



Imunologia Aplicada à Biotecnologia (e vice-versa): Definições, Conceitos, Classificações, Aplicações e Perspectivas

Profa. Cristina Ribeiro de Barros Cardoso – FCFRP/USP
Profa. Kelen C. R. Malmegrim de Farias – FCFRP/USP

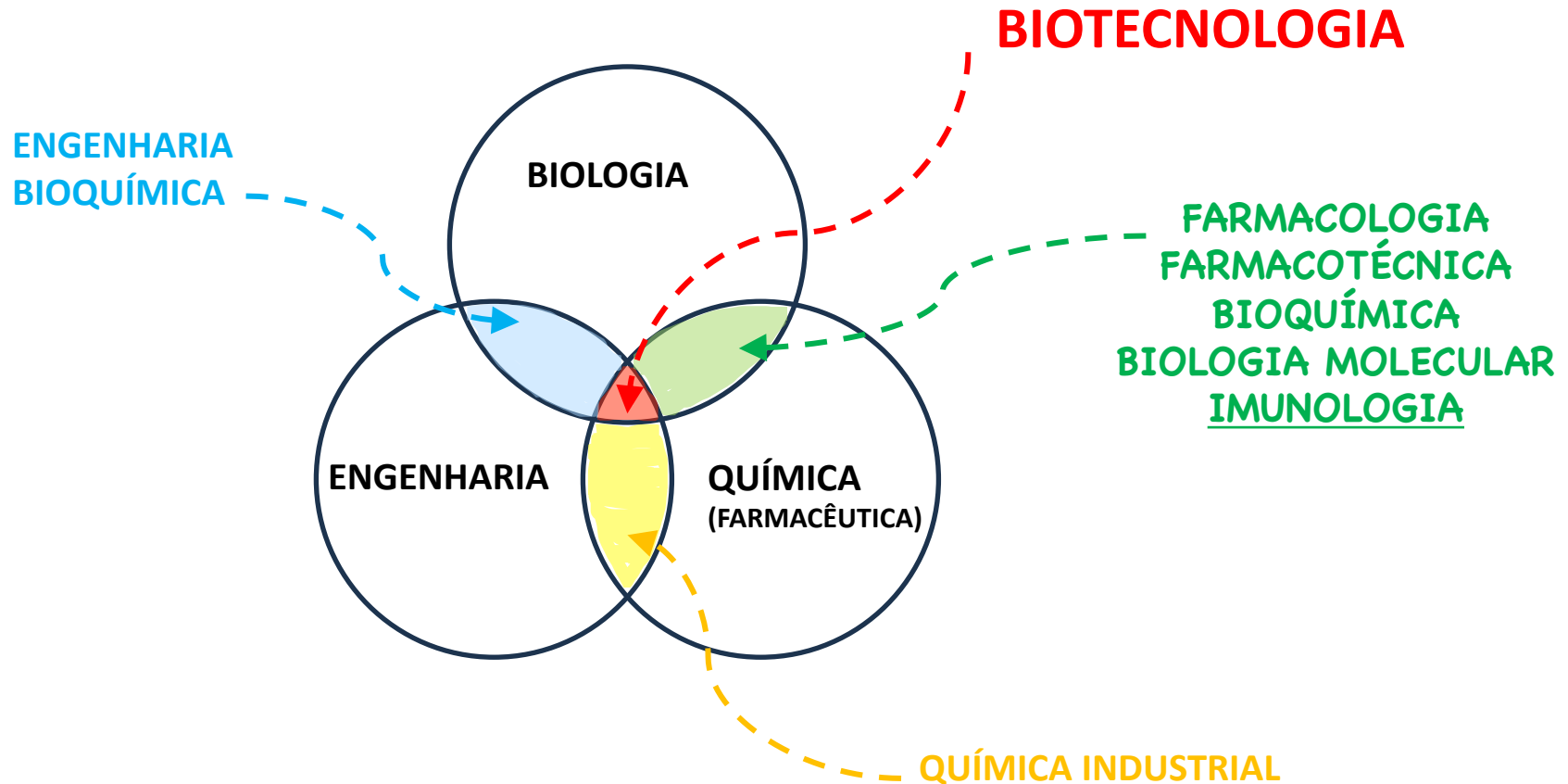


Tópicos


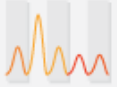






















- ❖ Conceitos, definições, classificações:
imunologia ↔ biotecnologia
- ❖ Avanços na Imunologia Biotecnológica, Translacional e de Precisão
- ❖ Terapias avançadas: definições e perspectivas
- ❖ Histórico: da hemoterapia à imunoterapia, da imunoterapias às terapias avançadas

Biotecnologia: definição

“Qualquer aplicação tecnológica que utilize sistemas biológicos, organismos vivos ou seus derivados para fabricar ou modificar produtos ou processos para utilização específica” (ONU, 1992).



Biotecnologia: marcos históricos

Antiguidade Processos de fermentação para alimentação [11] 	1975 Técnica para sequenciamento do DNA [15] 	1983 Primeira planta transgênica [4] 	1998 Tecnologia para RNA interferente [3] 
1866 Leis de Mendel (herança genética) [22] 	1975 Tecnologia para clonagem genica [7] 	1985 Tecnologia da reação em cadeia polimerase [14] 	2000 Sequenciamento do genoma humano [19] 
1909 Primeira vez em que o termo gene é utilizado [13] 	1975 Primeira bactéria a produzir hormônio humano [12] 	1987 Tecnologia de edição genética [17] 	2000 Primeiro sistema gênico sintético de bactérias [5] 
1953 Estrutura do DNA é descrita [8] 	1976 Primeira bactéria a produzir insulina [23] 	1990 Tecnologia para terapia gênica em humanos [10] 	2004 Primeira planta editada geneticamente usando técnicas precisas de edição [21] 
1966 Desvendado o código genético [15] 	1979 Desenvolvida vacina contra hepatite B [18] 	1996 Primeira nanopartícula de DNA [16] 	2007 Mecanismo CRISPR-Cas9 é identificado [2] 
1972 Tecnologia do DNA recombinante [9] 	1980 Primeiro animal (rato) transgênico [6] 	1997 Clonagem da ovelha Dolly [20] 	2013 CRISPR-Cas9 é aplicado em células humanas, de ratos, peixes e plantas. [1] 



Biofármacos: definição

- Definição mais utilizada (Walsh, 2002):

” Um biofármaco é uma **proteína** ou uma substância farmacêutica baseada em **ácidos nucleicos** usada para fins terapêuticos e para *diagnósticos in vivo*, produzido por outros meios que não à extração direta de uma fonte biológica nativa (não “engenheirada”).”

- Desenvolvimento de técnicas da biotecnologia moderna – revolução na medicina
 - ✓ Tecnologia do DNA recombinante
 - ✓ Tecnologia de hibridomas



Biofármacos: definição

São obtidos a partir de organismos vivos, tais como:



Células animais ou vegetais

Bactérias

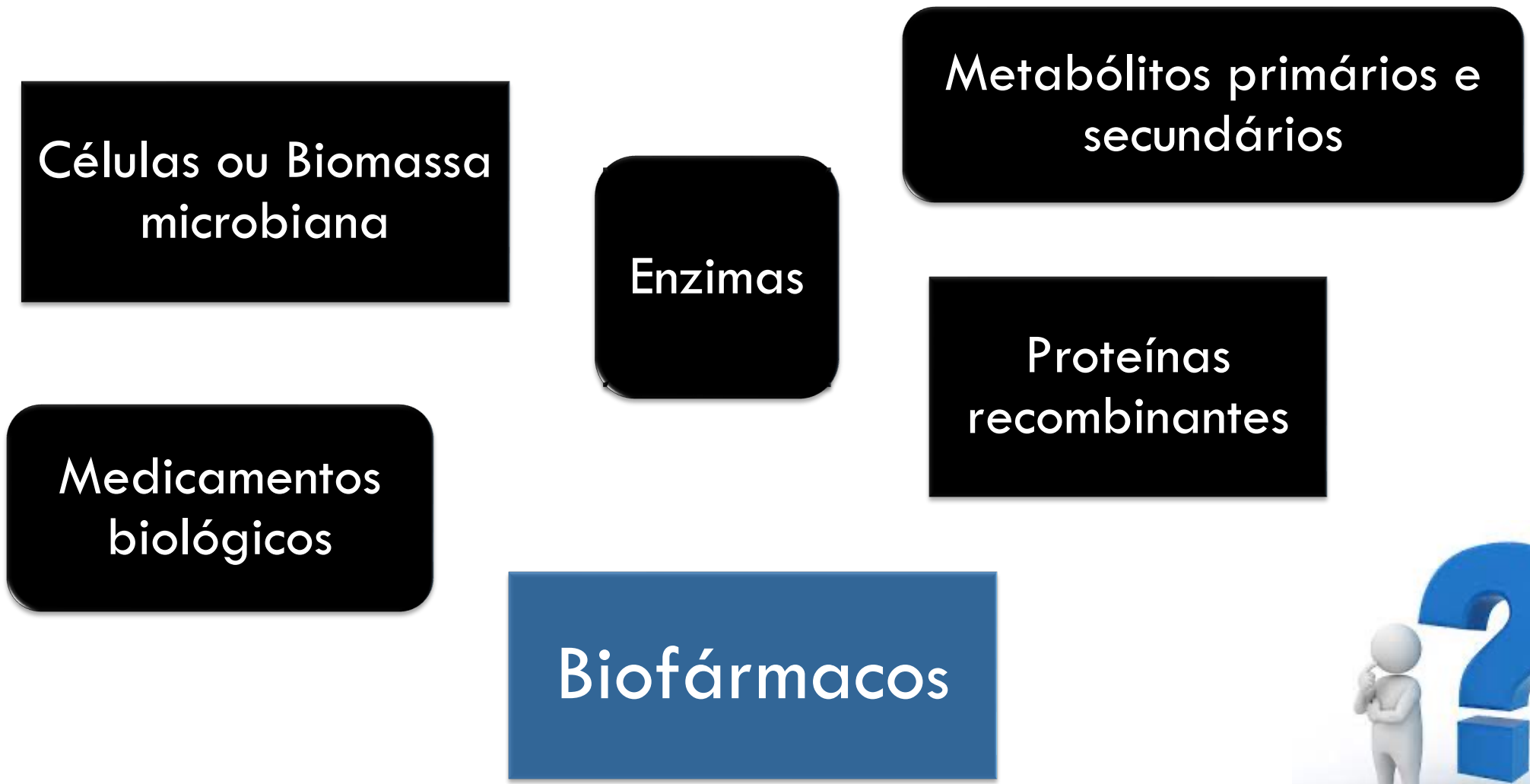
Vírus

Fungos - Leveduras

submetidos a algum **procedimento biotecnológico, tais como** tecnologia do DNA recombinante, tecnologia de hibridomas, dentre outras.



Principais classes de produtos biotecnológicos: exemplos





Produtos medicinais biológicos para uso humano

Todos produtos biológicos são biofármacos?

Todos envolvem técnicas/métodos de biotecnologia?

O que são biofármacos?

O que são “produtos biológicos avançados” ?



Em geral, os **biofármacos** são proteínas recombinantes, tais como:

- **ANTICORPOS MONOCLONAIS**
- ENZIMAS TERAPÊUTICAS
- **VACINAS RECOMBINANTES**
- **FATORES DE CRESCIMENTO**
- **CITOCINAS**
- **FATORES DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA**

Também são considerados “biofármacos”:

- **PRODUTOS DE TERAPIA GÊNICA**
- PRODUTOS DE TERAPIA CELULAR
- PRODUTOS DE TERAPIA GÊNICA BASEADA EM CÉLULAS



Fármacos Sintéticos

Biofármacos

Moléculas pequenas

Moléculas grandes

Estrutura simples

Estrutura complexa

Custo Baixo

Custo elevado

Estáveis

Instáveis

Processo simples

Processo complexo e desafiador

Baixa degradação oral

Problemas de farmacocinética

Fáceis de alcançar o alvo

- Rápido metabolismo sanguíneo (são degradados antes mesmo de chegar ao alvo).
- Baixa penetração nos tecidos

Imunogenicidade ocasional

Imunogenicidade frequente – reação do organismo contra o medicamento

POR QUE, ENTÃO, O INTERESSE EM BIOFÁRMACOS?



**MAIOR
ESPECIFICIDADE
E POTÊNCIA!!**

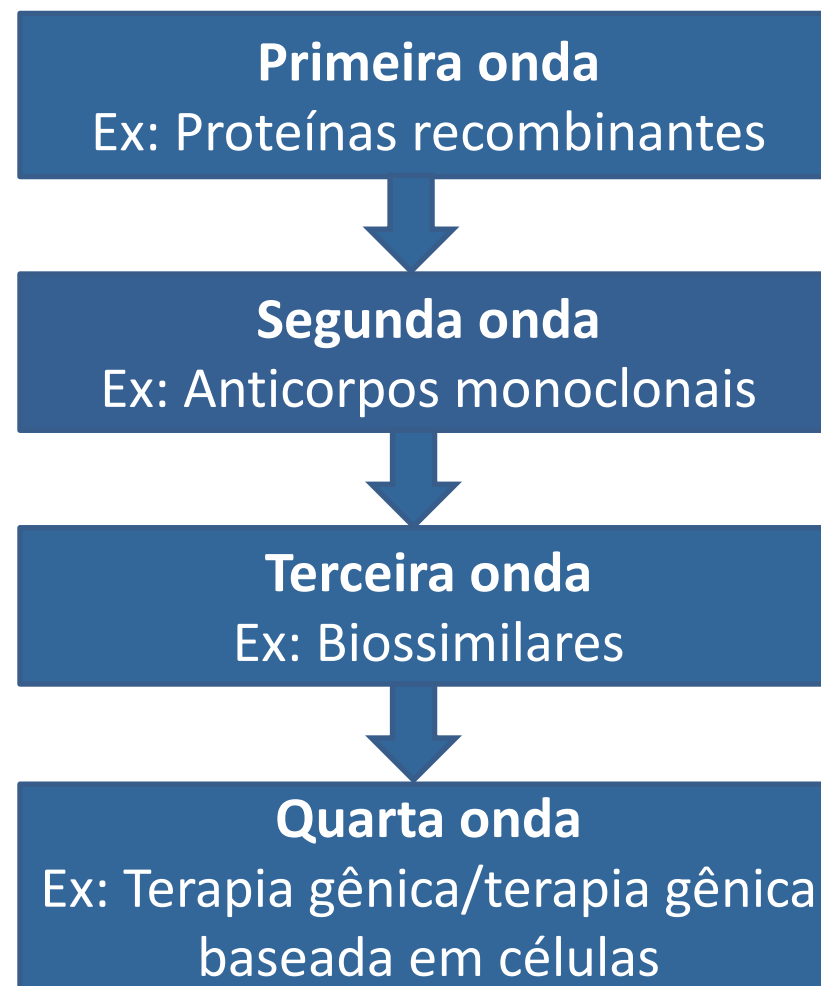


Avanços imunológicos e biotecnológicos

imunologia ↔ biotecnologia



- Apenas nas últimas três décadas os produtos biofarmacêuticos (biofármacos) atingiram a fase de aprovação no mercado.
- 4 grandes “ondas”:





E outros produtos medicinais biológicos para uso humano, que não são biofármacos???

- VACINAS TRADICIONAIS
- PRODUTOS BACTERIANOS (EX. BCG) E EXTRATOS IMUNOGÊNICOS (EX. BARATA) PARA IMUNOTERAPIAS INESPECÍFICOS
- SOROS IMUNES (HUMANO, CAVALO, COBRA, ESCORPIÃO)
- TRANSPLANTE DE CÉLULAS NÃO MODIFICADAS GENETICAMENTE (HEMOTERAPIA/TRANSFUSÃO SANGUÍNEA; MEDULA ÓSSEA TOTAL)
- TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS



COMO CLASSIFICAR TUDO ISSO JUNTO



BIOTECNOLOGIA

IMUNOLOGIA

TERAPIA CELULAR

BIOFÁRMACOS



TERAPIAS AVANÇADAS

MEDICAMENTO BIOLÓGICO

TERAPIA GÊNICA

IMUNOTERAPIA CELULAR

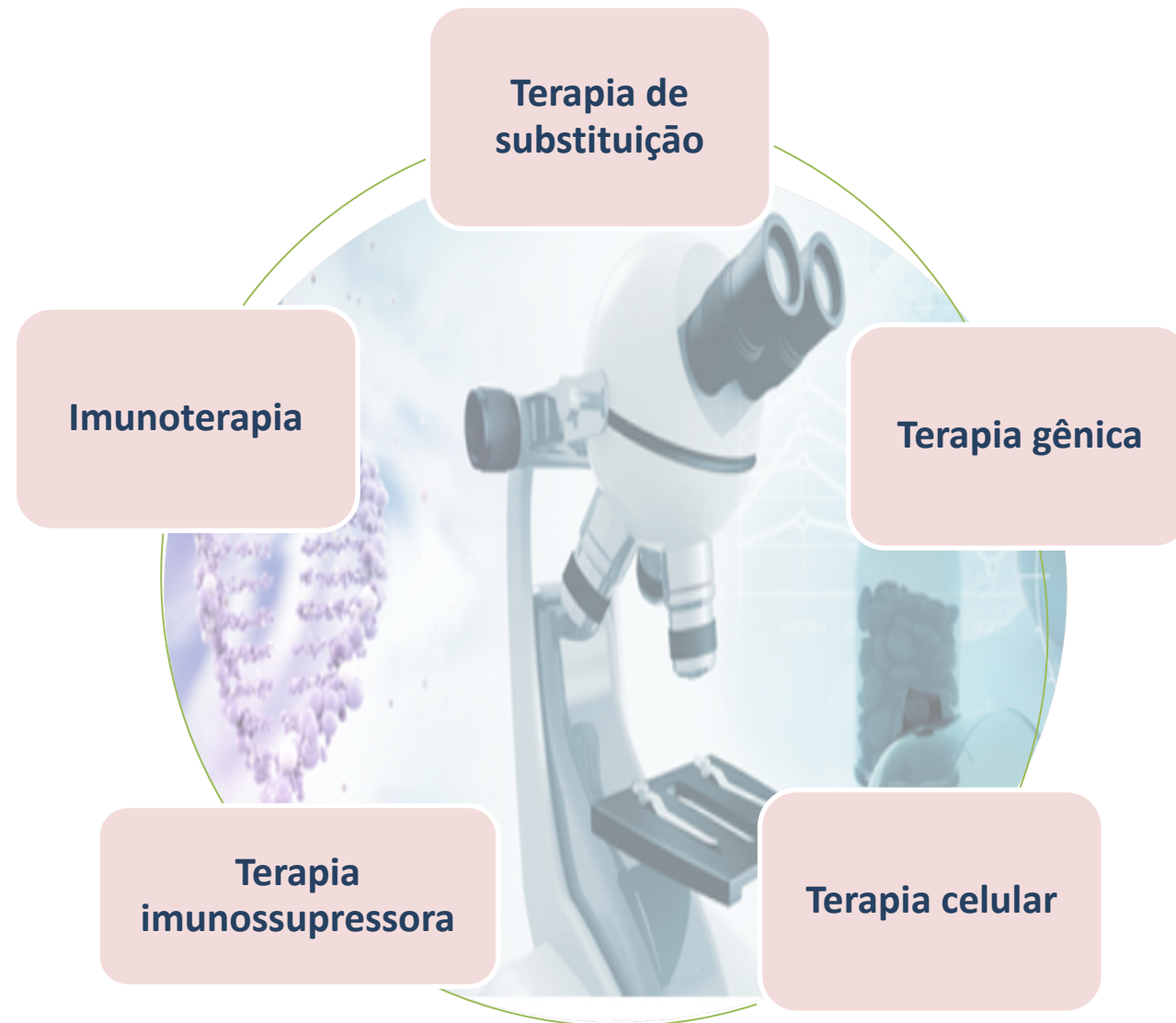
Imunobiotecnologia farmacêutica?

IMUNOTERAPIA HUMORAL

BIOTECNOLOGIA FARMACÊUTICA

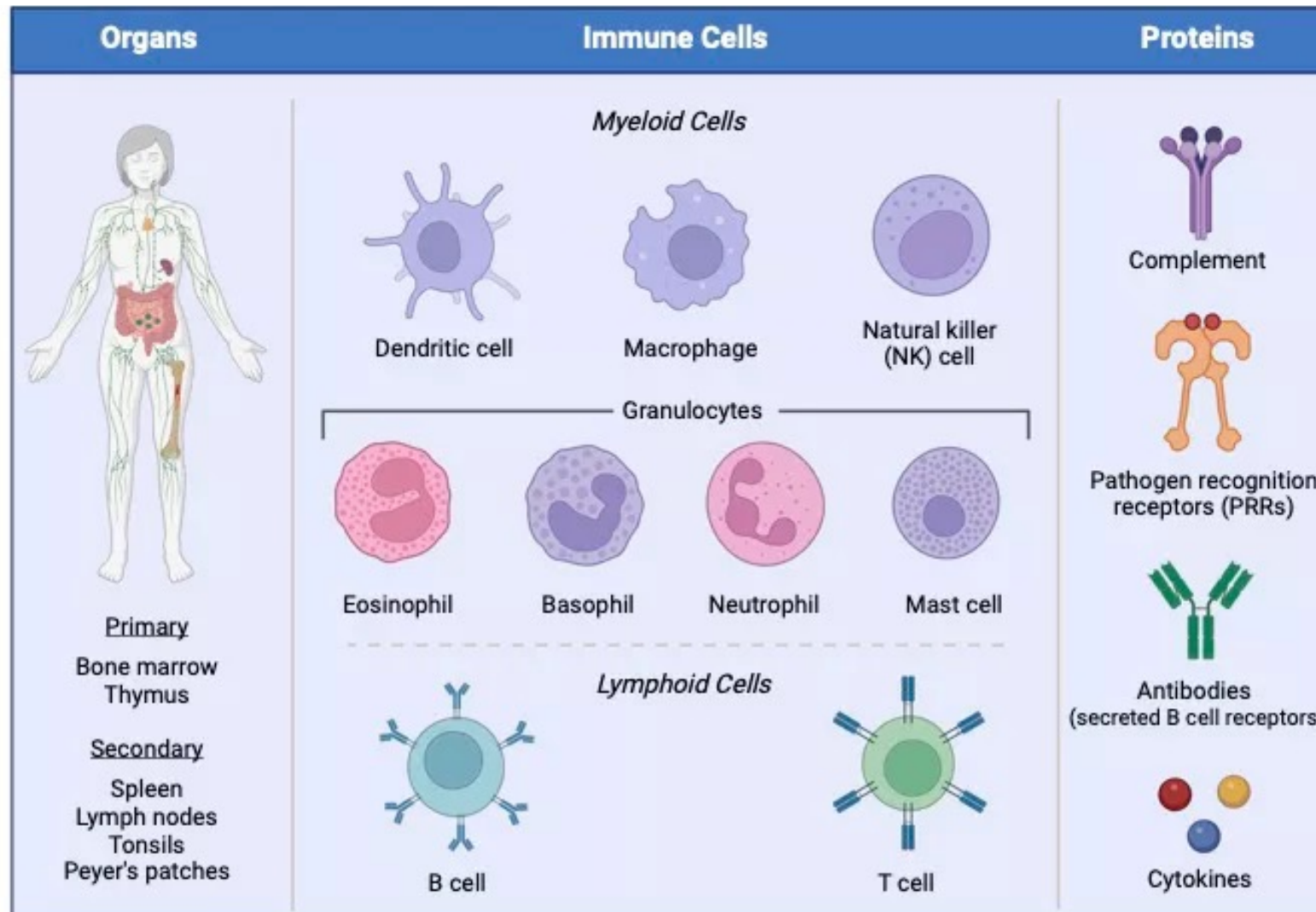


TERAPIAS QUE ENVOLVEM ADMINISTRAÇÃO DE BIOFÁRMACOS





Imunoterapua: componentes do sistema imune como ferramentas terapêuticas



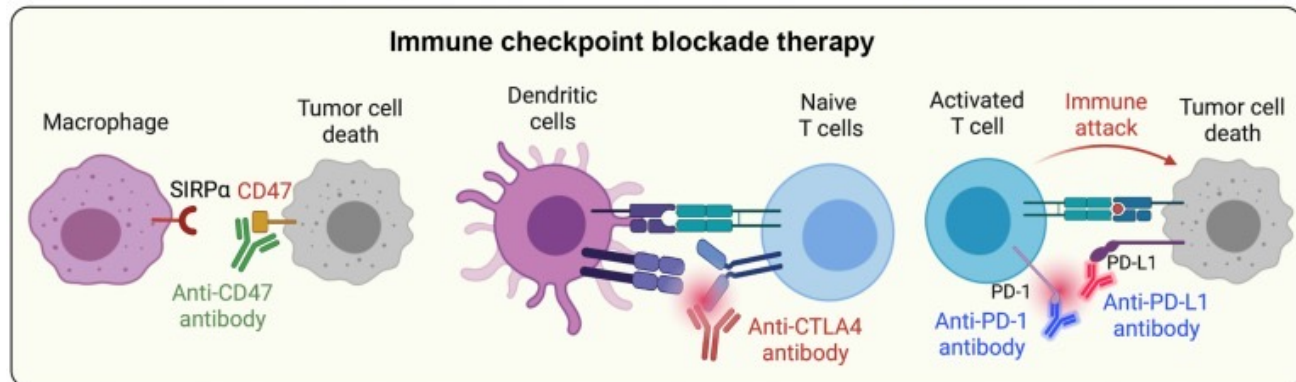
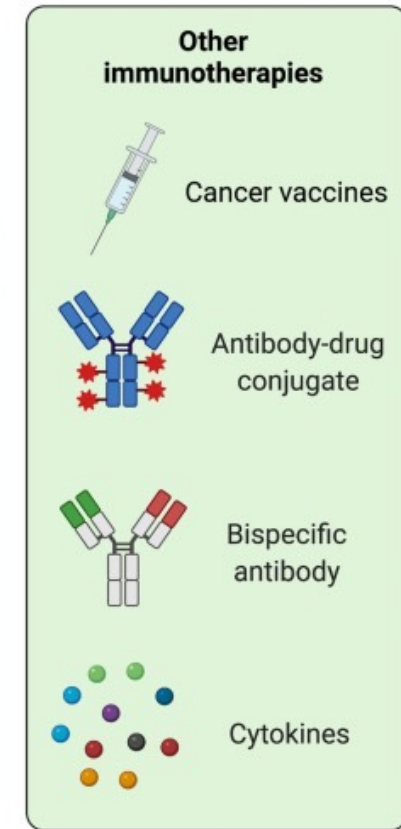
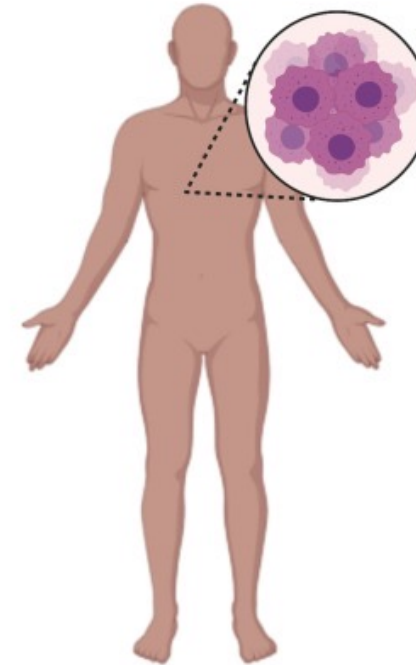
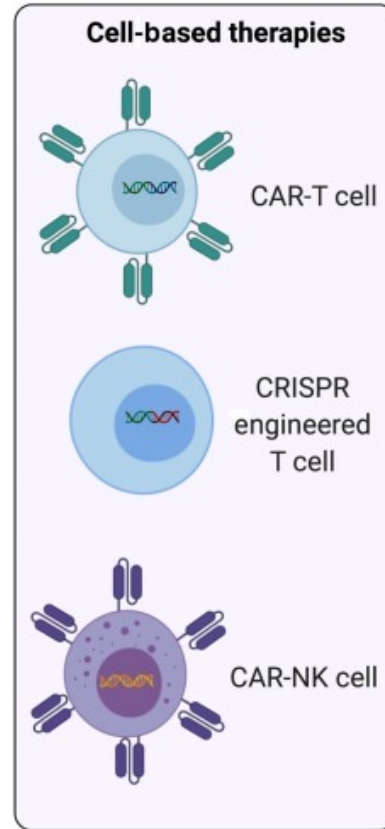


TIPOS DE TERAPIAS IMUNOLÓGICAS ou IMUNOTERAPIAS?



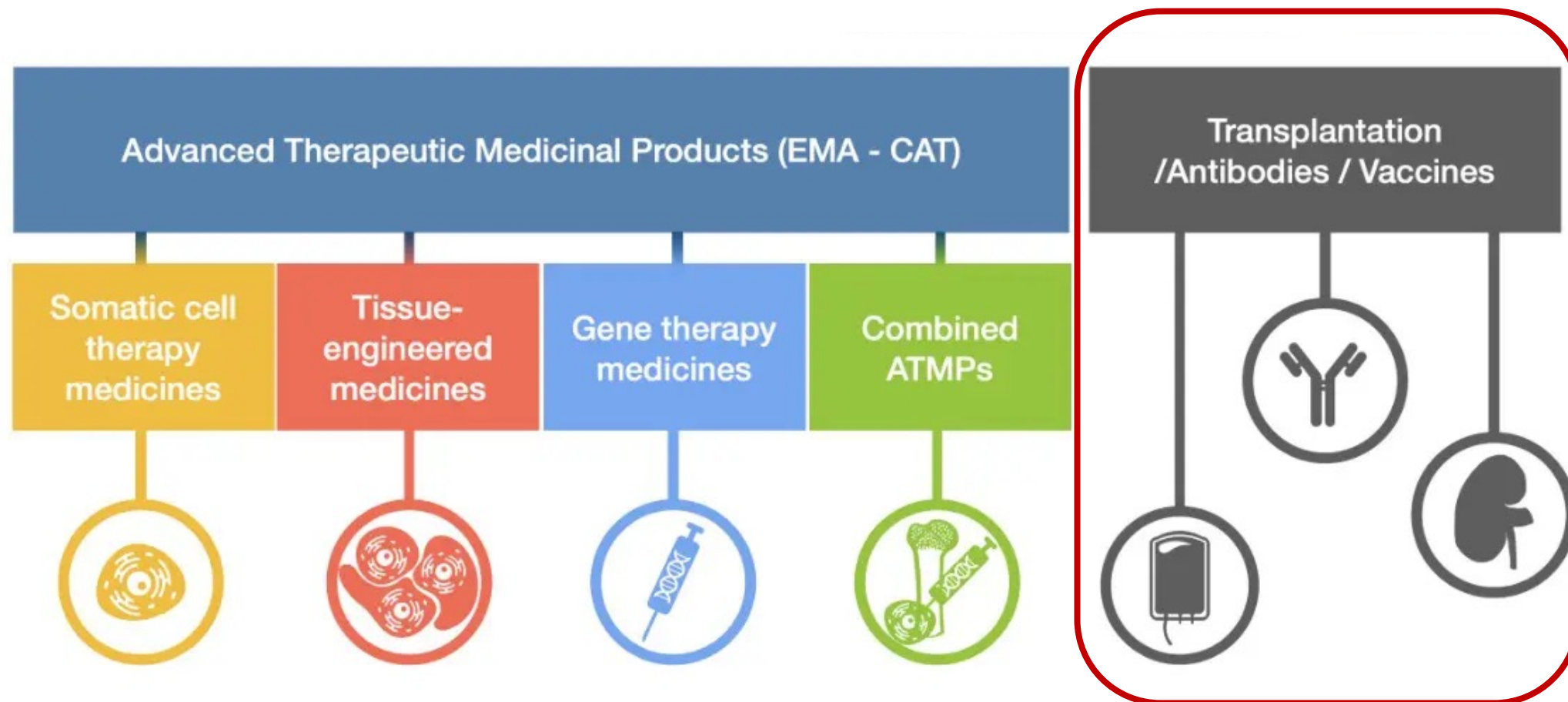
Imunoterapias : CÂNCER

Approaches for cancer immunotherapy





Terapias Avançadas: 4 grupos principais (2023)





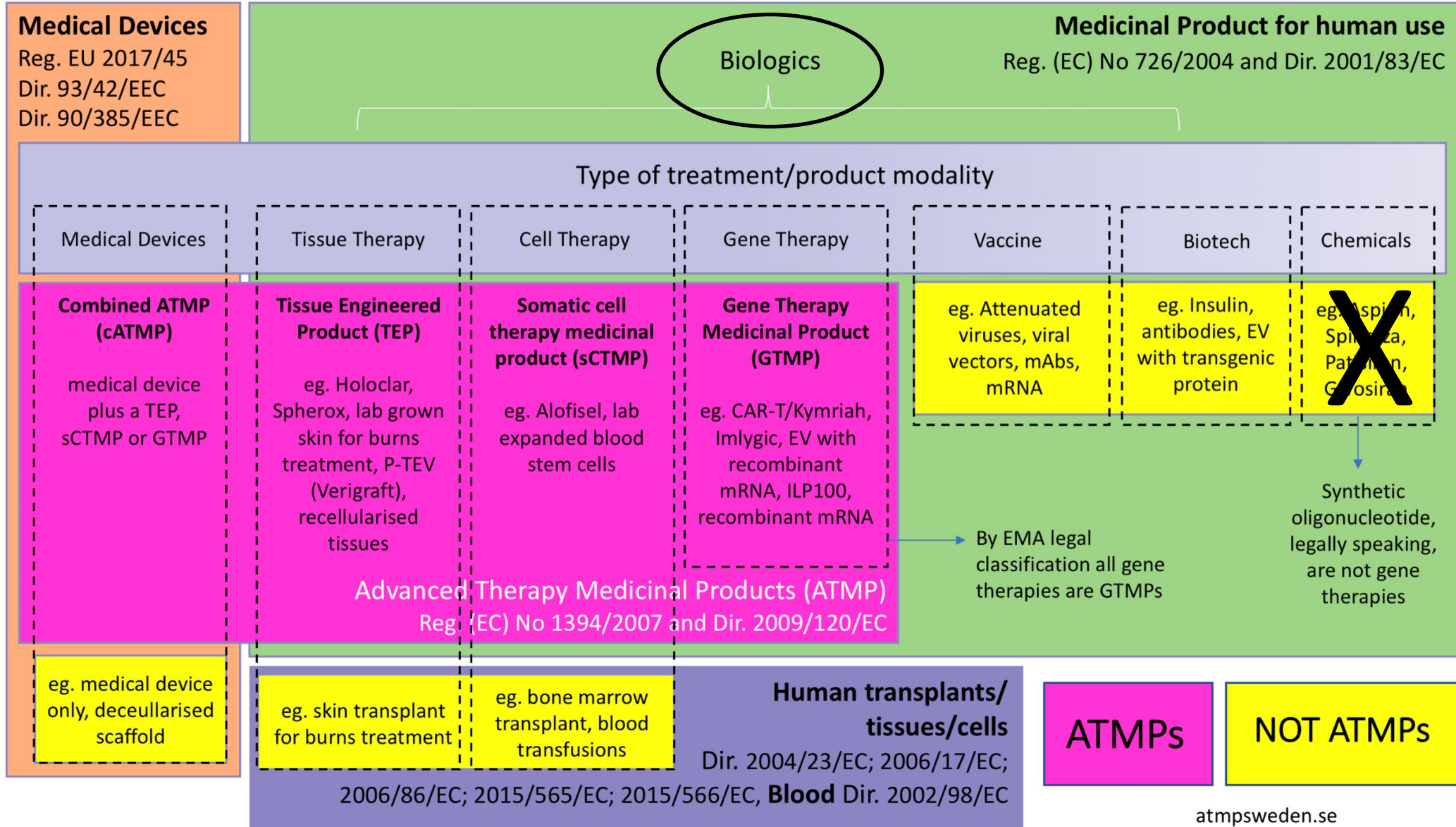
Terapias Avançadas (*Advanced therapies*)



- englobam as terapias/imunoterapias celulares, mas não se restringem à elas
- “explosão” recente: 2017 (primeiro produto de células CAR-T pelo FDA)

“Advanced therapy medicinal products (ATMPs) are medicines for human use that are based on genes, tissues or cells. They offer groundbreaking new opportunities for the treatment of disease and injury”

Terapias Avançadas: 4 grupos principais





E as novas “Terapias Avançadas”!????



- Transplante de microbiota fecal

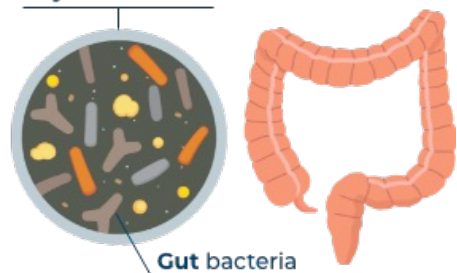




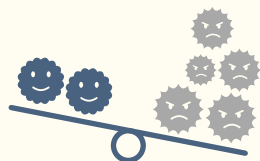
- Transplante de microbiota fecal (FMT)

Microbiota intestinal: saúde X doença

Healthy Gut Microbiome



In a healthy gut microbiome, good and bad bacteria are balanced

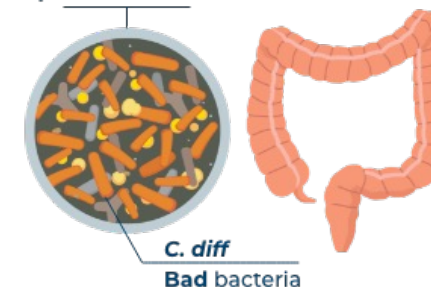


But if your gut gets disrupted, your body's natural defense against *C. diff* is weakened



This causes some people to get *C. diff* again and again

Disrupted Gut Microbiome



Up to 35% of people who get a *C. diff* infection may have a recurrence

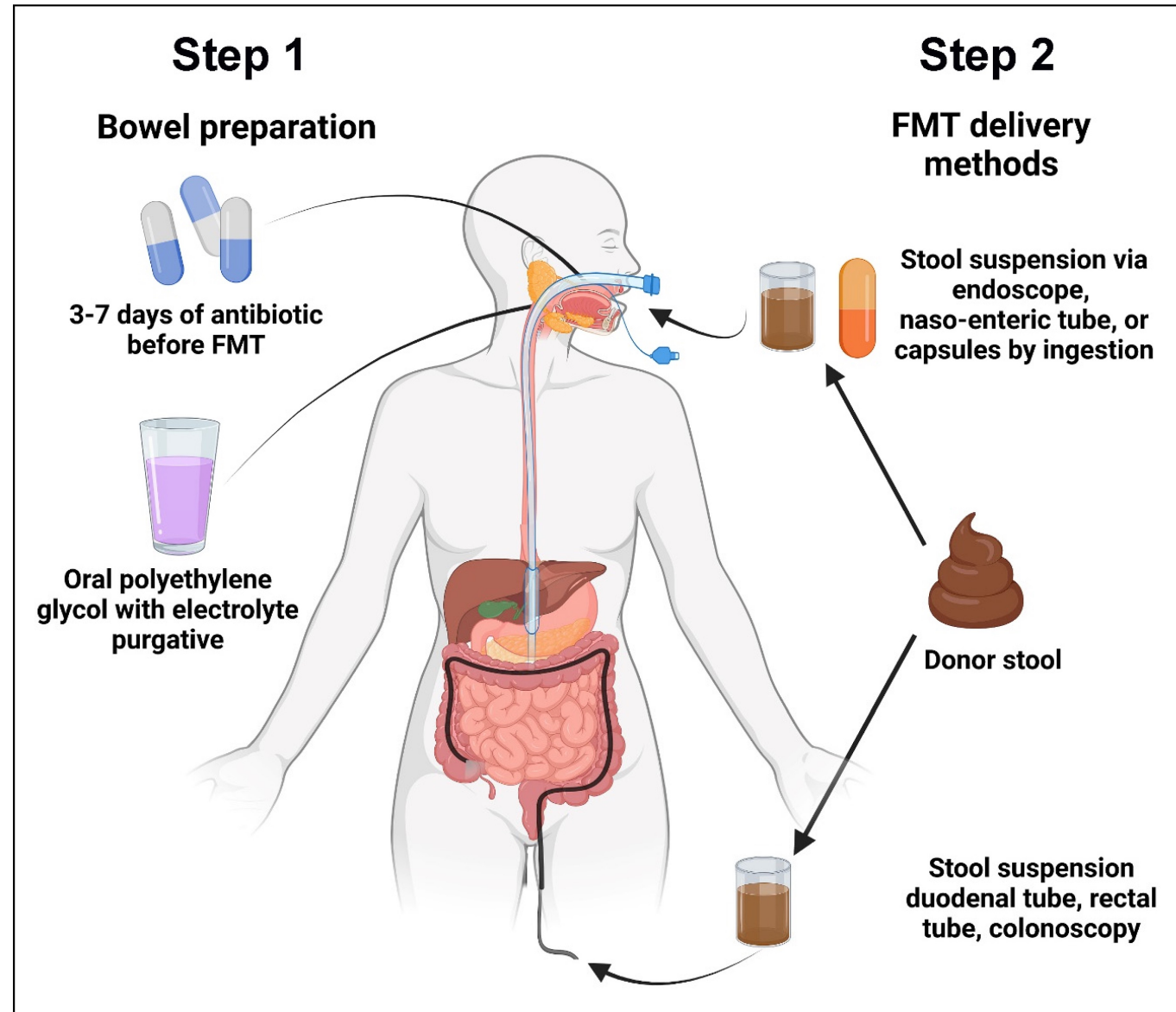


Up to 65% of people who experience a recurrence may have a second or third or more



- Transplante de microbiota fecal

PROS X CONTRAS





- Transplante de microbiota fecal

Produtos biológicos aprovados pelo FDA:



VOWST



- Transplante de microbiota fecal

Produtos biológicos aprovados pelo FDA: REBYOTA



REBYOTA is...

- A microbiome-based treatment to keep recurrent *C. diff* infection from coming back. It is not an antibiotic¹
- A consistent mix of important bacteria—including more than 15 million CFU^a (colony-forming units) live *Bacteroides*—in each dose¹
- Delivered right where it's needed—your gut microbiome—in 1 dose and 1 doctor's office visit
- Administered within minutes and does not require laxatives/bowel prep, fasting, anesthesia, or colonoscopy

^aCFU=An estimated number of live bacteria in a sample.

Getting ready for treatment with REBYOTA¹



BEFORE TREATMENT

No preparation is required

- You should complete your antibiotic prescription 1 to 3 days before your REBYOTA treatment
- No laxatives/bowel prep or fasting are required



DURING TREATMENT

Administration happens within minutes

- Anesthesia or colonoscopy are not necessary
- The doctor or nurse will place you in the preferred position for the administration
- You will be asked to remain in place for about 15 minutes to minimize any cramping that may occur



AFTER TREATMENT

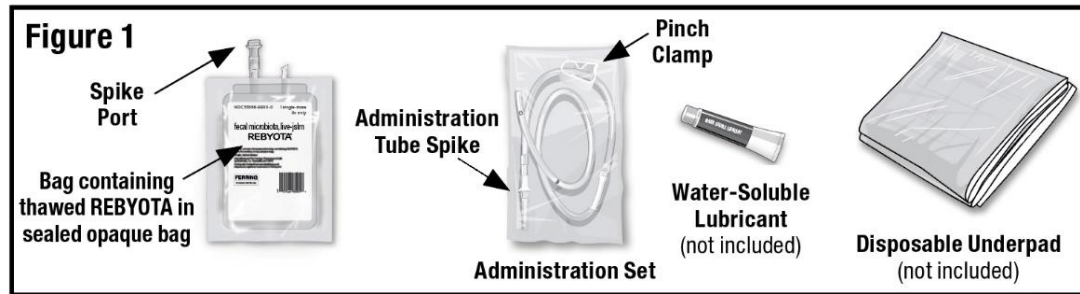
You can return home

- Follow your doctor's instruction
- **Talk to your doctor...**
- If any side effects persist
- Before taking antibiotics for any reason for 8 weeks after treatment with REBYOTA

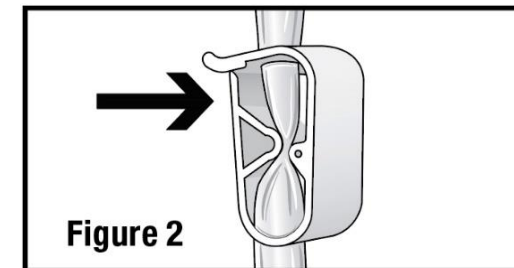


- Transplante de microbiota fecal

REBYOTA: Preparo



1. Open the administration set and close the pinch clamp by pushing the clamp until it is fully closed (see Figure 2).



2. Remove the tab from the spike port of the bag containing thawed REBYOTA and remove the cap from the administration tube spike. Insert the administration tube spike through the spike port of the bag containing thawed REBYOTA (see Figure 3).

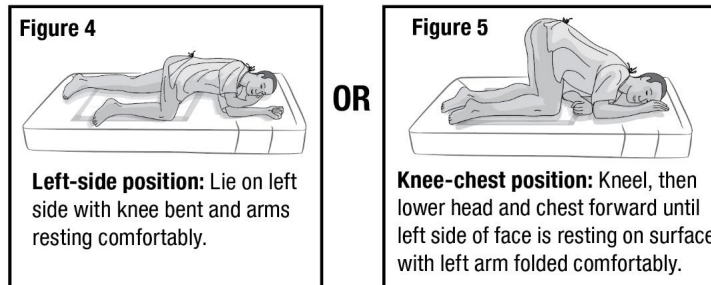


- Transplante de microbiota fecal

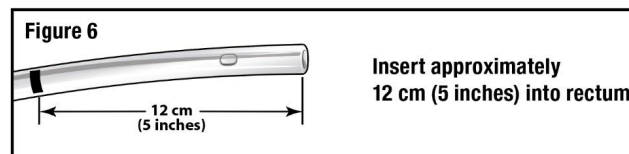
REBYOTA: administração



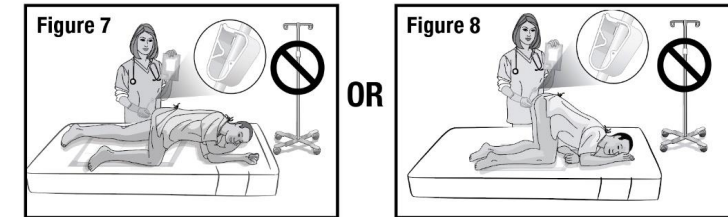
1. Prepare the patient for administration by requesting they empty their bladder and bowel, if possible. Place the patient in the left-side position or the knee-chest position with a disposable underpad beneath the patient (see Figures 4 and 5).



2. Apply water-soluble lubricant to the administration tube tip. Gently insert the administration tube tip into the rectum about 12 cm (5 inches) in a direction pointed slightly toward the navel (umbilicus) (see Figure 6).

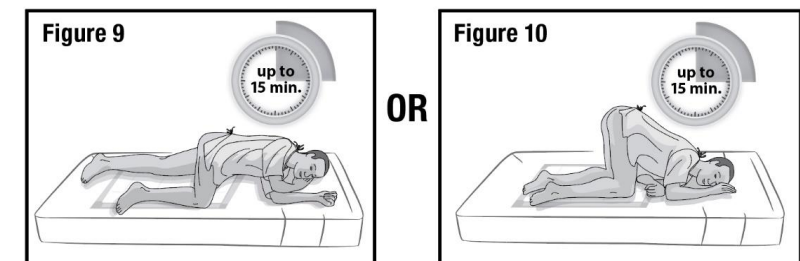


3. Hold the administration tube in place with one hand for the entire procedure to maintain the tube position in the rectum. With the other hand, open the pinch clamp on the administration tube, and then gradually raise the bag to allow delivery of REBYOTA via gravity flow (see Figure 7 and 8).



4. When the entire dose has been delivered, close the pinch clamp and then slowly withdraw the tube. Take care to prevent any residual REBYOTA remaining in the tube from leaking out.

5. Keep the patient in the left-side position or the knee-chest position for up to 15 minutes to minimize any cramping that may occur (see Figure 9 and 10). There are no restrictions on the patient's use of the restroom.



- Transplante de microbiota fecal

Produtos biológicos aprovados pelo FDA: VOWST



VOWST

(fecal microbiota spores, live-brpk) capsules

- Esporos de Firmicutes
- Doadores qualificados
- Cápsulas (via oral)
- Cada cápsula contém 1×10^6 a 3×10^7 CFU de esporos de Firmicutes.



- Transplante de microbiota fecal




VOWST: Preparo

BEFORE VOWST

- 1 Finish the full course of antibiotics**
➔ *To kill C. diff bacteria that cause your infection*
- 2 Drink 10 ounces of a laxative (magnesium citrate)* within 1-3 days of finishing antibiotics**
➔ *To rid leftover antibiotics from your gut*

*Tell your doctor if you have kidney disease because you may not be able to take the magnesium citrate laxative.

 ***“That’s less than a can of soda.”***
~ Person with recurrent *C. diff*

One-dose,
one-time laxative



Only 10 ounces



Typical
colonoscopy prep



128 ounces
30



- Transplante de microbiota fecal



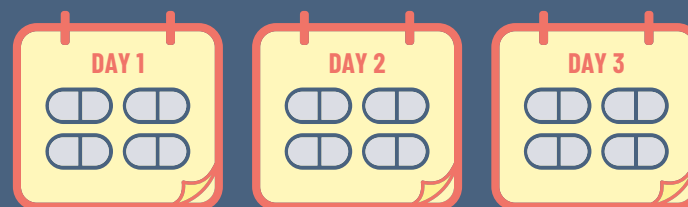
VOWST: Administração

TAKING VOWST

- 3 Start VOWST the next day, before your first meal on an empty stomach

Do not eat or drink (except for a small amount of water) for at least 8 hours before starting your 1st dose of VOWST
-This will be 2-4 days after finishing antibiotics

➔ *Which can help prevent another C. diff recurrence*



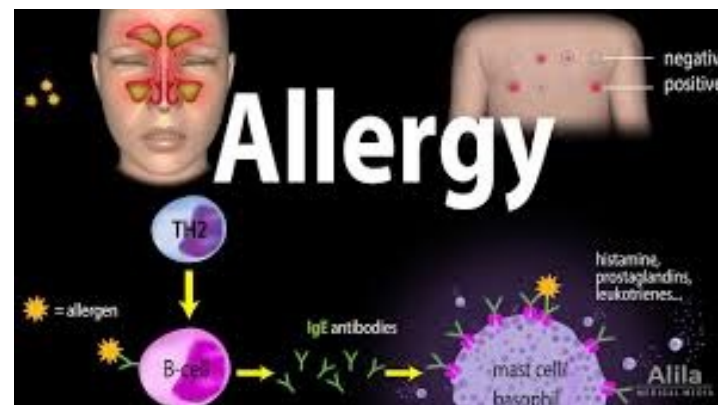
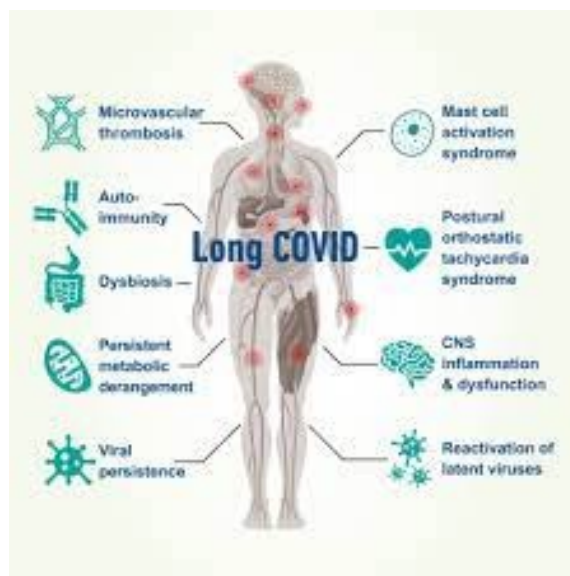
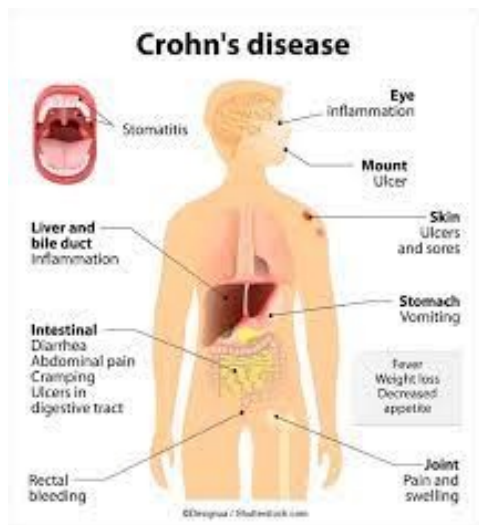
VOWST is 4 capsules taken orally once a day for 3 days in a row. Swallow each capsule whole. DO NOT crush, chew, or break the capsules

Do not take VOWST at the same time as antibiotics or the laxative



- Transplante de microbiota fecal

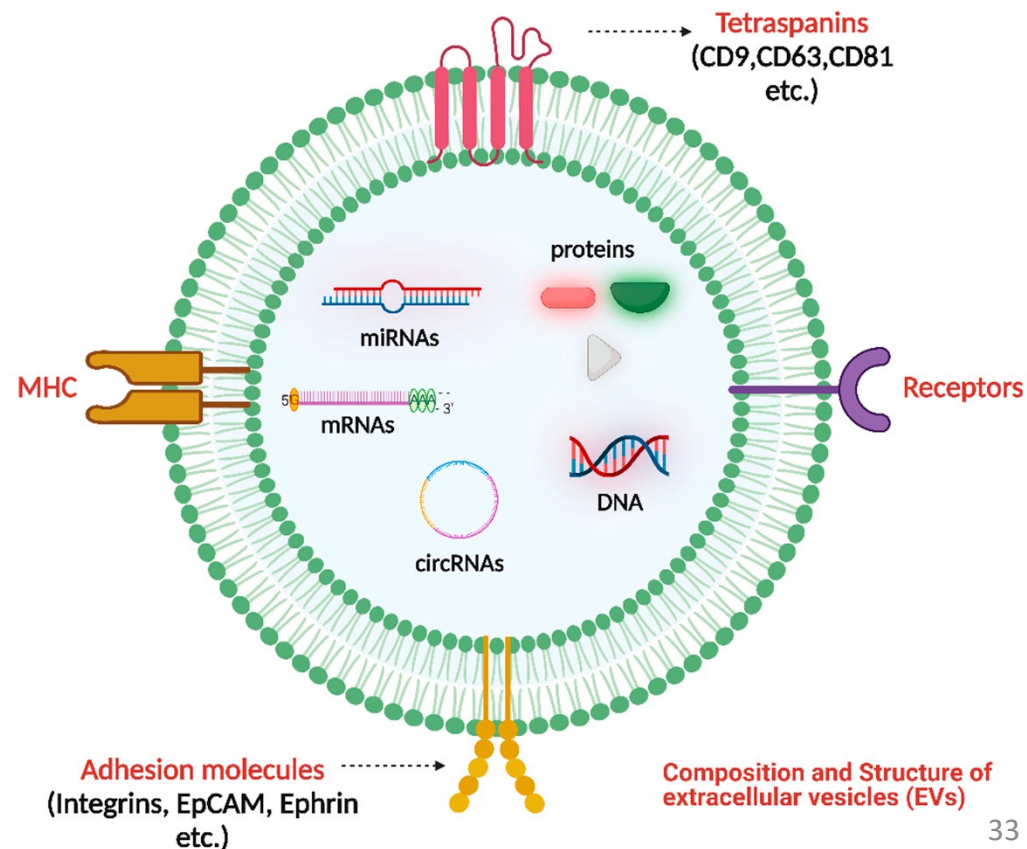
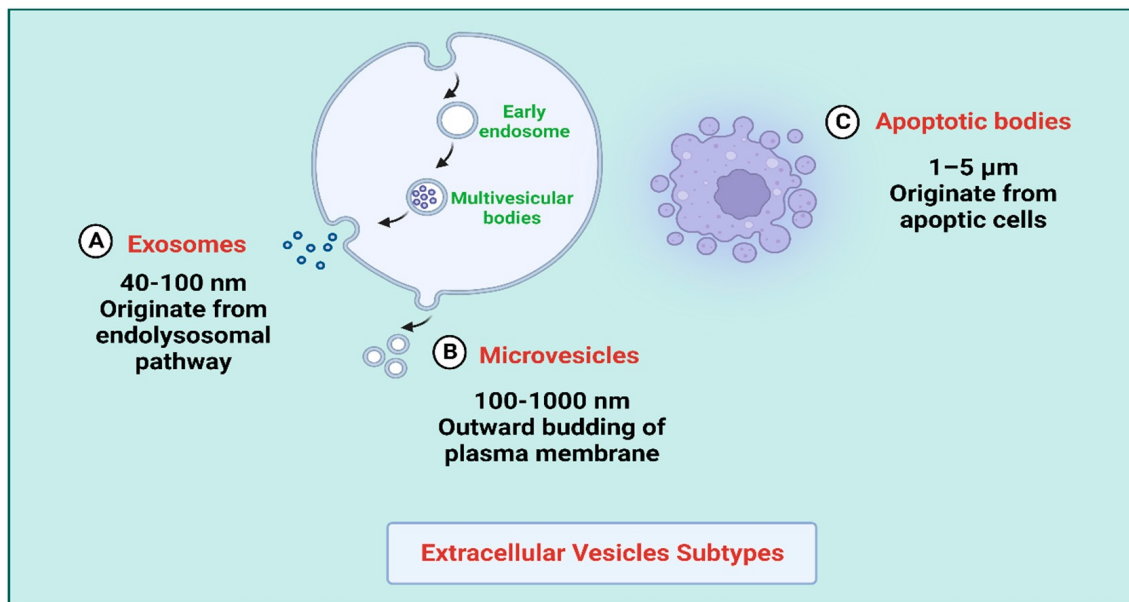
Perspectivas futuras de aplicação em outras doenças:





E as novas “Terapias Avançadas”????

- Vesículas extracelulares “nativas” (não são ATMPs)
- Vesículas extracelulares engenheiradas (são ATMPs)






E as novas “Terapias Avançadas”????

- Vesículas extracelulares engenheiradas (são ATMPs)



Review

Engineered Extracellular Vesicles for Drug Delivery in Therapy of Stroke

Waqas Ahmed^{1,2}, Muhammed Shibil Kuniyan², Aqil Mohammad Jawed² and Lukui Chen^{1,*} 

¹ Department of Neurosurgery, Neuroscience Center, Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510310, China; ahmed.waqas3@gmail.com

² School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China; shibil1996@gmail.com (M.S.K.); doctorjawedaqil@gmail.com (A.M.J.)

* Correspondence: neuro_clk@hotmail.com

Abstract: Extracellular vesicles (EVs) are promising therapeutic modalities for treating neurological conditions. EVs facilitate intercellular communication among brain cells under normal and abnormal physiological conditions. The potential capability of EVs to pass through the blood–brain barrier (BBB) makes them highly promising as nanocarrier contenders for managing stroke. EVs possess several potential advantages compared to existing drug-delivery vehicles. These advantages include their capacity to surpass natural barriers, target specific cells, and stability within the circulatory system. This review explores the trafficking and cellular uptake of EVs and evaluates recent findings in the field of EVs research. Additionally, an overview is provided of the techniques researchers utilize to bioengineer EVs for stroke therapy, new results on EV–BBB interactions, and the limitations and prospects of clinically using EVs for brain therapies. The primary objective of this study is to provide a comprehensive analysis of the advantages and challenges related to engineered EVs drug delivery, specifically focusing on their application in the treatment of stroke.

Chen et al. *Journal of Nanobiotechnology* (2022) 20:132
<https://doi.org/10.1186/s12951-022-01330-y>

Journal of Nanobiotechnology

REVIEW

Open Access



Engineered extracellular vesicles: potentials in cancer combination therapy

Jiangbin Chen[†], Qi Tan[†], Zimo Yang[†] and Yang Jin^{*}

Abstract

Extracellular vesicles (EVs) are a group of secretory vesicles with cell-derived membrane and contents. Due to the cargo delivery capability, EVs can be designed as drug delivery platforms for cancer therapy. Biocompatibility and immune compatibility endow EVs with unique advantages compared with other nanocarriers. With the development of this field, multiple ingenious modification methods have been developed to obtain engineered EVs with desired performance. Application of engineered EVs in cancer therapy has gradually shifted from monotherapy to combinational therapy to fight against heterogeneous cancer cells and complex tumor microenvironment. In addition, the strong plasticity and load capacity of engineered EV make it potential to achieve various combinations of cancer treatment methods. In this review, we summarize the existing schemes of cancer combination therapy realized by engineered EVs, highlight the mechanisms and representative examples of these schemes and provide guidance for the future application of engineered EVs to design more effective cancer combination treatment plans.

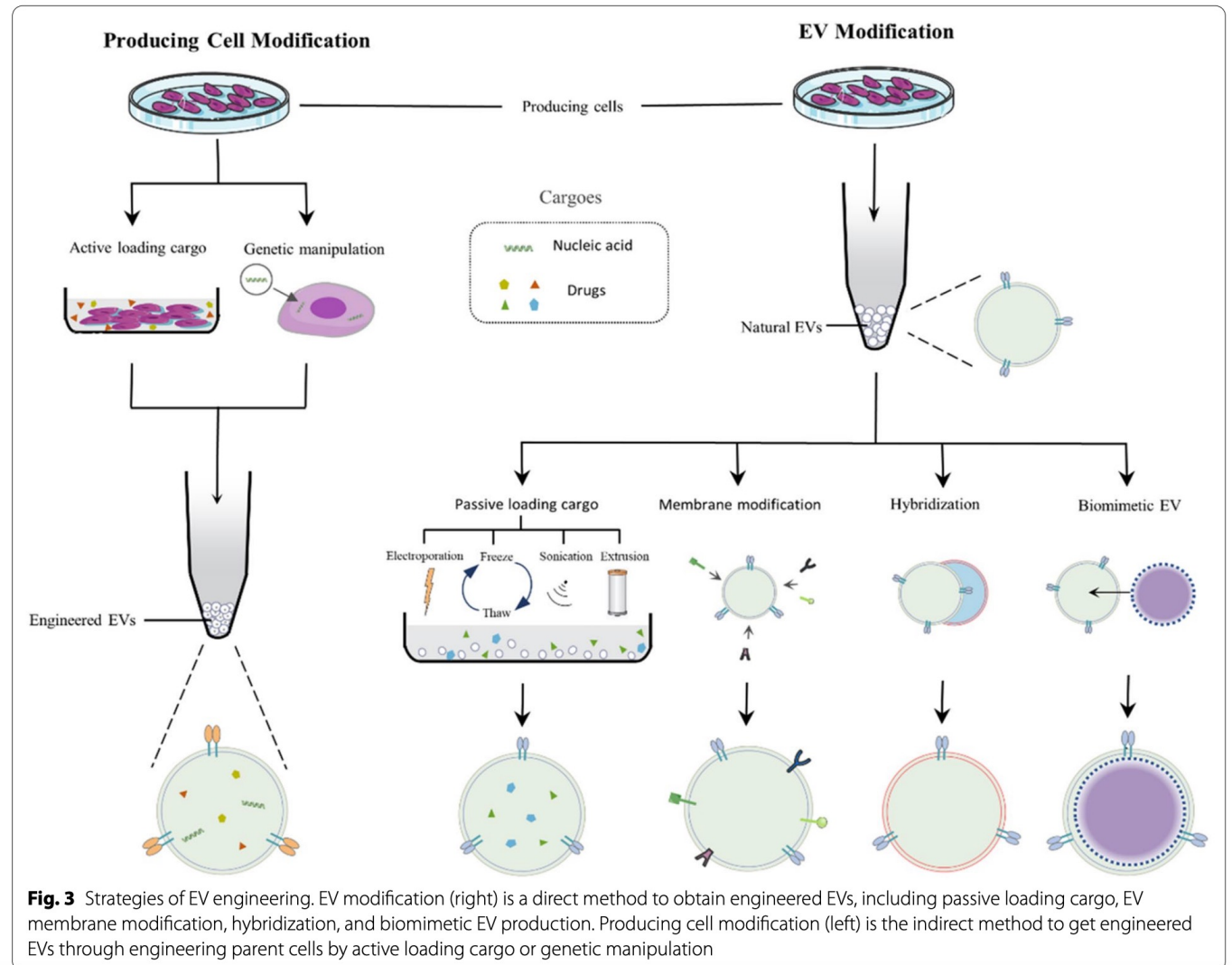
Keywords: Extracellular vesicles (EVs), Engineered EVs, Cancer therapy, Combinational therapy



E as novas “Terapias Avançadas”????

- Vesículas extracelulares engenheiradas

- Nanotecnologia
- Biotecnologia farmacêutica
- Engenharia genética





Produção de ATMPs

- Laboratórios especializados de terapia celular/gênica (**Good Manufacturing Practice -GMP facility**)
- Normas GMP: controle de qualidade e segurança (ISOs), padronização de protocolos (POPs), etc
- Marco regulatório desenvolvido pela Anvisa é formado pela RDC 508/2021, que dispõe sobre a adoção de boas práticas em células humanas para uso terapêutico e pesquisa clínica, pela RDC 506/2021 (versão em inglês), que estabelece regras para a realização de ensaios clínicos com produto de terapia avançada investigacional no Brasil, e pela RDC 505/2021, que dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada.

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products>

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/sangue/terapias-avancadas>



T cells taken from a leukaemia patient and multiplied in culture are ready for infusion.

ADOPTIVE CELL THERAPY





Produção de ATMPs no Brasil



1. Nutera São Paulo (Instituto Butantan-USP)



Produção dos ATMPs no Brasil



2. Niterói (Instituto Butantan – Hemocentro RP)

Produção dos ATMPs no Brasil



Curtido por juliateixeira.aze e outras 9.348 pessoas

vejasp SAÚDE | Pesquisas do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hemocentro de Ribeirão Preto colocam São Paulo na vanguarda da terapia com células CAR-T. O tratamento, ainda milionário e não coberto por planos de saúde, é esperança para pacientes de câncer que não respondem mais a outras terapias.



Curtido por juliateixeira.aze e outras 9.348 pessoas

vejasp SAÚDE | Pesquisas do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hemocentro de Ribeirão Preto colocam São Paulo na vanguarda da terapia com células CAR-T. O tratamento, ainda milionário e não coberto por planos de saúde, é esperança para pacientes de câncer que não respondem mais a outras terapias.



Curtido por juliateixeira.aze e outras 9.348 pessoas

vejasp SAÚDE | Pesquisas do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hemocentro de Ribeirão Preto colocam São Paulo na vanguarda da terapia com células CAR-T. O tratamento, ainda milionário e não coberto por planos de saúde, é esperança para pacientes de câncer que não respondem mais a outras terapias.



Curtido por juliateixeira.aze e outras 9.348 pessoas

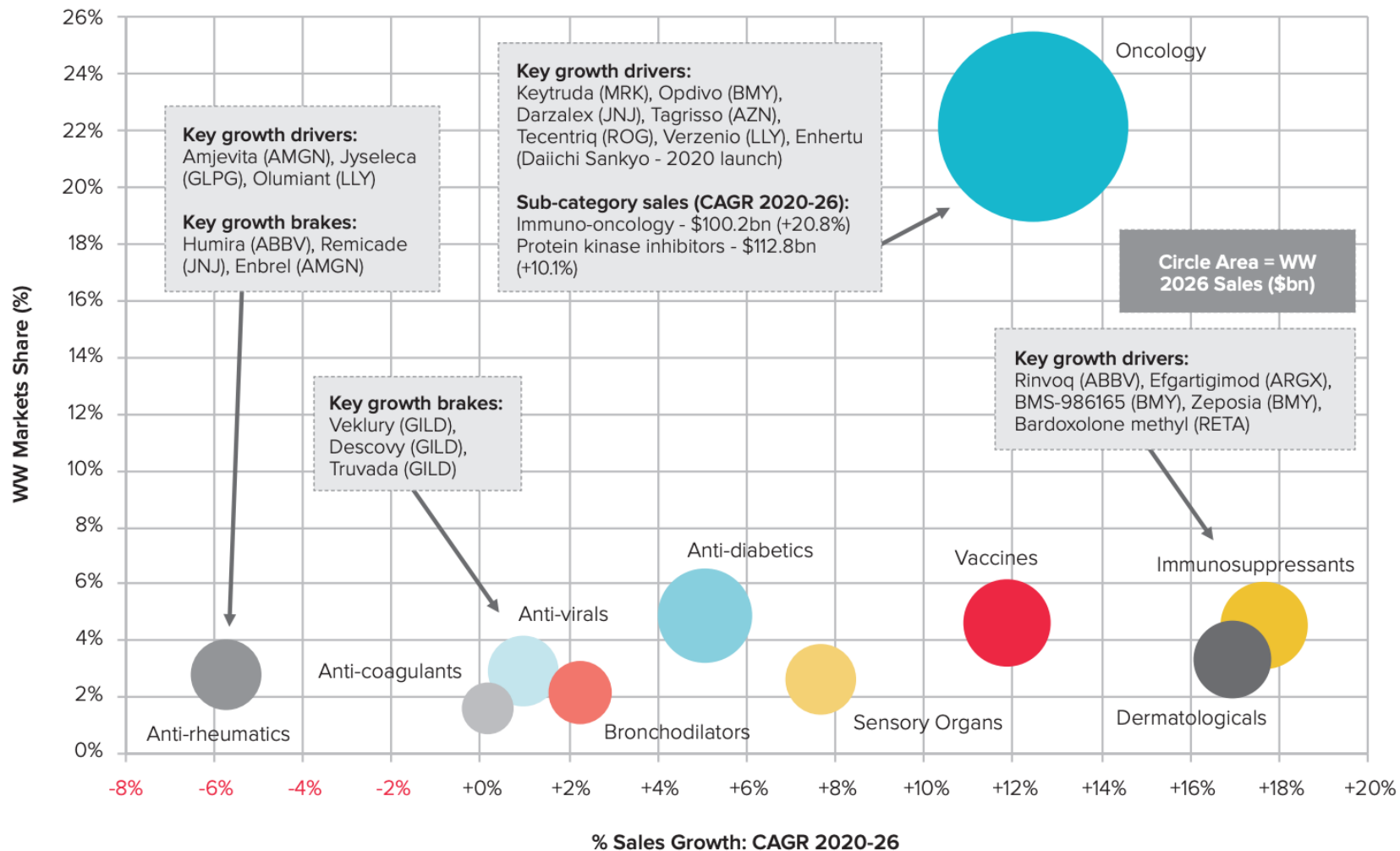
vejasp SAÚDE | Pesquisas do Hospital Israelita Albert Einstein e do Hemocentro de Ribeirão Preto colocam São Paulo na vanguarda da terapia com células CAR-T. O tratamento, ainda milionário e não coberto por planos de saúde, é esperança para pacientes de câncer que não respondem mais a outras terapias.



Mercado de trabalho promissor para farmacêuticos: biotecnologia farmacêutica / imunobiotecnologia

Figure 5: Top 10 Therapy Areas in 2026, Market Share & Sales Growth

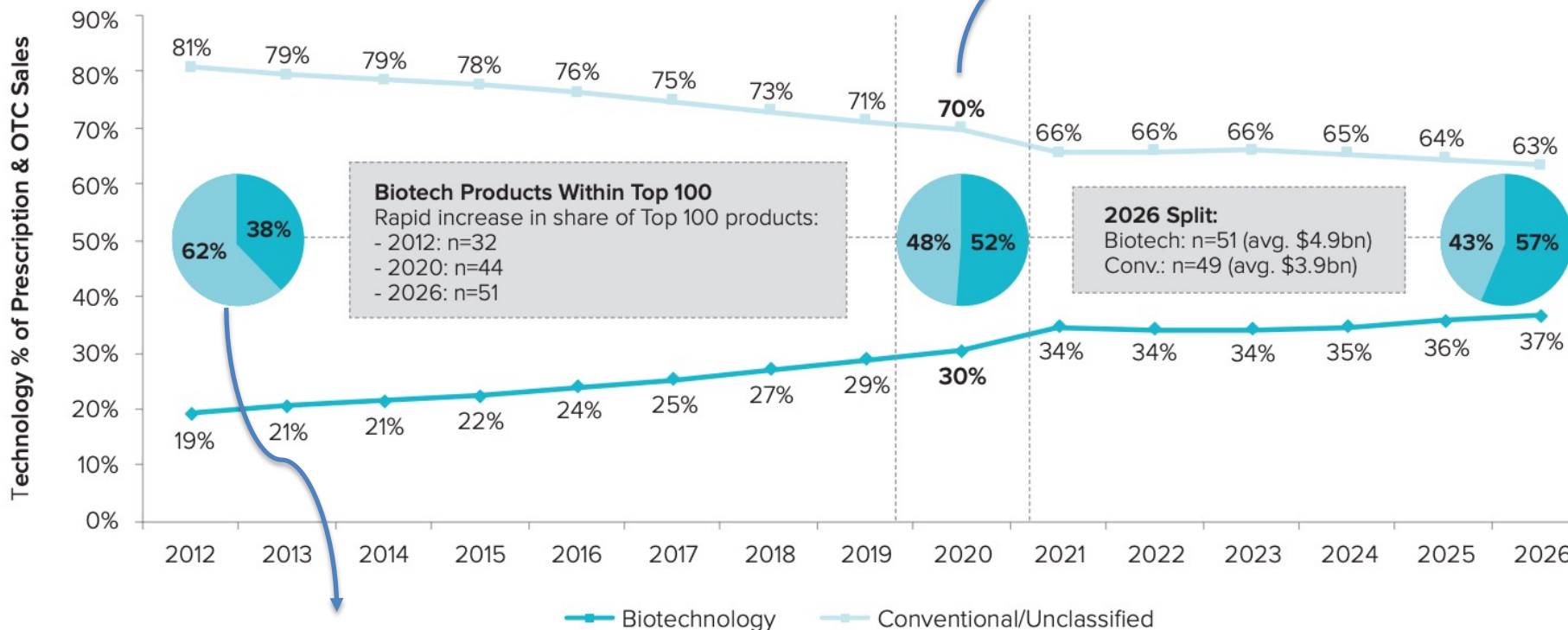
Source: Evaluate Pharma® (May 2021)



Mercado de trabalho promissor para farmacêuticos: biotecnologia farmacêutica / imunobiotecnologia

Figure 2: Worldwide Prescription Drug & OTC Pharmaceutical Sales:
Biotech vs. Conventional Technology

Source: Evaluate Pharma® (May 2021)



Percentual de vendas

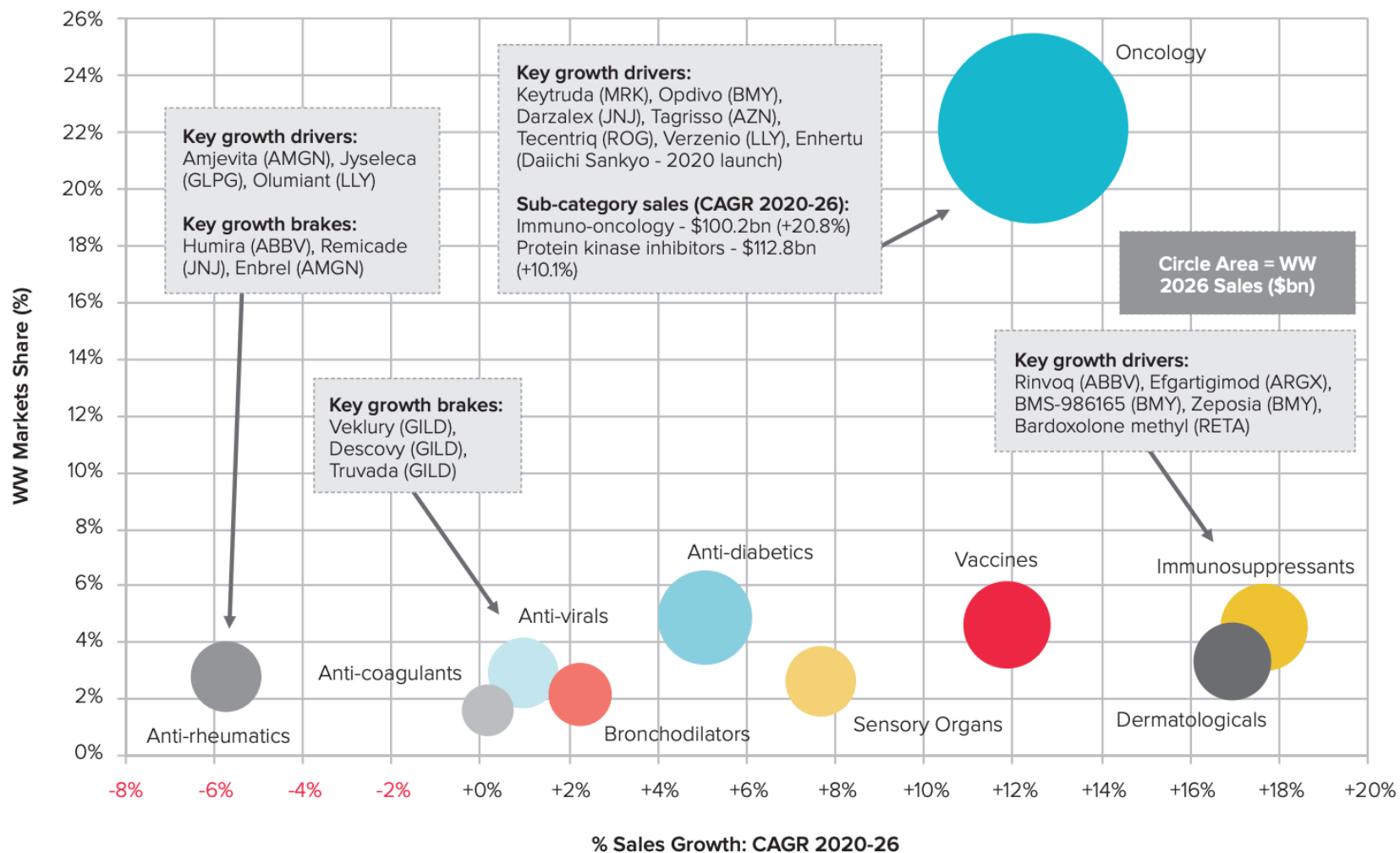
Faturamento por categoria



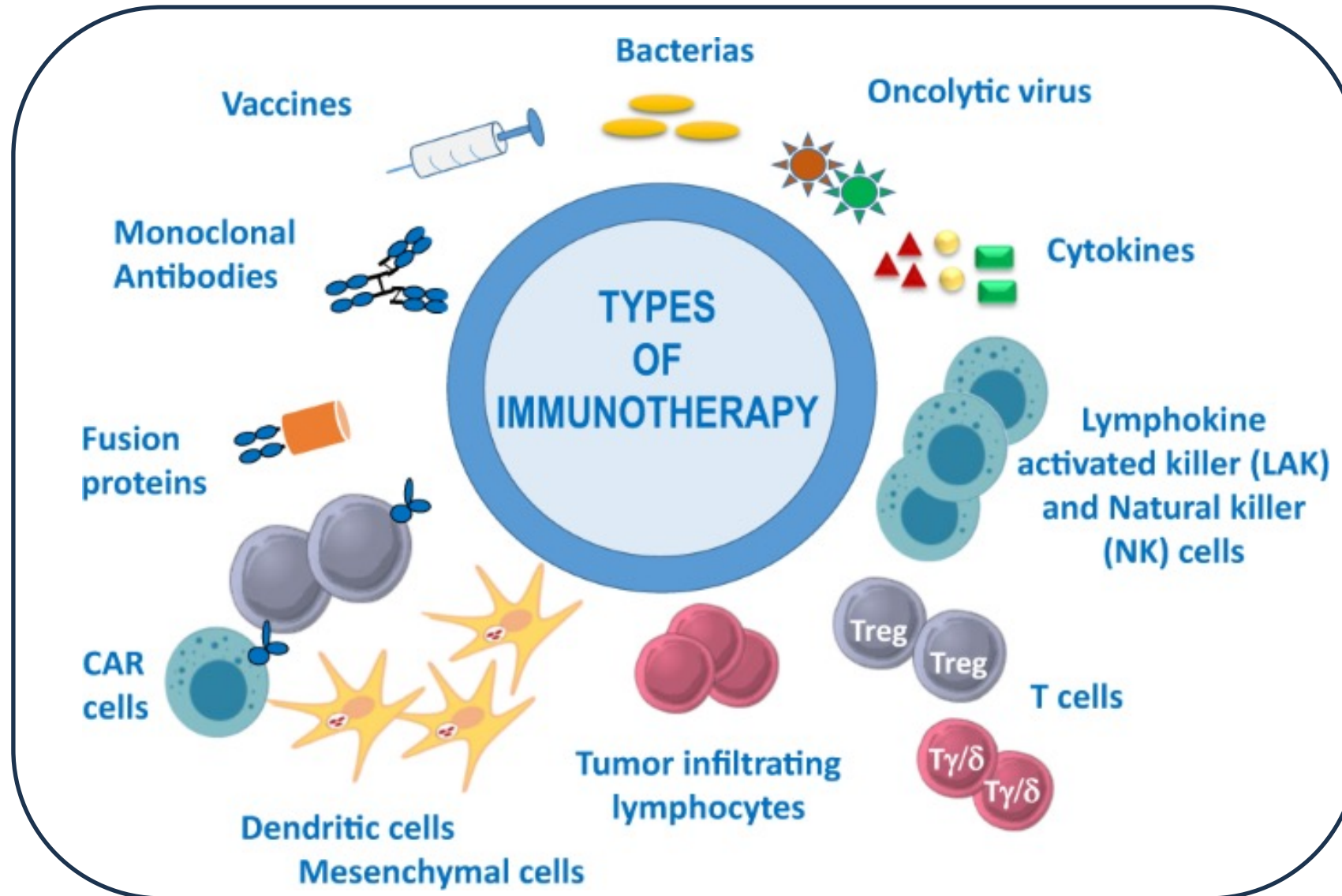
Mercado de trabalho promissor para farmacêuticos: biotecnologia farmacêutica / imunobiotecnologia

Figure 5: Top 10 Therapy Areas in 2026, Market Share & Sales Growth

Source: Evaluate Pharma® (May 2021)



Exercício: Tipos de imunoterapias para câncer ou Lúpus (revisões)



1. Quais são biofárcamos? Por quê?

2. Quais são terapias avançadas? Por quê?