

POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DO USO DE PEPTÍDEOS SINTÉTICOS EM FORMULAÇÕES VACINAIS CONTRA LINFADENITE CASEOSA

BIOTECHNOLOGICAL POTENTIAL OF THE USE OF SYNTHETIC PEPTIDES IN VACCINE FORMULATIONS AGAINST CASEOUS LYMPHADENITIS

Daniela Droppa-Almeida¹; Elton Franceschi²; Francine Ferreira Padilha³

¹Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial- PBI
Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE – Brasil
danieladroppa@gmail.com

²Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial- PBI
Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE – Brasil
elton@itp.org.br

³Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Industrial- PBI
Universidade Tiradentes – UNIT – Aracaju/SE – Brasil
francine_padilha@itp.org.br

Resumo

Diversas doenças veterinárias são negligenciadas, tanto no diagnóstico, tratamento e profilaxia. O uso da vacinação é o melhor custo benefício para controle de enfermidades, dentre as doenças veterinárias negligenciadas encontra-se a Linfadenite Caseosa (LC), a qual é infecto-contagiosa e acomete pequenos ruminantes Atualmente a profilaxia existente é ineficaz, o que torna o número de animais contaminados expressivo, acarretando diversas perdas econômicas para ovinocultura. Esta prospecção teve o objetivo foi entender o mercado de imunoprofilaxia com o uso de peptídeos de maneira geral, assim como voltados para Linfadenite Caseosa. Para isso, foi utilizado os depositórios de patentes, WIPO e o INPI, assim como artigos científicos. Os resultados mostraram que o uso de peptídeos é amplo, e que o país que está em primeiro lugar entre os países depositantes sobre o tema é o EUA. O Brasil carece na utilização de peptídeos sintéticos, o que mostra ser uma linha de pesquisa em expansão e promissora, principalmente para a profilaxia.

Palavras-chave: patentes, ovinos, caprinos, vacinas peptídicas;

Abstract

Several veterinary diseases are neglected, not only in diagnosis, but also regarding treatment and prophylaxis. The use of vaccination is the best cost-benefit for disease control. Among neglected

veterinary diseases is Caseous Lymphadenitis (CLA), which is contagious and affects small ruminants. Currently the existing prophylaxis is ineffective, which elevates the number of contaminated animals, leading to several economic losses for sheep and goat breeding. This study aimed the understanding of the immunoprophylaxis market through the use of peptides in general, as well as for Caseous Lymphadenitis. Thus, patent banks such as WIPO and INPI, as well as scientific articles were used. The results showed that the use of peptides is significantly considerable, and the USA takes first place on this theme among the depositor countries. Brazil lacks the use of synthetic peptides, which shows that it is an expanding and promising line of research, mostly for prophylaxis.

Key-words: patents, sheep, goat, peptide vaccines.

1. Introdução

A Linfadenite Caseosa (LC) é uma doença crônica, infecto-contagiosa, caracterizada por lesões purulentas e formação de abscessos nos linfonodos superficiais, internos e órgãos como baço, pulmão, rins, entre outros (SEYFFERT et al, 2010; DROPPA-ALMEIDA et al, 2016). O agente etiológico da LC é a bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis* (DORELLA et al, 2006; FONTAINE et al, 2006), sua maior prevalência é em ovinos e caprinos, no entanto é classificada como zoonose ocupacional (RETAMAL et al, 2011). A bactéria é classificada como gram positiva e intracelular facultativa, tendo a capacidade de sobreviver por longos períodos no ambiente. Devido à formação de abscessos no hospedeiro o uso de antibióticos é dificultado pela formação de uma barreira epitelial, deste modo os granulomas amadurecem e eclodem, característica fundamental para a contribuição da alta taxa de transmissão da doença dentro do rebanho (RAMOS et al, 2012). A LC é uma enfermidade encontrada no mundo inteiro, mas a prevalência no Brasil foi relatada por Pinheiro et al, (2000) que encontraram 66,9 % de animais com sinais clínicos de LC no estado do Ceará. Em Minas Gerais, uma prevalência de 75,8 % foi relatada para ovinos (GUIMARÃES et al, 2009) e de 78,9 % para caprinos (SEYFFERT et al, 2010). Já no estado de Sergipe Rizzo et al. (2017) relataram a presença de *C. pseudotuberculosis*. Nesse estudo 101 propriedades foram analisadas entre 2011 e 2014 e um total de 1.908 animais foram avaliados. Segundo Rizzo et al. (2017) 5,79% dos ovinos e 10,8% dos caprinos apresentaram granulomas nos linfonodos superficiais característicos de LC, alguns granulomas foram retirados e isolados, confirmando a presença de *C. pseudotuberculosis* no estado.

Atualmente não existe profilaxia eficaz para a LC, as vacinas comercializadas no Brasil são baseadas no micro-organismo atenuado produzido a partir da linhagem 1002 da *C. pseudotuberculosis* (comercializados pela LaboVet, Vencofarma e Zoetis) e a vacina Biodectin® (Pfizer) que contém toxóides purificados de *Clostridium septicum* e culturas inativadas de *Clostridium chauvoei* (carbúnculo sintomático) e uma fração do *C. pseudotuberculosis* e um anti-helmíntico (moxidectina). No entanto, todas essas vacinas ainda precisam de uma avaliação quanto à sua eficácia nos rebanhos de caprinos e ovinos. A baixa frequência de vacinação reflete a pouca

disponibilidade comercial das mesmas (SEYFFERT et al, 2010; CERDEIRA et al, 2011). Portanto, não há uma vacina eficiente e protetora contra *C. pseudotuberculosis*, o que leva ao desenvolvimento de pesquisas que visam a criação de vacina que forneça proteção de longa duração sem reações adversas, assim como possibilitar a diferença entre animais vacinados de animais infectados naturalmente (COSTA et al, 2011).

O desenvolvimento de vacinas é uma área muito importante para saúde, pois é a forma mais eficaz no combate e erradicação de doenças. Diferentes estratégias vacinais têm sido testadas atualmente, dentre as quais está a utilização de peptídeos sintéticos (QIAN et al, 2015). O uso de peptídeos sintéticos visa mimetizar epítomos imunodominantes para o desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas, parasitárias e cânceres (FARIA et al, 2011; KARUNAKARAN et al, 2015; QIAN et al, 2015; SINGH et al, 2015). Existem dois tipos de epítomos que são classificados em lineares e conformacionais, os epítomos lineares são pequenas sequências de resíduos de aminoácidos do antígeno, enquanto os epítomos conformacionais são compostos por resíduos de aminoácidos de sequências descontínuas que se encontram juntos no antígeno nativo pelo dobramento da proteína (QIAN et al, 2015), estes a depender do processamento antigênico pode ser perdido no processo de ativação celular. De maneira a explorar a utilização desses peptídeos sintéticos aplicado a vacinas, análises prospectivas são importantes, pois através dela o pesquisador consegue reconhecer o que de fato está carente na sociedade (QUINTELLA et al, 2009), assim como produtos com ações inexploradas.

Com o intuito de gerar um produto inovador, e este, ser compatível com o mercado competitivo, análises como a prospecção tecnológica sobre o tema de estudo se torna um item fundamental para o desenvolvimento de um produto biotecnológico. A prospecção tecnológica tem contribuído significativamente gerando informações que podem levar a políticas estratégicas, visando maior desenvolvimento atrelado a inovação. Diante disso o objetivo desse trabalho foi compreender o mercado de imunoprofilaxia com o uso de peptídeos de maneira geral voltados para Linfadenite Caseosa, assim como identificar os principais países e os artigos publicados na área.

2. Metodologia

A prospecção foi realizada segundo a Organização Mundial de Propriedade Intelectual (The World Intellectual Property Organization (WIPO)), pelo PatentScope em fevereiro de 2017. Para determinação do código utilizado para as pesquisas, utilizou a base de International Patent Classification (IPC) que é de acesso livre usualmente selecionada para prospecções tecnológicas descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Especificação dos códigos de acordo com a Classificação Internacional de Patentes.

Códigos	Especificação
A61K39/05	Preparações medicinais contendo antígenos ou anticorpos de <i>Corynebacterium</i> , <i>Probionibacterium</i> , etc.
C12N	Micro-organismos ou enzimas, suas composições.
C07K 4/04	Peptídeos tendo até 20 aminoácidos em uma sequência indefinida ou apenas parcialmente definida; Derivados dos mesmos/ bactérias.

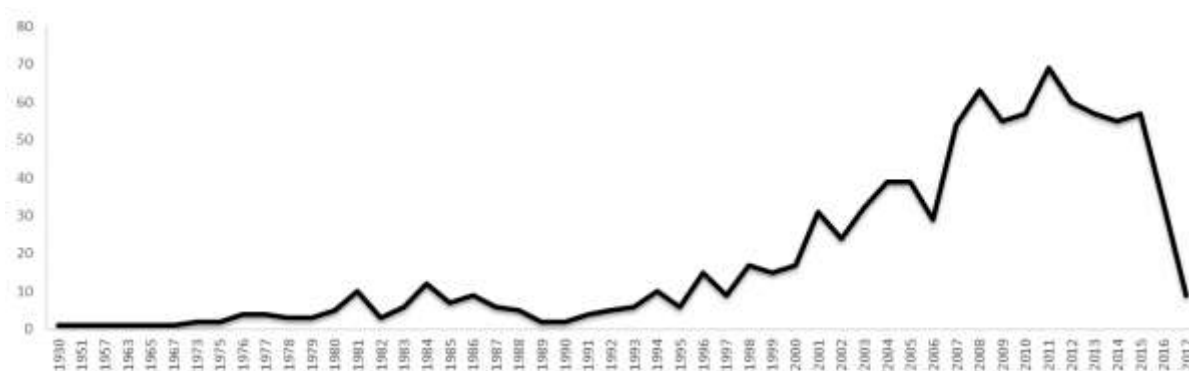
Fonte: Organização Mundial da Propriedade Intelectual (2017).

Para verificar a diferença entre o uso de código e o uso de <descritores>, utilizamos os seguintes “*synthetic peptides*”, “*peptide vaccine*”, “*peptide vaccine veterinary*” e “*caseous lymphadenitis*” no PatentScope, e em português para as buscas no Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI. A estratégia de pesquisa visou garantir que a maior parte das patentes fosse localizada e processada. Assim, foi adotada uma estratégia semelhante à definida por Quintella et al, (2009) com <descriptor> no resumo ou no título. Com o intuito de fazer uma comparação entre publicação de artigos de maneira geral com a propriedade intelectual, os mesmos descritores foram utilizados também no *Scencedirect* e foram analisados os últimos anos (1996-2017).

3. Resultados

De acordo com as análises, os códigos que mais correspondem ao objetivo desse trabalho foram os A61K 39/05 e o C07K 4/04. O primeiro código corresponde a preparações medicinais contendo antígenos do gênero *Corynebacterium* e apresentou um total de 1.158. A Figura 1 mostra os períodos anuais crescentes e o número de patentes depositadas.

Figura 1. Evolução do número de patentes com o código A61K 39/05, dados obtidos no PatentScope – Wipo.

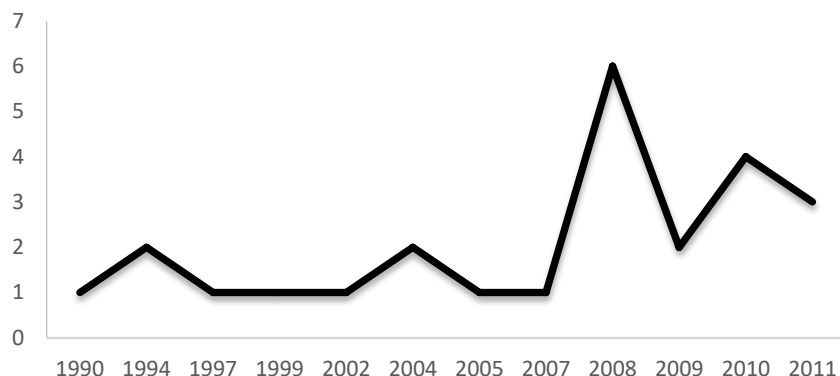


Fonte: Autoria própria (2017).

O ano de 2011 foi o ano que teve maior número de patentes depositadas com esse código, isso pode estar associado ao crescente número de incubadoras de empresas e parques tecnológicos que surgiram na época, incentivando a geração de patentes (TORKOMIAN, 2011). Nas buscas na

base de dados do INPI (Figura 2) foi observado um número de patentes inferiores, apenas 25 patentes com este código em buscas avançadas.

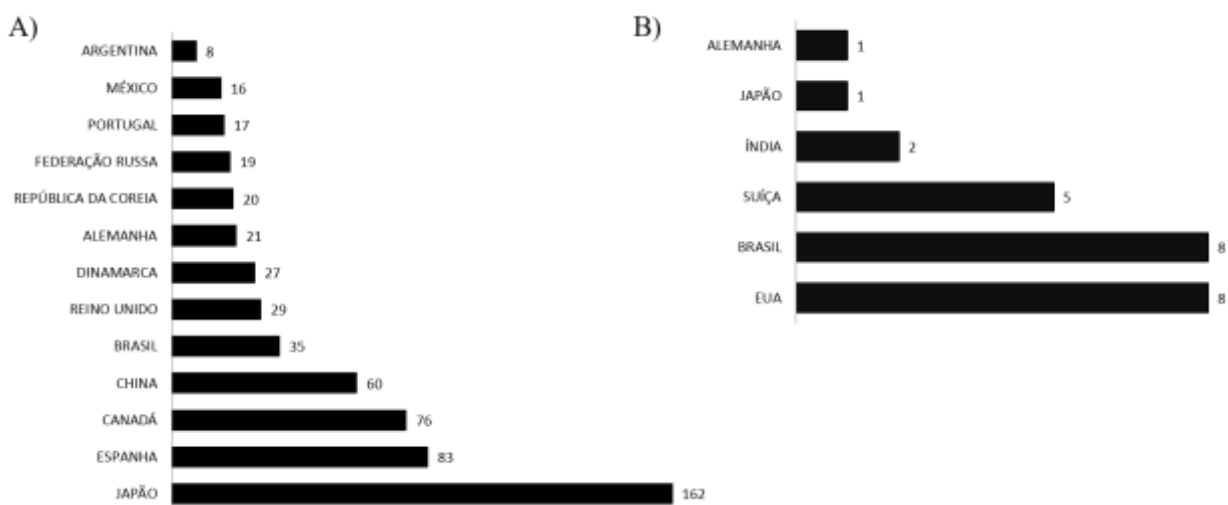
Figura 2. Evolução do número de patentes com o código A61K 39/05, dados obtidos no INPI.



Fonte: Autoria própria (2017).

Ao observar os países que utilizam essa tecnologia para o desenvolvimento de vacinas em primeiro lugar está o Japão (com 14,4 %) e em segundo Espanha (com 7,16 %) (Figura 3a). Ambas apresentam alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de acordo com o Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (Pnud, 2017) e há grande incentivo a pesquisa nesses dois países (OECD, 2017). Já o Brasil é responsável por 3,02 % de patentes depositadas com esse código, ficando atrás apenas de Japão, Espanha, Canadá (6,5 %) e China (5,18 %). Ao analisar as instituições brasileiras que são detentoras dessas patentes, temos a Universidade Federal de Minas Gerais em primeiro lugar com 37,5 % dos depósitos. De acordo com as pesquisas feitas no INPI, Brasil e os Estados Unidos da América (EUA) são os principais países responsáveis pelas patentes com o código A61K 39/05. Ao analisar as patentes brasileiras, das 8 encontradas com esse código, sete estão relacionadas a LC.

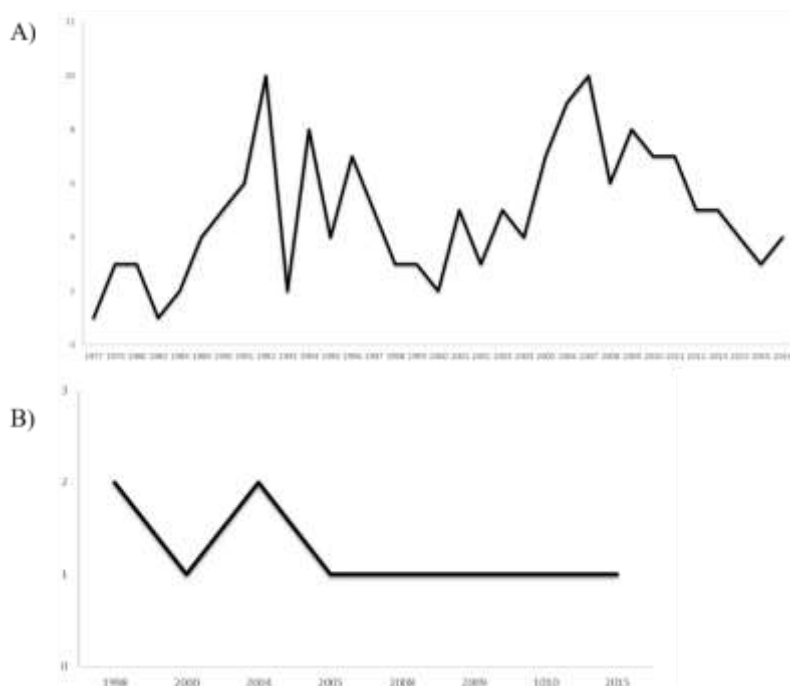
Figura 3. Distribuição das patentes com o código A61K 39/05 por país de origem. onde a) Dados obtidos no PatentScope – Wipo e b) Dados obtidos no INPI.



Fonte: Autoria própria (2017).

Os resultados com o segundo código C07K 4/04 que especifica o uso de peptídeos com sequência indefinida ou parcialmente definida derivados de bactérias, apresentou 162 resultados com depósitos no início década de 1970. Na Figura 4, é possível ver a evolução dos depósitos de patentes durante o período analisado.

Figura 4 - Evolução do número de patentes com o código C07K 4/04, onde a) Dados de acordo com o PatentScope – Wipo, e b) Dados de acordo com o INPI.



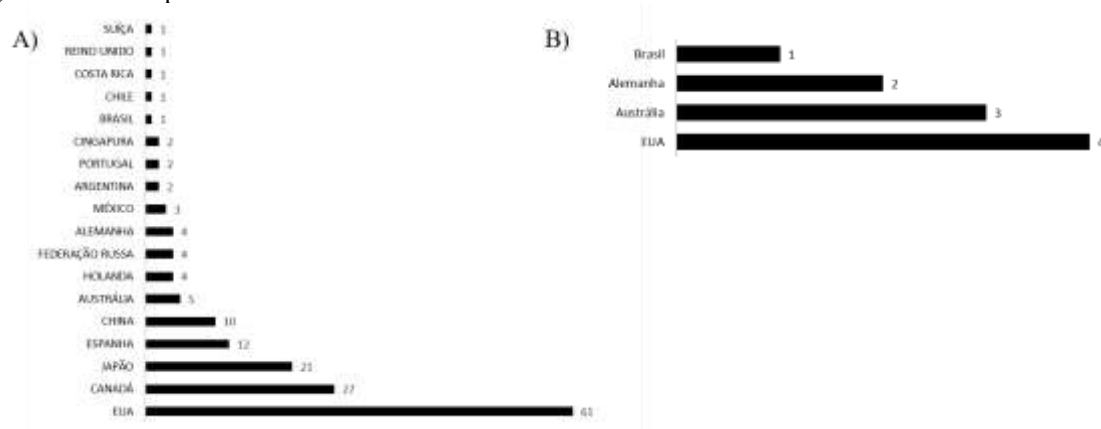
Fonte: Autoria própria (2017).

As buscas pelo INPI apresentaram 10 patentes com o código C07K 4/04, destas apenas 1 é brasileira, depositada pela Universidade Federal de São Paulo (USP) e as demais são dos EUA, Austrália e Alemanha, descritas nas figuras. O uso da tecnologia de peptídeos é amplo, e esses dados mostram a diversidade de aplicações que existem para os peptídeos, como seu uso terapêutico em mamíferos (para tratar distúrbios hormonais e infecções microbianas, por exemplo) síntese de novos peptídeos para retirada de contaminantes de silicone (NODA et al, 2014), tratamento e diagnóstico oral de *Porphyromonas gingivalis* (REYNOLDS, 2008), assim como para a determinação das suas propriedades, das suas funções e dos mecanismos moleculares pelos quais eles exercem as suas funções; a preparação de compostos químicos derivados dos peptídeos encontrados na natureza (chamados de “peptídeos originais”) ou novos peptídeos possuem inúmeras capacidades, como atuar ativando ou inibindo alguns processos biológicos.

A utilização de peptídeos no desenvolvimento de vacinas é baseada em epítomos imunodominantes (LARSEN, LUND, NIELSEN 2006; PEREIRA et al, 2009; AYUB, WAHEED, NAJMI 2016; JANDRLIĆ et al, 2016), tratamento e diagnóstico de doenças (BARTHOLOMEU et al, 2013). Outra finalidade para esse polímero é ser utilizado como material biodegradável com diversas utilidades (por exemplo, nanotubos e nanofios de peptídeos) (CAMPARDELLI, REVERCHON, DELLA PORTA 2012).

A análise para verificar os países de origem dos depósitos com o código C07K 4/04 mostrou que os Estados Unidos possui maior número de patentes depositadas, totalizando 37,6% (Figura 5) nos últimos 40 anos. Em segundo lugar com 16,6% dos depósitos está o Canadá, diante disso percebe-se que os países desenvolvidos são os que mais apresentam patentes com uso de peptídeos e isso pode estar atrelado as peculiaridades para obtenção desses peptídeos, atualmente existem três metodologias, as quais são: síntese química, síntese enzimática ou biocatalisada e pela via da tecnologia do DNA recombinantes, todas necessitam de mão de obra especializada e apresentam vantagens e desvantagens (MACHADO et al, 2004). Deste modo diversas pesquisas se voltam em busca de aprimoramentos metodológicos (CHUAN et al, 2014).

Figura 5. Distribuição das patentes por país de origem com o código C07K 4/04. a) Dados obtidos pelo PatentScope –Wipo; b) Dados obtidos pelo INPI.



Fonte: Autoria própria (2017).

Em relação ao uso de descritores na Tabela 2, é possível ver o número de patentes encontradas no PatentScope e no INPI. Pela tabela percebe-se a diferença entre os investimentos em algumas áreas. É visível a utilização de peptídeos sintéticos, no entanto quando foca-se na área de vacinas cerca de 0,08% das patentes estão voltadas pra essa área, mostrando um grande hiato. O qual torna-se um potencial inovador, visto que o uso de vacinas é o melhor custo benefício para área da saúde seja animal ou humana e o financiamento para novas vacinas é crescente, com desafios obviamente, no entanto, é notório a presença no mercado de vacinas mais robustas (LEVINE et al, 2011).

Tabela 2. Número de patentes encontradas com o uso de descritores no PatentScope e INPI.

Descritores	PatentScope	INPI (busca em português)
<i>synthetic peptides</i>	411.979	52
<i>peptide vaccine</i>	316	1
<i>peptide vaccine veterinary</i>	23	0
<i>caseous lymphadenitis</i>	3	8

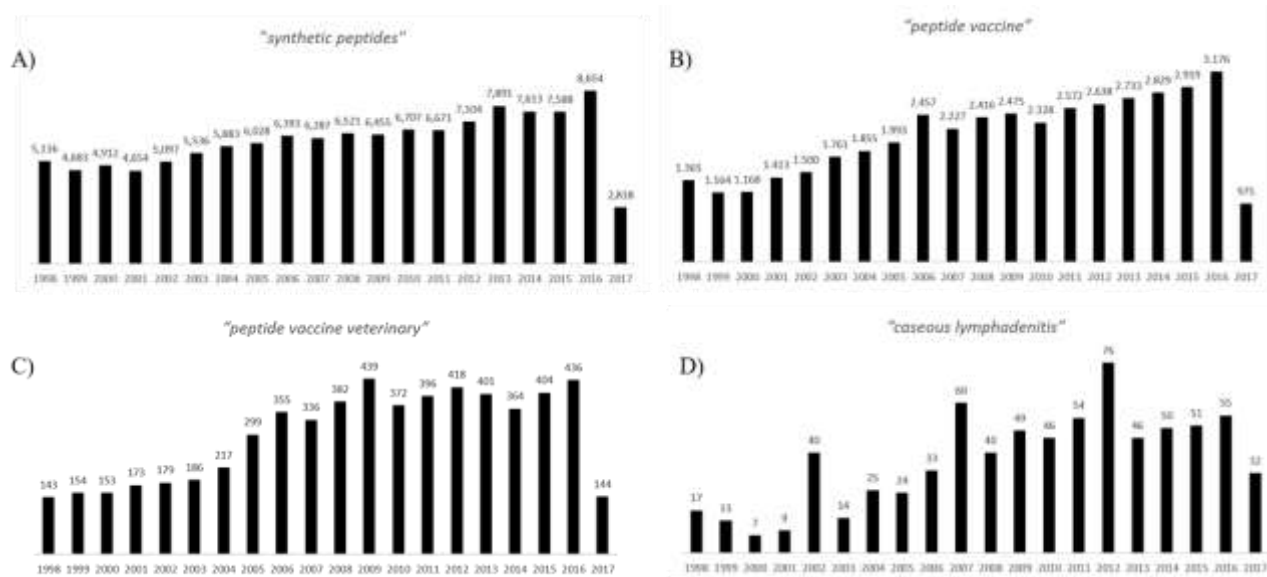
Fonte: Organização Mundial da Propriedade Intelectual (2017) e Instituto Nacional de Propriedade Industrial (2017).

Segundo a prospecção científica, mostrada na Figura 6, torna-se mais evidente a carência de estudos com o intuito de solucionar os problemas da área estudada. Na figura 6 tem-se os dados referentes as publicações dos últimos 19 anos pesquisados no *ScienceDirect*. O número de artigos totais por descritores foi 122.631, 41.969, 5.951 e 741 para “*synthetic peptides*”, “*peptides vaccine*”, “*peptides vaccine veterinary*” e “*caseous lymphadenitis*”, respectivamente. Diante dessa prospecção foi possível verificar a diferença entre artigos encontrados sobre o tema em relação ao número de patentes, a qual apresenta-se muito abaixo, assim como foi perceptível a diferença entre os próprios descritores. Ao se comparar “*synthetic peptides*” com os demais descritores a diferença é muito grande, diante das diversas aplicações existentes, seja para o desenvolvimento de vacinas ou para imunodiagnóstico contra doenças infecciosas, parasitárias e cânceres é crescente (FARIA

2010; GARG et al, 2016; KARUNAKARAN et al, 2015; McGONIGLE, 2012; NINOMIYA et al, 2002; QIAN et al, 2015; WENG et al, 2015). Quando comparamos as palavras-chaves “*peptides vaccine*” e “*peptides vaccine veterinary*” verificamos também grande diferença, na qual, as pesquisas veterinárias ainda apresentam inúmeras carências à saúde animal.

No caso do descritor *Caseous Lymphadenitis* não foram procurados artigos voltados para vacinas e sim os artigos publicados de maneira geral sobre esta doença, o número de artigos na área totaliza 741, este número se mostra condizente com a realidade que a enfermidade se encontra no cenário Nacional e Mundial. A LC é considerada uma zoonose ocupacional, porém pesquisas feitas no site da Organização Mundial de Saúde não há relatos sobre esta doença. No setor de doenças em animais do próprio site, também não há relatos sobre a LC, mostrando como a mesma é totalmente negligenciada. No Brasil a criação de ovinos e caprinos são alternativas pecuárias para as regiões áridas do país, e a agricultura familiar representa 84,4 % dos estabelecimentos rurais brasileiros e são responsáveis por aproximadamente 35% do valor bruto de produção da agropecuária nacional e a principal fonte de empregos no meio rural (BEZERRA, SCHLINDWEIN, 2016), movimentando cerca de R\$ 7 bilhões ao ano de acordo com o censo Agropecuário (IBGE 2016). Diante desse cenário os danos acarretados no ramo da ovinocaprinocultura geram elevadas perdas econômicas e segundo o Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (MDIC) e a Associação Brasileira de Criadores de Ovinos (ARCO) em divulgação de um estudo de mercado externo sobre os produtos derivados da ovinocaprinocultura, revela que o mercado mundial movimenta cerca de US\$ 11 bilhões ao ano.

Figura 6. Evolução do número de artigos dos últimos 19 anos no *ScienceDirect* com os descritores. A) Buscas de artigos com o descritor “*synthetic peptides*”; B) Buscas com o descritor “*peptides vaccine*”; C) Buscas com o descritor “*peptides vaccine veterinary*” D) Buscas com o descritor “*caseous lymphadenitis*”.



Fonte: Autoria própria (2017).

4. Conclusão

Prospecções sejam científicas ou tecnológicas são essenciais no direcionamento da pesquisa, principalmente no Brasil que carece de investimentos na área, podendo deste modo a levar ao desenvolvimento de soluções possibilitando o retorno financeiro para o inventor e a Instituição depositante. Diversas enfermidades são negligenciadas e a LC está inserida neste contexto. Graves perdas financeiras acontecem nos rebanhos de ovinos e caprinos no Brasil e no mundo; e a carência de uma profilaxia eficaz indica uma linha de investimento e quando atrelado a pesquisas tecnológicas e científicas, é possível direcionar caminhos sobre o uso das tecnologias. O ramo da vacinologia é amplo e diversos tipos de vacinas surgem, porém todas estão enquadradas em três categorias, primeira, segunda e terceira geração. O uso de peptídeos sintéticos se enquadra na segunda geração, compondo uma promissora e segura proposta profilática e este trabalho conclui que diversas pesquisas são feitas com o uso da tecnologia em questão, no entanto o Brasil ainda carece de pesquisas na área independente de sua aplicação.

Referências

- AYUB, G., YASIR, W., MUZAMMIL, H. N. Prediction and Conservancy Analysis of Promiscuous T-Cell Binding Epitopes of Ebola Virus L Protein: An in Silico Approach. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**. Vol.6, n 3. 169–73. 2016
- BARTHOLOMEU, D. C., SOUZA, D. M., MENDES, T. A. DE O., FUJIWARA, R. T., DELFIN, C. O. C. O., SILVANO, J., MATOS, S. M. Peptídeos sintéticos, método e kit para imunodiagnóstico da leishmaniose visceral canina e das leishmanioses tegumentar e visceral humana, **WO2015097654A1**, issued 2013.
- BEZERRA, G. J., SCHLINDWEIN, M. M. Agricultura familiar como geração de renda e desenvolvimento local: uma análise para Dourados, MS, Brasil. **Interações**. Vol. 18, n. 1, p. 3-15. 2017.
- CAMPARDELLI, R., REVERCHON, DELLA PORTA, G. Biopolymer Particles for Proteins and Peptides Sustained Release Produced by Supercritical Emulsion Extraction. **Procedia Engineering**. Vol. 42. 239–46. 2012.
- CERDEIRA, L. T., SCHNEIDER, M. P. C., PINTO, A. C., ALMEIDA, S. S. DE, SANTOS, A. R. DOS, BARBOSA, E. G. V., ALI, A. Complete Genome Sequence of *Corynebacterium pseudotuberculosis* Strain CIP 52.97, Isolated from a Horse in Kenya. **Journal of Bacteriology** vo.193.7025–26. 2011.
- CHUAN, Y. P., NANI W., LINDA H. L. L., . ANTON P J M. The Economics of Virus-like Particle and Capsomere Vaccines. **Biochemical Engineering Journal**. 255–63. 2014.
- COSTA, M. P, MCCULLOCH, J. A., ALMEIDA, S. S., DORELLA, F. A., FONSECA, C. T., OLIVEIRA, D. M., TEIXEIRA, M. F. S. Molecular Characterization of the *Corynebacterium Pseudotuberculosis* hsp60-hsp10 Operon, and Evaluation of the Immune Response and Protective Efficacy Induced by hsp60 DNA Vaccination in Mice. **BMC Research Notes**. vol 4, p 243. 2011.
- DORELLA, F. A., ESTEVAM, E. M., PACHECO, L. G. C., GUIMARÃES, C. T., LANA, U. G. P., GOMES, E. A., BARSANTE, M. M. In Vivo Insertional Mutagenesis in *Corynebacterium Pseudotuberculosis*: An Efficient Means to Identify DNA Sequences Encoding Exported Proteins. **Applied and Environmental Microbiology**. Vol. 72 n. 11. 2006.
- DROPPA-ALMEIDA, D., VIVAS, W. L. P., SILVA, K. K. O., REZENDE, A. F. S.; SIMIONATTO, S., MEYER, R., DELLAGOSTIN, O., LIMA-VERDE, I., BORSUK, S., PADILHA, F.F. Protection in Mice after Challenge with a Virulent Strain. **Vaccine**. 2016.
- ERIC CHARLES REYNOLDS, SIMPSON NEIL MARTIN O'BRIEN. 2008. Prevention, treatment and diagnosis of *P.gingivalis* infection. **WO2010022463A1**, issued 2008.
- FARIA, A. R., COSTA, M. M., GIUSTA, M. S., GRIMALDI, G., PENIDO, M. L. O., GAZZINELLI, R. T., ANDRADE. H. M. High-Throughput Analysis of Synthetic Peptides for the Immunodiagnosis of Canine Visceral Leishmaniasis. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. Vol. 5 n. 9.p.1310 2011.
- FONTAINE, M. C., BAIRD, G., CONNOR, K. M., RUDGE, K., SALES, J., DONACHIE, WI. Vaccination Confers Significant Protection of Sheep against Infection with a Virulent United Kingdom Strain of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Vaccine**. Vol. 24, p. 5986–96.2006
- GARG, N., SINGH, R., SHUKLA, G., CAPALASH, N., SHARMA, P. Immunoprotective Potential of in Silico Predicted *Acinetobacter Baumannii* Outer Membrane Nuclease, NucAb. **International Journal of Medical Microbiology**. Vol. 306, n. 1, p. 1–9. 2016.

GUIMARÃES, AS; SEYFFERT, N; BASTOS, BL; PORTELA, RWD; MEYER, R; CARMO, FB; CRUZ, JCM; MCCULLOCH, JA; LAGE, AP; HEINEMANN, MB, MIYOSHI, A; AZEVEDO, V; GOUVEIA, AMG. Caseous Lymphadenitis in Sheep Flocks of the State of Minas Gerais, Brazil: Prevalence and Management Surveys. **Small Ruminant Research** 87: 86–91. 2009.

IBGE. 2016. Estatística, Instituto Brasileiro de Geografia E. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: <http://www.ibge.gov.br/home/>.

JANDRLIĆ D.R., LAZIĆ G.M., MITIĆ N.S., PAVLOVIĆ M.D. Software tools for simultaneous data visualization and T cell epitopes and disorder prediction in proteins. **Journal of biomedical informatics**. Vol. 60, p. 120-131. 2016.

JANDRLIĆ, D. R, LAZIĆ, G. M., MITIĆ, N. S., PAVLOVIĆ, M. D. Software Tools for Simultaneous Data Visualization and T Cell Epitopes and Disorder Prediction in Proteins. **Journal of Biomedical Informatics**. Vol. 60, p. 120–31. 2016.

KARUNAKARAN, K. P., YU, H., JIANG, X., CHAN, Q., MOON, K.-M., FOSTER, L.J., BRUNHAM, R. C. Outer Membrane Proteins Preferentially Load MHC Class II Peptides: Implications for as a Chlamydia Trachomatis T Cell Vaccine. **Vaccine**. vol. 33, n 18, p. 2159-66. 2015.

LARSEN J.E.P., LUND O., NIELSEN M. Improved method for predicting linear B-cell epitopes. **Immunome research**. Vol. 2, n. 2, p. . 2006;doi:10.1186/1745-7580-2-2.

LARSEN, J. E. P., LUND, O., NIELSEN M. Improved Method for Predicting Linear B-Cell Epitopes. **Immunome Research**. vol. 2, n 2. 2006

LEVINE, O. S., BLOOM, D. E., CHERIAN, T., QUADROS, C. DE, SOW, S., WECKER, J., DUCLOS, P., GREENWOOD, B. The Future of Immunisation Policy, Implementation, and Financing. **The Lancet**. vol. 378, p. 439–48. 2011.

MACHADO, A., LIRIA, C.W., PROTI, P.B., REMUZBO, C., MIRANDA, M.T.M. Sínteses Química e Enzimática de Peptídeos: Princípios Básicos E Aplicações. **Química Nova**. Vol. 27, n. 5, p. 781–89. 2004.

MCGONIGLE, PAUL. Peptide Therapeutics for CNS Indications. **Biochemical Pharmacology** vol. 83, n. 5, p. 559–66. 2012.

NINOMIYA, A., OGASAWARA, K., KAJINO, K., TAKADA, A., KIDA, H. Intranasal Administration of a Synthetic Peptide Vaccine Encapsulated in Liposome Together with an Anti-CD40 Antibody Induces Protective Immunity against Influenza A Virus in Mice. **Vaccine**. Vol. 20, n. 25–26, p. 3123–29. 2002

NODA, K., IZUMIDA, S.; YANAGISAWA, T., NAKAJIMA, T., NAGANO, T., TAIRA, T., IMURA, D., KITAMOTO. Cleaning agent for washing out silicone contaminant. **WO/2014/157169**, issued 2014.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT - OECD. n.d. 2015.

PEREIRA, M.O. Análise da resposta imune induzida pela imunização experimental com antígenos recombinantes de *Plasmodium vivax*. **Dissertação de mestrado** – Universidade de São Paulo., 2012.

PINHEIRO, R.R.; GOUVEIA, A.M.G.; ALVES, F.S.F. and HADDAD, J.P.A.. Aspectos epidemiológicos da caprinocultura cearense. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**. vol.52, n.5, p.534-543, 2000.

PROGRAMA DAS NAÇÕES UNIDAS PARA O DESENVOLVIMENTO - Pnud. 2017.

QIAN, F., GUO, A., LI, M., WEI LIU, PAN, Z., JIANG, L., WU, X., XU, H. Salmonella Flagellin Is a Potent Carrier–adjuvant for Peptide Conjugate to Induce Peptide-Specific Antibody Response in Mice. **Vaccine**. Vol. 33, n. 17, p. 2038-44. 2015.

QUINTELLA, C. M., TEIXEIRA, L. S. G., KORN, M. G. A., NETO, P. R. C., TORRES, E. A., CASTRO, M. P., JESUS, C. A. C. Cadeia Do Biodiesel Da Bancada À Indústria: Uma Visão Geral Com Prospecção de Tarefas E Oportunidades Para P&D&I. **Química Nova**. vol.32, n. 3, p. 793–808. 2009.

RAMOS, R. T. J., SILVA, A., CARNEIRO, A. R., PINTO, A. C., SOARES, S. DE C., SANTOS, A. R., ALMEIDA, S. S. Genome Sequence of the *Corynebacterium pseudotuberculosis* Cp316 Strain, Isolated from the Abscess of a Californian Horse. **Journal of Bacteriology**. vol. 194, p.6620–21. 2012.

RETAMAL, P., RÍOS, M., CHEUQUEPÁN, F., ABALOS, P., PIZARRO-LUCERO, J., BORIE, C. and GUTIERREZ, J. Host Associated Polymorphisms in the *Corynebacterium pseudotuberculosis* rpoB Gene Sequence. **Veterinary Microbiology**. vol. 151, p.400–403. 2011.

REYNOLDS, E.C., SIMPSON, N.M.O.B., CROSS, K.J., SLAKESKI, N. Prevention, treatment and diagnosis of *P. gingivalis* infection. U.S. Patent n. **8,871,213**, 28 out. 2014.

RIZZO, H., CARVALHO, J. S., JÚNIOR, N. S. S., JESUS, T. K. S., JÚNIOR, C. M. M. T., REIS, D. D., ALMEIDA, F. F., MAGALHÃES, M. V. F., FARIAS, C. E., COELHO, R. A., SILVA, T. R. Avaliação clínica de linfonodos superficiais de pequenos ruminantes criados no estado de Sergipe, Brasil. **Medicina Veterinária (UFRPE)**. Vol. 11, n.1, p. 18-28. 2017.

SEYFFERT, N., GUIMARÃES, A. S., PACHECO, L. G C., PORTELA, R. W., BASTOS, B. L., DORELLA, F. A., HEINEMANN, M. B. High Seroprevalence of Caseous Lymphadenitis in Brazilian Goat Herds Revealed by *Corynebacterium pseudotuberculosis* Secreted Proteins-Based ELISA. **Research in Veterinary Science**. Vol. 88, n.1., p. 50–55. 2010.

SINGH, S. K., ROEFFEN, W., ANDERSEN, G., BOUSEMA, T., CHRISTIANSEN, M., SAUERWEIN, R., THEISEN, M. A Plasmodium Falciparum 48/45 Single Epitope R0.6C Subunit Protein Elicits High Levels of Transmission Blocking Antibodies. **Vaccine**. Vol. 33, n. 16, p. 1981–86. 2015.

TORKOMIAN, A. L. V. Inovação tecnológica e universidade: papel dos parques tecnológicos e incubadoras de empresas. In: SBPC, Reunião Anual, 63., 13 de julho de 2011. Goiânia, Goiás. 2011.

WENG, A., MANUNTA, M.D., THAKUR, M., GILABERT-ORIO, R., TAGALAKIS, A.D., EDDAOUDI, A., MUNYE, M.M., VINK, C.A., WISNER, B., EICHHORST, M.F., HART, I. Improved Intracellular Delivery of Peptide- and Lipid-Nanoplexes by Natural Glycosides. **Journal of Controlled Release**. Vol. 206, p.75–90. 2015.

Recebido: 30/05/2017

Aprovado: 18/10/2018