

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA**

JULIA ARIOLI

**UM ANTIGO CONHECIDO, DE UM JEITO DIFERENTE: ADENOVÍRUS COMO
VETOR VIRAL PARA VACINAS GÊNICAS**

CAXIAS DO SUL

2025

JULIA ARIOLI

**UM ANTIGO CONHECIDO, DE UM JEITO DIFERENTE: ADENOVÍRUS COMO
VETOR VIRAL PARA VACINAS GÊNICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado
como requisito parcial para obtenção do título
de bacharel em Biomedicina pela Universidade
de Caxias do Sul (UCS).

Orientadora: Prof.^a Ma. Liliana Portal Weber

CAXIAS DO SUL

2025

Prezada avaliadora,

O Trabalho de Conclusão de Curso II (TCC) intitulado “Um antigo conhecido, de um jeito diferente: adenovírus como vetor viral para vacinas gênicas” foi realizado pela acadêmica Julia Arioli, sob orientação da professora Liliana Portal Weber do Curso de Biomedicina.

Salienta-se que o presente TCC foi escrito sob a forma de artigo científico, seguindo as normas da revista *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, suas regras de publicação são encontradas como anexo no artigo.

Destacamos que pelas normas da revista não há requisitos rígidos de formatação, apenas que todos os artigos devem conter um resumo de até 150 palavras, 5 a 10 palavras-chaves, introdução, afiliação do autor e referências. Portanto, por escolha da autora, foi utilizada a formatação conforme a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Além disso, os artigos de revisão devem atingir os seguintes objetivos: deve ser escrita com o objetivo de informar leitores que não são especializados na área específica do assunto do artigo; deve ser apresentada em linguagem compreensível, sem jargões excessivos e detalhes técnicos; deve capturar os amplos desenvolvimentos e implicações de trabalhos recentes na área em questão; o parágrafo inicial deve deixar claro o objetivo geral da revisão e fornecer uma noção clara do porquê a revisão é particularmente apropriada no momento e o parágrafo final deve fornecer ao leitor uma ideia de como a área pode se desenvolver ou de problemas futuros a serem superados, mas não deve resumir o artigo.

Atenciosamente,

Julia Arioli

Acadêmica do Curso de Biomedicina

Prof^a Ma. Liliana Portal Weber

Docente do Curso de Biomedicina

**Um antigo conhecido, de um jeito diferente: adenovírus como vetor viral para vacinas
gênicas**

**An old acquaintance, but somehow different: adenovirus as a viral vector for genetic
vaccines**

Julia Arioli^a, Liliana Portal Weber^a

Autora correspondente: Julia Arioli, jarioli1@ucs.br, Universidade de Caxias do Sul (UCS),
Rua Francisco Getúlio Vargas, nº 1130, Caxias do Sul, 95070-560, Brasil.

RESUMO

A demanda para novas tecnologias com alto potencial terapêutico tem impulsionado diversos estudos envolvendo vetores virais, que desempenham um papel crucial em tratamentos oncológicos e no combate a agentes infecciosos. Entre eles, o adenovírus tem se destacado por viabilizar novas alternativas às vacinas convencionais. Esta pesquisa, através de uma revisão narrativa da literatura, explora o uso de adenovírus como vetores, incluindo o desenvolvimento de vacinas adenovirais, seus mecanismos imunológicos, além da eficácia e segurança destas vacinas. A literatura sobre este tópico vem crescendo nos últimos anos, discutindo as limitações como: a imunidade vetorial pré-existente e as possíveis soluções para conseguir produzir um efeito protetor significativo. De maneira geral, observa-se que o uso do adenovírus é uma ferramenta poderosa e promissora em diversos contextos terapêuticos, devido à rapidez na produção em alta escala, alta capacidade de infectar células e a habilidade em induzir respostas imunes específicas.

Palavras-chave: adenovírus; vacinas; produção de vetores; imunidade; dificuldades.

ABSTRACT

The demand for new technologies with high therapeutic potential has driven several studies involving viral vectors, which play a crucial role in oncological treatments and in combating infectious agents. Among them, adenovirus has stood out for providing new alternatives to conventional vaccines. This research, through a narrative review of the literature, explores the use of adenoviruses as vectors, including the development of adenoviral vaccines, their immunological mechanisms, as well as the efficacy and safety of these vaccines. The literature on this topic has been growing in recent years, discussing limitations such as pre-existing vector immunity and possible solutions to achieve a significant protective effect. In a general note, it is observed that the use of adenovirus is a powerful and promising tool in several therapeutic contexts, due to its rapid production on a large scale, its high capacity to infect cells and its ability to induce specific immune responses.

Keywords: Adenovirus; vaccines; vector production; immunity; challenges.

^a Universidade de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil

1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, com o desenvolvimento da população humana e avanço da tecnologia, os microrganismos de forma geral e, em especial os vírus, também evoluíram com capacidade de causar novas pandemias. Portanto, há uma grande demanda para o desenvolvimento de novas vacinas que possam proteger os indivíduos de doenças infecciosas emergentes e reemergentes (Elkashif *et al.*, 2021; Coughlan *et al.*, 2022). Desse modo, novas descobertas nos campos da virologia, imunologia e engenharia genética têm possibilitado novas alternativas às vacinas convencionais (Trivedi *et al.*, 2023) e, consequentemente, os vetores virais têm sido estudados extensivamente, possibilitando a aplicação deles em tratamentos oncológicos (Umair *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023) e contra diferentes agentes infecciosos (Sakurai *et al.*, 2022).

Segundo McCann *et al.* (2022), as vacinas de vetores virais, produzidas a partir de vírus com o genoma de ácido ribonucleico (RNA) ou ácido desoxirribonucleico (DNA), se baseiam no potencial de infecção do vírus e sua capacidade de gerar a resposta imune necessária. Portanto, com a utilização destas vacinas, torna-se crucial levar em consideração o risco de surgimento de doença e possíveis eventos adversos como: a imunidade natural pré-existente, que é comum em indivíduos que tiveram um contato prévio com o vírus, e a imunidade anti-vetor induzida (Wallace *et al.*, 2024). Dentre os vetores virais mais estudados atualmente, destacam-se os vetores adenovirais (Syyam *et al.*, 2022).

Os estudos envolvendo adenovírus iniciaram em 1953, desde essa época mais de 100 sorotipos específicos foram classificados e identificados em humanos, mamíferos, aves, peixes e répteis (Kulanayake *et al.*, 2021). Os adenovírus possuem uma alta capacidade de infectar diversas células e podem ser rapidamente produzidos e purificados em uma alta escala *in vitro* para produção de vacinas, mostrando serem extremamente vantajosos para uso clínico em um curto prazo (Elkashif *et al.*, 2021; Joe *et al.*, 2023).

Já a utilização do adenovírus como vetor começou através dos protocolos de terapias gênicas no final da década de 90, quando a indústria farmacêutica começou a dar maior atenção aos ensaios clínicos utilizando vetores adenovirais para o desenvolvimento de medicamentos. Porém, com a primeira fatalidade em 1999 relacionada à terapia gênica para tratamento da deficiência de ornitina transcarbamilase, houve uma certa redução nos estudos e aumento nos questionamentos a respeito da segurança destes vetores. Como resposta a esse acontecimento, os vetores adenovirais passaram por reavaliações conduzidas pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH - *National Institutes of Health*) (Syyam *et al.*, 2022). A partir dessas revisões e de

diversos avanços na área, os adenovírus passaram a ser novamente valorizados e progressivamente se tornaram os vetores de escolha para introduzir genes na aplicação de novos protocolos clínicos de terapia genética (Resende, 2015).

Os vetores virais voltaram a ganhar destaque nas pesquisas científicas com a pandemia global da COVID-19, onde até abril de 2022 a Organização Mundial da Saúde (OMS) já tinha aprovado um total de 10 vacinas para enfrentar o coronavírus (SARS-CoV-2), incluindo algumas baseadas em vetores de adenovírus, como a ChAdOx1 nCoV-19, conhecida como Oxford-AstraZeneca[®], e a Ad26.COV2.S, conhecida como a vacina da Janssen[®]. Através de ensaios clínicos realizados, em tempo recorde, foi comprovado que essas vacinas possuem uma boa segurança para aplicação mundial, contribuindo no combate ao avanço da COVID-19 (Trivedi *et al.*, 2023).

A infecção natural por adenovírus geralmente é caracterizada por um quadro leve e os principais órgãos afetados são o trato respiratório e o gastrointestinal, porém ele possui um alto poder imunogênico, sendo um forte candidato para utilização como vetor (Koger-Pease *et al.*, 2023). Os adenovírus de origem humana, símia e aviária são os principais candidatos a vetores de vacina (Wang *et al.*, 2023).

Desta forma, esta pesquisa teve como objetivo investigar o processo de desenvolvimento de vacinas gênicas utilizando o adenovírus como vetor viral, além de discutir alguns tópicos relevantes como as vantagens da utilização dos adenovírus neste contexto, os obstáculos encontrados, detalhar os mecanismos imunológicos envolvidos para compreender a importância e potencial das vacinas adenovirais e a eficácia e segurança das vacinas para uso terapêutico.

2. METODOLOGIA

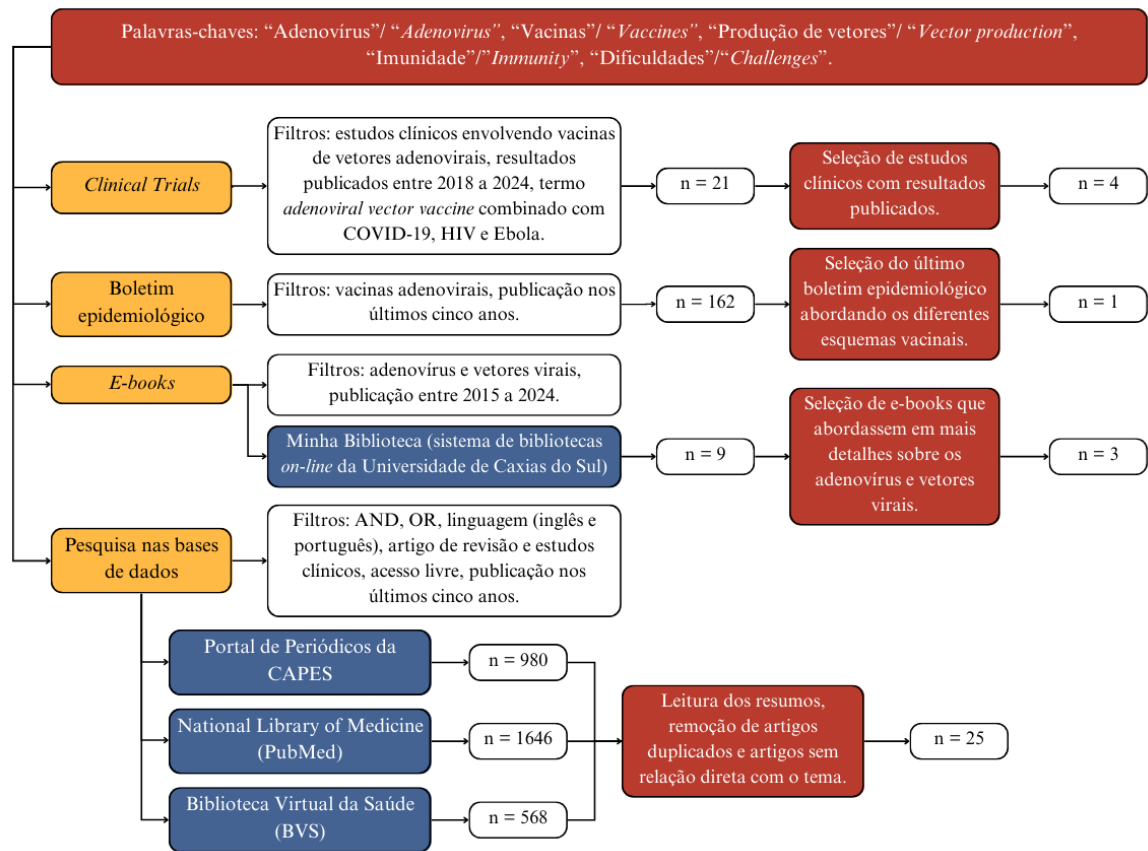
Esta revisão narrativa qualitativa da literatura foi conduzida através de um levantamento bibliográfico e análise de artigos publicados no período de 2019 a 2024, utilizando a *National Library of Medicine* (PubMed), o Portal de Periódicos da CAPES e a Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) como bases de dados.

Para seleção de artigos foram utilizados os descritores padronizados do vocabulário DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subject Headings*) nas línguas portuguesa e inglesa: “Adenovírus”/“Adenovirus”, “Vacinas”/“Vaccines” e “Imunidade”/“Immunity”. Além desses, foram aplicadas palavras-chave livres relacionadas ao tema, como “Produção de vetores”/“Vector production” e “Dificuldades”/“Challenges”, visando abranger

materiais relevantes que não estivessem indexados como descritores DeCS. Os termos foram combinados com os operadores booleanos AND e OR e utilizaram-se aspas para delimitar expressões exatas, como “vacina de vetor adenoviral”/“*adenoviral vector vaccine*”, para refinar os resultados e aumentar a precisão da busca. Foram selecionados artigos disponíveis na íntegra e de acesso livre, artigos de revisão e estudos clínicos, escritos em inglês e português. Artigos com acesso restrito, aqueles que não possuíam relação direta com o tema e os artigos duplicados foram excluídos.

Além disso, foi utilizado a plataforma *Clinical Trials* para encontrar publicações a respeito da segurança e eficácia de estudos clínicos envolvendo vacinas de vetores adenovirais. Para a seleção foi utilizado o termo “*adenoviral vector vaccine*” combinado com COVID-19, Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV – *Human Immunodeficiency Virus*) e Ebola, e foram filtrados apenas os estudos que possuem resultados publicados entre 2018 a 2024. Também foram utilizados livros disponíveis na forma de *e-book* na plataforma Minha Biblioteca, que faz parte do sistema de bibliotecas *on-line* da Universidade de Caxias do Sul (UCS), publicados entre 2015 e 2024, que abordam vetores virais e adenovírus e, também, boletins epidemiológicos. O processo metodológico foi sintetizado conforme ilustrado no fluxograma da Figura 01.

Figura 01 - Fluxograma da coleta de dados para consolidação metodológica.



Fonte: elaborado pela autora (2025).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os vetores virais podem ser utilizados de diferentes maneiras, seja na pesquisa básica, produtos biotecnológicos ou terapêuticos. Atualmente, existem diferentes tipos de vetores de transferência que podem ser aplicados em vacinas: os não virais, onde a entrada nas células se dá por processos físicos ou químicos, e virais, onde a entrada se dá por processos biológicos (Resende, 2015).

Os vírus podem ser geneticamente modificados com a finalidade de remover as características patogênicas dando origem a um vetor eficiente na expressão de genes terapêuticos. Nas últimas décadas, diferentes vetores como os adenovírus, vírus adenoassociados (AAVs), vírus herpes simplex (HSV), alfavírus, poxvírus, lentivírus e retrovírus foram estudados e aplicados no desenvolvimento de diversas terapias (Umair *et al.*, 2022; Trivedi *et al.*, 2023).

Com o sucesso dos vetores virais na terapia gênica e a necessidade de uma produção rápida de vacinas para combate à COVID-19, o foco desses vetores mudou. Consequentemente, eles passaram a ser aplicados em vacinas, trazendo uma nova possibilidade na utilização dos vetores virais (Coughlan *et al.*, 2022; Trivedi *et al.*, 2023).

3.1. VETORES VIRAIS

Os vírus são partículas infecciosas contendo RNA ou DNA como material genético e, por serem parasitas intracelulares obrigatórios, os vírus devem introduzir o seu genoma nas células para realizarem os processos de replicação e transcrição (Yusof *et al.*, 2020).

Portanto, antes de realizar qualquer tipo de ensaio clínico, eles devem ser atenuados e modificados para que sejam capazes de introduzir os genes terapêuticos nas células específicas, sem os efeitos prejudiciais de uma infecção viral, ou seja, tornando os genes alterados não patogênicos para o ser humano (Resende, 2015).

Durante o ciclo de replicação, inúmeros vírus selvagens conseguem transferir seu material genético para as células humanas, induzindo a célula infectada a produzir mais cópias virais e propagar a infecção (Resende, 2015). Em termos de vacinas, a replicação viral possibilita a amplificação contínua do antígeno e uma imunogenicidade melhorada, porém deve haver um certo equilíbrio entre o risco de eventos adversos ou até da ocorrência de doença no hospedeiro, em especial nos imunocomprometidos, podendo resultar na escolha do uso de vetores deficientes em replicação (McCann *et al.*, 2022).

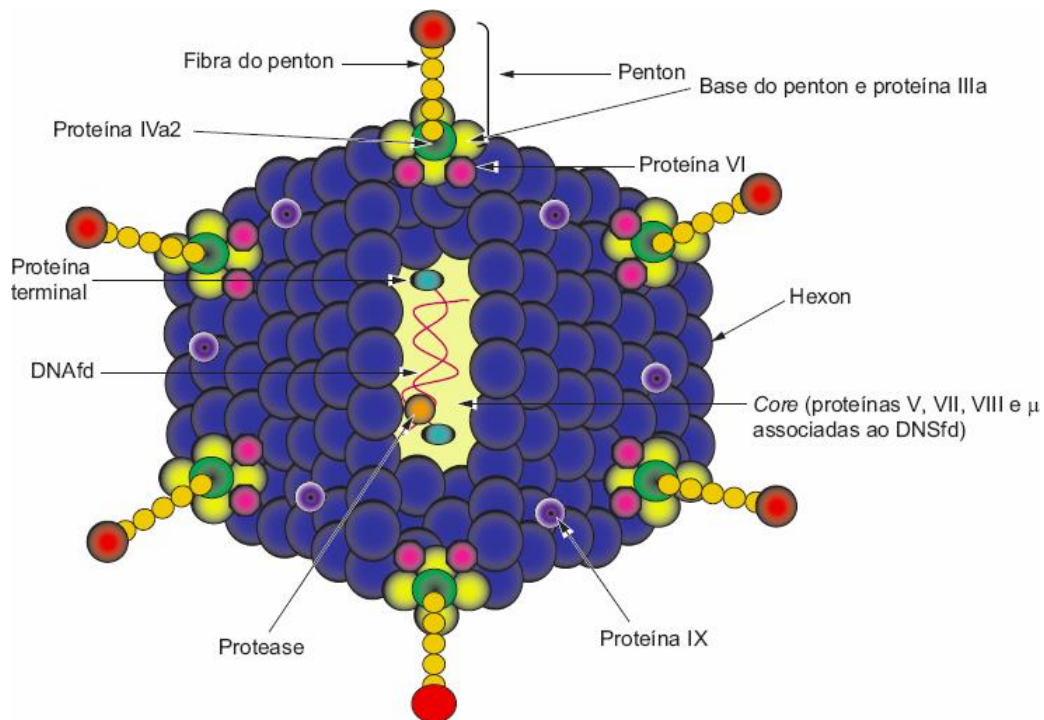
Via de regra, para escolher o vetor viral mais adequado deve-se levar em consideração cinco tópicos importantes: tamanho do vírus, nível alto de expressão gênica, tempo de expressão gênica eficiente, alta capacidade em atingir as células-alvo, ausência de resposta imunológica ao vírus e a facilidade no processo de produção. O tropismo específico dos vetores é um fator essencial para o desenvolvimento de fármacos e novas vacinas, portanto, a alteração das proteínas virais estruturais auxilia nesse processo fazendo com que os vírus tenham a habilidade de transduzir um novo conjunto de células. As alterações mais comumente utilizadas são a pseudotipagem e a alteração de proteínas virais (Resende, 2015).

3.2. ADENOVÍRUS

Os adenovírus humanos fazem parte da família *Adenoviridae* e do gênero *Mastadenovirus*, dividindo-se em sete espécies diferentes, nomeadas de A à G, conforme suas propriedades físico-químicas, imunológicas e bioquímicas, e em cada uma existem mais de 70 genótipos identificados (Santos *et al.*, 2021; Simões, 2019).

Eles são vírus não envelopados e apresentam-se na forma de um icosaedro com aproximadamente 90-120 nm de diâmetro. Conforme a Figura 02, a partícula viral é formada por duas estruturas principais: o core e o capsídeo. Envolvendo o core, existe um capsídeo composto por sete proteínas (II, III, IIIa, IV, VI, VIII e IX). Cada uma das 20 faces é formada por 240 trómeros de hexon e em cada vértice existe um complexo de pentons, formados por uma base pentamérica de pentons e trómero da proteína de fibra (IV). Também existem outras proteínas adicionais ao longo da partícula viral (IIIa, VI, VIII e IX) que auxiliam na estabilização do capsídeo (Simões, 2019) e a proteína terminal (PT), que está ligada à extremidade 5' do genoma (Daussy *et al.*, 2021).

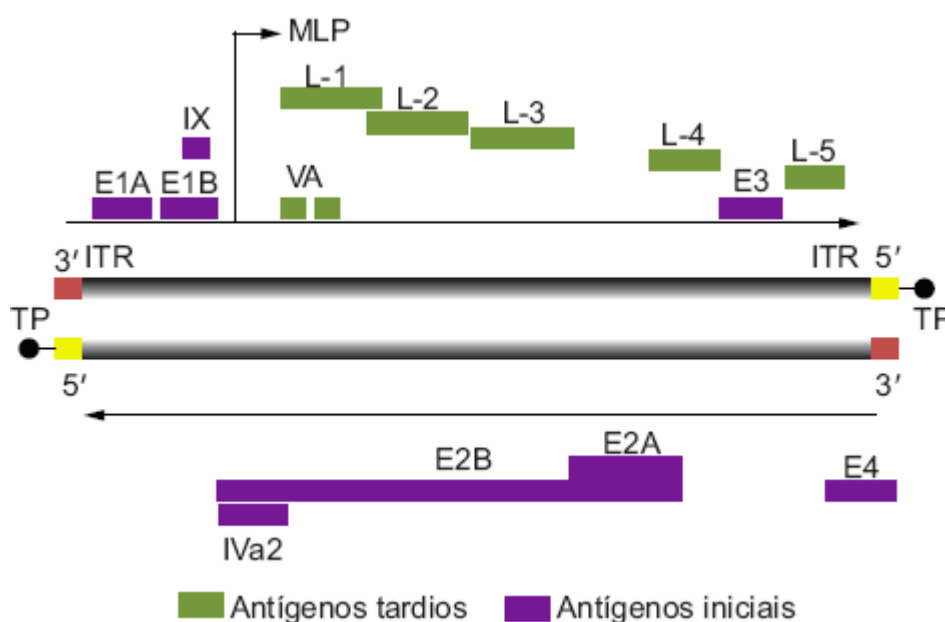
Figura 02 – Esquema da partícula do adenovírus.



Fonte: Santos *et al.* (2021).

O adenovírus tem genoma composto por DNA de fita dupla, linear e não segmentado, tendo de 26 a 45 kb, sendo facilmente manipulável. Seu genoma também possui repetições terminais invertidas (ITR – *inverted terminal repeats*), que podem ser de 36 a 200 pares de base. Essas regiões auxiliam na movimentação da fita simples e na replicação do DNA. Nas fases iniciais do ciclo viral, são expressas seis unidades de transcrição (E1A, E1B, E2A, E2B, E3 e E4) e três unidades intermediárias (IX, IVa2 e E2 tardio). Na fase tardia, o genoma do adenovírus possui um promotor principal tardio (MLP – *major late promoter*) que, ao ser ativado, consegue produzir cinco RNAs mensageiros tardios transcritos pela RNA polimerase II (L1, L2, L3, L4 e L5), de acordo com a Figura 03 (Santos *et al.*, 2021).

Figura 03 – Estrutura do genoma do adenovírus.



Fonte: Santos *et al.* (2021).

O gene E1A é um dos mais importantes envolvendo a replicação viral, já que é o primeiro gene do vírus que é transcrito pós-infecção e é o que ativa o processo de transcrição dos genes iniciais. Através da modificação total ou parcial desse gene, é possível fazer com que a replicação do adenovírus se torne incompetente, ou seja, o vírus perde a habilidade de propagar a infecção (Sakurai *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023). Entretanto, existe a possibilidade de deletar o gene E3 para ampliação da capacidade de inserção do transgene, visto que ele não é essencial para a replicação viral (Wang *et al.*, 2023).

O processo de entrada dos vetores adenovirais nas células não-imunes ocorre através da ligação do botão da fibra da partícula viral com o receptor Coxsackie-Adenovírus (CAR), com

isso, a internalização ocorre mais facilmente com auxílio de uma sequência de aminoácidos (arginina-glicina-aspartato) presente no vetor adenoviral e as integrinas ($\alpha\beta3$ e $\alpha\beta5$) na superfície celular. Então, o capsídeo começa a se desfazer, de forma gradual e sistemática. Ao mesmo tempo que as integrinas auxiliam no processo de rompimento das fibras presentes no vírus, a proteína VI, quando exposta à superfície celular, facilita o acesso ao citoplasma resultando no escape endossomal da partícula viral. Por meio de microtúbulos, o vírus é transportado até os poros nucleares, dessa forma as proteínas celulares desmontam o capsídeo permitindo que o transgene seja liberado para o núcleo, permitindo a expressão genética subsequente (Coughlan, 2020; Greber e Gomez-Gonzalez, 2021).

3.2.1. Imunidade inata e adaptativa

A imunidade inata é altamente importante no combate a agentes patogênicos. Inicialmente ela entra em ação com a produção de citocinas inflamatórias, interferons e ativação de células T e B, finalizando com a ativação da imunidade adaptativa. Os vetores adenovirais não são capazes de induzir respostas imunes inatas graves, como a síndrome de tempestade de citocinas ou graves danos celulares, e o nível de ativação da imunidade inata pelo vetor é suficiente para ativação da imunidade adaptativa sem eventos adversos graves. Além disso, um vetor de adenovírus consegue ativar a imunidade inata sem a necessidade de adjuvantes para potencializar a resposta imunológica do organismo. Isso acontece porque a partícula do adenovírus é reconhecida facilmente por diversos tipos de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como receptores *toll-like* (TLRs), receptores do tipo gene-I induzíveis por ácido retinoico (RIG-I) e guanina adenina sintase cíclica (cGAS) (Sakurai *et al.*, 2022).

A habilidade de infectar as células hospedeiras faz com que o vetor tenha seus antígenos apresentados através do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC - *Major Histocompatibility Complex*), resultando em uma resposta celular robusta com ativação dos linfócitos T CD8⁺. Essa ativação é uma das bases para o desenvolvimento de vacinas contra patógenos intracelulares, como o HIV e o *Plasmodium sp.* (McCann *et al.*, 2022). Além disso, a internalização da partícula viral através das integrinas e a fuga do endossomo são consideradas essenciais para a ativação da resposta imune inata às vacinas adenovirais (Coughlan, 2020).

A imunidade adaptativa ocorre através de respostas mediadas pelas células T e B. Através do processo de maturação, os Receptores de Células T (TCRs) específicos para antígenos não-próprios são ativados para dar início à resposta adaptativa. Essa ativação se dá por meio da apresentação de antígenos presentes na superfície do adenovírus a partir das Células

Apresentadoras de Antígenos (APCs) para células T *naive*. Já as células B, após o processo de amadurecimento, aguardam a ativação por meio das células T. As células T CD4⁺ ativadas reconhecerão o adenovírus apresentado pelo MHC-II nas células B que, por sua vez, irão se multiplicar em células plasmáticas e serão responsáveis por secretar anticorpos que possuem a mesma especificidade do Receptor de Célula B (BCRs) expresso na membrana. Portanto, assim que a resposta imune é iniciada com sucesso através da imunidade inata, tanto as células T quanto B conseguem se diferenciar, permitindo uma rápida multiplicação destas células, através da expansão clonal. Quando o organismo entrar em contato novamente com o adenovírus haverá produção de anticorpos de memória de forma mais rápida (Wallace *et al.*, 2024).

De uma forma geral, a indução da imunidade envolvendo a maioria dos vetores adenovirais não depende de apenas um elemento, é resultado de um conjunto de inúmeros fatores, como por exemplo; o tipo de vetor, quantidade de doses, via de administração e o tipo de antígeno ou gene (Sakurai *et al.*, 2022).

3.3. DESENVOLVIMENTO DE VACINAS UTILIZANDO VETORES ADENOVIRAIS

Os diversos avanços clínicos ao longo dos anos possibilitam o uso dos vetores adenovirais como excelentes veículos de vacinas e, dessa forma, podemos encontrá-los em protocolos experimentais contra diversas infecções e doenças, para as quais ainda não foram encontradas a cura (Trivedi *et al.*, 2023).

Contudo, para produzir um vetor baseado em adenovírus, deve-se compreender a estrutura e as particularidades do vírus. A partícula viral é composta, principalmente pelo genoma, formado por um DNA de fita dupla, linear e não segmentado e pelo capsídeo, composto de diversas proteínas que protegem o DNA viral. Ambas estruturas são as mais importantes no processo de produção de um vetor adenoviral (Santos *et al.*, 2021).

Atualmente, para o desenvolvimento de vetores adenovirais são mais comumente utilizados dois sorotipos humanos de adenovírus, o sorotipo 2 (Ad2) e o sorotipo 5 (Ad5) da espécie C. Esses vetores ocasionam doenças leves do sistema respiratório e não estão associados a nenhum processo tumoral. Por este motivo, além da resposta imune moderada, eles são os mais adequados para utilização em terapias genéticas *in vivo* (Syam *et al.*, 2022). Outras espécies humanas e não humanas, como o Ad26, o ChAd3 e o ChAdOx1, também vêm sendo utilizadas no desenvolvimento de vacinas no combate a diversas infecções (Coughlan *et al.*, 2022; Daussy *et al.*, 2021).

Para garantir uma utilização mais segura e eficaz dos vetores virais, as técnicas de engenharia genética têm sido amplamente aplicadas nos adenovírus e, através delas, foram classificadas conforme três gerações distintas (Quadro 1) (Elkashif *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2023).

Quadro 1 – Gerações de vetores adenovirais.

Geração	Deleção	Tempo de duração da expressão gênica	Imunogenicidade do vetor	Aplicação
Primeira geração	E1/E3	Curto	Alta	Vetores para vacinas
Segunda geração	E1/E3, E2/E4	Médio	Média	Vírus oncolíticos e terapia gênica
Terceira geração	Todo o gene viral	Longo	Baixa	Vetores para vacinas e terapia gênica

Fonte: Adaptado de Elkashif *et al.* (2021).

Os adenovírus de primeira geração são mais simples e têm a capacidade de produzir altos títulos de anticorpos no organismo, contendo apenas uma deleção na região E1/E3 do genoma. A segunda geração conta com as deleções vistas na primeira geração além de uma deleção nas regiões E2/E4, isso faz com que a habilidade do vetor em carrear genes seja aumentada, reduz a probabilidade da imunidade vetorial, porém a capacidade de produção de anticorpos é diminuída (Zhang *et al.*, 2023).

Já os adenovírus de terceira geração, podem ter todo o genoma removido, com exceção de alguns elementos vitais, como o ITR e o empacotamento. Em consequência, deve-se adicionar um adenovírus secundário, também chamado de vetor auxiliar, contendo os genes necessários para a replicação nas *packaging cells* (Matsunaga *et al.*, 2023). Ademais, a falta da expressão da proteína adenoviral faz com que a célula não reconheça o vetor, reduzindo a indução da resposta imune e resultando em uma expressão prolongada do transgene. Porém, a construção desse vetor viral é mais complexa e custosa que as demais, dificultando a aplicação clínica (Zhang *et al.*, 2023).

Para melhorar a compreensão e comparação dos achados na literatura sobre o desenvolvimento de vetores adenovirais, elaborou-se o Quadro 2, resumindo os artigos selecionados para esta seção, priorizando aqueles que abordam de maneira detalhada o desenvolvimento dos vetores adenovirais. Nela, são apresentados os principais aspectos discutidos por cada artigo, como as diferentes técnicas e métodos de produção de vetores, além das etapas da fase de pós-produção deste tipo de vacina, escolhidos por sua relevância para os objetivos desta revisão.

Quadro 2 - Relação de artigos que detalham o processo e desenvolvimento de vacinas adenovirais.

Artigo científico	Autor/Revista/Ano de publicação	Informações relevantes
Accelerated and intensified manufacturing of an adenovirus-vectored vaccine to enable rapid outbreak response	C.D. Joe <i>et al.</i> / Biothecnology and Bioengineering / 2023	Artigo focado na produção de sementes virais para a produção de vetores adenovirais. Esse processo envolve a síntese do DNA do antígeno, inserção no genoma adenoviral, transfecção para células produtoras, isolamento clonal e a amplificação serial.
Construction and application of adenoviral vectors	Zhang <i>et al.</i> / Molecular Therapy – Nucleic Acids / 2023	Artigo menciona quatro métodos diferentes para produção de vetores adenovirais: recombinação homóloga em células HEK293, recombinação homóloga em <i>Escherichia coli</i> (Sistema pAdEasy), recombinação Cre/loxP em células HEK293 (Sistema AdMax) e a clonagem direta do genoma adenoviral.
Adenovirus Vector System: Construction, History and Therapeutic Applications	Syyam <i>et al.</i> / Biotechniques / 2022	Artigo menciona três métodos diferentes para produção de vetores adenovirais: ligação <i>in vitro</i> , recombinação homóloga em células HEK293 e a tecnologia de cromossomo artificial bacteriano (BAC).
Incubation Temperature and Period During Denarase Treatment and Microfiltration Affect the Yield of Recombinant Adenoviral Vectors During Downstream Processing	Sonugür <i>et al.</i> / Molecular Biotechnology / 2022	Artigo focado nos métodos de processamento de pós-produção (<i>downstream</i>) de vetores adenovirais, através da comparação de diferentes condições e variáveis para maximizar o rendimento dos vetores.
Development of a perfusion process for serum-free adenovirus vector herpes zoster vaccine production	Sun <i>et al.</i> / AMB Express / 2022	Artigo descreve o desenvolvimento de um processo de produção de vacina contra o herpes-zóster utilizando vetores adenovirais em cultivo de células HEK293 adaptadas a meio sem soro, oferecendo uma estratégia eficiente para a produção em larga escala.
Development of Adenovirus-Based Covid-19 Vaccine Candidate in Indonesia	Artarini <i>et al.</i> / Molecular Biotechnology / 2023	Artigo descreve o desenvolvimento e metodologia utilizada para produção de uma vacina candidata contra a COVID-19 baseada em adenovírus do tipo 5.

Fonte: elaborado pela autora (2025).

3.3.1. Métodos para produção de vetores adenovirais

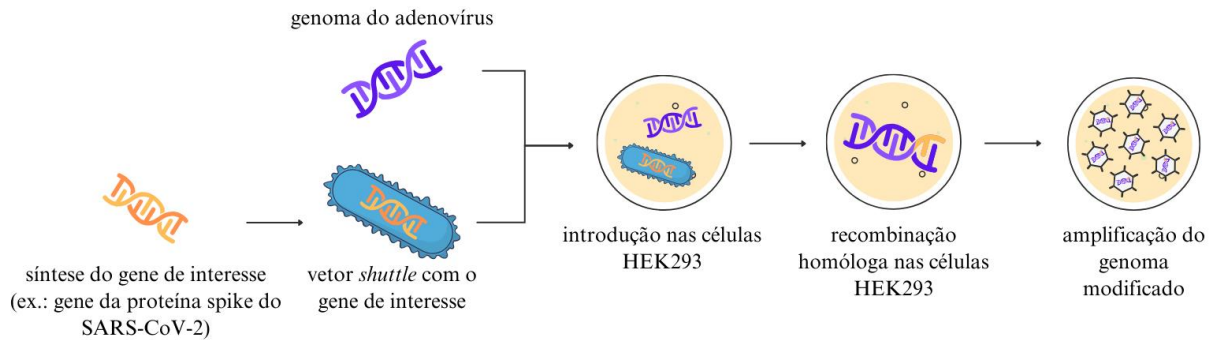
Para produzir adenovírus com o objetivo de gerar uma vacina é necessário passar por duas etapas iniciais: a expansão das células hospedeiras e a geração de sementes virais. Esses processos envolvem a síntese do DNA que contém a informação genética desejada, a inserção do transgene no genoma adenoviral, a introdução do genoma modificado nas células produtoras, que geralmente são utilizadas as Células de Rim Embrionário Humano 293 (HEK293 – *Human Embryonary Kidney Cells 293*), que fornecem os nutrientes necessários para a amplificação viral e são frequentemente utilizadas na engenharia genética para o desenvolvimento de vacinas. Após esse processo, também ocorre o isolamento do vírus clonal e amplificação em baixa multiplicidade de infecção (MOI) (Joe *et al.*, 2023).

Dentre os mais variados métodos existentes, a recombinação homóloga em *Escherichia coli* é a mais utilizada e observada em estudos experimentais, como no desenvolvimento de uma vacina utilizando um vetor adenoviral para combate ao COVID-19 na Indonésia (Artarini *et al.*, 2023). Além disso, também é possível encontrar na literatura resultados de novos métodos experimentais envolvendo a produção de vetores adenovirais, como um método utilizando um meio de cultura modificado, que foi considerado eficiente e pode auxiliar na redução de custos dos insumos utilizados na produção de vacinas adenovirais contra o Vírus Varicela-Zoster (VZV – *Varicella Zoster Virus*) (Sun *et al.*, 2022).

3.3.1.1. Recombinação homóloga em células HEK293

Conhecido como o método clássico para recombinação homóloga entre duas moléculas de DNA em linhagens celulares permissivas. Conforme a Figura 04, o gene de interesse é clonado nos braços homólogos de um vetor *shuttle*, que contém a extremidade esquerda do genoma do adenovírus (Syam *et al.*, 2022). Esse vetor é introduzido juntamente com o genoma adenoviral em HEK293 para produzir o vetor viral desejado. A recombinação entre o braço homólogo do vetor *shuttle* e a região nucleotídica homóloga do genoma do adenovírus, faz com que ocorra a substituição da região E1 pela informação genética desejada (Zhang *et al.*, 2023).

Figura 04 – Esquema do método de recombinação em células HEK293 para produção de vetores adenovirais.



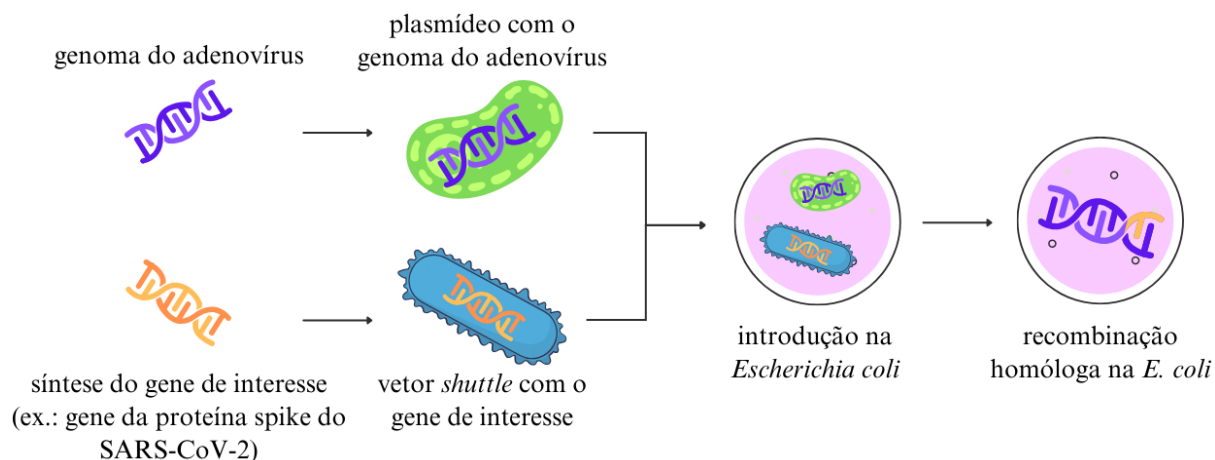
Fonte: Adaptado de Syyam *et al.* (2022) e Zhang *et al.* (2023).

Esse método é considerado eficaz, porém a baixa eficiência da recombinação e a necessidade de uma etapa demorada e trabalhosa de purificação por placas, que permite isolar os genomas que carregam o gene desejado, são os principais obstáculos encontrados. Atualmente, existem melhorias desta técnica utilizando a recombinação homóloga em células bacterianas ou através de um cromossomo artificial de levedura (Syjam *et al.*, 2022).

3.3.1.2. Recombinação homóloga em *Escherichia coli* (Sistema pAdEasy®)

O método mais utilizado é a recombinação homóloga através da bactéria *Escherichia Coli*, também conhecido como método pAdEasy, que utiliza o processo de recombinação para inserir o gene de interesse no genoma do adenovírus dentro da *E. coli*. De acordo com a Figura 05, esse processo utiliza um vetor shuttle, que carrega o gene de interesse, e um outro plasmídeo, contendo o genoma adenoviral completo com deleções nas regiões E1/E3. Ambos são introduzidos na bactéria para realizar o processo de recombinação homóloga (Syjam *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023).

Figura 05 – Esquema do método de recombinação em *Escherichia coli* para produção de vetores adenovirais.



Fonte: Adaptado de Syyam *et al.* (2022) e Zhang *et al.* (2023).

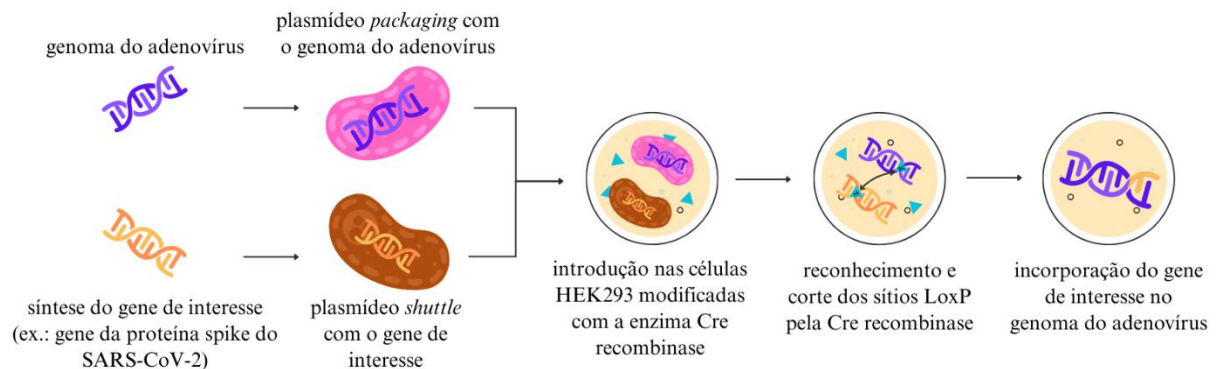
É um método considerado eficiente, porém é mais complexo, já que necessita de duas cepas diferentes e competentes da bactéria para passarem pela etapa de transformação, onde a *E. coli* irá absorver o material genético desejado e uma cepa específica que expressa a RecA recombinase, responsável por facilitar o processo de recombinação homóloga dentro da bactéria (Zhang *et al.*, 2023).

3.3.1.3. Recombinação Cre/LoxP em células HEK293 (Sistema AdMax®)

Este método, conhecido comercialmente como Sistema AdMax, utiliza um sistema que tem dois componentes principais, os sítios LoxP e a Cre recombinase, gerando uma recombinação sítio-específica entre sequências específicas do genoma (Syjam *et al.*, 2022).

Conforme a Figura 06, nas células HEK293 ocorre a introdução simultânea de um plasmídeo *shuttle*, que é responsável por carregar o gene de interesse e possui sítios LoxP, e um plasmídeo *packaging*, que contém a maior parte do genoma do adenovírus e também possui sítios LoxP similares ao plasmídeo *shuttle* (Zhang *et al.*, 2023).

Figura 06 - Esquema do método de recombinação Cre/LoxP em células HEK293 para produção de vetores adenovirais.



Fonte: Adaptado de Syyam *et al.* (2022) e Zhang *et al.* (2023).

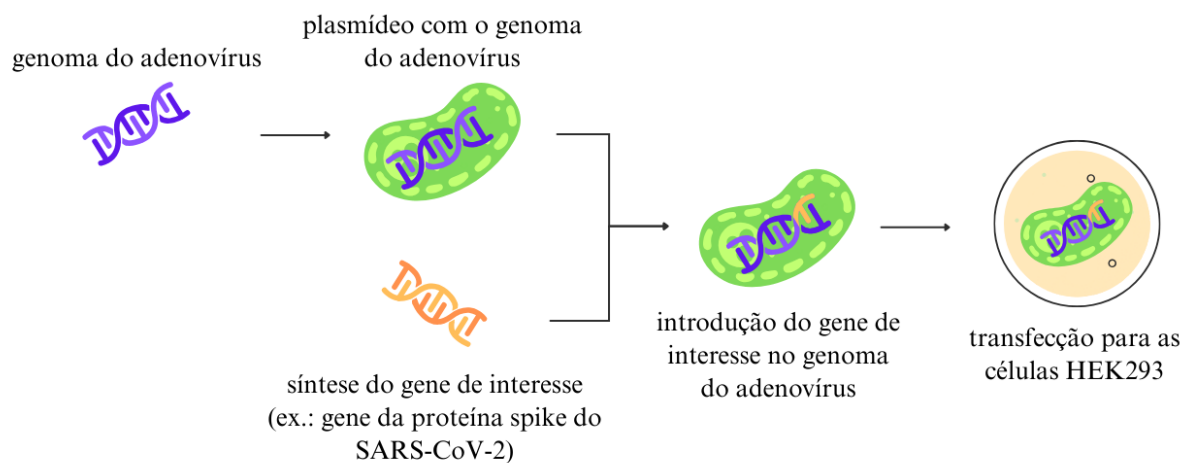
Após a introdução dos dois plasmídeos, ocorre a ação da enzima Cre recombinase. É importante ressaltar que as células HEK293 normais, não expressam naturalmente essa enzima portanto, quando é utilizado um sistema baseado em Cre/LoxP, é necessário introduzir um terceiro plasmídeo que expressa a enzima ou utilizar uma célula HEK293 modificada para realizar essa expressão. A enzima Cre recombinase reconhece os sítios LoxP presentes nos dois plasmídeos, recortando o genoma nesses sítios específicos e ligando o genoma do plasmídeo *shuttle* com o do plasmídeo *packaging*, incorporando o gene de interesse no genoma do adenovírus. Com o genoma modificado dentro das células HEK293, o DNA é reconhecido e é iniciada a produção dos vetores adenovirais (Zhang *et al.*, 2023).

Esse método é interessante e bastante vantajoso, porque é possível isolar uma maior quantidade de vetores adenovirais quando comparado à recombinação homóloga tradicional. É considerado uma ferramenta eficiente para produzir vetores em um curto espaço de tempo e sem necessidade de uma etapa de purificação (Sy Yam *et al.*, 2022).

3.3.1.4. Clonagem direta do genoma adenoviral

Esse método consiste em clonar o genoma do adenovírus diretamente em um vetor plasmidial, introduzir o gene de interesse neste plasmídeo e, posteriormente transfectar para as *packaging cells*, como a célula HEK293, para produzir os vetores adenovirais (Figura 07). É uma técnica considerada mais complexa e exigente que as demais, já que no genoma adenoviral existem poucos sítios de restrição para inserir o gene sem danificar regiões importantes. Apesar disso, essa abordagem elimina completamente os riscos associados ao processo de recombinação homóloga, como a integração incorreta do gene de interesse ou a recombinação incompleta, que afetam diretamente a aplicação clínica destes vetores (Zhang *et al.*, 2023).

Figura 07 - Esquema do método de clonagem direta para produção de vetores adenovirais.

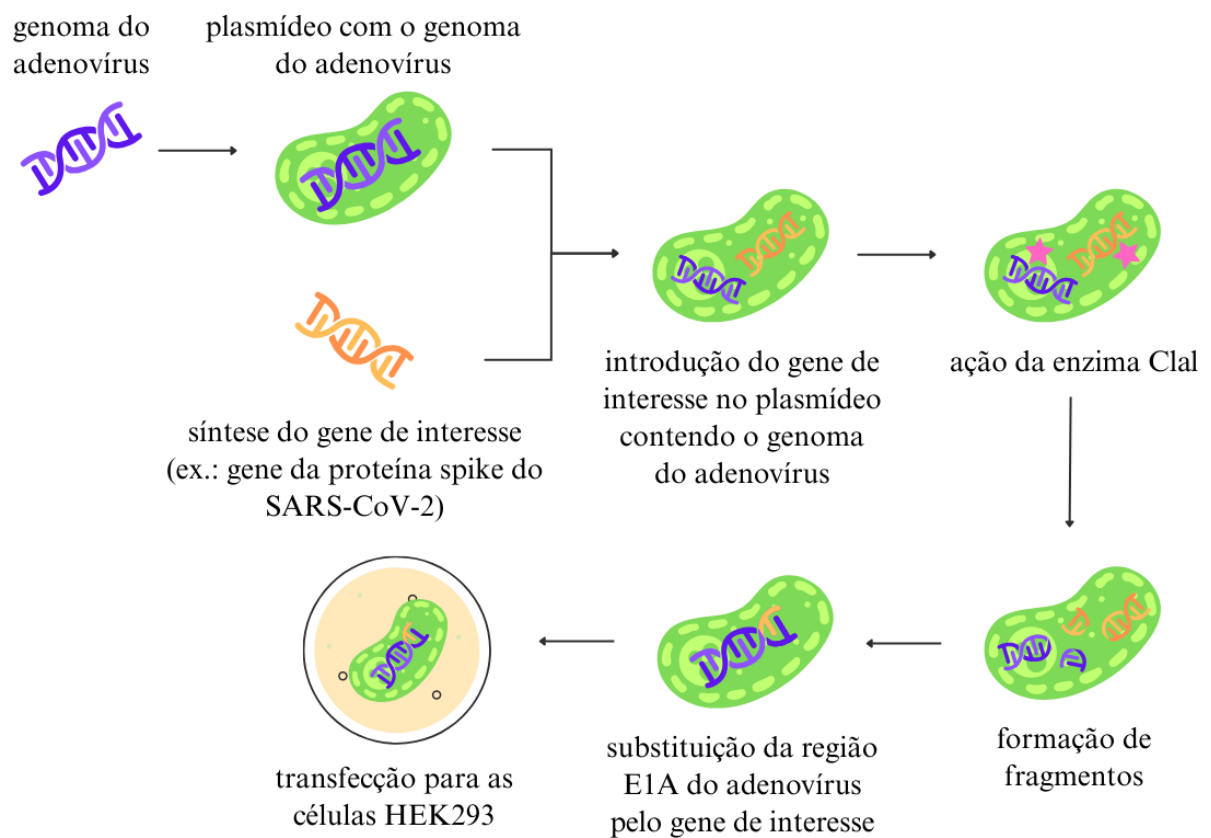


Fonte: Adaptado de Zhang *et al.* (2023).

3.3.1.5. Ligação *in vitro*

O processo ocorre de forma similar à recombinação homóloga, porém, o grande diferencial, é que a recombinação ocorre de forma *in vitro*. Na ligação *in vitro*, o gene de interesse é inserido em um plasmídeo, que contém as repetições terminais invertidas e a unidade de transcrição E1A do genoma adenoviral. Em seguida, tanto o genoma adenoviral quanto o plasmídeo sofrem a ação da enzima Clal, que reconhece um sítio específico dentro da região E1 presente no genoma do adenovírus. A ação dessa enzima resulta na formação de fragmentos que serão geneticamente modificados, onde uma parte da região E1A do adenovírus é substituída pelo gene de interesse e, posteriormente, esse genoma do adenovírus modificado é introduzido nas células HEK293 (Figura 08). A ligação *in vitro* é muito utilizada para produzir vetores adenovirais de primeira geração, já que é um método considerado simples e pode ser transformado para produção em alta escala (Syam *et al.*, 2022).

Figura 08 - Esquema do método de ligação *in vitro* para produção de vetores adenovirais.

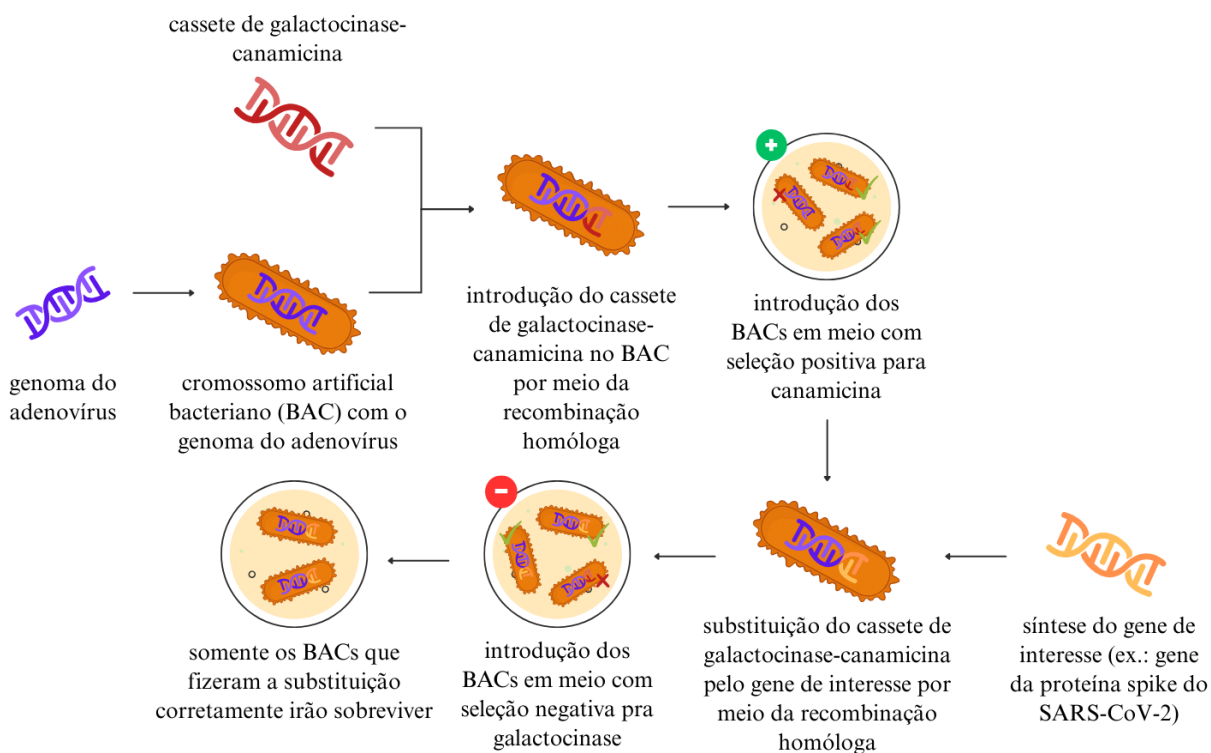


Fonte: Adaptado de Syam *et al.* (2022).

3.3.1.6. Tecnologia de cromossomo artificial bacteriano (BAC)

Um método que tem sido considerado como uma alternativa ao convencional para manipulação do genoma do adenovírus é a tecnologia de cromossomo artificial bacteriano (BAC), que permite o desenvolvimento de genomas modificados utilizando apenas uma pequena porção do DNA do adenovírus. Isso faz com que esse método seja vantajoso, já que é mais rápido e preciso, além de proporcionar um menor risco de alterações devido à má adaptação ao cultivo celular. Na tecnologia BAC (Figura 09), um cassete com genes de resistência à canamicina, marcador de seleção positivo, e galactocinase, marcador de seleção negativo, é inserido por meio da recombinação homóloga no BAC que contém o genoma viral e é selecionado positivamente pela resistência ao antimicrobiano. Posteriormente, o cassete de galactocinase-canamicina é substituído pela informação genética desejada, também por meio do método de recombinação homóloga. Para garantir que a substituição ocorreu de forma correta, é realizada uma seleção negativa contra a galactocinase, onde só irão sobreviver os BACs que realizaram a substituição com sucesso (Syam *et al.*, 2022).

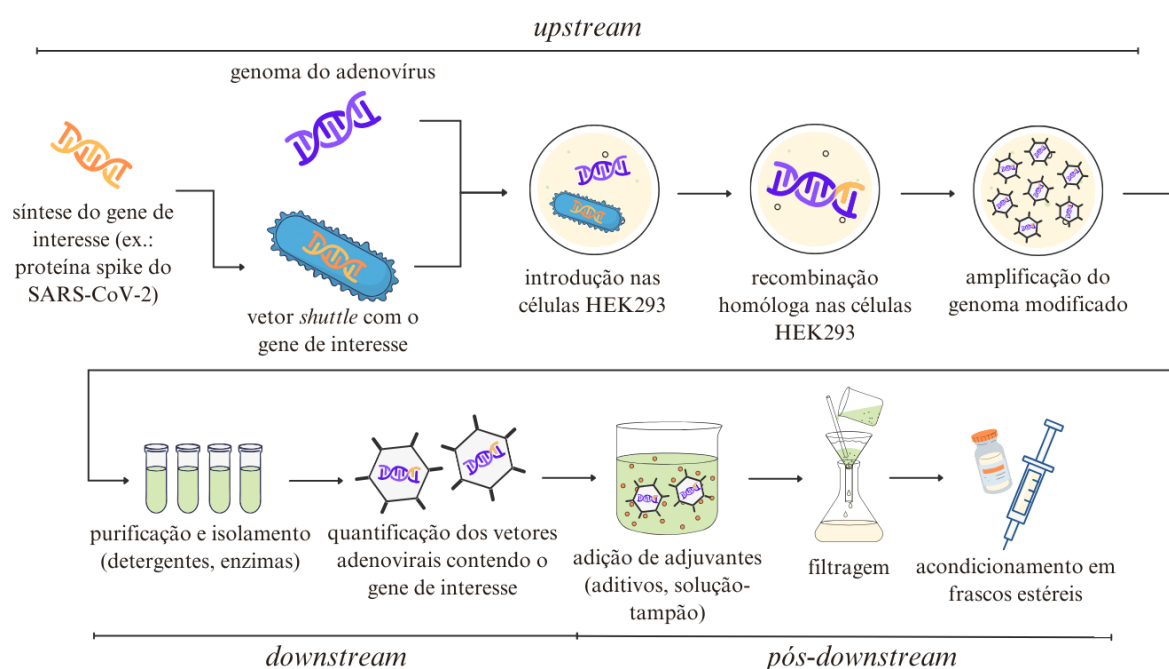
Figura 09 - Esquema da tecnologia de cromossomo artificial bacteriano para produção de vetores adenovirais.



Fonte: Adaptado de Syam *et al.* (2022).

De acordo com a Figura 10, após o processo *upstream*, ou seja, a produção e amplificação dos vetores adenovirais dentro de células específicas, como a HEK293 e a PERC.6, ocorre o processo de *downstream*, que consiste no processo de recuperação e purificação dos vetores virais. Geralmente é nesta etapa de pós-produção que ocorre a maior parcela de perdas, já que cada uma das etapas aplicadas afeta diretamente a quantidade de vetores viáveis. Para resgatar os vetores das células, pode-se utilizar do método de congelamento e descongelamento, aplicável em produções de pequena escala, ou a utilização de detergentes não-iônicos, como o Tween-20 e Tween-80 que são mais eficientes em grande escala. Porém, durante a lise celular também ocorre a liberação de outras moléculas indesejadas, como proteínas e ácidos nucleicos, atrapalhando a purificação. Nesses casos, utiliza-se do processo de incubação com algumas enzimas específicas para facilitar a clarificação e filtragem, permitindo isolar apenas os vetores que carregam o gene desejado (Sonugür *et al.*, 2022).

Figura 10 – Processo simplificado das fases de produção de vetores adenovirais.



Fonte: Adaptado de Berg *et al.* (2021), Sonugür *et al.* (2022), Syam *et al.* (2022) e Zhang *et al.* (2023).

Por sua vez, a fase de *pós-downstream* compreende a etapa de formulação da vacina, que é extremamente importante para garantir que o vetor esteja íntegro até o momento da aplicação. Geralmente engloba a escolha de uma solução-tampão (*buffer*) para manutenção do pH e osmolaridade, como a histidina, fosfato ou cloreto de sódio, além de aditivos para a estabilidade dos vetores, como açúcares, polímeros ou aminoácidos. Dependendo da dose

terapêutica e da via de administração da vacina, pode-se necessitar uma ultrafiltração para ajuste da concentração do vetor. A formulação final é passada por um filtro estéril, para remover qualquer resíduo de contaminante, e finalmente é acondicionada em frascos estéreis, na forma liofilizada ou líquida (Berg *et al.*, 2021).

3.4. VANTAGENS E DESVANTAGENS DOS VETORES ADENOVIRAIS

As vacinas utilizando vetores adenovirais estão chamando bastante atenção nos últimos anos por vários fatores, como possuir a capacidade de induzir respostas imunes específicas, serem consideradas mais vantajosas em relação a outros tipos de vacinas além da rápida velocidade de produção dessas vacinas em larga escala (Elkashif *et al.*, 2021), que pode levar de algumas semanas a poucos meses, como visto em um estudo experimental que detalha uma iniciativa para otimizar a produção de uma vacina utilizando vetor adenoviral dentro de um prazo de 100 dias (Joe *et al.*, 2023).

Atualmente não é possível adequar todos os patógenos para serem utilizados nas vacinas convencionais, por causa das diferenças relacionadas à patogênese e aos diversos mecanismos para escapar da ação do sistema imunológico, sendo vantajoso a utilização de vetores adenovirais nesses casos. Além disso, as vacinas com o vírus inativado geralmente promovem uma resposta imunológica eficiente, porém é de curta duração (Elkashif *et al.*, 2021).

Uma das maiores desvantagens dos adenovírus se dá pela resposta imunológica ao próprio vírus, porém, já existem estudos experimentais com ênfase neste tópico garantindo que os adenovírus de última geração solucionem esse problema (Resende, 2015), como a utilização de sorotipos raros com baixa prevalência na população e adenovírus de outras espécies (Zhang *et al.*, 2023).

Alguns estudos mostraram que a resposta imune do hospedeiro contra o vetor adenoviral pode ser capaz de reduzir a viabilidade de utilizar o mesmo vetor para futuras aplicações, como uma dose de reforço, já que o sistema imune pode reconhecê-lo mais facilmente. Por outro lado, essa alta imunogenicidade pode ser considerada útil na imunoterapia, porque o sistema imune pode ser estimulado a combater as células tumorais (Zhang *et al.*, 2023; Muravyeva e Smirnikhina, 2024). Contudo, embora os adenovírus de sorotipos diferentes compartilhem da estrutura do gene e proteínas semelhantes, existem baixas chances de que ocorra uma resposta imune cruzada. Dando maiores possibilidades para o desenvolvimento de vetores adenovirais quiméricos, criados a partir de combinações entre diferentes sorotipos de adenovírus, que

possam aumentar a eficiência com que o vetor entre nas células, por exemplo (Zhang *et al.*, 2023).

Um diferencial importante é que as vacinas baseadas em vetores de adenovírus oferecem a possibilidade de serem administradas na mucosa (Elkashif *et al.*, 2021; Koger-Pease *et al.*, 2023), sendo mais conveniente do que as vias intramuscular ou intradérmica. Por este motivo, muitas vacinas deste tipo estão em desenvolvimento (Patel *et al.*, 2020).

Outro ponto que deve ser levado em consideração é a especificidade do vírus, que está diretamente relacionado à eficácia e segurança das vacinas utilizando vetores adenovirais. Já que a baixa especificidade do adenovírus pode levar a uma diminuição na eficácia do tratamento e um aumento no desenvolvimento de efeitos adversos. Apesar disso, várias estratégias e tecnologias estão sendo desenvolvidas para melhorar a eficácia e limitações destas vacinas, como a utilização de promotores tecido-específicos, para controlar a localização da expressão do transgene e melhorar a precisão do tratamento, modificações no capsídeo, que altera o tropismo e melhora a seletividade do vírus, e a redução na imunogenicidade, com a utilização de algumas medicações anti-inflamatórias, como a dexametasona, para reduzir a resposta imune e prolongar a expressão gênica (Muravyeva e Smirnikhina, 2024).

3.5. OBSTÁCULOS E MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

A imunidade pré-existente contra vetores é capaz de reduzir significativamente a imunogenicidade e o possível efeito protetor desses vetores de vacinas (McCann *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023). Levando em consideração que existem mais de 70 tipos diferentes de adenovírus humanos, existem altas chances de que os seres humanos já tenham sido expostos a um ou mais adenovírus, como o Ad5, isso faz com que o próprio organismo produza respostas humorais, através dos anticorpos neutralizantes (NABs) e celulares específicas, através dos linfócitos T (Elkashif *et al.*, 2021).

Conforme McCann *et al.* (2022), diversos estudos apresentaram que os anticorpos pré-existentes neutralizantes são inversamente relacionados à resposta imunológica ao vetor, ou seja, quanto maior a quantidade de anticorpos pré-existentes contra a um determinado vetor, menor será o efeito protetor desejado.

Após a imunização com uma vacina contendo um adenovírus como vetor viral e em casos que o indivíduo possui altos níveis de imunidade pré-existente ao vetor, o sistema imune irá neutralizar o vetor adenoviral por meio dos anticorpos pré-existentes neutralizantes,

ocasionando uma baixa na transdução do vetor das células hospedeiras, baixos níveis de expressão e de respostas imunes específicas ao transgene (Elkashif *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2023). Já em situações em que o indivíduo não possui níveis significativos de imunidade pré-existente ao vetor, o sistema imune irá desenvolver respostas imunes inatas e adaptativas. Além disso, a resposta celular específica contra o vetor irá produzir altos níveis de linfócitos T CD8⁺ que, conseqüentemente, irão eliminar as células transduzidas pelo vetor. Quando é utilizado um adenovírus não humano ou um adenovírus raro na produção de vetores virais, existem maiores chances de se ter excelentes respostas imunes humorais e celulares específicas ao transgene (Elkashif *et al.*, 2021).

Uma possível solução seria utilizar uma dose maior do vetor viral, porém isso poderá acarretar no aumento dos riscos de efeitos colaterais e o custo de produção das vacinas, portanto, encontrar formas de contornar esses obstáculos é o maior desafio para a aplicação de vetores adenovirais de forma eficiente. Uma das estratégias mais promissoras é a modificação na estrutura das proteínas do capsídeo viral, porém ainda requer aprimoramento, já que a modificação da proteína das fibras pode gerar uma modificação no tropismo tecidual, ou seja, o vírus pode acabar indo para outras células e tecidos ocasionando riscos imprevisíveis. Além disso, a alteração da proteína hexon pode trazer riscos na montagem correta do vírus ou ocasionar em um baixo nível de replicação, dificultando a produção do vetor para vacinas e outros tratamentos (Weklak *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2023).

3.6. EFICÁCIA E SEGURANÇA DAS VACINAS

Com a tecnologia dos vetores virais, várias vacinas utilizando adenovírus foram ou estão sendo desenvolvidas, fazendo com que se tenha um maior conhecimento a respeito da sua segurança e eficácia, reforçando sua viabilidade como uma estratégia promissora (Patel *et al.*, 2020). Esse fato se dá pelo papel significativo que estas vacinas tiveram no enfrentamento da pandemia causada por SARS-CoV-2. Três vacinas utilizando vetores adenovirais como Ad5, Ad26 e ChAdOx1 receberam uma autorização para uso emergencial nos Estados Unidos, União Europeia, América do Sul, Ásia e África. Essas vacinas mostraram eficácia e segurança adequadas, ocasionando respostas humorais e adaptativas robustas (Salaudhin *et al.*, 2024).

Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, do período de janeiro de 2021 até março de 2023, já haviam sido aplicadas 384.827.394 doses de vacinas contra COVID-19, sendo 140.104.516 das doses correspondentes às vacinas baseadas em vetor adenoviral. Dentro das quatro vacinas disponíveis, a vacina Oxford-AstraZeneca[®], foi a que apresentou a

maior incidência de eventos supostamente atribuíveis à imunização que foram classificados como não graves. Além disso, a respeito dos eventos adversos classificados como graves e óbitos, foi evidenciado que houve uma maior ocorrência destes eventos nas outras vacinas analisadas. Mostrando que, mesmo possuindo uma alta porcentagem em eventos adversos leves, teve-se uma menor incidência de óbitos entre os participantes vacinados com as vacinas utilizando vetores virais em relação às outras vacinas disponíveis (Brasil, 2023).

Um estudo clínico de fase II, desenvolvido pela *CanSino Biologics*, utilizou a vacina de dose única, que utiliza um vetor de Ad5 modificado para carregar o gene da proteína spike do SARS-CoV-2 (Convidecia®). Os resultados revelaram que 47% dos indivíduos vacinados desenvolveram anticorpos neutralizantes e 97% desenvolveram anticorpos de ligação contra o vírus da COVID-19 e 88% dos participantes apresentaram ativação das células T, essenciais no combate a infecções virais e no estímulo à produção de anticorpos de memória. Em geral, as reações adversas foram mais evidentes no grupo que recebeu a dose mais alta, cerca de 9% apresentou reações mais intensas, contudo não houve nenhuma reação que causasse risco à vida. Posteriormente, por possuir um perfil de segurança aceitável e induzir uma boa resposta imune, essa vacina foi aprovada em países como China, Argentina, Chile e México para uso emergencial (Zhu *et al.*, 2020).

Um outro ensaio clínico, desenvolvido pela Oxford em conjunto com a AstraZeneca, foi realizado em diversas partes do mundo, incluindo o Brasil. O estudo ocorreu por meio de uma análise intermediária combinada, de fase II/III, com regimes de doses diferentes, utilizando uma vacina baseada num vetor de ChAdOx1 modificado para expressar o gene da proteína spike do SARS-CoV-2. Essa vacina demonstrou uma eficácia variável contra o SARS-CoV-2 e com uma proteção moderada já que, 14 dias após a dose de reforço, 99% dos participantes apresentaram respostas de anticorpos neutralizantes. Houve uma resposta mais favorável em relação às pessoas idosas, já que apresentaram menos efeitos colaterais que as demais, trazendo uma vantagem no uso desta vacina em populações de risco (Ramamamy *et al.*, 2020).

Outros estudos envolvendo vacinas com vetores adenovirais para a Doença do Vírus Ebola (DVE) (Larivière *et al.*, 2023) e para o HIV (Barouch *et al.*, 2018), também estão atraindo bastante atenção com os seus resultados. Um ensaio clínico de fase II utilizando uma vacina heteróloga de duas doses contra a DVE, Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo (VAC52150), realizado na República Democrática do Congo, mostrou que 95,2% dos participantes apresentaram uma resposta imunológica específica 21 dias após a segunda dose, sendo semelhante ao observado em outros estudos similares. Além disso, nenhum evento adverso grave relacionado foi observado em até 6 meses após a conclusão do esquema vacinal (Larivière *et al.*, 2023).

Um estudo clínico de fase I/IIa que avaliou uma vacina contra o HIV-1 composta por um vetor adenoviral, Ad26/Ad26+gp140, comparando a segurança e resposta imunológica em humanos e eficácia em macacos rhesus. Os resultados evidenciaram que houve uma boa tolerância à vacina, com reações locais frequentes e apenas 1% dos participantes teve reações adversas graves. Houve um desenvolvimento de anticorpos específicos em 100% das pessoas vacinadas e 67% nos primatas, demonstrando ser uma vacina altamente promissora (Barouch *et al.*, 2018).

4. CONCLUSÃO

Desta forma, é possível compreender que o desenvolvimento de vacinas gênicas utilizando vetores virais tem crescido exponencialmente nos últimos anos e estes avanços demonstraram que o vetor do tipo adenoviral é uma ferramenta poderosa, com grande potencial terapêutico e, atualmente, a utilização desses vetores não está limitada apenas à prevenção de doenças infecciosas. Além disso, é possível realizar inúmeras adaptações genéticas na estrutura e genoma do adenovírus, como modificações nas proteínas virais e deleções em regiões específicas, solucionando diversos obstáculos e limitações na sua utilização.

5. NOTA BIOGRÁFICA

Julia Arioli é acadêmica do Curso de Biomedicina, com ênfase nas áreas de Pesquisa e Análises Clínicas, na Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.

6. NOTA DOS COLABORADORES

Liliana Portal Weber. Docente do Curso de Biomedicina na Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil.

7. FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

8. DECLARAÇÃO DE DIVULGAÇÃO

Nenhum potencial conflito de interesses foi relatado pelo(s) autor(es).

REFERÊNCIAS

ARTARINI, Anita *et al.* Development of Adenovirus-Based Covid-19 Vaccine Candidate in Indonesia. **Molecular Biotechnology**, v. 66, n. 2, p. 222-232, 19 abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12033-023-00749-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12033-023-00749-4>. Acesso em: 07 jun. 2025.

BAROUCH, Dan H *et al.* Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). **The Lancet**, v. 392, n. 10143, p. 232-243, jul. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31364-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31364-3). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6192527/>. Acesso em: 08 jun. 2025.

BERG, Adam *et al.* Stability of Chimpanzee Adenovirus Vected Vaccines (ChAdOx1 and ChAdOx2) in Liquid and Lyophilised Formulations. **Vaccines**, v. 9, n. 11, p. 1249, 28 out. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9111249>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8623940/>. Acesso em: 09 jun. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**: Monitoramento da segurança das vacinas COVID-19 no Brasil. Brasília, v. 54, n. 10, jun. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/esavi/monitoramento-dos-eventos/2023/boletim-epidemiologico-10-vol-54-19-de-junho-2023> Acesso em: 17 out. 2024.

COUGHLAN, Lynda. Factors Which Contribute to the Immunogenicity of Non-replicating Adenoviral Vected Vaccines. **Frontiers In Immunology**, v. 11, p. 1-20, 19 maio 2020. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00909>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7248264/>. Acesso em: 11 nov. 2024.

COUGHLAN, Lynda *et al.* Adenovirus-based vaccines - a platform for pandemic preparedness against emerging viral pathogens. **Molecular Therapy**, v. 30, n. 5, p. 1822-1849, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.01.034>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8801892/>. Acesso em: 14 jun. 2025.

DAUSSY, Coralie F. *et al.* Understanding Post Entry Sorting of Adenovirus Capsids; A Chance to Change Vaccine Vector Properties. **Viruses**, v. 13, n. 7, p. 1221-1252, 24 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13071221>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8310329/>. Acesso em: 03 nov. 2024.

ELKASHIF, Ahmed *et al.* Adenoviral vector-based platforms for developing effective vaccines to combat respiratory viral infections. **Clinical & Translational Immunology**, v. 10, n. 10, p. 1-29, jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cti2.1345>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8510854/>. Acesso em: 03 set. 2024.

GREBER, Urs F; Gomez-Gonzalez, Alfonso. Adenovirus - a blueprint for gene delivery. **Current Opinion In Virology**, v. 48, p. 49-56, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2021.03.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625721000225?via%3Dihub>. Acesso em: 14 jun. 2025.

JOE, Carina C. D. *et al.* Accelerated and intensified manufacturing of an adenovirus-vectored vaccine to enable rapid outbreak response. **Biotechnology And Bioengineering**, v. 121, n. 1, p. 176-191, 25 set. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/bit.28553>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10932548/>. Acesso em: 03 mai. 2025.

KOGER-PEASE, Cal *et al.* Recent Advances in the Development of Adenovirus-Vectored Vaccines for Parasitic Infections. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 3, p. 334-367, 22 fev. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph16030334>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10058461/>. Acesso em: 26 out. 2024.

LARIVIÈRE, Ynke *et al.* Safety and Immunogenicity of the Heterologous 2-Dose Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Vaccine Regimen in Health Care Providers and Frontliners of the Democratic Republic of the Congo. **The Journal Of Infectious Diseases**, v. 229, n. 4, p. 1068-1076, 24 ago. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad350>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/229/4/1068/7249274?login=false>. Acesso em: 08 jun. 2025.

MATSUNAGA, Wataru *et al.* Adenovirus as a Vector and Oncolytic Virus. **Current Issues In Molecular Biology**, v. 45, n. 6, p. 4826-4840, 2 jun. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cimb45060307>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1467-3045/45/6/307>. Acesso em: 10 nov. 2024.

MCCANN, Naina *et al.* Viral vector vaccines. **Current Opinion In Immunology**, v. 77, p. 102210-102221, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2022.102210>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9612401/>. Acesso em: 04 set. 2024.

MURAVYEVA, Anna; SMIRNIKHINA, Svetlana. Strategies for Modifying Adenoviral Vectors for Gene Therapy. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 25, n. 22, p. 12461, 20 nov. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms252212461>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11595218/>. Acesso em: 14 jun. 2025.

PATEL, Shalin S. *et al.* Understanding COVID-19 Vaccines and Their Development. **Journal Of Bone And Joint Surgery**, v. 102, n. 20, p. 1759-1769, 31 jul. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.2106/jbjs.20.01191>. Disponível em: https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/2020/10210/understanding_covid_19_vaccines_and_their.1.aspx. Acesso em: 08 jun. 2025.

RAMASAMY, Maheshi N *et al.* Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10267, p. 1979-1993, dez. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32466-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32466-1). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32466-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32466-1/fulltext). Acesso em: 08 jun. 2025.

RESENDE, Rodrigo R. **Biotecnologia aplicada a saúde**. 2nd ed. São Paulo: Editora Blucher, 2015. *E-book*. p.922-927. ISBN 9788521209256. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788521209256/>. Acesso em: 21 out. 2024.

SAKURAI, Fuminori *et al.* Adenovirus vector-based vaccine for infectious diseases. **Drug Metabolism And Pharmacokinetics**, v. 42, p. 100432-100441, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100432>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8585960/>. Acesso em: 03 set. 2024.

SALAUDDIN, Md. *et al.* Clinical Application of Adenovirus (AdV): a comprehensive review. **Viruses**, v. 16, n. 7, p. 1094, 8 jul. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v16071094>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11281619/>. Acesso em: 08 jun. 2025.

SANTOS, Norma Suely de O. *et al.* **Virologia Humana**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. *E-book*. ISBN 9788527738354. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738354/>. Acesso em: 04 set. 2024.

SIMÕES, Rachel Siqueira de Q. **Virologia Humana e Veterinária**. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2019. *E-book*. p.224. ISBN 9788554651367. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788554651367/>. Acesso em: 27 out. 2024.

SONUGÜR, Fatma Gizem *et al.* Incubation Temperature and Period During Denarase Treatment and Microfiltration Affect the Yield of Recombinant Adenoviral Vectors During Downstream Processing. **Molecular Biotechnology**, v. 65, n. 7, p. 1129-1139, 30 nov. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12033-022-00616-8>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9713150/>. Acesso em: 07 jun. 2025.

SUN, Yang *et al.* Development of a perfusion process for serum-free adenovirus vector herpes zoster vaccine production. **Amb Express**, v. 12, n. 1, 14 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13568-022-01398-7>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9107214/>. Acesso em: 07 jun. 2025.

SYIAM, Anum *et al.* Adenovirus Vector System: construction, history and therapeutic applications. **Biotechniques**, v. 73, n. 6, p. 297-305, dez. 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2144/btn-2022-0051>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36475496/>. Acesso em: 03 set. 2024.

TRIVEDI, Prasad D. *et al.* Evolving Horizons: adenovirus vectors timeless influence on cancer, gene therapy and vaccines. **Viruses**, v. 15, n. 12, p. 2378-2416, 3 dez. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v15122378>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10747483/>. Acesso em: 03 set. 2024.

UMAIR, Musab Bin *et al.* Viruses as tools in gene therapy, vaccine development, and cancer treatment. **Archives Of Virology**, v. 167, n. 6, p. 1387-1404, 24 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-022-05432-8>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9035288/>. Acesso em: 14 jun. 2025.

WALLACE, Rebecca *et al.* The Immune System—A Double-Edged Sword for Adenovirus-Based Therapies. **Viruses**, v. 16, n. 6, p. 973-1017, 17 jun. 2024. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v16060973>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11209478/>. Acesso em: 04 set. 2024.

WANG, Shen *et al.* Viral vectored vaccines: design, development, preventive and therapeutic applications in human diseases. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, p. 1-38, 7 abr. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01408-5>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10081433/>. Acesso em: 26 out. 2024.

WEKLAK, Denice *et al.* Genetic and Chemical Capsid Modifications of Adenovirus Vectors to Modulate Vector–Host Interactions. **Viruses**, v. 13, n. 7, p. 1300, 2 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13071300>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8310343/>. Acesso em: 14 jun. 2025.

YUSOF, Nurliyana Mohd *et al.* Viruses, the vehicle for cancer gene therapy: a review. **African Journal Of Biological Sciences**, v. 02, n. 03, p. 10-19, 9 jul. 2020. African Journal of Biological Sciences. <http://dx.doi.org/10.33472/afjbs.2.3.2020.10-19>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/342965664_Viruses_the_vehicle_for_cancer_gene_therapy_A_Review. Acesso em: 03 nov. 2024.

ZHANG, Hongbo *et al.* Construction and application of adenoviral vectors. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 34, p. 102027-102047, dez. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.omtn.2023.09.004>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10556817/>. Acesso em: 04 set. 2024.

ZHU, Feng-Cai *et al.* Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10249, p. 479-488, ago. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31605-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31605-6). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7836858/>. Acesso em: 08 jun. 2025.



[Home](#) ▶ [All Journals](#) ▶ [Medicine](#) ▶ [Human Vaccines & Immunotherapeutics](#)
▶ [Instructions for Authors](#)

Human Vaccines & Immunotherapeutics

[Submit an article](#)
▼

[About this journal](#)

[Browse all articles & issues](#)
▼

[Follow this journal](#)
▼

Ready to submit?

Start a new manuscript submission or continue a submission in progress

[Go to submission site](#) ↗

Submission information

▶ [Instructions for authors](#)

▶ [Editorial policies](#) ↗

Editing services

▶ [Editing services site](#) ↗

Instructions for authors

Thank you for choosing to submit your paper to us. These instructions will ensure we have everything required so your paper can move through peer review, production and publication smoothly. Please take the time to read and follow them as closely as possible, as doing so will ensure your paper matches the journal's requirements.

We offer a range of [editing, manuscript preparation and post publication services](#) to assist you in preparing your manuscript for submission, increase your chance of acceptance, or broaden the readership of your article. General guidance on every stage of the publication process is available at our [Author Services website](#).

Contents

- [About the Journal](#)
 - [Article Publishing Charge](#)
- [Peer Review and Ethics](#)
- [Preparing Your Paper](#)
 - [Article Types](#)
 - [Format-free Submission](#)
 - [Taylor & Francis Editing Services](#)
 - [Checklist: What to Include](#)
- [Using Third-Party Material](#)
- [Disclosure Statement](#)
- [Clinical Trials Registry](#)
- [Complying with Ethics of Experimentation](#)
- [Consent](#)
- [Health and Safety](#)
- [Submitting Your Paper](#)
- [Data Sharing Policy](#)
- [Copyright Options](#)
- [Complying with Funding Agencies](#)
- [My Authored Works](#)

About the Journal

Human Vaccines & Immunotherapeutics is an Open Access international, peer-reviewed journal publishing high-quality, original research. Please see the journal's [Aims & Scope](#) for information about its focus and peer-review policy.

Open Access means you can publish your research so it is free to access online as soon as it is published, meaning anyone can read (and cite) your work. Please see our [guide to Open Access](#) for more information. Many funders mandate publishing your research open access; you can check [open access funder policies and mandates here](#).

Please note that this journal only publishes manuscripts in English.

Human Vaccines & Immunotherapeutics accepts the following types of article:

- Research Articles
- Brief Reports
- Reviews

- Mini Reviews
- Product Review
- Method
- Case Reports
- Commentaries
- Meeting Reports

Requests to waive publication charges must be made at the time of submission online, not in a Cover Letter, and will not be accommodated later. See this link on how to request a waiver: <https://authorservices.taylorandfrancis.com/choose-open/publishing-open-access/requesting-an-apc-waiver/>.

Meeting Reports, Article Commentaries, and Editorials are internally evaluated by the Editorial Board and sent for peer review at the discretion of the Editors.

Plain Language Summary. Taylor & Francis welcomes the submission of plain language summaries (PLS) alongside your manuscript. Please visit the [Plain Language Summaries Author Services page](#) to read our PLS guidelines, which discuss developing, submitting, and publishing PLS, and view recent examples of published PLS.

Author Contributions Statement. Provide an author contributions statement at the end of your article, before the references, that outlines which author(s) were involved in the conception and design, or analysis and interpretation of the data; the drafting of the paper, revising it critically for intellectual content; and the final approval of the version to be published; and that all authors agree to be accountable for all aspects of the work.

Effective June 10, 2024, the journal will require the inclusion of a biographical note. Please supply a short biographical note for each author. This could be adapted from your departmental website or academic networking profile and should be relatively brief (e.g. no more than 200 words). The inclusion of a short biographical note is mandatory for all corresponding authors and is encouraged, but not required, for all authors. For example, include your role at your institution and your subject specialism e.g. Professor Brown is Professor of Microbiology at Bristol University and specializes in immunoengineering.

If you have a research integrity or ethical concern regarding a published HV&I article, please contact the Journal's Portfolio Manager Dr Jade Boyd at jade.boyd@tandf.co.uk.

Article Publishing Charge

The standard article publishing charge (APC) for this journal is \$3,650 / £2,920 / €3,505 / 5,095 AUD, plus VAT or other local taxes where applicable in your country. There is no submission charge.

If you have questions on APC, please access the [Open Access Finder](#), which calculates an Article Type costs, or please contact: apc@tandf.co.uk.

Requests to waive publication charges must be made at the time of submission online, not in a Cover Letter, and will not be accommodated later. See this link on how to request a waiver: <https://authorservices.taylorandfrancis.com/choose-open/publishing-open-access/requesting-an-apc-waiver/>.

Please visit the [APC Cost Finder](#) page to find the APC applicable to your specific country and article type.

If you are based at an institution or associated with a funder that has an open access publishing agreement with Taylor & Francis, you might be eligible for APC support. Please [see details here](#).

We offer discounts and waivers for authors in developing countries as defined by the World Bank, either 50% or 100% depending on where the institution of the corresponding author is located. Please [see details here](#).

We will consider requests for discretionary waivers from researchers who aren't eligible under the above policies. **Please note that discounts must be applied at the Charges stage of the submission process when the APC quote is confirmed and may not be considered after submission.**

If you have any questions about eligibility, please use the [Contact Us form](#).

Peer Review and Ethics

Taylor & Francis is committed to peer-review integrity and upholding the highest standards of review. Once your paper has been assessed for suitability by the editor, it will then be single anonymous peer reviewed by two independent, anonymous expert. If you have shared an earlier version of your Author's Original Manuscript on a preprint server, please be aware that anonymity cannot be guaranteed. Further information on

our preprints policy and citation requirements can be found on our [Preprints Author Services page](#). Find out more about [what to expect during peer review](#) and read our guidance on [publishing ethics](#).

Preparing Your Paper

All authors submitting to medicine, biomedicine, health sciences, allied and public health journals should conform to the [Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals](#), prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

Article Types

Research Articles

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list)
- Should be no more than 5,000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 250 words.
- Should contain between 5 and 10 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Abstract: A single paragraph of fewer than 250 words. The primary goal of the Abstract is to make the general significance and conceptual advance of the work clearly accessible to a broad readership. References and excess details should not be included in the Abstract.
- Introduction: Provide relevant background to the area of investigation, justification for the study, and statement of the hypothesis being studied.
- Patients and Methods/Materials and Methods: Describe the selection of patients or experimental animals, including controls. Do not use patients' names or hospital numbers. Identify methods, equipment (manufacturer's name and address) and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. Provide references and brief descriptions of methods that have been published. When using new methods, evaluate their advantages and limitations. Identify drugs and chemicals, including generic name, dosage and route(s) of administration.
- Indicate whether the clinical procedures were approved by the Ethics Committee of Human Experimentation in your country and approval number, or are in accordance

with the Helsinki Declaration of 1975.

- For reagents listed in the Materials and Methods section, the company that supplied the reagent and the catalog number should be listed in parentheses; do not list the company location.
- Results: Present results in a logical sequence in Tables and Figures. In the text, explain, emphasize or summarize the most important observations without repeating all details in the Tables and Figures. Units of measurement should be expressed in accordance with Systeme International d'Unites (SI Units).
- Discussion: Do not repeat the data given in the Results section; rather, emphasize the new and important general aspects of the study. Relate observations to other relevant published studies. On the basis of your findings (and others'), discuss possible implications for the area and field. When stating a new hypothesis, clearly label it as such. State the strengths and weaknesses / limitations of the study. Conclude by stating future directions for this work.
- References: No more than 125.
- Figure legends: Figure legends should provide a clear explanation of the Figure to make the Figure self-standing but leave technical details in the Methods section.
- Tables: Tables should be numbered consecutively with Arabic numerals and include descriptive titles and legends. Add explanatory footnotes as needed to make the tables self-standing.
- If your manuscript is reporting **clinical trial data**, use the attached Consort List as a guide to the arrangement of such data in your manuscript: <http://www.consort-statement.org/media/default/downloads/CONSORT%202010%20Checklist.pdf>
- If your manuscript is reporting **economic evaluations of the use of vaccines or immunotherapeutics**, use the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) list as a guide to the arrangement and provision of relevant information in your manuscript: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2013.784591>, and consider uploading the filled CHEERS checklist as a separate attachment to facilitate peer review.

Brief Reports

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list)
- Should be no more than 3,000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 200 words.

- Should contain between 5 and 10 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Ordinarily no more than 4 display items (Figures & Tables) should be presented.
- Consists of an Abstract and continuous text rather than structured sections typical for full Research papers (introduction, materials & methods, results, discussion).
- Brief reports contain less data than Research Articles and rely on brief text and Figure legends to present methods. The key elements of content are as outlined for a Research Article.
- Brief Reports are short and rapid announcements of research results.

Reviews

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list)
- Should be no more than 8,000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 150 words.
- Should contain between 5 and 10 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Up to 150 references.
- **A Review should achieve the following:**
 - It should be recognized as scholarly by specialists in the field being covered, but also be written with a view to informing readers who are not specialized in that particular field, and should therefore be presented using understandable prose. Avoid excessive jargon and technical detail.
 - It should capture the broad developments and implications of recent work in the given field.
 - The opening paragraph should make clear the general thrust of the review and provide a clear sense of why the review is now particularly appropriate.
 - The concluding paragraph should provide the reader with an idea of how the field may develop or future problems to overcome, but should not summarize the article.
 - To ensure that a review is understandable to as many readers as possible, it is useful to ask a colleague from another discipline to read the review before submitting it.

Mini Reviews

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion;

acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list)

- Should be no more than 3,000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 150 words.
- Should contain between 3 and 6 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Up to 50 references
- Mini Reviews give a concise summary of a particular subfield, focusing on the most significant recent progress, conceptual development and new discoveries.

Product Review

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list)
- Should be between 3,000 and 5,000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 150 words.
- Should contain between 5 and 10 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- **Product Reviews** are a type of review article on a selected vaccine or immunotherapeutic product in the commercial market or in clinical development. These reviews are typically invited by the Editors and written by leading scientists or clinicians who are familiar with the product and able to provide an unbiased thorough overview. A Product Review ordinarily includes published data and information on one specific product, but in select cases, could cover related products. A Product Review would cover the following aspects:
 - Nature of the disease being prevented and the basis in human biology / pathology for the vaccine or immunotherapeutic
 - Origin and research basis for the design of the product
 - Preclinical studies and toxicology
 - Production
 - Assays for releasing and characterizing the final product
 - Clinical studies
 - Regulatory issues
 - Public-health implications
 - Commercial issues

- Advantages and disadvantages relative to other products for the same or related disease

*General guidelines are the same as for Reviews

Method

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgements; declaration of interest statement; author contributions statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list).
- Should be between 2,000 and 4,000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 200 words.
- Should contain between 5 and 10 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Further information about this article type: Methods articles are a medium-length, peer-reviewed article type that aims to answer a specific question. They describe an advancement or development of current methods and research or clinical procedures or protocols. These should include adequate and appropriate validation to be considered. Any datasets associated with the paper must publish all experimental controls and make full datasets available where possible. If there are concerns about identifying factors in datasets, these should be discussed with the Editor-in-Chief prior to submission.
- While Methods and Protocols are similar in that they both focus on the methodology of a study, Methods detail the approach to a research question whilst Protocols are the step-by-step process for producing results using the chosen method.
- Please note that authors submitting protocol and methodology articles have the option to share their methods on [protocols.io](#). Note that this is not required for submission but is encouraged.

Case Reports

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list)
- Should be between 1000 and 2000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 150 words.

- Should contain between 5 and 10 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Up to 20 references.
- Introduction: A brief introduction about the disease (causation, molecular characteristics, symptoms and epidemiology) and the product used.
- Patient Presentation: This section should detail patient presentation, diagnosis and outcome.
- Discussion: This section should include a brief review of the relevant literature and how this case brings new understanding to the disease, vaccination, or immunotherapeutic process.
- Case Reports highlight unique presentations of clinical events to expand current knowledge on vaccines and immunotherapy and improvement of patient disease, comfort and safety. A case is worth publishing if it (1) advances basic understanding of a disease or vaccine immunotherapy process; (2) increases clinical skill; or (3) suggests useful research.
- A useful Case Report should be factual, concise, logically organized, clearly presented, and readable for someone not in the field.

Commentaries

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; the next six elements as one continuous section: main text introduction, materials and methods, results, discussion, acknowledgments; declaration of interest statement; then references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list)
- Should be between 1000 and 3000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 200 words.
- Should contain between 3 and 5 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Should contain no more than 50 references.
- **There are three types of Commentaries, all of which are at least partly subjective papers:**
 1. Commentary on the most significant recent and forthcoming research papers published elsewhere, to provide a summary and perspective with additional insights, new interpretations or speculation on the relevant topic. This is typically a solicited category.
 2. A focused review or theoretical paper that is primarily addressed to the experts in the field. It should emphasize opinions of the authors or present authors' ideas differently than in a review.

3. Addressing the most significant conceptual changes and on groundbreaking phenomena described in recent years, envisioning a potential conceptual framework for these phenomena.

- A Commentary may contain a small amount of original data in Figures / Tables, typically up to two such items, but not enough data to be a self-standing piece of work or to constitute a Brief Report in its own right.
- If one of these types is not at least partly subjective, then it should be reclassified, e.g., to a Brief Report or a mini-Review.

Meeting Reports

- Should be written with the following elements in the following order: title page; abstract; keywords; main text introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s) (on individual pages); figures; figure captions (as a list)
- Should be between 1000 and 3000 words.
- Should contain an unstructured abstract of 200 words.
- Should contain between 5 and 10 **keywords**. Read [making your article more discoverable](#), including information on choosing a title and search engine optimization.
- Meeting Reports are summaries of presentations from recent meetings/conferences in the field. The author also can provide an appropriate overview and summary of the conference. Authors are encouraged to contact the Editor-in-Chief with proposals for meeting reports. Also, contact the meeting organizers to verify that reports will be permitted.

Format-free Submission

Authors may submit their paper in any scholarly format or layout. Manuscripts may be supplied as single or multiple files. These can be Word, rich text format (rtf), open document format (odt), PDF, or LaTeX files. Figures and tables can be placed within the text or submitted as separate documents. Figures should be of sufficient resolution to enable refereeing.

- There are no strict formatting requirements, but all manuscripts must contain the essential elements needed to evaluate a manuscript: abstract, author affiliation, figures, tables, funder information, and references. Further details may be requested upon acceptance.
- References can be in any style or format, so long as a consistent scholarly citation format is applied. For manuscripts submitted in LaTeX format a .bib reference file must

be included. Author name(s), journal or book title, article or chapter title, year of publication, volume and issue (where appropriate) and page numbers are essential. All bibliographic entries must contain a corresponding in-text citation. The addition of DOI (Digital Object Identifier) numbers is recommended but not essential.

- The [journal reference style](#) will be applied to the paper post-acceptance by Taylor & Francis.
- Spelling can be US or UK English so long as usage is consistent.

Note that, regardless of the file format of the original submission, an editable version of the article must be supplied at the revision stage.

Taylor & Francis Editing Services

To help you improve your manuscript and prepare it for submission, Taylor & Francis provides a range of editing services. Choose from options such as English Language Editing, which will ensure that your article is free of spelling and grammar errors, Translation, and Artwork Preparation. Taylor & Francis Editing Services can also help you create research promotion materials, including infographics, video abstracts, lay summaries and graphical abstracts, to support your article's impact. For more information, including pricing, [visit this website](#).

Checklist: What to Include

1. **Author details.** Please ensure everyone meeting the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [requirements for authorship](#) is included as an author of your paper. Please ensure all listed authors meet the [Taylor & Francis authorship criteria](#). All authors of a manuscript should include their full name and affiliation on the cover page of the manuscript. Where available, please also include ORCiDs and social media handles (Facebook, Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their email address normally displayed in the article PDF (depending on the journal) and the online article. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please note that no changes to affiliation can be made after your paper is accepted. [Read more on authorship](#).
2. **CRedit Roles.** From February 2025, this journal collects CRediT roles as part of the submission process and includes them on published articles when supplied by the authors. You may be required to provide CRediT roles (contributor details) for yourself and your co-authors. For more information about CRediT visit [Author Services](#).

3. **Graphical abstract** (optional). This is an image to give readers a clear idea of the content of your article. It should be a maximum width of 525 pixels. If your image is narrower than 525 pixels, please place it on a white background 525 pixels wide to ensure the dimensions are maintained. Save the graphical abstract as a .jpg, .png, or .tiff. Please do not embed it in the manuscript file but save it as a separate file, labelled GraphicalAbstract1. Taylor & Francis Editing Services provides a [graphical abstract creation service](#) for a fee.
4. You can opt to include a **video abstract** with your article. [Find out how these can help your work reach a wider audience, and what to think about when filming](#). Taylor & Francis Editing Services provides a [video abstract creation service](#) for a fee.
5. **Funding details.** Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows:
For single agency grants
This work was supported by the [Funding Agency] under Grant [number xxxx].
For multiple agency grants
This work was supported by the [Funding Agency #1] under Grant [number xxxx]; [Funding Agency #2] under Grant [number xxxx]; and [Funding Agency #3] under Grant [number xxxx].
6. **Disclosure statement.** This is to acknowledge any financial or non-financial interest that has arisen from the direct applications of your research. If there are no relevant competing interests to declare please state this within the article, for example: *The authors report there are no competing interests to declare*. [Further guidance on what is a conflict of interest and how to disclose it](#).
7. **Biographical note.** Please supply a short biographical note for each author. This could be adapted from your departmental website or academic networking profile and should be relatively brief (e.g. no more than 200 words).
8. **Data availability statement.** If there is a data set associated with the paper, please provide information about where the data supporting the results or analyses presented in the paper can be found. Where applicable, this should include the hyperlink, DOI or other persistent identifier associated with the data set(s). [Templates](#) are also available to support authors.
9. **Data deposition.** If you choose to share or make the data underlying the study open, please deposit your data in a [recognized data repository](#) prior to or at the time of submission. You will be asked to provide the DOI, pre-reserved DOI, or other persistent identifier for the data set.
10. **Supplemental online material.** Supplemental material can be a video, dataset, fileset, sound file or anything which supports (and is pertinent to) your paper. Articles with extenders, such as infographics or video summaries, are up to 108% more likely to be

downloaded (based on data in May 2024 from Plain Language Summary of Publication and Clinical Trial Protocol articles published in Future Oncology in 2023). We publish supplemental material online via Figshare. Find out more about [supplemental material and how to submit it with your article](#). Taylor & Francis Editing Services can help you create research promotion materials, including infographics, video abstracts, lay summaries and graphical abstracts, to support your article's impact. For more information, including pricing, [visit this website](#).

11. **Figures.** Figures should be high quality (1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour, at the correct size). Figures should be supplied in one of our preferred file formats: PS, JPEG, TIFF, or Microsoft Word (DOC or DOCX) files are acceptable for figures that have been drawn in Word. For information relating to other file types, please consult our [Submission of electronic artwork](#) document.
12. **Tables.** Tables should present new information rather than duplicating what is in the text. Readers should be able to interpret the table without reference to the text. Please supply editable files.
13. **Equations.** If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. More information about [mathematical symbols and equations](#).
14. **Units.** Please use [SI units](#) (non-italicized).

Using Third-Party Material

You must obtain the necessary permission to reuse third-party material in your article. The use of short extracts of text and some other types of material is usually permitted, on a limited basis, for the purposes of criticism and review without securing formal permission. If you wish to include any material in your paper for which you do not hold copyright, and which is not covered by this informal agreement, you will need to obtain written permission from the copyright owner prior to submission. More information on [requesting permission to reproduce work\(s\) under copyright](#).

Disclosure Statement

Please include a disclosure statement, using the subheading "Disclosure of interest." If you have no interests to declare, please state this (suggested wording: *The authors report there are no competing interests to declare*). For all NIH/Welcome-funded papers, the grant number(s) must be included in the declaration of interest statement. [Read more on declaring conflicts of interest](#).

Clinical Trials Registry

In order to be published in a Taylor & Francis journal, all clinical trials must have been registered in a public repository, ideally at the beginning of the research process (prior to participant recruitment). Trial registration numbers should be included in the abstract, with full details in the methods section. Clinical trials should be registered prospectively – i.e. before participant recruitment. However, for clinical trials that have not been registered prospectively, Taylor & Francis journals requires retrospective registration to ensure the transparent and complete dissemination of all clinical trial results which ultimately impact human health. Authors of retrospectively registered trials must be prepared to provide further information to the journal editorial office if requested. The clinical trial registry should be publicly accessible (at no charge), open to all prospective registrants, and managed by a not-for-profit organization. For a list of registries that meet these requirements, please visit the [WHO International Clinical Trials Registry Platform](#) (ICTRP). The registration of all clinical trials facilitates the sharing of information among clinicians, researchers, and patients, enhances public confidence in research, and is in accordance with the [ICMJE guidelines](#).

Complying with Ethics of Experimentation

Please ensure that all research reported in submitted papers has been conducted in an ethical and responsible manner, and is in full compliance with all relevant codes of experimentation and legislation. All original research papers involving humans, animals, plants, biological material, protected or non-public datasets, collections or sites, must include a written statement in the Methods section, confirming ethical approval has been obtained from the appropriate local ethics committee or Institutional Review Board and that where relevant, informed consent has been obtained. For animal studies, approval must have been obtained from the local or institutional animal use and care committee. All research studies on humans (individuals, samples, or data) must have been performed in accordance with the principles stated in the [Declaration of Helsinki](#). In settings where ethics approval for non-interventional studies (e.g. surveys) is not required, authors must include a statement to explain this. In settings where there are no ethics committees in place to provide ethical approval, authors are advised to contact the Editor to discuss further. Detailed guidance on ethics considerations and mandatory declarations can be found in our Editorial Policies section on [Research Ethics](#).

Consent

All authors are required to follow the [ICMJE requirements](#) and [Taylor & Francis Editorial Policies](#) on privacy and informed consent from patients and study participants. Authors must include a statement to confirm that any patient, service user, or participant (or that person's parent or legal guardian) in any type of qualitative or quantitative research, has given informed consent to participate in the research. For submissions where patients or participants can be potentially identified (e.g. a clinical case report detailing their medical history, identifiable images or media content, etc), authors must include a statement to confirm that they have obtained written informed consent to publish the details from the affected individual (or their parents/guardians if the participant is not an adult or unable to give informed consent; or next of kin if the participant is deceased). The process of obtaining consent to publish should include sharing the article with the individual (or whoever is consenting on their behalf), so that they are fully aware of the content of the article before it is published. Authors should familiarize themselves with our [policy on participant/patient privacy and informed consent](#). They may also use the Consent to Publish Form, which can be downloaded from the [same Author Services page](#).

Health and Safety

Please confirm that all mandatory laboratory health and safety procedures have been complied within the course of conducting any experimental work reported in your paper. Please ensure your paper contains all appropriate warnings on any hazards that may be involved in carrying out the experiments or procedures you have described, or that may be involved in instructions, materials, or formulae.

Please include all relevant safety precautions; and cite any accepted standard or code of practice. Authors working in animal science may find it useful to consult the [International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare](#) and [Guidelines for the Treatment of Animals in Behavioural Research and Teaching](#). When a product has not yet been approved by an appropriate regulatory body for the use described in your paper, please specify this, or that the product is still investigational.

Submitting Your Paper

This journal uses Taylor & Francis' [Submission Portal](#) to manage the submission process. The Submission Portal allows you to see your submissions across Taylor & Francis' journal portfolio in one place. To submit your manuscript please click [here](#).

If you are submitting in LaTeX, please convert the files to PDF beforehand. The PDF should be uploaded as the "Manuscript - with author details"/"Manuscript - anonymous" file. You will also need to upload your LaTeX source files, which should be uploaded as a single zip file alongside your submission and marked as "LaTeX Source Files".

Please note that *Human Vaccines & Immunotherapeutics* uses [Crossref™](#) to screen papers for unoriginal material. By submitting your paper to *Human Vaccines & Immunotherapeutics* you are agreeing to originality checks during the peer-review and production processes.

On acceptance, we recommend that you keep a copy of your Accepted Manuscript. Find out more about [sharing your work](#).

Data Sharing Policy

This journal applies the Taylor & Francis [Basic Data Sharing Policy](#). Authors are encouraged to share or make open the data supporting the results or analyses presented in their paper where this does not violate the protection of human subjects or other valid privacy or security concerns.

Authors are encouraged to deposit the dataset(s) in a recognized data repository that can mint a persistent digital identifier, preferably a digital object identifier (DOI) and recognizes a long-term preservation plan. If you are uncertain about where to deposit your data, please see [this information regarding repositories](#).

Authors are further encouraged to [cite any data sets referenced](#) in the article and provide a [Data Availability Statement](#).

At the point of submission, you will be asked if there is a data set associated with the paper. If you reply yes, you will be asked to provide the DOI, pre-registered DOI, hyperlink, or other persistent identifier associated with the data set(s). If you have selected to provide a pre-registered DOI, please be prepared to share the reviewer URL associated with your data deposit, upon request by reviewers.

Where one or multiple data sets are associated with a manuscript, these are not formally peer-reviewed as a part of the journal submission process. It is the author's responsibility to ensure the soundness of data. Any errors in the data rest solely with the producers of the data set(s).

Copyright Options

Copyright allows you to protect your original material, and stop others from using your work without your permission. Taylor & Francis offers a number of different license and reuse options, including Creative Commons licenses when publishing open access. [Read more on publishing agreements.](#)

Complying with Funding Agencies

We will deposit all National Institutes of Health or Wellcome Trust-funded papers into PubMedCentral on behalf of authors, meeting the requirements of their respective open access policies. If this applies to you, please tell our production team when you receive your article proofs, so we can do this for you. Check funders' open access policy mandates [here](#). Find out more about [sharing your work](#).

My Authored Works

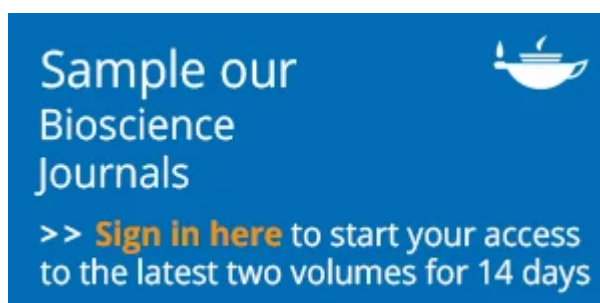
On publication, you will be able to view, download and check your article's metrics (downloads, citations and Altmetric data) via [My Authored Works](#) on Taylor & Francis Online. This is where you can access every article you have published with us, as well as your [free eprints link](#), so you can quickly and easily share your work with friends and colleagues.

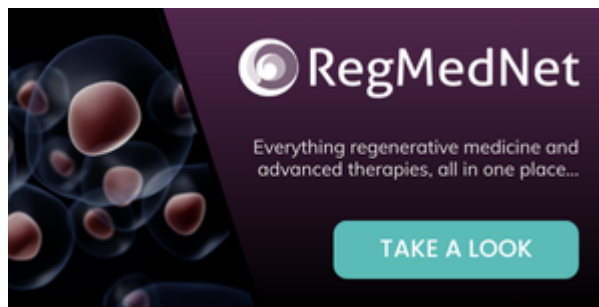
We are committed to promoting and increasing the visibility of your article. Here are some tips and ideas on how you can work with us to [promote your research](#).

Queries

If you have any queries, please visit our [Author Services website](#) or contact us [here](#).

Updated 3rd February 2025





T&F Editing Services

Papers with professional editing see 2x higher acceptance rates. Trusted by over 25,000 authors, with a 95% satisfaction rating.

Language editing & Journal formatting

Top Journal Editing

Pre-Submission Expert Review

Manuscript formatting

Check your language score for free!

View all services

Information for

[Authors](#)[R&D professionals](#)[Editors](#)[Librarians](#)[Societies](#)

Opportunities

[Reprints and e-prints](#)[Advertising solutions](#)[Accelerated publication](#)[Corporate access solutions](#)

Open access

[Overview](#)[Open journals](#)[Open Select](#)[Dove Medical Press](#)[F1000Research](#)

Help and information

[Help and contact](#)[Newsroom](#)[All journals](#)[Books](#)

Keep up to date

Register to receive personalised research and resources
by email

[Sign me up](#)

Copyright © 2025 **Informa UK Limited** [Privacy policy](#) [Cookies](#) [Terms & conditions](#) [Accessibility](#)

Registered in England & Wales No. 01072954
5 Howick Place | London | SW1P 1WG

 **Taylor & Francis Group**
Informa UK Limited