

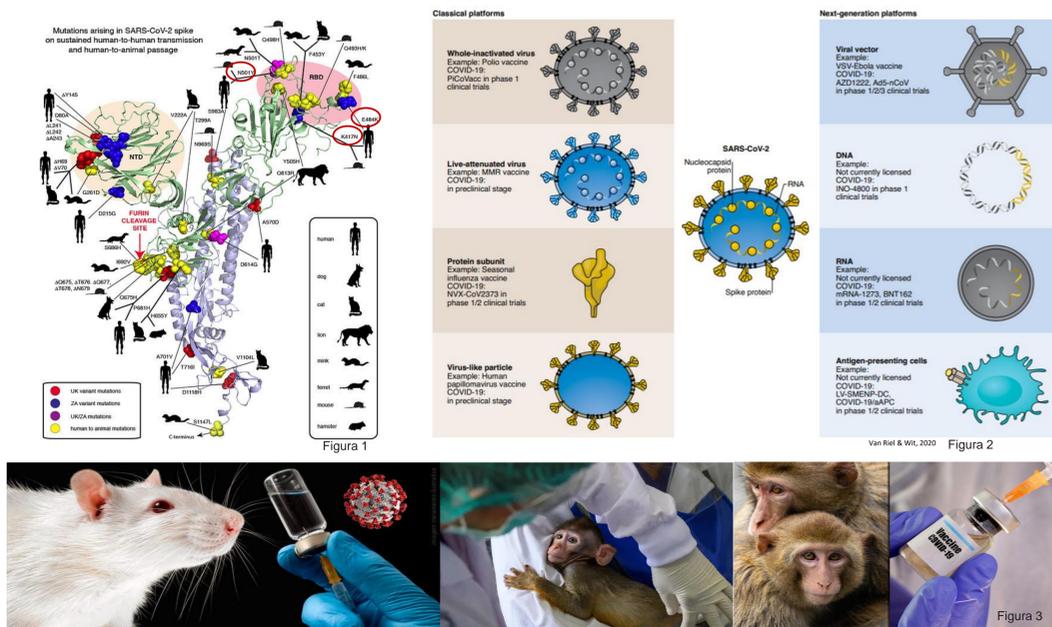


SARS-COV-2: O PAPEL DA BIOTECNOLOGIA NA PRODUÇÃO DE VACINAS VIRAIS, BIOFÁRMACOS E BIOSSIMILARES

Allan Soares Cardoso^{1*}, Rachel Siqueira de Queiroz Simões², David Rodríguez-Lázaro³

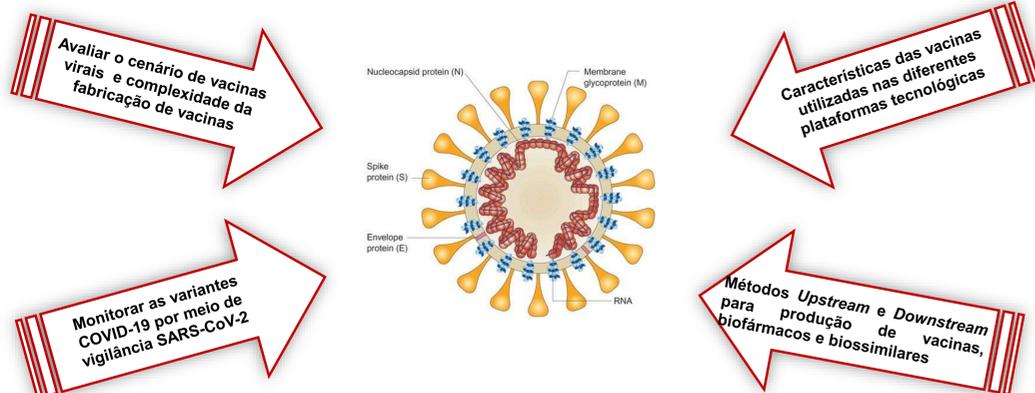
^{1*}Estudante do Ensino Médio no Instituto de Aplicação Fernando Rodrigues da Silveira, bolsista do Programa de Vocação Científica / EPSJV / Fiocruz
^{2,3}Orientadores do Programa de Vocação Científica / EPSJV / Fiocruz

INTRODUÇÃO



Coronavíruses (CoV) são divididos em quatro gêneros: alpha (α), beta (β), gamma (γ) e delta (δ -CoV). Sete CoVs foram identificados como capazes de infectar os humanos: α -CoVs: HCoV-229E e HCoV-NL63; β -CoVs: HCoV-HKU1 e HCoV-OC43 causando uma infecção respiratória branda. Desde o início da pandemia já ocorreram mais de 4.000 mutações na proteína spike do vírus. Aproximadamente 80% das mutações são sinônimas, ou seja, ocorre a troca do último nucleotídeo não alterando o aminoácido e 20% correspondem as mutações não-sinônimas que ocorre a substituição ou deleção de aminoácidos (Fig.1). Um panorama geral das diversas plataformas vacinais tanto clássicas quanto de nova-geração usadas contra a COVID-19 (Fig2). Entretanto, independente da tecnologia de escolha, e devido a urgência no controle das infecções virais, o desenvolvimento das vacinas ocorreu por meio da sobreposição de etapas das fases clínicas visando a aplicação em massa. Animais experimentais como modelos biológicos e estratégias de desenho de estudo de vacinas clássicas e de nova-geração são a chave para a triagem de ensaios clínicos randomizados e não-randomizados (Fig.3).

OBJETIVOS



METODOLOGIA



Ferramentas epidemiológicas e moleculares foram utilizadas para acompanhar a evolução do vírus bem como as novas variantes genômicas e o acesso a base de dados do Gen Bank para consulta das sequências virais mais prevalentes Além do acesso a base de dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças para acompanhamento dos biofármacos e biossimilares. E consulta a base de dados ClinicalTrials.gov para acesso aos ensaios clínicos randomizados e não-randomizados das diferentes plataformas tecnológicas.

RESULTADOS

Tabela 1: Características das Variantes sendo Monitoradas (VBM) do SARS-CoV-2

Linhagem Pango	Nome	Primeiro Local	Data de Designação	OMS	Substituições da Proteína Spike
B.1.1.7 e linhagens Q	501.Y.V1	Reino Unido	29/12/2020 (COV) 21/09/2021 (VBM)	Alfa	69del, 70del, 144del, (E484K*), (S494P*), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K191N*)
B.1.351 e linhagens descendentes	501.V2	África do Sul	29/12/2020 (COV) 21/09/2021 (VBM)	Beta	D80A, D215G, 241del, 242del, 243del, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
P.1 e linhagens descendentes	501.V3	Jacaré/Brasil (Maués)	29/12/2020 (COV) 21/09/2021 (VBM)	Gama	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I
B.1.617.2 e linhagens AY	478K	Índia	15/06/2021 (COV) 14/04/2022 (VBM)	Delta	T19R, (G142D)*, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
B.1.427	452R	Estados Unidos (Califórnia)	19/03/2021 (COV) 26/02/2021 (VOI) 21/09/2021 (VBM)	Epsilon	452R, D614G
B.1.429	452R	Estados Unidos (Califórnia)	19/03/2021 (COV) 29/06/2021 (VOI) 21/09/2021 (VBM)	Epsilon	S13I, W152C, L452R, D614G
B.1.525	484K	Reino Unido/Nigéria	26/02/2021 (VOI) 21/09/2021 (VBM)	Eta	A67V, 69del, 70del, 144del, E484K, D614G, Q677H, F888L
B.1.526	484K	Estados Unidos (Nova Iorque)	26/02/2021 (VOI) 21/09/2021 (VBM)	Iota	L5F, (D80G)*, T95I, (Y144*)*, (P157S)*, D253G, (L452R)*, (S477N)*, E484K, D614G, A701V, (R159N)*, (Q950H)*, (Q957R)*
B.1.617.1	154K	Índia	7/05/2021 (VOI) 21/09/2021 (VBM)	Kappa	(T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R, Q1071H
B.1.617.3	20A	Índia	7/05/2021 (VOI) 21/09/2021 (VBM)	N/A	T19R, G142D, L452R, E484Q, D614G, P681R, D950N
P.2	20J	Brasil (Rio de Janeiro)	26/02/2021 (VOI) 21/09/2021 (VBM)	Zeta	E484K, (F565L)*, D614G, V1176F
P.1.621/ B.1.621.1	-	-	21/09/2021 (VBM)	Mu	-

Tabela 2: Característica da Variante de Preocupação (VOC) do SARS-CoV-2

Linhagem Pango	Nome	Primeiro Local	OMS	Substituições da Proteína Spike
B.1.1.529, BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 e BA.5 linhagens	21K	África do Sul	Omicron (O)	A67V, del69-70, T95I, del142-144, Y145D, del1211, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796V, N856K, Q954H, N956K, L981F

Tabela 3: Plataformas Tecnológicas Vacinais do SARS-CoV-2

PLATAFORMA TECNOLÓGICA	NOME	BIOFARMACÉUTICA/INSTITUIÇÃO	ALVO	EFICÁCIA*	DOSES/INTERVALO	ARMAZENAMENTO
Virus Inativado	CoronaVac	SinoVac Biotech/Instituto Butantan	Vírus Inteiro	50-90%	2/14 dias	2-8 °C
	BBIBP-CoV	Sinopharm	Vírus Inteiro	79%	2/21 dias	2-8 °C
	CoVaxim (vacina BEV152)	Bharat Biotech	Vírus Inteiro	78-100%	2/14 dias	2-8 °C
Vacina de DNA	INO-4800	Inovio Pharmaceuticals	Spike	95%	2/4 semanas	Temperatura ambiente
	mRNA-1273	Moderna	Spike	95%	2/28 dias	-20 °C (6 meses)
Vacina de RNA	BNT162	BioNTech/Pfizer	3CLpro, NSP5, Mpro**	90%	2/21 dias	2-8 °C (5 dias) ou -70 °C (6 meses)
	AZD1222 (ChAdOx-1 nCoV-19)	Universidade de Oxford/AstraZeneca, Fundação Oswaldo Cruz-Bio-Manguinhos	Spike	82%	2/12 semanas	2-8 °C
Vetor Viral (não replicante)	Ad5-nCoV	CanSino Biologics	Spike	90%	1 dose	2-8 °C
	Ad26 (vacina JN1-78436735)	Johnson & Johnson-Janssen	Não divulgado	72%	1 dose	2-8 °C (6 meses) ou -20 °C (dois anos)
Vetor viral (replicante)	Vacina Sputnik V	Instituto de Pesquisa de Epidemiologia e Microbiologia de Gamaleya	Spike	91%	2/21 dias	2-8 °C (6 meses) ou -20 °C (dois anos)
Virus-like particles (VLP)	NVX-CoV2373	Novavax	Spike (pré-fusão)	86%	2/21 dias	2-8 °C (6 meses) ou -20 °C (dois anos)

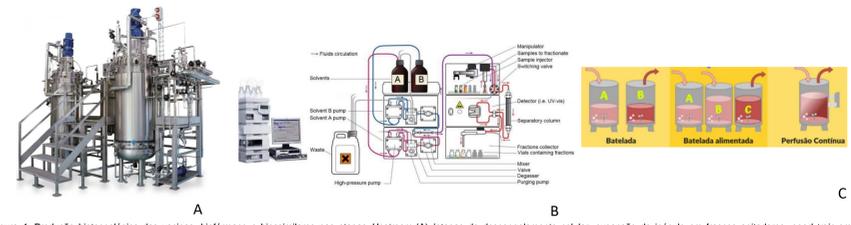


Figura 4: Produção biotecnológica das vacinas, biofármacos e biossimilares nas etapas Upstream (A) (etapas de descongelamento celular, expansão do inóculo em frascos agitadores, seed train em biorreatores, produção principal e a coleta do produto) e Downstream (B) (inativação viral, etapas cromatográficas, filtração viral, ultrafiltração/diafiltração, formulação, filtração final e armazenamento do ingrediente farmacêutico ativo (IFA)); (C) Diferentes regimes de produção em biorreatores - Batelada: Todo o meio de cultura e células são inseridos no biorreator (A). O conteúdo com o IFA será coletado apenas ao fim do processo (B). Batelada Alimentada: O meio de cultivo celular é inserido no biorreator no início do processo (A). Após um tempo específico, é adicionado mais meio de cultivo (B). Ao fim do processo o conteúdo com o IFA é coletado (C). Perifoneio Contínuo: Novo meio de cultura entra continuamente no biorreator enquanto o perifoneio contendo o IFA é coletado.

Tabela 4: Anticorpos e Fármacos Antivirais para o tratamento de COVID-19

Anticorpos Terapêuticos para Tratamento de COVID-19	Fármacos antivirais para Tratamento de COVID-19
bamlanivimabe	Molnupiravir
etesevimab	Paxlovid
casirivimabe	Nirmatrelvir
imdevimabe	Ritonavir

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a pandemia causada pelo SARS-CoV-2, ocorreram muitos avanços na área da saúde a nível mundial. As novas plataformas vacinais tiveram seu desenvolvimento acelerado devido à emergência no enfrentamento das infecções virais, o que permitiu que a doença começasse a ser controlada. O mesmo ocorreu com os biofármacos e biossimilares desenvolvidos nesse período por diversas biofarmacêuticas. Apesar disso, novas mutações do vírus ocorrem continuamente, sendo necessário o acompanhamento dessas novas variantes genômicas, principalmente quanto à sua resistência aos métodos terapêuticos adotados contra a doença COVID-19. Faz-se portanto, necessário, a constante vigilância e monitoramento de novos dados gerados sobre o vírus, que estão constantemente sendo atualizados pelas plataformas de vigilância genômica do SARS-CoV-2, a fim de elucidar essa pandemia. Ainda, é importante que as vacinas continuem sendo estudadas, a fim de que as novas plataformas tecnológicas possam ser usadas contra futuras doenças que possam vir a ser descobertas.

SUPORTE FINANCEIRO