

Joe Miller

Com **Dra. Özlem Türeci** e **Dr. Uğur Şahin**

Criadores da **Vacina BioNTech/Pfizer**



A vacina

A história do casal de cientistas
pioneiros no combate ao coronavírus



Joe Miller

com Uğur Şahin e Özlem Türeci

A vacina

A história do casal de cientistas
pioneiros no combate ao coronavírus

tradução de

Mayumi Aibe, Natalie Gerhardt e Paula Diniz



Copyright © 2022 by Joe Miller, Uğur Şahin e Özlem Türeci
Esta obra não pode ser exportada para Portugal.

TÍTULO ORIGINAL

The Vaccine: inside the race to conquer the Covid-19 pandemic

PREPARAÇÃO

Dandara Morena
Mariana Moura

REVISÃO

Rayssa Galvão
Eliana Moura

REVISÃO TÉCNICA

Luiz Otávio Felgueiras

DESIGN DE CAPA

Angelo Bottino

FOTO DE CAPA

Ramon Haindl | laif | Imageplus

DIAGRAMAÇÃO

Victor Gerhardt | Calliope

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO

SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

M592v

Miller, Joe

A vacina / Joe Miller, Uğur Şahin, Özlem Türeci; tradução de Mayumi Aibe, Natalie Gerhardt,
Paula Diniz. - 1. ed. - Rio de Janeiro: Intrínseca, 2022.
320 p. ; 23 cm.

Tradução de: The vaccine
ISBN 978-65-5560-548-8

1. Vacinas COVID-19 - História. 2. COVID-19 (Doenças) - Pesquisa. 3. Descoberta de drogas - História.
4. Desenvolvimento de drogas - História. 5. Indústria Farmacêutica - História. 6. Pandemia COVID-19,
2020. I. Şahin, Uğur. II. Türeci, Özlem. III. Aibe, Mayumi. IV. Gerhardt, Natalie. V. Diniz, Paula. VI. Título.
21-74500 CDD: 614.592414
CDU: 615.371(616.98:578.834)

Camila Donis Hartmann - Bibliotecária - CRB-7/6472

[2022]

Todos os direitos desta edição reservados à

EDITORA INTRÍNSECA LTDA.

Rua Marquês de São Vicente, 99, 6º andar

22451-041 – Gávea

Rio de Janeiro – RJ

Tel./Fax: (21) 3206-7400

www.intrinseca.com.br

PRÓLOGO:

O MILAGRE DE COVENTRY

Foi a injeção *exibida* no mundo todo.

Em uma manhã fria de dezembro, pouco depois das seis e meia, na enfermaria do hospital universitário de Coventry, no Reino Unido, Maggie Keenan, de noventa anos, tirou o cardigã cinza de bolinhas, arregaçou a manga da camiseta azul com estampa natalina e desviou o olhar enquanto a enfermeira¹ injetava todo o conteúdo da seringa no seu braço esquerdo. Sob as luzes da TV, a vendedora de joias aposentada, com os olhos azuis brilhando acima de uma máscara azul descartável, se tornou a primeira paciente do planeta a receber uma vacina totalmente testada e aprovada contra o vírus que já tinha ceifado a vida de 1,5 milhão de pessoas. Por onze meses, a humanidade ficara praticamente indefesa contra a Covid-19, exatamente como aconteceu com a gripe espanhola, que matou dezenas de milhões de pessoas mais de um século atrás, incluindo milhares de cidadãos de Coventry. Agora a ciência estava revidando. No estacionamento do hospital, os repórteres ajustavam o ponto eletrônico na orelha para dar a notícia a telespectadores exaustos mundo afora: *o socorro está a caminho*.

Recuperando-se no hospital com uma xícara de chá, Maggie, que faria 91 anos na semana seguinte, disse aos repórteres que a picada foi “o melhor presente de aniversário adiantado” e contou o quanto desejava abraçar seus quatro netos depois de meses de isolamento.² Antes de ser conduzida em cadeira de rodas para fora da enfermaria, passando por uma guarda de honra formada por médicos e enfermeiras, o frasco e a seringa usados nessa injeção histórica foram levados para o Museu da Ciência em Londres. Esses

itens agora fazem parte da exposição permanente, ao lado de uma lanceta de Edward Jenner,³ que pavimentou a estrada para a vacinação moderna em 1796 ao inocular o filho do seu jardineiro contra a varíola em uma cidade inglesa a pouco mais de cem quilômetros de onde Maggie recebeu a vacina salvadora de vidas. A esperança dos curadores é que essa exposição conte a história de como, nos momentos mais sombrios que esta geração já viveu, a Covid-19 foi aniquilada pela chegada de uma maravilha da medicina.

O que aquela pequena ampola não mostra, porém, é como sua existência era improvável naquele fim de 2020. Embora a tecnologia de vacinas tenha avançado muito desde os experimentos de Jenner, criar e testar uma nova vacina continua sendo um processo repleto de riscos. De acordo com um estudo de milhares de testes clínicos aplicados nos vinte anos que antecederam a descoberta do novo coronavírus, mesmo com bilhões de dólares de investimento por parte das maiores empresas da indústria farmacêutica, cerca de 60% de todos os projetos de desenvolvimento de vacinas fracassaram.⁴ Em fevereiro de 2020, Anthony Fauci, o principal especialista em doenças infecciosas dos Estados Unidos, alertou que, ainda que a indústria farmacêutica e as agências reguladoras investissem na aceleração do desenvolvimento do imunizante como resposta à situação de emergência mundial, uma vacina demoraria pelo menos um ano, “no melhor cenário”.⁵ O diretor-geral da Organização Mundial da Saúde, Tedros Adhanom Ghebreyesus, previu que seriam necessários pelo menos dezoito meses para que surgisse uma fórmula viável, isso sem considerar o processo de autorização para uso coletivo e distribuição mundial.

Nove meses depois, uma vacina extraordinariamente eficaz, com base em uma plataforma que nunca tinha sido usada antes por uma farmacêutica licenciada, foi disponibilizada graças aos esforços de dois cientistas da cidade de Mainz, na Alemanha, que no passado tinham sido alvo de escárnio. Durante décadas, a equipe formada por marido e mulher acreditava que uma pequena molécula rejeitada pela indústria farmacêutica poderia ser a precursora de uma revolução na medicina ao controlar os poderes do sistema imunológico.

Eles não sabiam que seria necessária uma pandemia implacável para provarem que estavam certos.

CAPÍTULO 1

O SURTO

Pela primeira vez em semanas, a agenda de Ugur Sahin estava limpa. Era uma manhã de sexta-feira, e o apartamento de dois quartos que ele compartilhava com a esposa, Özlem Türeci, e a filha adolescente estava excepcionalmente vazio. No silêncio, ele percorreu sua biblioteca do Spotify e escolheu uma de suas *playlists* favoritas. Quando o imunologista turco se sentou em frente ao computador segurando uma xícara de chá *oolong* bem quente, o escritório improvisado foi tomado pelo som agradável da gravação do canto dos pássaros.

A caixa de entrada de Ugur estava transbordando de e-mails, e ele mal tinha começado a olhar as mensagens dos alunos de doutorado quando Özlem e a filha, de volta do trabalho e da escola, apareceram à porta para lembrá-lo de que eram quatro da tarde: hora de *phở e banh mi* no restaurante vietnamita predileto da família. Era raro os três pularem esse ritual da semana, ainda mais se um deles tivesse viajado recentemente. Começava a anoitecer quando voltaram para casa, e Ugur pôde retornar à cadeira e se dedicar a seu único hobby de verdade: colocar a leitura em dia.

A ideia de descanso do professor era manter a mente sempre ativa. O desprezo pela perda de tempo era uma das muitas características que Ugur compartilhava com Özlem, que conhecera quase trinta anos antes, durante um rodízio em uma enfermaria oncológica. Ele era um jovem médico; ela estava no último ano da faculdade de medicina. O casal, agora parceiro na ciência, nos negócios e na vida, nunca teve TV

em casa e sempre se manteve longe das redes sociais, concentrando-se apenas nas publicações on-line que consideravam dignas de atenção. A escrivãinha de Ugur em casa, com duas telas grandes que faziam jus às de um pregão de banco de investimentos, era o portal dos dois para o resto do mundo.

Ao abrir o navegador da internet, Ugur começou a percorrer de forma metódica uma lista de sites favoritos. Era 24 de janeiro, e o ano de 2020 começara em um ritmo lento na Alemanha. A imprensa local de Mainz, a cidade que Ugur adotara como sua, cobria um protesto ambiental no qual estudantes tinham bloqueado o tráfego por quilômetros. *Der Spiegel*, uma das revistas mais respeitadas da Alemanha, publicou na sua página principal uma história sobre a ascensão e a ética questionável de um rap gângster alemão. Na edição digital da semana, a revista exibia artigos que especulavam se a briga interna no Partido Democrata efetivamente levaria Donald Trump à reeleição, além de uma análise da guerra cibernética travada pelo reino da Arábia Saudita, acusado de hackear o telefone do fundador da Amazon, Jeff Bezos. Escondido na seção de ciência, estava um relatório sobre a megacidade chinesa de Wuhan, que havia sido acometida por uma nova doença respiratória.

O rastreamento dos cerca de cinquenta casos da doença, monitorados pelas autoridades locais, parecia levar até o “mercado úmido” atacadista de Huanan, que vendia frutos do mar, aves vivas, morcegos, cobras e marmotas, alguns dos quais eram abatidos no próprio local. Embora fosse muito cedo para tirar quaisquer conclusões, as evidências indicavam algo que causava arrepios aos epidemiologistas: a chamada “transmissão interespécies”. Em outras palavras, era provável que um vírus tivesse passado dos animais para os humanos, pegando as pessoas completamente desprevenidas. A evolução estava prestes a travar uma corrida armamentista entre esse novo e assustador inimigo e as forças combinadas do sistema imunológico humano.

De certa forma, o relatório despertou o interesse de Ugur, que dedicara a vida adulta a compreender como o sistema imunológico guia suas tropas díspares para combater doenças. A empresa que ele fundara

com Özlem onze anos antes, a BioNTech, havia embarcado em projetos de desenvolvimento de vacinas contra gripe, HIV e tuberculose. Mas o cientista de 54 anos não se preocupava tanto com vírus incômodos. Apenas cerca de dez dos mais de mil funcionários de Ugur estavam desenvolvendo medicamentos para combater infecções transmissíveis. O restante se concentrava na principal missão do casal: encontrar a cura para o câncer. Finalmente, estavam à beira de uma descoberta.

Tinha sido essa mensagem — de que a cura para alguns tipos de câncer poderia estar ao alcance — que Ugur apresentara em um palco familiar dezenove dias antes, em São Francisco. Por mais de uma década, seu ano de trabalho começava em um dos salões de festas sem janelas do hotel Westin St Francis da cidade, onde ele expunha meticulosamente seu plano para desenvolver tratamentos de última geração contra o câncer na vitrine mais importante da indústria de biotecnologia, a Conferência Anual de Saúde do JP Morgan.

O evento se transformara em uma peregrinação anual no mundo farmacêutico, um circo corporativo que atraía dezenas de milhares de cientistas, empresários e investidores. Centenas de start-ups desembolsavam mais de 1.000 dólares⁶ por uma noite em quartos de hotel no centro da cidade, na esperança de vender seus produtos para gestores de fundos polpudos. Ugur, um abstêmio de fala mansa que odiava hipérboles e se mostrava quase avesso ao “networking” — parte importante do simpósio de quatro dias — dificilmente era o centro das atenções. O foco de alarde da imprensa no evento de negociação eram os queridinhos do Vale do Silício, que afirmavam ter uma fórmula para o crescimento exponencial. As palestras baseadas em dados da BioNTech no geral eram dirigidas a um público formado por algumas dezenas de executivos de escalão médio e investidores de risco, parte deles com um semblante que sugeria que a distração os levara para a sala errada.

Naquele janeiro, porém, a recepção havia sido diferente. Quando Ugur se dirigiu ao palanque — tendo trocado o uniforme usual, a camiseta lisa, por uma camisa de colarinho e paletó —, quase duzentas pessoas voltaram a atenção para a tela do projetor acima de sua cabeça raspada.

A VACINA

O upload do arquivo da apresentação, exigido pelos reguladores do mercado, fora feito apenas alguns minutos antes do fim do prazo, por causa dos hábitos incomuns de Ugur. Ele odiava perder dias com o jet lag e tentava se manter no fuso horário alemão durante viagens curtas. Depois de dezesseis horas de voo de Mainz à Califórnia, Ugur fora dormir direto, sem finalizar os slides. No dia do grande discurso, acordara às duas da manhã para finalizar a apresentação. O pesquisador estava com dificuldade de condensar tudo o que queria falar em uma palestra de vinte minutos e, quando seus colegas surgiram, horas depois, encontraram o chefe cercado de café e dos restos de brownie da Starbucks que ele trouxera de casa, ainda fazendo os ajustes finais em seu precioso PowerPoint.

Ugur não precisava ficar tão preocupado. As ações da BioNTech estavam em alta e tinham mais do que triplicado três meses após a decepcionante estreia na bolsa de valores Nasdaq, em Nova York, o que acontecera durante uma crise econômica. A empresa estava prestes a lançar sete ensaios clínicos com medicamentos para combater tumores sólidos, como o melanoma avançado. No palco, Ugur repassou essas conquistas em detalhes, lutando contra o desejo de se aprofundar na ciência, que lhe interessava muito mais do que marcos comerciais. O público, composto em grande parte por especialistas do setor, parecia atento e encantado. Ugur disse à multidão que 2020 seria o ano em que a BioNTech provaria que os céticos estavam errados.

Não havia tempo a perder. Logo depois de terminar a palestra, Ugur embarcou em um avião para Seattle, onde se encontrou com uma equipe da Fundação Bill e Melinda Gates, que havia recém-assinado um acordo de 100 milhões de dólares com a BioNTech para desenvolver uma série de novos medicamentos. Horas depois, ele seguiu rumo a Boston e passou em uma pequena empresa de imunoterapia contra o câncer que a BioNTech estava prestes a adquirir por 67 milhões de dólares. O objetivo da visita era assegurar aos funcionários que Ugur, um cientista como eles, estava interessado no avanço das inovações da empresa e não era um abutre disfarçado em um jaleco que aparecera para destruir a firma e reduzir a força de trabalho. Àquela altura, Ugur ainda estava bastante

alheio aos acontecimentos em Wuhan. Ele caminhou pelo saguão da empresa de biotecnologia, apresentando-se a dezenas de seus futuros funcionários e cumprimentando cada um deles com um forte aperto de mão.

Enquanto pulava de aeroporto em aeroporto, voando de um país a outro, Ugur ouviu mais menções ao surto na China e teve algumas conversas casuais com amigos e colegas sobre a nova doença; porém, o assunto não havia de fato despertado sua curiosidade. Os patógenos que quebravam a barreira das espécies, conhecidos como zoonoses virais, não eram incomuns, e a probabilidade de um pequeno grupo de infecções levar a uma crise de saúde pública era mínima. Ugur, um homem ocupado que enfrentava uma quinzena muito agitada, não deu muita importância ao assunto.

Foi assim até aquela sexta-feira à noite em Mainz, com o apetite saciado e a agenda mais livre do que nunca. Percorrendo as abas cuidadosamente salvas, a atenção de Ugur se direcionou para seu material preferido: os periódicos acadêmicos proeminentes, como *Nature* e *Science* — que muitas vezes apresentavam contribuições da equipe que ele e Özlem comandavam —, e a página inicial da *The Lancet*, uma das publicações médicas mais antigas e respeitadas. Na revista científica, seu olhar se fixou em um artigo de mais de vinte pesquisadores de Hong Kong, que analisavam um “grupo de doenças pulmonares associadas ao novo coronavírus de 2019”. Foi a segunda parte do título que levou Ugur a abri-lo: “indicando transmissão entre humanos”.

O estudo de dez páginas analisou sucintamente como uma nova doença se espalhou entre cinco membros de uma família que acabara de retornar para casa, na capital tecnológica da China, Shenzhen, após uma viagem de uma semana a Wuhan. Os autores tomaram conhecimento dos casos quando os cinco foram atendidos em um enorme hospital universitário administrado pela Universidade de Hong Kong, com sintomas que incluíam febre, diarreia e tosse forte. Intrigados, os médicos realizaram uma série de exames de raios X do pulmão, coletaram sangue, urina e fezes dos pacientes e os testaram em busca de evidências de tudo, desde resfriado comum a gripe e infecções bacterianas como a clamídia. Mas todos os resultados deram negativo.

Perplexos, os pesquisadores coletaram amostras de swab por via nasal e pela saliva da família infectada, para extrair e analisar a sequência genética da doença misteriosa. Descobriram que a enfermidade estava intimamente relacionada a vários tipos de coronavírus, em particular um subconjunto que os cientistas acreditavam ser restrito aos morcegos. Esse patógeno carregava todas as marcas da nova doença recém-descoberta em Wuhan. Mas, quando questionados, os cinco insistiram que não passaram perto dos mercados úmidos da cidade durante a visita, nem manusearam quaisquer animais, vivos ou mortos. A família não havia provado iguarias como carne de caça nos restaurantes locais; na verdade, durante a estadia, todos tinham consumido a comida caseira das suas três tias que moram na cidade.

Duas integrantes da família — a mãe e a filha — haviam, no entanto, visitado parentes que estavam internados em um hospital de Wuhan para tratar uma pneumonia com sintomas de febre. Elas adoeceram logo depois, assim como o pai, o genro e o neto. Surpreendentemente, quando os cinco voltaram para casa, em Shenzhen, outro parente — que não havia viajado — começou a sentir dores nas costas e fraqueza antes de desenvolver febre e tosse seca e ser internado.

Essa última revelação assustou Ugur. Ele afastou a cadeira da mesa, olhou pela janela, para as torres distantes da catedral milenar de Mainz, e começou a processar as implicações dessa informação. Para o pesquisador, parecia que o contato com animais era apenas a fonte da doença que, agora desencadeada em humanos, se espalhava de pessoa para pessoa como um incêndio florestal, infectando a população nas cidades chinesas. Só isso já era motivo de grande alarme, mas Ugur achou outro detalhe ainda mais assustador no artigo. Um sexto integrante da família também esteve na viagem para Wuhan — a neta de sete anos. Ela se sentia bem, mas, de qualquer maneira, os médicos em Shenzhen a submeteram a um exame e descobriram que o resultado do teste da menina também era positivo para o novo coronavírus. Isso sugeria que, ao contrário do surto de SARS-CoV de 2002,⁷ estávamos diante de um patógeno que poderia circular entre pessoas perfeitamente saudáveis sem ser detectado. De fato, era um assassino silencioso.

A mente de Ugur começou a acelerar. Ele não era um especialista em doenças infecciosas, mas passara pelo surto de SARS-CoV e pelo coronavírus seguinte, que surgiu na Arábia Saudita uma década depois, conhecido como Síndrome Respiratória do Oriente Médio, ou MERS. Por curiosidade, tinha estudado a modelagem de dados que previra a rápida disseminação desses vírus. Se o novo vírus podia circular incógnito, tornando impossível para as autoridades de saúde identificar quem estava infectado, se tornaria incontrolável em poucos dias. Ugur percebeu de repente que o efeito sombrio, mas lógico, era que todo contato humano seria considerado perigoso, separando e destruindo famílias, sociedades e a economia global. Essa revelação extrema, que teria sido descartada de imediato por qualquer observador casual na época, se provou notavelmente sensata em apenas alguns meses.

A questão central era saber o tamanho do estrago que já tinha sido feito. Os autores do estudo pareciam convencidos de que estavam testemunhando “um estágio inicial da epidemia” e exortaram as autoridades a “isolar os pacientes e rastrear e colocar seus contatos em quarentena o mais cedo possível”. De maneira instintiva, Ugur sentiu que a ameaça estava sendo minimizada. Porém, ainda precisava de mais dados. Como praticamente nunca tinha ouvido falar de Wuhan antes de ler o artigo, ele meio que presumiu que deveria ser uma cidade pequena. O fato de muitas vezes ser descrita como parte da província de Hubei fazia a metrópole soar também um tanto provinciana. Mas uma rápida pesquisa no Google situou o pesquisador: Wuhan tinha pelo menos onze milhões de habitantes, ou seja, era mais populosa do que Londres, Nova York ou Paris. Um vídeo no YouTube mostrava o moderno e extenso sistema de metrô subterrâneo da cidade. Em seguida, ele procurou por voos e viagens de trem com conexão na cidade. Se tivesse o hábito de usar palavrões, suas descobertas o teriam feito xingar profusamente. Havia 2.300 voos programados por semana, de ida e volta de cidades em toda a China, bem como de centros globais como Nova York, Londres e Tóquio. Os horários dos trens estavam quase todos em mandarim, o que os tornava mais difíceis de decifrar, mas ficou claro que Wuhan era o local de três principais estações de transferência com ligações

regulares para toda a região. Para piorar, Ugur descobriu que era a época da Chunyun, a temporada de festivais da primavera, durante a qual os trabalhadores que haviam se mudado para as megacidades chinesas voltavam para visitar amigos e familiares nas áreas rurais. Cerca de três bilhões de viagens seriam feitas no período, em uma das maiores migrações humanas do planeta.

Ugur percebeu que se desenrolava um cenário de pesadelo, do tipo que já ouvira ser descrito por colegas que monitoravam esses assuntos. A globalização vinha há muito tempo facilitando as coisas para as doenças infecciosas, que por séculos só podiam se espalhar na velocidade em que (ou até onde) as pessoas podiam andar, os cavalos, galopar, e os navios, navegar.⁸ Os surtos agora eram mais comuns e estavam se transformando em epidemias com frequência alarmante. O surgimento de um novo patógeno que poderia se espalhar despercebido entre pessoas perfeitamente saudáveis em uma das cidades mais interligadas e populosas da Terra era uma condição quase perfeita para uma pandemia.

As medidas iniciais de contenção local, como evitar que pessoas com febre usassem o transporte público, lamentavelmente foram insuficientes. Ugur não conseguiu encontrar estatísticas confiáveis sobre o aumento das viagens pelo mundo desde o surto de SARS-CoV, mas estimou que dez vezes mais passageiros faziam viagens de ida e volta da China, bem como dentro do país, em comparação com 2003. Supondo que toda a população humana fosse suscetível ao novo coronavírus, Ugur estimou uma taxa de transmissão entre dois e sete, o que significa que cada pessoa com a doença a espalharia para pelo menos mais duas e, talvez, a várias outras. Mesmo com dados limitados sobre mortes pela nova doença, ele calculou que a taxa de mortalidade estaria entre 0,3 a 10 a cada cem pessoas infectadas, com os idosos ocupando o topo dessa escala macabra. Na *melhor* das hipóteses, isso significaria dois milhões de mortes em todo o mundo, superando em muito as epidemias recentes.

Esses cálculos indicavam que Ugur e sua família em breve estariam correndo tanto perigo quanto os residentes de Wuhan. Mas os

reflexos do pesquisador estavam rigidamente ligados à ciência. Ao atuar como médico, ele se expusera a muitas doenças e nunca fora hipocondríaco. O interesse era pela aritmética. Logo depois, Ugur disse a um amigo: “Logo percebi que enfrentaríamos dois possíveis cenários: ou uma pandemia muito rápida que mataria milhões em alguns meses, ou uma situação epidêmica prolongada que iria perdurar pelos próximos dezesseis a dezoito meses.” Para que os cientistas tivessem uma chance nessa luta, ele esperava enfrentar “o segundo cenário”.

Afastando-se do computador mais uma vez, Ugur se perguntou se deixara a imaginação ir longe demais. Mesmo em um mundo com viagens de longa distância regulares e relativamente baratas, as grandes pandemias eram raras. Os dois últimos novos coronavírus — responsáveis pela SARS e pela MERS — tinham causado um frenesi entre os redatores de manchetes e as organizações de saúde. Embora controlar a disseminação desses vírus não tenha sido um feito trivial, as epidemias desvaneceram quase tão depressa quanto surgiram após o decreto de alguns lockdowns localizados e o uso obrigatório de máscaras. Ainda que não fosse um epidemiologista, Ugur era um matemático habilidoso. No fim dos anos 1980, ele até conseguira encaixar um curso de matemática por correspondência enquanto estudava medicina, e desde então mantivera o interesse pelo assunto. “Ele lia livros de matemática complexos como alguns leem romances”, revela Helma Heinen, que foi assistente do casal por duas décadas. A situação que Ugur tentava compreender em janeiro de 2020 se prestava a um cálculo relativamente simples. Todos os ingredientes para uma situação séria estavam presentes: uma classe de vírus conhecida que já ocasionara dois surtos mortais — a SARS matou mais de 770;⁹ a MERS, mais de 850 —, nenhuma imunidade preexistente na maioria da população, transmissão rápida e assintomática entre os humanos, e a provável circulação de pacientes já infectados em aviões rodando o mundo todo.¹⁰

Enquanto ele lia as informações, a validação da sua hipótese no mundo real era fornecida pelas autoridades de saúde da França, que anunciaram que três pessoas recém-chegadas da China e hospitalizadas

em Paris e Bordeaux haviam sido diagnosticadas com o novo coronavírus, passando a ser os primeiros casos confirmados na Europa. Ainda mais perto de casa, o hospital universitário de Mainz, onde Ugur e Özlem lecionavam, anunciou que havia estabelecido procedimentos para tratar pacientes com coronavírus,¹¹ devido à proximidade da unidade com o aeroporto de Frankfurt, que ainda recebia 190 mil passageiros por dia.¹²

Hesitante, Ugur escreveu um e-mail para o presidente da BioNTech, Helmut Jeggle, que administrava os negócios dos patrocinadores milionários da empresa. Os dois costumavam conversar regularmente nos fins de semana, e um telefonema estava marcado para o dia seguinte. Depois de uma oferta pública inicial de ações (IPO) bem morna, os cofres da empresa não estavam transbordando, e Ugur sabia que precisava preparar o terreno para lidar com essa ameaça. “Existe um novo tipo de vírus que é transmitido de pessoa para pessoa”, escreveu. “É um vírus altamente imprevisível.” Ele cogitou acrescentar mais detalhes sobre suas descobertas, mas, conhecendo Helmut, decidiu que era melhor esperar até que falassem ao telefone. Próximo da meia-noite, Ugur clicou em “enviar”.

Na manhã seguinte, após uma noite de sono agitada, Ugur entrou na cozinha, trazendo pão fresco e ovos da feira livre dos arredores, e encontrou Özlem e a filha preparando o café da manhã. Enquanto ajudava, fritando legumes e fazendo omeletes, começou a bombardear a família com suas descobertas. Isso não era incomum — sexta, sábado e domingo eram “dias da ciência” na residência deles (“nunca falamos sobre outra coisa, na verdade”, brinca a filha), durante os quais o casal, sem ser perturbado por reuniões e e-mails, tentava se concentrar no acompanhamento e na discussão das pesquisas mais recentes em seus campos de estudo.

Não havia nada de surpreendente na ousadia do prognóstico de Ugur: o mundo já estava vivendo uma pandemia, mas ainda não sabia disso. Mesmo durante os primeiros encontros dos dois, no início da década de 1990, o jovem médico citava *ipsis litteris* o que estava escrito nas novas publicações científicas, tirando grandes conclusões sobre

as inovações que moldariam o futuro da medicina. Özlem — médica e cientista pelos próprios méritos —, de início, achava irritante a tendência do marido em fazer tais previsões. Mas, nos anos que se seguiram, durante os quais a dupla escreveu centenas de artigos acadêmicos, depositou outras centenas de pedidos de patentes, fundou duas organizações sem fins lucrativos e criou empresas de 2 bilhões de euros diante do ceticismo de grande parte do *establishment* médico, o casal desenvolveu um profundo respeito pelos instintos um do outro. “A taxa de acerto dele é muito alta quando se trata de prever resultados com base em dados complexos ou situações complicadas, então o levei muito a sério”, disse Özlem.

De sua maneira deliberada e detalhada, Ugur descreveu o que aconteceria em seguida. O vírus, segundo ele, iria se espalhar em áreas densamente povoadas a uma velocidade tal que os lockdowns seriam inevitáveis. “Talvez vejamos as escolas fechadas em abril”, disse à família. Na época, com um total de cinco casos confirmados fora da Ásia, incluindo apenas dois nos Estados Unidos, isso parecia uma especulação ridícula. “Os especialistas que tinham profundo conhecimento em surtos anteriores estavam bastante confiantes de que este iria aparecer e desaparecer”, lembra Ugur. “Mas eu disse a Özlem: ‘Desta vez é diferente.’” Ele acreditava que, em breve, a humanidade teria que enfrentar esse vírus com nada além das ferramentas rudimentares usadas para conter pandemias no século XVIII: quarentenas, distanciamento social, medidas básicas de higiene e restrições de deslocamento.

A menos, é claro, que houvesse uma vacina.

Mais tarde, naquele mesmo dia, quando chegou a hora de conversar com Helmut ao telefone, Ugur sabia que ainda precisaria usar a persuasão. A BioNTech não estava nadando em dinheiro — na verdade, havia pouco mais de 600 milhões de euros guardados (longe de ser uma grande quantia na área de biotecnologia) —, e a empresa já estava pensando com cuidado em alocar seus recursos limitados no que seria um ano agitado. Mas, desde o momento em que deram um aperto de mão em um retiro perto de Frankfurt, doze anos antes, quando os chefes de

Helmut concordaram em investir 150 milhões de euros na fundação da BioNTech, os dois estabeleceram um vínculo raro. Impressionado com a precisão científica de Ugur e Özlem, Helmut quase nunca descartava as ideias mirabolantes do casal. Apenas um ano antes, logo após a Conferência Anual de Saúde do JP Morgan, Ugur convencera Helmut de que a BioNTech deveria comprar uma pequena empresa com base em San Diego, a qual, além de ser especializada em anticorpos, acabara de entrar com pedido de falência, ainda que seus produtos tivessem pouca relação com o que era desenvolvido em Mainz. Ugur sabia que esse pedido tinha maior magnitude, então começou com uma sugestão hesitante: “Acho que podemos criar algo para combater isso.”

Helmut, economista de formação, ficou surpreso com o fato de Ugur estar levando o novo vírus tão a sério. Depois de receber o e-mail, na noite anterior, tinha feito algumas pesquisas básicas sobre o surto em Wuhan e detectara poucos alardes entre os governos além da costa chinesa. Mas Ugur foi inequívoco: esse surto tinha o potencial de ser tão grave quanto a pandemia de gripe asiática que abalou o mundo no final dos anos 1950. “É mais do que uma premonição”, insistiu Ugur. A especialidade do pesquisador, quando destilada em sua essência, era identificar padrões e ligar uma coisa à outra. “Um padrão”, disse ele em tom definitivo, “nunca mente”. Helmut desligou e foi logo procurar a pandemia de gripe asiática na Wikipedia, surpreendendo-se com o número de mortes: mais de quatro milhões. Convencido de que havia ocorrido algum engano, enviou uma mensagem a Ugur perguntando se ele de fato previa tal calamidade, apesar dos enormes avanços na medicina e na saúde realizados nas décadas seguintes. “Sim, pode ser ainda pior”, respondeu o pesquisador minutos depois.

Sem o conhecimento de Helmut, Ugur já entrara em ação. Antes de sentar-se para assistir a um filme da Marvel com a família — outro hábito semanal —, ele enviou a alguns especialistas da BioNTech a sequência genética desse novo vírus e pediu que se preparassem para discussões detalhadas no início da manhã de segunda-feira.

Em retrospecto, ao escrever este livro já no segundo semestre de 2021, o fato de que o novo coronavírus pode ser controlado por uma vacina é quase uma certeza. Mas, naquela noite de sábado, sentados no sofá da sala de estar desorganizada e apertada, cercados por estantes de livros que iam do chão ao teto, Ugur e Özlem sabiam que qualquer um que tentasse desenvolver uma vacina eficaz precisaria de muito mais do que mera excelência científica para ser bem-sucedido. Também necessitaria de uma dose extraordinária de sorte.

Em primeiro lugar, nunca houve garantia de que *qualquer* novo vírus pudesse ser alvo de uma vacina. As tentativas de produzir um medicamento profilático para HIV/Aids, por exemplo, não apenas falharam, mas, em alguns casos, também exacerbaram a doença. Em segundo lugar, não se sabia quase nada sobre o novo coronavírus. Ninguém fazia ideia de quais partes do complexo sistema imunológico humano eram necessárias para combater a infecção natural, ou se aqueles que se recuperassem da doença causada por ela desenvolveriam imunidade duradoura. Não havia nenhuma vacina bem-sucedida contra coronavírus afins que pudesse ajudar Ugur e Özlem a avaliar a probabilidade de vitória no combate à descoberta em Wuhan. Os cientistas correram para desenvolver vacinas em resposta aos surtos anteriores de SARS e MERS, mas as duas doenças desapareceram antes que um imunizante pudesse passar por testagem clínica. Não havia um modelo, um mapa ou algum conjunto de instruções para combater esse patógeno.

Ugur e Özlem também sabiam que as tentativas anteriores de criar vacinas do zero — e de obter aprovação para uso emergencial — demoraram demais. Em 1967, o microbiologista norte-americano Maurice Hilleman estabeleceu o recorde moderno ao entregar uma vacina contra caxumba licenciada menos de cinco anos depois de perceber que a filha havia contraído a doença. Mais recentemente, o desenvolvimento de uma vacina para o Ebola também levava cinco anos, e isso com a ajuda do maior e mais experiente fabricante de vacinas do mundo, a poderosa Merck, e com o reforço de centenas de milhões de dólares investidos e um projeto com processo regulatório acelerado.

A VACINA

Até o ajuste de produtos farmacêuticos já bem estabelecidos no mercado era um processo lento. Durante o surto de gripe suína de 2009, a pedido do governo Obama, os fabricantes modificaram às pressas o processo das vacinas contra a gripe, aplicando um método já em uso havia décadas e que envolvia ovos de galinha fecundados. A aprovação emergencial foi concedida em seis meses, mas esse curto espaço de tempo não impediu a segunda onda nos Estados Unidos. Apenas trinta milhões de doses estavam disponíveis no país até o fim de outubro,¹³ apesar de os cientistas estarem lidando com uma família de vírus que havia sido bem estudada por especialistas em vacinas, potencializando uma tecnologia vacinal de uso já generalizado. O surto levou a uma estimativa de 12.500 mortes. De acordo com os cálculos divulgados posteriormente pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças, a vacina conseguiu salvar apenas 300 vidas.¹⁴

Ao contrário das gigantes farmacêuticas que desenvolviam essas vacinas, Ugur e Özlem tinham uma carta na manga — carta essa pela qual apostaram sua reputação profissional. Com ela, conforme Ugur esboçara em São Francisco, o casal esperava revolucionar a maneira como o câncer era tratado. Se explorada de forma correta, eles acreditavam que poderia até mesmo interromper surtos de doenças infecciosas, e em tempo recorde. O trunfo era uma molécula microscópica rejeitada, conhecida como mRNA.

A primeira vez em que o casal se deparou com essa forma de RNA, que é a sigla de ácido ribonucleico, foi quase tão fortuita quanto o próprio encontro dos dois. Ugur e Özlem nasceram na década de 1960 e são filhos de pais turcos que foram para a Alemanha Ocidental depois que o governo do país assinou um acordo de imigração com Ancara para aumentar sua força de trabalho dilapidada no pós-guerra. Eles cresceram a cerca de 240 quilômetros de distância um do outro e seguiram caminhos notavelmente parecidos, que acabariam por convergir como nos contos de fadas.

Enquanto o pai trabalhava na fábrica de automóveis da Ford em Colônia, Ugur, o mais velho de dois filhos, devorava os documentários

científicos populares apresentados na TV por Hoimar von Ditfurth, a versão alemã de Brian Cox. “Todas as crianças nerds assistiam ao programa dele”, diz Özlem, incluindo a si mesma. Ugur também lia revistas inglesas como a *Scientific American* e, aos onze anos, ficara impressionado com a beleza e a complexidade do sistema imunológico. Ele ansiava por aprender mais sobre o assunto, mas isso não era tarefa fácil. “Não tínhamos o Google, então, toda vez que minha mãe e eu íamos ao centro, eu corria para a livraria”, salientou Ugur. Ele também tinha um bom relacionamento com um bibliotecário simpático do bairro, que encomendava novos livros de ciências e matemática para o jovem e os reservava para quando ele passasse por lá.

“E também sempre quis ser médico”, diz Ugur. Ele se recorda de que uma tia na Turquia estava com câncer de mama, e a doença o intrigava: “Mesmo quando criança, eu não conseguia colocar na cabeça que as pessoas com câncer parecem saudáveis, mas têm uma doença terminal.” Os adultos pareciam resignados com essa realidade, mas Ugur tinha um senso de urgência. Certamente, algo poderia ser feito.

A três horas de carro, no norte de Colônia, o pai de Özlem, um cirurgião que tinha grande interesse em tecnologia e ciência, desempenhava um papel mais direto na iniciação da filha em medicina. Ele fora para a Alemanha dois anos antes de Özlem nascer, a fim de evitar ser enviado pelo governo da Turquia para servir como médico na região de maioria curda do país, onde as tensões sectárias fervilhavam. Como o pai de Özlem não se formara na Alemanha, a decisão sobre sua alocação estava nas mãos do *Ärztekammern*, o conselho médico alemão. A família de Özlem acabou ficando em Lastrup, uma pequena cidade na Baixa Saxônia cercada por fazendas, onde o pai se tornou o único médico do hospital da região. A instituição, que antes servira como um convento católico, era composta exclusivamente por freiras. “Meu pai era o único homem, médico, turco e muçulmano”, lembra Özlem.

Sozinho em uma região rural, o pai de Özlem logo se tornou um especialista em todas as áreas médicas, um clínico geral de fato, cuidando de moradores locais feridos por touros e até atuando como

veterinário em algumas ocasiões, enquanto também realizava procedimentos invasivos. Desde jovem, Özlem acompanhava o pai nas rondas médicas — o hospital ficava do outro lado da rua da casa da família —, assim como no centro cirúrgico. A primogênita de duas meninas assistiu à sua primeira apendicectomia aos seis anos de idade. Essa exposição sanguinolenta não diminuiu seu entusiasmo pela profissão e, à medida que crescia, a ambição de Özlem era fazer um trabalho semelhante ao das freiras. Ela as observava desempenharem todos os papéis que hoje são assumidos por funcionários de hospital, enfermeiros e médicos iniciantes — desde cozinhar refeições para os pacientes, aplicar talas de gessos em braços contundidos, até auxiliar na cirurgia — e desejava participar daquilo tudo.

Em uma sociedade que ainda tratava os imigrantes, em especial os de uma etnia diferente, com alguma desconfiança, Ugur e Özlem se destacavam na escola. “Era muito importante para meus pais que eu estudasse”, diz Ugur. “Eles trabalhavam todos os dias, acordavam às 4h30 todas as manhãs e depois pegavam no batente porque sonhavam com uma vida melhor para os filhos.”¹⁵ Esse sonho se realizou quando, em 1984, Ugur terminou no primeiro lugar da classe do que hoje se chama Erich Kästner Gymnasium, em Colônia, tornando-se, em dezoito anos de história da escola, o primeiro filho de um “trabalhador convidado” a concluir um *Abitur* — o equivalente alemão da prova do Enem. Özlem, que passara a adolescência em escolas nas cidades de águas termais de Bad Driburg e Bad Harzburg — ambas com menos de vinte mil habitantes —, tinha sido educada em um ambiente homogêneo similar, onde era a única filha de imigrantes entre os colegas. Não havia sequer uma comunidade turca expressiva na região ao redor; a maioria dos compatriotas de seu pai fora mandada para os centros de indústria pesada da Alemanha, como o vale do Ruhr. Aluna introvertida, mas diligente, Özlem se ocupara com atividades extracurriculares, incluindo, naturalmente, o clube de ciências.

Embora fosse um jogador de futebol habilidoso — que se autodenominava “meio-campista implacável” —, restava pouca dúvida em relação

ao que o futuro reservava para Ugur. Na sua festa de formatura, um colega se lembra de uma conversa entre um grupo de jovens que começara a fumar, e alguém brincou: “Pra que parar de fumar? Ugur vai estudar medicina, mesmo.”¹⁶ Até quando era adolescente, Ugur já sabia que desejava combinar a pesquisa com a experiência da vida real. Na Universidade de Colônia, cujas raízes remontam ao Sacro Império Romano-Germânico, Ugur trilhou esse mesmo caminho acadêmico: combinando o diploma de medicina com o doutorado em imunoterapia.

Dois anos depois, quando se formou no ensino médio, Özlem seguiu um caminho quase idêntico na Universidade do Sarre, no menor estado da Alemanha. Ela se preparava para obter o MD, isto é, entrar em um programa de pós-graduação em medicina enquanto era aluna de doutorado em um laboratório de biologia molecular.

Por acaso, Ugur também foi parar em Sarre, onde trabalhou no hospital universitário em Homburg, uma pequena cidade a apenas trinta quilômetros da fronteira com a França. Em 1991, em meio a deslocamentos frenéticos entre palestras, enfermarias de hospitais e laboratórios de pesquisa, os dois se conheceram em uma situação que Özlem descreve como “uma cena de filme”, embora os cenários estivessem longe de ser românticos. Ela estava em um rodízio em uma enfermaria de pacientes com leucemia, onde Ugur era residente júnior e seu supervisor/mentor. A maioria dos pacientes estava na sala de cuidados paliativos, e a dupla com frequência se via na posição de dizer àqueles sob seus cuidados que todas as opções terapêuticas disponíveis haviam se esgotado. Todos os dias, eles assistiam às pessoas sucumbirem a essa doença implacável, muitas vezes sem uma mão amiga para segurar nos momentos finais. Foi em meio a esse horror, durante as rondas da tarde, que um chamou a atenção do outro.

Os jovens apaixonados logo descobriram que tinham muito mais em comum além das origens. Os dois se frustravam com as ferramentas limitadas de que dispunham para tratar pacientes que passavam por longos períodos de sofrimento. Os médicos só podiam escolher entre os instrumentos contundentes da cirurgia, a quimioterapia e a radiação, grosso modo referidos na profissão como “cortar, envenenar e queimar”.

Enquanto isso, no laboratório, Ugur e Özlem tiveram um vislumbre das tecnologias de ponta que poderiam revolucionar a medicina de combate ao câncer. A disparidade entre a teoria científica e a prática clínica quando o assunto era vida ou morte os consumia. Não contentes em tratar os sintomas da doença, desejavam se envolver na prevenção e na busca de curas. Essa abordagem da bancada ao leito, que visava trazer novos medicamentos aos pacientes o mais rápido possível, seria, anos mais tarde, chamada de “medicina translacional”. Com ela, surgiria uma disciplina inteiramente nova. Mas naquela época, no início da década de 1990, os dois não teriam sido capazes de defini-la em termos tão grandiosos. Tudo o que sabiam é que queriam ser cientistas, mas não pela ciência em si. No fundo, Ugur ainda era o menino chocado com a aceitação despreocupada dos adultos diante do diagnóstico de uma doença terminal. Özlem ainda era a garota que queria imitar o pai, o curandeiro faz-tudo. Os dois assumiram um compromisso um com o outro de trabalhar juntos para combater a doença cruel que consumia as pessoas ao seu redor.

Cunhado pelo oncologista Siddhartha Mukherjee com a famosa expressão “imperador de todas as doenças”, o câncer apresenta um desafio único. Ao contrário dos vírus ou das bactérias, que invadem o corpo depois de ganhar vida em outro lugar, as células cancerosas são produzidas em uma velocidade vertiginosa por células saudáveis que aleatoriamente adquirem mutações ao longo do tempo e, em algum momento, começam a se reproduzir sem controle. O objetivo dessas células é causar o máximo de dano ao hospedeiro. Portanto, são, em essência, uma espécie de traidor entre as patentes, um inimigo vestindo o uniforme de um amigo, que o sistema imunológico não consegue perceber como ameaça.

Por mais de dois séculos, os cientistas compreenderam que o corpo poderia ser treinado para detectar um inimigo externo, como uma doença infecciosa, e instruído para se preparar para qualquer encontro futuro com um invasor semelhante. Foi essa observação que levou ao desenvolvimento de vacinas que salvaram centenas de milhões de

vidas. O que uma pequena comunidade mundial de imunologistas estava começando a entender no início da década de 1990 era que o sistema imunológico também poderia ser treinado para reconhecer e lutar contra ameaças *internas*, o que abriria o caminho para uma nova classe de medicamentos de combate ao câncer. Mas a imunoterapia, como na época era chamada essa área incipiente, ficava restrita às universidades, muito longe do radar da indústria farmacêutica.

Ugur e Özlem eram integrantes desse grupo seletivo. O casal acreditava que os pacientes que morriam sob seus cuidados já tinham correndo em suas veias as armas para combater os tumores, os cientistas só precisavam encontrar uma forma de controlar esses poderes e usá-los contra a doença sofisticada.

O sistema imunológico é um exército com unidades bastante organizadas e especializadas. Cada uma dessas unidades recebe ordens de maneira diferente, tem uniforme próprio e emprega uma técnica de combate distinta. No entanto, quando o inimigo é claramente identificado, as unidades separadas são mobilizadas em uníssono para realizar um contra-ataque maciço, multifacetado e coordenado.

Quando está em sintonia, a beleza do sistema imunológico consiste em combinar precisão e potência. Armas como os anticorpos e as células T, os atiradores de elite do exército imunológico, atacam com grande força quando reconhecem uma molécula específica como alvo. Quando Ugur e Özlem passaram a estudar o câncer, os cientistas estavam começando a descobrir que os tumores são cercados por moléculas distintas não encontradas em células saudáveis. Se o sistema imunológico conseguisse aprender a reconhecê-las, os atiradores poderiam mirar e abrir fogo contra as células cancerosas.

Depois que Özlem abandonou o exercício da medicina, em 1994, para se dedicar à pesquisa, o casal, que estava preocupado em ser um “enfeitiçador do sistema imunológico”, como ela descreve com um sorriso irônico, passou anos em busca dessas moléculas distintas, conhecidas como antígenos. O objetivo dos dois era reproduzir os antígenos em laboratório e introduzi-los nos pacientes, onde funcionariam como um “cartaz de procura-se”, com uma instrução clara para apreender e

atacar qualquer coisa que se assemelhasse ao inimigo. Com sorte, o corpo daria uma boa encarada no criminoso, geraria uma resposta imunológica abrangente e, reconhecendo a semelhança do antígeno com os tumores, também trataria essas células como inimigas.

Em princípio, havia várias maneiras de introduzir um antígeno no corpo, e o casal experimentou todas. “Éramos típicos nerds”, admite Özlem, que, na ocasião, veste com orgulho uma camiseta com uma versão ilustrada do paradoxo do gato de Schrödinger. “Estávamos amplamente interessados em muitas tecnologias diferentes e nenhuma delas era aceita.” Porém, os dois descobriram que métodos como peptídeos sintéticos, proteínas recombinantes, DNA ou vetores virais (que mais tarde seriam usados por Oxford e pela AstraZeneca na vacina da Covid-19) apresentavam limitações. Ou esses métodos exigiam que as culturas de células fossem cultivadas em uma placa de Petri — um processo complicado e demorado — ou não eram capazes de induzir uma resposta imunológica forte e sustentável.

Posteriormente, em meados dos anos 1990, Ugur e Özlem encontraram a oportunidade mais seleta de todas, o trunfo que usariam décadas depois para desenvolver uma vacina contra o coronavírus. A base era o RNA.

Considerado por alguns como a biomolécula original da qual o restante da vida evoluiu, o RNA tem um conjunto extraordinário de habilidades. Descoberto pela primeira vez no fim do século XIX, o RNA pode armazenar informações genéticas, assim como seu primo mais famoso, o DNA. Mas o RNA também atua como o que os cientistas chamam de “catalisador”, o que significa que ele pode se replicar sem o auxílio de outras moléculas.¹⁷ Segundo a teoria, no início dos tempos, uma molécula de RNA carregava um modelo celular e gerava as reações químicas necessárias para construir algo a partir disso. Foi, de uma só vez, a primeira galinha e o primeiro ovo.

Ugur e Özlem, no entanto, estavam interessados em uma função muito mais prosaica do RNA, que foi esboçada pela primeira vez por um grupo de acadêmicos amontoados sobre uma mesa lateral no meio de

uma festa barulhenta no início dos anos 1960,¹⁸ em Cambridge, no Reino Unido. Eles descobriram que uma versão da molécula, existente nas células de cada ser humano e de cada animal, é, em essência, o equivalente biológico de um mensageiro com um código. A molécula carrega um conjunto de instruções do DNA de uma célula para o setor de “produção” celular, onde o código é usado para criar as proteínas essenciais que constituem e controlam os órgãos e tecidos do corpo. Concluída essa missão, a estrutura em forma de fita simples é destruída, muitas vezes em minutos. No outono de 1960, a molécula recebeu um nome: RNA mensageiro, que logo foi encurtado para mRNA, permanecendo um objeto de fascínio para os interessados em obter uma melhor compreensão do mundo natural, embora tenha sido amplamente ignorada pelos pesquisadores clínicos. As descobertas do mRNA não renderam nenhum Prêmio Nobel, e as grandes empresas farmacêuticas sequer lhe davam atenção. A menção de medicamentos baseados em mRNA em conferências científicas foi ignorada ou ridicularizada — e isso não era injustificado.

Em primeiro lugar, a molécula era notoriamente instável em laboratório. O *naked* RNA, não encapsulado, degrada-se em segundos, graças a enzimas onipresentes no ar e em superfícies, que têm um efeito semelhante ao da criptonita no organismo minúsculo. Uma única tosse, por exemplo, pode matá-lo. Mesmo se fosse mantido vivo no que se chama “ambiente controlado”, ninguém conseguira descobrir como impedir o mRNA de se desintegrar instantaneamente quando introduzido no corpo, muito menos como mantê-lo vivo tempo suficiente para entrar em uma célula onde poderia ser traduzido em proteína. Em segundo lugar, após o RNA entrar na célula, a quantidade de proteína que o setor de produção celular geraria seria muito baixa.

Em linguagem corriqueira, os cientistas começaram a se referir à molécula com um apelido revelador: RNA “bagunçado”. Muitos dos que persistiram com o mRNA foram condenados à obscuridade acadêmica. Na contramão do consenso, Ugur e Özlem viram um potencial extraordinário nesse patinho feio.

“Ficou claro que o mRNA tinha características muito específicas que poderíamos aproveitar”, diz Özlem. Já que um medicamento

baseado em mRNA conteria apenas linhas de código genético, ele poderia ser projetado e produzido em semanas, em vez de meses. A relativa simplicidade da tecnologia tornou mais fácil isolar antígenos ou mesmo seus componentes minúsculos — conhecidos como epítopos — e copiar seu código genético em um modelo de mRNA sintético. Depois que a fita fosse introduzida no corpo do paciente, as células ficariam a cargo do restante do trabalho.

Se — e daqueles “se” bem enfáticos —, *se* eles conseguissem encontrar uma forma de levar o mRNA para as células imunológicas certas no corpo humano e mantê-lo estável e ativo por tempo suficiente, as possibilidades seriam *quase* infinitas. Substituir o conjunto de instruções transportadas por uma fita de mRNA por seus próprios comandos personalizados possibilitaria simplesmente sequestrar um mecanismo de ocorrência natural e entregar um código que permitisse ao paciente produzir o próprio medicamento. Não seria necessário introduzir produtos farmacêuticos com potenciais tóxicos no corpo humano. O objetivo de Ugur e Özlem era pegar os códigos que produziam moléculas diferenciadas nas células cancerosas e apenas entregá-los ao quartel do exército do sistema imunológico. O corpo então usaria as informações para “imprimir o próprio cartaz de procura-se” e entregá-los aos atiradores de elite do sistema imunológico.

A comunidade científica em geral não compartilhava da paixão do casal de pesquisadores. Parecia que o mRNA estava fadado a passar muitos anos no abismo científico. Era pequena a perspectiva de que algum órgão regulador respeitado permitisse que os testes clínicos de um medicamento baseado em mRNA fossem adiante, especialmente porque faltava à maioria dos especialistas em farmacologia uma compreensão detalhada do funcionamento da molécula.

Embora nunca tenham desistido da tecnologia de mRNA, Ugur, Özlem e sua equipe de pesquisa acadêmica trabalharam em uma infinidade de abordagens de imunoterapia, algumas muito mais promissoras, pelo menos a curto prazo. Uma delas serviu como base para o primeiro negócio do casal, a Ganymed Pharmaceuticals, focada no

desenvolvimento de anticorpos monoclonais que podem ser usados para orquestrar um ataque preciso às células cancerosas. A empresa teve um sucesso extraordinário e acabou sendo vendida por 1,4 bilhão de dólares, o maior acordo de biotecnologia da Alemanha.

No entanto, mesmo quem havia investido na Ganymed e vira o casal desafiar as probabilidades desaprovava suas ambições em relação ao mRNA. Em 2005, quando Ugur e Özlem mencionaram o plano de buscar terapias baseadas em mRNA, Matthias Kromayer, investidor de risco e ex-microbiologista, achou que o casal havia perdido o controle. “Fui o primeiro a dizer a Ugur que era loucura”, lembra Kromayer, que também fizera pesquisas sobre o mRNA. “Eu considerava aquilo ficção científica.”

Mas os médicos e um pequeno grupo de pesquisadores que eles reuniram na Universidade Johannes Gutenberg, em Mainz, nunca desistiram do mRNA, nem alguns poucos outros microbiologistas ao redor do mundo que eram igualmente caluniados.

Em outubro de 2018, quando Ugur entrou no auditório de um antigo cinema da Alemanha Oriental em Berlim,¹⁹ o escárnio da comunidade científica diminuía. A BioNTech, empresa que ele fundara com Özlem uma década antes, já havia tratado mais de quatrocentos pacientes com câncer usando a tecnologia de mRNA, e vários ensaios clínicos tinham sido iniciados na Alemanha, nos Estados Unidos, no Reino Unido e em outros países. Esses esforços chamaram a atenção de Lynda Stuart, imunologista e diretora da Fundação Bill e Melinda Gates. “Os dois estavam coletando um conjunto de abordagens diferentes, reunindo ferramentas de fato interessantes para terapias de combate ao câncer”, disse. Com a intenção de obter mais informação, a organização fez um convite de última hora a Ugur para dar uma palestra plenária na reunião anual do Grand Challenges, um evento que tem como objetivo ajudar a resolver problemas globais de saúde e desenvolvimento e que conta com a presença de dignitários, incluindo a chanceler Angela Merkel.

Ugur ficou um tanto surpreso ao receber o convite. Protestara dizendo que a BioNTech não atuava no campo das doenças infecciosas e que tudo o que tinha para apresentar eram dados que mostravam

como a empresa usara o mRNA para estimular uma forte resposta imunológica às células cancerosas. Mas a equipe de Stuart explicara que a fundação costumava olhar para disciplinas científicas “adjacentes” cujas inovações podem ajudar a combater doenças infecciosas — sobretudo a imuno-oncologia, que começava a gerar um burburinho. Gates havia recém-feito um investimento em um programa de HIV que acabou auxiliando no combate ao câncer. Agora, talvez, o câncer pudesse retribuir o favor e ajudar a livrar o mundo de um ou dois vírus. “Estávamos analisando tecnologias futuras para ver quais eram as tendências, o que estava mudando, quem eram os profissionais de ponta, e a BioNTech se destacou claramente”, revelou Stuart.

Vestindo um terno cinza-escuro e uma camisa azul-clara com o colarinho aberto, Ugur começou seu discurso na reunião em Berlim lembrando o quanto o entristecia, como médico, dizer aos pacientes com câncer que o tempo deles estava quase acabando. “Por que, todos os anos, apesar de bilhões de dólares investidos em pesquisas oncológicas, para a maioria dos pacientes com câncer avançado, a cura é a exceção, mas não a regra?”, perguntou, enquanto Özlem assistia de casa em uma transmissão ao vivo. Depois de uma pausa expressiva, ele concluiu: “A resposta é que os medicamentos de combate à doença não abordam a raiz do câncer terminal.” Ugur explicou que cada paciente “tem um câncer diferente (...) composto por bilhões de células diversas. Os medicamentos que oferecemos aos pacientes hoje ignoram essa complexidade, ignoram a *plasticidade* da doença”.

O médico continuou dizendo que a maneira de lidar com isso consistia em substituir medicamentos amplamente ineficazes e disponíveis no mercado por aqueles produzidos sob medida, em que o alvo seria as mutações exclusivas de cada paciente com câncer. Ugur revelou à conferência que um estudo clínico inicial, pioneiro na vacina individualizada de mRNA da BioNTech para pacientes com câncer de pele, havia se mostrado promissor. Ao final da apresentação de doze minutos, Ugur ofereceu uma prévia.

Cada uma das vacinas de RNA individualizadas que sua empresa produzia era uma corrida contra o tumor de crescimento rápido de um

paciente. “As vacinas precisam ser produzidas em algumas semanas”, disse ele, com um sotaque britânico, e a BioNTech desenvolvera a tecnologia para isso. Um dia, essa técnica poderá ser “útil para doenças infecciosas que se disseminam rapidamente, de modo que a vacina possa ser entregue a tempo”. O mRNA era a chave para medicamentos mais simples, seguros e rápidos que poderiam ser implantados contra um novo vírus poucos dias após sua descoberta.

No painel de discussão que se seguiu, Tedros Adhanom Ghebreyesus, o diretor-geral da Organização Mundial da Saúde, a figura de óculos que se tornaria proeminente na luta contra a Covid-19, foi efusivo em seus elogios à descoberta “muito encorajadora” da BioNTech em relação ao câncer. “Eu estava até comentando com o Bill [Gates] que essa descoberta poderá levar o próximo Prêmio Nobel”,²⁰ afirmou. O bilionário respondeu elogiando como “grande pioneira” outra empresa alemã voltada para pesquisas sobre o mRNA, a CureVac, que já recebera investimento de sua fundação. No entanto, no fim da tarde, Ugur se viu em um quarto de hotel abafado, defendendo sua posição frente a frente com o maior filantropo do mundo.

Mais de dois anos depois, naquele fim de semana dos últimos dias de janeiro de 2020, enquanto fazia os cálculos e percebia que um novo vírus assassino se espalhava depressa pelo mundo, a mente de Ugur ficava retornando àquela conversa com Gates.

O fundador da Microsoft — que, ironicamente, odeia apresentações em PowerPoint no que ele chama de “sessões de aprendizagem” — tinha solicitado acesso de antemão a documentos com um resumo da palestra, nos quais Ugur explicava como a BioNTech acumulara sob o mesmo teto um arsenal de ferramentas que poderiam ser combinadas para estimular várias partes do sistema imunológico e também ser úteis no combate a doenças infecciosas complicadas, como o HIV e a tuberculose. Gates sem dúvida lera os arquivos com atenção. Ele surpreendeu Ugur, que se livrara do paletó, com uma série de perguntas rápidas que evidenciaram um profundo conhecimento no assunto.

“Foi uma conversa bem técnica; Bill sempre gosta do aspecto técnico”, diz Stuart, que estava presente no encontro. A certa altura, com dificuldades para explicar um princípio celular, Ugur se levantou, andou pelo quarto até um bloco de anotações no canto e “desenhou algo sobre portas ‘E’ e ‘NÃO’” — uma fórmula da lógica digital”, lembra Stuart. “Tratava-se de como é possível direcionar algo para uma célula usando codificação binária.” O desempenho de Ugur atraiu o lado especialista em software de Gates. Ele estava aprendendo que o sistema imunológico também pode ser hackeado, e um dos melhores biohackers do mundo estava bem na sua frente.

Em seguida, conversaram por uma hora sobre as diferentes tecnologias da BioNTech. Gates, que acabara de perder um grande amigo para o câncer, pareceu impressionado. Ele dissera que, se soubesse antes das terapias experimentais de Ugur, teria entrado em contato. E questionou Ugur sobre como a BioNTech tinha conseguido realizar ensaios clínicos com medicamentos de combate ao câncer, considerando o grupo diminuto de pessoas em um estágio específico da doença e em determinado local. Mas a questão mais premente do bilionário era se a equipe de Ugur havia considerado as doenças infecciosas. Haveria potencial, ele se perguntou em voz alta, para desenvolver medicamentos de mRNA em velocidade recorde durante uma pandemia? Ugur talvez pudesse considerar a preparação de uma solução pronta para ser usada com urgência em tal momento, disse Gates.

Depois dessa conversa incentivadora, a BioNTech expandiu seu segmento na área de doenças infecciosas, colaborando com a Pfizer em uma vacina contra a gripe; com a Universidade da Pensilvânia em vários patógenos; e com a Fundação Gates em duas das “três grandes” doenças infecciosas que assolam o mundo em desenvolvimento: o HIV e a tuberculose (a terceira delas é a malária).

Em janeiro de 2020, época em que Ugur cogitou pela primeira vez a possibilidade de desenvolver uma vacina contra o coronavírus, esses projetos mal haviam começado e estavam longe de estar prontos para serem submetidos a ensaios clínicos, que dirá para a aprovação

regulatória ou para a implementação. Aqueles que duvidavam do mRNA tinham diminuído o tom das provocações, mas os obstáculos para conseguir uma classe de medicamentos inteiramente nova e aceita pela medicina convencional continuavam grandes como sempre.

Mesmo assim, Ugur percebeu que era necessário agir. Por quase trinta anos, ele, Özlem e sua equipe se dedicaram a desenvolver medicamentos que combatessem o câncer, uma ameaça muito mais mortal e complexa do que o novo coronavírus. Essa equipe estudara as respostas imunológicas que a evolução aperfeiçoara ao longo de milhões de anos para combater patógenos, incluindo os vírus. Projetara plataformas de desenvolvimento de mRNA para redirecionar essas respostas contra tumores. Agora, essas ferramentas estavam prontas para enfrentar outra ameaça. “Em uma crise, as soluções não convencionais geralmente recebem mais atenção dos responsáveis pelas tomadas de decisão”, disse Ugur a Helmut, o presidente da BioNTech, na conversa naquele fim de semana de janeiro. Nessa emergência, medicamentos de mRNA poderiam ser uma salvação, sobretudo se o coronavírus se mostrasse um alvo fácil em comparação, como Ugur começava a acreditar ser o caso.

O vírus, por si só, é espetacularmente inofensivo. Ele precisa entrar em uma célula para se reproduzir e já conseguiu desenvolver poderes extraordinários com moléculas capazes de enganar as células e invadi-las depressa, evitando o sistema imunológico. As vacinas tradicionais tentam impedir isso ao introduzir uma versão semelhante ou menos grave do patógeno no corpo, que, por sua vez, reconhece-o como um invasor e se lembrará de repeli-lo quando encontrar o verdadeiro — de preferência, antes que o vírus tenha a chance de se agarrar às células desavisadas. Mas o desenvolvimento desses produtos é um processo delicado e — sobretudo — demorado. Por outro lado, tudo o que uma vacina de mRNA teria que conter era uma única fita de código genético, sintetizada com facilidade em um laboratório com materiais amplamente disponíveis para induzir o corpo a produzir uma pequena parte do vírus por conta própria. O sistema imunológico então mobilizaria todo o seu arsenal contra esse inimigo e, com sorte, estaria preparado para futuras escaramuças.

Mas, primeiro, Ugur foi forçado a embarcar em um curso intensivo sobre o coronavírus, a respeito do qual sabia bem pouco. O básico era bastante fácil. Desde a década de 1960, quando os coronavírus humanos foram descobertos, sete tipos haviam sido observados. Os quatro primeiros tipos são sazonais e causam o resfriado comum. Os dois seguintes, SARS e MERS, causaram doenças respiratórias gradativamente severas e custaram centenas de vidas antes de desaparecerem de vista. O último a surgir foi o novo coronavírus, que logo se chamaria SARS-CoV-2.

Aprender sobre a estrutura dos coronavírus foi uma tarefa mais difícil. Uma rápida pesquisa em sites acadêmicos resultou em centenas de artigos sobre o assunto, quantidade excessiva de leitura para aquele fim de semana. Os termos usados para se referir aos coronavírus também variavam, tornando difícil obter um quadro abrangente dos avanços da pesquisa até então. Ugur começou a vasculhar dezenas dos estudos mais relevantes, entulhando o navegador com tantas guias abertas que qualquer um ficaria tonto. Nesse meio-tempo, enquanto Özlem vasculhava currículos para encontrar possíveis recrutas para a BioNTech e se preparava para seu próximo discurso em uma universidade nos Alpes austríacos, Ugur se deparava com uma série de estudos sobre o primeiro vírus da SARS, contra o qual várias equipes haviam tentado desenvolver uma vacina. O esforço desses grupos foi prejudicado quando o vírus desapareceu, fazendo as empresas farmacêuticas perderem o interesse e interromperem o financiamento. Os pesquisadores, entretanto, foram responsáveis por um grande avanço: forneceram uma pista crucial de que a família do coronavírus poderia ser derrotada pela ciência. Melhor ainda, identificaram um potencial alvo para os desenvolvedores de imunizantes.

A pista, na verdade, estava no nome do vírus. Os coronavírus eram chamados assim por causa de um conjunto de proteínas conhecidas como spikes em sua superfície, que vagamente se assemelhavam às pontas de uma coroa, ou *corona*, em latim. Essas proteínas bulbosas, que têm cerca de vinte nanômetros de comprimento²¹ — pequenas o suficiente para que cinquenta mil delas caibam na cabeça de um alfinete —, logo se tornariam uma imagem familiar, usada em quase todas as representações visuais do

SARS-CoV-2. As proteínas spikes eram o que tornava o vírus uma ameaça, pois podiam se ligar a um receptor específico nas células pulmonares saudáveis e infectá-las. Ao mesmo tempo, também eram o calcanhar de Aquiles do invasor. Em teoria, o sistema imunológico poderia ser ensinado a desativar ou desfigurar a protrusão da molécula, interferindo no processo de acoplamento e tornando o coronavírus inofensivo.

Para descobrir o quanto esse novo vírus tinha em comum com o vírus da SARS de 2002, Ugur pesquisou o código genético do patógeno, que fora sequenciado por um professor chinês de raciocínio rápido e postado on-line apenas algumas semanas antes. Como nunca confiava em uma única fonte de informação, ele cruzou as referências da sequência com versões atualizadas que já haviam sido inseridas em servidores públicos. Revelou-se que o patógeno de Wuhan era cerca de 80% semelhante ao vírus da SARS, sugerindo que a proteína spike ainda seria o melhor alvo para uma vacina.

No entanto, não era suficiente apenas identificar um alvo. Ugur sabia que o desenvolvimento de uma vacina dependia de precisão. Se a BioNTech pretendia criar um medicamento que reproduzisse a proteína spike fora de seu contexto natural, teria de ser configurado com perfeição, ou seja, deveria ser uma cópia exata. Caso contrário, a resposta imunológica induzida por uma vacina não reconheceria o vírus real quando confrontada com uma infecção no mundo real. O “cartaz de procura-se” da vacina tinha que ser uma reprodução perfeita do criminoso — um retrato falado malfeito não serviria.

Não havia garantia alguma de que uma proteína spike “artificial”, produzida em laboratório, sem o restante das partículas do vírus que o mantêm estável, compartilharia cada detalhe microscópico com a spike, como ocorre em um coronavírus na natureza. Errar por uma fração da espessura de um fio de cabelo pode não só tornar a vacina inútil, como também colocar em risco aqueles que a recebem. Ciente desse risco, Ugur se debruçou sobre a sequência genética e um modelo digital do vírus que havia gerado às pressas, em busca de pontos precisos na cadeia em que pudesse “unir” a proteína, mantendo o suficiente das letras circundantes, conhecidas como aminoácidos, para estabilizá-la

e preservar o formato perfeito. A composição química precisa do DNA também era importante. Ugur descobriu que a sequência estava repleta de pares de bases A-U, que dificultaria o projeto de produção de uma vacina. Quando Özlem retornou de uma corrida, Ugur lhe revelou que, para onde quer que olhasse, havia múltiplas incógnitas.

Os dois sabiam que não poderiam se dar ao luxo de dedicar seu tempo a outro projeto de estimulação. Poucos dias antes, a apresentação de Ugur na conferência do JP Morgan quase não mencionara doenças infecciosas, e os acionistas da BioNTech, cuja paciência já havia sido testada nos doze anos deficitários, esperavam ver avanços no combate ao câncer nos meses seguintes. Sem muita informação sobre o novo vírus, seria necessário montar uma equipe para escolher que parte do coronavírus isolar, que tipo de material usar para envolver o mRNA, além de decidir a dosagem e cogitar a possibilidade de aplicar experimentalmente uma ou duas doses do imunizante. Se a vacina acabasse causando doenças, reações alérgicas ou induzisse uma resposta imunológica fraca, teriam que retroceder cada passo e descobrir, por processo de eliminação, o que dera errado. Os riscos eram enormes.

Mas Ugur e Özlem também sabiam que a corrida contra o vírus já havia começado e que cada segundo era valioso. Não queriam ficar se perguntando: *e se?* Em 24 de janeiro de 2020, havia menos de mil casos confirmados da nova doença no mundo todo. No dia 25, em privado, Ugur e Özlem se comprometeram a desenvolver uma vacina. Na noite de domingo, dia 26, Ugur projetou oito vacinas candidatas diferentes e esboçou os planos de elaboração técnica para cada uma.

O primeiro caso de SARS-CoV-2 na Alemanha seria confirmado no dia seguinte, quando um funcionário de 33 anos de uma fornecedora de peças automotivas da Baviera apresentou sintomas semelhantes aos da gripe; ele estava no instituto especializado em doenças infecciosas e medicina tropical de Munique.²² A essa altura, a BioNTech já iniciara um projeto que envolveria a mobilização de centenas de funcionários e o gasto de milhões de euros para desenvolver uma vacina, usando uma plataforma não comprovada contra uma ameaça ainda não identificada.

Em meados de janeiro de 2020, Uğur Şahin disse a Özlem Türeci, sua esposa e parceira de pesquisa, que uma vacina contra a Covid-19 poderia ser desenvolvida e inoculada com segurança nos braços de milhões de pessoas até o fim daquele ano. Ninguém mais acreditava que era possível.

Sua confiança estava baseada em quase trinta anos de pesquisa. Ao tentar revolucionar o tratamento de tumores cancerosos, o casal tinha explorado a volátil e subestimada molécula de RNA mensageiro. Os dois acreditavam que a pesquisa poderia ser aproveitada para redirecionar as forças do sistema imunológico contra uma série de doenças.

Fundadores da BioNTech, uma empresa de biotecnologia, Şahin e Türeci enfrentaram o ceticismo generalizado da comunidade científica; mas, quando o SARS-CoV-2 foi descoberto em Wuhan, na China, a dupla estava preparada para implantar sua tecnologia de ponta e realizar a primeira inoculação clinicamente aprovada contra o coronavírus.

A *vacina* explora uma das descobertas médicas mais importantes de nossa época e revela como o Dr. Şahin e a Dra. Türeci foram capazes de desenvolver vinte possíveis vacinas em poucas semanas, convencer a indústria farmacêutica a apoiar seu projeto ambicioso, desviar da interferência política da administração Trump e da União Europeia e, por fim, fornecer mais de três bilhões de doses da vacina BioNTech/Pfizer para o mundo todo — em tempo recorde.

SAIBA MAIS:

<https://www.intrinseca.com.br/livro/1146/>