

BACTERINA DE *ESCHERICHIA COLI* RECOMBINANTE CONTRA CARBÚNCULO SINTOMÁTICO

WELINGTON MATEUS PINTO DE MORAES¹; CRISTIAN HENRIQUE SOTT²;
MARTINA ALVES LEAL³; MIGUEL ANDRADE BILHALVA⁴; PEDRO HENRIQUE
DALA NORA QUATRIN⁵; FABRICIO ROCHEDO CONCEIÇÃO⁶.

¹Universidade Federal de Pelotas – welingtonmateuspdemores@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – cristian.sott@ufpel.edu.br

³Universidade Federal de Pelotas – martinaalves0124@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – miguel.bilhalva@ufpel.edu.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – quatrinp@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – fabricio.rochedo@ufpel.edu.br

1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

A vacina recombinante inativada de *Escherichia coli* (bacterina) contra o carbúnculo sintomático, causado pelo *Clostridium chauvoei*, utiliza tecnologia de DNA recombinante para que a *E. coli* expresse a toxina alfa (CctA) de *C. chauvoei*, considerada o antígeno mais promissor para a produção de anticorpos neutralizantes, conforme relatado por NICHOLSON et al. (2019). O processo de produção é otimizado com o uso de adjuvantes moleculares e caudas de solubilidade presentes na construção gênica do antígeno que potencializam sua imunogenicidade (NIU et al., 2021; KATHANIA et al., 2013; ESPOSITO & CHATTERJE, 2006; NGUYEN et al., 2017), além de aumentar significativamente o rendimento da produção *in vitro*. Isso permite a fabricação de mais doses em menos tempo, tornando o bioprocesso mais eficiente.

Diferente das vacinas tradicionais, esta solução inovadora garante maior segurança, já que a cepa não patogênica de *E. coli* é inativada após a produção do antígeno, eliminando o risco de proliferação bacteriana e de infecções indesejadas no animal (DE PINHO FAVARO et al., 2022). Além disso, as caudas de solubilidade aumentam os níveis de expressão e reduzem a formação de proteínas mal dobradas tornando a molécula produzida mais fidedigna a sua forma nativa, proporcionando maior proteção contra o *C. chauvoei* (ZHANG et al., 2022; NGUYEN et al., 2017).

O diferencial dessa vacina reside na integração de tecnologia recombinante avançada com adjuvantes moleculares e caudas de solubilidade, resultando em uma solução mais segura e menos laboriosa. Em comparação às vacinas convencionais que utilizam culturas inteiras de patógenos inativados, esta abordagem atende à crescente demanda do setor agropecuário por vacinas eficazes, seguras e de baixo custo (THOMAS et al., 2022).

2. ANÁLISE DE MERCADO

O público-alvo para o produto desenvolvido é composto principalmente por produtores de gado bovino e ovino, veterinários, e empresas de saúde animal que atuam na prevenção de doenças em rebanhos. No Brasil, a pecuária é um setor vital, com cerca de 238 milhões de bovinos, o que representa a maior população de gado do mundo, e 20 milhões de ovinos (IBGE, 2023). Este mercado demanda soluções que garantam a saúde do rebanho e, conseqüentemente, a qualidade e

a produtividade da produção animal. Além disso, com a crescente conscientização sobre a importância da saúde animal, os proprietários de rebanhos estão buscando vacinas que não apenas protejam seus animais, mas que também sejam economicamente viáveis e apresentem um bom desempenho em termos de eficácia e segurança.

O mercado de vacinas veterinárias no Brasil é competitivo e dominado por algumas empresas líderes. As principais concorrentes incluem Zoetis Brasil, Boehringer Ingelheim, Elanco, Vaxxinova, Ourofino e MSD Saúde Animal, todas com uma gama de vacinas e produtos terapêuticos voltados para a saúde de ruminantes, suínos e aves (MORDOR INTELLIGENCE, 2024). Essas empresas têm investido em inovações e em pesquisas para desenvolver vacinas que sejam eficazes e seguras. Contudo, nossa vacina se diferencia por oferecer um baixo custo de produção, utilização de estratégias biotecnológicas para melhorar sua eficácia e segurança, visto que não há a necessidade de manipular o patógeno. Essas características podem ser muito atraentes para os produtores e empresas farmacêuticas em um cenário de mercado crescente.

O mercado de saúde veterinária no Brasil está em expansão, em 2023 o setor movimentou mais de R\$10 bilhões, e a perspectiva é de aumentar para os próximos anos principalmente no segmento de vacinas (SINDAN, 2023). A crescente demanda por alimentos de origem animal e a necessidade de mitigar riscos de doenças contagiosas em rebanhos ampliam ainda mais as oportunidades para soluções inovadoras, como a nossa vacina. O potencial de captura de mercado é elevado, especialmente em regiões onde a incidência da doença é alta e as soluções de baixo custo são cada vez mais necessárias.

3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

O desenvolvimento dessa vacina é parte de um acordo de parceria para pesquisa, desenvolvimento e inovação (Processo Administrativo 23110.033038/2020-79) entre o Laboratório de Imunologia Aplicada (Laboratório 6) do Centro de Desenvolvimento Tecnológico da UFPEL e a empresa Vaxxinova. O laboratório é responsável pela produção dos protótipos enquanto que a empresa parceira deste acordo realiza os testes de potência e o escalonamento.

Estamos em processo de proteger a inovação com o depósito de uma patente que abrange o gene recombinante utilizado na vacina e o método de produção. Também estamos avaliando o registro da marca do produto.

Até o momento, desenvolvemos e testamos alguns protótipos e estamos finalizando o aprimoramento do antígeno para submetê-lo a testes de confirmação da sua eficácia. A próxima etapa inclui testes em animais no campo, além de ajustes no processo de produção para garantir a viabilidade comercial e testes para medir o tempo de prateleira (validade) do produto.

Nossa tecnologia está quase em um estágio de desenvolvimento intermediário (nível 5 de maturidade tecnológica), o que significa que estamos finalizando a validação em laboratório com ótimas perspectivas para as próximas fases.

Os principais desafios incluem a adaptação para a produção em larga escala e a aceitação do produto no mercado. Para superar esses desafios, planejamos campanhas de conscientização sobre a eficácia e segurança da vacina, além de parcerias com veterinários e especialistas do setor agropecuário.

A comercialização do nosso produto visa atingir pecuaristas e cooperativas agrícolas, com potencial para exportação. Para atingir esse objetivo contamos

com a ajuda de empresas parceiras como a Vaxxinova e a Helper Imunobiológicos.

Nosso modelo de negócios inclui um preço competitivo, considerando o custo de produção e margens de lucro. Também planejamos trabalhar junto a cooperativas e associações para facilitar a entrega em diferentes regiões.

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

A vacina recombinante inativada de *E. coli* contra *C. chauvoei* tem como objetivo causar um impacto significativo na pecuária, especialmente na prevenção do carbúnculo sintomático, uma doença altamente letal em bovinos, que gera grandes prejuízos aos produtores (SOUSA et al., 2024; MELO JF. “Carbúnculo Sintomático em Bovinos - JA Saúde Animal,” 2022). Com essa inovação, espera-se uma redução substancial na mortalidade animal, promovendo uma produção mais sustentável, além de contribuir para o aumento da segurança alimentar e a melhoria da renda tanto de pequenos quanto de grandes pecuaristas.

Segundo a *Allied Market Research* (2022), o mercado global de vacinas recombinantes deve crescer a uma taxa composta anual (CAGR) de 11,3%, alcançando cerca de 26,61 bilhões de dólares até 2032. Nesse cenário, estima-se que a comercialização da vacina inativada para bovinos possa gerar receitas expressivas, na ordem de milhões de reais nos primeiros cinco anos, com crescimento contínuo à medida que sua adoção se amplia em mercados globais. Regiões com alta concentração de pecuária, como América Latina e Ásia, são apontadas como polos de crescimento, favorecendo o aumento das vendas e proporcionando um retorno financeiro robusto para o projeto.

Atualmente, a maioria das vacinas disponíveis contra clostridioses é polivalentes, o que oferece uma vantagem competitiva ao permitir que os produtores imunizem seus rebanhos contra múltiplas doenças com uma única dose. Seguindo essa tendência de mercado, almejamos aprimorar nosso antígeno em formulações polivalentes.

5. CONCLUSÕES

A inovação proposta, uma vacina recombinante contra o *C. chauvoei*, pode contribuir positivamente com o setor pecuário, oferecendo uma alternativa para a prevenção do carbúnculo sintomático. Por meio de ferramentas e estratégias biotecnológicas, a proposta busca oferecer um produto inovador que beneficiará não apenas o produtor, mas também o bem estar animal e sua qualidade de vida.

O cenário global do mercado de vacinas recombinantes é promissor, com previsões de crescimento contínuo, o que favorece a inserção dessa inovação. Espera-se impacto, desde o aumento da sustentabilidade na produção pecuária até a elevação da segurança alimentar e da rentabilidade dos pecuaristas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLIED Market Research. **Recombinant Vaccines Market Size & Share | Analysis By 2031**. 2023. Acessado em 9 out. 2024. Disponível em: <https://www.alliedmarketresearch.com/recombinant-vaccines-market-A17605>.

DE PINHO FAVARO, M. T. et al. Recombinant vaccines in 2022: a perspective from the cell factory. **Microbial cell factories**, v. 21, n. 1, 2022.

ESPOSITO, D.; CHATTERJEE, D. K. Enhancement of soluble protein expression through the use of fusion tags. **Current opinion in biotechnology**, v. 17, n. 4, p. 353–358, 2006.

IBGE. **Pesquisa da Pecuária Municipal**. Rio de Janeiro, v. 51, p. 1 - 16, 2023. Acessado em 8 out. 2024. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/agricultura-e-pecuaria/9107-producao-da-pecuaria-municipal.html?edicao=41350&t=destaques>

KATHANIA, M. et al. Colonic immune stimulation by targeted oral vaccine. **PLoS one**, v. 8, n. 1, p. e55143, 2013.

MELO JF. **Carbúnculo Sintomático em bovinos - JA Saúde Animal** . JA Saúde Animal , 18 out. 2022. Acessado em 25 set. 2024. Disponível em: <https://www.jasaudeanimal.com.br/blog/carbunculo-sintomatico-em-bovinos>

MORDOR INTELLIGENCE RESEARCH & ADVISORY. Tamanho do mercado de vacinas veterinárias e análise de participação – Tendências e previsões de crescimento (2024 – 2029). **Mordor Intelligence**, 2023. Acessado em 8 out. 2024. Disponível em: <https://www.mordorintelligence.com/pt/industry-reports/veterinary-vaccines-market>

NICHOLSON, P. et al. Production of neutralizing antibodies against the secreted *Clostridium chauvoei* toxin A (CctA) upon blackleg vaccination. **Anaerobe**, v. 56, p. 78–87, 2019.

NGUYEN, A. N. et al. Prokaryotic soluble expression and purification of bioactive human fibroblast growth factor 21 using maltose-binding protein. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 16139, 2017.

NIU, H. et al. Immune evaluation of recombinant *Lactobacillus plantarum* with surface display of HA1-DCpep in mice. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 800965, 2021.

SINDAN. **Anuário SINDAN de Saúde Animal 2023**. Editora Gazeta, Cruzeiro do Sul, 2023 .Especiais. Acessado em 8 out. 2024. Disponível em: <https://www.editoragazeta.com.br/produto/anuario-sindan-saude-animal/>

SOUSA, A. I. DE J. et al. Blackleg: A review of the agent and management of the disease in Brazil. **Animals: an open access journal from MDPI**, v. 14, n. 4, 2024.

THOMAS, S. et al. Challenges in veterinary vaccine development. Em: **Methods in Molecular Biology**. New York, NY: Springer US, 2022. p. 3–34.

ZHANG, Z.-X. et al. Strategies for efficient production of recombinant proteins in *Escherichia coli*: alleviating the host burden and enhancing protein activity. **Microbial cell factories**, v. 21, n. 1, p. 191, 2022.