



MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

OBSERVATÓRIO DE TECNOLOGIAS ASSOCIADAS À COVID-19

Panorama dos documentos de patente relacionados às vacinas de RNA em testes clínicos para a prevenção da COVID-19

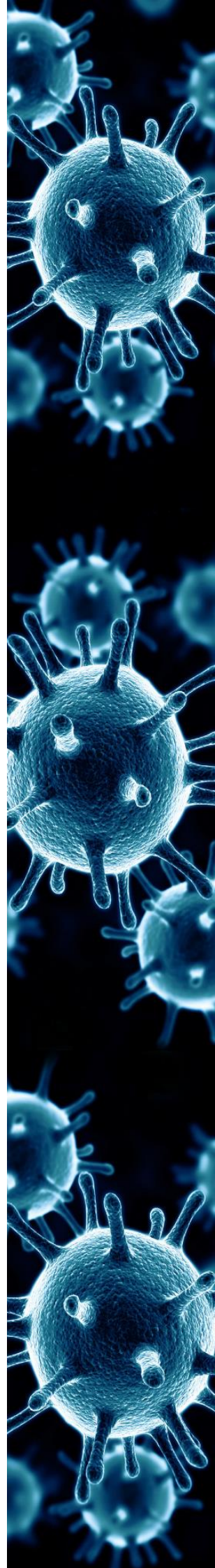
Autora: Irene von der Weid

Colaboradores: Cristina d'Urso de Souza Mendes
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid

Nota de Copyright: Autorizada a reprodução desde que seja citada a fonte

Equipe Observatório COVID-19

Alexandre Lopes Lourenço
Cristina d'Urso de Souza Mendes
Irene von der Weid
Leticia Galeazzi Ferraz
Núbia Gabriela Benício Chedid
Tatiana Carestiatto



Panorama dos documentos de patente relacionados às vacinas de RNA em testes clínicos para a prevenção da COVID-19

1. O SARS-CoV-2 E A COVID-19

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 que pode levar à síndrome respiratória aguda grave. Os Coronavírus são um grupo de vírus envelopados, de genoma de RNA fita-simples responsáveis por infecções respiratórias normalmente brandas a moderadas e de curta duração. Alguns tipos, entretanto, como MERS-CoV, SARS-CoV e o próprio SARS-CoV-2, podem causar infecções mais graves.

Os primeiros quadros respiratórios provocados pelo novo coronavírus e observados na COVID-19 foram reportados às autoridades internacionais em 31 de dezembro de 2019. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a pandemia em 11 de março e, até a data de 14 de dezembro de 2020, foram registrados mais de 70,8 milhões de casos e mais de 1,6 milhões de mortes em todos os continentes (<https://covid19.who.int/>).

Apesar de cerca de 80% dos casos confirmados da COVID-19 apresentarem sintomas leves ou serem assintomáticos, 15% dos infectados apresentam sintomas graves e 5% são pacientes com sintomas muito graves necessitando de ventilação assistida, podendo evoluir para pneumonia grave e até mesmo falência múltipla dos órgãos e morte (Iser *et al.*, 2020). Até o momento não existe tratamento antiviral específico para a doença, e apenas recentemente uma das candidatas a vacina foi aprovada para uso emergencial durante a pandemia em alguns países.

Tendo em vista a gravidade da pandemia, torna-se evidente a necessidade de se encontrar uma vacina capaz de gerar imunidade, controlando a pandemia e impedindo assim novas ondas de COVID-19 no mundo.

2. DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

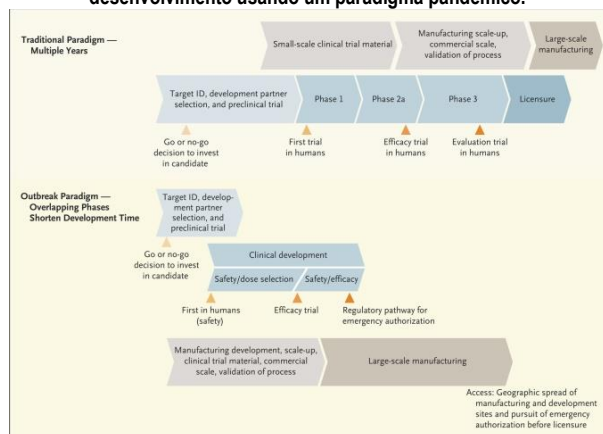
O desenvolvimento de vacinas é um processo demorado e caro, pois a vacina é um produto com potencial de vir a ter prejuízos à população, visto que será aplicada a um enorme número de pessoas e, provavelmente, em diferentes faixas etárias. O investimento é alto e, normalmente, envolve várias candidatas e muitos anos até ser possível produzir uma vacina licenciada. Por causa do custo e das altas taxas de falha, os desenvolvedores geralmente seguem uma sequência linear de etapas, com várias pausas para análise de dados ou verificações do processo de fabricação.

O cenário da pandemia da COVID-19 impôs o desafio do desenvolvimento de uma vacina muito rapidamente, o que requer um novo paradigma (Figura 1), com um início rápido e muitas etapas executadas em paralelo antes de confirmar um resultado bem-sucedido de outra etapa, e que envolve um alto risco financeiro para os desenvolvedores (Lurie *et al.*, 2020).

Considerando a situação crítica vivenciada mundialmente com a disseminação da COVID-19, este novo paradigma de desenvolvimento de vacinas vem sendo

utilizado por diversas empresas e instituições de pesquisa em busca de uma solução mais rápida e eficiente para o controle da pandemia.

Figura 1. Diferença entre desenvolvimento de vacinas tradicionais e desenvolvimento usando um paradigma pandêmico.



Fonte: Lurie *et al.*, 2020

Além da mudança do paradigma nas etapas do desenvolvimento das vacinas, particularmente da sobreposição de etapas durante os testes clínicos, outro fator essencial que colaborou para o rápido desenvolvimento de vacinas candidatas à prevenção da COVID-19 foi a utilização de plataformas já existentes que estavam sendo testadas para outros vírus, como por exemplo, o SARS-CoV e MERS-CoV.

O termo “tecnologia de plataforma de vacina” se refere a um sistema que usa os mesmos componentes básicos como uma tecnologia de base (*backbone*), que pode ser facilmente adaptado para uso contra diferentes patógenos pela inserção de novas sequências.

E notável o esforço em todo o mundo para o desenvolvimento de vacinas contra a COVID-19, mostrando que na prática, as primeiras a chegarem aos testes clínicos partiram de plataformas já existentes e da rápida adaptação a partir de pesquisas direcionadas para outros vírus (Mukherjee, 2020).

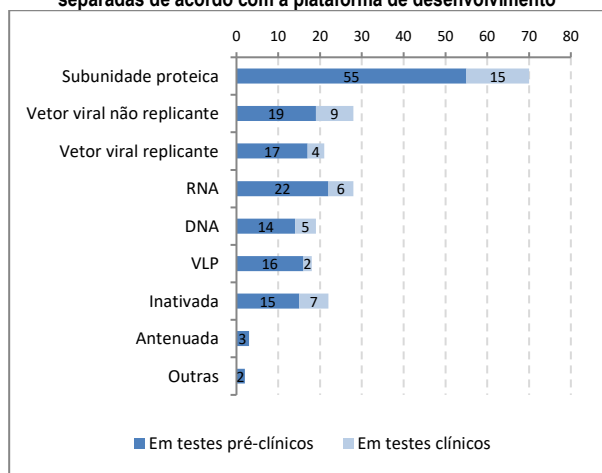
Estudos apontam que as vacinas baseadas em RNA permitem uma rápida adaptação da pesquisa e produção. Como exemplo, podemos citar a vacina da empresa americana Moderna, baseada em mRNA, que surgiu de uma adaptação das pesquisas direcionadas ao vírus Nipah, que também provoca Síndrome Respiratória. De posse do esboço do genoma para SARS-CoV-2, que foi compartilhado *online* em 11 de janeiro de 2020, a Moderna trocou o RNA do Nipah pelo do SARS-CoV-2 e começou a enviar uma vacina potencial para o NIAID/NIH (National Institute of Health), para testes clínicos. Tal processo levou apenas seis semanas - o retorno mais rápido da história médica desde o início do projeto à vacina candidata. (Dance, 2020).

Embora o SARS-CoV-2 seja um vírus novo, os pesquisadores já sabiam muito sobre os coronavírus em geral e aprenderam muito com os estudos de vacinas iniciados durante os surtos de SARS e MERS em 2003 e 2012, respectivamente. Um antígeno candidato promissor para a vacina SARS-CoV-2 é conhecido como proteína *spike*, que se destaca na superfície do vírus para criar a

aparência de "coroa" que dá o nome ao coronavírus (Dance, 2020).

As principais tecnologias envolvidas no desenvolvimento das candidatas a vacinas para COVID-19 são: (i) vacinas à base de proteínas (subunidades proteicas ou partículas semelhantes ao vírus - VLP); (ii) vetores virais (replicantes ou não replicantes); (iii) vacinas de ácidos nucleicos (DNA ou RNA); e (iv) vírus (atenuados ou inativados). De acordo com o "Landscape of COVID-19 candidate vaccines" publicado no site da OMS e acessado em 12 de novembro de 2020 haviam 163 candidatas a vacinas para COVID-19 em testes pré-clínicos e 48 em testes clínicos¹. O número de vacinas em desenvolvimento contendo cada uma destas tecnologias é apresentado na Figura 2.

Figura 2. Número de vacinas em testes clínicos e pré-clínicos separadas de acordo com a plataforma de desenvolvimento



Fonte: Elaboração própria com base nos dados da OMS

Várias plataformas de vacinas estão em desenvolvimento para a COVID-19. Entre aquelas com maior potencial estão as plataformas genéticas, baseadas em DNA e RNA, seguidas por aquelas para o desenvolvimento de vacinas de subunidades recombinantes. As vacinas de RNA e DNA podem ser obtidas rapidamente porque são derivadas de processos sintéticos, e, portanto, não requerem cultura ou fermentação. A experiência dos desenvolvedores e reguladores com essas plataformas para vacinas oncológicas pode facilitar os testes e a liberação rápida de novas vacinas. Cabe ressaltar, no entanto, que não há vacinas que utilizem plataforma de DNA ou RNA aprovadas até o momento para uso comercial, o que torna o desenvolvimento e viabilidade destes tipos de vacina um desafio ainda maior (Lurie *et al.*, 2020; Krammer, 2020).

3. VACINAS DE ÁCIDOS NUCLEICOS

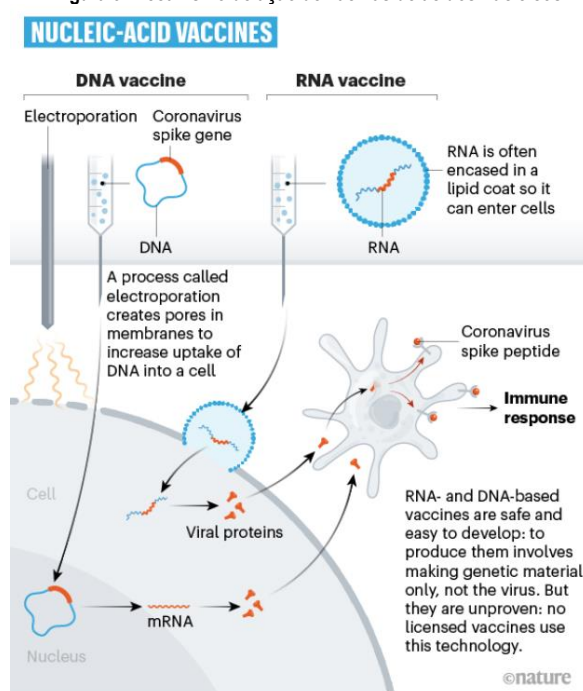
As vacinas de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) têm o mesmo objetivo que as vacinas tradicionais, mas funcionam de maneira um pouco diferente. Em vez de injetar uma forma enfraquecida de um vírus ou bactéria no corpo como com uma vacina tradicional, as vacinas de DNA e RNA usam parte do código genético do próprio vírus para estimular uma

resposta imune. Em outras palavras, eles carregam as instruções genéticas para que as células do hospedeiro produzam antígenos (Abbasi, 2020).

As principais diferenças entre as vacinas de DNA e RNA podem ser identificadas na Figura 3 (Callaway, 2020b), e incluem a forma de entrada do ácido nucleico (vacina) na célula hospedeira. Na vacina de DNA, o fragmento é inserido nas células por meio de um pequeno pulso elétrico. Além disso, o DNA precisa penetrar no núcleo celular e realizar a etapa de transcrição do DNA em RNA, para que então a célula hospedeira inicie a produção efetiva das proteínas virais, os antígenos que deverão ativar o sistema imune do indivíduo. O RNA, por sua vez, ao penetrar na célula hospedeira tem o potencial de provocar a produção dos antígenos sem as etapas iniciais necessárias quando se aplica fragmentos de DNA.

Ambas as vacinas parecem induzir boa resposta imune no hospedeiro. Apesar da vantagem da vacina de DNA quanto à estabilidade da molécula em altas temperaturas, existe a desvantagem da exigência de um dispositivo especial que forneça o pulso elétrico necessário para sua penetração na célula. Já em relação à vacina de RNA, a vantagem está na segurança do ácido nucleico de permanecer no citoplasma, não entrando no núcleo da célula, não havendo, portanto, chance de integração ao genoma do hospedeiro.

Figura 3. Mecanismo de ação de vacinas de ácidos nucleicos



Fonte: Callaway, 2020b

3.1. Vacinas de RNA

Como já mencionada, dentre as maiores vantagens das vacinas de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) está a possibilidade de produção rápida em larga escala a um custo menor, tendo em vista que não há necessidade de cultivar os microrganismos, como no caso das vacinas atenuadas e inativadas, o que permite uma estrutura de laboratório mais enxuta. Adicionalmente, a plataforma de vacina de RNA é

¹ <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

flexível, o que permite a rápida adaptação da vacina para novas variantes do vírus, comum nas viroses respiratórias, diminuindo o tempo para a eventual necessidade de desenvolvimento de novas vacinas.

As vacinas gênicas também eliminam o risco de uma pessoa ficar doente ao ser vacinada, o que pode ocorrer quando são usados os vírus atenuados.

O mRNA é a etapa intermediária entre a tradução do DNA que codifica a proteína e a produção destas proteínas pelos ribossomos no citoplasma. Dois tipos principais de RNA são atualmente estudados como vacinas: mRNA não replicante e RNA auto replicantes (*self-amplifying RNA* - saRNA) derivado de vírus. As vacinas convencionais baseadas em mRNA codificam o antígeno de interesse e contêm regiões não traduzidas (UTRs) nos terminais 5' e 3', enquanto os saRNA codificam não apenas o antígeno, mas também a maquinaria de replicação viral que permite a amplificação do RNA intracelular e a expressão abundante de proteínas (Geall et al., 2012; Pardi et al., 2018). Na Tabela 1 podemos identificar o tipo de tecnologia de vacina de RNA adotada por cada uma das seis vacinas analisadas neste estudo.

Várias técnicas têm sido desenvolvidas para melhorar as plataformas de vacinas de RNA, como a otimização das regiões UTRs flanqueadoras 5' cap e cauda poli A, fazendo com que o mRNA se assemelhe com as moléculas de mRNA maduras que ocorrem naturalmente no citoplasma das células eucarióticas. Além disso, o mRNA *naked* (não encapsulado) é rapidamente degradado por RNases extracelulares e não é internalizado de forma eficiente. Assim, uma grande variedade de reagentes de transfecção *in vitro* e *in vivo* tem sido desenvolvida para facilitar a captação celular de mRNA e protegê-lo da degradação (Pardi et al., 2018).

Apesar da velocidade de desenvolvimento sem precedentes, as vacinas de RNA não são clinicamente comprovadas. Nenhuma vacina disponível comercialmente usa esta plataforma e, até a pandemia de COVID-19, ela não havia sido testada em seres humanos em grande escala. No entanto, *experts* afirmam que, se a tecnologia se expandir, a pandemia pode ajudar a introduzir uma nova abordagem *plug-and-play* para a vacinologia (Abbasi, 2020).

3.2. Mecanismo de ação das vacinas de RNA

As vacinas de mRNA estão emergindo como uma alternativa promissora às plataformas de vacinas tradicionais, uma vez que podem ser fabricadas rapidamente e adaptadas para uma ampla gama de condições. Em estudos clínicos, as vacinas de mRNA direcionadas a várias doenças infecciosas e câncer apresentam-se geralmente seguras e bem toleradas. Nos últimos anos, várias vacinas de mRNA foram otimizadas e validadas em estudos de imunogenicidade e eficácia (Martin & Lowery 2020). Seis das vacinas candidatas atualmente em ensaios clínicos para prevenir COVID-19 são vacinas de baseadas em RNA (Tabela 1), a saber: mRNA-1273 (Moderna/NIAID), BNT-162b2 (BioNTech/Pfizer), CVnCoV (CureVac), LNP-nCoVsaRNA (Imperial College London), ARCT-021 (Arcturus/Duke-NUS) e ARCoV (Walvax Biotechnology/Academy of Military Medical Sciences).

Tabela 1. Vacinas de RNA para COVID-19 em fase de testes clínicos

Vacina candidata	Desenvolvedor	País	Estágio atual de avaliação clínica	Plataforma utilizada
LNP- mRNA-1273	Moderna/NIAID	US	Fase 3	mRNA
mRNA BNT-162b2	BioNTech/ Pfizer	DE/US	Fase 3	mRNA
CVnCoV	Curevac	DE	Fase 2	mRNA
ARCT-021	Arcturus/Duke-NUS	US/SG	Fase ½ (combinadas)	saRNA
LNP-nCoVsaRNA	Imperial College London	UK	Fase 1	saRNA
ARCoV	Walvax Biotechnology / Academy of Military Medical Sciences	China	Fase 1	mRNA

Fonte: Elaboração própria

O candidato a vacina de RNA clássico utiliza o método de entrega do mRNA em uma célula hospedeira, instruindo-a a produzir uma proteína ou antígeno específico (ou seja, uma substância estranha que induz uma resposta imune). A resposta imune induzida é dirigida contra o antígeno codificado pelo mRNA. Para prevenir a degradação do mRNA e melhorar a eficácia da vacina, o mRNA também é encapsulado em uma capa protetora².

O interesse recente em vacinas de RNA mensageiro (mRNA) foi alimentado por métodos que aumentam a estabilidade do mRNA e a produção de proteína antigênica, além de métodos para melhorar os sistemas de *delivery* no organismo hospedeiro. Esses métodos incluem o uso de nucleosídeos modificados, bem como o desenvolvimento de tecnologias de entrega de nanopartículas que estabilizam o mRNA, aumentam a captação celular e melhoram a biodisponibilidade do mRNA. Evitar o risco de integração no genoma do hospedeiro é considerado uma vantagem comparativa do mRNA (em comparação às vacinas de DNA), uma vez que, ao contrário das vacinas de DNA, elas não precisam entrar no núcleo para expressar o antígeno.

Outra tecnologia de interesse em relação às plataformas de vacina de RNA, está relacionada à vacinas de RNA auto replicante (saRNA), que apresentam um maior rendimento do antígeno expresso do pelo mRNA. A capacidade de vacinas de saRNA para fornecer produção amplificada e durável de antígeno *in vivo*, juntamente com potentes propriedades imunoestimulantes, permite obter as mesmas respostas imunológicas com doses menores de vacina, que provavelmente serão necessárias para atender às demandas globais na pandemia de COVID-19 (Fuller & Berglund, 2020).

3.3. Vacina mRNA-1273 (Moderna / NIAID)

A vacina mRNA-1273 foi desenvolvida por cientistas da empresa de biotecnologia Moderna, com sede em Cambridge, e seus colaboradores do NIAID (NIH), Massachusetts. O desenvolvimento rápido desta candidata à vacina só foi possível porque teve como base estudos anteriores utilizando esta mesma plataforma para outros vírus, como o Nipah (Dance, 2020) e outros coronavírus relacionados, que causam a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio

² <https://www.curevac.com/>

(MERS) (Humphreys & Sebastian, 2018). Assim, a vacina combina a plataforma de entrega de mRNA da Moderna com o imunógeno da proteína S do SARS-CoV-2 estabilizado (S-2P) desenvolvido por cientistas do NIAID³.

A vacina experimental foi desenvolvida usando a plataforma genética chamada mRNA que direciona as células do corpo para expressar uma proteína viral que, espera-se, provoque uma resposta imune robusta. A vacina, mRNA-1273, é fabricada em dispersão de nanopartículas lipídicas ionizável (SM-102) e 3 lipídios disponíveis comercialmente⁴.

A proteína S, também conhecida como *spike*, está presente na superfície dos coronavírus e é a responsável pela ligação da partícula viral às células humanas, permitindo a entrada do vírus nas células do hospedeiro. Os cientistas da NIAID e Moderna já estavam trabalhando em uma vacina para o coronavírus MERS-CoV visando à proteína S, o que permitiu o rápido avanço no desenvolvimento de uma candidata a vacina contra COVID-19. Assim que as informações genéticas do SARS-CoV-2 se tornaram disponíveis, os cientistas rapidamente selecionaram uma sequência para expressar a proteína estabilizada do novo vírus na plataforma de mRNA existente (NIAID/NIH, Março 2020).

Com os resultados positivos obtidos em macacos (Corbett *et al.*, 2020), em março de 2020, a empresa iniciou os ensaios da primeira vacina contra a COVID-19 em humanos. Assim, a farmacêutica Moderna iniciou o teste clínico de sua vacina baseada mRNA-1273 apenas 2 meses após a identificação da sequência genética do SAR-CoV-2, em 16 de março 2020 (NCT04283461). O ensaio clínico de fase I demonstrou que a vacina foi considerada segura e bem tolerada, com um perfil de segurança consistente com outras vacinas modernas contra doenças infecciosas (Jackson *et al.*, 2020). O ensaio clínico de Fase II (NCT04405076) incluiu 600 indivíduos. Adicionalmente, um estudo envolvendo 40 pacientes com mais de 56 anos sugeriu ser necessária uma segunda dose para garantir a imunidade em pacientes idosos (Anderson *et al.*, 2020).

Em julho de 2020 foi iniciado um estudo de Fase 3 (NCT04470427) envolvendo 30.000 indivíduos saudáveis em cerca de 89 centros nos Estados Unidos (NIH, 27/07/2020)⁵, cujos resultados preliminares demonstraram que a vacina apresenta eficácia de 94,1% (Callaway, 2020a). O estudo COVE de Fase 3 excedeu 2 meses de acompanhamento médio pós-vacinação, conforme exigido pelo FDA dos EUA para Autorização de Uso Emergencial⁶.

Ainda em julho, a Moderna perdeu uma disputa de patente sobre parte de sua tecnologia de vacinas nos Estados Unidos, relacionada com a formulação de nanopartículas lipídicas (NPL), utilizada para direcionar e entregar o mRNA para dentro das células humanas (Nature Biotechnology, Setembro/2020). No entanto, a empresa

afirmou que isso não afetaria o desenvolvimento da vacina para COVID-19⁷.

3.4. A Vacina BNT162b2 – BioNTech, Pfizer e Fosun Pharma

Durante a maior parte de sua história, a empresa de biotecnologia alemã BioNTech se concentrou exclusivamente em medicamentos contra o câncer. Sua primeira grande incursão em doenças infecciosas veio em agosto de 2018, quando assinou um acordo com a Pfizer para trabalhar em uma vacina contra a gripe sazonal. A ideia era usar o processo de personalização da BioNTech para desenvolver uma vacina melhor contra o patógeno da gripe, que se transforma e sofre mutações a cada temporada de inverno⁸.

De acordo com o portal da BioNTech, o pipeline de vacinas que utilizam a plataforma de mRNA da empresa aborda diferentes áreas terapêuticas sendo aplicáveis para o tratamento de muitas doenças, incluindo câncer, doenças infecciosas e doenças raras. Considerando que os elementos estruturais do mRNA têm impacto em seu desempenho, tais como potencial imunogenicidade, eficácia da tradução e estabilidade da molécula: a empresa dispõe de vasta experiência para projetar, sintetizar, fabricar e formular o mRNA terapêutico e adaptar sua composição para se adequar à aplicação desejada. Dentre os formatos de mRNA produzidos pela BioNTech são citados uRNA (mRNA otimizado e não modificado), modRNA (RNA modificado), saRNA (*Self-amplifying* mRNA) e taRNA (*Trans-amplifying* mRNA). Dentre as formulações de *delivery* do mRNA a empresa dispõe de 3 diferentes tipos de formulações, dependendo da aplicação e rota de *delivery* da vacina, são elas *Lipoplex*, Nanopartículas lipídicas (LNPs) e *polyplexes*. Mais informações sobre estas tecnologias estão disponíveis no site da empresa⁹.

A empresa BioNTech firmou parcerias com a Pfizer, empresa farmacêutica multinacional com sede em Nova Iorque, e a farmacêutica chinesa Fosun Pharma para desenvolver e produzir uma vacina de mRNA contra a COVID-19. Em maio foi lançado um ensaio de Fase 1/2 com duas versões da vacina. A análise de resultados desta primeira fase de testes clínicos em humanos demonstrou que ambas as versões estimulavam a produção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 (Mulligan *et al.*, 2020; Walsh *et al.*, 2020), bem como células imunes chamadas células T, que respondem ao vírus (Sahin *et al.*, 2020). Foi verificado então, que uma das versões, chamada BNT162b2, produzia significativamente menos efeitos colaterais, como febre e fadiga e assim, esta foi selecionada para integrar os testes de Fase 2/3. Em 27 de julho de 2020, as empresas anunciaram o lançamento de um teste de Fase 2/3 com 44.000 voluntários nos Estados Unidos e em outros países, incluindo Argentina, Brasil e Alemanha (Coronavirus Vaccine Tracker, NYT).

Em 9 de novembro de 2020, a Pfizer e a BioNTech fizeram história ao apresentar dados preliminares indicando

³ <https://www.niaid.nih.gov/news-events/atomic-structure-novel-coronavirus-protein>

⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>

⁵ <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>

⁶ <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study>

⁷ <https://www.reuters.com/article/us-moderna-patent-vaccine-idUSKCN24P2LJ>

⁸ <https://www.bloomberg.com/features/2020-moderna-biontech-covid-shot/>

⁹ <https://biontech.de/how-we-translate/mrna-therapeutics>

que sua vacina contra o coronavírus apresentava eficácia acima de 90%. Foi a primeira vez que um grupo evidenciava a produção de anticorpos contra COVID-19 induzida por uma vacina, com eficácia de 90%. Uma semana depois, a Moderna relatou resultados semelhantes para sua vacina.

Os resultados dos testes clínicos de Fase 3 da candidata a vacina BNT162b2, envolvendo 43.548 participantes demonstraram que a vacina da Pfizer é 95% efetiva na prevenção da COVID-19 e não apresenta efeitos colaterais graves. Eficácia semelhante (geralmente 90 a 100%) foi observada em todos os subgrupos definidos por idade, sexo, raça, etnia, índice de massa corporal de base e a presença de condições coexistentes (Polack *et al.*, 2020).

Em 2 de dezembro de 2020, o Reino Unido deu autorização de emergência para a vacina da Pfizer/BioNTech, tornando-se o primeiro país ocidental a aprovar uma vacina contra o coronavírus SARS-CoV-2. A vacinação no Reino Unido teve início em 08 de Dezembro de 2020 e em 10 de Dezembro de 2020, o painel do Comitê Consultivo de Vacinas e Produtos Biológicos Relacionados (VRBPAC) da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA recomendou a autorização do pedido de uso emergencial da vacina contra COVID-19 nos Estados Unidos, com previsão de início da vacinação para segunda quinzena de dezembro.

Canadá, México, Arábia Saudita e Bahrein também autorizaram o uso emergencial da vacina, de modo que em breve 6 países estarão vacinando pelo menos parte de sua população com esta vacina.

3.5. A vacina da CureVac

A vacina desenvolvida pela empresa alemã CureVac (CVnCoV) consiste em mRNA otimizado, não quimicamente modificado, que codifica a glicoproteína S (*spike*) inteira do SARS-CoV-2, encapsulado em nanopartículas lipídicas (NPL), que atua na indução da imunidade frente ao SARS-CoV-2 (Integrity/Clarivate). A empresa está envolvida na área de vacinas desde 2007 já tendo trabalhado com o coronavírus da MERS em 2017. O projeto para o desenvolvimento de uma vacina de mRNA para o SARS-CoV-2 teve início em janeiro de 2020, assim que a sequência do vírus foi publicada. Em maio os resultados pré-clínicos com baixas doses da vacina indicaram a produção de altos títulos de anticorpos neutralizantes (Rauch *et al.*, 2020), tendo então recebido aprovação das autoridades reguladoras da Alemanha e Bélgica para iniciar a fase I dos testes clínicos na Europa, em julho de 2020 (NCT04449276).

Em agosto, a empresa registrou um ensaio clínico de Fase 2 (NCT04449276). Em novembro, a empresa comunicou os resultados positivos dos testes clínicos de Fase 1 com forte indução da produção de anticorpos neutralizantes, além de indicativo de ativação de células T e o início da Fase 2b/3, antes do fim de 2020¹⁰.

3.6. A vacina da Arcturus Therapeutics/Duke-NUS Medical School

A empresa californiana Arcturus Therapeutics, fundada em 2013, e a Duke-NUS Medical School de Singapura, desenvolveram uma vacina, ARCT-021, baseada em RNA de auto transcrição e replicação (STARR™) para prevenir a infecção por SARS-CoV-2. A vacina contém um RNA auto replicante (saRNA) que codifica um replicon baseado em alfavírus e a glicoproteína *spike* (S) de comprimento total do SARS-CoV-2 e utiliza tecnologia de *delivery* baseada em nanopartículas lipídicas (LUNAR®), que é projetada para aumentar e estender a expressão do antígeno, permitindo a vacinação em doses mais baixas¹¹.

A tradução do replicon produz um complexo replicase que amplifica e prolonga a expressão da glicoproteína S de SARS-CoV-2. Uma única dose da vacina em camundongos levou a respostas robustas de anticorpos além da ativação da imunidade mediada por células que produziu uma forte resposta de linfócitos T CD8+ e CD4+ (de Alwis *et al.*, 2020).

Em agosto, foi lançado o ensaio de Fase 1/2 (combinadas) envolvendo 106 participantes em Cingapura, cujos resultados preliminares demonstraram a soro conversão na maior parte dos voluntários, altos títulos de anticorpos neutralizantes, ativação de células T, além de tolerabilidade e segurança em grupos de jovens e idosos testados¹².

O saRNA encapsulado em nanopartículas de lipídeos (LNP) é uma plataforma relevante para a produção de vacinas no contexto de uma pandemia global, pois é possível codificar qualquer antígeno de interesse e requer uma dose mínima em comparação com o RNA mensageiro (mRNA) tradicional (Vogel *et al.*, 2018).

3.7. A vacina do Imperial College London

A vacina desenvolvida pelo Imperial College London utiliza tecnologia semelhante àquela da empresa Arcturus Therapeutics, sendo também uma vacina de RNA auto replicante (saRNA), codificando a glicoproteína S de pré-fusão estabilizada do SARS-CoV-2 encapsulada em uma nanopartícula lipídica (LNP). Chamada de LNP-nCoVsaRNA ou COVAC1, a vacina demonstrou induzir a neutralização robusta de um pseudovírus, proporcional à quantidade de IgG específica e em quantidades maiores do que os pacientes recuperados de COVID-19 em ensaios pré-clínicos (McKay *et al.* 2020).

Foram iniciados os testes de Fase 1/2 em 15 de junho de 2020 e realizada uma parceria com a Morningside Ventures, fundada em Hong Kong, para fabricar e distribuir a vacina por meio de uma nova empresa chamada VacEquity Global Health. Os pesquisadores esperam os resultados de eficácia da vacina até o final do ano (Coronavirus Vaccine Tracker, NYT).

¹¹ <https://ir.arcturusrx.com/news-releases/news-release-details/arcturus-therapeutics-announces-positive-interim-arct-021-lunar>

¹² <https://ir.arcturusrx.com/news-releases/news-release-details/arcturus-therapeutics-announces-positive-interim-arct-021-lunar>

¹⁰ <https://www.curevac.com/covid-19>

3.8. A vacina da Academy of Military Medical Sciences / Walvax Biotechnology

ARCoV, a candidata à vacina para o SARS-CoV-2 desenvolvida em conjunto pela Academia Militar de Ciências Médicas da China e Walvax Biotechnology Co., Ltd, tem tecnologia baseada em RNA mensageiro (mRNA) termoestável, que codifica o domínio de ligação ao receptor (*receptor binding domain* - RBD, aa 319-541) de SARS-CoV-2 encapsulada em nanopartículas lipídicas (NPL)¹³ e é a primeira vacina COVID-19 mRNA a ser aprovada para testes clínicos na China. Estudos demonstraram que ARCoV induz anticorpos neutralizantes e imunidade de células T em camundongos e NHPs. A vacinação com ARCoV conferiu proteção total contra o desafio de SARS-CoV-2 em camundongos e demonstrou ser uma vacina termoestável candidata para estudos de Fase 1 (Zhang *et al.*, 2020).

Um ensaio clínico de Fase 1 para avaliar a segurança, tolerância e imunogenicidade preliminar de diferentes doses de uma vacina de mRNA SARS-CoV-2 em população de 18 a 59 anos e 60 anos ou mais está em andamento na China (ChiCTR2000034112)¹⁰.

4. OBJETIVO/METODOLOGIA:

O objetivo deste levantamento é fornecer um panorama atual do conhecimento relacionado às vacinas de RNA em estágio clínico mais avançado até o momento para prevenção de SARS-CoV-2, com base nos documentos de patentes relacionados a estas tecnologias. Além de servir como fonte de informação tecnológica, identificar os pedidos de patentes e o *status* dos mesmos no INPI e no mundo poderá auxiliar a tomada de decisão no caso destas vacinas se mostrarem efetivas para prevenção da infecção por SARS-CoV-2. Foram selecionadas as 6 candidatas a vacinas baseadas em RNA que estão em testes clínicos até o momento (ver Tabela 1).

Cabe ressaltar que, por se tratar de tecnologias muito recentes, muitos dos pedidos de patentes específicos das vacinas estudadas ainda não foram publicados e a informação sobre as vacinas é principalmente proveniente das instituições que as desenvolvem. Portanto o presente estudo visa demonstrar o estado da técnica ou *Know-how* proveniente destas instituições desenvolvedoras. Quando mais de uma instituição é citada como desenvolvedora da vacina, os esforços foram concentrados na análise dos documentos de patente depositados pela instituição indicada como "*originator*" pela base Integrity/Clarivate e pelos sites das próprias empresas.

O levantamento das patentes e/ou pedidos de patente foi realizado na base *Derwent Innovations Index* pelo nome da(s) instituição(ões) que as desenvolveram. Quando o número de pedidos da instituição pesquisada era muito grande fez-se um recorte nas patentes através de códigos de classificação de Patentes (*International Patent Classification*, IPC e *Cooperative Patent Classification*, CPC) e *Manual-Codes* da Derwent de acordo com a tecnologia das vacinas analisadas. Após esse recorte os pedidos foram

avaliados quanto à pertinência ao presente estudo através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações.

As informações sobre os dados bibliográficos dos pedidos foram levantadas na base *Derwent Innovation™*, que cedeu ao INPI suas informações para divulgação. A iniciativa da plataforma foi colaborar com o INPI nas ações que contribuam de forma direta ou indiretamente, com a busca de soluções para o tratamento da COVID-19.

O trabalho resultou em 07 planilhas, que são disponibilizadas em formato Excel para melhor análise do usuário. As planilhas são constituídas pela listagem dos pedidos de patente que tratam das tecnologias relacionadas a cada uma das 6 candidatas a vacina de RNA, além de uma planilha que descreve o detalhamento da estratégia de busca utilizada. Os pedidos de patente para os quais foram identificados correspondentes brasileiros (pedidos da mesma família depositados no INPI) estão destacados em azul nas planilhas. O andamento destes pedidos pode ser acessado no portal do INPI através da ferramenta de *BuscaWeb*¹⁴.

5. RESULTADOS

Considerando que o objetivo do estudo era identificar os pedidos de patente que tratam das vacinas de RNA que vêm sendo desenvolvidas para prevenção da COVID-19, foram geradas 6 planilhas individuais (ver anexo) apresentando o panorama dos pedidos de patentes contendo tecnologias identificadas como mais relevantes às candidatas à vacinas descritas pelas empresas. O foco foi nos pedidos de patentes que reivindicavam vacinas de RNA para infecções virais, especialmente para vírus respiratórios e outros vírus de RNA.

Embora seja de conhecimento que as plataformas de desenvolvimento que utilizam RNA para terapia gênica de doenças autoimunes, inflamatórias, desordens metabólicas e genéticas, câncer e outras patologias também podem ser empregadas no desenvolvimento de vacinas anti-virais, os pedidos de patentes que não mencionavam tecnologia específica para vacinas contra infecções virais foram descartados, em vista do elevado número de documentos encontrados.

Pedidos de patente que reivindicam processos gerais de produção de mRNA para terapia gênica ou métodos para modificação do RNA, quando genéricos, foram incluídos nas planilhas. Quando aplicável, foram incluídos também pedidos de patente para nanolipossomos (NLP), utilizados na formulação das vacinas para encapsular o RNA.

5.1 Moderna/NIAID (mRNA-1273)

Considerando que o NIAID (NIH) foi responsável pelo estudo que desvendou a estrutura e conformação de pré-fusão da proteína *spike* do SARS-CoV-2, além dos ensaios de antigenicidade do RBD da proteína *spike* (Wrapp *et al.*, 2020) e que a Moderna foi a responsável pelo desenvolvimento da plataforma de vacina de RNA, a busca foi realizada com base nos pedidos de patentes depositados pela empresa Moderna.

¹³ <https://integrity.clarivate.com/>

¹⁴ <https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>

A busca pela empresa na base Derwent recuperou 544 Famílias DWPI¹⁵. Após o corte utilizando as IPCs, CPCs e *Manual-Codes* da Derwent selecionados (ver anexo para detalhamento da busca) foram selecionados 180 documentos que foram então analisados através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações, gerando um total de 74 documentos considerados relevantes (ver planilha anexa). Foram excluídos documentos de patentes de RNA para produção de anticorpos ou terapia gênica (como tratamento de doenças autoimunes e câncer) e vacinas de RNA para bactérias ou outros microrganismos que não vírus.

Os documentos mais relevantes encontrados em relação à vacina de COVID-19 que vem sendo desenvolvida pela Moderna em parceria com NIAID foram US10702600 (reivindica vacina de mRNA para betacoronavirus codificando a proteína S); e US2020030432 (vacinas de mRNA para os vírus Lassa, Nipah e betacoronavirus), ambos os documentos tratam do encapsulamento do mRNA em nanolipossomos (NLP).

Além dos dois documentos relacionados especificamente a coronavírus, outros 26 documentos descrevem vacinas de mRNA encapsulados em nanopartículas lipídicas para infecções virais como WO2017070624 (chicungunha); WO2018151816 US10273269 e WO2019055807 (Zika); WO2018089851, WO2018170245, BR112018008078, BR112018008078 (influenza), WO2017070626 (vírus respiratórios, cita betacoronavirus), US20180243225A1 e WO2017015457 (ebola) entre outros.

Foram identificados ainda 15 pedidos de patente para formulações de nanopartículas lipídicas, que são usadas nas vacinas de RNA para encapsular o ácido nucleico e permitir que este atinja a célula hospedeira, como por exemplo, os documentos WO2017099823 e WO2019152557.

Trinta e quatro documentos de patente se referem a métodos de produção de vacinas de RNA em geral, principalmente modificações que podem ser feitas no RNA como, por exemplo, alterações que visam aumentar estabilidade da molécula. Todos estes 74 documentos podem ser acessados na planilha anexa.

5.2 Pfizer/ BioNTech (BNT-162b2)

De acordo com os dados da base Integrity/Clarivate, a empresa alemã BioNTech é a organização criadora da vacina de mRNA BNT-162b2 contra o SARS-CoV-2. Em março de 2020, a BioNTech assinou um acordo com a multinacional Pfizer para desenvolver e comercializar em conjunto o programa de vacina de mRNA BNT-162 (PF-07302048) globalmente, exceto para a China, onde os direitos foram licenciados para a Shanghai Fosun Pharmaceutical¹⁶.

Considerando as informações fornecidas pela base Integrity, que identifica a BioNTech como a desenvolvedora da tecnologia, a busca pelos pedidos de patentes relacionados às vacinas de mRNA para prevenção de

infecção viral foi realizada somente com base no nome e código Derwent para esta empresa.

Foram identificadas 378 famílias DWPI que apresentam a BioNTech como titular (ou co-titular). Foi realizada então uma seleção com base nas IPC, CPC e *Manual-Codes* da Derwent selecionados (ver detalhamento no anexo) e 245 documentos foram então avaliados através da leitura de títulos, resumos e reivindicações, quando disponíveis. A grande maioria dos documentos identificados se refere a vacinas de RNA, principalmente para tratamento de câncer e/ou imunoterapias relacionada a doenças inflamatórias ou metabólicas. Estes documentos não foram incluídos na planilha, a menos que façam alguma referência à possibilidade de aplicação do processo descrito para doenças infecciosas. Documentos relacionados à utilização de RNA em tecnologias relacionadas a diagnóstico ou produção de anticorpos também foram excluídos da amostra, bem como medicamentos não relacionados a ácidos nucleicos para tratar ou prevenir infecções virais.

Dentre os 43 documentos identificados como mais relevantes (ver planilha do anexo), destacamos quatro que citam coronavírus, sendo três deles composições para tratamento ou prevenção de diversas infecções virais como HIV, Hepatite, influenza e SARS (WO2019137999, WO2018010815 e WO2015176737).

Foram identificados ainda documentos relacionados a outras vacinas de plataforma de RNA para prevenção de infecções virais além de documentos que revelam técnicas de produção e/ou modificações no RNA (como, por exemplo modificações no 5'cap), visando a melhoria das plataformas de vacina: WO2019053003, WO2019175356, WO2019053056, WO2018172426, US10729785, WO2017068013, WO2017162460, WO2017162461, WO2017162265, WO2017162266, WO2011015347, WO2007036366. Também foram identificados documentos relacionados a diferentes formulações e sistemas de *delivery* do RNA (por exemplo os lipossomos) como os documentos WO2020070040, WO2019077053, WO2016155809, WO2016155809, WO2011015347. Outros documentos que apresentam tecnologias relacionadas também são encontrados na planilha anexa.

5.3 Curevac (CVnCoV)

A busca pelo nome da empresa associadas às IPCs A61K e/ou C12N gerou 262 famílias DWPI. Os resumos dos documentos foram avaliados tendo sido selecionados 32 pedidos de patentes considerados relacionados à tecnologia da vacina apresentada pela CureVac (ver planilha anexa).

O documento mais relevante é o US20190351048, uma vacina baseada em mRNA desenvolvida para o coronavírus da MERS. Neste documento o mRNA utilizado pode codificar a glicoproteína S (*spike*), proteína de envelope (E), proteína de membrana (M) ou a proteína de nucleocapsídeo (N), fragmentos ou variantes das mesmas carregados por nanopartículas lipídicas (NPL)

Outros documentos relevantes descrevem vacinas baseadas em mRNA encapsulados em NPL desenvolvidas para outros vírus: WO2017191258 e BR112019008481 (desenvolvida contra o vírus influenza); US20190351044 e

¹⁵ https://support.clarivate.com/Patents/s/article/Derwent-Innovation-Patent-Family-Collapse-FAQ?language=en_US

¹⁶ <https://integrity.clarivate.com/>

WO2020002525 (desenvolvida contra o vírus Lassa); WO2019193183A3 (desenvolvida contra o vírus da febre amarela).

Foram selecionados ainda, documentos que fazem referência a métodos para desenvolvimento de vacinas de mRNA que citam a possibilidade do patógeno alvo ser um coronavírus. Entre eles estão os documentos: WO2010037539; BR112017018368; WO2017109134; WO2012116811; WO2012116715; BR112014016361.

Alguns pedidos tratam especificamente das nanopartículas lipídicas (NPL) como os pedidos WO2016203025 e BR112019008481.

5.4 Arcturus/ Duke-Nus (ARCT-021)

De acordo com a base Integrity da Clarivate a vacina desenvolvida pela Arcturus Therapeutics (ARCT-021 ou LUNAR-COV19) é constituída de mRNA do SARS-CoV-2 compreendendo um RNA auto replicante (saRNA) com base na plataforma de tecnologia STARR e que utiliza o sistema de *delivery* lipídico denominado LUNAR®. A vacina está sendo desenvolvida em colaboração com a Duke-Nus Medical School de Singapura.

Uma vez que a empresa Arcturus aparece como a desenvolvedora da vacina, a busca de patentes foi realizada para esta empresa somente. Foram identificados 45 documentos de patente de titularidade da empresa, e após a leitura dos títulos, resumos e reivindicações foram selecionados 26 documentos identificados como possivelmente relacionados à vacina candidata para a COVID-19 (ver planilha anexa).

Dentre os 26 documentos selecionados 16 fazem referência a métodos de *delivery* de RNA, principalmente aqueles baseados em estruturas lipídicas como os nanolipossomos. Considerando o baixo quantitativo de documentos relacionados a vacinas de RNA para prevenção de infecções virais, foram incluídos na planilha vacinas de mRNA para outras doenças não-virais, além de métodos de modificação do RNA (WO2018075827, WO2008147824), e tecnologias de vacinas contendo ácidos nucleicos em geral, que possam ser aplicadas para prevenção de virose, como os documentos WO2020118239, que trata de construções de mRNA que geram alta eficiência de expressão de proteína alvo e WO2019191780, que trata de composição farmacêutica para o tratamento ou imunização de humanos contra várias doenças compreendendo ácido nucleico em nanopartículas lipídicas. Foram excluídos os documentos relacionados ao tratamento de doenças através na terapia gênica contendo RNA de interferência.

Não foram encontrados documentos que mencionem a técnica de saRNA descrita pela empresa como base da plataforma de sua vacina contra a COVID-19, indicando se tratar de uma tecnologia nova que ainda não tem documento de patente depositado por esta empresa que já tenha sido publicado.

5.5 Imperial College London (LNP-nCoVsaRNA)

A busca com base no nome e código da instituição na base Derwent retornou 2.780 famílias DWPI. Foram utilizados então os códigos de classificação IPC, CPC e

Manual-Codes da Derwent selecionados como mais relevantes para a tecnologia de vacinas de RNA (ver detalhamento da metodologia no anexo, planilha 7). Após este corte foram analisados manualmente através da leitura dos títulos, resumos e reivindicações 295 documentos, tendo sido selecionados 30, considerados mais próximos, apresentados na planilha em anexo.

Apesar da grande quantidade de pedidos relacionados a terapias gênicas, a grande maioria se refere a técnicas como RNA de interferência (siRNA), técnicas de edição gênica como CRISPR e utilização de vetores virais codificando o gene de interesse, principalmente vetores do tipo *Adeno Associated Vector* (AAV) e não a utilização de plataformas de mRNA ou saRNA.

Não foram considerados, neste levantamento, documentos de patente referentes a terapias gênicas para câncer, desordens metabólicas ou mesmo infecções que não fossem de origem viral.

O documento mais relevante é o documento WO2017098281, que reivindica uma composição de vacina contendo RNA onde este RNA, sendo este RNA um saRNA (*self-amplifying* RNA). Adicionalmente, a vacina reivindicada contém um sistema de *delivery* baseado em nanopartículas lipídicas sintéticas. As reivindicações são amplas e preveem a possibilidade de a vacina ser utilizada para infecções, sem mencionar os possíveis patógenos.

Quatro documentos faziam referência à vacinação e proteção frente a infecções virais, citando, entre outros, os coronavírus. No entanto, nenhum deles se referia a vacinas de RNA. São eles: EP2997151 (vetores lentivirais expressando glicoproteína do vírus); EP1684796 (antígenos tratados com formaldeído); GB201816873 (proteínas de fusão expressas em *virus like particle* (VLP)); e KR2020008288 (Anticorpos para deferentes vírus).

Outros quatro documentos se referem a vacinas de RNA para outros vírus como EP1254657 (para Hepatite B, Influenza e HIV encapsuladas em lipossomos); GB201007531 (Flavivirus); EP2215221 (Reoviridae); e EP700441 (diagnóstico e possível vacina para HMSV).

Quatro documentos fazem referência à produção de lipossomos que podem ser utilizados para formulações de vacinas de RNA (WO2019092437, EP2731591, EP1506019 e EP1506019). Os demais documentos na planilha se referem a outras vacinas para infecções virais produzidas pela instituição, e que fazem menção à possibilidade do uso de polinucleotídeos, utilizando técnicas diferentes de saRNA na composição de vacinas.

5.6 Academy of Military Medical Sciences / Walvax Biotechnology (ARCoV)

Através da busca pelo nome do depositante, foram identificadas 30 famílias DWPI de titularidade da companhia de biotecnologia chinesa Walvax Biotechnology. Muitos dos documentos são relacionados a vacinas, mas nenhum se refere à vacina de plataforma de RNA. Um documento (CN104706596) faz referência à produção de lipossomos para serem utilizados no encapsulamento de vacina para Influenza.

De acordo com a base Integrity/Clarivate a Academia Militar de Ciências Médicas da China seria a

desenvolvedora da vacina de mRNA codificando o domínio de ligação ao receptor (RBD, aa 319-541) do SARS-CoV-2 encapsulado em nanopartículas lipídicas (LNP). Com base no nome do depositante e código DWPI de *Assignee*, com corte nas classificações IPC A61K e/ou C12N foram identificadas 2.258 famílias DWPI de titularidade da Academia Militar de Ciências Médicas da China. Utilizando um novo filtro para as IPC e *Manual-Codes* da Derwent (ver descrição detalhada no anexo) foram analisados os títulos, resumos e reivindicações de 475 documentos. Foram selecionados 41 documentos de patente considerados mais relevantes. Dentre estes, foram identificados 36 documentos que fazem referência ao tratamento, detecção ou prevenção de infecções causadas por coronavírus, sendo que 7 destes documentos citam especificamente o novo coronavírus, SARS-CoV-2. São eles: CN111265528, CN111297882, CN111265527 e CN111265532 (tratam de medicamentos para tratar COVID-19), CN111303280 (anticorpo monoclonal para SARS-CoV-2), CN111218459 (reivindica a sequência da proteína S do SARS-CoV-2 e vacina de vetor viral) e o documento CN111333704, que reivindica uma vacina para COVID-19, antígeno, sequência da proteína antigênica, sequência de nucleotídeo, proteína de fusão, anticorpo e vetor de expressão da proteína viral. Apesar de nenhum destes documentos se referir especificamente a uma vacina de mRNA, todos estão listados na planilha anexa, por serem considerados relevantes ao tema.

Dentre os demais pedidos que se referem ao coronavírus anteriores ao SARS-CoV-2 destacam-se os pedidos que se referem a vacinas genéticas como: CN1566144, CN103316337 e CN101948516 (descrevem vacina para coronavírus baseadas em RNA ou cDNA ou coronavírus recombinante); CN1566144 (apresenta 3 proteínas estruturais do SARS-CoV (N, S e M) e reivindica aplicação dos genes que codificam tais proteínas para preparar reagentes de diagnóstico e/ou vacinas); CN102021145 (vacina de vetor de DNA) e CN1194003C (tratamento e prevenção de SARS utilizando siRNA).

Em relação aos demais pedidos deste depositante, foram selecionados apenas os que se referiam a vacinas de RNA para prevenir infecções virais, tendo sido excluídos, portanto, todos os demais documentos, ainda que fizessem menção a vacinas virais utilizando outras tecnologias como: vacinas baseadas em vetores virais, plasmídeos, vacinas de DNA, cDNA, virus-like particles (VLP) e outras terapias genéticas como aquelas envolvendo siRNA (RNA de interferência), CRISPR e demais terapias para doenças autoimunes, câncer e desordens metabólicas.

6. Considerações finais

As vacinas genéticas são aquelas que fornecem um ou mais genes do próprio coronavírus para as células dos indivíduos imunizados de modo a provocar uma resposta imune. Podem ser baseadas em DNA ou RNA que codificam uma proteína ou fragmento de proteína do patógeno de interesse. No caso deste estudo, o novo coronavírus SARS-CoV-2.

Um estudo recente identificou que a atividade de registro de patentes em vacinas de mRNA cresceu dramaticamente nos últimos 5 anos, sendo que o número de

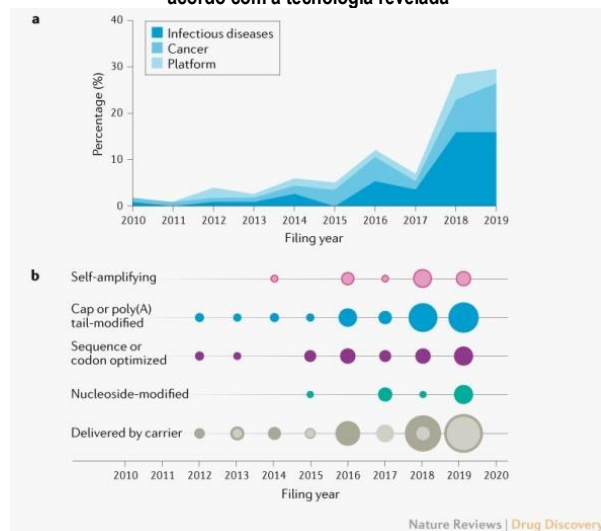
pedidos de patentes de vacina de mRNA para doenças infecciosas ultrapassou o de câncer nos últimos 3 anos, o que pode refletir o aumento do interesse em vacinas após surtos epidêmicos como os de MERS-CoV, vírus Ebola e vírus Zika (Figura 4a). As empresas Moderna, CureVac, BioNTech e GSK possuem, coletivamente, quase metade dos pedidos de patente de vacina de mRNA. (Martin & Lowery, 2020).

Certamente, o investimento prévio em pesquisas de vacinas de RNA permitiu o desenvolvimento das vacinas contra o SARS-CoV-2 em tempo tão exíguo, com a chegada ao mercado, ainda que com autorização emergencial, em tempo recorde. Nota-se também que as empresas que lograram esse sucesso, estão entre as que já vinham pesquisando mais intensamente nessa área, evidenciado pelos depósitos de pedidos de patentes das empresas de biotecnologia Moderna e BioNTech.

Numerosos documentos de patentes estão relacionados à proteção de modificações farmacológicas para reduzir a instabilidade e/ou aumentar a imunogenicidade do mRNA, além de muitos documentos que buscam proteger por patentes métodos para melhorar a eficiência de entrega de mRNA, como as composições de nanopartículas lipídicas (LNP). (Figura 4b). Existe a previsão do crescimento exponencial do depósito de pedidos de patentes relacionados a tecnologias de vacinas de RNA, como resultado do aumento do investimento em plataformas de desenvolvimento e dos testes clínicos acelerados em andamento, que são potencialmente uma prova de conceito para vacinas de mRNA, até então ainda não aprovadas para a comercialização e uso em larga escala.

De fato, os resultados positivos nesses testes não apenas resolveriam uma necessidade urgente e imediata de uma vacina contra a SARS-CoV-2, mas também forneceriam uma ferramenta terapêutica potente e versátil para o desenvolvimento de vacinas contra surtos futuros de doenças infecciosas (Martin & Lowery, 2020).

Figura 4. (a) Percentual de vacinas de RNA para doenças infecciosas, câncer e plataformas de vacina, e (b) quantitativo de patentes de acordo com a tecnologia revelada



Fonte: Martin & Lowery, 2020

Vários testes clínicos estão sendo realizados em todo o mundo para os diferentes tipos de tratamento,

profilaxia e vacinas que vêm sendo propostos para conter a infecção por SARS-CoV-2 (Lythgoe & Middleton, 2020). Os diferentes produtos e o nível de desenvolvimento de cada um, incluindo etapa de testagem, dosagens e protocolos específicos podem ser acessados em sites próprios das empresas desenvolvedoras ou sites de organizações ligadas à saúde, governos e instituições de pesquisa^{17,18}.

Apesar das plataformas de vacina de RNA representarem um avanço tecnológico importante na área podendo diminuir o tempo de resposta e custo para o desenvolvimento de novas vacinas, a tecnologia apresenta também novos desafios para os desenvolvedores, como por exemplo, *scaling up* da produção utilizando boas práticas de fabricação (GMP), estabelecimento de regulamentos e documentação a cerca da segurança e aumento da eficácia (Pardi *et al.*, 2018). Outras considerações incluem produzir grandes quantidades de RNA de grau médico e desenvolvimentos de métodos que aumentem a estabilidade das composições. O RNA é naturalmente instável e precisa ser armazenado congelado a cerca de -20°C, o que complica a logística de transporte e o uso clínico das vacinas de RNA. No entanto, a CureVac e outras empresas estão trabalhando para estabilizar a molécula em temperaturas mais altas, por exemplo, por liofilização (Dance, 2020).

A farmacêutica alemã Curevac afirma que sua candidata à vacina da COVID-19, CVnCoV, pode permanecer estável por pelo menos três meses a 5°C. Esta temperatura de armazenamento apresentaria maior facilidade de distribuição do que a vacina da Pfizer/BioNTech que deve ser mantida em um ultra-freezer a -70°C. (FDA News)

As candidatas a vacina da Pfizer/BioNTech e da Moderna, ambas vacinas de plataforma de mRNA apresentadas neste estudo, serão, muito provavelmente, não só as primeiras vacinas contra a COVID-19, mas também as primeiras vacinas de base genética a chegar no mercado. Acredita-se que esta tecnologia possa revolucionar a história das imunizações.

A vacina da Pfizer/BioNTech foi a primeira vacina de RNA aprovada no mundo, tendo recebido dia 02 de dezembro de 2020 a aprovação ainda que para uso emergencial (restrito a alguns grupos e por tempo determinado) no Reino Unido. A vacina da farmacêutica Moderna já entrou com pedido de autorização para uso emergencial nos Estados Unidos, mas o mesmo ainda não foi aprovado.

Das mais de 200 vacinas em desenvolvimento contra a COVID-19, treze estão em fase final de testes clínicos (Fase 3) antes da aprovação e distribuição, sendo duas delas vacinas que empregam tecnologia de *delivery* de RNA (Coronavirus Vaccine Tracker, NYT).

Por serem vacinas que utilizam uma plataforma nova, sem nenhuma vacina aprovada para uso comercial no mundo, muitas dúvidas e receios pairam sobre a comunidade não científica, principalmente considerando o acelerado processo de aprovação, forçado pela pandemia.

Em relação à segurança, como o processo de fabricação de mRNA não requer produtos químicos tóxicos

ou culturas de células que podem estar contaminadas com vírus, a sua produção evita os riscos comuns associados a outras plataformas de vacinas, incluindo vírus vivos, vetores virais, vírus inativados e vacinas de proteínas de subunidade. Além disso, o curto tempo de fabricação do mRNA apresenta poucas oportunidades para a introdução de microorganismos contaminantes. Em pessoas vacinadas, os riscos teóricos de infecção ou integração do vetor no DNA da célula hospedeira não são uma preocupação para o mRNA. O mRNA é rapidamente degradado após a transcrição, não gerando, portanto, resíduos tóxicos para a célula. Também não existe a possibilidade de integração ao genoma, tendo em vista que o mRNA nunca atinge o núcleo da célula, onde fica o DNA do hospedeiro, de modo que, considerando as razões acima, as vacinas de mRNA foram consideradas um formato de vacina relativamente seguro (Pardi *et al.*, 2018).

O presente estudo faz parte de uma série de publicações em desenvolvimento no INPI que visam identificar tecnologias envolvidas nas vacinas para COVID-19 que se encontram nas fases mais avançadas de desenvolvimento. Assim, o Anexo do estudo apresenta a lista de documentos de patente relacionados às vacinas de plataforma de RNA para a prevenção da COVID-19 que se encontram em fase de testes clínicos no momento. Lembrando que, uma vez que a pandemia tem menos de um ano e que os documentos de patente costumam ficar em sigilo por 18 meses (salvo em situações particulares que preveem a publicação antecipada), os documentos específicos para as vacinas contra o SARS-CoV-2 podem não ter sido recuperados na busca. Adicionalmente, considerando as vias de depósito internacional CUP (Convenção da União de Paris) e PCT (Tratado de Cooperação em matéria de Patentes), também não é possível determinar se os documentos mais recentemente depositados terão pedido equivalente no Brasil.

O presente estudo pode ser utilizado como fonte de informação técnica tanto por pesquisadores quanto por responsáveis por tomada de decisões nos âmbitos público e privado.

As listagens dos documentos de patente relacionadas às vacinas analisadas neste estudo podem ser encontradas na planilha anexa em formato Excel com os principais dados dos documentos, bem como seus correspondentes internacionais e nacionais, quando aplicável.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abbasi, J. (2020) "COVID-19 and mRNA Vaccines—First Large Test for a New Approach". *JAMA*: 324(12):1125-1127. doi:10.1001/jama.2020.16866

Anderson, E.J *et al.* (2020) "Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults". *N Engl. J. Med.* doi:10.1056/NEJMoa2028436

Callaway, E. (2020a) "COVID vaccine excitement builds as Moderna reports third positive result." *Nature*: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-03248-7>

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/>

¹⁸ <https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/>

Callaway, E (2020b) "The race for coronavirus vaccines: a graphical guide". *Nature* 580: 576-577 doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>

Corbett, K. S. *et al.* (2020) "Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates". *N Engl J Med*: 383:1544-1555 DOI: [10.1056/NEJMoa2024671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024671)

Coronavirus vaccine tracker NYT (Acessado em dezembro 2020) <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html#finlay>

Dance, A. (2020) "Coronavirus vaccines get a biotech boost" <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02154-2>

De Alwis *et al.* (2020) "A single dose of self-transcribing and replicating RNA based SARS-cov-2 vaccine produces protective adaptive immunity in mice". *bioRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.03.280446>

FDA News (13/11/2020) "CureVac Says Its COVID-19 Vaccine Can Be Stored Under Normal Refrigeration". <https://www.fdanews.com/articles/200004-curevac-says-its-covid-19-vaccine-can-be-stored-under-normal-refrigeration>

Fuller, D.H. & Berglung, P. (2020) "Amplifying RNA Vaccine Development". *N Engl J Med*: 382:2469-2471 DOI: [10.1056/NEJMcibr2009737](https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2009737)

Geall A.J. *et al.* (2012) "Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines". *Proc. Natl. Acad. Sci*: 109: 14604–14609 <https://doi.org/10.1073/pnas.1209367109>

Humphreys I.R. & Sebastian S. (2018) "Novel viral vectors in infectious diseases". *Immunology*: 153 1–9 DOI: [10.1111/imm.12829](https://doi.org/10.1111/imm.12829)

Iser, B.P.M *et al.* (2020) "Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados" *Epidemiol. Serv. Saúde* vol.29 (3) doi: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000300018>

Jackson, L.A. *et al.* (2020) "An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report". *N Engl J Med*: 383:1920-1931 DOI: [10.1056/NEJMoa2022483](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483)

Krammer, F. (2020) "Review: SARS-CoV-2 vaccines in development". *Nature* 586: 516–527 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

Lurie *et al.* (2020) "Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed". *N Engl J Med*: 382:1969-1973 DOI: [10.1056/NEJMp2005630](https://doi.org/10.1056/NEJMp2005630)

Lythgoe M.P. & Middleton, P (2020) "Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic". *Trends Pharm. Sci.*: Vol. 41 (6): 363-382 <https://doi.org/10.1016/j.tips.2020.03.006>

Martin, C & Lowery, D (2020) "mRNA vaccines: intellectual property landscape". *Nature Rev Drug Discov.* doi: [10.1038/d41573-020-00119-8](https://doi.org/10.1038/d41573-020-00119-8)

McKay *et al.* (2020) "Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine induces equivalent preclinical antibody titers and viral neutralization to recovered COVID-19 patients" <https://doi.org/10.1101/2020.04.22.055608>.

Mukherjee R. (2020) "Global efforts on vaccines for COVID-19: Since, sooner or later, we all will catch the coronavirus". *J Biosci.* 45(1):68. doi: [10.1007/s12038-020-00040-7](https://doi.org/10.1007/s12038-020-00040-7)

Mulligan, M. J. *et al.* (2020) "Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report" *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.30.20142570>

Nature Biotechnology (Setembro, 2020) "Moderna loses key patent challenge" <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0674-1>

NIAID/NIH (Março/2020) "Clinical Trial of Investigational Vaccine for COVID-19 Begins" <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>

Pardi, N. *et al.* (2018) "mRNA vaccines - a new era in vaccinology". *Nat. Rev. Drug Discov.* 17: 261–279 <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

Polack *et al.* (2020) "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine" *New Eng J. Med* DOI: [10.1056/NEJMoa2034577](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577)

Rauch, S. *et al.* (2020) "mRNA based SARS-CoV-2 vaccine candidate CVnCoV induces high levels of virus neutralizing antibodies and mediates protection in rodents". *bioRxiv*: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.23.351775>

Sahin, U. *et al.* (2020) "Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine" *medRxiv*: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533>

Vogel, A.B *et al.* (2018) "Self-Amplifying RNA Vaccines Give Equivalent Protection against Influenza to mRNA Vaccines but at Much Lower Doses". *Mol Ther.* 26: 446-455. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29275847/>

Walsh, E.E. *et al.* (2020) "Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates". *N Engl J. Med* DOI: [10.1056/NEJMoa2027906](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906)

Wrapp, D. *et al.* (2020) "Cryo-EM Structure of the 2019-nCoV Spike in the Prefusion Conformation". *Science* DOI: [10.1126/science.abb2507](https://doi.org/10.1126/science.abb2507)

Zhang, N-N *et al.* (2020) "A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19". *Cell*: Vol. 182 (5): 1271-1283 DOI: [10.1016/j.cell.2020.07.024](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.024)