

Análise prospectiva científica e tecnológica sobre o uso de bioinformática para o desenho de vacinas peptídicas

Prospective scientific and technological analysis on the use of bioinformatics for the design of peptide vaccines

Análisis prospectivo científico y tecnológico sobre el uso de la bioinformática para el diseño de vacunas peptídicas

Recebido: 25/01/2023 | Revisado: 23/02/2023 | Aceitado: 25/02/2023 | Publicado: 02/03/2023

Luiz Natanael Monteiro Feitosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2966-3727>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: luiznatanael123@gmail.com

Ítalo Samuel Gonçalves Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7053-2235>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: italosanmuel@hotmail.com

Tatiane Batista dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5807-4614>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: Tatiane.bdos@souunit.com.br

Maria Patrícia De Jesus Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6709-8597>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: mpatriicia9@gmail.com

Rayssa do Couto Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5833-5685>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: rayssa.biomedica@gmail.com

Tatiane de Oliveira Xavier Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7363-3752>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: tati.o.xavier@gmail.com

Daniela Droppa-Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8154-1030>

Universidade Tiradentes, Brasil

E-mail: danieladroppa@gmail.com

Resumo

As infecções causadas por bactérias têm ocasionado diversos impactos negativos para a saúde e economia. Em virtude do seu potencial de transmissibilidade, vem despertando grande interesse dos cientistas, uma vez que grande parte desses microrganismos apresentam resistência a antibióticos e não possuem tratamentos e profilaxia eficazes. Diante disso, a ciência vem agregando a informática para analisar dados importantes na intenção de obter informações, e assim conseguir realizar o desenho vacinal contra esses patógenos. O objetivo desse estudo foi buscar na literatura e em invenções, os arquivos que estivessem relacionados a vacinas peptídicas desenvolvidas a partir do uso da bioinformática. Peptide vaccine, bioinformatics e design vaccine foram as palavras-chave utilizadas para a busca de artigos e patentes nas seguintes bases de dados: PubMed, INPI e WIPO. O levantamento de dados permitiu encontrar uma amostra de 259 artigos científicos e 31 patentes existentes nos últimos 11 anos na base da WIPO, além de 31 patentes na INPI. A elaboração de prospecções científico-tecnológicas é de extrema importância por proporcionar uma maior aquisição de conhecimento acerca da temática abordada e permitir ao cientista um melhor direcionamento do estudo.

Palavras-chave: Peptide vaccine; Bioinformatics; Design vaccine.

Abstract

Bacteria caused by bacteria have had several negative impacts on health and the economy. Due to its potential for transmissibility, it has aroused great interest from scientists, since most of these microorganisms are resistant to antibiotics and do not have treatments and effective prophylaxis. Therefore, science has been adding information technology to analyze important data in order to obtain information, and thus be able to carry out the vaccine design against these pathogens. The objective of this study was to search in the literature and in inventions, files that were

related to peptide vaccines developed from the use of bioinformatics. Peptide vaccine, bioinformatics and vaccine design were the keywords used to search for articles and patents in the following databases: PubMed, INPI and WIPO. The survey of common data found a sample of 259 scientific articles and 31 patents existing in the last 11 years in the WIPO, beyond 31 patents on the INPI. The definition of scientific-technological projections is extremely important to provide a greater acquisition of knowledge on the subject addressed and allow the scientist to better direct the study.

Keywords: Peptide vaccine; Bioinformatics; Design vaccine.

Resumen

Las infecciones causadas por bacterias han tenido varios impactos negativos en la salud y la economía. Por su potencial de transmisibilidad, ha despertado un gran interés por parte de los científicos, ya que la mayoría de estos microorganismos son resistentes a los antibióticos y no cuentan con tratamientos y profilaxis eficaces. Por ello, la ciencia ha ido incorporando tecnologías de la información para analizar datos importantes con el fin de obtener información y así poder llevar a cabo el diseño de la vacuna contra estos patógenos. El objetivo de este estudio fue buscar en la literatura y en las invenciones, expedientes que estuvieran relacionados con vacunas peptídicas desarrolladas a partir del uso de la bioinformática. Vacuna peptídica, bioinformática y vacuna de diseño fueron las palabras clave utilizadas para la búsqueda de artículos y patentes en las siguientes bases de datos: PubMed, INPI y WIPO. El relevamiento de datos permitió encontrar una muestra de 259 artículos científicos y 31 patentes existentes en los últimos 11 años en la base de datos de la OMPI, además de 31 patentes en el INPI. La elaboración de prospectos científico-tecnológicos es de suma importancia ya que proporciona una mayor adquisición de conocimientos sobre el tema abordado y permite al científico orientar mejor el estudio.

Palabras clave: Vacuna peptídica; Bioinformática; Vacuna de diseño.

1. Introdução

Doenças infecciosas ocasionadas por patógenos têm se apresentado como umas das principais problemáticas voltadas à saúde pública, segurança no transporte e economia, como é possível observar no atual cenário pandêmico provocado pelo SARS-COV-2 (Wenham et al., 2020). Este recente surto do novo coronavírus em 2019 (COVID-19), somado as preocupações com diversas outras pandemias no século XXI atraíram uma atenção mundial, destacando a importância das estratégias de vacinação no controle da incidência, mortalidade e letalidade de doenças infecciosas (Wu et al., 2021; Zhang et al., 2022).

Não somente as infecções causadas por vírus acarretam riscos para à saúde, diversos outros microrganismos, também podem gerar prejuízos tanto socioeconomicamente quanto para área da saúde. A título de exemplo, têm-se as bactérias, seres procariotos que apresentam uma variedade de ambientes propícios para seu desenvolvimento, além de apresentar multirresistência a diversos antibióticos comercializados (Lima et al., 2017). Diante dessa problemática, a vacinação profilática vem sendo o melhor custo-benefício e, inúmeras estratégias vacinais buscam garantir uma melhor proteção e melhor desenvolvimento da resposta imune (Kalita et al., 2020). A vacinologia reversa surge nesse cenário possibilitando a formulação de estratégias mais eficazes de acordo com a imunopatologia do patógeno, assim como, através do conhecimento dos seus fatores de virulência e suas proteínas expressas, principalmente as secretadas extracelularmente (Sharma et al., 2022).

Agregando valor às diversas linhagens de microrganismos sequenciados, a bioinformática fornece subsídios para análise e seleção de potenciais alvos vacinais, possibilitando predições que acabam diminuindo os custos no desenvolvimento de vacinas, a isso nomeia-se desenho vacinal (Droppa-Almeida et al., 2018). Para que seja realizado, primeiramente é necessário selecionar os principais fatores de virulência, seguido de diversos ensaios *in silico* com a utilização de softwares (Dey et al., 2016). Dentre as diversas análises *in silico* para o desenho vacinal destaca-se a busca de epítomos imunodominantes de células B e T, essas predições possibilitam o desenho de vacinas peptídicas, caracterizadas como vacinas de segunda geração, seguras e com alto potencial em fornecer uma resposta direcionada para proteção eficaz contra o patógeno (Abdelmageed et al., 2020a).

Neste contexto, nota-se a importância de prospecções científicas para obter informações pertinentes, como as características e fisiopatologia do microrganismo, a imunopatologia e seus principais fatores de virulência. Atrelado a este tipo de análise, a prospecção tecnológica é de suma importância, pois permite que o pesquisador possa reconhecer o que de fato está carente na sociedade (Bulley & Irish, 2018), assim como produtos com ações inexploradas. Assim como, verificar se aquela

tecnologia presente em artigos científicos está em evidência como produto de fato, em forma de patente. Diante disso, o presente estudo, teve como objetivo buscar na literatura e em invenções, os arquivos que estivessem relacionados a vacinas peptídicas desenvolvidas a partir do uso da bioinformática.

2. Metodologia

Trata-se de um trabalho documental, exploratório de abordagem quantitativa, objetivando uma revisão narrativa, onde se tem como propósito investigar, debater e discutir soluções para problematizações de forma ampla, por um ponto de vista teórico ou contextual, através da análise da literatura, neste caso, científica (Rother, 2007). A prospecção foi realizada em janeiro de 2021 mediante acesso de artigos científicos publicados na plataforma online da *Public Medline* (PubMed). As patentes, no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO) depositadas nas bases de dados também foram apuradas.

Durante o levantamento de informações nas bases de dados de artigos científicos e patentes foi necessário delimitar o período de publicações entre os anos de 2010-2022, utilizar entre os termos o operador booleano “AND” no campo de busca destinado ao resumo, bem como selecionar apenas artigos que estivessem disponibilizados na íntegra relacionados a vacinas peptídicas desenvolvidas a partir da bioinformática. Os termos utilizados foram selecionados com a intenção de encontrar maior quantitativo de documentos relacionados com o tema (Quadro 1). A busca por patentes foi caracterizada por: país de publicação, ano e a Classificação Internacional de Patentes (CIP/IPC) que permitiu direcionar a área de busca.

Quadro 1 - Palavras-chave utilizados para realizar a busca nas bases de dados.

Bases de dados	Palavras-chave
PubMed INPI WIPO	<i>Peptide vaccine, bioinformatics, Design vaccine</i>

Fonte: Autoria própria (2022).

3. Resultados e Discussão

3.1 Prospecção científica e tecnológica

A busca de publicações científicas realizada na base de dados da PubMed durante o período de 11 anos utilizando cada uma das palavras-chave estão presentes no Quadro 2. Ao analisar esse quadro é possível observar que a busca isolada de cada palavra-chave não foi capaz de identificar o cenário real sobre o tema deste trabalho. A utilização de vacinas peptídicas vem desde 1947 em uma proposta de vacinas combinadas para difteria e tétano e, ao se analisar os últimos 11 anos um total de 15.894 publicações e encontrado utilizando essa estratégia como profilaxia. No entanto, apesar desses resultados indicarem a importância da utilização de vacinas peptídicas como profilaxia, não necessariamente, estas foram desenvolvidas primariamente por previsões de bioinformática, visto que outras formas laboratoriais existem há décadas no intuito de obter esses epítomos imunodominantes, como a caso da técnica por PhageDisplay. O mesmo pode-se dizer com a utilização da palavra-chave “*Bioinformatics*” em que um total de 386.525 artigos foram achados e inúmeros destes artigos estavam relacionadas as ferramentas, análises filogenéticas, dentre outras diversas aplicações da bioinformática. Em relação a palavra-chave “*Design vaccine*” um total de 34.120 artigos foram encontrados, no entanto, o termo desenho vacinal vem sendo utilizado desde 1984 e não é indicativo de ser utilizado predições *in silico* em suas etapas de desenvolvimento. Nota-se que devido a pandemia inúmeros desenhos vacinais estão sendo publicados e com esse termo foram encontrados artigos já do ano de 2022.

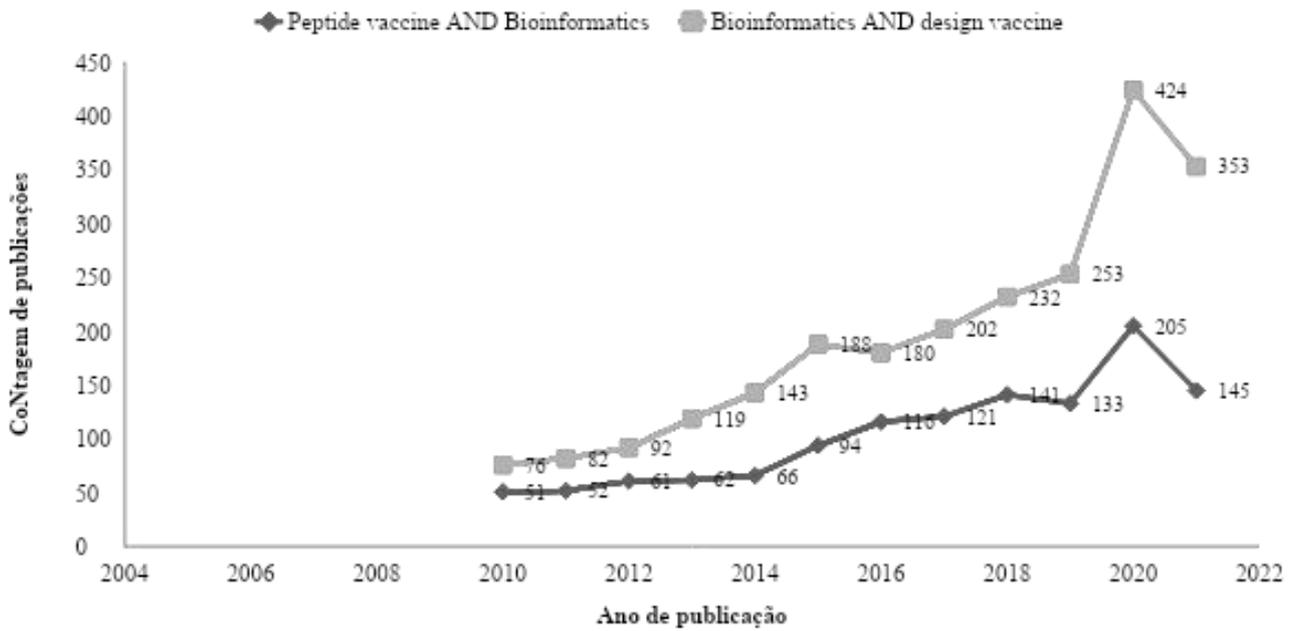
Quadro 2 - Quantitativo de publicações encontradas entre os anos de 2010 e 2022 com os palavras-chave.

Ano	Palavras-chave		
	Peptide vaccine	Bioinformatics	Design vaccine
2010	1121	15995	1568
2011	1208	18056	1774
2012	1158	19647	1791
2013	1207	21355	1914
2014	1215	26669	2178
2015	1319	30542	2286
2016	1294	32797	2272
2017	1347	35104	2544
2018	1335	37928	2630
2019	1245	42661	2698
2020	1575	47215	4027
2021	1800	53369	5551
2022	1835	49093	6327

Fonte: Aatoria própria (2022).

Diante desses achados, novas buscas foram realizadas utilizando o operador booleano AND e estão presentes nas figuras 1 e 2. Na Figura 1 é possível verificar a união das palavras-chave “*Peptide vaccine AND Bioinformatics*” e “*Bioinformatics AND Design vaccine*” no período de 2010-2022. Ao utilizar a união dessas palavras-chave foi possível filtrar melhor os artigos de acordo com o tema proposto. Ao se utilizar “*Peptide vaccine AND Bioinformatics*” um total de 1.424 artigos foram encontrados e ao se analisar esses artigos alguns não utilizavam a bioinformática como forma de obter os peptídeos, mas estavam em algumas etapas do desenvolvimento vacinal. Com a união das palavras-chave “*Bioinformatics AND Design vaccine*” foram encontrados um total de 2.765 artigos e ao analisá-los pode-se verificar a presença de desenhos vacinais utilizando outras biomoléculas, como DNA, RNA e proteínas recombinantes e não apenas o uso de vacinas peptídicas, não filtrando apenas as vacinas peptídicas desenhadas com o auxílio da bioinformática.

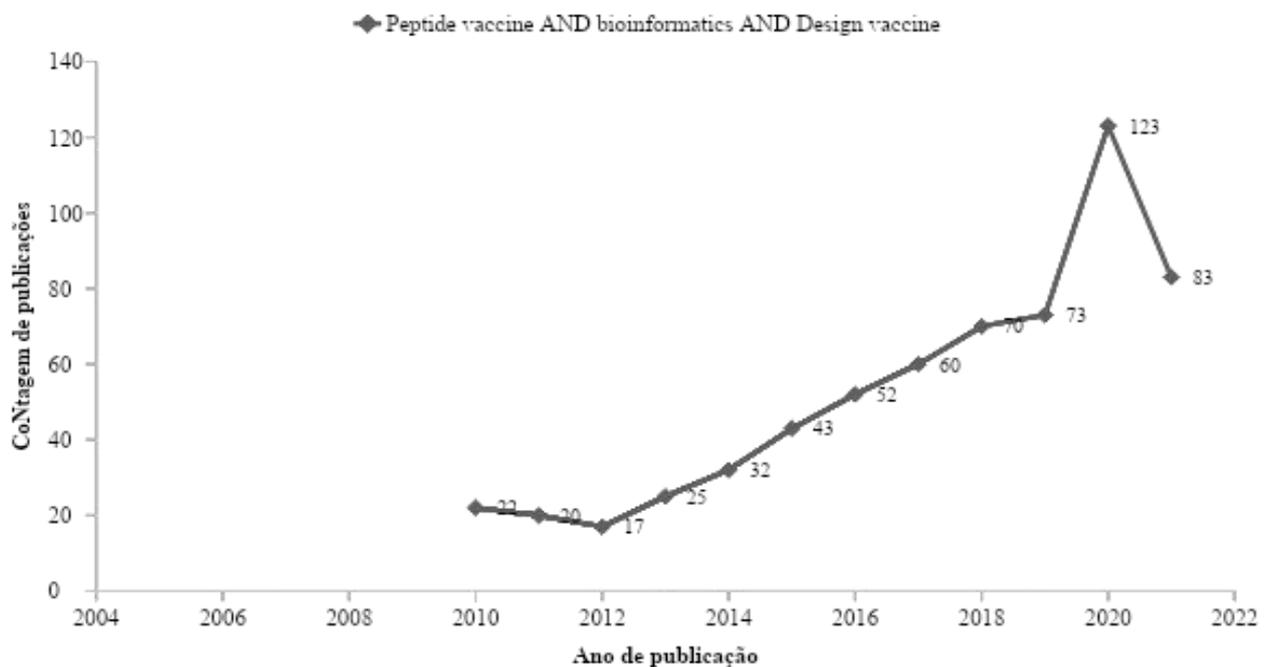
Figura 1 – Publicações encontradas utilizando os termos “*Peptide vaccine AND Bioinformatics*” e “*Bioinformatics AND Design vaccine*” na plataforma PubMed de 2010- 2022.



Fonte: Autoria própria (2022).

No intuito de afunilar e garantir que os artigos estariam de acordo com o tema desse trabalho uma outra busca foi realizada com a união dos termos selecionados “*Peptide vaccine AND Bioinformatics AND Design vaccine*” (Figura 2). Nesta busca um total de 554 artigos foram encontrados e ao analisá-los estavam de acordo com a proposta deste artigo.

Figura 2 – Publicações encontradas utilizando os termos “*Peptide vaccine AND bioinformatics AND Design vaccine*” na plataforma PubMed de 2010- 2022.



Fonte: Autoria própria (2022).

Ao analisar o quantitativo final dos artigos publicados entre o período de 2010 a 2021, percebe-se que existe um acréscimo ao decorrer dos anos, principalmente, em 2020, fato que pode ser justificado pela busca de vacinas peptídicas no enfrentamento ao novo coronavírus (COVID-19) com o auxílio da bioinformática. Visto isso, com o crescente número de dados ômicos, fez-se a necessidade de analisar e interpretar esses dados, dando origem a bioinformática, uma ciência capaz de explorar esses dados através de softwares. Com a melhoria significativa do poder computacional e o avanço da big data, os dados biológicos foram bastante utilizados de diversas maneiras durante a pandemia do COVID-19 (Li et al., 2019; Ray et al., 2021). Enquanto isso, o aprendizado profundo demonstrou claramente seu poder neste campo, incluindo a análise de sequências (Pereira et al., 2020), previsão e reconstrução de estruturas (Torrise et al., 2020), propriedade biomolecular (Zerihun et al., 2020) e previsão de função, predição de interação de biomoléculas (Zhang et al., 2021) e biologia de sistemas (Wu et al., 2020).

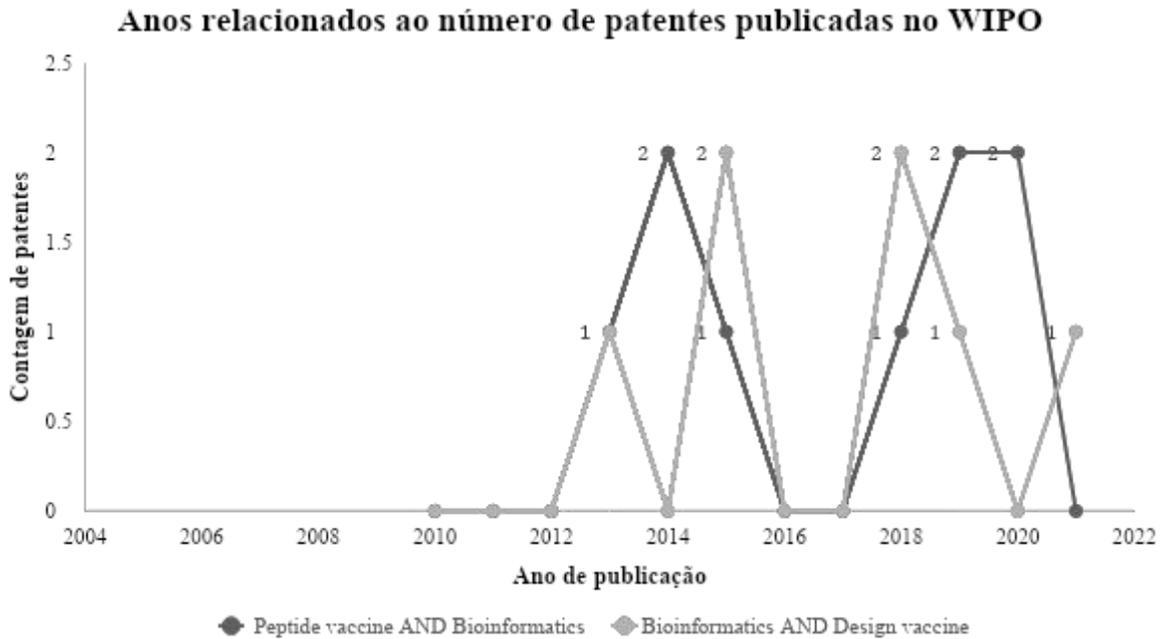
A enorme quantidade de dados gerados, já foi considerado um desafio, deste modo, torna o aprendizado muito específico e, uma das maneiras de lidar com isso é a partir da implementação de algoritmos aprimorados, que são séries de instruções para execução de tarefas, como cálculos matemáticos, processamento de dados e automação de processos (Soudry et al., 2018). Considerando isso, as atualizações constantes dos algoritmos na análise de sequência permitem a montagem e anotação de genomas, identificação de similaridade entre organismos (homologias) e suas aplicações evolutivas (Ejigu & Jung, 2020).

A partir disso, o desenho vacinal do COVID-19 já havia sido predito, ressaltando, hoje, a importância da realização do mesmo, que apresenta diversas vantagens, como: redução do tempo de desenvolvimento dos imunobiológicos proporcionando uma maior acessibilidade financeira, bem como facilidade em sua projeção (Abdelmageed et al., 2020b). Isso gerou novas informações sobre os genes ligados à virulência do SARS-COV-2 que estão auxiliando os pesquisadores no processo de desenvolvimento de novas vacinas contra as variantes desse vírus (Sardar et al., 2020).

Esses resultados encontrados no presente estudo, pode ser fundamentado, dentre outros fatores, pelo investimento de grande parte do Produto Interno Bruto (PIB) em educação e desenvolvimento, assim como incentivos por parte de empresas privadas. Fonseca et al., (2021), mostram em seu artigo, as dificuldades encontradas pelos governos e empresas, no investimento de desenvolvimento das vacinas, em que, a complexidade e os altos custos fixos da fabricação acabam por limitar os avanços, principalmente em países subdesenvolvidos, onde não se tem uma tecnologia de ponta para o desenvolvimento dessas vacinas, encarecendo ainda mais o processo. É notório que após análise, um número significativo de vacinas peptídicas está sendo desenvolvida para algumas enfermidades, como: novo coronavírus SARS-CoV 2 (Yazdani et al., 2020), zika vírus (Shahid et al., 2020), vírus chikungunya (Sánchez-Burgos et al., 2021), vírus da gripe (Lohia & Baranwal, 2020), vírus ebola (Mustafa et al., 2021) e cânceres (Safavi et al., 2019).

Relacionado a busca tecnológica, ao se notar a dificuldade em filtrar especificamente artigos na proposta desse trabalho, as buscas tecnológicas na WIPO foram realizadas utilizando a união das palavras-chave “*Peptide vaccine AND Bioinformatics*” e “*Bioinformatics AND Design vaccine*”. Em relação às invenções, primeiramente, foram realizadas uma seleção e descarte das patentes para compor o presente estudo. Em relação aos resultados obtidos para busca de patentes através da WIPO, utilizando os termos mencionados anteriormente, foram encontradas 25 patentes (Figura 3).

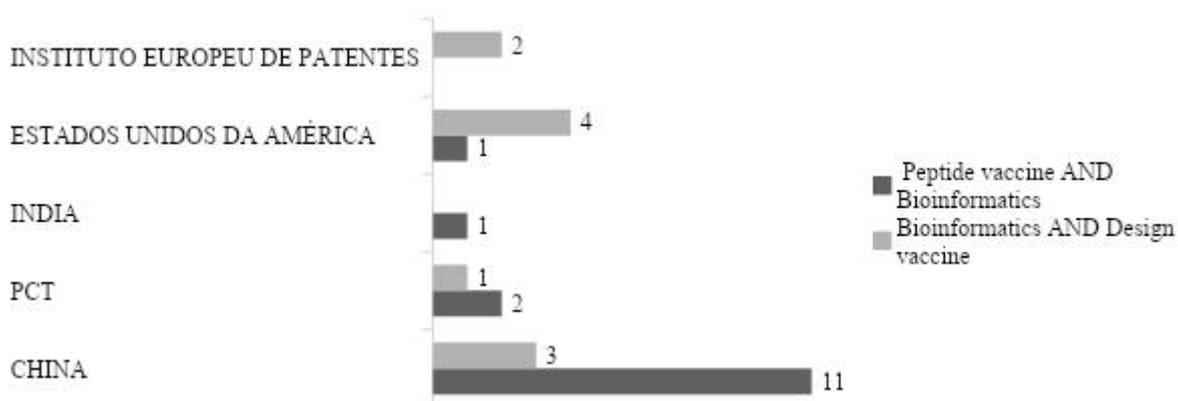
Figura 3 – Patentes encontradas utilizando os termos “*Peptide vaccine AND Bioinformatics*” e “*Bioinformatics AND Design vaccine*” na base de patentes - WIPO durante o período de 2010 - 2022.



Fonte: Autoria própria (2022).

A Figura 3 indica que as patentes selecionadas apresentaram uma variação quanto aos anos de depósitos, utilizando os termos “*Peptide vaccine AND Bioinformatics*”, sendo que em 2013, 2014, 2015, 2018, 2019 e 2020 tiveram 1, 2, 1, 1, 2 e 2 patentes respectivamente, e nos outros anos não houve nenhum registro. Mas quando foi buscado os termos “*Bioinformatics AND Design vaccine*” nos anos 2013, 2015, 2018, 2019 e 2021 tiveram 1, 2, 2, 1 e 1 patentes depositadas, visto que nos outros anos também não teve nenhum registro depositado. É possível observar ainda, comparando com os termos o número de patentes em 2013 se mantiveram os mesmos, com apenas uma. O ano de 2018 foi aquele que apresentou um maior número de depósito de patentes, com a maior parte das patentes sendo relacionados no desenvolvimento de vacinas ligadas ao câncer. Uma dessas é a CN104491857 que se refere ter como objetivo oferecer uma tecnologia capaz de servir como um marcador de células-tronco tumorais com o auxílio da bioinformática para obtenção de polipeptídios com finalidade de ativar de forma específica linfócitos T citotóxicos. O objetivo dessa inovação é gerar uma vacina peptídica terapêutica para câncer. Na Figura 4, foi exposto o número de patentes presentes na WIPO, de acordo com o país de origem. Alguns países se sobressaem quanto ao interesse das mesmas.

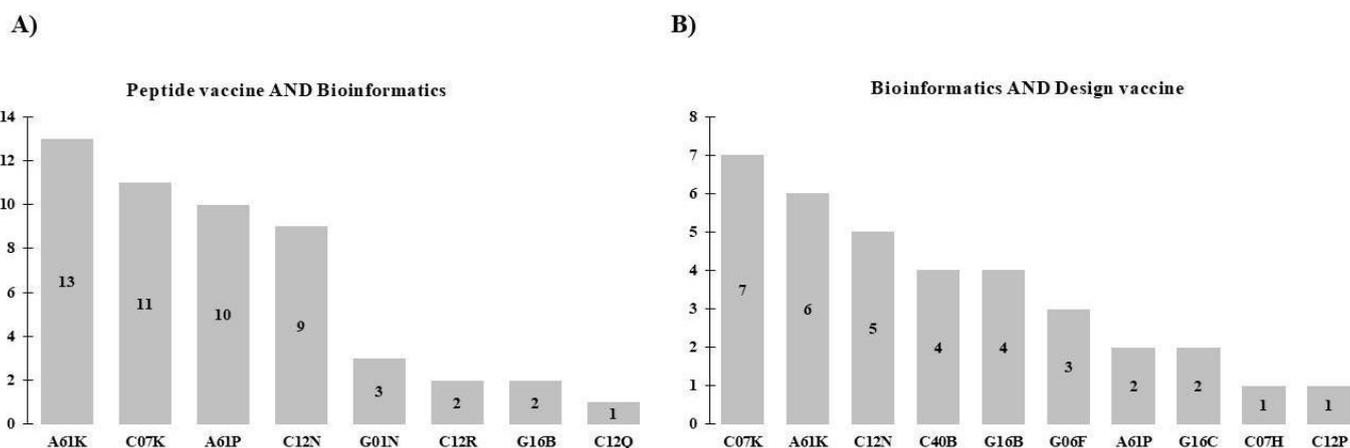
Figura 4 – Distribuição de patentes na WIPO por país utilizando os termos “*Peptide vaccine AND Bioinformatics*” e “*Bioinformatics AND Design vaccine*”, durante o período de 2010- 2022.



Fonte: Autoria própria (2022).

Ao analisar os países que mais contribuem com relação à quantidade de publicações de patentes na WIPO, é possível perceber na Figura 4 que quando se utilizou os termos “*Peptide vaccine AND Bioinformatics*”, a China (73%) apresentou o maior número de patentes depositadas, mas quando se usou os termos “*Bioinformatics AND Design vaccine*”, os EUA (40%) tiveram um maior resultado. Esses resultados encontrados exaltam o domínio das pesquisas tecnológicas, principalmente, em países considerados desenvolvidos e a participação de países, a China e os EUA e alguns presentes no continente Europeu, que se encontram em desenvolvimento pois são os responsáveis pelo maior interesse e domínio da tecnologia investigada neste estudo. A distribuição dos Códigos de Classificação Internacional (IPC) da base de patentes global – WIPO foi representada na Figura 5. Nela existe a presença de 13 códigos.

Figura 5 – Número de patentes encontradas na base de dados WIPO segundo o IPC entre os anos de 2010 a 2022.



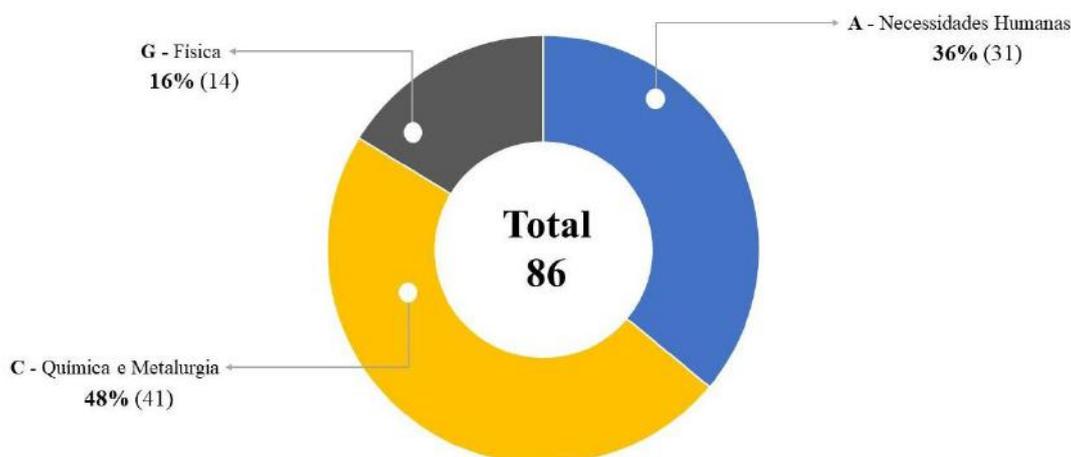
Fonte: Autoria própria (2022).

Sistemas complexos são desenvolvidos pelo processo de integração de tecnologia ao longo do tempo (Tao et al., 2019). A IPC segue um caminho colaborativo de dados, determinada pelo Acordo de Estrasburgo no século XX que prevê um sistema hierárquico de símbolos para a classificação de patentes de invenção e de modelo de utilidade, segundo as distintas áreas tecnológicas a que pertencem (Montecchi et al., 2013^a; Maxwell & Maxwell, 2022; Zaini et al., 2022). Além disso, sabe-se que a IPC é coordenada pela Organização Mundial de Propriedade Intelectual (WIPO) e utilizada por mais 100 países, por isso

se utilizou-a como estratégia de busca para categorizar as patentes analisadas manualmente neste artigo e então classificada por um código específico chamado Patent Class (PC) (Montecchi et al., 2013; Fasi, 2022).

Analisando a Figura 5, os resultados encontrados mostram os códigos de classificação que mais apareceram nos documentos de patentes selecionados. A classe A61K (Preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas), seguida da classe C07K (PEPTÍDEOS), A61P (Atividade terapêutica específica de compostos ou preparações medicinais), C12N (Microrganismos ou enzimas; Suas composições; Propagação, conservação, ou manutenção de microrganismos; Engenharia genética ou de mutações; Meio de cultura), G01N (Investigação ou análise dos materiais pela determinação de suas propriedades químicas ou físicas), C12Q (Processos de medição ou ensaio envolvendo enzimas, ácidos nucleicos ou microrganismos; Suas composições ou seus papéis de teste; Processos de preparação dessas composições; Controle responsivo a condições do meio nos processos microbiológicos ou enzimáticos), C12R (Esquema de indexação associado com subclasses c12c - c12q, referente a microrganismos), G16B (Bioinformática, ou seja, tecnologia de informação e comunicação especialmente adaptada para processamento de dados genéticos ou proteínicos em biologia molecular computacional), C40B (Química combinatória; bibliotecas químicas (bibliotecas combinatórias *in silico* de receptores nucleicos, proteínas ou peptídeos G16B 35/00; química combinatória *in silico* G16C 20/60), G06F (Processamento eletrônico de dados digitais), G16C (Química computacional; quimioinformática; ciência de materiais computacionais), C12P (Processos de fermentação ou processos que utilizem enzimas para sintetizar uma composição ou composto químico desejado ou para separar isômeros ópticos de uma mistura racêmica) e por fim o código C07H (Açúcares; seus derivados; Nucleosídeos; Nucleotídeos; Ácido nucleicos).

Figura 6 – Número de seções relacionadas aos IPC encontradas na base de dados WIPO.



Fonte: Autoria própria (2022).

Pelo IPC, observamos maior número dos documentos de patentes depositadas (Figura 5) na seção A (Necessidades Humanas), seguida da seção C (Química; Metalurgia) e G (Física), sendo relacionados aos IPC (Figura 6). Indicando assim que as subclasses do código "A61K" foi a mais utilizada, para 19 registros, seguido do código C07K, para 18 registros (Figura 5). Esses dados corroboram o aumento significativo no ramo da produção biológica, visto que a prospecção é relevante para avaliação do processo de inovação. A pesquisa e o depósito de tecnologias envolvendo vacinas peptídicas desenvolvidas a partir da bioinformática permitem maior movimentação no mercado de preparações para finalidades médicas utilizando peptídeos, além de estimular a pesquisa científica diante de suas possibilidades de uso.

Após a triagem realizada com as 25 patentes no total encontradas com os termos "*Peptide vaccine AND Bioinformatics*" e "*Bioinformatics AND Design vaccine*", aplicou-se o primeiro filtro (publicações dos últimos 11 anos) e posteriormente foram excluídas as patentes duplicadas e que não estavam concedidas, o total de patentes reduziu para seis (Figura 3).

A prospecção de patentes é fundamental para a avaliação do processo de inovação. A pesquisa e o patenteamento de tecnologias envolvendo a bioinformática no desenvolvimento de vacinas peptídicas permitem maior movimentação no mercado de anticorpos monoclonais, além de estimular a pesquisa científica diante de suas possibilidades de uso. As tecnologias incluem aquelas identificadas nas patentes depositadas pela China, CN104491857 concedida em 31.08.2018, que se refere a uma composição de antígeno para imunoterapia de doenças relacionadas ao vírus epstein-barr (EBV), incluindo carcinoma nasofaríngeo. E através da bioinformática, e com base nas características de expressão alélica da população chinesa em sítios HLA-A, B e DR, se pode realizar as seguintes etapas: análise de diferentes cepas de vírus EBV, bem como cepas existentes sequências de possíveis epítomos em três proteínas, EBNA-1, LMP1 e LMP2, e preparo do fragmento peptídico incluindo as sequências como um antígeno. O método divulgado pela invenção é fortemente direcionado no efeito de matar células tumorais.

Já a invenção CN111533791, concedida em 15.02.2022, aborda um método de preparação e aplicação da proteína de adesão de leptospira rvWFA3-2. Esta mostra um sistema de expressão procariótica de um gene codificador de proteína vWFA3-2 construído por meio de engenharia genética, e a proteína recombinante rvWFA3-2 obtida por indução e purificação que pode ser usada para o desenvolvimento de vacinas e desenvolvimento de kit de detecção de anticorpos para infecção por leptospira. A análise de bioinformática adotada verificou se a extremidade N de um produto do gene LA _ 4207 contém peptídeo sinal de uma proteína secretora, e o produto do gene LA _ 4207 contém um domínio estrutural da superfamília (34-200aa). O novo método é utilizado para preparar a proteína recombinante rvWFA3-2 *in vitro*. Esta invenção ressalta que a proteína de adesão preparada rvWFA3-2 tem um efeito de proteção no ataque de cepas patogênicas de leptospira, gerando anticorpos protetores de alto título com efeito de proteção cruzada.

Outra patente de relevância é a CN101955545, que foi concedida em 04.07.2012, a mesma divulga um gene de recombinação multialvo e uma aplicação de proteína do mesmo na prevenção e tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* (Hp), que compreende um peptídeo de fusão multialvo. A invenção integra efetivamente os alvos de antígeno das proteínas-alvo UreI e UreB de valor fixo do estômago de Hp e cria um melhor alvo de droga. O peptídeo de fusão multialvo obtido ao prever os epítomos de UreI e UreB por um método de bioinformática tem significado não apenas para a pesquisa da patogênese da Hp, mas também para a pesquisa de preparações para prevenir e tratar a Hp. A vacina de peptídeo de fusão multialvo obtida, exibe boas características de prevenção e tratamento da infecção de *Helicobacter pylori* em testes *in vitro* e testes *in vivo* de animais, e a invenção tem boas perspectivas de aplicação.

Por outro lado, a patente CN103865934, concedida em 22.02.2017, revela uma vacina gênica, ou seja, um gene do epítomo do antígeno da bungatotoxina e à aplicação do gene do epítomo do antígeno da bungatotoxina. Duas sequências representativas foram extraídas de cada uma de uma longa cadeia de alfa-BGT, cadeias A e B de beta -BGT e kappa-BGT de uma sequência de cDNA de bungatotoxina, as partes de peptídeo sinal e propeptídeo das sequências foram removidas, partes de peptídeos maduros foram coletadas, 10 sítios de antígeno foram obtidos por meio de análise por um método de bioinformática e uma sequência gênica 10 contendo os locais foram sintetizados manualmente e conectados a um vetor de expressão eucariótica pIRESneo para imunizar um animal como a vacina gênica para obter um anticorpo neutralizante anti-bungatotoxina. Assim, a sequência também foi conectada a um vetor de expressão procariótico PET-28a e então transformada para a bactéria de expressão BL21 induzindo a expressão da proteína, visto que a proteína alvo é separada para imunizar o animal como um imunógeno para obtenção do anticorpo neutralizante anti-bungatotoxina.

A patente CN108059685, concedida em 25.03.2022, divulga uma vacina peptídica contendo um peptídeo chamado Fc do tipo A do vírus da febre aftosa suína. A invenção mostra o Fc da IgG suína como um esqueleto, combinando com o status epidêmico e a demanda de prevenção e controle da febre aftosa tipo A suína, assim fazendo uma triagem com utilização de várias tecnologias de vacinologia reversa, bioinformática, bioquímica e similares, concepção de antígenos de epítomos de diferentes cepas de topotipo de febre aftosa suína tipo A e exibição de epítomos de antígeno com utilização de imunoglobulina Fc gene.

Com isso, experimentos mostram que a vacina peptídica com o Fc tipo A do vírus da febre aftosa suína tem um efeito de imunidade mais forte e pode induzir um corpo a gerar anticorpos protetores mais altos após o fortalecimento da imunização; e os animais vacinados possuem menor diferença entre os níveis de anticorpos, e os suínos vacinados foram protegidos em 100% após a infecção por vírus vivo.

Dentre os documentos de patentes selecionados, o documento US20190375798, concedido em 17.11.2020, foi o único depositado pelos Estados Unidos da América, esta divulgação se refere a descrição de casos particulares e não se destina a limitar as composições, métodos e dispositivos desta divulgação. A partir disso, mostrou composições e métodos para a geração de um anticorpo ou composição imunogênica, tal como uma vacina, por meio de focagem de epítipo por concentração de superfície de antígeno eficaz variável. Geralmente, a composição e os métodos da divulgação compreendem três etapas: um "processo de design" compreendendo uma ou mais etapas de bioinformática *in silico* para selecionar e gerar uma biblioteca de antígenos potenciais para uso na composição imunogênica; um "processo de formulação", compreendendo testes *in vitro* de antígenos potenciais, usando vários ensaios bioquímicos e combinando ainda dois ou mais antígenos para gerar uma ou mais composições imunogênicas; e uma etapa de "administração", em que a composição imunogênica é administrada a um animal hospedeiro, célula imune, sujeito ou paciente.

Entre muitos outros estudos encontrados nesta prospecção, essas patentes mostram a relevância das pesquisas relacionadas às vacinas peptídicas, principalmente com o auxílio da bioinformática pois seu uso pode abranger muito mais condições de saúde do que apenas o tratamento de patologias virais, bacterianas, cânceres e doenças inflamatórias autoimunes.

Quando se refere a busca por patentes na base do INPI (Instituto Nacional da Propriedade Industrial) nenhum resultado foi encontrado quando as palavras-chave foram utilizadas em conjunto. Sendo então realizada uma pesquisa utilizando apenas as palavras-chave “vacina” and “peptídeo” no qual apresentou 69 processos que se adequam a pesquisa. Onde após a filtragem por ano, restaram apenas 38 patentes (Figura 6).

Figura 7 – Patentes encontradas utilizando os termos “peptídeo” and “vacina” na base de patentes INPI, durante o período de 2010- 2022.



Fonte: Autoria própria (2022).

A Figura 7 mostra a tendência de publicação de patentes de 2010 a 2022 utilizando as palavras-chave “peptídeo” and “vacina” houve patentes tanto publicadas como concedidas com o uso da bioinformática para o desenvolvimento de vacinas peptídicas. Embora os resultados não mostrem um aumento no número de publicações a cada ano, se pode observar que 2015, 2016 e 2019 foram os anos que apresentaram maior número de publicações no INPI. Embora o Brasil ocupe o 13º lugar no ranking internacional de produção científica, esses valores não representam tecnologia e informação (de Almeida Borges et al., 2020). Segundo Cross et al. (2017) o impacto da pesquisa brasileira ainda está abaixo comparado com a média mundial, embora tenha crescido nos últimos anos.

Para melhor exploração e avaliação dos resultados foi criada um quadro resumo (Quadro 3) mostrando de maneira rápida, as patentes depositadas que compõem o objetivo da pesquisa. Assim, obteve-se um total de 16 depósitos de documentos de patentes na base de dados do INPI (Quadro 3) após a aplicação dos critérios de inclusão, apenas três foram concedidas, e somente duas de fato foram discutidas pois contemplam o objetivo do estudo.

Quadro 3 – Patentes que foram analisadas e discutidas na presente pesquisa utilizando os termos “peptídeo” and “vacina” na base de patentes INPI, durante o período de 2010- 2022.

Número da publicação	Depósito	Título	Código IPC	Descrição da inovação
BR 11 2014 015898 3	30/12/2011	Composições de vacina para a Síndrome Reprodutiva e Respiratória do Suíno (PRRS) compreendendo antígeno de peptídeo e uso das referidas composições para preparação de uma vacina para proteção de leitões contra infecção por PRRS	A61K 39/12	A presente invenção refere-se a uma vacina marcadora baseada em peptídeo contra Síndrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos (PRRS) e imunoenensaio ELISA para teste da presença de anticorpos anti-PRRSV.
BR 11 2013 017488 9	06/01/2012	Peptídeo dimérico e seu processo de produção, composição e método para avaliar a eficácia de uma vacina	C07K 14/005	A presente invenção refere-se aos novos peptídeos e métodos para induzir uma resposta imune em um sujeito contra um antígeno e para o tratamento, diagnóstico e prognóstico de infecções ou doenças autoimunes, incluindo infecções por HCV, HIV, CMV e Gripe.
BR 11 2014 007491 7	01/10/2012	Composição de vacina e usos de um peptídeo	A61K 38/17	A presente invenção refere-se aos peptídios antimicrobianos, isolados e purificados a partir de extratos de brânquias de tilápia (<i>Oreochromis niloticus</i>). O uso dos referidos peptídios em preparações vacinais, como adjuvante molecular, também faz parte da invenção.
BR 11 2017 002212 5	31/07/2015	Peptídeo derivado de CDCA1 e vacina contendo o mesmo	C07K 7/06	A presente invenção refere-se aos peptídeos de epítomos derivados de CDCA1 tendo a capacidade de induzir células T citotóxicas. Esses são eficazes para utilizar em vacinas contra o câncer ou em métodos para tratar ou prevenir tumores usando um ou mais peptídeos.
BR 11 2017 002193 5	31/07/2015	Peptídeo derivado de URLC10 e vacina contendo o mesmo	C07K 7/06	A presente invenção refere-se aos peptídeos de epítomos derivados de URLC10 tendo a capacidade de induzir células T citotóxicas. Esses são eficazes para utilizar em vacinas contra o câncer ou em métodos para tratar ou prevenir tumores usando um ou mais peptídeos.
BR 11 2017 002206 0	31/07/2015	Peptídeo derivado de KOC1 e vacina incluindo o mesmo	C07K 7/06	A presente invenção refere-se aos peptídeos de epítomos derivados de KOC1 tendo a capacidade de induzir células T citotóxicas. Esses são eficazes para utilizar em vacinas contra o câncer ou em métodos para tratar ou

				prevenir tumores usando um ou mais peptídeos.
BR 11 2018 076631 3	19/06/2017	Formulação de uma vacina de peptídeo	A61K 39/00	A presente invenção refere-se a uma nova composição para reconstituir peptídeos para vacinação. Esta composição é particularmente adequada para preparar vacinas farmacêuticas com base em peptídeos que compreendem ainda um adjuvante à base de óleo.
BR 10 2017 022906 8	24/10/2017	Peptídeo, vacina para controle de flebotomíneos e usos	C07K 7/08	A presente invenção refere-se ao peptídeo (SEQ ID No 1) capaz de induzir a produção de IgG anti-proteínas intestinais de flebotomíneos e vacina empregando esse peptídeo. A vacina da presente invenção é capaz de induzir a produção de anticorpos contra os antígenos intestinais dos insetos dos gêneros <i>Lutzomyia</i> e <i>Phlebotomus</i> . Além disso, a vacina da presente invenção foi capaz de reduzir drasticamente a carga parasitária por promastigotas de <i>L. chagasi</i> no intestino do inseto vetor. Pode ser usada em associação com qualquer vacina contra <i>Leishmania</i> , em cães ou em humanos, com ou sem leishmaniose visceral (LV).
BR 11 2020 020894 9	12/04/2019	Exibição de peptídeo de MHC mamífero como uma ferramenta de seleção de epítipo para projeto de vacina	G01N 33/569	A presente invenção refere-se a um método para identificar peptídeos candidatos apresentados pelo complexo principal de histocompatibilidade (MHC) para intervenções <i>in vivo</i> e/ou <i>in vitro</i> incluindo vacinação, indução de tolerância imunológica, bloqueio de TCRs e liberação de toxina mediada por MHC, para o teste de imunogenicidade e outros <i>in vitro</i> testes de reatividade de célula T.
BR 11 2020 023354 4	20/05/2019	Vacina de peptídeo reverso	A61K 39/12	A presente invenção refere-se as composições de vacina compreendendo peptídeos codificados por uma estrutura de leitura aberta (ORF) codificada por pelo menos parte do genoma de um vírus ssRNA no sentido oposto ao RNA de sentido positivo capaz de tradução e o uso de tais composições para o tratamento e prevenção de infecção viral.
BR 11 2021 001195 1	23/07/2019	Vacina, composição farmacêutica, peptídeo imunogênico isolado, composição, métodos para eliciar uma resposta imune em um sujeito, para produzir um anticorpo antiproteína NS1 de zika, para detectar uma infecção por zika vírus e para detectar células T específicas de zika vírus, e, uso de uma vacina, uma composição farmacêutica, um peptídeo imunogênico isolado ou uma composição	A61K 39/12	A presente invenção refere-se as vacinas e métodos para a prevenção e o tratamento de infecção por Zika vírus. Particularmente, a presente descrição se refere aos vetores de vacina viral e de DNA que incluem ou codificam peptídeos imunogênicos secretados de NS1, que elicitam uma resposta imune protetora e previnem a infecção por Zika vírus de um sujeito.
BR 11 2021 001664 3	01/08/2019	Peptídeo derivado de CDCA1 e vacina contendo o mesmo	C12N 15/12	A presente invenção refere-se aos peptídeos de epítipos derivados de CDCA1 tendo a capacidade de induzir células T citotóxicas. Esses são eficazes para utilizar em vacinas contra o câncer ou em métodos para tratar ou prevenir tumores usando um ou mais peptídeos.
BR 11 2021 004244 0	06/09/2019	Composições, vacina, peptídeo isolado e uso de uma composição	A61K 38/16	A presente invenção refere-se a uma composição ou vacina compreendendo pelo menos um peptídeo, ou um vetor de expressão que induz a expressão do referido pelo menos um peptídeo <i>in vivo</i> , o peptídeo consistindo em, ou compreendendo,

				antígenos derivados de HERV-K compartilhados e um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável.
BR 11 2021 010432 1	18/12/2019	Peptídeo, anticorpo, receptor de célula T, aptâmero, ácido nucleico, célula hospedeira, método <i>in vitro</i> de produção de linfócitos T ativado, linfócito T, composição farmacêutica, método de produção de um peptídeo e de produção de uma vacina anticâncer, método para matar células alvo em um paciente, utilização e kit	A61K 39/00	A presente invenção refere-se aos peptídeos, proteínas, ácidos nucleicos e células para utilização em métodos de imunoterapia. Mais especificamente, a presente invenção refere-se à imunoterapia do câncer. Refere-se também a epítopos de peptídeos obtidos de células T associadas a tumores, isoladamente ou combinados com outros peptídeos associados a tumores, que podem, por exemplo, atuar como ingredientes farmacêuticos ativos de composições vacinais que estimulam respostas imunes antitumorais ou que estimulam células T <i>ex vivo</i> , que são depois transferidas a pacientes.
BR 11 2022 004170 5	20/08/2020	Peptídeo curto, conjugado, vacina para prevenir ou tratar a aterosclerose, usos e método de prevenção ou tratamento da aterosclerose	C07K 16/18	A presente invenção refere-se aos fragmentos peptídicos imunogênicos de metaloprotease ADAMTS-7 e o uso dos mesmos na antiaterosclerose e doenças relacionadas.
BR 11 2022 003790 2	02/09/2020	Método para selecionar um peptídeo neoantigênico tumoral, peptídeos neoantigênicos tumorais, peptídeo neoantigênico tumoral isolado, população de células dendríticas autólogas, vacina ou composição imunogênica, anticorpos, método de produção de um anticorpo, receptor de células T, polinucleotídeo, vetor, célula imune, célula T, peptídeo neoantigênico e população de células imunes	A61K 39/00	A presente invenção refere-se aos peptídeos neoantigênicos codificados por transcritos de fusão de éxon de elemento transponível (TE), ácidos nucleicos, vacinas, anticorpos e células imunes que podem ser usados na terapia de câncer.

Fonte: Autoria própria (2022).

O INPI é responsável pelo depósito e publicação de patentes no território brasileiro. Assim, no Quadro 3, pode-se observar que das patentes depositadas, apenas três pedidos foram analisados e tiveram suas cartas concedidas publicadas conforme despachos do INPI e nenhuma teve origem no Brasil. Dessa forma, existem, efetivamente, somente duas patentes relacionadas a utilização da bioinformática para desenvolver vacinas peptídicas, excluindo a invenção BR 11 2014 004620 4.

Nas duas patentes apresentadas buscam tratamento para infecções por patógenos, entre elas aquelas causadas por bactérias, vírus ou fungos. Na patente BR 11 2014 015898 3, concedida em 12/04/2022 pela empresa farmacêutica United Biomedical, INC. (US), localizada nos Estados Unidos, se refere a formulações de vacina que contém mistura de peptídeos derivados de proteínas GP2, GP3, GP4 ou GP5 de Vírus da Síndrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos (PRRSV). A partir disso, a invenção mostrou que cada peptídeo contém individualmente um epítipo de neutralização/ligação de receptor de PRRSV de célula B que é individualmente ligado a um epítipo auxiliar T artificial para aumento da respectiva imunogenicidade do peptídeo; e que pode ser suplementada com uma mistura de peptídeos representando os epítopos auxiliares T derivados das proteínas GP4, GP5, M e do nucleocapsídeo de PRRSV para prover imunidade mediada por célula. Ainda assim, a presente invenção refere-se ao uso de antígeno de peptídeo para proteção de suínos contra infecção por PRRS.

Além disso, a invenção mostra ainda que a composição dessa vacina possui um antígeno de peptídeo e um veículo ou adjuvante veterinariamente aceitável, em que o antígeno de peptídeo é: uma sequência de aminoácidos do agrupamento de epítopos de células B GP5.3 representada por SEQ ID NOs: 9, 13, 14, 15, 16, 31, 32 ou 33 covalentemente ligada, com ou sem um espaçador, a um epítipo auxiliar T exógeno.

Já na invenção BR 11 2014 007491 7, concedida em 03/03/2022 pela empresa Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CU) localizada em Cuba, se refere ao campo da biotecnologia, especificamente com a obtenção de peptídeos antimicrobianos e sua utilização para o controle de agentes patogênicos. Com a aplicação de peptídeos antimicrobianos é possível controlar efetivamente as doenças produzidas por agentes patogênicos. Além disso, esses peptídeos contribuem para potencializar a resposta imunológica induzida por diversos antígenos compreendidos nas vacinas. A partir disso, está patente analisada mostra o isolamento e sequenciamento três peptídeos dos extratos protéicos de brânquias de tilápia (*Oreochromis niloticus*), estes foram denominados Oreochromicina I, Oreochromicina II e Oreochromicina III, os quais ainda não haviam sido reportados na literatura e que na invenção são denotados como SEQ ID N° 1, 2 e 3. Esses peptídeos possuem efeito antimicrobiano contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, vírus e fungos. Além de serem obtidos por isolamento a partir de sua fonte natural, os peptídeos da invenção podem ser obtidos por síntese química ou por via do ácido desoxirribonucleico (DNA) recombinante.

Diferente da WIPO, a base de patentes brasileira não teve um foco maior em relação às vacinas no ramo da imunologia, possuindo poucos depósitos concedidos, entretanto, na WIPO mostrou-se um número bem mais elevado em relação às vacinas peptídicas feitas com o intuito de combater os vírus, sendo a grande maioria vacinas terapêuticas. A falta de patentes sobre vacinas para Covid-19, pode ser justificada pelo tempo necessário para esses trabalhos serem aprovados no Brasil, podendo levar muitos anos.

4. Conclusão

A partir do estudo realizado por meio dos artigos e patentes depositadas nas bases selecionadas, foi possível chegar a uma conclusão de que, tanto o desenho vacinal, quanto as vacinas peptídicas, ambas desenvolvidas com o auxílio da bioinformática, tem muito espaço para crescer. Os artigos científicos apresentaram um grande crescimento devido a pandemia do novo coronavírus realçando a necessidade de novas tecnologias no combate aos microrganismos infecciosos. Enquanto a pesquisa tecnológica por meio do conhecimento disponibilizado em publicações científicas e tecnológicas pode contribuir amplamente para a tomada de decisão das empresas, pois as patentes encontradas ainda não apresentaram muitas soluções para essa problemática, mostrando que há um espaço a ser preenchido para solucionar esse e futuros problemas.

De acordo com os resultados encontrados, os avanços para o desenvolvimento de vacinas peptídicas têm gerado intenso interesse nos últimos anos, principalmente durante e depois da pandemia da COVID-19. Esse tipo de vacina torna-se uma arma essencial no tratamento ou prevenção de doenças importantes, como câncer e doenças autoimunes, e a tendência de avanço no número de patentes e artigos científicos relacionados contribui para tornar essas terapias disponíveis para o maior número de pessoas. Com base no número de publicações registradas, espera-se os pesquisadores busquem produzir mais vacinas peptídicas, possibilitando aprovações para os próximos anos, gerando assim um fluxo contínuo de novos produtos principalmente brasileiros.

Nesse sentido, acredita-se que a chegada dessas vacinas pode contribuir para a prevenção e tratamento de doenças, a partir do uso de terapia baseada em peptídeos. Além disso, juntamente com a contribuição promovida pela pesquisa científica relatada em artigos, o acesso a novas tendências de vacinas, bem como as possibilidades de uso, auxilia a ampliar o leque de opções para o uso de epítopos em diversas terapêuticas de patologias. Além de que novos estudos serão realizados, visto que é uma temática de significativa abrangência com perspectivas futuras promissoras no auxílio ao combate de patógenos proporcionando grandes avanços.

Portanto, a temática carece atualizações constantes, tendo em vista a necessidade de processo de novas vacinas imunogênicas e antigênicas frente ao crescimento de patologias já mencionadas no estudo. Cabe ressaltar ainda, que o quantitativo de invenções depositadas no Brasil é baixo, e o índice de investimentos de propriedade tecnológica relacionado a

esse estudo mostra-se carente neste país, contudo, há perspectivas de que este estudo possa dar subsídios para formulações de vacinas peptídicas com o auxílio da bioinformática.

Referências

- Abdelmageed, M. I., Abdelmoneim, A. H., Mustafa, M. I., Elfadol, N. M., Murshed, N. S., Shantier, S. W., & Makhawi, A. M. (2020a). Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the e Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2683286>
- Abdelmageed, M. I., Abdelmoneim, A. H., Mustafa, M. I., Elfadol, N. M., Murshed, N. S., Shantier, S. W., & Makhawi, A. M. (2020b). Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the e Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/2683286>
- Bulley, A., & Irish, M. (2018). The functions of prospection - Variations in health and disease. *Frontiers in Psychology*, 9(NOV), 2328. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2018.02328/BIBTEX>
- de Almeida Borges, P., de Araújo, L. P., Lima, L. A., Ghesti, G. F., & Souza Carmo, T. (2020). The triple helix model and intellectual property: The case of the University of Brasilia. *World Patent Information*, 60, 101945. <https://doi.org/10.1016/J.WPI.2019.101945>
- Dey, S., De, A., & Nandy, A. (2016). Rational design of peptide vaccines against multiple types of human papillomavirus. *Cancer Informatics*, 15, 1–16. https://doi.org/10.4137/CIN.S39071/ASSET/IMAGES/LARGE/10.4137_CIN.S39071-FIG2.JPEG
- Cross, D., Thomson, S., & Sinclair, Alexandra. (2017). *Research in Brazil A report for CAPES by Clarivate Analytics*.
- Droppa-Almeida, D., Franceschi, E., & Padilha, F. F. (2018). Immune-informatic analysis and design of peptide vaccine from multi-epitopes against *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Bioinformatics and Biology Insights*, 12. https://doi.org/10.1177/1177932218755337/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1177932218755337-FIG2.JPEG
- Ejigu, G. F., & Jung, J. (2020). Review on the Computational Genome Annotation of Sequences Obtained by Next-Generation Sequencing. *Biology*, 9(9), 1–27. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY9090295>
- Fasi, M. A. (2022). An Overview on patenting trends and technology commercialization practices in the university Technology Transfer Offices in USA and China. *World Patent Information*, 68, 102097. <https://doi.org/10.1016/J.WPI.2022.102097>
- Fonseca, E. M. da, Shadlen, K. C., & Bastos, F. I. (2021). The politics of COVID-19 vaccination in middle-income countries: Lessons from Brazil. *Social Science & Medicine*, 281, 114093. <https://doi.org/10.1016/J.SOCSCIMED.2021.114093>
- Kalita, P., Padhi, A. K., Zhang, K. Y. J., & Tripathi, T. (2020). Design of a peptide-based subunit vaccine against novel coronavirus SARS-CoV-2. *Microbial Pathogenesis*, 145, 104236. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2020.104236>
- Lima, C. C., Benjamim, S. C. C., & Santos, R. F. S. dos. (2017). Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. *CuidArte, Enferm*, 105–113. http://www.webfipa.net/facfipa/ner/sumarios/cuidarte/2017v1/15%20Artigo_Mecanismo%20resist%C3%Aancia%20bacteriana%20a%20antibi%C3%B3ticos_27-07-17.pdf
- Lohia, N., & Baranwal, M. (2020). An immunoinformatics approach in design of synthetic peptide vaccine against influenza virus. *Methods in Molecular Biology*, 2131, 229–243. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0389-5_11/COVER
- Maxwell, I. A., & Maxwell, N. J. L. (2022). A review of Chinese-owned Australian patents. *World Patent Information*, 71, 102151. <https://doi.org/10.1016/J.WPI.2022.102151>
- Montecchi, T., Russo, D., & Liu, Y. (2013a). Searching in Cooperative Patent Classification: Comparison between keyword and concept-based search. *Advanced Engineering Informatics*, 27(3), 335–345. <https://doi.org/10.1016/J.AEI.2013.02.002>
- Montecchi, T., Russo, D., & Liu, Y. (2013b). Searching in Cooperative Patent Classification: Comparison between keyword and concept-based search. *Advanced Engineering Informatics*, 27(3), 335–345. <https://doi.org/10.1016/J.AEI.2013.02.002>
- Mustafa, M. I., Shantier, S. W., Abdelmageed, M. I., & Makhawi, A. M. (2021). Epitope-based peptide vaccine against Bombali Ebolavirus viral protein 40: An immunoinformatics combined with molecular docking studies. *Informatics in Medicine Unlocked*, 25, 100694. <https://doi.org/10.1016/J.IMU.2021.100694>
- Pereira, R., Oliveira, J., & Sousa, M. (2020). Bioinformatics and Computational Tools for Next-Generation Sequencing Analysis in Clinical Genetics. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol. 9, Page 132, 9(1), 132. <https://doi.org/10.3390/JCM9010132>
- Ray, M., Sable, M. N., Sarkar, S., & Hallur, V. (2021). Essential interpretations of bioinformatics in COVID-19 pandemic. *Meta Gene*, 27, 100844. <https://doi.org/10.1016/J.MGENE.2020.100844>
- Rother, E. T. (2007). Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. *Acta Paul Enferm ; Vol. 20*. <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>
- Safavi, A., Kefayat, A., Abiri, A., Mahdevar, E., Behnia, A. H., & Ghahremani, F. (2019). In silico analysis of transmembrane protein 31 (TMEM31) antigen to design novel multiepitope peptide and DNA cancer vaccines against melanoma. *Molecular Immunology*, 112, 93–102. <https://doi.org/10.1016/J.MOLIMM.2019.04.030>

- Sánchez-Burgos, G. G., Montalvo-Marin, N. M., Díaz-Rosado, E. R., & Pérez-Rueda, E. (2021). In silico identification of chikungunya virus b-and t-cell epitopes with high antigenic potential for vaccine development. *Viruses*, *13*(12), 2360. <https://doi.org/10.3390/V13122360/S1>
- Sardar, R., Satish, D., Birla, S., & Gupta, D. (2020). Integrative analyses of SARS-CoV-2 genomes from different geographical locations reveal unique features potentially consequential to host-virus interaction, pathogenesis and clues for novel therapies. *Heliyon*, *6*(9), e04658. <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2020.E04658>
- Shahid, F., Ashfaq, U. A., Javaid, A., & Khalid, H. (2020). Immunoinformatics guided rational design of a next generation multi epitope based peptide (MEBP) vaccine by exploring Zika virus proteome. *Infection, Genetics and Evolution*, *80*, 104199. <https://doi.org/10.1016/J.MEEGID.2020.104199>
- Sharma, A., Virmani, T., Pathak, V., Sharma, A., Pathak, K., Kumar, G., & Pathak, D. (2022). Artificial Intelligence-Based Data-Driven Strategy to Accelerate Research, Development, and Clinical Trials of COVID Vaccine. *BioMed Research International*, *2022*. <https://doi.org/10.1155/2022/7205241>
- Soudry, D., Hoffer, E., Nacson, M. S., & Srebro, N. (2018). The Implicit Bias of Gradient Descent on Separable Data. *Journal of Machine Learning Research*, *19*, 1–57. <http://jmlr.org/papers/v19/18-188.html>
- Tao, F., Qi, Q., Wang, L., & Nee, A. Y. C. (2019). Digital Twins and Cyber-Physical Systems toward Smart Manufacturing and Industry 4.0: Correlation and Comparison. *Engineering*, *5*(4), 653–661. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2019.01.014>
- Torrìsi, M., Pollastri, G., & Le, Q. (2020). Deep learning methods in protein structure prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *18*, 1301–1310. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2019.12.011>
- Wenham, C., Smith, J., & Morgan, R. (2020). COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *The Lancet*, *395*(10227), 846–848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- Wu, Q., Zaid, M., Xuan, Z., Wang, C., Gu, H., Shi, M., Zhu, J., Hu, Y., & Liu, J. (2021). Changes in epidemiological features of vaccine preventable infectious diseases among three eras of national vaccination strategies from 1953 to 2018 in Shanghai, China. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, *7*, 100092. <https://doi.org/10.1016/J.LANWPC.2021.100092>
- Wu, R., Wang, H., Lv, X., Shen, X., & Ye, G. (2020). Rapid action of mechanism investigation of Yixin Ningshen tablet in treating depression by combinatorial use of systems biology and bioinformatics tools. *Journal of Ethnopharmacology*, *257*, 112827. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2020.112827>
- Yazdani, Z., Rafiei, A., Yazdani, M., & Valadan, R. (2020). Design an Efficient Multi-Epitope Peptide Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2: An in silico Analysis. *Infection and Drug Resistance*, *13*, 3007. <https://doi.org/10.2147/IDR.S264573>
- Zaini, W. M. F., Lai, D. T. C., & Lim, R. C. (2022). Identifying patent classification codes associated with specific search keywords using machine learning. *World Patent Information*, *71*, 102153. <https://doi.org/10.1016/J.WPI.2022.102153>
- Zerihun, M. B., Pucci, F., Peter, E. K., & Schug, A. (2020). pydca v1.0: a comprehensive software for direct coupling analysis of RNA and protein sequences. *Bioinformatics*, *36*(7), 2264–2265. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTZ892>
- Zhang, D., Yang, Y., Li, M., Lu, Y., Liu, Y., Jiang, J., Liu, R., Liu, J., Huang, X., Li, G., & Qu, J. (2022). Ecological Barrier Deterioration Driven by Human Activities Poses Fatal Threats to Public Health due to Emerging Infectious Diseases. *Engineering*, *10*, 155–166. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2020.11.002>
- Zhang, X. M., Liang, L., Liu, L., & Tang, M. J. (2021). Graph Neural Networks and Their Current Applications in Bioinformatics. *Frontiers in Genetics*, *12*. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.690049>