



17 de maio de 2021

Acesse [o portal do OBTEC COVID-19](#) para o histórico de notícias e artigos científicos, estudos de PI e financiamentos relacionados ao novo coronavírus.

<p>ESTUDOS SOBRE COVID-19 NOVO</p> <p>10. VACINAS À BASE DE SUBUNIDADE PROTEICA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes</p> <p>gov.br/inpi INPI</p>	<p>TRÂMITE PRIORITÁRIO</p> <p>Conheça as modalidades disponibilizadas pelo INPI e o passo a passo de como solicitar.</p> <p>gov.br/inpi INPI</p>	<p>FINANCIAMENTO & INCENTIVOS</p> <p>No observatório de tecnologias do INPI encontre a lista atualizada de financiamentos e incentivos disponíveis para Pesquisa Desenvolvimento e Inovação de tecnologias relacionadas ao COVID-19</p> <p>gov.br/inpi INPI</p>
--	--	---

DESTAQUES

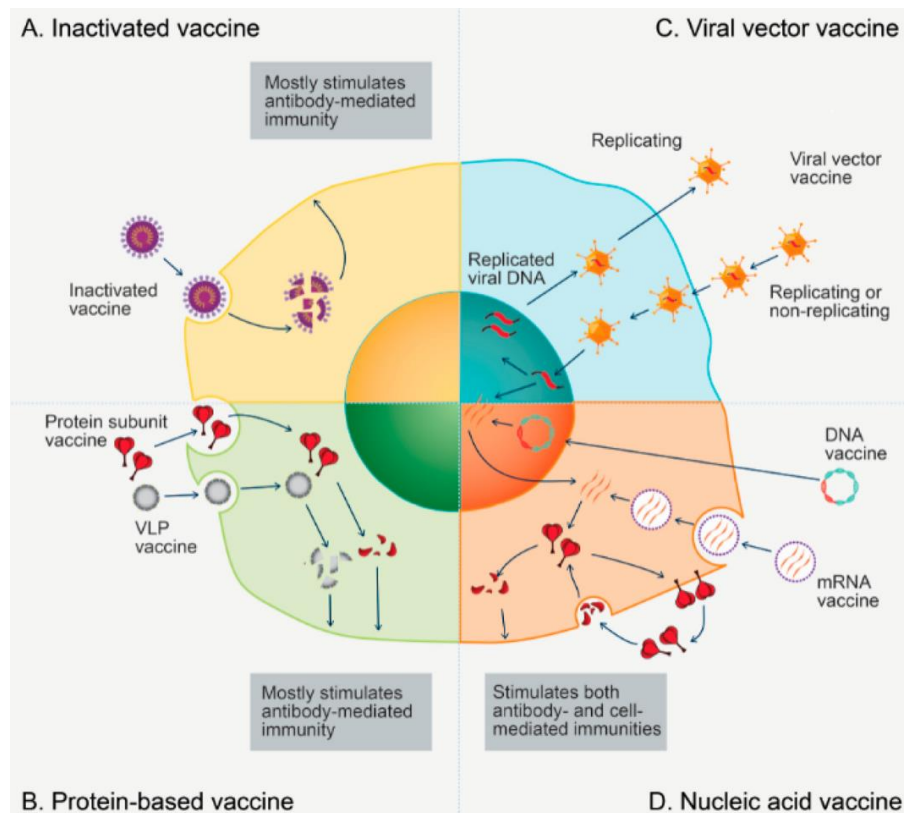
O ObTec COVID-19 do INPI publica novo estudo sobre tecnologias relacionadas à COVID-19. O estudo intitulado “VACINAS À BASE DE SUBUNIDADE PROTEICA PARA PREVENÇÃO DA COVID-19: Mecanismo de ação, ensaios clínicos e pedidos de patentes” faz parte de uma série sobre as vacinas em ensaios clínicos mais avançados. Novos estudos contemplarão as vacinas baseadas em outras tecnologias, como por exemplo, vacinas de vetores virais e de vírus inativado. [Acesse aqui o estudo](#)

As farmacêuticas Sanofi e GSK anunciaram os resultados positivos do ensaio clínico de Fase 2 da vacina contra a COVID-19 que desenvolveram. Segundo as empresas, a fórmula desencadeou uma significativa produção de anticorpos contra o coronavírus SARS-CoV-2 em todas as idades testadas. Ainda sem publicar os estudos em uma revista científica, as farmacêuticas adiantaram que a vacina contra a COVID-19 induziu fortes taxas de anticorpos neutralizantes em todos os grupos testados com uma única dose. No entanto, a concentração de anticorpos foi maior em pessoas de 18 a 59 anos. Além disso, os pesquisadores citaram que não foram identificadas preocupações de segurança ou de tolerabilidade do imunizante (17/05/2021). Fonte: [Sanofi](#)

Este artigo de revisão examina as vacinas contra COVID-19 e o esforço de pesquisa relacionado, tanto tradicional quanto futuro, para ilustrar as vantagens e desvantagens de suas tecnologias, para denotar o uso de adjuvantes e sistemas de entrega em sua aplicação, e para fornecer uma perspectiva sobre sua direção futura. O estudo também analisou 114 patentes relacionadas a vacinas de COVID-19 no conteúdo CAS até final de fevereiro de 2021. A maioria dessas patentes (92) foram depositadas por organizações na China e apenas depositadas no Escritório de Patentes chinês. Havia 10 e 6 patentes de organizações na



Rússia e nos Estados Unidos, respectivamente. Os demais incluem Índia (3), Cingapura (1), Coreia do Sul (1) e Estônia (1). Os autores afirmam que a previsão de que mais patentes nesta área estarão disponíveis no futuro (29/03/2021). Fonte: [ACS Central Science](https://doi.org/10.1021/acscentsci.3c00000)

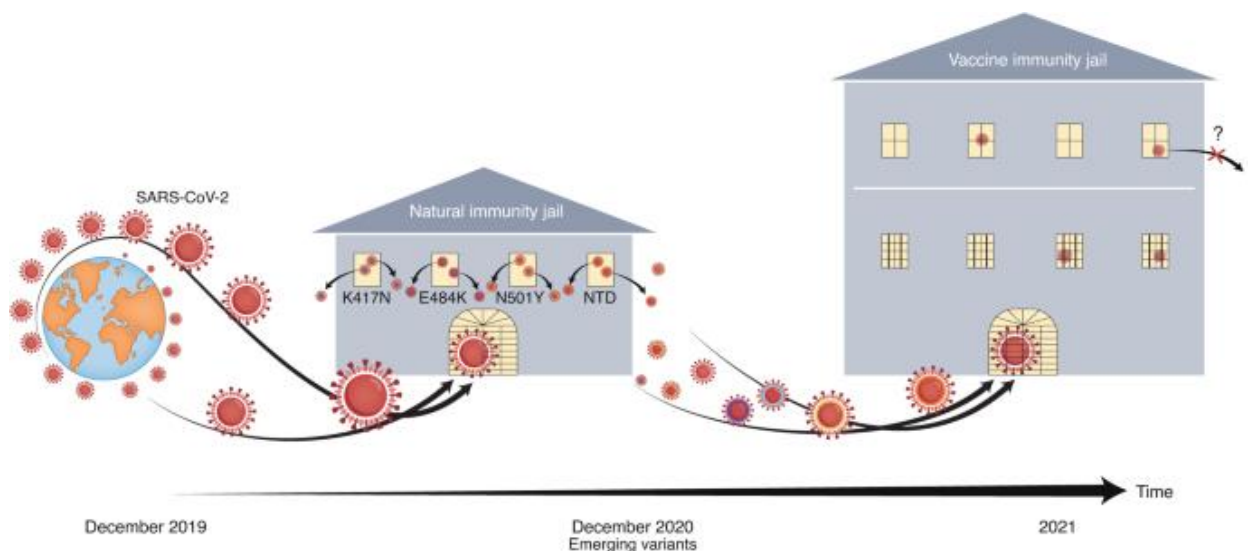


Pesquisadores avaliaram pré-clinicamente duas formulações equinas policlonais anti-SARS-CoV-2 como terapia alternativa potencial para COVID-19. Imunizaram dois grupos de cavalos com proteínas recombinantes virais S1 (anti-S1) ou uma mistura de S1, N e mosaico SEM (anti-Mix). Os cavalos atingiram um nível máximo de anticorpos antivirais 7 semanas após a iniciação e não apresentaram alterações clínicas adversas agudas ou crônicas importantes. Duas formulações de IgG total foram preparadas por meio de precipitação de plasma hiperimune com ácido caprílico e, em seguida, formuladas para uso parenteral. Ambas as preparações apresentaram qualidade físico-química e microbiológica semelhantes e apresentaram imunorreatividade ELISA para a proteína S1 e o domínio de ligação ao receptor (RBD). A formulação anti-Mix também apresentou imunorreatividade contra a proteína N. Devido ao alto conteúdo de anticorpos anti-S1 e anti-RBD, os produtos finais exibiram alta capacidade de neutralização *in vitro* da infecção por SARS-CoV-2, 80 vezes maior do que um *pool* de plasma convalescente humano. Os perfis de qualidade pré-clínica foram semelhantes entre os dois produtos, mas a eficácia clínica e a segurança devem ser testadas em ensaios clínicos (10/05/2021). Fonte: [Nature](https://doi.org/10.1038/s41586-021-03111-1)

Assim que as vacinas e terapias entraram na clínica, as variantes virais começaram a se acumular, o que levantou questões importantes sobre o que pode estar por vir enquanto o sistema imunológico luta contra esse inimigo em evolução. Em contraste com a rápida



evolução de outros vírus de RNA, o SARS-CoV-2 tem baixa variabilidade genômica devido à sua função de revisão. Portanto, para tentar controlar a pandemia, os pesquisadores correram para fazer vacinas e anticorpos monoclonais (mAbs) adaptados à sequência viral inicialmente identificada em Wuhan, China. Vacinas e mAbs desenvolvidos para combater o SARS-CoV-2 têm como alvo a proteína *spike*, que dá ao vírus sua silhueta em forma de coroa ('corona'). A proteína *spike* liga-se ao receptor ECA2 nas células humanas no início da infecção. Existem dois "supersítios" antigênicos distintos na proteína *spike* - o domínio de ligação ao receptor (RBD) e o domínio N-terminal (NTD) - que são o alvo da maioria dos anticorpos neutralizantes. Os anticorpos direcionados contra o RBD são responsáveis por 90% da atividade neutralizante encontrada no soro de pacientes convalescentes que se recuperaram de COVID-19, e os anticorpos direcionados contra o RBD são 10 a 100 vezes mais potentes do que os anticorpos que reconhecem o NTD (10/05/2021). Fonte: [Nature](#)



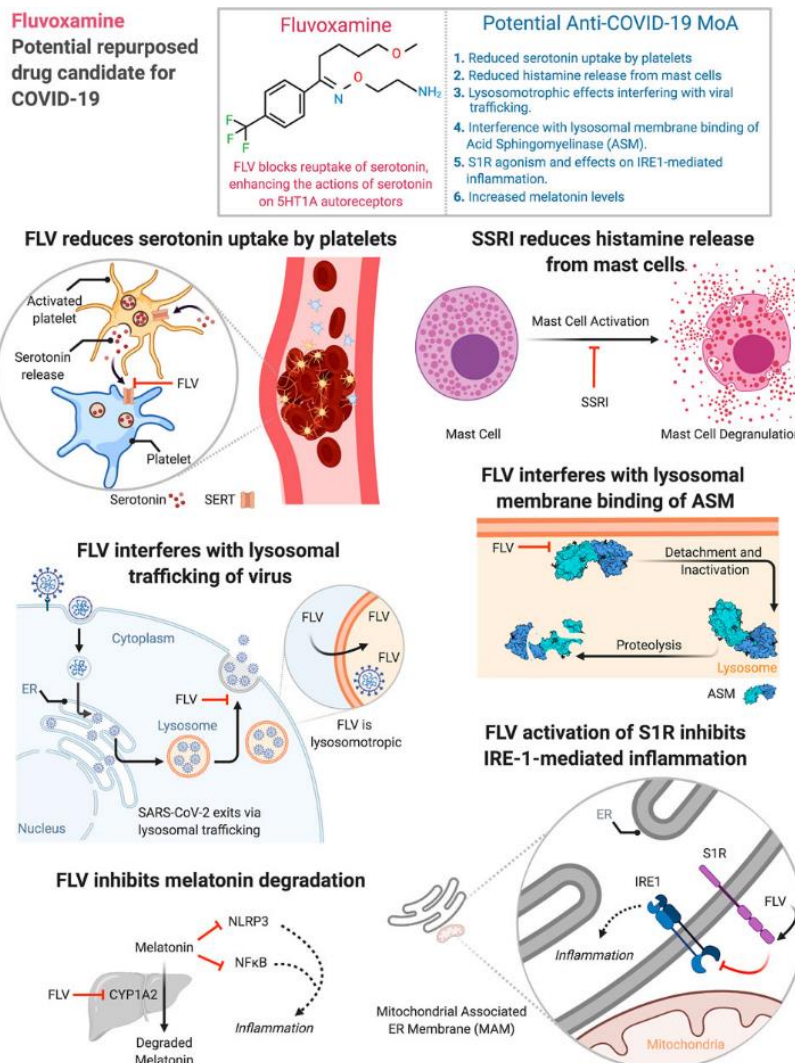
MEDICAMENTOS

Pesquisadores realizam uma metanálise da associação entre a concentração de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) e a gravidade ou mortalidade da infecção por SARS-CoV-2. Pesquisaram na PubMed, EMBASE, Google Scholar e o Cochrane Database of Systematic Reviews para estudos publicados entre dezembro de 2019 e dezembro de 2020. As estatísticas de efeitos foram agrupadas usando modelos de efeitos aleatórios. Nos 23 estudos incluídos (n = 2.692), os resultados sugeriram que a deficiência de 25 (OH) D foi associada com aumento do risco de doença grave de SARS-CoV-2 (17 estudos) e mortalidade (13 estudos). Apenas 7/23 estudos relataram valores de proteína C reativa, todos > 10 mg / L. O estudo conclui que a deficiência de 25 (OH) D parece estar associada ao aumento da gravidade e mortalidade da infecção por SARS-CoV-2. No entanto, novos estudos devem ser desenhados para determinar se a diminuição da 25 (OH) D é um epifenômeno ou consequência do processo inflamatório associado a formas graves de SARS-CoV-2. Enquanto isso, a concentração de 25 (OH) D pode ser considerada como um reagente de fase aguda



negativa e de mau prognóstico na infecção por COVID-19 (22/04/2021). Fonte: [Advances in Respiratory Medicine](#)

A fluvoxamina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, bem tolerado, amplamente disponível e barato que foi demonstrado em um pequeno estudo duplo-cego, controlado com placebo, randomizado, para prevenir a deterioração clínica de pacientes com COVID-19. A fluvoxamina também é um agonista do receptor sigma-1, por meio do qual controla a inflamação. Neste artigo, pesquisadores revisam importantes mecanismos de ação da fluvoxamina e outros ISRSs que podem desempenhar um papel no tratamento da COVID-19. Esses efeitos incluem: redução na agregação plaquetária, diminuição da degranulação dos mastócitos, interferência com o tráfego viral endolisossômico, regulação da inflamação induzida pela enzima 1 α que requer inositol e aumento dos níveis de melatonina, que coletivamente têm um efeito antiviral direto, regulam a coagulopatia ou mitigam a tempestade de citocinas, que são marcas conhecidas de COVID-19 grave (20/04/2020). Fonte: [Frontiers in Pharmacology](#)





Anticorpos monoclonais contra SARS-CoV-2 podem fornecer uma opção importante de tratamento da COVID-19, especialmente em populações mais vulneráveis. Neste trabalho, foram identificados anticorpos potentes ligados à proteína *spike* do SARS-CoV-2 de pacientes convalescentes de COVID-19. Entre eles, o P4A1 que interage diretamente e cobre a maioria dos *Receptor Binding Motif* do RBD da *spike*, mostrado pela análise de estrutura complexa de alta resolução. Demonstram ainda as atividades de ligação e neutralização do P4A1 contra o tipo selvagem e as proteína S mutantes ou pseudovírus. O P4A1 foi posteriormente projetado para reduzir o risco potencial de aprimoramento dependente de anticorpos da infecção e estender sua meia-vida. O anticorpo projetado exibe um perfil farmacocinético e de segurança otimizado e resulta em liberação viral completa em um modelo de macaco rhesus de COVID-19 após uma única injeção. Esses dados sugerem seu potencial contra doenças relacionadas ao SARS-CoV-2 (11/05/2021). Fonte: [Nat Commun](#)

VACINAS

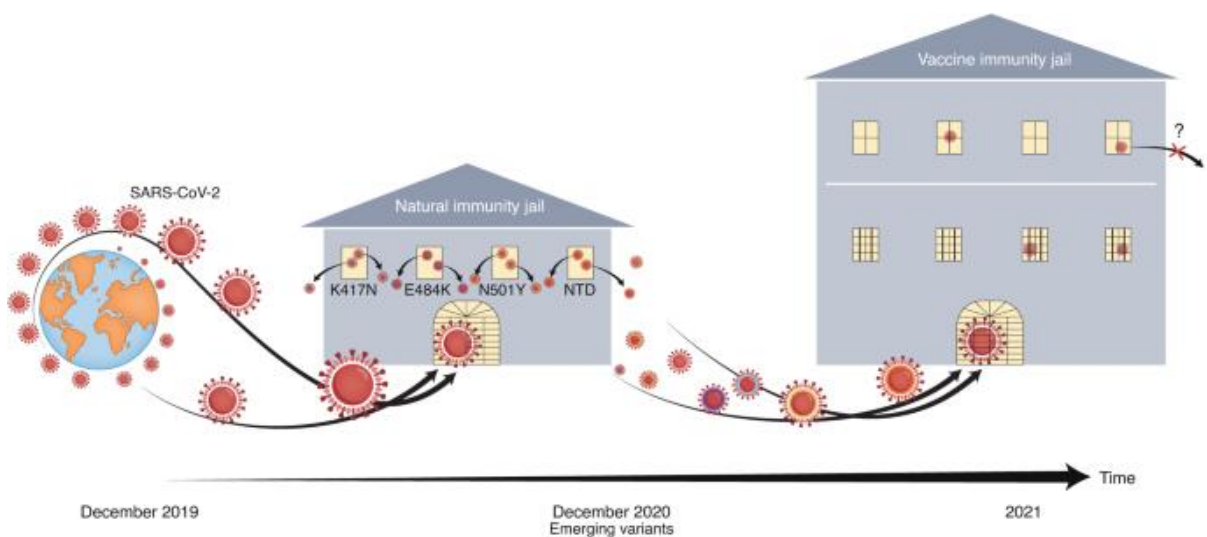
As farmacêuticas Sanofi e GSK anunciaram os resultados positivos do ensaio clínico de Fase 2 da vacina contra a COVID-19 que desenvolveram. Segundo as empresas, a fórmula desencadeou uma significativa produção de anticorpos contra o coronavírus SARS-CoV-2 em todas as idades testadas. Ainda sem publicar os estudos em uma revista científica, as farmacêuticas adiantaram que a vacina contra a COVID-19 induziu fortes taxas de anticorpos neutralizantes em todos os grupos testados com uma única dose. No entanto, a concentração de anticorpos foi maior em pessoas de 18 a 59 anos. Além disso, os pesquisadores citaram que não foram identificadas preocupações de segurança ou de tolerabilidade do imunizante (17/05/2021). Fonte: [Sanofi](#)

Especialistas em saúde pública dos EUA devem se reunir para decidir como usar a vacina Pfizer BioNTech em adolescentes depois que a Food and Drug Administration (FDA) concedeu autorização de uso de emergência (EUA) para crianças de 12 a 15 anos. A vacina Pfizer BioNTech, assim como a da Moderna, já tem EUA para administração em maiores de 16 anos. Tanto a Moderna quanto a Johnson & Johnson, que fazem as outras duas vacinas aprovadas nos EUA, estão testando suas vacinas em crianças. Cerca de 1,5 milhão de jovens de 11 a 17 anos tiveram COVID-19 no ano passado e 300 pessoas menores de 18 anos morreram, de acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Embora os adolescentes geralmente tenham uma doença mais branda do que os adultos, eles podem espalhar a infecção. Cerca de 2.260 crianças foram inscritas em um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo nos Estados Unidos, disse o FDA. Os efeitos colaterais foram semelhantes aos observados em adultos - dor no local da injeção, cansaço, dor de cabeça, calafrios, dores musculares, febre e dores nas articulações. A resposta imunológica deles foi pelo menos tão boa quanto a dos participantes com idade entre 16 e 25 anos (11/05/2021). Fonte: [BMJ](#)

Assim que as vacinas e terapias entraram na clínica, as variantes virais começaram a se acumular, o que levantou questões importantes sobre o que pode estar por vir enquanto o



sistema imunológico luta contra esse inimigo em evolução. Em contraste com a rápida evolução de outros vírus de RNA, o SARS-CoV-2 tem baixa variabilidade genômica devido à sua função de revisão. Portanto, para tentar controlar a pandemia, os pesquisadores correram para fazer vacinas e anticorpos monoclonais (mAbs) adaptados à sequência viral inicialmente identificada em Wuhan, China. Vacinas e mAbs desenvolvidos para combater o SARS-CoV-2 têm como alvo a proteína *spike*, que dá ao vírus sua silhueta em forma de coroa ('corona'). A proteína *spike* liga-se ao receptor ECA2 nas células humanas no início da infecção. Existem dois "supersítios" antigênicos distintos na proteína *spike* - o domínio de ligação ao receptor (RBD) e o domínio N-terminal (NTD) - que são o alvo da maioria dos anticorpos neutralizantes. Os anticorpos direcionados contra o RBD são responsáveis por 90% da atividade neutralizante encontrada no soro de pacientes convalescentes que se recuperaram de COVID-19, e os anticorpos direcionados contra o RBD são 10 a 100 vezes mais potentes do que os anticorpos que reconhecem o NTD (10/05/2021). Fonte: [Nature](#)

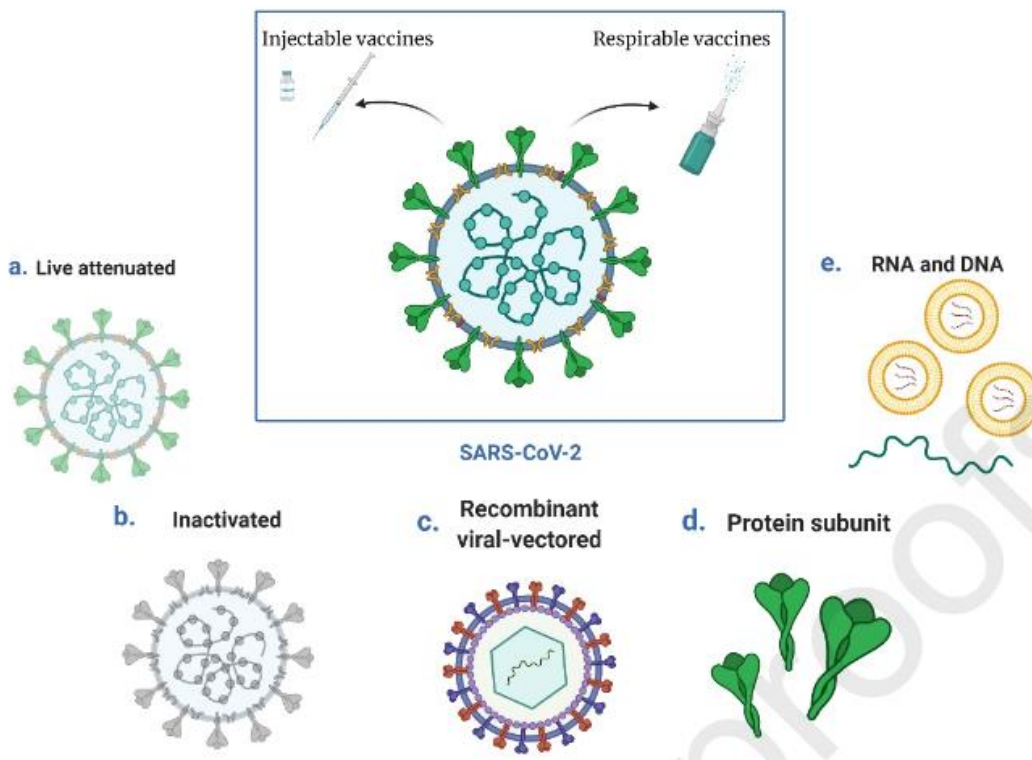


A maioria das vacinas contra o SARS-CoV-2 em uso ou em desenvolvimento avançado é baseada na proteína *spike* viral (S) como seu imunógeno. A proteína S está presente em vírions como trímeros de pré-fusão em que o domínio de ligação ao receptor (RBD) é estocasticamente aberto ou fechado. Neste estudo, pesquisadores avaliaram os resultados da imunização em um modelo de camundongo usando um trímero de proteína S estabilizado no estado fechado para evitar a exposição total do local de ligação do receptor e, portanto, a interação com o receptor. Comparou-se esta com outras construções de proteína S modificadas, incluindo representantes usados nas vacinas atuais. Observaram que todas as proteínas S triméricas induziram uma resposta de células T e respostas de anticorpos de longa duração e fortemente neutralizantes contra o SARS-CoV-2 e variantes de interesse B.1.248 e B.1.351. Notavelmente, as propriedades de ligação a proteínas de soros induzidas pela proteína S fechada diferiram daquelas induzidas por construções de proteína S padrão. As proteínas S fechadas induziram respostas neutralizantes mais potentes do que o esperado, com base no grau em que inibem as interações entre o RBD e a ECA2. Estas observações sugerem que as proteínas S fechadas recrutam respostas imunológicas diferentes, mas igualmente potentes, do que as abertas, e que isso provavelmente inclui



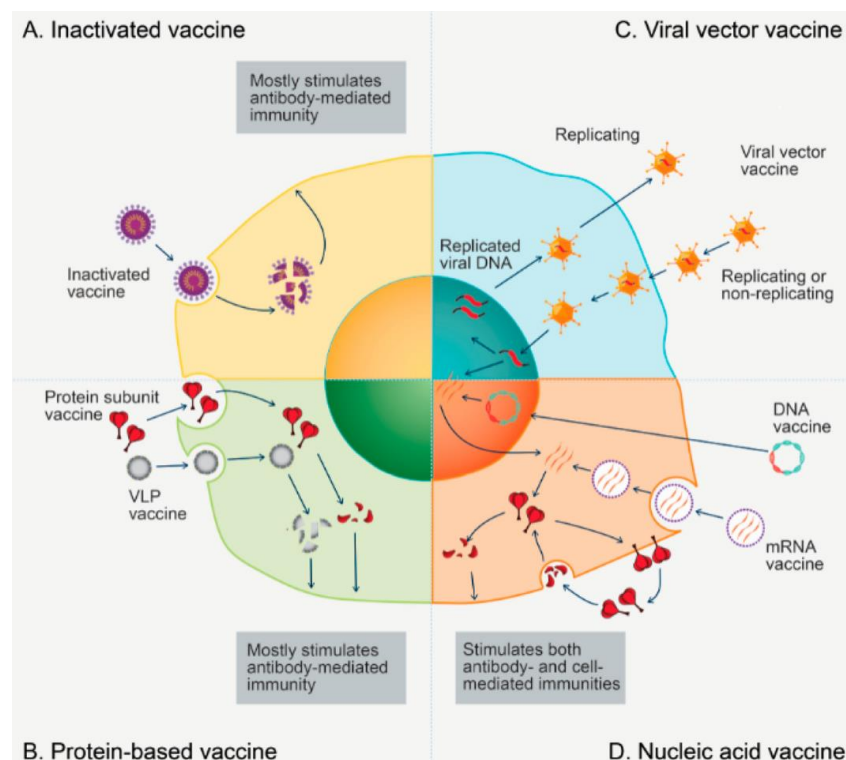
anticorpos neutralizantes contra epítomos conformacionais presentes na conformação fechada. Junto com sua estabilidade aprimorada e propriedades de armazenamento, em conclusão, os pesquisadores sugerem que as proteínas S fechadas podem ser um componente valioso de vacinas refinadas de próxima geração (07/05/2021). Fonte: [Journal of Virology](#)

As vacinas contra SARS-CoV-2 para administração intramuscular destinadas a produzir respostas imunes humorais e mediadas por células, prevenindo a viremia e a síndrome COVID-19, têm um alto grau de eficácia em humanos (70-95%) dependendo do tipo de vacina. No entanto, pouca proteção é fornecida contra a replicação viral e disseminação nas vias aéreas superiores devido à falta de uma resposta imune local sIgA, indicando um risco de transmissão do vírus de indivíduos vacinados. Uma série de novas vacinas nasais COVID-19 estão em desenvolvimento e os resultados pré-clínicos em primatas não humanos mostraram uma prevenção promissora de replicação e eliminação de vírus devido à indução da resposta imune da mucosa (sIgA) nas vias respiratórias superiores e inferiores também como respostas imunes sistêmicas e humorais robustas. Um primer IM seguido por uma vacinação de reforço IN provavelmente resultaria em uma resposta imunológica mais completa, incluindo prevenção (ou forte redução) na replicação viral nas vias respiratórias superiores e inferiores. Este artigo apresenta um resumo dos principais estudos de vacinas, destacando a utilidade e importância da pesquisa de vacinas nasais (06/05/2021). Fonte: [International Journal of Pharmaceutics](#)





Este artigo de revisão examina as vacinas contra COVID-19 e o esforço de pesquisa relacionado, tanto tradicional quanto futuro, para ilustrar as vantagens e desvantagens de suas tecnologias, para denotar o uso de adjuvantes e sistemas de entrega em sua aplicação, e para fornecer uma perspectiva sobre sua direção futura. O estudo também analisou 114 patentes relacionadas a vacinas de COVID-19 no conteúdo CAS até final de fevereiro de 2021. A maioria dessas patentes (92) foram depositadas por organizações na China e apenas despositadas no Escritório de Patentes chinês. Havia 10 e 6 patentes de organizações na Rússia e nos Estados Unidos, respectivamente. Os demais incluem Índia (3), Cingapura (1), Coreia do Sul (1) e Estônia (1). Os autores afirmam que a previsão de que mais patentes nesta área estarão disponíveis no futuro (29/03/2021). Fonte: [ACS Central Science](#)



OUTROS TRATAMENTOS

A terapia de fotobiomodulação (PBMT) é uma terapia baseada em fótons que usa luz para mediar uma variedade de efeitos metabólicos, analgésicos, anti-inflamatórios e imunomoduladores. A terapia fotodinâmica antiviral (aPDT) é um ramo da terapia fotodinâmica baseada na reação entre um agente fotossensibilizador e uma fonte de luz na presença de oxigênio, que pode produzir agentes oxidativos e radicais livres para danificar as estruturas virais, como proteínas e ácidos nucleicos. Pesquisadores verificaram que uma combinação de PBMT e aPDT, podem ser capazes de combater COVID-19 com interferência mínima de agentes farmacêuticos. Pode melhorar a eficácia de PBMT e aPDT usando anticorpos monoclonais e preparando novos fotossensibilizadores em nanoescala que visam especificamente o tecido pulmonar. Mais estudos em animais e humanos seriam necessários



para se chegar a um protocolo eficaz (11/05/2021). Fonte: [Advances in Experimental Medicine and Biology](#)

Pesquisadores avaliaram pré-clinicamente duas formulações equinas policlonais anti-SARS-CoV-2 como terapia alternativa potencial para COVID-19. Imunizaram dois grupos de cavalos com proteínas recombinantes virais S1 (anti-S1) ou uma mistura de S1, N e mosaico SEM (anti-Mix). Os cavalos atingiram um nível máximo de anticorpos antivirais 7 semanas após a iniciação e não apresentaram alterações clínicas adversas agudas ou crônicas importantes. Duas formulações de IgG total foram preparadas por meio de precipitação de plasma hiperimune com ácido caprílico e, em seguida, formuladas para uso parenteral. Ambas as preparações apresentaram qualidade físico-química e microbiológica semelhantes e apresentaram imunorreatividade ELISA para a proteína S1 e o domínio de ligação ao receptor (RBD). A formulação anti-Mix também apresentou imunorreatividade contra a proteína N. Devido ao alto conteúdo de anticorpos anti-S1 e anti-RBD, os produtos finais exibiram alta capacidade de neutralização *in vitro* da infecção por SARS-CoV-2, 80 vezes maior do que um *pool* de plasma convalescente humano. Os perfis de qualidade pré-clínica foram semelhantes entre os dois produtos, mas a eficácia clínica e a segurança devem ser testadas em ensaios clínicos (10/05/2021). Fonte: [Nature](#)

CIÊNCIA

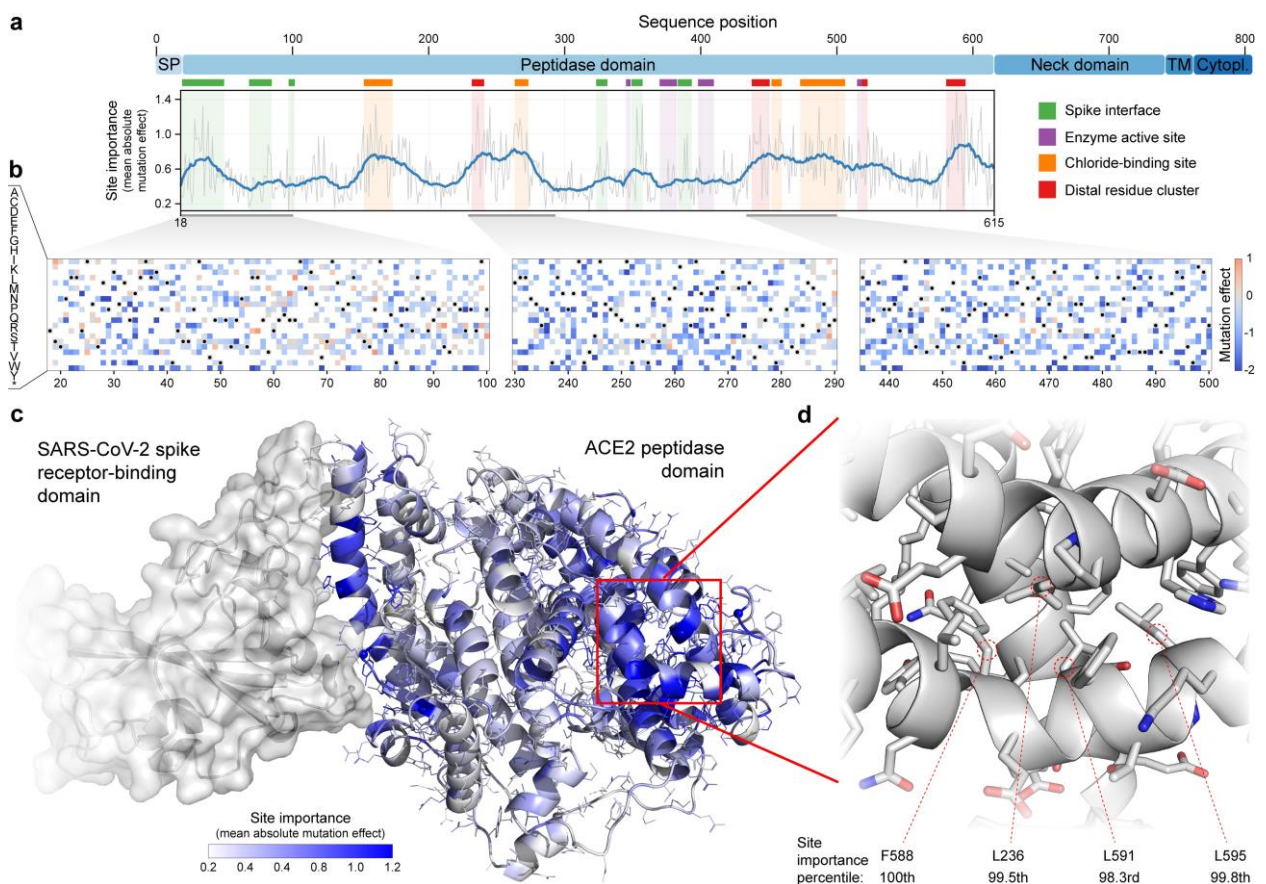
Em carta, um grupo de 18 cientistas, principalmente de origem nos Estados Unidos, pediu mais investigações sobre as origens do vírus SARS-CoV-2, incluindo a hipótese de que ele poderia ter sido criado no laboratório do Instituto de Virologia de Wuhan e ter escapado acidentalmente do laboratório. Os autores reconhecem que o conhecimento sobre as origens da COVID-19 é fundamental para estabelecer estratégias globais para mitigar o risco de surtos futuros. A carta ressalta que a investigação deve ser transparente, objetiva, baseada em dados, incluindo ampla experiência, sujeita a supervisão independente e gerida de forma responsável para minimizar o impacto de conflitos de interesse (14/05/2021). Fonte: [Science](#)

Pesquisadores analisaram amostras de 31 pacientes com COVID-19 para o reconhecimento de células T CD8 + de 500 complexos de peptídeo-HLA de classe I, restritos por 10 alelos HLA comuns. Identificaram 18 epítopos SARS-CoV-2 reconhecidos por células T CD8 +, incluindo um epítipo com características imunodominantes derivado de ORF1ab e restrito por HLA-A. A caracterização aprofundada das respostas de células T CD8 + específicas para SARS-CoV-2 de pacientes com doença aguda crítica e grave revela alta expressão de NKG2A, falta de produção de citocinas e um perfil de expressão gênica que inibe a reativação e migração de células T enquanto mantém a sobrevivência. Respostas de células T CD8 + específicas para SARS-CoV-2 são detectáveis até 5 meses após a recuperação da doença crítica e grave, e essas respostas convertem de efetoras disfuncionais em células T CD8 + de memória funcional durante a convalescença (10/05/2021). Fonte: [Nature](#)

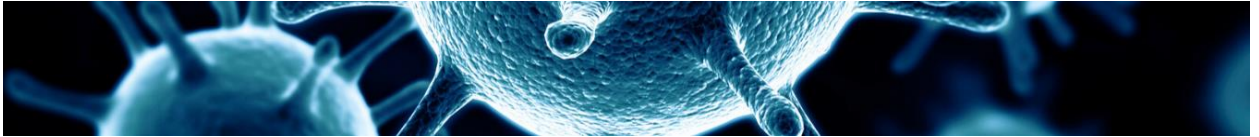
Entender como as variantes genéticas da ECA2 humanas que diferem em seu reconhecimento pelo SARS-CoV-2 pode facilitar a alavancagem do ECA2 como um eixo para



o tratamento e prevenção do COVID-19. Neste trabalho, foram avaliados experimentalmente milhares de mutantes da ECA2 para identificar mais de cem variantes humanas de nucleotídeos (SNVs) que provavelmente alteraram o reconhecimento pelo vírus, e levam à descoberta complementar de que os resíduos ECA2 distantes da interface com a proteína S influenciam a interação ECA2-*spike*. Essa descoberta pode motivar futuros esforços de pesquisa empírica e *in silico* para expandir seu escopo além da interface de ligação de *spike*. (12/05/2021). Fonte: [PLOS One](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244444)



Usando imunofenotipagem, sequenciamento de RNA e análise de citocinas séricas, pesquisadores analisaram amostras de 207 indivíduos infectados com SARS-CoV-2 com uma variedade de gravidades da doença ao longo de 12 semanas a partir do início dos sintomas. Uma resposta imune de células T CD8 + *bystander* robusta e precoce, sem inflamação sistêmica, foi característica de doença assintomática ou leve. Por outro lado, indivíduos hospitalizados apresentaram respostas *bystander* retardadas de células T e inflamação sistêmica que já era evidente perto do início dos sintomas, indicando que a imunopatologia pode ser inevitável em alguns indivíduos. A carga viral não se correlacionou com esta resposta patológica inicial, mas se correlacionou com a gravidade da doença subsequente. A recuperação imunológica é complexa, com anormalidades celulares persistentes profundas na doença grave correlacionando-se com respostas inflamatórias alteradas, com assinaturas associadas ao aumento da fosforilação oxidativa substituindo aquelas conduzidas pelas citocinas fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina (IL)-6. Esses defeitos



imunometabólicos e imunológicos tardios podem ter implicações clínicas (16/05/2021).
 Fonte: [Immunity](#)

