

## O USO DE TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E TERAPIAS CONTRA DOENÇAS QUE ACOMETEM OS ANIMAIS DE PRODUÇÃO

*Data de submissão: 17/11/2023*

*Data de aceite: 22/12/2023*

### **Carlos Celso Mendonça Ramos**

Universidade Estadual do Maranhão -  
UEMA

Programa de Pós-Graduação Profissional  
em Defesa Sanitária Animal - PPGPDSA  
São Luís, Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/4537138147623114>

### **George Henrique dos Santos Castro**

Universidade Estadual do Maranhão –  
UEMA

Programa de Pós-Graduação Profissional  
em Defesa Sanitária Animal - PPGPDSA  
São Luís, Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/7728674220188855>

### **Karolina Brandão Borges**

Universidade Estadual do Maranhão –  
UEMA

Programa de Pós-Graduação Profissional  
em Defesa Sanitária Animal - PPGPDSA  
São Luís, Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/2213155847592884>

### **Maria do Socorro Costa Oliveira**

Universidade Estadual do Maranhão -  
UEMA

Programa de Pós-Graduação Profissional  
em Defesa Sanitária Animal - PPGPDSA  
São Luís, Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/2002116970487689>

### **Viviane Correa Silva Coimbra**

Universidade Estadual do Maranhão -  
UEMA

Programa de Pós-Graduação Profissional  
em Defesa Sanitária Animal - PPGPDSA  
São Luís, Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/5735297692590207>

### **Carla Janaina Rebouças Marques do Rosário**

Universidade Estadual do Maranhão -  
UEMA

Programa de Pós-Graduação Profissional  
em Defesa Sanitária Animal - PPGPDSA  
São Luís, Maranhão  
<http://lattes.cnpq.br/8929786232927576>

**RESUMO:** As técnicas de biologia molecular aplicadas à biotecnologia possuem grande aplicação nos campos científicos, na saúde humana e animal. A utilização dessas técnicas proporcionou o desenvolvimento de vacinas reduzindo gastos nos diversos sistemas de produção, bem como de terapias eficientes que atuam no tratamento e controle de enfermidades que acometem esses animais. Dessa forma o objetivo desta revisão de literatura foi realizar um levantamento de informações relacionadas ao uso de técnicas de biologia molecular no

desenvolvimento de vacinas e terapias contra doenças que acometem animais de produção. Para tanto, foi realizado levantamento das informações em bases científicas como: Scielo, Web Of Science, Scopus, Google Scholar e Pubmed. Os avanços das técnicas de biologia molecular têm subsidiado o desenvolvimento de vacinas e terapias mais seguras e eficazes, contribuindo com o aumento da produção e produtividade dos animais de criação, visto que contribuem para o controle e prevenção de doenças.

**PALAVRAS-CHAVE:** Biologia molecular; vacinas; terapia gênica; animais de produção.

## THE USE OF MOLECULAR BIOLOGY TECHNIQUES IN THE DEVELOPMENT OF VACCINES AND THERAPIES AGAINST DISEASES THAT AFFECT FARM ANIMALS

**ABSTRACT:** Molecular biology techniques applied to biotechnology have wide application in scientific fields, human and animal health. The use of these techniques has led to the development of vaccines, reducing costs in various production systems, as well as efficient therapies to treat and control diseases that affect these animals. The aim of this literature review was to survey information related to the use of molecular biology techniques in the development of vaccines and therapies against diseases that affect production animals. To this end, information was collected from scientific databases such as Scielo, Web Of Science, Scopus, Google Scholar and Pubmed. Advances in molecular biology techniques have helped to develop safer and more effective vaccines and therapies, helping to increase the production and productivity of farm animals, as they contribute to the control and prevention of diseases.

**KEYWORDS:** Molecular biology; vaccines; gene therapy; production animals.

## INTRODUÇÃO

O Brasil, em 2020, teve um significativo aumento nas exportações de carne bovina (27,6%) e de frango (4,2%), isso se deve principalmente a sanidade animal que tem tornado os produtos de origem animal oriundos do país bem aceitos no mercado internacional (CEPEA, 2022). A biologia molecular desempenha um papel crucial nessa sanidade, fornecendo uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos subjacentes desde a alimentação às diferentes enfermidades, no desenvolvimento de vacinas e terapias inovadoras (NEOPROSPECTA, 2023).

A prática vacinal garante a qualidade de vida dos animais, previnem doenças e consequentemente a segurança dos produtos fornecidos. Vacinas são produtos biológicos, cuja produção ocorre a partir da utilização de microrganismos, sendo eles inativos, vivos atenuados ou de fragmentos capazes de simular o antígeno, assim, estimulando a produção de anticorpos específicos. Seu uso tornou-se rotineiro, nos animais de produção, pois tem reduzido gastos com medicamentos, assistência veterinária e perdas econômicas oriundas do sacrifício de animais acometidos com doenças infecciosas de sacrifício obrigatório pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) (BALLALAI, 2023).

A terapia gênica é uma técnica que consiste na transferência de um ou mais

genes para um indivíduo, tendo como objetivo o tratamento de determinadas doenças. Substituindo o gene endógeno danificado por um funcional, restaurando a função gênica e/ou exacerbando sua atividade. A terapia gênica tem demonstrado resultados extremamente relevantes no âmbito na medicina veterinária.

Dessa forma o objetivo desta revisão de literatura foi realizar um levantamento de informações relacionadas ao uso de técnicas de biologia molecular no desenvolvimento de vacinas e terapias contra doenças que acometem animais de produção.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que explorou bases científicas como: Scielo, Web Of Science, Scopus, Google Scholar e Pubmed. O levantamento foi realizado nos meses de setembro e outubro de 2023, utilizando os seguintes descritores (em inglês e português) para pesquisa nas bases supracitadas: terapia gênica, desenvolvimento de vacinas, biologia molecular, impacto econômico, animais de produção e tratamento. Foram considerados artigos científicos, livros, dissertações e teses.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

A descoberta da vacina foi um grande marco na história da humanidade, responsável pela prevenção de doenças. Com isso, várias estratégias foram criadas ao longo dos anos para produção de diferentes tipos de vacinas, classificadas em gerações. A primeira geração consiste em vacinas produzidas com vírus vivos atenuados ou mortos inativados. A segunda geração utiliza antígenos purificados oriundos de fontes naturais, sintéticas ou derivadas de tecnologia do DNA recombinante (rDNA). E a terceira geração ou vacina gênica, compõe-se de DNA complementar (cDNA) que codifica antígenos potencialmente imunizantes carregados por plasmídeos de DNA (DINIZ & FERREIRA, 2010).

Nesse contexto, as primeiras vacinas foram produzidas a partir de agentes etiológicos, sendo eles bactérias ou vírus, atenuados ou inativados, que ao serem inoculados no corpo vivo, estimulam o sistema imunológico a identificar e atacar o agente invasor por intermédio da produção de anticorpos, conferindo-lhe a proteção específica contra determinada doença (CALDEIRA & PADOIN, 2017).

Com o passar do tempo, outros estudos foram realizados e novas técnicas foram empregadas na produção de vacinas, com a utilização de fragmentos cada vez menores de patógenos visando aumentar a segurança e sem prejudicar a eficácia vacinal. O avanço da biotecnologia moderna, tornou possível a utilização das técnicas de manipulação genética, isso influenciou no desenvolvimento das gerações de vacinas, devido a descoberta de novos antígenos, adjuvante, vetores ou sistemas de entrega (DINIZ & FERREIRA, 2010).

A descoberta da estrutura do DNA e do código genético revolucionaram as áreas da

genética e biologia molecular, possibilitando manipular de forma controlada e intencional o DNA utilizando técnicas de engenharia genética (FALERIO; ANDRADE; REIS JÚNIOR, 2011). O dogma central da biologia molecular consiste na transcrição e tradução de um gene em proteínas. Isso ocorre a partir da ação do código genético em transformar a sequência de nucleotídeos do DNA, em sequência de aminoácidos para formar proteínas (VASCONCELOS *et al.*, 2021).

Em virtude do avanço ocorrido no campo da biologia molecular, as novas gerações de vacinas estão proporcionando identificar novos alvos antigênicos, criando plataformas de produção e veiculação desses antígenos aliados ao conhecimento mais apurado da imunologia (SILVA, 2011). Com objetivo de produzir menor virulência sem que impeça a formação do antígeno, essas técnicas são utilizadas para produção de vacinas virais, oriundas de vírus atenuados, usando técnicas de deleção, onde ocorre a retirada de segmentos genômicos do DNA viral (BOUSADA & PEREIRA, 2017).

As vacinas de DNA que propõem o tratamento e profilaxia de doenças que acometem os animais vem sendo cada vez mais estudadas (KUTZLER & WEINER, 2008). Dentre as vacinas de DNA para infecções bacterianas, a vacina para o controle da tuberculose humana e bovina foi uma das primeiras vacinas estudadas. O antígeno MPB83 do *Mycobacterium bovis* demonstrou boa proteção em bovinos que apresentaram alta taxa de resposta proliferativa ao antígeno MPB83 (CHAMBERS *et al.*, 2000).

A Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) em 2017 realizou um depósito de patente de um protótipo de vacina ou componentes de formulações vacinais contra toxinas alfa (CPA), beta (CPB) e épsilon (ETX) de *Clostridium perfringens* obtida via tecnologia do DNA recombinante para animais de produção (PORTAL TECNOLÓGICO DA UFPEL, 2022).

Atualmente também está sendo testada em camundongos para então ser testada em suínos, uma vacina de DNA contra toxoplasmose suína produzida por pesquisadores da Universidade Estadual de Londrina (UEL) (AGÊNCIA ESTADUAL DE NOTÍCIAS DO PARANÁ, 2022).

Existem três vacinas de DNA disponíveis no mercado, uma delas é contra infecção pelo vírus que ocasiona a Febre do Nilo Ocidental (FNO), que acomete equinos, e teve sua licença liberada no ano 2005 no EUA (KUTZLER & WEINER, 2008) a vacina contra a infecção pelo vírus da necrose hematopoiética em salmão com licença liberada também no ano de 2005 no Canadá (GARVER *et al.*, 2005, KUTZLER & WEINER, 2008) e a vacina elaborada para estimular a produção de hormônio do crescimento em suínos e outros animais, com licença liberada em 2007 na Austrália (THACKER *et al.*, 2006, KUTZLER & WEINER, 2008).

Maciel *et al.* (2017) desenvolveram um estudo baseado no desenvolvimento e avaliação de uma vacina recombinante para o controle do garrotilho em equinos e observaram que a vacina composta pelo antígeno rSeM foi inócua e imunogênica, estimulando níveis significativos de imunoglobulinas (IgG) anti-rSeM sem a necessidade de

uso de qualquer adjuvante imunológico. Nesta pesquisa foram usadas técnicas avançadas de biologia molecular para um melhor entendimento da patogenicidade da doença na elaboração de medidas profiláticas.

Cabral (2019) em sua tese de doutorado selecionou antígenos contra o carrapato *Rhipicephalus microplus*, caracterizou e desenvolveu a proteína recombinante rRmLTI-rBmCG-LTB a partir desses antígenos. Esse estudo obteve resultados significativamente, com 55,6% de eficiência vacinal, apresentando uma eficácia superior a de vacinas já comercializadas.

As inovações na biotecnologia influenciaram no desenvolvimento de formulações e na produção de novas vacinas, proporcionando uma ampliação da fronteira da vacinologia, resultando na obtenção de vacinas cada vez mais segura e mais imunogênica. Assim, o organismo produz uma resposta imunológica eficiente frente a agentes patogênicos (LIMA; MORAIS; OLIVEIRA, 2022; CALDEIRA & PADOIN, 2016).

Desse modo, as novas tecnologias aplicadas na produção de imunizantes estão voltadas para o desenvolvimento de vacinas de subunidade de natureza variada, sendo proteínas recombinantes ou moléculas de DNA, e a criação de vetores recombinantes vivos, bacterianos ou virais.

A incidência de doenças em animais de produção, tem causado grandes perdas nas criações em todo o mundo. A tecnologia do rDNA tem sido usada no desenvolvimento de vacinas gênicas com custos de produção reduzido quando comparado a outros métodos. Anticorpos monoclonais são ainda utilizados no diagnóstico e monitoramento de enfermidades, bem como na identificação de moléculas tóxicas na alimentação desses animais. Além disso, estudos de microbiologia e genética potencializam o aumento da produtividade através da seleção de raças mais resistentes às doenças (FALERIO; ANDRADE; REIS JÚNIOR, 2011).

Segundo Neoprospecta (2023), os avanços da biologia molecular na medicina veterinária forneceram novos *insights* sobre os mecanismos de doenças e permitiram o desenvolvimento de tratamentos mais direcionados e eficazes. As técnicas de PCR e sequenciamento de DNA permitiram aos pesquisadores detectarem e identificarem patógenos com alta precisão, mesmo em pequenas quantidades. Essa tecnologia tem sido utilizada também no desenvolvimento de vacinas e terapias que visam vias moleculares específicas envolvidas em doenças, como a gripe aviária e a encefalopatia espongiforme bovina, que são as enfermidades em animais de produção mais preocupantes da atualidade.

O uso do reparo de DNA na identificação de alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos contra a linfadenite caseosa em caprinos, é um exemplo dessa aplicação terapêutica (ALVES *et al.*, 2013). Aplicação de potencial impacto, visto que essa enfermidade é muito difundida na região nordeste do Brasil, bem como devido a inexistência de um tratamento antibiótico eficaz (resistência bacteriana) e de uma vacina com um nível alto de proteção.

O avanço tecnológico nas áreas de biologia molecular e bioinformática tem contribuído para o avanço na pesquisa genômica, permitindo o rápido sequenciamento do genoma dos animais dos principais rebanhos economicamente importantes como ovinos, bovinos, suínos e aves facilitando a dissecação da arquitetura genética das características poligênicas, como de resistência às doenças (BERTANI *et al.*, 2003). Aliada a era genômica surgiu a proteômica que permite determinar quando um produto genético está sendo expresso, a concentração relativa deste produto e, por fim, as modificações que podem ocorrer nestas proteínas após a sua tradução.

A proteômica vai muito além da listagem de proteínas de um determinado animal, podendo fornecer indícios substanciais quanto à organização e à dinâmica dos processos metabólicos, regulatórios e de sinalização através dos quais as células se desenvolvem. Mostrando como estes processos se tornam disfuncionais nos estados patológicos e como podem ser manipulados, mediante, por exemplo, a administração de medicamentos ou terapia gênica (ROSINHA, 2004).

Dessa forma, existe a possibilidade da identificação de novos alvos farmacológicos, novas moléculas bioativas e marcadores biológicos que podem ser usados para diagnóstico clínico de doenças em animais

## CONCLUSÃO

Os avanços das técnicas de biologia molecular têm subsidiado o desenvolvimento de vacinas e terapias mais seguras e eficazes. Essas técnicas visam vias moleculares específicas envolvidas nos mecanismos das doenças, proporcionando uma resposta imune mais competente frente aos agentes patogênicos. Essas técnicas vêm contribuindo com o aumento da produção e produtividade dos animais de criação, visto que contribuem para o controle e prevenção de doenças.

## REFERÊNCIAS

ALVES, L.F; RODRIGUES, F.; ARANTES, L.S.; VILA NOVA, L.G; SANTOS, L.L.; MYOSHI, A.; AZEVEDO, V.A.C.; LOPES, D.O. O uso do reparo de DNA na identificação de alvos moleculares para o desenvolvimento de fármacos contra a Linfadenite caseosa. **Biochemistry and Biotechnology Reports**. Edição Especial, v. 2, n. 2, p. 127-129, 2013.

BALLALAI, I. **Manual Prático de Imunizações**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 600, 2023.

BERTANI, G.R.; LEDUR, M.C.; OSORIO, F.A.A. Utilização da Genômica na Investigação da Resistência Genética à Doenças do Suíno. In: XI CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, 2003, Goiânia. Resumos... XI Congresso Brasileiro de Veterinários Especialistas em Suínos, p.95-102, 2003.

Biologia molecular na saúde animal, NEOPROSPECTA, 28 de março de 2023. Disponível em: [HTTPS://BLOG.NEOPROSPECTA.COM/BIOLOGIA-MOLECULAR-NA-SAUDE-ANIMAL/](https://blog.neoprospecta.com/biologia-molecular-na-saude-animal/). Acesso em: 16 nov 2023.

BOUSADA, G.M.; PEREIRA, E.L. Produção de vacinas virais Parte I: engenharia de bioprocessos. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações, v. 15, n. 1, p. 309-332, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v15i1.4038>

CABRAL, B.G. **Seleção de antígenos candidatos à vacina contra carrapatos *Rhipicephalus microplus***. Campo Grande. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 71p., 2019.

CALDEIRA, M.A.C.O.; PADOIN, M.J. Biotecnologia aplicada à produção de vacinas em uma abordagem metodológica com recursos audiovisuais. Disponível em: [http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/cadernospde/pdebusca/producoes\\_pde/2016/2016\\_artigo\\_bio\\_unioeste\\_mariaaparecidacostadeoliveiracaldeira.pdf](http://www.diaadiaeducacao.pr.gov.br/portals/cadernospde/pdebusca/producoes_pde/2016/2016_artigo_bio_unioeste_mariaaparecidacostadeoliveiracaldeira.pdf). Acesso em: 16 out. 2023.

CEPEA. Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada. **Índices exportação do agronegócio de janeiro a dezembro de 2022**. Disponível em: [https://cepea.esalq.usp.br/upload/kceditor/files/Cepea\\_Export\\_jan-dez\\_2022\\_02\(1\).pdf](https://cepea.esalq.usp.br/upload/kceditor/files/Cepea_Export_jan-dez_2022_02(1).pdf). Acesso em: 10 nov 2023.

CHAMBERS, M.A.; VORDERMEIER, H.M.; WHELAN, A.; COMMANDER, N.; TASCION, R.; LOWRIE, D.; HEWINSON, R.G. Vaccination of mice and cattle with Plasmid DNA Encoding the *Mycobacterium bovis* Antigen MPB83. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.30, p.S283–S287, 2000.

DINIZ, M.; FERREIRA, L. Biotecnologia aplicada ao desenvolvimento de vacinas. **Estudos Avançados**. 24(70):19-30, 2010. Disponível em: <http://jararaca.ufsm.br/websites/imunologia/f8bf2829b82046912fc370075d6436ca.htm>. Acesso em: 16 nov 2023.

FALEIRO, F.G.; ANDRADE, S.R.M.; REIS JUNIOR, F.B. Biotecnologia estado da arte e aplicações na agropecuária. Planaltina, DF: Embrapa Cerrados, 2011. 730p.

GARVER, K.A.; LAPATRA, S.E.E.; KURATH, G. Efficacy of an infectious hematopoietic necrosis (IHN) virus DNA vaccine in Chinook Oncorhynchus tshawytscha and sockeye O. nerka salmon. **Dis Aquat Org**. 64: 13–22, 2005. <https://doi.org/10.3354/dao064013>

KUTZLER, M.; WEINER, D. DNA vaccines: ready for prime time?. **Nat Rev Genet** 9, 776–788, 2008. <https://doi.org/10.1038/nrg2432>

LIMA, J. F.; MORAIS, S. R.; OLIVEIRA, T. S. Tecnologias de produção e controle de qualidade de vacinas: uma revisão. **Revista Científica Multidisciplinar**. v.3, n.1, 1-16, 2022. <https://doi.org/10.47820/recima21.v3i1.1097>

MACIEL, L.F.; MAGALHÃES, G.G.; MORAES, C.M.; ROSA, M.C.; MENDONÇA, M.; MOREIRA, A.N.; DUMMER, L.A.; FINGER, P.F.; FERREIRA, MR.A.; LEITE, F.P.L.; CONCEIÇÃO, F.R. Imunogenicidade da proteína M recombinante de *Streptococcus equi* subsp. equi coadministrada com um adjuvante molecular. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.69, n.5, p.1351-1356, 2017.

Pesquisadores da UEL desenvolvem vacina pioneira contra toxoplasmose suína. **Agência Estadual de Notícias do Paraná**, Londrina, 20 de janeiro de 2022. Disponível em: <https://www.aen.pr.gov.br/Noticia/Pesquisadores-da-UEL-desenvolvem-vacina-pioneira-contratoxoplasmose-suina>. Acesso em: 16 nov 2023.

Processo de produção simples de vacinas recombinantes para animais contra toxinas alfa, beta e épsilon de *Clostridium perfringens* e vacinas obtidas. **Portal Tecnológico UFPEL**, Pelotas, 31 de agosto de 2022. Disponível em: <https://wp.ufpel.edu.br/portaltecnologico/patentes/biotecnologia/processo-de-producao-simples-de-vacinas-recombinantes-para-animais-contra-toxinas-alfa-beta-e-epsilon-de-clostridium-perfringens-e-vacinas-obtidas/>. Acesso em: 16 nov 2023.

ROSINHA, G.M.S. Potencialidades e Aplicações Práticas da Biologia Molecular na Caprinovincultura. **In: IV SEMANA DA CAPRINOCULTURA E OVINOCULTURA BRASILEIRAS**, 2004, Sobral, Embrapa Caprinos, 2004. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/52182/1/AAC-Potencialidades-e-aplicacoes.pdf>. Acesso em: 12 nov 2023.

SILVA, A.J. **Vacinas recombinantes contra erisipela suína: desenvolvimento integrado de bioprocessos, da biologia molecular ao biorreator**. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 190p., 2011.

THACKER, E. L.; HOLTkamp, D.J.; KHAN, A.S.; BROWN, P.A.; DRAGHIA-AKLI, R. Plasmid-mediated growth hormone-releasing hormone efficacy in reducing disease associated with *Mycoplasma hyopneumoniae* and porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. **J. Anim. Sci.** 84, 733–742, 2006. <https://doi.org/10.2527/2006.843733x>

VASCONCELOS, F.T.G.R.; DE BARBOSA, I.N.; CARVALHO, L.M.L.; SOUZA, L.S.E.; KREPISCHI, A.C.V. Revisitando o Dogma Central: a relação entre genes e proteínas. **Genética Na Escola**, 16(2), 196–207, 2021. <https://doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2021.380>