



## PRODUÇÃO DE VACINAS A PARTIR DA CRIAÇÃO DE DNA E PROTEÍNAS RECOMBINANTES

Autor: Bruno Henrique de Sousa Leite<sup>1</sup>; Co-autor: Giovanna Gabriela Pedroza Rodrigues<sup>1</sup>;  
Co-autor: Marcela Pereira Salazar<sup>2</sup>; Orientador(a): Fabiana Cristina Fulco Santos<sup>2</sup>;

1. Faculdade Integrada de Pernambuco; brunoleite8719@gmail.com;
2. Instituto Aggeu Magalhães/FIOCRUZ-PE.

### INTRODUÇÃO

O termo vacina, de acordo com etimologia da palavra de origem latina *vaccinae*, *vacca*, que significa “da vaca” ou “relativo à vaca” foi utilizado inicialmente no século XVIII por Edward Jenner que ao inocular uma secreção de um indivíduo com a varíola cowpox (tipo de varíola que acometia as vacas) em outra pessoa saudável, esta, por sua vez desenvolvia sintomas muito mais brandos e tornava-se imune à patologia (BENCHIMOL, 2002).

Desde então, a vacina é amplamente utilizada pela população, para imunização em massa de várias doenças infectocontagiosa. Sendo ela, uma substância produzida a partir de bactérias ou vírus, (ou partes deles) mortos ou enfraquecidos que ao serem inoculados no corpo humano, provocam uma reação no sistema imune, promovendo a produção de anticorpos contra tal substância, criando assim, a memória imunológica (BERD, 2003).

As vacinas, antes da década de 80, eram criadas baseadas em cepas inativadas que continham material patogênico e assim eram inseridos nos indivíduos. Atualmente, a maioria das vacinas que estão em desenvolvimento utiliza tecnologias modernas, com foco em subunidades (proteínas purificadas ou polissacarídeos), geneticamente elaboradas ou antígenos vetorizados, pela possibilidade de oferecerem maior biossegurança do que aquelas com organismos vivos (DINIZ e FERREIRA, 2010; RIGATO et al., 2011).

A partir da biologia molecular aliada a biotecnologia, foi possível realizar o sequenciamento do genoma de inúmeros seres patogênicos ou não, convencionalmente utilizada para produção de novas substâncias imunogênicas. Contudo, a dificuldade de criação de novos compostos vacinais, acontece devido à capacidade dos microrganismos e vírus de mutação (PATERNIANI, 2002; REIS et al., 2009).

Conveniente a esta mutação, pesquisadores inovaram suas técnicas baseado em criação de quimeras proteicas, que mimetizam certos fragmentos do antígeno (Ag), possuindo capacidade de induzir uma resposta imune para a redução da patologia. Estas estruturas são selecionadas mediante a apresentação das células apresentadoras de Ag, que demonstram em sua superfície epítomos (figura 1), onde posteriormente serão utilizados para criação da quimera (BATISTA, 2016; LIRA e



MOREIRA, 2016).

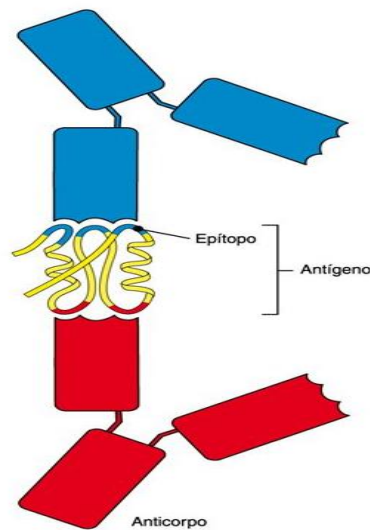


Fig. 1 – Apresentação do epítipo para o anticorpo específico.

Fonte: Imunologia, Janeway. 8ªed

Portanto, este trabalho possui como objetivo discutir os modernos meios de produção de vacinas, utilizando proteínas quiméricas ou derivadas da técnica do DNA recombinante para uma melhor especificidade e qualidade de serviço de saúde.

## METODOLOGIA

A pesquisa foi desenvolvida através de uma revisão bibliográfica onde foram pesquisados em plataformas virtuais de pesquisa acadêmicos (Scielo e Google Acadêmico), utilizando-se como descritores: Vacina, DNA recombinante, Proteínas Quiméricas, Imunopatologia.

## RESULTADOS

O desenvolvimento de vacinas depende principalmente do conhecimento sobre os mecanismos imunológicos envolvidos em resposta às infecções, além dos mecanismos de patogênese que podem ser causados por eles.

Atualmente, existem centenas de vacinas em estudos clínicos no mundo. Muitas dessas contêm novos adjuvantes genéticos, novas formas de aplicação, formulações, indicações e também novas metodologias de produção, variando em vacinas de subunidades recombinantes ou DNA (LEAL et al., 2004).

Sendo assim, com a utilização da biotecnologia moderna, em particular as técnicas de manipulação genética, possibilitou o avanço em pesquisas e desenvolvimento de novas vacinas,



sejam elas de quaisquer gerações. Estas técnicas permitem obter, seres mutantes atenuados (vírus e bactérias) nos quais genes que foram selecionados por causar a patogenicidade ou induzir o metabolismo primário, são inativados, mas não comprometem a viabilidade do organismo, apenas os tornam incapazes de provocar a doença (DINIZ e FERREIRA, 2010).

Na tabela 1, é possível reconhecer os tipos de produção de vacina, com o advento da biotecnologia, com foco nas vacinas de DNA, e de subunidades produzidas por proteínas recombinantes desenhadas com auxílio da bioinformática.

Tabela 1 – Principais contribuições da biotecnologia no desenvolvimento de vacinas

Tipo vacinal	Estratégia biotecnológica	Vacinas
Vacinas de subunidades	Produção de proteínas recombinantes em sistemas heterólogos	Hepatite B, pertússis acelular, HPV
Patógenos atenuados bivalentes	Manipulação genética para inserção de genes que codifiquem antígenos	Dengue,* BCG,* Salmonella Typhi,* Adenovírus*
Vacinas de DNA	Imunização com plasmídeos recombinantes	Vacina contra melanoma <sup>#</sup>

\* Vacinas ainda não disponíveis para uso em humanos; <sup>#</sup> vacina para uso em cães.

Fonte: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-40142010000300003](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142010000300003)

A partir da análise da tabela 1, por se tratar de uma tecnologia moderna, é necessário seguir testes até a produção final da vacina, como de qualquer outro fármaco. Possuindo apenas vacinas provenientes de subunidades proteicas, com produção de proteínas quiméricas, realmente testadas e já disponíveis para a população como a da Hepatite B.

Ainda sobre a tabela 1, as vacinas de DNA inoculadas por via intradérmica não se mostraram tão imunogênicas em humanos. Segundo Liu e Ulmer em 2005, uma das dificuldades estariam relacionadas à baixa eficiência de transfecção de células hospedeiras em humanos e por isto, não são adequadas ainda para utilização.

As vacinas de DNA utilizam os plasmídeos recombinantes para imunização. Estes plasmídeos são transcritos no núcleo da célula e o RNAm (mensageiro) é traduzido no citoplasma celular produzindo as proteínas recombinantes (Figura 2). Estas podem ser processadas e os peptídeos antigênicos apresentados por moléculas do MHCI e MHCII, ou seguem pela via de secreção e permanecem ancoradas à superfície celular ou secretadas pela célula hospedeira ativando assim uma imunidade específica (LIU, 2011).

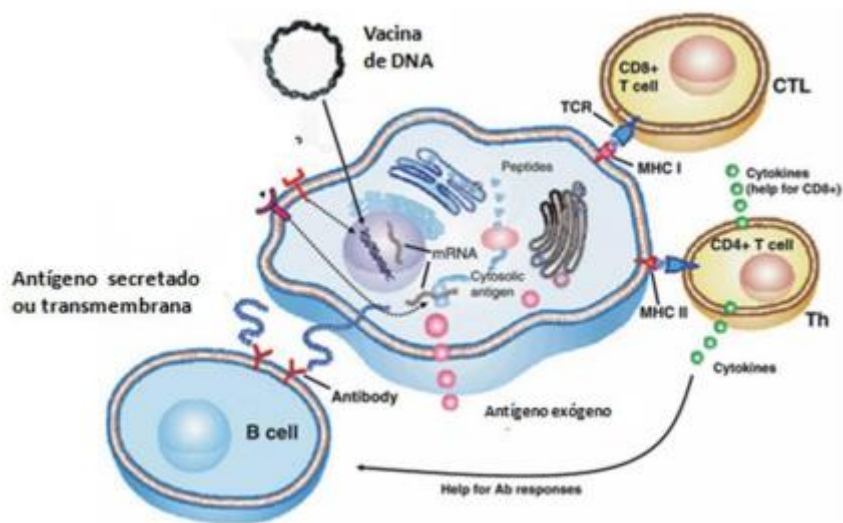


Fig. 2 - Célula transfetada por vacina de DNA.

Fonte: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2011/doutorado/doutorado\\_Adriana\\_Azevedo](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/premio2011/doutorado/doutorado_Adriana_Azevedo)

Entretanto, o procedimento para produção de vacinas derivadas de DNA é relativamente simples e de menos custo comparado àqueles envolvidos na obtenção de proteínas recombinantes. Portanto, DNA recombinantes representa uma excelente alternativa para o desenvolvimento de novas vacinas visto que a sua segurança na manipulação, estabilidade a variações de temperatura, menor custo de produção, além de permitir uma rápida seleção de sequências específicas destinadas aos compostos imunogênicos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desta forma, as novas tecnologias e metodologias para criação de vacinas demonstram o interesse de vários pesquisadores em solucionar ou prevenir epidemias de doenças infectocontagiosas que afetam todas as sociedades. No entanto, os altos custos envolvidos na produção de proteínas sintéticas e também em testes clínicos, diminuem o interesse de indústrias e laboratórios em investir nessas novas formulações vacinais.

Por isso, é necessário investimentos em biotecnologia para criação de novas vacinas, cuja especificidade e atuação garantem a aplicação delas nos seres humanos, evitando assim gastos para produção de fármacos que apenas tratam a doença, não os tornando imunes.



## REFERÊNCIAS

- BATISTA, I. C. A. **Desenho e produção de proteínas quiméricas potencialmente aplicáveis no desenvolvimento de testes diagnóstico e/ou vacinas para a febre Dengue.** 2016. 119 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Concentração Biologia Celular e Molecular).
- BENCHIMOL, J.L. **Febre Amarela A Doença e a Vacina. Uma Historia Inacabada,** 2002. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ.
- BERD, D. 2003. **Contribution of dead cells to the Immunogenicity of an autologous, hapten-modified melanoma vaccine.** Rev. Vaccine, 21:795-797.
- DINIZ, M. O; FERREIRA, L. C. S. **Biotechnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas.** Estud. av. vol.24 no.70 São Paulo 2010.
- LEAL, M. L. F; GADELHA, C. A. G; PIZARRO, A. P. B. **Desenvolvimento Tecnológico de Vacinas em Bio-Manguinhos/ FIOCRUZ: Uma Proposta de Gestão.** 2004. 169p. Dissertação de Mestrado Profissional em Gestão de C&T em Saúde Escola Nacional de Saúde Pública.
- LIRA, P; MOREIRA, V. C. **Aplicação da tecnologia do DNA recombinante na saúde: riscos e benefícios.** 2016. 22p. Trabalho de conclusão de curso, UniCEUB.
- LIU, M. A; ULMER, J. B. **Human clinical trials of plasmid DNA vaccines.** Rev. Adv Genet. 2005; 55: 25-40.
- LIU, M. A. **DNA vaccines: an historical perspective and view to the future.** 2011. Rev. Immunol; 239(1): 62-84.
- PATERNIANI, E. **Uma percepção crítica sobre técnicas de manipulação genética.** Revista Brasileira de Milho e Sorgo, São Paulo, v.1, n.1, p.77-84, 2002.
- REIS, C; CAPANEMA, L. X. L; PALMEIRA, F. P. L; PIERONI, J. P; SOUZA, J. O. B; SILVA, L. G. **Biotechnologia para saúde humana: Tecnologias, aplicações e inserção na indústria farmacêutica.** BNDS Setorial, Rio de Janeiro, n.29, p. 359-392, mar. 2009.
- RIGATO, P. O, ALENCAR, B. C, VASCONCELOS, J. R; DOMINGUEZ, M. R; ARAÚJO, A. F; MACHADO, A. V; GAZZINELLI, R. T; ROMERO, B. O; RODRIGUES, M. M. **Heterologous Plasmid DNA Prime-Recombinant Human Adenovirus 5 Boost Vaccination Generates a**



**II CONBRACIS**  
II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde

**Stable Pool of Protective Long-Lived CD8<sup>+</sup> T Effector Memory Cells 112 Specific for a Human Parasite, Trypanosoma cruzi.** Rev. Infect Immun. 2011; 79(5): 2120-30.

SOUZA, L. C; ANIBAL, F. F; FERREIRA, R. R. **Reconhecimento da ligação dos anticorpos ANTIHCV com proteínas recombinantes do vírus da hepatite C por meio do teste de ELISA.** 83p. Tese do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia.

