Dr. Gabriel Millenteye, decorreu o estudo da quantificação e identificação de biomarcadores moleculares no líquido cefalorraquidiano e em extratos cerebrais de ratinho para serem utilizados não só na monitorização da terapia aplicada pelos pequenos domínios de anticorpos, mas também no diagnóstico precoce da doença, possibilitando idealmente a

instituição de terapêuticas neuroprotetoras em fases mais iniciais ou pré-clínicas. O objetivo último foi alcançar um estadio avançado na cadeia de valor de desenvolvimento de novos medicamentos, para doenças neurodegenerativas e, em particular, para a doença de Alzheimer. Daí ser essencial para o sucesso deste projeto toda a supervisão e coordenação da Bial, empresa farmacêutica que a nível nacional é a única com produto de patente própria no mercado.

A I&D como peça fundamental para o crescimento económico

A União Europeia está empenhada numa evolução para uma sociedade, e uma economia, pós-industrial, baseada na produção, distribuição e uso de conhecimento. Neste contexto, em que se verifica uma alteração da produção de capital e/ou trabalho intensivo para conhecimento intensivo, o conhecimento constitui o recurso estratégico necessário para a futura prosperidade. O crescimento económico está, assim, indelevelmente associado ao investimento em conhecimento que aumente a capacidade produtiva dos fatores tradicionais de produção.

O investimento de um país em conhecimento é definido e calculado pela soma, depois de retiradas as sobreposições, dos gastos em Investigação e Desenvolvimento (I&D), no Ensino Superior (público e privado), em *software* e, quando possível obter dados, em despesas de inovação (desenho de novos bens), de formação, de mudança organizacional, entre outras. A I&D realizada por um país tem, deste modo, um impacto direto e bastante forte no seu crescimento económico.

As atividades de I&D são geralmente financiadas através de uma combinação de fundos do Estado, de empresas, provenientes do estrangeiro, e provenientes de outras fontes nacionais. Apesar de não existir a receita para a combinação ideal para o financiamento de I&D, é consensual que o financiamento das atividades de cada setor afeta as atividades encetadas pelos outros setores. Como exemplo, é improvável que a atividade de investigação financiada pelas empresas aumente significativamente *per se*. É importante que o Estado financie a I&D mas, se se pretende que haja um aumento da atividade financiada pelas empresas, é vital criar também incentivos para este tipo de financiamento. Daí iniciativas como este QREN mobilizador Do IT onde se enquadrou este projeto serem essenciais para o desenvolvimento não só dos grupos envolvidos do IMM, como das empresas (TechnoPhage e Bial), e do próprio país.

A I&D compreende as atividades de investigação fundamental, ou de base, investigação aplicada e desenvolvimento experimental. Na investigação fundamental os resultados em aplicações

práticas são usualmente de longo-prazo. Na maioria dos países é o setor do ensino superior o responsável pela execução de grande parte da investigação fundamental.

A investigação universitária tem, naturalmente, enormes benefícios sociais. A sociedade necessita dos resultados obtidos com a investigação fundamental, especialmente num tempo em que a crescente pressão para rápidos retornos nos investimentos realizados pode diminuir a possibilidade de existência de investigação empresarial com resultados de longo-prazo. Com efeito, a investigação realizada nas empresas tende a focar-se em horizontes de curto-prazo, compatíveis com os ciclos de negócio, em investigação aplicada e desenvolvimento experimental, mais perto da linha de produção, em detrimento da investigação fundamental, que procura dar resposta a questões ainda não respondidas pela comunidade científica. A diminuição de investigação fundamental tem associada, no longo-prazo, uma diminuição do volume e qualidade das inovações.

Neste contexto, o papel desempenhado pelas universidades, que têm competências para realizar investigação fundamental de qualidade, investigação a montante da investigação aplicada e do desenvolvimento experimental, tem um elevado valor para a sociedade. Por outro lado convém ter presente que a principal tarefa das instituições universitárias é a preparação de indivíduos com as competências necessárias para as exigências do mercado de trabalho, tendo a consciência que a existência de indivíduos preparados em número suficiente é de vital importância para o desenvolvimento de uma economia baseada no conhecimento.

Nos países da União Europeia a necessidade de aumentar a investigação aplicada esteve na base da criação, nos últimos anos, de instrumentos para assegurar ajudas públicas para a investigação industrial e pré-concorrencial, designações de investigação de carácter mais aplicado nos programas criados. Na investigação industrial avalia-se a viabilidade técnica à escala piloto e na investigação pré-concorrencial confirmam-se a viabilidade técnica e económica, à escala natural.

Nos últimos anos tem aumentado a pressão, predominantemente nos EUA, para que os resultados da I&D, nomeadamente a universitária, tenham cada vez maior relevância social, económica e industrial, estando as universidades sob uma pressão crescente para contribuírem para os sistemas de inovação nacionais. Em Portugal, a necessidade de aumentar o volume de investigação de cariz mais aplicado torna importante uma maior interação entre as universidades e as empresas, não só para potenciar a tradução da investigação fundamental de qualidade que se faz nas universidades em resultados práticos, dos quais o país possa beneficiar, mas também

para diminuir, gradualmente, o peso do financiamento público na investigação universitária. Com efeito, a tendência de descida do financiamento de I&D pelo Estado, na maioria dos países, bem como a crescente complexidade e consequente custo da I&D executada, colocam sérias dificuldades ao setor do ensino superior, encorajando a procura de outras fontes de financiamento, públicas ou privadas, que podem incluir empresas, mas também fundações ou a União Europeia. Este problema é bastante sensível em Portugal, uma vez que a juntar a esta tendência internacional de diminuição de financiamento estatal para I&D, existe ainda a necessidade de um esforço suplementar para se conseguir a convergência com os valores de referência da UE, em termos de estrutura de financiamento do setor ensino superior.

Dado este contexto, é aconselhável atuar proativamente de forma a desenvolver novas aproximações de colaboração entre as instituições universitárias e as empresas, no que concerne à investigação. Há que trabalhar em conjunto para que seja possível chegar a soluções *win-win*, em que as duas partes sejam beneficiadas. É, sem dúvida, necessária uma fase prévia de intensa discussão entre as duas partes de forma a conseguir-se prever e resolver todas as áreas de eventual conflito de interesses, como por exemplo o aspeto da propriedade intelectual. Em relação à universidade é necessário uma reflexão ainda anterior à discussão referida, que se prende com a cuidadosa definição do papel da instituição universitária no relacionamento com as empresas, para que não haja distorções da sua missão, sendo necessário balizar muito bem a negociação com a indústria, tendo a consciência de que nem todos os acordos de financiamento por parte de empresas servem os interesses das instituições universitárias. O problema que se apresenta é o de diminuir a proporção de financiamento estatal às universidades, aumentando o financiamento e a colaboração com empresas, mantendo concomitantemente um elevado nível de investigação fundamental de objetivos a longo-prazo, independente e não cativa de empresas.

Os contratos negociados entre instituições de ensino superior e empresas são, maioritariamente, de valor não muito elevado, o que obriga a um elevado esforço administrativo quando se pretende gerir um elevado número destes contratos, nomeadamente no que concerne aos aspetos de propriedade intelectual. A crescente complexidade de gestão da investigação universitária tem subjacente uma crescente necessidade de aumento dos níveis de eficiência e de eficácia, ou seja, há uma crescente necessidade de gestores de ciência, com sensibilidade para a investigação e, simultaneamente, para a gestão. Na alocação de recursos em investigação científica, por diferentes universidades, departamentos ou área científica, está cada

vez mais presente a avaliação com base em medidas quantitativas, tomando em atenção a performance e o aumento de produtividade, o que também contribui para a referida crescente necessidade de gestores de ciência. Uma das críticas frequentes desta gestão por resultados é o facto de dar maior peso à investigação de curto-prazo, de resultados mais facilmente mensuráveis, em detrimento da investigação de longo-prazo.

O relacionamento entre a universidade e a indústria pode assumir, entre outras, a forma de colaboração através de investigação sob contrato, de consultoria de I&D, de estabelecimento de redes de investigação ou através de simples troca de informações. A colaboração pode envolver a mobilidade de recursos humanos, de forma temporária ou permanente, ou o treino/educação de recursos humanos. Quanto à comercialização da tecnologia desenvolvida, pode ocorrer, basicamente, através de licenciamento da tecnologia desenvolvida ou da criação de *spin-offs* a partir da universidade, ou seja, da criação de novas empresas em que a atividade comercial se baseia em desenvolvimentos tecnológicos ou conceitos inovadores desenvolvidos na universidade.

A diferente utilização dos possíveis canais de transferência de tecnologia nos diferentes países reflete atitudes culturais bem como aspetos legais referentes aos direitos da propriedade intelectual. Na Europa existem países que permitem e incentivam os investigadores universitários a fazerem aplicações a patentes em nome próprio e outros em que os resultados pertencem à universidade, não sendo claro qual o sistema de regulação que leva a mais inovação, pois embora aumente, nos primeiros, o número de patentes por investigador, existem nestes poucos incentivos à comercialização da inovação. No entanto, a criação de agências nacionais, ou regionais, de apoio à comercialização de tecnologia para várias universidades, pode ser uma via bastante efetiva. No final deste projeto QREN mobilizador e resultando do PPS 3 em causa saíram além de teses de mestrado e publicações diversas, duas patentes que provam que a I&D entre empresas e instituições académicas como é o caso do IMM é uma realidade com sucesso.

Internacionalização e impacto futuro

O PPS 3 foi simultaneamente uma incubadora de ideias e um balão de ensaio de testes-chave e estabelecimento de provas de conceito. O PPS3 consistiu numa articulação entre a TechnoPhage (engenharia de anticorpos) e o IMM (estrutura e dinâmica molecular e celular), com correia de transmissão para a Bial (desenvolvimento de tecnologias). Embora

extremamente bem-sucedido, rapidamente se tornou evidente que a sua tradução para outros campos exigiria refinamento de técnicas e inclusão de novas metodologias. A tecnologia própria do PPS 3 mantém-se nos parceiros mas os ensinamentos do PPS 3 levaram à constituição de uma rede internacional que expande a área de negócios ao cancro e aos antibióticos. Foram procuradas parcerias com empresas com tecnologias próprias em testes de eficácia anti-tumoral e em química de proteínas, ao mesmo tempo que a inovação académica terá novos parceiros, rigorosamente escolhidos em tudo o mundo. Esta nova rede executará um projeto com financiamento da Comissão Europeia via H2020 (1,4 milhões de euros de financiamento), denominado *“INPACT: Innovative peptides against cancer and pathogenic bacteria - with advances in science, biopharmaceutical drug development, product market targeting, training, and communication”*.

INPACT ambiciona:

- 1) Triagem e conceção de novos terapêuticos leva a aumentar o arsenal de anticancerígenos e antimicrobianos que chegam aos *pipelines* dos parceiros industriais do setor biofarmacêutico.
- 2) O desenvolvimento de uma nova geração de anticancerígenos e antimicrobianos que podem ser translocados para a prática clínica após a otimização industrial. Este objetivo será alcançado ao juntar a experiência académica e tecnologia proprietária industrial, capitalizando sobre o acesso a técnicas e conhecimentos de cada um.
- 3) O desenvolvimento de tecnologia capaz de entregar drogas antimicrobianas e anticancerígenos através da barreira hematoencefálica, que pode ser aplicada a outras doenças do sistema nervoso central. Assim, este programa tem o potencial para fazer avançar o combate a doenças neurodegenerativas e dor, por exemplo.

Autoria do capítulo:

Sofia Côte-Real¹; Miguel Garcia¹; Miguel Castanho²

¹ TechnoPhage – Investigação e Desenvolvimento em Biotecnologia, SA.

² IMM – Instituto de Medicina Molecular.

CAPÍTULO 4

PPS 4 | “MyHealth – Plataforma multimodal modular de colheita de informação/sinais clínicos”

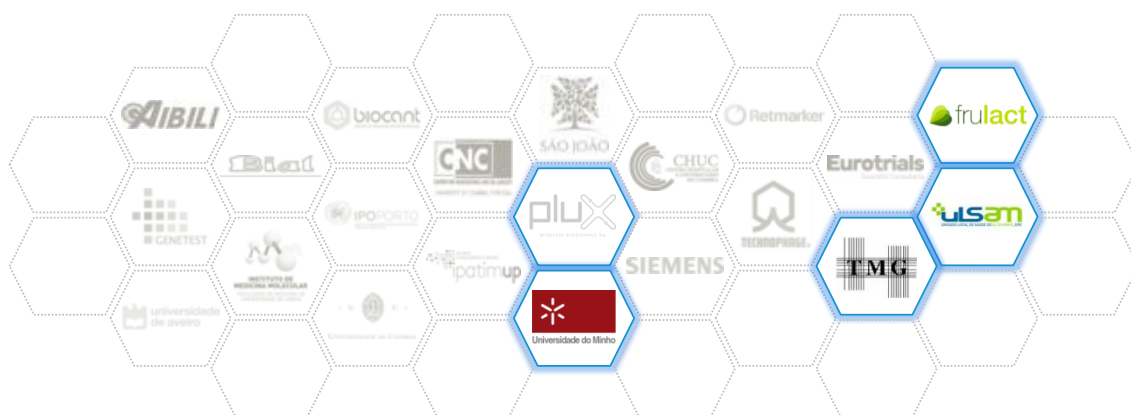


Figura 6. Parceiros do PPS 4.

Entidade	Tipologia	Localização (Concelho)
FRULACT – Indústria Agro-alimentar, SA (🌐)	Empresa	Covilhã
Plux – Engenharia de Biosensores, Lda (🌐)	Empresa	Covilhã
Têxtil Manuel Gonçalves, SA (🌐)	Empresa	V. N. Famalicão
Unidade Local de Saúde do Alto Minho, EPE (🌐)	Laboratório do Estado	Viana do Castelo
Universidade do Minho (🌐)	Centro de I&D ou Departamento de Universidade ou Politécnico	Braga

Enquadramento

O PPS 4 – “MyHealth - Plataforma multimodal modular de colheita de informação/sinais clínicos”, agrega investigadores sediados na Universidade do Minho – Escola de Ciências da Saúde (ICVS), Escola de Engenharia (vários departamentos) e Escola de Ciências –, assim como colaboradores de um Hospital (Unidade Local de Saúde do Alto Minho; com colaborações adicionais no Hospital de Braga) e de várias empresas (TMG, Plux, Frulact e, em colaboração, Karl Storz). Como indica a designação do PPS 4, um dos elementos fundamentais do projeto é criar uma “plataforma multimodal” integradora com aplicabilidade (por adicionar mais-valia) clínica.

Neste capítulo, o PPS 4 dará conta de um conjunto de recomendações para futuros projetos de investigação de translação, tendo em conta a experiência adquirida ao longo do projeto Do IT e as diversas dificuldades que tiveram de ser ultrapassadas para se chegar à realização das metas estabelecidas.

Organização interna e de redes

Um aspeto essencial que foi necessário desenvolver para tornar efetivo o trabalho da equipa de investigação foi criar canais de comunicação eficazes e eficientes dentro do consórcio. Este aspeto é crítico para a prossecução dos trabalhos, na medida em que a agregação de tantos *stakeholders* torna crítica a coordenação das atividades desenvolvidas por cada um.

Durante a execução do projeto verificamos que este aspeto é tão relevante que na candidatura de um projeto da complexidade do Do IT deveria ser obrigatória uma definição clara da i) estratégia de comunicação intra- e inter-PPS, e de ii) mecanismos de tomada de decisão/governança. A estratégia de comunicação e os mecanismos de tomada de decisão deveriam ser alvo de avaliação independente da candidatura. A definição prévia destes modelos organizativos aumenta a eficiência dos passos iniciais do projeto, e garante o atingimento dos objetivos delineados para o projeto.

No caso do PPS 4, foram criados diferentes momentos de interação entre os elementos do consórcio através de múltiplas reuniões envolvendo todos os participantes do PPS (com apertada periodicidade, geralmente bimensal), e das equipas de trabalho especializadas a diferentes níveis (aos níveis da tarefa e da atividade).

A comunicação interna entre os participantes integrantes da Universidade do Minho foi feita através de reuniões das equipas de módulos e em reuniões bimensais com todos os investigadores (todas as equipas de módulo). Estas reuniões permitiram fazer a monitorização rigorosa das atividades deste grupo (relatórios de execução científico-técnica, demonstração de atingimento das metas previamente definidas, *feedback* por equipas externas a cada módulo, definição de metas até à reunião de acompanhamento seguinte).

Adicionalmente, mantiveram-se reuniões intercalares (ainda que com periodicidade irregular, ajustada pela necessidade de programar/monitorizar os trabalhos) com os parceiros externos à Universidade do Minho, para acompanhar as atividades de tarefas dentro dos módulos, e o desenvolvimento da tecnologia/protótipos/produtos a ser efetuada pelos parceiros externos.

O ganho do estabelecimento destes canais foi evidente em todos os momentos do projeto, mas particularmente nos momentos iniciais do mesmo. Estas reuniões permitiram consolidar a rede de colaboradores dentro do PPS 4. Mais relevante, porém, foi a observação de que estas reuniões permitiram criar um ambiente de colaboração e de trabalho efetivo, com um impacto positivo na interação entre parceiros, que permitiu avançar para outros novos desafios (por

exemplo, candidaturas conjuntas a outros projetos e a programas doutorais – que recentemente resultou no reconhecimento por parte da Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) com a atribuição de financiamento para um programa doutoral.

A experiência do PPS 4 permitiu-nos ainda identificar alguns aspetos menos positivos na cultura colaborativa entre as instituições participantes do PPS. Assim, embora tenha existido sempre manifestação de disponibilidade e abertura entre os parceiros, a concretização do esforço colaborativo teve intensidade distinta entre os parceiros. Isso será provavelmente uma inevitabilidade própria de trabalhos multidimensionais como os que levamos a cabo no PPS 4, para os quais contribuíram equipas com formação académica e perfil investigacional diversos (medicina, biologia, bioquímica, nutricionistas, ciências dos computadores, engenharia eletrotécnica, biomédica, de redes, e de polímeros).

Contudo, importa destacar que algumas características dos parceiros envolvidos podem facilitar, ou dificultar, a colaboração. Assim, as práticas de ação orientadas por objetivos de realização típicas do ambiente empresarial (em particular as de maior dimensão) são particularmente interessantes de serem assimiladas pelos parceiros de perfil académico; contudo, também é verdade que as práticas referidas apresentam um nível de flexibilidade menor que não promove e estimula o espírito criativo.

É de destacar que, no caso dos parceiros empresariais, a existência de departamentos de investigação e de inovação, por garantir uma comunicação mais eficaz com os parceiros académicos, é extremamente facilitadora para a execução de trabalhos de investigação definidos para os projetos.

Neste âmbito, importa salientar que no futuro deve ser considerada a organização de estruturas mais dinâmicas de colaboração entre os parceiros empresariais e os parceiros académicos. Nomeadamente, sugere-se o acesso a instalações e equipamentos de ambos os tipos de parceiros de forma mais livre. Se, por um lado, um acesso mais livre como o indicado anteriormente poderá originar dúvidas futuras relativamente a questões como propriedade intelectual, seguramente resultará na prossecução de novas soluções e/ou solução de problemas de forma mais rápida, com ganhos evidentes para os parceiros e para a sociedade.

Os riscos indicados acima, de conflito por questões como propriedade intelectual, poderão ser minimizados se forem criados um conjunto de procedimentos de registo de interação entre parceiros (documentos referência de boas práticas na condução colaborativa de investigação/desenvolvimento de produto entre parceiros académicos e empresariais).

Quanto às interações com parceiros prestadores de cuidados de saúde, foi confirmada a nossa experiência anterior, nomeadamente que há uma enorme facilidade de interação ao nível da transferência de conhecimento com aplicabilidade clínica, o que facilita de sobremaneira a execução de estudos de validação clínica. No entanto, a pressão assistencial a que estão sujeitos os parceiros com atividade clínica é enorme, o que impossibilita a sua participação mais frequente e dedicada na prossecução dos objetivos do projeto, e prejudica a produtividade dos trabalhos.

Neste sentido, a recomendação é que para estas instituições seja reforçada a mais-valia da participação em projetos desta natureza que é a de aumentar o prestígio da instituição, demonstrar a sua capacidade de criar inovação ao nível do desenvolvimento de soluções com aplicabilidade clínica e, portanto, produzir valor que não é meramente quantitativo como o do valor assistencial, habitualmente produzido por este tipo de parceiro. Tal só poderá acontecer se estes aspetos forem tomados em consideração na avaliação do desempenho destas instituições. Adicionalmente, estas instituições devem internamente, junto dos profissionais de saúde envolvidos, procurar refletir a importância destas colaborações, desenvolvendo mecanismos de estímulo e reconhecimento da participação em projetos de investigação de translação.

Assim, no final do projeto parece óbvio dizer que se entendem melhor os constrangimentos das redes multimodais de investigação de translação que envolvam parceiros de diferentes naturezas. Também por isso nos sentimos mais preparados para novas experiências desta natureza.

Numa análise retrospectiva, e com a experiência obtida durante o projeto, é evidente que se o ponto de partida fosse o do final do projeto, teríamos garantido *a priori* a criação de uma estrutura de governança do projeto que incluísse uma comissão de avaliação do planeamento dos trabalhos e das suas metas, obrigatoriamente com elementos externos aos parceiros, por forma a ativar mais precocemente planos de contingência sempre que tal fosse recomendado.

Recursos humanos

A constituição das equipas de investigação de projetos de investigação de translação multidisciplinares como o do PPS 4 é instrumental para a sua boa prossecução. Para alcançar os objetivos traçados no PPS, foi necessário acautelar uma composição apropriada da equipa e um modelo para a sua constituição.

O PPS 4 procurou consubstanciar um modelo de cooperação interinstitucional que favoreça a investigação de translação e que agregue:

Academia – Indústria – Hospitais.

A composição da equipa, e a seleção dos respetivos recursos humanos, partiu obviamente das características inerentes a cada um dos parceiros. Assim, o parceiro académico trouxe o aporte laboratorial necessário ao desenvolvimento de diferentes protótipos/produtos/serviços. Os parceiros industriais deram à equipa a possibilidade de desenvolver os mesmos até a um nível que não seria possível apenas com parceiros académicos (nomeadamente num tão curto espaço de tempo). Finalmente, o parceiro hospitalar criou as condições necessárias para a validação clínica dos produtos desenvolvidos.

É importante destacar que neste PPS foram envolvidos um conjunto de parceiros empresariais que não são comuns ao projetos de investigação de translação na área da Saúde. Assim, fazem também parte do projeto uma empresa que trabalha na área têxtil (TMG), e outra da área agroalimentar (Frulact), que adicionaram importante mais-valia à equipa.

Neste contexto, o passo seguinte foi reforçar a equipa multidisciplinar que integra o PPS 4 com a contratação de novos colaboradores (técnicos – bolseiros de investigação) por forma a conseguir alcançar todos os objetivos propostos.

A investigação de translação tem um conjunto de requisitos próprios e, lamentavelmente, o número de investigadores com experiência relevante (e bem-sucedida) nesta dimensão em Portugal é limitado. Assim, durante o processo de seleção de recursos humanos, nomeadamente técnicos contratados para o projeto como bolseiros de investigação, encontramos dificuldades inesperadas em identificar membros de equipa que em si reunissem *todas* as características ideais para a prossecução das tarefas diárias inerentes ao projeto. Neste particular, foi para nós óbvio que a formação prévia dos jovens investigadores não garante um conjunto de competências que são relevantes para estes projetos, e que permitirão potenciar a aplicação prática dos mesmos.

Assim, a nível da valorização curricular, recomenda-se fortemente a incorporação de unidades curriculares de empreendedorismo, inovação, propriedade intelectual nos diferentes Mestrados e Programas Doutorais, nomeadamente nos de matriz de investigação aplicada na área das ciências da vida e da saúde. Adicionalmente, os programas formativos académicos devem incluir simulações/atividades reais colaborativas entre parceiros académicos e parceiros empresariais. Apenas com treino nestas áreas específicas será possível nutrir os jovens investigadores com as

competências necessárias e a flexibilidade para desenvolver trabalho em investigação e desenvolvimento em domínios com forte componente translacional.

Adicionalmente, importa salientar que a obtenção e/ou desenvolvimento das competências indicadas no ponto prévio permitirão não só a prossecução dos projetos translacionais como o Do IT, mas também a valorização das carreiras de um conjunto de recursos humanos dotados das capacidades necessárias para a formação de novas empresas (*spin-offs*, *start-ups*), de cariz tecnológico, com capital humano jovem e baseadas na produção de soluções inovadoras, nomeadamente na área da saúde. Ou seja, a criação de uma real cultura de empreendedorismo e risco.

Um dos aspetos relevantes do recrutamento de recursos humanos jovens, que rapidamente a experiência veio demonstrar, foi que a manutenção de elementos de elevada qualidade em projetos desta natureza não é uma tarefa fácil, uma vez que os melhores elementos procuram melhores situações contratuais e oportunidades de carreira. Foram frequentes as situações em que foram selecionados elementos com o perfil adequado para um módulo do PPS 4 que poucos meses decorridos após a seleção, e portanto ainda recentemente integrados nas equipas de investigação, desistiram do projeto por terem obtido ofertas profissionais por parte de empresas, geralmente estrangeiras. Assim, foi necessário implementar uma estratégia para mitigar a elevada rotatividade dos elementos contratados, que passou por imposição de tarefas para os novos membros muito explícitas, enquanto as reuniões parcelares entre módulos se tornaram mais frequentes para permitir a integração dos novos membros; esta estratégia teve custos ao nível dos aspetos criativos dos novos membros de equipa, bem como da sua efetiva compreensão da dimensão global do projeto e integração no espírito do mesmo.

Neste aspeto, consideramos que deverá existir por parte da agência financiadora uma maior flexibilidade para permitir acomodar estas especificidades e dificuldades. Com efeito, o esquema pouco flexível de contratação de bolseiros torna extremamente demorada e pesada burocraticamente a contratação de colaboradores para tarefas específicas de curta duração. Adicionalmente, o facto de estarem definidos *a priori* perfis de bolseiros (*post-doc*, mestres, licenciados) de forma muito estrita não permite responder com celeridade a desenvolvimentos inesperados do projeto, por forma a aumentar o investimento num módulo em detrimento de outro. Reforçamos que, no futuro, a agência financiadora deve permitir mais flexibilidade aos parceiros no recrutamento dos recursos humanos, salvaguardando evidentemente o facto de não ser ultrapassado o orçamento atribuído para esta rubrica.

Um aspeto extraordinariamente positivo para o desenvolvimento do projeto, a nível dos recursos humanos, observado no PPS 4 foi a incorporação de elementos com diferentes perfis profissionais/académicos na equipa. Como indicado anteriormente, a equipa é composta por médicos, médicos veterinários, biólogos, bioquímicos, psicólogos, nutricionistas, engenheiros eletrotécnicos, biomédicos, de computadores, de redes, e de polímeros. Apesar de dificuldades iniciais resultantes do uso de diferentes terminologias, o relacionamento interpessoal promovido pelas reuniões periódicas possibilitou a formação de uma equipa coesa, capaz de perceber as necessidades de cada parceiro dentro de um módulo e entre módulos por forma a cumprir os objetivos determinados para o PPS 4.

Consideramos que, no futuro, este tipo de tipologia de recursos humanos com perfis de áreas diversas deve ser estimulado. Para garantir uma eficiência na formação das equipas multidisciplinares e para a prossecução dos objetivos, devem ser criados mecanismos de governança como os indicados acima que permitam o acompanhamento da gestão das equipas.

Infraestruturas, meios e equipamentos

A agregação de vários parceiros permitiu, como já referido, a criação de massa crítica essencial para a realização de projetos ambiciosos como os propostos no PPS 4. Do mesmo modo, o trabalho em rede com os parceiros do PPS 4 permitiu otimizar as infraestruturas, nomeadamente meios, processos e equipamentos disponíveis; adicionalmente, permitiu o desenvolvimento das infraestruturas necessárias à prossecução dos objetivos do projeto. Estes aspetos são claramente uma mais-valia que decorre da natureza modular e multidisciplinar do projeto.

A existência de parceiros empresariais/industriais para além de parceiros académicos permitiu adicionalmente alargar as infraestruturas de I&D para além das habituais áreas de ação de ambos os tipos de parceiros, com ganhos evidentes para ambos.

Consideramos que, no futuro, deve ser promovido este tipo de intercâmbio de infraestruturas de I&D académicas e industriais. Para além dos ganhos económicos evidentes salienta-se a possibilidade de a passagem de *know-how* entre os parceiros de diferentes tipologias permitir uma mais efetiva e rápida entrada de eventuais serviços/produtos no mercado.

Um aspeto que se revelou desafiador na implementação do PPS 4 foi o da partilha de informação e dados gerados durante o projeto. A existência de reuniões periódicas e a existência de um módulo transversal cujo objetivo principal passava pelo desenho e implementação de um

sistema integrado de registo e partilha de dados entre diferentes *players* e diferentes cenários permitiu agilizar este processo.

Em projetos com características de investigação de translação, como o do PPS 4, o acesso a pacientes (e à informação clínica relevante para o projeto) bem como a amostras clínicas foi exemplar e veio a constituir referência para colaborações com outras instituições prestadoras de cuidados de saúde afiliadas à Escola Médica da Universidade do Minho. Nomeadamente, a experiência adquirida com os procedimentos necessários (elaboração de projetos de investigação clínica, preparação de pedidos de autorização para a comissão de ética para a experimentação em ciências da vida da Universidade do Minho, e comissões de ética de instituições de prestadores de serviços de saúde, etc.) para a implementação de estudos de validação clínica ou de validação de protótipos foi uma mais-valia para todos os *stakeholders* envolvidos no PPS 4. A investigação de translação promovida pelo PPS 4 possibilitou adicionalmente um aumento da visibilidade dos aspetos colaborativos da investigação junto dos profissionais de saúde das instituições de saúde como os hospitais.

Parece-nos, pois, que a criação de redes desta natureza apresenta enormes vantagens. Assim, estas devem ser fortalecidas, através da abertura de um conjunto de iniciativas como os projetos âncora. Contudo, por forma a assegurar a sua estabilidade temporal, é imperiosa a criação integrada de instrumentos de financiamento competitivo que permitam a continuidade efetiva de redes produtivas. Esses instrumentos de financiamento devem obedecer a uma lógica integrada de alinhamento regional e nacional de políticas de I&D de natureza plurianual (ainda que com avaliação intermédia). Só deste modo as redes nacionais poderão ser competitivas internacionalmente e resultar em retorno efetivo do investimento público nacional.

Relativamente ao modelo de financiamento, parece evidente que até à sustentabilidade das redes, das quais expectavelmente sairão produtos e *spin-offs/start-ups* capazes de atrair financiamento privado, o financiamento terá de ser assegurado pelos canais regionais, nacionais e europeus.

Os projetos deverão ter uma duração superior à atual (pelo menos 5 anos), mas com avaliação intermédia. Esta última é imperiosa para prevenir o desperdício de financiamento em projetos que não sejam capazes de concretizar as suas metas nas primeiras fases dos mesmos (e de acordo com cronogramas). A experiência diz-nos mesmo que o financiamento para os últimos anos do projeto deveria ser condicionado pelo cumprimento de metas – o que significa que os projetos podem ver o seu financiamento ser diminuído, mas também aumentado, de acordo com

a sua avaliação intermédia. Desta forma, poderá ser combatida a ineficiência e promovida a capacidade de execução.

No caso de incumprimento total, ou parcial, dos objetivos propostos defende-se a existência de penalização das entidades envolvidas, que poderá passar por um período em que se encontram impedidas de se candidatarem a novos financiamentos a esse instrumento.

Da experiência obtida durante o PPS 4 ficou evidente que é possível promover uma maior interação entre os parceiros, nomeadamente através do aproveitamento comum das infraestruturas de cada parceiro, bem como da construção de infraestruturas comuns. O financiamento para estes aspetos deve ser condicionado à capacidade de execução dos objetivos propostos.

Interação com utilizadores e participantes (problemas e soluções)

O PPS 4 recrutou participantes em múltiplos módulos. Esse trabalho foi extramente facilitado pela relação entre os parceiros da rede do PPS 4, que se consolidou com o decorrer do processo. É de salientar, em particular, a capacidade de recrutar participantes para processos de desenvolvimento/avaliação de protótipos por parte das instituições prestadoras de cuidados de saúde. Este aspeto resulta também do facto de vários técnicos envolvidos no PPS 4 serem clínicos, o que contribuiu largamente para a divulgação/comunicação do âmbito do projeto, o que se refletiu no recrutamento de participantes para o PPS 4. Mais, foi possível alargar esta metodologia noutros contextos e com outras instituições, sempre com sucesso, e em cumprimento estrito dos requisitos éticos necessários ao desenvolvimento de um projeto de natureza translacional.

No âmbito do PPS 4 realizaram-se sobretudo testes de validação de protótipos/metodologias desenvolvidos ao longo do projeto em ambiente ambulatorio ou em ambiente doméstico. Por exemplo, em alguns módulos foram usadas amostras biológicas anónimas para comparação das metodologias desenvolvidas contra métodos usados correntemente. Num módulo em particular foram colhidas amostras para avaliação de adesão a terapêutica ou quantificação de iões. Nestes últimos casos, a recolha de amostras foi efetuada por profissionais de saúde, e a sua etiquetagem efetuada pelos mesmos por forma a garantir a anonimidade dos participantes. Em qualquer dos exemplos indicados acima foram preparadas e fornecidas aos participantes brochuras com informação explicativa do projeto e seus objetivos, bem como assinado um

consentimento informado por cada participante. Os ensaios de validação efetuados no projeto foram validados pelas comissões de ética das instituições prestadoras de cuidados de saúde.

Um aspeto que deve ser salientado é o facto de alguns dos dispositivos desenvolvidos ao abrigo do PPS 4 se destinarem ao uso em ambiente doméstico. Neste caso, pretendeu-se o teste destes dispositivos por parte de voluntários que foram recrutados pelo parceiro Universidade do Minho em ambiente académico. No entanto, tanto no caso de participantes como de voluntários, será relevante no futuro equacionar-se a criação de mecanismos de compensação pela participação neste tipo de projetos.

Modelos e práticas de gestão

Durante o decorrer das atividades do PPS 4, verificou-se uma aprendizagem significativa dos modelos e práticas de gestão implementadas pelos diferentes parceiros. Em particular, a aprendizagem por parte do parceiro académico dos modelos de gestão administrativa implementados pelos parceiros industriais foi uma mais-valia obtida ao longo do projeto.

No entanto, as especificidades de gestão, tanto administrativas como financeiras, do parceiro Universidade do Minho – uma Universidade Pública, e portanto sujeita ao cumprimento de uma série de procedimentos administrativos inerentes a esta sua condição –, constituem um dos aspetos menos positivos da gestão do projeto. Em particular, a ainda excessiva burocratização dos procedimentos administrativos, e algumas imposições legais, impedem a agilização do projeto e aumentam a taxa de esforço dos técnicos do PPS 4 em processos que não constituem o foco do projeto, ou seja, o desenvolvimento e investigação de dispositivos/metodologias com potencial aplicação clínica.

Um exemplo destas dificuldades é o da contratação de bolseiros, cujo processo é ainda relativamente demorado; não permite, portanto, a contratação imediata (desde o início do projeto) ou a rápida substituição de recursos humanos. É ainda de acrescentar uma dificuldade adicional que passa pelo facto de não ser facilitada a alteração da tipologia do bolseiro, relativamente ao apresentado no momento da candidatura. Este aspeto é relevante pois não foi sempre possível encontrar recursos humanos com as habilitações académicas indicadas na candidatura, embora apresentassem as competências necessárias para a prossecução do projeto.

Encontrar mecanismos que diminuam os aspetos burocráticos de parceiros de matriz académica é essencial para, no futuro, garantir uma maior eficiência na execução científico-tecnológica dos projetos.

O PPS 4 conseguiu estabelecer um bom compromisso entre a publicação científica dos seus resultados (com claro impacto académico, em particular para os elementos mais jovens da equipa) e a defesa da propriedade intelectual (com o início de criação de patentes e registo de protótipos). Esta é obviamente uma área de compromisso difícil, em que os ensinamentos decorrentes do PPS se vieram a revelar muito importantes. Em particular, devido à experiência prévia do processo de registo de protótipos e/ou patentes por parte de alguns elementos envolvidos no projeto, no PPS 4 conseguiu-se enfatizar a relevância da defesa da propriedade intelectual em produtos com potencial aplicação clínica junto dos elementos mais jovens; neste âmbito, alguns dos elementos participaram em formação específica nesta área.

Uma área menos desenvolvida no PPS 4 foi a implementação de processos de gestão da qualidade no projeto. Embora uma das escolas da Universidade do Minho envolvidas no PPS 4 esteja em processo de implementação da ISO 9001, este processo na componente de investigação não está ainda implementado. A proposta de aplicação do processo de gestão da qualidade em projetos deste tipo, que incluem o desenvolvimento de produtos (dispositivos, protótipos), em particular em colaboração com parceiros empresariais, seria uma interessante mais-valia.

Autoria do capítulo:

Nuno Sousa¹

¹ Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho.

CAPÍTULO 5

PPS 5 | “Biomarcadores para avaliação de efetividade terapêutica no carcinoma colorretal”



Figura 7. Parceiros do PPS 5.

Entidade	Tipologia	Localização (Concelho)
Centro Hospitalar de São João, EPE (🌐)	Laboratório do Estado	Porto
Eurotrials – Consultores Científicos, SA (🌐)	Empresa	Lisboa
Genetest – Prestação de Serviços de Testes de Diagnóstico Genético, SA (🌐)	Empresa	Porto
Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE (🌐)	Laboratório do Estado	Porto
IPATIMUP – Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (🌐)	Laboratório Associado	Porto

Enquadramento

O presente capítulo tem por base o modelo de organização e desenvolvimento estratégico do Ipatimup e da relação do Ipatimup com os seus parceiros no projeto Do IT. A nosso ver, esta opção justifica-se pelo facto de o Ipatimup ocupar uma posição de charneira entre as instituições de cariz maioritariamente clínico, como são os casos do IPO Porto e Centro Hospitalar de S. João, e parceiros de cariz mais comercial ou de prestação de serviços, como são os casos da Genetest e da Eurotrials. Para além disso, a implementação do modelo descrito neste relatório resultou em boa parte da necessidade de cumprir os objetivos preconizados no projeto Do IT e de articular os diferentes parceiros do PPS 5.

Organização interna e de redes

Fruto de uma crescente valorização da investigação de translação em cancro, o Ipatimup, no início de 2012, criou uma nova estrutura que tem como objetivo não só o aumento da interação Academia–Empresa, mas essencialmente a potenciação das capacidades e conhecimentos existentes no Ipatimup. A Plataforma de Inovação e Translação do Ipatimup tem gerado valor através da catalisação de projetos inovadores e de parceria com instituições clínicas e com a indústria, e do fornecimento de suporte de I&D de alto valor acrescentado. Tudo isto num contexto de proteção e exploração da propriedade intelectual criada no Instituto.

Esta Plataforma é constituída por duas áreas de especialização sinérgicas e complementares, as quais se consubstanciam numa Unidade de Inovação e numa Unidade de Investigação de Translação. Se por um lado a Unidade de Inovação se dedica à criação de valor a partir da exploração comercial de propriedade intelectual (PI) produzida no Ipatimup e seus parceiros e do estímulo à criação e crescimento de *spin-offs* baseadas nestas instituições, a Unidade de Investigação de Translação está posicionada na interface da indústria com os grupos de investigação e com a clínica, com o intuito de capitalizar o conhecimento científico gerado nas instituições sob a forma de investigação inovadora do ponto de vista clínico e de translação na área do cancro. As fortes relações entre o Ipatimup e a comunidade clínica de vários hospitais, nomeadamente do IPO Porto e do Centro Hospitalar de S. João, permitem concentrar *inputs* cruciais para o desenho de projetos científicos de relevância médica. Através da criação de parcerias de valor acrescentado com empresas do setor da biotecnologia e da farmacêutica, onde se inclui a Genetest, esta Unidade visa posicionar os institutos participantes como parceiros de excelência na investigação e desenvolvimento de projetos inovadores, contribuindo desta forma para acelerar a prova de conceito e encurtar o processo de desenvolvimento de novas terapias.

No caso particular do Ipatimup, a Plataforma de Inovação e Translação está ancorada na Direção do Instituto, articulando-se em permanência com os investigadores do Ipatimup e seus parceiros. Em termos de organização interna, ambas as Unidades possuem uma moldura estatutária própria, bem como um modelo de governação e financeiro específico em função da natureza da atividade de cada uma das Unidades e em linha com os regulamentos de PI, normas e especificidades orgânicas do Ipatimup.

Um aspeto de superior importância para obter um salto qualitativo em termos de investigação de translação é a operacionalização da sólida relação entre o Ipatimup e os Centros Clínicos

dedicados à patologia e à oncologia, nomeadamente através das colaborações que têm vindo a ser estabelecidas com o Hospital de S. João e com o IPO Porto, com o qual o Ipatimup forma o primeiro *Comprehensive Cancer Center* instituído em Portugal.

Desde a sua existência, a Unidade de Investigação de Translação do Ipatimup tem privilegiado os contactos com a indústria farmacêutica ao nível internacional. De entre os projetos já firmados ou em fase de negociação com a Indústria encontram-se projetos de natureza translacional em cancro que visam essencialmente 1) a exploração e identificação de biomarcadores de resposta terapêutica e de estratificação de pacientes, e 2) biomarcadores de resposta e de resistência terapêutica. Estes exemplos estão perfeitamente em linha com aquilo que constituiu o objetivo do PPS 5, que acabou por servir de modelo de incubação deste tipo de projetos. O sucesso da interação entre a Unidade de Investigação de Translação e os departamentos internacionais de I&D da indústria farmacêutica tem, numa porção significativa dos casos, beneficiado das boas relações já existentes entre o Ipatimup, IPO Porto e Centro Hospitalar de S. João, por um lado, e as representantes farmacêuticas locais/nacionais, pelo outro lado. Como corolário desta proximidade com a indústria farmacêutica nacional e global, e que tem vindo a ser otimizada e estimulada nos últimos 3 anos, o Ipatimup, em Dezembro de 2014, foi homenageado pela Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) com a distinção de “Parceiro de Excelência em Investigação”. Este reconhecimento público aconteceu durante a cerimónia de celebração dos 75 anos da APIFARMA.

Por seu lado, a Unidade de Inovação dedica-se à promoção das atividades que vão desde a obtenção do conhecimento à disponibilização no mercado de soluções ou tecnologias que incorporem este conhecimento e que tenham aplicação clínica. Neste sentido, desenvolve cinco linhas de ação: Prospeção de conhecimento e registo de Propriedade Industrial (PI); Licenciamento de PI a empresas; Apresentação de candidaturas a concursos/prémios de financiamento à inovação; Criação de *Spin-offs*; Captação de Capital de Risco e Investidores. Em resultado destas atividades foi gerado um portefólio de ideias/tecnologias/serviços/produtos, que atualmente conta com 17 projetos, 7 dos quais têm um registo de PI ativo. Existe um esforço permanente de licenciamento a empresas com presença no mercado global, o que é feito através do envio de *tech offers* a potenciais empresas recetoras. Esta atividade resultou no licenciamento de 2 materiais à empresa DAKO e 2 tecnologias para diagnóstico às empresas Genómica e Chromoperformance. Há também uma atividade contínua de candidatura aos diferentes programas e prémios de financiamento à inovação, que passa essencialmente pela

elaboração de Planos de Negócio, e que se traduziu na obtenção de financiamento no âmbito do QREN (3 Vales Inovação e Empreendedorismo) e no âmbito de prémios de inovação (Novo Banco Inovação, Prémio Jovem Empreendedor e Prémio Arrisca C Plano de Negócios). Quando os próprios investigadores têm motivação para colocar as suas tecnologias no mercado, a Unidade de Inovação apoia o lançamento de *spin-offs* e o estabelecimento de parcerias com o Ipatimup. Exemplos de *spin-offs* lançadas pela Unidade de Inovação constituem a Expertus, a Bioinf2Bio, e mais recentemente a VitaControl, a Glyco4Clinics e a Exactimage Solutions (ainda em fase de formalização). Com vista a captar financiamento para as fases *seed* destes projetos, a Unidade de Inovação utiliza a sua rede de contactos com investidores e capitais de risco, tendo mediado em 2014 a participação de capitais de risco num dos projetos.

Para desenvolver as suas atividades a Unidade de Inovação trabalha em rede com outros centros de transferência de tecnologia a nível nacional e internacional. Ao nível regional, a Unidade de Inovação estabelece as interações com a rede de inovação da Universidade do Porto, incluindo a UPIN (Universidade do Porto Inovação) e a UPTEC (Parque de Ciência e Tecnologia da Universidade do Porto).

De uma forma geral, tem sido visível um crescente esforço por parte dos investigadores no sentido de potenciar a transferência do conhecimento e da investigação produzida, sob a forma de novas soluções para a sociedade e para a medicina em particular. Enquanto que este consciente *gap* de translação ao nível da investigação em saúde tem sido lentamente minimizado e tem produzido importantes mudanças de paradigma ao nível da academia, algo que tem sido visível no Ipatimup e parceiros do PPS 5, por outro lado, a indústria farmacêutica tem sofrido importantes mudanças de paradigma e novos desafios nos últimos anos. Estes desafios incluem o declínio da introdução de novas moléculas por cada euro investido em I&D, ao mesmo tempo que enfrentam atualmente intensas pressões, não só das entidades reguladoras internacionais (FDA e EMA), no sentido de gerarem produtos mais personalizados e menos tóxicos para os doentes, mas principalmente dos sistemas de saúde nacionais e das políticas de *reimbursement*.

O resultado dessas pressões é uma notável mudança de estratégia de I&D. Esta mudança é caracterizada por uma redução da I&D dita “proprietária” conduzida pela indústria farmacêutica no contexto do clássico *early development*, a qual tem sido substituída por uma maior colaboração com parceiros académicos, com o objetivo de aumentar o *proof-of-concept* e acelerar o desenvolvimento de produtos promissores no início de desenvolvimento clínico

(abordagem *Quick Win - Fast Fail*). Ambas as mudanças acarretam consequências significativas e determinantes para o potencial da academia.

A EATRIS – European Advanced Translational Research InfraStructure in Medicine decorre do reconhecimento da necessidade de, num longo mas coerente prazo, se estabelecer uma abordagem estruturante para colmatar o já referido *gap* de translação. A EATRIS é portanto uma rede europeia constituída por parceiros académicos com reconhecido potencial de investigação em áreas relevantes para a lógica atual da indústria farmacêutica, a qual está naturalmente alinhada com áreas e tecnologias úteis ao desenvolvimento exploratório.

No final de 2012, o Ipatimup, através da Unidade de Investigação de Translação iniciou e operacionalizou o processo de incorporação do atual *Comprehensive Cancer Center* (Ipatimup – IPO Porto) no roteiro nacional de infraestruturas de investigação conducente à criação da *TRIS-HCP | Translational and Clinical Research Infrastructures Specialisation Platform – Health Cluster Portugal*, e consequente integração na rede EATRIS.

Ainda no que concerne às atuais mudanças e desafios, não obstante a reconhecida resistência à mudança de paradigma que caracteriza a medicina, a possibilidade de “digitalizar” a biologia, a fisiologia e a genómica individual de cada paciente, irá reconfigurar evidentemente o futuro da medicina como a conhecemos hoje. O desafio da nova era da Medicina a que começamos a assistir assenta na passagem de um regime terapêutico que não considera o perfil genético particular de cada doente para um regime que possibilita à comunidade médica selecionar um tratamento que é desenhado à medida e que, como tal, é dirigido apenas àqueles pacientes, que pelas suas características, melhor irão responder ao tratamento. A abordagem, comumente, mas nem sempre bem, designada de medicina personalizada, não é de todo a existência de drogas individuais, mas sim a classificação individual em subpopulações ou estratificações que diferem ou na sua suscetibilidade para uma determinada doença, ou na resposta a um regime terapêutico específico.

A parte mais expressiva de novos projetos de investigação envolvendo medicina personalizada, tanto na academia/institutos como na indústria farmacêutica, tem sido ocupada pelo cancro. É de facto nesta área que a medicina personalizada tem tido maior impacto, o qual é explicado pela bem-conhecida natureza multifatorial e complexidade biológica (heterogeneidade clonal) desta doença. O Ipatimup, o IPO Porto e o Hospital de S. João têm dirigido e desenvolvido grande parte dos seus projetos de parceria com a indústria farmacêutica nesta área da medicina personalizada, nomeadamente no desenvolvimento de biomarcadores. Através da Unidade de

Investigação de Translação, têm sido chamados a integrar grupos de trabalho multidisciplinar e transeuropeu que têm como principais objetivos: 1) a identificação de necessidades e falhas específicas na implementação de uma política de medicina personalizada na Europa, bem como a identificação de relevantes *stakeholders* nesta área, e 2) desenhar e estruturar uma agenda estratégica de investigação e inovação conducente à otimização da medicina personalizada na Europa. A mais recente iniciativa foi a reunião da Plataforma Europeia para a Implementação da Estratégia de Medicina Personalizada na Europa “Coordination & Support Action for Personalized Medicine” (CSA *PerMed*), que decorreu em Berlim em março de 2014.

Atualmente existe uma pressão social para que se preencha o “hiato” entre o conhecimento e o mercado, no sentido de poder: apresentar a investigação científica como base para uma economia de valor acrescentado; gerar serviços ou produtos baseados no conhecimento, que se traduzam no aumento de competitividade das empresas e que tenham utilidade para a sociedade; fornecer modelos de valorização económica da I&D nacional e abrir perspetivas para a criação de emprego científico nas empresas.

Recursos humanos

A melhor forma de articular o processo de transferência de tecnologia e potenciar as parcerias estratégicas com as empresas, no sentido de melhor identificar a investigação inovadora com potencial de exploração, é a integração de equipas constituídas por investigadores com um extenso conhecimento não só das equipas de investigação, mas principalmente dos projetos científicos em curso. A juntar a esta componente é também importante a formação específica nas áreas de *scientific business development*, gestão de propriedade intelectual e assuntos farmacêuticos, bem como diversas *soft skills*. A Plataforma de Inovação e Investigação de Translação do Ipatimup é coordenada por um grupo de cientistas, totalmente dedicados à investigação e inovação em oncologia para criar valor baseado no conhecimento. Esta equipa, dotada de conhecimentos e experiência nas áreas acima mencionadas, conta com o apoio de um *advisory board* constituído por clínicos e por um conjunto de investigadores da área da oncologia.

Através da criação de um ambiente propício à partilha e discussão de propostas e projetos de investigação inovadores e com impacto nos atuais desafios científicos da indústria, a atual Plataforma de Inovação e Investigação de Translação do Ipatimup tem contribuído para aproximar a evolução do conhecimento na área do cancro com o desenvolvimento de novas terapêuticas e ferramentas de diagnóstico para benefício dos doentes.

Infraestruturas, meios & equipamentos

A investigação de translação promovida pelos parceiros do PPS 5 tem como objetivo fundamental utilizar a *expertise* existente para responder a *unmet needs* no seio das instituições hospitalares e da indústria farmacêutica. Para tal, foram criadas e desenvolvidas, usando como exemplo o Ipatimup, infraestruturas de análise em larga escala, ao nível da genómica (plataformas de sequenciação de nova geração) e da proteómica (plataformas de espectrometria de massa), que têm sido ferramentas importantes para desenhar métodos de análise de biomarcadores tumorais. Por seu lado, estes biomarcadores tumorais serão fundamentais para conseguir estabelecer corretamente o diagnóstico, prognóstico e monitorização da doença. As plataformas de genómica e proteómica do Ipatimup têm sido basilares nos vários projetos de investigação de translação do Ipatimup, nomeadamente aqueles que envolvem a indústria farmacêutica e as instituições de saúde.

O acesso a amostras clínicas e respetiva informação clínica é absolutamente fulcral para atingir os objetivos da investigação de translação, uma vez que o doente está no centro desta investigação. Com o objetivo de aumentar a sua capacidade nestes aspetos, os cientistas do Ipatimup formaram estreitas colaborações com médicos oncologistas, patologistas e especialistas de outras áreas (residentes no IPO, Centro Hospitalar de S. João, e outros hospitais), tendo conjuntamente estabelecido séries de amostras clínicas de doentes de várias patologias oncológicas, devidamente anotadas, não esquecendo a devida aprovação pelas comissões de ética dos respetivos hospitais. Neste contexto, é de destacar o papel relevante que têm tido os Bancos de Tecidos e Tumores do Centro Hospitalar de S. João e do IPO Porto. O Banco de Tecidos e Tumores do Centro Hospitalar de S. João, por exemplo, armazena e organiza amostras de tumores (também tecidos não-tumorais, quando disponíveis) e a informação associada (epidemiológica, clínica, anátomo-patológica e molecular), em condições ideais para investigação biomédica. As amostras arquivadas podem ser constituídas por fragmentos, células e/ou líquidos, ou seus derivados (DNA, RNA, proteínas), independentemente do tipo de preservação das amostras biológicas (fixação, inclusão em parafina, congelação).

A aposta no desenvolvimento da investigação de translação tem sido também recompensada pelo aumento da capacidade de atrair financiamento por parte da indústria, nomeadamente a indústria farmacêutica. No ano de 2014, o Ipatimup tinha a decorrer 4 projetos de investigação de translação em parceria e suportados pela indústria farmacêutica internacional.

Interação com utilizadores e participantes

Os processos de inovação implementados seguem estratégias de *push* (procuram conhecimento que responda a uma determinada necessidade médica) ou *pull* (tentam identificar a melhor aplicação clínica para uma dada tecnologia). Neste sentido, os utilizadores foram envolvidos nos processos de inovação com o intuito de validar que as necessidades médicas para as quais se apresenta uma solução são realmente sentidas, têm relevância e são significativas (como mercado, por exemplo). Por outro lado, os utilizadores foram consultados com o intuito de “afinar” uma tecnologia com vista a melhorar a sua capacidade de ser utilizada no contexto clínico. Por exemplo, no desenvolvimento de um teste de urina para monitorização do cancro da bexiga foram consultados vários Urologistas no sentido de validar o problema da realização frequente e da falta de comodidade da cistoscopia (método endoscópico atualmente utilizado) e a necessidade de meios não invasivos para poupar os doentes a procedimentos invasivos. Noutro projeto, médicos patologistas foram consultados sobre a melhor forma de utilizar um *software* para quantificação de imagens de imunohistoquímica, o que levou à sua reformulação para um contexto de “realidade aumentada” e à sua incorporação num dispositivo acoplado ao microscópio, que permite fornecer dados de quantificação em tempo real. Noutro exemplo, especialistas de oncologia e anatomia patológica foram consultados no sentido de perceber como se pode operacionalizar, no contexto clínico, um ensaio de previsão da resposta a fármacos em xenotransplantes de tumores humanos incubados em ovos de galinha.

A interação com utilizadores nas fases de desenvolvimento tecnológico ou pré-clínico passa pela consulta direcionada de especialistas experientes nas respetivas áreas e realiza-se através de reuniões presenciais.

É também comum que a interação com utilizadores se estenda às fases de validação clínica, em que as tecnologias são testadas no seu contexto de aplicação real. Nestes casos, os estudos são submetidos à comissão de ética do centro clínico de acolhimento e é proposto um consentimento informado detalhando os objetivos do estudo (quando estes envolvem doentes). A recolha de informação dos doentes participantes é realizada pelo médico responsável no centro clínico de acolhimento do estudo. Visto ser relativamente burocrático e normalmente demorado, este processo beneficiou da dedicação da equipa dedicada da plataforma de inovação e translação, que acompanharam e agilizaram as submissões assumindo o papel de interlocutores entre o centro clínico de acolhimento e os promotores dos estudos.

Modelos e práticas de gestão

▪ *Qualidade & Assuntos regulamentares*

A gestão dos assuntos regulamentares é um fator crítico na introdução de novas abordagens clínicas, seja na área do medicamento, seja na área do dispositivo médico. Neste aspeto importa notar que mais de 50% do portefólio de projetos de inovação configuram um dispositivo médico (DM) ou um dispositivo de diagnóstico *in vitro* (DIV). Os procedimentos para avaliação de conformidade CE pela autoridade competente (INFARMED) e a implementação de sistemas de qualidade no fabrico deste tipo de dispositivos, nomeadamente no enquadramento da norma ISO 13485, são frequentemente uma barreira para o investigador que não tem conhecimentos sobre estes assuntos. O facto de estarem representadas na Unidade de Inovação competências necessárias para elaboração do dossier técnico e pedido de avaliação de conformidade ao INFARMED e para implementação de sistema de qualidade no fabrico de DMs fez com que a questão regulamentar seja considerada como um passo natural no percurso até à utilização clínica. Assim, a Unidade de Inovação tem apoiado a preparação de documentação regulamentar e a implementação de sistemas de qualidade em *spin-offs* ou empresas licenciadas, tais como a Targetalent, a Vitacontrol ou a Chromoperformance.

Os projetos que não configuram DMs ou DIVs envolvem principalmente a prestação de serviços, e também são chamados, de forma crescente, a apresentar *standards* mínimos de qualidade, nomeadamente um sistema de qualidade no âmbito da norma ISO 9001. A Unidade de Inovação apoia também *spin-offs* de serviços, tais como a Expertus, na implementação de ISO 9001.

A experiência obtida reforça que qualquer modelo de investigação de translação deve incorporar competências em assuntos regulamentares e sistemas de qualidade como fator crítico para completar o ciclo de inovação. Aprendemos ainda que quando estas competências estão integradas na equipa que dinamiza os projetos, a perceção das questões regulamentares dá-se logo desde as fases de investigação pré-clínica e permite, ainda em fases precoces de desenvolvimento, modelar a tecnologia de forma a evitar percursos regulamentares mais complicados/demorados ou a aproveitar a investigação pré-clínica para substanciar a avaliação clínica realizada em sede regulamentar.

▪ *Propriedade intelectual (PI) e transferência de tecnologia*

A gestão da propriedade industrial e a transferência de tecnologia para as empresas constituem instrumentos fundamentais visto que a detenção de um título de exclusividade é um fator

competitivo muito relevante para as empresas que, sendo as recetoras dos resultados de projetos de investigação, pretendem gerar novas tecnologias sem concorrência no mercado clínico. Interessa fazer a ressalva que nem sempre o registo de PI é a melhor forma de manter uma solução inacessível à concorrência e que modelos alternativos como o *trade secret* também podem ser considerados em algumas situações.

Enquanto na investigação por contrato a titularidade da PI gerada é normalmente cedida à empresa contratante, a gestão de PI gerada pela atividade regular de investigação aplicada deve ter em conta essencialmente dois pontos. Primeiro, deve assegurar a melhor convivência possível com a publicação e difusão de conhecimento, sem constituir um impedimento para que os investigadores obtenham indicadores de produção científica. Nesse sentido, o Ipatimup difundiu a utilização de um instrumento de registo de PI, o Pedido Provisório de Patente (PPP), que permite que, antes da publicação ou de comunicações públicas, seja assegurada uma data de prioridade com base na apresentação de um manuscrito contendo a matéria a patentear, assegurando assim o critério de novidade, sem prejuízo da publicação ou comunicação posterior de resultados. Em segundo lugar, a gestão da PI deve ter em conta que a PI é um instrumento para a transferência de conhecimento e que deve ser utilizado e mantido só no caso de ser viável e enquanto as expectativas de licenciamento/transferência justificarem os custos envolvidos na persecução de diferentes fases de registo. Para esta avaliação, são úteis os relatórios de pesquisa ao estado da arte que podem ser solicitados ao INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) simultaneamente com o registo do PPP.

A PI tem também a finalidade de constituir um instrumento na transferência de tecnologia, que pode ser utilizado como um título de propriedade, transmissível a terceiros, onde se incluem empresas, a troco de taxas e/ou *royalties*. A principal fragilidade do modelo do licenciamento reside no facto de a promoção de determinada tecnologia ficar na totalidade ou em grande parte na dependência da empresa licenciada, deixando pouca capacidade para atuar no caso de as receitas de *royalties* ficarem abaixo das expectativas. Para evitar esta fragilidade o Ipatimup promove, dentro do possível em cada caso, a interação com as licenciadas, no sentido de motivar a difusão da sua tecnologia.

▪ *Gestão administrativa e financeira*

A execução de projetos de inovação e translação levou à criação de vários instrumentos administrativos cruciais para a gestão desta atividade; no contexto da inovação destacam-se o portefólio de PI, a tabela de licenciamentos, a lista (anual) de concursos de inovação, e o

acompanhamento de *spin-offs* e licenciadas. No contexto da investigação com a indústria farmacêutica, destacam-se a criação e permanente atualização do portefólio de I&D de várias empresas do sector farmacêutico, a monitorização – com recurso a bases de dados internacionais de registo EUDRA-CT e Clinicaltrials.gov – de ensaios clínicos relacionados com fármacos e alvos assinalados como relevantes para a tipologia de projetos desenvolvidos pela UIT, um sistema de acompanhamento dos projetos contratualizados com os nossos investigadores e os devidos relatórios de acompanhamento às empresas.

A sustentabilidade financeira das atividades de investigação de translação e transferência de tecnologias são um desafio e não existem modelos confirmados. As especificidades da investigação por contrato e da transferência de tecnologia levaram à implementação de modelos distintos. No caso da unidade de investigação de translação, as receitas destinadas à sustentabilidade financeira têm origem na imputação variável de montantes sobre cada projeto, montantes estes que são calculados com base na duração e complexidade de cada projeto, tendo como norma o custo/tempo de dedicação envolvido nas atividades de acompanhamento e *reporting* dos projetos. Estes montantes, bem como o seu cálculo, são independentes dos *overheads* normalmente imputados sobre todos os projetos/contratos. No caso da inovação as receitas têm origem na partilha das taxas e *royalties* dos licenciamentos com os inventores (tendo por base o Regulamento de PI do Ipatimup), em *overheads* dos financiamentos à inovação ou em *spill-overs* contratados com as empresas *spin-offs*, tais como a cedência de instalações laboratoriais (que não a sede da empresa), consultoria em assuntos regulamentares em implementação do fabrico.

▪ Comunicação & Marketing

A estratégia de comunicação teve como critério a difusão oportunista das atividades de inovação e translação em momentos de conquista de *achievements* significativos, por exemplo, conclusão de um licenciamento, atribuição de prémios de inovação, assinatura de contratos de parceria estratégicos com a indústria internacional, estes últimos várias vezes noticiados nos meios de comunicação social.

Autoria do capítulo:

José Carlos Machado ¹

¹ IPATIMUP – Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto.

Orientações para a definição, implementação e operacionalização de estratégias e modelos organizacionais de investigação de translação: 4 estudos de caso em Portugal.

Health Cluster Portugal | Abril 2015



DESENVOLVIMENTO e
OPERACIONALIZAÇÃO da
INVESTIGAÇÃO de
TRANSLAÇÃO



COMPETE

PROGRAMA OPERACIONAL FACTORES DE COMPETITIVIDADE

Cofinanciado por:



QUADRO
DE REFERÊNCIA
ESTRATÉGICO
NACIONAL
PORTUGAL 2007-2013



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional