

DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO DE BACTERINA RECOMBINANTE CONTRA A TOXINA ALFA DE *Clostridium novyi* PARA USO VETERINÁRIO

CRISTIAN HENRIQUE SOTT¹; PEDRO HENRIQUE DALA NORA QUATRIN²;
WELINGTON MATEUS PINTO DE MORAES³; RAFAEL RODRIGUES
RODRIGUES⁴; FABRICIO ROCHEDO CONCEIÇÃO⁵ e ANGELA NUNES
MOREIRA⁶

¹*Universidade Federal de Pelotas* – cristian.sott@ufpel.edu.br

²*Universidade Federal de Pelotas* – quatrinp@gmail.com

³*Universidade Federal de Pelotas* – welingtonmateuspdemoraes@gmail.com

⁴*Universidade Federal de Pelotas* – rafaelr458@gmail.com

⁵*Universidade Federal de Pelotas* – fabricio.rochedo@ufpel.edu.br

⁶*Universidade Federal de Pelotas* – angelanmoreira@yahoo.com.br

1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

As clostrídioses representam um desafio sanitário para a pecuária global. Causadas por bactérias do gênero *Clostridium*, anaeróbias, esporuladas e ubíquias, essas doenças manifestam-se através da ação de toxinas potentes, resultando em quadros clínicos graves como mionecrose, hepatite necrosante e enterotoxemias, que apresentam elevadas taxas de mortalidade (HUSSAIN et al., 2024; LOBATO et al., 2013). Entre as espécies de maior relevância, destacam-se *Clostridium novyi* tipos A e B, conhecidos por produzirem a toxina alfa (ORRELL; MELNYK, 2021), uma exotoxina proteica de ~250 kDa pertencente ao grupo das grandes toxinas clostridiais. Essa toxina atua glicosilando proteínas Rho do hospedeiro, desorganizando o citoesqueleto e a integridade das células endoteliais, o que provoca aumento da permeabilidade vascular e inflamação intensa (ORRELL; MELNYK, 2021).

Nos animais de produção, os tipos A e B de *C. novyi* são os mais patogênicos, estando associados a quadros graves (JEONG et al., 2020; LOBATO et al., 2013). Entre as espécies mais afetadas estão bovinos, ovinos e equinos (UZAL et. al. 2016), nos quais a infecção pode provocar hemorragias internas, necrose tecidual, inflamação sistêmica e lesões em músculos e órgãos, podendo levar à morte súbita e comprometer a saúde e a produtividade do rebanho (JUNIOR et al., 2020; NAVARRO et. al., 2020; RADOSTITS et. al., 2006).

Devido ao potente efeito citotóxico da toxina alfa e aos graves danos que provoca nos animais, o controle profilático das infecções por *C. novyi* baseia-se na vacinação sistemática de todo o rebanho (LOBATO et al., 2013) com vacinas inativadas (toxoides e/ou bacterinas). No entanto, a produção desses imunizantes convencionais exige a manipulação dos patógenos, processos laboriosos de purificação e inativação de toxinas e apresenta variações de potência entre lotes, o que motiva a busca por plataformas vacinais mais práticas, seguras, eficientes e econômicas.

Nesse contexto, a tecnologia de DNA recombinante surge como uma alternativa promissora para o desenvolvimento de vacinas de nova geração. Essa abordagem permite identificar e clonar domínios atóxicos e imunogênicos, como os da toxina alfa (RODRIGUES et al., 2024), possibilitando a produção de vacinas recombinantes em sistemas heterólogos seguros e de fácil cultivo, como *Escherichia coli* (biofábrica). Entre as estratégias associadas, destaca-se a produção de uma bacterina recombinante de *E. coli*, vacina composta por bactérias

inteiras inativadas que expressam os抗ígenos de interesse, a qual oferece vantagens significativas, incluindo a eliminação da necessidade de manipulação do patógeno, a simplificação do processo produtivo, o aumento da produtividade e a redução da variabilidade entre lotes, assegurada pela quantificação padronizada dos抗ígenos-alvo (FERREIRA et al., 2019; MOREIRA et al., 2020).

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver um protótipo vacinal contra a toxina alfa de *C. novyi*, apresentado como uma bacterina recombinante. A avaliação da eficácia do protótipo foi realizada por meio de testes de soroneutralização em cobaios, seguindo protocolos oficiais análogos aos preconizados pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) (BRASIL, 1997), a fim de comprovar seu potencial imunogênico.

2. ANÁLISE DE MERCADO

A introdução de uma nova plataforma vacinal no mercado veterinário atende a uma demanda crescente por inovação e eficiência na produção animal. O público-alvo primário são produtores rurais de médio e grande porte, com foco em bovinocultura, ovinocultura e caprinocultura. A necessidade específica que nossa inovação atende é a oferta de uma profilaxia mais segura e consistente contra as clostrídioses, que resultam em mortalidade e queda de produtividade nos rebanhos.

O cenário competitivo é consolidado por grandes empresas veterinárias e farmacêuticas como Zoetis (com as linhas Fortress® e UltraChoice®), MSD Saúde Animal (Bovilis® Poli-Star® T), Virbac (Clostrisan® 11), Ourofino (Ourovac 10 TH e Ourovac Poli BT), Ceva Saúde Animal (Multivac® 9 e Biovina S®) e Biovet/Vaxxinova (Resguard Multi). A análise de seus produtos revela que o mercado se baseia em tecnologias convencionais, utilizando bacterinas e/ou toxoides obtidos a partir de culturas contendo os patógenos. Embora eficazes, estes métodos apresentam desafios inerentes, como os riscos de biossegurança associados ao manuseio de patógenos, a complexidade dos processos de purificação e a potencial variabilidade e diminuição de imunogenicidade entre lotes de produção (ZARAGOZA et al., 2019).

De acordo com a *Fortune Business Insights* (2024), o Mercado Total Endereçável (TAM) corresponde ao mercado global de vacinas veterinárias, que deve expandir de USD 12,51 bilhões em 2025 para USD 18,56 bilhões em 2032, refletindo uma taxa de crescimento anual composta (CAGR) de 5,8%. O Mercado Endereçável Acessível (SAM), que corresponde ao segmento específico de vacinas contra clostrídioses, foi estimado em USD 494,65 milhões em 2018 e apresenta projeções de crescimento contínuo, segundo a *Data Bridge Market Research* (2022). No contexto brasileiro, a relevância desse setor é reforçada pelo mercado de saúde animal, que ultrapassou R\$ 10 bilhões em 2023.

Nesse sentido, ao substituir a tecnologia tradicional, obtém-se diferenciais competitivos, com a geração de um produto mais seguro e processos produtivos mais controlados e padronizados.

3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

O modelo de negócios para a introdução da nova vacina no mercado é fundamentado em uma parceria estratégica de transferência de tecnologia com a empresa Biovet/Vaxxinova, com experiência em produção e comercialização de imunizantes veterinários, incluindo vacinas contra clostrídioses. Essa colaboração foi formalizada através de um acordo de parceria para Pesquisa, Desenvolvimento

e Inovação (PD&I) com a Universidade Federal de Pelotas (UFPel), através do Processo nº 23110.033038/2020-79, e estabelece a transferência da tecnologia para a empresa. A geração de receita para a instituição se dará por meio do licenciamento da tecnologia e de um modelo de *royalties* sobre as vendas do produto.

A tecnologia associada ao antígeno desenvolvido está em processo de proteção via depósito de uma patente de invenção junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). O escopo da patente abrangerá não apenas o processo de engenharia genética para a produção da proteína recombinante, mas também as especificações de sua composição e estrutura molecular.

A inovação encontra-se em um estágio avançado de maturidade, classificado entre os níveis 7 e 8 da escala de Maturidade Tecnológica (TRL - *Technology Readiness Level*). Isso significa que o projeto já superou com sucesso as fases de validação em bancada e testes laboratoriais (TRL 1-6). Atualmente, o protótipo da vacina, com sua formulação e dosagem definidas, já foi produzido em escala piloto e submetido a testes em animais-alvo em ambiente controlado (TRL 7), onde demonstrou segurança e imunogenicidade. O projeto avança agora para a fase de validação em condições de campo (TRL 8), com testes que serão conduzidos em rebanhos comerciais para comprovar a eficácia e consistência da proteção em cenários reais de uso, posicionando a tecnologia nas etapas finais antes do registro regulatório e do escalonamento para produção industrial (TRL 9).

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

A inovação desta vacina gera impacto econômico, ao aumentar a lucratividade dos produtores rurais e fortalecer o agronegócio; impacto social, ao promover a segurança alimentar e consolidar a transferência de tecnologia da UFPel para a indústria; e impacto ambiental, ao adotar um processo produtivo mais seguro e contribuir para uma pecuária mais sustentável. Economicamente, a vacina contribuirá para a sustentabilidade da pecuária ao reduzir a mortalidade de animais e as perdas subclínicas, aumentando a rentabilidade e a segurança financeira para produtores.

A visão de futuro é expandir o produto, buscando o aceite do mercado e, principalmente, utilizar a tecnologia como uma plataforma versátil para o desenvolvimento de novas vacinas multivalentes como imunobiológicos veterinários.

5. CONCLUSÕES

Conclui-se que o desenvolvimento do protótipo vacinal recombinante contra a toxina alfa de *Clostridium novyi* atingiu seus objetivos, validando uma solução biotecnológica que responde diretamente às limitações de segurança, custo e padronização das vacinas convencionais. A comprovação da sua eficácia imunogênica, o avançado nível de maturidade tecnológica (TRL 7-8), a existência de um plano de negócios estruturado em parceria com uma empresa líder de mercado e a estratégia de proteção da propriedade intelectual, solidificam a transição dessa pesquisa de uma prova de conceito para um ativo tecnológico com alto potencial de mercado. Dessa forma, a iniciativa não só oferece uma alternativa profilática para a pecuária, com impactos positivos em toda a cadeia produtiva, mas também fortalece o ecossistema de inovação da UFPel.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Agricultura. Portaria n. 49 de 12 de maio de 1997. **Diário Oficial da União**, Brasília, 16 de maio de 1997. Seção 1, p. 10168-10169.

Data Bridge Market Research. **El mercado mundial de vacunas veterinarias contra el Clostridium crecerá a una tasa de crecimiento anual compuesta (CAGR, por sus siglas en inglés) del 4,72% según las previsiones hasta 2026**. Disponível em: <https://www.databridgemarketresearch.com/es/news/global-veterinary-clostridium-vaccinemarket?srsltid=AfmBOorsqX8vDbp63hAshQ_m8JJHgq95U10NAcUfbou8_2yfrL1PFVI>. Acesso em: 29 jul. 2025.

FERREIRA, M. R. A. et al. Inactivated recombinant Escherichia coli as a candidate vaccine against Clostridium perfringens alpha toxin in sheep. **Anaerobe**, v. 59, p. 163–166, 2019.

Fortune Business Insights. **Vacinas veterinárias Tamanho do mercado, compartilhamento e tendências | Crescimento [2032]**. Disponível em: <<https://www.fortunebusinessinsights.com/pt/industry-reports/toc/veterinary-animal-vaccines-market-101532>>. Acesso em: 17 ago. 2025.

JUNIOR, Carlos A. Oliveira et al. Gas gangrene in mammals: a review. **Journal of veterinary diagnostic investigation**, v. 32, n. 2, p. 175-183, 2020.

HUSSAIN, H. et al. Clostridial myonecrosis: A comprehensive review of toxin pathophysiology and management strategies. **Microorganisms**, v. 12, n. 7, p. 1464, 2024.

JEONG, C.-G. et al. Characterization of Clostridium novyi isolated from a sow in a sudden death case in Korea. **BMC veterinary research**, v. 16, n. 1, p. 127, 2020.

LOBATO, F. C. et al. CLOSTRIDIOSSES DOS ANIMAIS DE PRODUÇÃO. **Veterinaria e Zootecnia**, v. 20, p. 29–48, 2013.

MOREIRA, C., Jr et al. Protective efficacy of recombinant bacterin vaccine against botulism in cattle. **Vaccine**, v. 38, n. 11, p. 2519–2526, 2020.

NAVARRO, Mauricio A.; UZAL, Francisco A. Pathobiology and diagnosis of clostridial hepatitis in animals. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 32, n. 2, p. 192-202, 2020.

RADOSTITS, Otto M. et al. (Ed.). **Veterinary medicine E-Book: veterinary medicine E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2006.

RODRIGUES, Rafael et al. Large Clostridial Toxins: A Brief Review and Insights into Antigen Design for Veterinary Vaccine Development. **Molecular biotechnology**, p. 1-17, 2024.

ORRELL, K. E.; MELNYK, R. A. Large clostridial toxins: Mechanisms and roles in disease. **Microbiology and molecular biology reviews: MMBR**, v. 85, n. 3, p. e0006421, 2021.

UZAL, Francisco A. et al. (Ed.). **Clostridial diseases of animals**. John Wiley & Sons, 2016.

ZARAGOZA, N. E. et al. Vaccine production to protect animals against pathogenic Clostridia. **Toxins**, v. 11, n. 9, p. 525, 2019