

# Tecnologias Imunológicas no Desenvolvimento de Vacinas Contra Leishmaniose Humana (LH): uma prospecção científica e tecnológica

*Immunological Technologies in the Development of Vaccines Against Human Leishmaniasis: a scientific and technological prospection*

Fábio Feitosa Silva Junior<sup>1</sup>

Ananda Lins Leite de Sousa<sup>2</sup>

Livia Maria Amorim Costa Gaspar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Tiradentes, Aracajú, SE, Brasil

## Resumo

A leishmaniose manifesta-se em três formas: Leishmaniose Cutânea (LC), Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Mucocutânea (LMC). Essa doença afeta mais de um milhão de pessoas anualmente, com populações em áreas endêmicas ultrapassando um bilhão de indivíduos, e apresenta uma fase clínica grave e atualmente não dispõe de uma medida profilática eficaz, como as vacinas. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma prospecção científica e tecnológica das patentes relacionadas às vacinas candidatas para a imunização global. Foram utilizados os descritores “*Leishmaniasis*”, “*Vaccines*”, “*Leishmaniasis Vaccines*” e “*Development Vaccine*”. A prospecção identificou resultados promissores, embora majoritariamente em fase *in silico* e *in vivo* em camundongos. Conclui-se que, com a contínua recuperação econômica pós-pandemia, os avanços tecnológicos e as novas ferramentas conduzidas por inteligência artificial, espera-se um progresso significativo nesses estudos, com potencial evolução para a fase de testes em humanos.

Palavras-chave: *Leishmania*; Doença negligenciada; Prospecção.

## Abstract

Leishmaniasis manifests in three forms: Cutaneous Leishmaniasis (CL), Visceral Leishmaniasis (VL), and Mucocutaneous Leishmaniasis (MCL), affecting over one million people annually, with populations in endemic areas exceeding one billion individuals. This disease has a severe clinical phase and currently lacks an effective prophylactic measure, such as vaccines. This study aimed to conduct a scientific and technological prospecting of patents related to candidate vaccines for global immunization. The descriptors “*Leishmaniasis*”, “*Vaccines*”, “*Leishmaniasis Vaccines*”, and “*Development Vaccine*” were used. The prospecting identified promising results, although predominantly in the *in silico* and *in vivo* phases in mice. It is concluded that, with the ongoing post-pandemic economic recovery, technological advances, and new tools driven by artificial intelligence, significant progress in these studies is expected, with potential evolution to the human testing phase.

Keywords: *Leishmania*; Neglected disease; Prospecting.

Áreas Tecnológicas: Prospecções Tecnológicas de Assuntos Específicos. Propriedade Intelectual, Inovação e Desenvolvimento. IN-TREE – Ecologia, Evolução, Biodiversidade, Conservação Ambiental.



# 1 Introdução

Leishmaniose é um grupo de doenças causadas pelo protozoário do gênero *Leishmania* (Ross, 1903), com mais de 20 espécies. Divide-se em três principais formas: Leishmaniose Cutânea (LC), Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Mucocutânea (LMC), sendo a mais comum, a mais grave e a mais incapacitante, respectivamente. Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas vivam em áreas endêmicas, tornando-as vulneráveis à infecção, especialmente grupos economicamente desfavorecidos (OMS, 2023).

Os protozoários são transmitidos durante o repasto sanguíneo das fêmeas de flebotomíneos dos gêneros *Phlebotomus* (Barretto; Coutinho, 1941) e *Lutzomyia* (Lutz; Neiva, 1912) quando estão infectados. Durante esse repasto, o vetor libera as formas promastigotas metacíclicas presentes em suas glândulas salivares, junto a antígenos salivares que induzem vasodilatação e respostas inflamatórias, contribuindo para a disseminação sistêmica desse protozoário. Uma das principais respostas é mediada pelo gp63, que realiza a ligação do complemento e, conseqüentemente, a lise do parasita (Kiplagat *et al.*, 2023; Bourdeau; Rowton; Petersen, 2020).

A manutenção do ciclo da leishmaniose é mediada por reservatórios da doença, como os cães, que, quando infectados, podem desenvolver a doença ou permanecer assintomáticos, contribuindo para a disseminação acidental do parasita. O parasita é mantido em seu organismo e, na presença de flebotomíneos, servem como fonte de infecção para outros hospedeiros, incluindo os seres humanos. Além dos cães domésticos, outros animais, como roedores, lebres, marsupiais, cães selvagens, morcegos, primatas e diversos outros mamíferos, também podem atuar como reservatórios da *Leishmania* spp. (Medkour *et al.*, 2019).

Alguns fatores de risco estão associados a uma maior predisposição de infecções por leishmaniose. O processo de expansão urbana, frequentemente decorrente do desmatamento, aumenta a suscetibilidade dos hospedeiros ao contato com o vetor infectado. Essas áreas geralmente apresentam menor acesso ao saneamento básico, afetando as populações economicamente desfavorecidas. Trabalhos com exposição ao ar livre, como a agricultura, aumentam a vulnerabilidade dos hospedeiros à presença do vetor infectado. A variação climática, com o vetor sendo mais abundante em períodos sazonais mais quentes e adaptando-se a variações climáticas e bióticas, como a competição com outros insetos, facilitando a disseminação da doença. Além disso, a desnutrição é um fator de risco, contribuindo com maior gravidade clínica (Oryan; Akbari, 2016; Alvar *et al.*, 2012; Lozano-Sardaneta *et al.*, 2024).

Dada a complexidade clínica e a gravidade da infecção por leishmaniose, torna-se necessário o desenvolvimento de uma vacina capaz de reduzir o risco de contágio em populações vulneráveis. Segundo a Organização Mundial da Saúde (ONU, 2023), estima-se que mais de um milhão de novos casos de leishmaniose humana ocorram anualmente. Até o momento, não existe nenhuma vacina aprovada para uso em humanos, apenas vacinas caninas. Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma investigação prospectiva sobre as tecnologias imunológicas e suas aplicabilidades no desenvolvimento de vacinas contra a leishmaniose humana.

## 2 Metodologia

Para a realização do trabalho, foi necessário elaborar prospecções científicas e tecnológicas. Os resultados foram selecionados e analisados para inclusão. Os tópicos a seguir descrevem esses processos.

### 2.1 Prospecção Científica

No desenvolvimento da prospecção científica, foram utilizadas ferramentas de buscas nas bases de dados: Nature, The National Library of Medicine (Medline/PubMed), Science Direct e Scientific Electronic Library Online (SciELO), com a finalidade de selecionar documentos congruentes para a prospecção em questão, a partir da pesquisa e da análise acerca da temática relacionada à aplicabilidade de tecnologias imunológicas no desenvolvimento de vacinas contra a Leishmaniose Humana. Para tanto, foi empregada uma filtragem de artigos publicados nos últimos cinco anos, no idioma inglês e português e, conseqüentemente, as exclusões dos artigos foram realizadas por meio de artigos repetidos, artigos que não abordavam o tema central (leishmaniose) ou qualquer tipo de artigo que tratava a leishmaniose como um exemplo.

Os aplicativos Microsoft Excel, Microsoft Word e o site Canva foram fundamentais na construção dos quadros, gráficos, cálculos de tendência e fluxogramas, conforme apresentado.

#### 2.1.1 Excel

Foram utilizados quadros de dados obtidos nas pesquisas científicas e tecnológicas, além de gráficos com análise de tendência. Essa análise avaliou o comportamento do indicador ao longo de um período selecionado do trabalho, permitindo prever o andamento do dado durante o tempo. A técnica de regressão linear foi aplicada para identificar tendências e realizar previsões baseadas nos dados históricos.

#### 2.1.2 Word

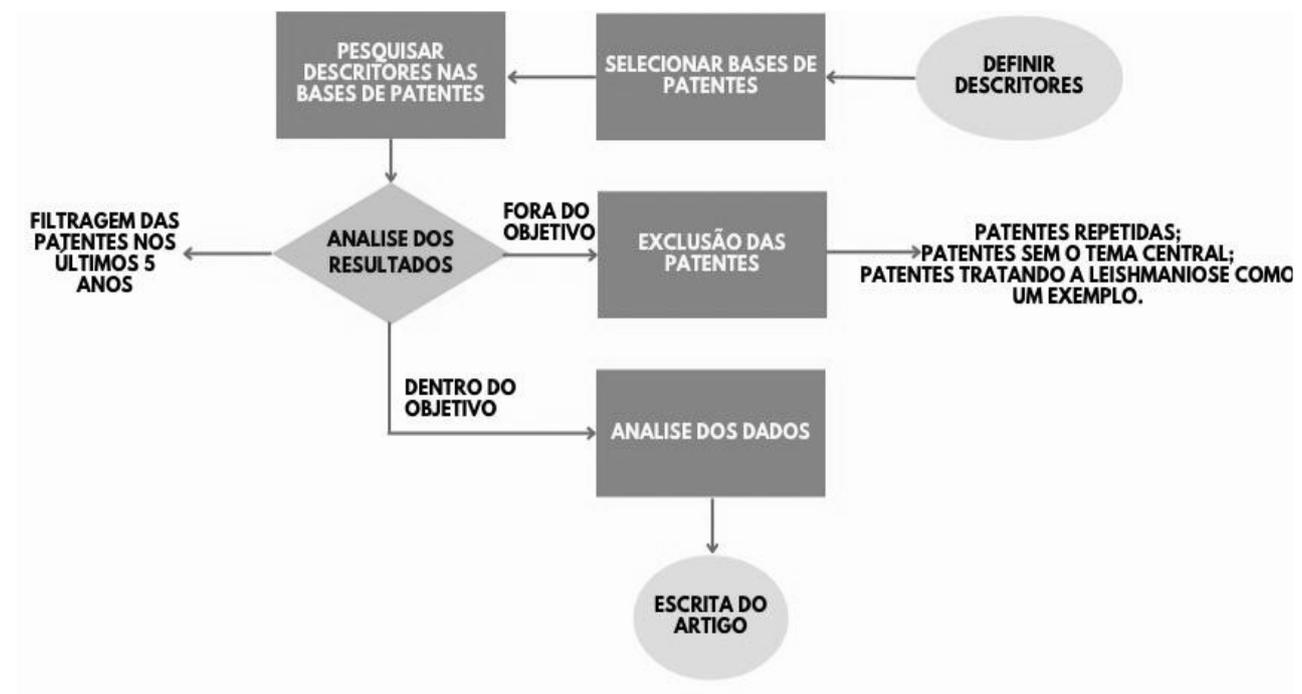
As análises foram organizadas e apresentadas de forma clara e estruturada, facilitando a compreensão e a interpretação dos resultados.

#### 2.1.3 Canva

Para a criação do fluxograma, utilizou-se a plataforma de *design* Canva, que permitiu uma visualização intuitiva e profissional do processo.

Os artigos foram selecionados com base nos descritores “*Leishmaniasis*”, “*Vaccines*”, “*Leishmaniasis Vaccines*”, “*Development Vaccine*”, utilizando como base os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH).

**Figura 1** – Fluxograma da metodologia ilustrando como as pesquisas científicas foram realizadas e selecionadas



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

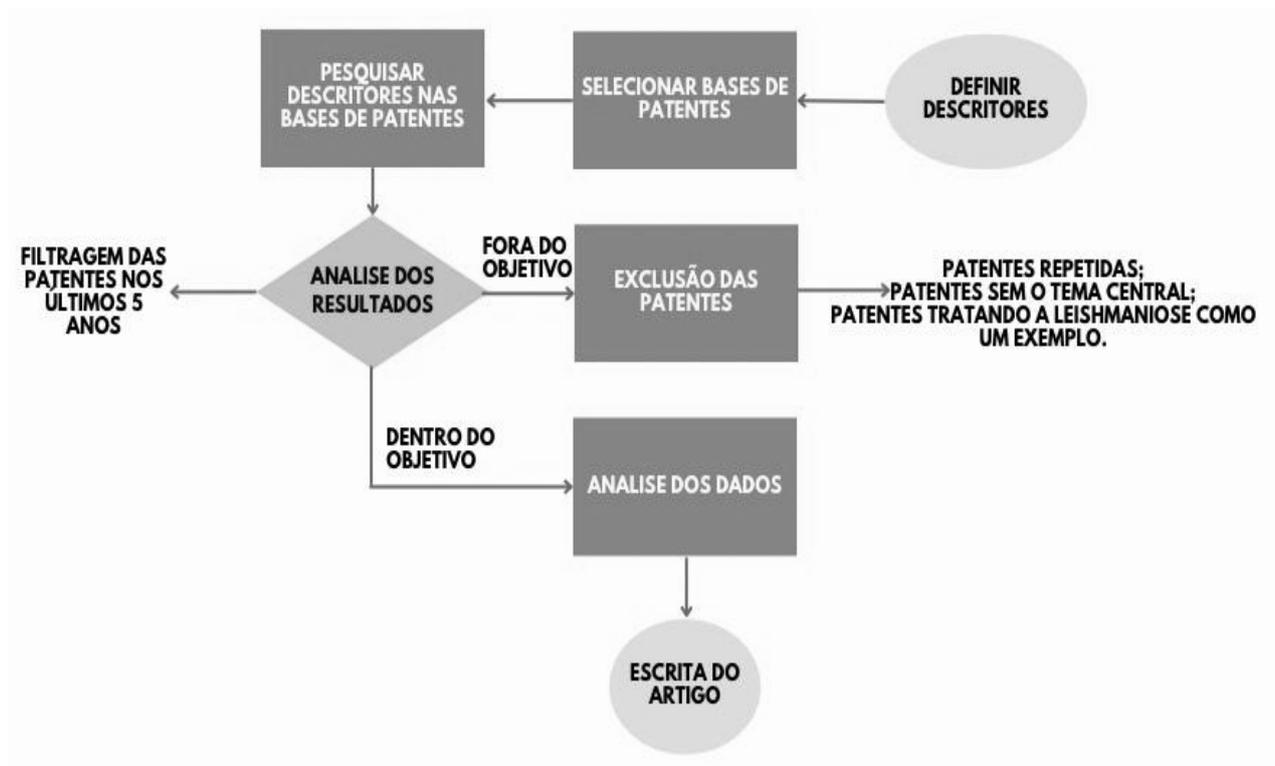
## 2.2 Prospecção Tecnológica

Posteriormente, os resultados obtidos da prospecção científica foram utilizados para conduzir uma prospecção tecnológica com o intuito de analisar patentes existentes sobre o desenvolvimento de vacinas contra a Leishmaniose Humana e as técnicas imunológicas aplicadas. Para essa finalidade, foram utilizados os depositórios PatentScope, presentes na Organização Mundial da Propriedade Intelectual (OMPI) e no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Os descritores “*Leishmaniasis*”, “*Vaccines*”, “*Leishmaniasis Vaccines*”, “*Development Vaccine*” foram utilizados em inglês no PatentScope e em português para as buscas no INPI, sendo assim, foram selecionados no título, em qualquer campo e na primeira página.

Ambos os métodos de exclusão na prospecção científica foram utilizados também na prospecção tecnológica. Por meio dos aplicativos Microsoft Excel e Microsoft Word, foram elaborados os quadros e gráficos, e, para a criação do fluxograma, foi utilizada a plataforma de *design* Canva.

**Figura 2** – Fluxograma da metodologia ilustrando como as pesquisas tecnológicas foram realizadas e selecionadas



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

### 3 Resultados e Discussão

Os resultados da prospecção científica e tecnológica nas bases de dados nacionais e internacionais de publicação de artigos e depósito de patentes apresentaram estudos desenvolvidos com base nas palavras-chave selecionadas, os quais são descritos e discutidos a seguir.

#### 3.1 Prospecção Científica

Diante das buscas nas bases de dados Nature, The National Library of Medicine (Medline/ PubMed), Science Direct e Scientific Electronic Library Online (SciELO), foram obtidos diversos artigos para os descritores utilizados.

**Quadro 1** – Resultados obtidos a partir da busca pelos descritores nas bases de dados científicas

DESCRITOR	NATURE	PUBMED	SCIENCE DIRECT	SCIELO	TOTAL
<i>Leishmaniasis</i>	332	5.979	1.486	443	8.240
<i>Vaccines</i>	11.217	149.154	30.638	1.217	192.226
<i>Leishmaniasis vaccines</i>	75	392	179	5	651
<i>Development vaccine</i>	9.882	29.220	6.888	233	46.223

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2024)

Cerca de 66,12% (184.745) dos artigos publicados são relacionados aos descritores no PubMed, base desenvolvida pelos Estados Unidos; no Science Direct, base de dados da Holanda; e no Nature (Quadro 1), que tem periódicos relacionados a ciências multidisciplinares. As bases de dados citadas são *on-line* e algumas oferecem acesso gratuito.

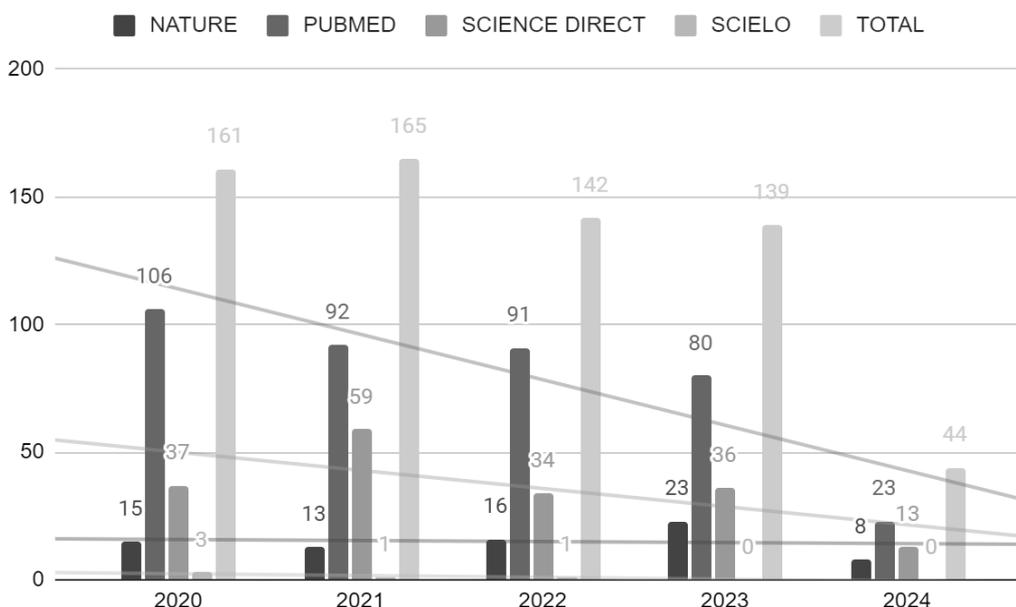
Em relação aos descritores “*Leishmaniasis*”, apenas duas bases de dados apresentaram resultados significativos, o PubMed com 5.979 artigos publicados para *Leishmaniasis* e o Science Direct com 1.486 artigos publicados para *Leishmaniasis*.

É evidente que o descritor “*Vaccines*” obteve um maior número de artigos desenvolvidos no PubMed, Science Direct e Nature, já que sabe-se que a criação de vacinas para outros tópicos é mais idealizada do que para o desenvolvimento de vacinas relacionadas à Leishmaniose Humana. Os artigos publicados nessas bases de dados são provenientes de países ou áreas não endêmicas para a doença, o que sugere regiões com maior investimento no desenvolvimento de tecnologias para a saúde.

Já em relação à base de dados SciELO, de origem brasileira, sobre os descritores “*Leishmaniasis*” e “*Vaccines*”, identificou-se que essa base de dados contém uma quantidade inferior de artigos publicados em comparação às outras bases. Isso ocorre devido ao baixo investimento de recursos quando comparado aos outros países e ao incentivo de publicação internacional, pois as bases de dados estrangeiras possuem maior visibilidade, estimulando os pesquisadores nas suas escolhas.

Em contrapartida, os descritores “*Leishmaniasis vaccines*” e “*Development vaccine*” apresentaram quantidades de artigos publicados inferiores ao descritor “*Vaccines*” nas bases de dados mencionadas anteriormente. Isso se deve à abrangência do descritor “*Vaccines*”, uma vez que vacinas estão sendo desenvolvidas em todo o mundo na tentativa de imunizar a população contra diferentes agentes patogênicos. Do total de artigos encontrados nesse descritor, cerca de 33,8% (192.226 artigos) abordam o desenvolvimento e a análise de vacinas para Leishmaniose humana.

**Figura 3** – Quantidade de artigos publicados por ano e por base de dados com linha de tendência demonstrando decréscimo no número de artigos publicados por ano

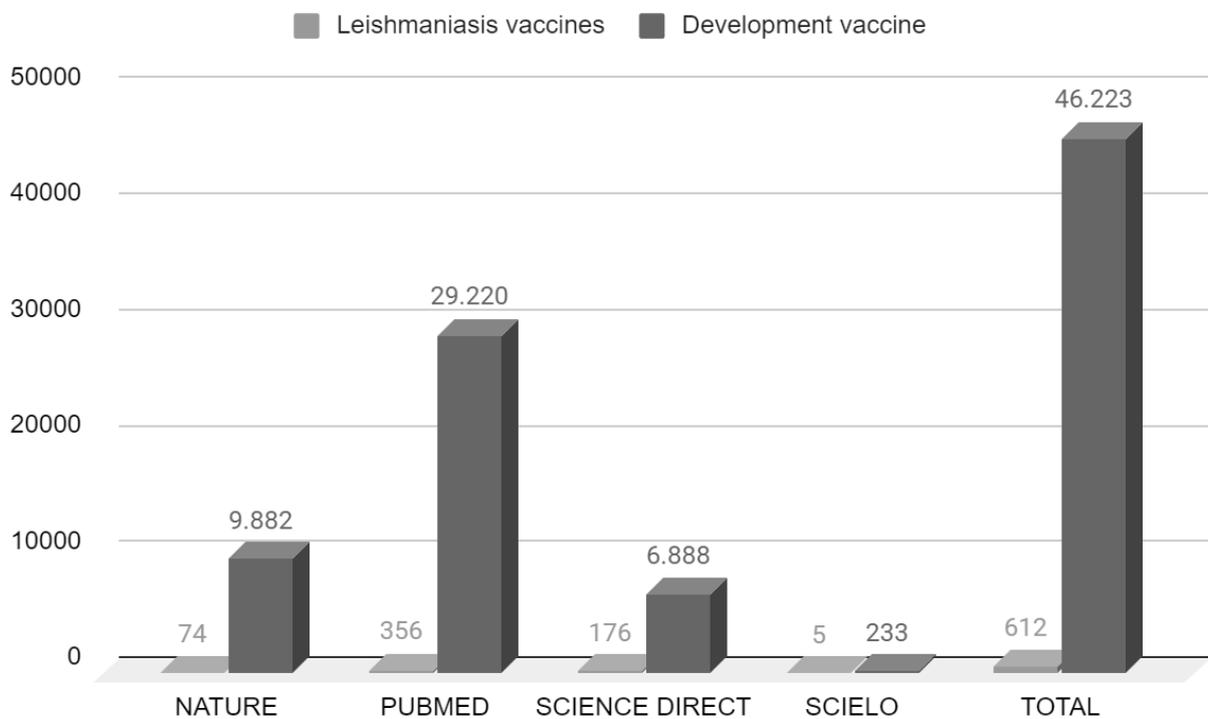


Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Durante os anos considerados para a análise dos artigos, observou-se que a maior quantidade total de artigos publicados ocorreu em 2021, representando 25,3% do total. Ao analisar a linha de tendência, verificou-se um decréscimo ano após ano em todas as bases de dados no que diz respeito ao descritor “*Leishmaniasis vaccines*” de 2020 a 2024. É notável que a base de dados brasileira não registrou publicações nos anos de 2023 e 2024, enquanto o PubMed manteve-se estável por três anos consecutivos (2021, 2022, 2023) em termos de quantidade de publicações. O ScienceDirect, por sua vez, apresentou um pico em 2021, que logo se estabilizou para a média constante, mas, ao final, mostrou uma queda em 2024, seguindo a tendência das demais bases de dados.

Essa tendência decrescente sofreu um grande impacto durante a pandemia, com a redução significativa nos investimentos em pesquisa em diversos países, pois os recursos financeiros foram direcionados para o desenvolvimento de vacinas e de medicamentos para conter a Covid-19. Dessa forma, esse setor ainda está em processo de recuperação. Além disso, muitos pesquisadores foram afetados pelo confinamento, tendo que se isolar socialmente e interromper seus experimentos. Nos Estados Unidos e na Europa, foi avaliado que o tempo de produtividade pré-pandemia era de 30 horas semanais. Durante o período pandêmico, os pesquisadores dedicavam em média 15 horas ao trabalho, enquanto em outras regiões, como a América Latina, esse tempo era de aproximadamente 11 horas dedicadas à pesquisa (Gil *et al.*, 2023).

**Figura 4** – Comparação da quantidade de artigos publicados relacionados ao desenvolvimento de vacinas no geral com a quantidade de artigos relacionados ao desenvolvimento de vacinas para Leishmaniose, por meio das bases de dados escolhidas



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

A base de dados SciELO, desenvolvida no Brasil, especificamente no estado de São Paulo, contém cinco artigos publicados em relação ao descritor “*Leishmaniasis vaccines*” e 233 artigos publicados referentes ao descritor “*Development vaccine*”. Essa base de dados é a que contém o menor número de artigos publicados sobre esse tema entre as mencionadas (Figura 3). Os artigos avaliados exploram estudos estrangeiros sobre vacinas para doenças negligenciadas que, por sua vez, estavam duplicados (Luna; Campos, 2020). Também foram analisados dois artigos que abordam medicamentos para o tratamento da Leishmaniose (Dantas; Santos; Junior, 2021) e quimioterapia para Leishmaniose e Chagas (Santi; Murta, 2022).

Apenas um artigo atendeu ao objetivo deste trabalho: o de Germanó *et al.* (2020). Esses autores desenvolveram antígenos capazes de induzir resposta imune, resultando no aumento de IgG2a, IFN- $\gamma$  e IL-10 contra a Leishmaniose Cutânea causada por *Leishmania amazonensis*. Dessa forma, a necessidade de incentivo às publicações nacionais é enfatizada, já que o Brasil possui diversas áreas, rurais e urbanas, com altas variações climáticas, urbanização crescente, fatores socioeconômicos desafiadores e problemas de saneamento básico, sendo considerado um dos países mais endêmicos para o vetor da Leishmaniose (Benchimol *et al.*, 2019).

Alguns estudos estrangeiros, como o de Basmenj *et al.* (2023), analisaram as vacinas multiepítotos baseadas em células T, Leish-App e Leish-Rpf, que demonstraram resultados promissores nos estudos *in silico*. Essas vacinas possuem epítotos indutores de IFN- $\gamma$ , como o gp46 presente na maioria dos parasitas, como *Leishmania major*, além das proteínas CatL, CatB, H2A, grp78 e STI-1. Essas vacinas atuam na ativação do sistema imune tanto inato quanto adaptativo, auxiliando na identificação do parasita por meio de ligantes como “AAY”, “GPGPG” e “EAAAK”, que, após ligação, geram uma resposta inflamatória e a consequente eliminação do parasita.

Com relação à base de artigos do PubMed, foram selecionados 356 artigos com a palavra-chave “*Leishmaniasis vaccines*”, os quais apresentaram resultados significativos no desenvolvimento e na análise da resposta imune *in vivo* das vacinas. Essas vacinas foram desenvolvidas para estimular a resposta imunológica mediada por células T, incluindo fatores como IFN- $\gamma$ , CD4+ (Yadav *et al.*, 2020) e gp63. Também foram estudadas vacinas de DNA, obtidas a partir da combinação do gene A2-CPACPB-CTE (Taslimi *et al.*, 2020), e vacinas para proteção imune em cães (Velez; Gállego, 2020), com o intuito de evitar a infecção do reservatório e a transmissão para humanos. Além disso, foram realizados estudos sobre nanopartículas (Askarizadeh; Badiee; Khamesipour, 2020; Kammona; Tsanaktsidou, 2021) para prevenção e combate da Leishmaniose Humana.

A exemplo, um estudo realizado por Zhang *et al.* (2021), no qual eles analisaram vacinas baseadas nos epítotos gp63, KMP-11 e amastina, demonstrou reduções significativas na carga parasitária nos grupos em que foram aplicados: gp63 com 89%, KMP-11 com 86% e amastina com 79%, em comparação com o grupo controle. O principal mecanismo de resposta foi a ativação da resposta Th1, resultando na formação de granulomas mediada pelo TNF- $\alpha$ , que, por sua vez, promoveu o recrutamento de leucócitos e causou citotoxicidade para controlar o crescimento desses parasitas.

Apesar de as diversas pesquisas serem bem elaboradas, alguns outros fatores são necessários para validar as vacinas, como a segurança, a ausência de reações alérgicas e os testes em humanos.

Algumas das vacinas avaliadas estavam em fase *in silico* ou realizando testes em animais. Um estudo realizado por Zabala-Peñafiel *et al.* (2021) identificou diversas pesquisas com vacinas para Leishmaniose, e a maior parte das pesquisas foi conduzida em laboratórios acadêmicos financiados, sendo testadas apenas em roedores com a necessidade de melhorias para realizar testes em humanos e alcançar o objetivo de controle da leishmaniose no mundo. Diante do exposto, torna-se mais laborioso o desenvolvimento de vacinas por instituições acadêmicas, que não possuem investimento próprio, por isso precisam obter investidores interessados no assunto.

### 3.2 Prospecção Tecnológica

As buscas por patentes, tanto em bases nacionais quanto internacionais, identificaram tecnologias relacionadas aos descritores “*Leishmaniasis*”, “*Vaccines*”, “*Leishmaniasis Vaccines*” e “*Development Vaccine*”. As quantidades encontradas foram descritas no Quadro 2.

**Quadro 2** – Quantidade de patentes identificadas por base de dados e número total

DESCRITOR	INPI	WIPO	TOTAL
<i>Leishmaniasis</i>	146	1.280	1.426
<i>Vaccines</i>	509	60.190	60.699
<i>Leishmaniasis vaccines</i>	15	113	128
<i>Development vaccine</i>	2	4.202	4.204

Fonte: Elaborado pelos autores deste artigo (2024)

No Quadro 2, é possível visualizar as buscas tecnológicas nas bases de dados de acordo com os descritores selecionados para a pesquisa. Em relação aos resultados encontrados na base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), que registra as patentes depositadas no Brasil, observa-se uma estimativa de artigos científicos inferior aos dados referentes ao World Intellectual Property Organization (WIPO).

Os descritores ou palavras-chave quando utilizados em conjunto apresentaram um número reduzido de patentes, diferente de quando utilizados de forma isolada, como foi o caso dos descritores “*Leishmaniasis*” e “*Vaccines*”, mas ambas as bases de dados para as patentes tiveram resultados significativos. Assim, o maior número de patentes foi depositado sob o descritor “*Vaccines*”, pois decorre de sua abrangência para vacinas de outras doenças, não sendo um descritor exclusivo para Leishmaniose.

Utilizando o descritor “*Vacina para leishmaniose*” do INPI, foram encontradas 15 patentes registradas entre os anos 1998 e 2021, distribuídas nas seguintes classificações IPC: A61K (73,3%), C07K (13,3%), G01N (6,6%), C12N (6,6%). Destas, sete tecnologias se destacam como candidatas a vacinas para Leishmaniose Canina, com o propósito de controlar a infecção nos reservatórios e de prevenir a transmissão zoonótica, conforme discutido por Velez e Gállego (2020).

**Quadro 3** – Patentes encontradas na base de patentes brasileira INPI com o descritor “Vacina” para Leishmaniose

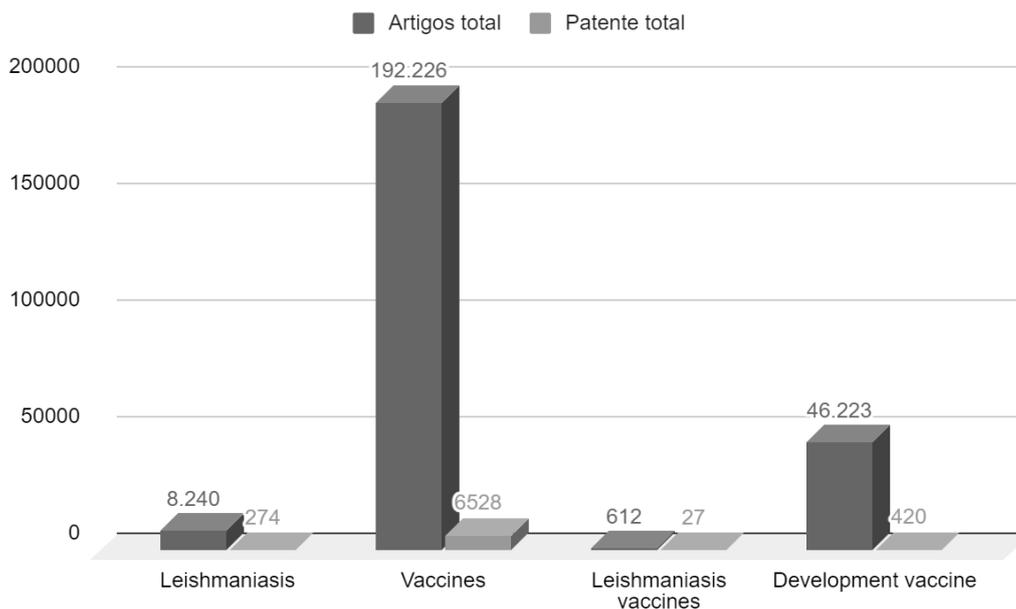
PEDIDO	DEPÓSITO	TÍTULO	IPC
BR 11 2022 025045 2	26/05/2021	Quimera sintética multiepitépica como vacina e tratamento contra leishmaniose em mamíferos.	C07K 19/00
BR 10 2019 013337 6	27/06/2019	Vacina imunoterapêutica para tratamento da leishmaniose visceral canina.	A61K 39/008
BR 10 2018 070807 4	09/10/2018	Proteína quimérica recombinante, vacina contra leishmaniose tegumentar e visceral e usos.	C07K 14/44
BR 11 2017 013623 6	28/04/2015	Formulação de vacina de DNA em veículo de lipossoma catiônico útil para maximizar a potência da vacina contra leishmaniose.	A61K 39/008
BR 10 2014 003819 1	19/02/2014	Identificação de antígenos candidatos a uma vacina contra a leishmaniose visceral canina no genoma de <i>leishmania infantum</i> utilizado a bioinformática como ferramenta.	A61K 39/008
BR 10 2013 023768 0	17/09/2013	Vacina terapêutica na imunoterapia da leishmaniose visceral humana e/ou canina.	A61K 39/008
BR 10 2013 013069 9	27/05/2013	Método, kit para teste imunodiagnóstico de leishmaniose visceral canina e vacina.	G01N 33/543
PI 1106308-4	28/03/2011	Composição imunogênica de leishmania ( <i>leishmania</i> ), método, <i>kit</i> imunodiagnóstico e vacina para Leishmaniose.	A61K 39/008
PI 1006646-2	13/08/2010	Composição imunogênica para vacina e kit para teste imunodiagnóstico de leishmaniose visceral.	A61K 39/008
PI 0603490-0	21/07/2006	Vacina recombinante contra a leishmaniose visceral canina.	A61K 39/008
PI 0601225-6	17/02/2006	Vacina contra leishmaniose visceral canina.	A61K 39/008
PI 0503187-7	16/05/2005	Composição compreendendo <i>fuco</i> se <i>manose ligand</i> (fml) e saponina, para uso como uma vacina bloqueadora contra a transmissão de leishmaniose visceral canina.	A61K 39/008
PI 0412913-0	22/10/2004	Métodos para usar uma construção da expressão de DNA; usar duas ou três construções da expressão de DNA; usar as construções da expressão de DNA para a produção de uma vacina para o tratamento de doenças de infecções por leishmaniose; usar duas ou três construções da expressão de DNA para a produção de uma vacina para o tratamento de doenças de infecções por leishmaniose; construções da expressão de DNA; e vacina para o tratamento de doenças de infecções por leishmaniose.	A61K 39/008
PI 0210486-5	17/06/2002	Proteína, polipeptídeo recombinante, sequência e vetor de ácido nucleico, célula em cultura, iniciador nucleotídico, anticorpo purificado, composições imunogênica, de vacina e farmacêutica, processo de triagem de moléculas susceptíveis de inibir o crescimento de leishmania major, utilização de uma sonda de ácido nucleico, de um ou vários inibidores de proteínas dissulfetos isomerases e de bacitracina ou de bacitracina de zinco, método de diagnóstico in vitro de uma infecção por um parasita responsável pela leishmaniose e kit diagnóstico para a realização do método.	C12N 9/90
PI 9807927-1	03/04/1998	Uso de uma leishmania mutante na preparação de uma vacina, formulação de vacina, processo de vacinação contra leishmania, uso de uma leishmania mutante na preparação de uma vacina para a profilaxia e/ou o tratamento de leishmaniose, e, formulação farmacêutica.	A61K 39/008

Fonte: INPI (2024)

Entre os anos de 2020 e 2024 (Quadro 3), houve apenas um depósito no INPI, registrado no código IPC C07K 19/00, relacionado a uma vacina para Leishmaniose Humana e canina. No entanto, esse depósito se limitou à análise *in silico*, realizando simulações do comportamento da vacina *in vivo*. No entanto, é necessário realizar análises adicionais para avaliar a eficácia e a segurança dessa vacina.

Os demais depósitos na base do INPI estavam relacionados à mesma vacina (C07K 14/44), às vacinas específicas para cães (A61K 39/008, A61K 39/008, A61K 39/008, G01N 33/543, A61K 39/008, A61K 39/008, A61K 39/008), às ferramentas diagnósticas (G01N 33/543, A61K 39/008, A61K 39/008) e aos estudos preliminares para vacinas (A61K 39/008, C12N 9/90, A61K 39/008). Observa-se, portanto, que, além da escassez de depósitos em comparação com a base de dados da WIPO (Figura 5), as patentes encontradas na base brasileira concentram-se em estudos voltados para Leishmaniose Canina e métodos diagnósticos. As vacinas destinadas a humanos ainda estão em fase *in silico*, exigindo pesquisas mais avançadas e testes *in vivo* para validar sua eficácia e segurança antes de serem utilizadas.

**Figura 5** – Número total de artigos pesquisados nas bases de dados: Nature, The PubMed, Science Direct e SciELO e número total de patentes pesquisadas nas bases de patentes: INPI e WIPO – comparando a quantidade de artigos *versus* a quantidade de patentes encontradas nessas fontes e separadas por palavras-chave



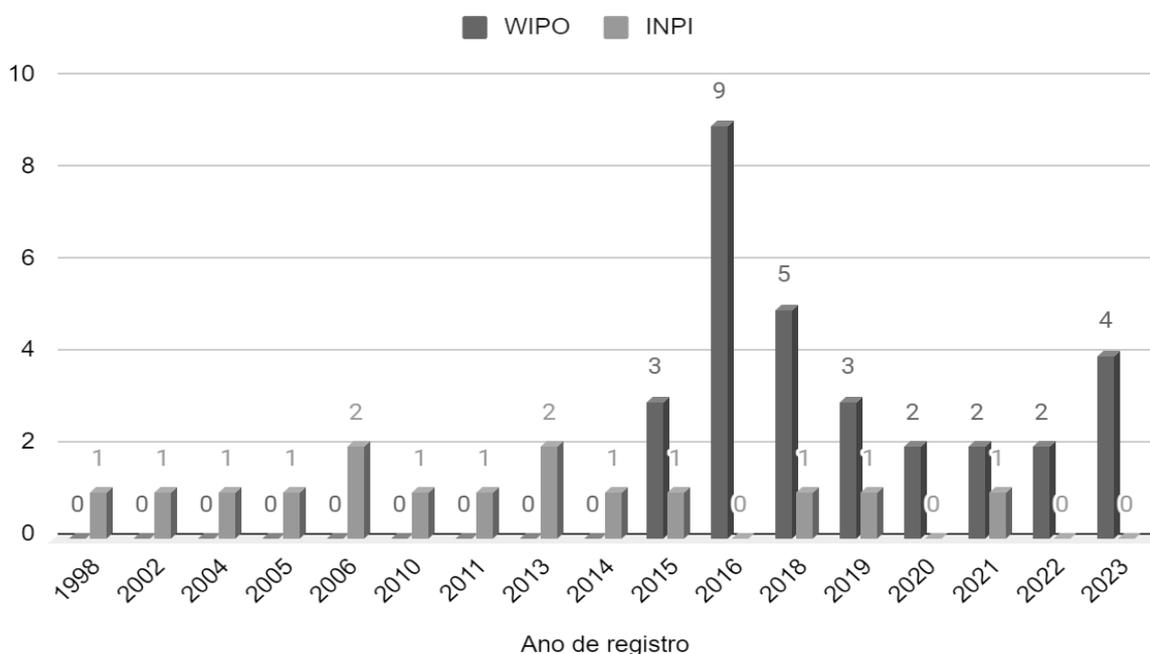
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Ao comparar a quantidade de artigos *versus* a quantidade de patentes por descritor, obtém-se um número desproporcional, fruto da complexidade e da falta de recursos para o desenvolvimento de uma patente aplicável (Zabala-Peñafiel *et al.*, 2020). O descritor “*Leishmaniasis Vaccines*” obteve 135 patentes aprovadas em ambas as bases de dados conferindo improporcionalidade com a gravidade da doença, e, no Quadro 3, observa-se que nem todas as patentes se referem à Leishmaniose Humana, algumas estão relacionadas à leishmaniose canina, às formas de diagnósticos, entre outros temas.

Em relação à base de patente WIPO, foi identificada em sua base de dados 113 patentes, que, em sua maioria, são de patentes antigas entre os anos de 1968 a 2023. Apenas 10 patentes são dos últimos cinco anos, duas do ano de 2020, duas do ano de 2021, duas do ano de 2022, quatro do ano de 2023 e nenhuma do ano de 2024. Essas patentes, como dito anteriormente, não estão relacionadas às invenções sobre a construção de uma vacina para a Leishmaniose Humana. O descritor “*Leishmaniasis*” conteve um número maior de patentes encontradas referentes aos últimos cinco anos, sendo 46 no ano de 2020, 46 no ano de 2021, 38 no ano de 2022, 37 no ano de 2023 e três no ano de 2024, portanto, a maioria das patentes publicadas entre esses anos aponta a leishmaniose como um exemplo das demais invenções e não foca apenas na doença.

Os descritores “*Vacines*” e “*Development vaccines*” apontaram um maior número de patentes de acordo com a WIPO, uma vez que esses descritores têm uma ampla diversidade de conteúdos e ambos estão relacionados.

**Figura 6** – Comparação da quantidade de registro de patentes por ano entre as bases de patentes WIPO e INPI



Nota: A base de patentes WIPO forneceu a data de 30 das patentes selecionadas, não foi possível filtrar as demais patentes por datas

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2024)

Em relação ao ano de registro das patentes nas referidas bases, observa-se que a maioria das patentes do INPI foi registrada antes de 2015, sendo que o último registro até o momento foi em 2021. Por sua vez, a base WIPO iniciou com três patentes a partir de 2015, mantendo registros constantes até o ano de 2023.

Além da relação entre as datas de registro, a quantidade de patentes comparando as duas bases foi discrepante. Levando em consideração que países da Europa, EUA, China, Índia e a Austrália publicam no WIPO, além da maior quantidade de países, tem-se maior quantidade de investimento por esses serem países ativos em linhas de pesquisa. Por sua vez, o INPI depende quase que exclusivamente das pesquisas e dos registros realizados no Brasil. Uma grande parte dessas pesquisas foi elaborada por laboratórios acadêmicos, que, com a falta de financiamento, de recursos e de continuidade dos trabalhos, acabaram estagnadas nas publicações.

## 4 Considerações Finais

Foi observado que, em países endêmicos como o Brasil, os estudos sobre leishmaniose são menos frequentes, possivelmente devido ao maior incentivo para publicações internacionais ou à falta de investimento nas pesquisas, uma vez que a maior parte dos estudos nesses países é conduzida em laboratórios acadêmicos. Isso contrasta com países europeus, que possuem grandes centros farmacêuticos de pesquisa.

Diante desse cenário, a prospecção científica realizada nas bases de dados e as patentes selecionadas, foram identificados estudos proeminentes relacionados às vacinas para leishmaniose, com grande parte deles sendo direcionada para cães. Observa-se, no entanto, uma crescente demanda nos estudos recentes voltados para as vacinas em humanos. Essas pesquisas foram identificadas em fases *in silico* e *in vivo*, realizadas em camundongos, com o intuito de avaliar a segurança e a eficácia das vacinas. Os resultados foram satisfatórios, mas ainda necessitam de avanços para a imunização humana. Esses estudos são de grande importância, já que avaliam aspectos como eficácia, segurança, capacidade alergênica e capacidade de eliminação total do parasita.

## 5 Perspectivas Futuras

Conclui-se que a Leishmaniose Humana necessita urgentemente de uma vacina para mitigar seus impactos globais. Com a contínua recuperação econômica pós-pandemia, os avanços tecnológicos e as novas ferramentas conduzidas por inteligência artificial, espera-se um progresso ainda maior desses estudos e a evolução para a fase de testes em humanos com o propósito de constatar sua eficácia e aplicabilidade como medida profilática contra o parasita.

## Referências

ALVAR, Jorge *et al.* Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. **PLoS ONE**, [s.l.], p. 1-12, 2012.

ANDRADE, A. J de; SHIMABUKURO, P. H. F.; GALATI, E. A. B. O status taxonômico de *Phlebotomus oliverioi* (Diptera, Psychodidae) e uma designação de lectótipo para *Psathyromyia brasiliensis*, **Iheringia. Série Zoologia**, [s.l.], v. 104, p. 426-431, 1º dez. 2014.

ASKARIZADEH, Anis; BADIEE, Ali; KHAMESIPOUR, Ali. Development of nano-carriers for *Leishmania* vaccine delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, [s.l.], p. 1-68, 2020.

BASMENJ, Esmail Roohparvar *et al.* Engineering and design of promising T-cell-based multi-epitope vaccine candidates against leishmaniasis. **Scientific Reports**, [s.l.], p. 1-15, 2023.

BENCHIMOL, Jaime *et al.* Leishmaniasis: historical configuration in Brazil with an emphasis on the visceral disease, from the 1930s to the 1960s. **Bol. Mus**, [s.l.], p. 1-16, 2019.

BOURDEAU, Patrick; ROWTON, Edgar; PETERSEN, Christine. Impact of different *Leishmania* reservoirs on sand fly transmission: Perspectives from xenodiagnosis and other one health observations. **Veterinary Parasitology**, [s.l.], p. 1-27, 2020.

DANTAS, Rafael Ferreira; SANTOS, Eduardo Caio Torres dos; JUNIOR, Floriano Paes Silva. Past and future of trypanosomatids high-throughput phenotypic screening. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], p. 1-17, 2021.

FORATTINI, O. P.; RABELLO, E. X.; PATTOLI, D. G. B. Sobre o encontro de *Lutzomyia longipalpis* (Lutz & Neiva, 1912) no Estado de São Paulo, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 4, p. 99-100, 1 jun. 1970.

GERMANÓ, María José *et al.* Evaluation of different total *Leishmania amazonensis* antigens for the development of a first-generation vaccine formulated with a Toll-like receptor-3 agonist to prevent cutaneous leishmaniasis. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], p. 1-8, 2020.

GIL, Magdalena *et al.* Unequal effects of the COVID-19 pandemic on researchers: evidence from Chile and Colombia. **Humanities and Social Sciences Communications**, [s.l.], p. 1-13, 2023.

INPI – INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **pePI – Pesquisa em Propriedade Industrial**. 2024. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController>. Acesso em: 22 mar. 2024.

KAMMON, Olga; TSANAKTSIDOU, Evgenia. Nanotechnology-aided diagnosis, treatment and prevention of leishmaniasis. **International Journal of Pharmaceutics**, [s.l.], p. 1-51, 2021.

KIPLAGAT, Steve *et al.* Discovery of the vector of visceral leishmaniasis, *Phlebotomus (Artemievus) alexandri* Sinton, 1928, in Kenya suggests complex transmission dynamics. **Current Research in Parasitology & Vector-Borne Diseases**, [s.l.], p. 1-10, 2023.

LAINSON, Ralph; SHAW, Jeffrey Jon. O gênero *Leishmania* Ross, 1903 especulações sobre evolução e especiação. In: CONFERÊNCIA INTERNACIONAL, 1986, Montpellier. **Leishmania. Taxonomia e filogenia; Aplicações eco-epidemiológicas**. Montpellier: IMEEE, p. 241-245. 1986.

LEISHMANIASIS. **Principais fatos**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 22 mar. 2024.

LOZANO-SARDANETA, Yokomi N. *et al.* Surveillance of sand flies (Psychodidae, Phlebotominae) from Mexico: Altitudinal and climatic patterns after historical and new geographic records in endemic areas of leishmaniasis. **Acta Tropica**, [s.l.], p. 1-10, 2024.

LUNA, Expedito José de Albuquerque; CAMPOS, Sérgio Roberto de Souza Leão da Costa. Vaccine development against neglected tropical diseases. **Cad. Saúde Pública**, [s.l.], p. 1-14, 2020.

MEDKOUR, Hacène *et al.* Potential animal reservoirs (dogs and bats) of human visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in French Guiana. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], p. 1-15, 2019.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Leishmaniose**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso em: 20 mar. 2024.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, [s.l.], p. 1-8, 2016.

SANTI, Ana Maria Murta; MURTA, Silvane Maria Fonseca. Antioxidant defence system as a rational target for Chagas disease and Leishmaniasis chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo**

**Cruz**, [s.l.], p. 1-7, 2022.

TASLIMI, Yasaman *et al.* Comparison of Protective Potency of DNA and Live Vaccines Expressing A2-CPA-CPB-CTE Antigens against Visceral Leishmaniasis in Syrian Hamster as Preliminary Study.

**Iran J Parasitol**, [s.l.], p. 1-10, 2020.

VELEZ, Rita; GÁLLEGO, Montserrat. Commercially approved vaccines for canine leishmaniosis: a review of available data on their safety and efficacy. **Tropical Medicine and International Health**, [s.l.], p. 1-18, 2020.

YADAV, Sunita *et al.* IFN- $\gamma$  + CD4+T cell-Driven prophylactic potential of recombinant LDBPK\_252400 hypothetical protein of *Leishmania donovani* against Visceral Leishmaniasis.

**Journal Pre-proofs**, [s.l.], p. 1-42, 2020.

ZABALA-PENÁFIEL, A. *et al.* Serine proteases profiles of *Leishmania (Viannia) braziliensis* clinical isolates with distinct susceptibilities to antimony. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 1-11, 9 jul. 2021.

ZHANG, Jianhui *et al.* Development of dominant epitope-based vaccines encoding Gp63, Kmp-11 and Amastin against visceral leishmaniasis. **Immunobiology**, [s.l.], p. 1-11, 2021.

## Sobre os Autores

### Fábio Feitosa Silva Junior

*E-mail*: junior\_marcario@outlook.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9235-8303>

Bacharel em Ciências Biomédicas pela Universidade Tiradentes em 2024.

Endereço profissional: Universidade Tiradentes, Av. Murilo Dantas, n.300, Farolândia, Aracaju, SE. CEP: 49032-490.

### Ananda Lins Leite de Sousa

*E-mail*: nandalins01@hotmail.com

Bacharela em Ciências Biomédicas pela Universidade Tiradentes em 2024.

Endereço profissional: Universidade Tiradentes, Av. Murilo Dantas, n.300, Farolândia, Aracaju, SE. CEP: 49032-490.

### Livia Maria Amorim Costa Gaspar

*E-mail*: livia.maria@souunit.com.br

Doutora em Biotecnologia Industrial pela Universidade Tiradentes em 2018.

Endereço profissional: Universidade Tiradentes, Av. Murilo Dantas, n.300, Farolândia, Aracaju, SE. CEP: 49032-490.