

# Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO IX

## Capítulo 9

### NANOTECNOLOGIA CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE B: ESTRATÉGIAS EMERGENTES DE ENTREGA ANTIGÊNICA PREVENTIVA E TERAPIAS RELACIONADAS



ANTONIO BERNARDO LEITE ROCHA<sup>1</sup>  
LUCAS MONTEIRO DOS SANTOS<sup>1</sup>  
JOÃO PEDRO NOVAES KHAZRIK<sup>1</sup>  
DANIEL COSTA E SILVA<sup>1</sup>  
DANILO BARBOSA CAMPOS<sup>1</sup>  
HUAN PABLO SOUSA ALENCAR<sup>1</sup>  
YGOR FIALHO TORRES<sup>1</sup>  
THAYS ARAÚJO MENDES<sup>1</sup>  
ELIZER LUCIANO DA SILVA SOARES<sup>1</sup>  
GEOVANNA PONTES SILVA<sup>1</sup>  
MATHEUS RODRIGUES VOGEL<sup>1</sup>  
HEIDE BAIDA<sup>2</sup>

1. Discente – Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

2. Docente – Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho.

**Palavras-chave:**

*Hepatite B; Nanotecnologia; Terapias Direcionadas.*



DOI

10.59290/0011325424

**EP** EDITORA  
**PASTEUR**

## INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica (HBC) permanece como um dos maiores desafios da hepatologia contemporânea, afetando cerca de 250 milhões de pessoas em todo o mundo e figurando entre as principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular. Apesar dos avanços obtidos com antivirais de alta potência e com o uso de vacinas recombinantes, a erradicação completa do vírus da hepatite B (HBV) ainda é rara. Essa limitação decorre da persistência do DNA circular covalentemente fechado (cccDNA) no núcleo dos hepatócitos, o qual atua como reservatório estável para a replicação contínua mesmo sob abordagem farmacológica. Assim, a meta terapêutica atual tem se voltado para alcançar a cura funcional, definida pela perda sustentada do antígeno de superfície (HBsAg) e a restauração duradoura da imunidade antiviral (OKADA *et al.*, 2024; WU *et al.*, 2025).

Considerando esse cenário, a compreensão aprofundada dos mecanismos de evasão imunológica promovidos pelo patógeno, como a exaustão de linfócitos T e a tolerância mediada por moléculas inibitórias (PD-1, LAG-3, TIM-3), tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias voltadas à restauração da resposta imune, especialmente do padrão Th1. Nesse cenário, a nanotecnologia desponta como uma ferramenta fundamental na interface entre imunologia, biologia molecular e terapêutica de precisão (QIAL *et al.*, 2021; LAMRAYAH *et al.*, 2023; HU *et al.*, 2024). Entende-se por nanotecnologia o campo científico e tecnológico relacionado à manipulação de materiais em escala nanométrica (entre 1 e 100 nanômetros). Nessa dimensão, partículas podem ser projetadas para apresentar características altamente específicas, sendo utilizadas na atualidade para diversos fins, como carreadores de fármacos, materiais imunogênicos ou sistemas de edição gênica.

Em linhas gerais, o conjunto de artigos aponta cinco eixos principais: (1) nanovacinas contendo antígenos do HBV, (2) vacinas de mRNA em nanopartículas lipídicas, (3) siRNA encapsulados, (4) plataformas de edição gênica e (5) sistemas que reprogramam a resposta imune em interface com a hepatocarcinogênese.

No conjunto, esses avanços evidenciam um novo paradigma terapêutico. Essas plataformas representam, portanto, um caminho viável para a integração de estratégias antivirais, vacinais e imunoterapêuticas. Assim, ao unir biocompatibilidade, especificidade de entrega e estabilidade molecular, a nanotecnologia estabelece as bases de uma nova era, em que a cura definitiva da doença, antes apenas teórica, se aproxima cada vez mais de uma realidade clínica tangível (WEI *et al.*, 2021; OKADA *et al.*, 2024; HU *et al.*, 2024).

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi compilar e analisar os estudos mais recentes em nanotecnologia aplicada à prevenção e tratamento da hepatite B crônica. Considerando a consistência dos resultados e o potencial translacional dos achados disponíveis, faz-se necessário o aprofundamento da investigação científica nesse campo, justificando a presente revisão, que se propõe a sintetizar e discutir os principais avanços descritos na literatura, oferecendo uma visão atualizada das inovações que podem redefinir as estratégias terapêuticas frente à doença.

## MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática, de caráter exploratório e criterioso, fundamentada a partir de uma busca minuciosa nas principais bases de dados em saúde (PubMed, Scopus, ScienceDirect e Web of Science). Estabelecemos nossa indagação de pesquisa com base no modelo PICO, considerando como população-

alvo os portadores de hepatite B crônica, tendo como intervenção os sistemas nanotecnológicos de entrega direcionada e, como comparação, as terapias convencionais utilizadas contra o HBV no Brasil. Por fim, consideramos os seguintes desfechos: aumento da resposta imunológica, clearance de HBsAg, redução de cccDNA e a eficácia terapêutica.

A pesquisa foi norteada pelos descritores controlados (MeSH/DeCS) “*Hepatitis B Virus*”, “*Nanotechnology*”, “*Nanoparticles*”, “*Drug Delivery Systems*” e “*Vaccines*”. Esses descritores foram submetidos a uma busca avançada associada aos operadores booleanos AND, OR e NOT, com a seguinte disposição: *Hepatitis B Virus* OR *Hepatitis B* OR *Hepatitis B, Chronic* AND (*Nanotechnology* OR *Nanoparticles* OR *Drug Delivery Systems* OR *Vaccines* OR *Immunization*). Foram aplicados filtros para artigos publicados entre 2020 e 2025, sem restrição linguística. Os critérios de inclusão contemplaram ensaios clínicos randomizados, estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* que investigaram a eficácia da aplicação de nanotecnologia nas vacinas e nas terapêuticas direcionadas ao tratamento da hepatite B. Foram excluídas revisões narrativas, cartas ao editor, textos completos indisponíveis ou com foco temático divergente.

Ao todo, foram selecionados 32 trabalhos que passaram pela triagem de dois revisores independentes, sendo submetidos a três etapas de avaliação cega: leitura de títulos, resumos e textos completos. Como resultado, foram incluídos 17 estudos. Todas as discordâncias entre os avaliadores foram discutidas e resolvidas por consenso, garantindo a integridade do processo e a confiabilidade da revisão, com o objetivo de prevenir vieses. Após a triagem, os dados foram extraídos de forma padronizada, abrangendo as

características metodológicas dos estudos, população, tipo de intervenção, modelos experimentais, além dos desfechos.

A síntese dos achados foi conduzida por meio de uma análise qualitativa que visou encontrar padrões, lacunas, pontos de convergência e discordância dos estudos, em suma, devido à heterogeneidade dos dados uma metanálise tornou-se inviável.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embora o Brasil disponha de uma vacina eficaz e de terapias antivirais ofertadas pelo SUS, a hepatite B mantém prevalência estimada de 0,52% da população, com risco relevante de complicações hepáticas. Nesse contexto, o *guia* brasileiro organiza a linha de cuidado em torno de três pilares principais: prevenção (vacinação e profilaxias), diagnóstico e estadiamento, e tratamento com antivirais orais de alta barreira genética (entecavir, tenofovir DF e tenofovir alafenamida) e, em situações específicas, alfapecinterferona. O objetivo do tratamento é suprimir de forma sustentada a replicação viral, reduzir a inflamação e a progressão da fibrose, diminuir o risco de cirrose e CHC e, quando possível, alcançar a cura funcional (BRASIL, 2023).

Apesar da elevada eficiência dos análogos de nucleotídeos na supressão do HBV-DNA, a obtenção da negatificação do antígeno de superfície continua rara, exigindo, em grande parte dos casos, tratamento indefinido, com implicações de custo ao SUS, adesão a longo prazo e monitoramento de segurança renal e óssea, especialmente com tenofovir. Assim, há um descompasso entre o que as terapias convencionais conseguem oferecer e a meta de eliminar a hepatite B como problema de saúde pública até

2030. É nesse “espaço terapêutico” que os estudos com nanotecnologia, analisados nesta revisão, se inserem (BRASIL, 2023).

### **Vacinas antigênicas em nanopartículas e o lugar delas frente à vacinação convencional**

Diversas plataformas nanotecnológicas têm demonstrado eficácia promissora tanto em abordagens terapêuticas quanto profiláticas. As nanovacinas terapêuticas baseadas em lipossomas, polímeros biodegradáveis ou nanopartículas híbridas (HPLNPs) demonstraram elevada imunogenicidade. Elas foram capazes de induzir respostas humorais e celulares intensas, promover a quebra da tolerância imunológica e estimular a produção de anticorpos neutralizantes anti-HBs e anti-HBe. A combinação entre antígenos virais e adjuvantes nanotecnológicos, como CpG, TLR ou agonistas STING, evidenciou capacidade de reverter a exaustão das células T e restaurar a produção de citocinas antivirais, como IFN-gama (QIAO *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2025; LAMRAYAH *et al.*, 2023; HU *et al.*, 2024; LIU *et al.*, 2023; CHEN *et al.*, 2025).

O PCDT brasileiro tem na vacinação universal, incluindo dose ao nascimento, esquema em três doses e estratégias de resgate em adultos vulneráveis, um dos principais instrumentos de prevenção. Entretanto, mesmo com vacinas recombinantes de HBsAg amplamente disponíveis, permanecem pacientes não responsivos, pessoas nunca alcançadas pelos programas de imunização e, sobretudo, um grande contingente de indivíduos que já vivem com infecção crônica e não se beneficiam das vacinas atuais (BRASIL, 2023).

As nanovacinas avaliadas nos estudos pré-clínicos e no ensaio clínico randomizado dialogam diretamente com essas lacunas. Qiao *et al.*

(2021) desenvolveram uma nanovacina baseada em quitosana/heparina carregando HBsAg, HBeAg e CpG, capaz de ser drenada eficientemente para linfonodos, ser captada por células dendríticas e quebrar a tolerância em modelos murinos crônicos, com eliminação de HBsAg em cerca de 90% dos animais e soroconversão de anti-HBs em 80%, além de memória de longa duração. Já Lamrayah *et al.* (2023) utilizaram nanopartículas de ácido polilático contendo o peptídeo dPreS1 e um agonista TLR1/2, gerando resposta humoral neutralizante duradoura por pelo menos um ano em camundongos.

Na fronteira entre pesquisa e prática clínica, Wei *et al.* (2022) testaram uma nanovacina lipossomal terapêutica em 360 pacientes com hepatite B crônica. A formulação de 900 µg atingiu taxa de soroconversão de HBeAg quase duas vezes maior que o placebo (38,8% vs 20,2%), com efeito duradouro e ausência de recidiva após o fim do regime. Esses resultados contrastam com o PCDT, em que a soroconversão de HBeAg com entecavir ou tenofovir é desejada, mas muitas vezes tardia ou incompleta, e a perda de HBsAg é rara mesmo após anos de terapia (BRASIL, 2023).

Para a realidade brasileira, nanovacinas terapêuticas poderiam, em tese, encurtar ou mesmo finalizar o tratamento em subgrupos selecionados, reduzindo a necessidade de uso vitalício de análogos de nucleotídeos e, por consequência, o custo acumulado para o SUS e a exposição prolongada a potenciais efeitos adversos. Entretanto, trata-se de tecnologias ainda em fase inicial, com apenas um ensaio clínico publicado, sem dados de custo-efetividade e sem avaliação em populações típicas do SUS (comorbidades, coinfeções, desigualdades regionais) (WEI *et al.*, 2022).

### **Vacinas de RNA mensageiro encapsulado em nanopartículas lipídicas: entre prevenção e imunoterapia**

Paralelamente, os sistemas baseados em RNA mensageiro encapsulado em nanopartículas lipídicas (mRNA-LNP) revolucionaram o conceito de imunização e tratamento antiviral. Ensaio pré-clínicos demonstraram que vacinas de mRNA-LNP codificando antígenos do HBV ou moléculas imunomoduladoras, como interleucina-21 (IL-21), podem induzir depuração viral, soroconversão anti-HBs e restauração de respostas celulares polifuncionais, tanto em modelos de infecção aguda quanto crônica (ZHANG *et al.*, 2025; CHEN *et al.*, 2023; DE POOTER *et al.*, 2024).

Essas vacinas representam uma plataforma já validada em larga escala pela pandemia de Covid-19, mas ainda experimental para hepatite B. Na triagem desta revisão, o estudo de Imeres *et al.* (2025) mostra que vacinas mRNA-LNP contra HBsAg induzem resposta humoral e celular robusta em modelos preventivos, superando vacinas convencionais, e, em modelos crônicos, reduzem marcadores virais e melhoraram o controle imunológico.

Do ponto de vista do PCDT, essas vacinas poderiam atuar em dois níveis. No plano preventivo, podem oferecer alternativa futura para grupos que respondem mal à vacina recombinante tradicional (como imunossuprimidos ou pessoas com DRC), contemplados no protocolo com esquemas vacinais diferenciados e reforços frequentes. No plano terapêutico, abrem uma perspectiva que hoje simplesmente não existe na diretriz nacional: a de uma “imunoterapia ativa” com potencial de induzir cura funcional ou, pelo menos, permitir a suspensão planejada dos análogos de nucleotídeos em maior proporção de pacientes (BRASIL, 2023).

A experiência recente do Brasil com mRNA para Covid-19 mostra que o país consegue incorporar vacinas de alta complexidade tecnológica, mas também evidencia desafios de custo, cadeia de frio e dependência de importação. A adoção de vacinas mRNA-LNP contra HBV no SUS, se um dia forem aprovadas, exigirá análise cuidadosa de custo-efetividade frente à vacina recombinante de baixo custo já disponível e aos antivirais orais consolidados (BRASIL, 2023).

### **O siRNA e o silenciamento gênico: complementaridade com terapias de primeira linha**

De forma semelhante, o encapsulamento de siRNA em lipídios ionizáveis, incluindo os lipídios emergentes como o FS01, tem proporcionado supressão prolongada da expressão viral, elevada eficiência de entrega aos hepatócitos e excelente perfil de segurança, superando formulações lipídicas convencionais (OKADA *et al.*, 2024; WU *et al.*, 2025; GUO *et al.*, 2025).

O tratamento preconizado hoje no país não possui atuação direta sobre o cccDNA e apresenta recuperação parcial da resposta imune específica anti-HBV. Os estudos com siRNA encapsulados em nanopartículas lipídicas, como o trabalho de Okada *et al.* (2024), propõem um mecanismo complementar: reduzir a expressão do cofator DOCK11, essencial para manutenção do cccDNA, resultando em queda significativa dessa forma episomal do vírus em modelos murinos, com melhor perfil de segurança do que outras abordagens de silenciamento.

Embora ainda distantes da prática clínica, esses dados sugerem que, no futuro, regimes combinados poderiam associar análogos de nucleotídeos disponíveis e padronizados no SUS a ciclos finitos de siRNA em LNP para redução mais intensa e rápida de antígeno e cccDNA. Em termos práticos, isso poderia permitir: ma-

ior taxa de perda de HBsAg, possibilidade de suspender o antiviral oral em maior número de pacientes, e redução do risco de reativação em contextos altamente relevantes para o PCDT, como uso de terapia imunossupressora e transplantes (BRASIL, 2023).

### **Edição gênica entregue por nanopartículas: além da supressão, mirar o reservatório**

As inovações mais recentes incluem o uso de tecnologias de edição gênica como CRISPR/Cas e TALENs, encapsuladas em nanopartículas lipídicas sintetizadas por microfluídica. Essas plataformas demonstraram capacidade de inativar o cccDNA e suprimir a replicação do HBV em células humanas e modelos murinos, sem induzir citotoxicidade relevante (SMITH *et al.*, 2025; SUZUKI *et al.*, 2021).

Em um cenário brasileiro, essa estratégia poderia redefinir o conceito de "tratamento definitivo" para subgrupos de maior risco, como pacientes cirróticos jovens, candidatos a transplante hepático ou indivíduos com alto risco de reativação por imunossupressores potentes. Contudo, os desafios regulatórios, éticos e logísticos são substanciais: necessidade de elevada precisão para evitar edições *off-target*, custo muito superior às terapias atuais do SUS e infraestrutura laboratorial avançada para produção e controle de qualidade dessas plataformas.

### **Nanotecnologia como moduladora do microambiente imune e tumoral**

Alguns artigos extrapolam o controle viral estrito e focam na modulação do microambiente hepático e tumoral. O estudo de Hu *et al.* (2024) mostra que uma nanovacina linfonodo-alvo com agonista STING (PP-SG) é capaz de reverter características de exaustão de células T em murinos crônicos, com regulação negativa de PD-1, LAG-3 e TIM-3 e aumento da produção

de IFN, promovendo eliminação do HBV e proteção duradoura contra reinfeção. Já Zhang *et al.* (2025) utilizaram nanopartículas miméticas da matriz extracelular para entregar inibidores de SIRT1 a macrófagos M2, reduzindo sinais pró-tumorais e a hepatocarcinogênese em modelo de hepatite B crônica. Além disso, nanocomplexos de fosfato de cálcio conjugados a anticorpos anti-F4/80 reforçam o potencial de terapias direcionadas ao fígado, otimizando o transporte de agonistas de TLR3 e outros agentes antivirais às células de Kupffer e ao endotélio sinusoidal hepático (DU *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2025).

Esses achados dialogam com preocupações centrais do PCDT, que enfatiza o rastreamento de CHC em pacientes com cirrose e a importância de monitorização contínua mesmo após controle virológico. Na prática brasileira, em que o diagnóstico de CHC ainda é frequentemente tardio e o acesso a terapias oncológicas avançadas é desigual, intervenções que reduzam a inflamação crônica, a fibrose e a polarização M2 podem ter impacto relevante em desfechos de longo prazo, ainda que, no momento, isso seja uma perspectiva teórica derivada de modelos animais.

### **Considerações finais**

Em síntese, quando colocamos lado a lado as diretrizes brasileiras atuais e as estratégias nanotecnológicas revisadas, observa-se um contraste marcante: de um lado, terapias de alta eficácia virológica, mas predominantemente supressoras, com horizonte de uso crônico e foco em evitar complicações; de outro, plataformas experimentais que visam reeducar o sistema imune, atacar reservatórios virais e remodelar o microambiente hepático, com a ambição de alcançar cura funcional em proporções muito superiores às obtidas hoje. Para o contexto do

SUS, a mensagem central não é substituir as recomendações do PCDT, mas reconhecer que as tecnologias analisadas apontam caminhos complementares. A curto prazo, o *guideline* brasileiro seguirá fundamentado em análogos de nucleotídeos, interferon em situações selecionadas e forte aposta em vacinação e prevenção. A médio e longo prazo, nanovacinas terapêuticas, vacinas mRNA-LNP, siRNA encapsulados e plataformas de edição gênica poderão ser incorporadas, se demonstrarem segurança, eficácia e custo-efetividade em populações semelhantes à brasileira. Assim, a nanotecnologia contra o HBV não deve ser vista como alternativa distante e desconectada da realidade nacional, mas como um conjunto de ferramentas em desenvolvimento que, no futuro, pode ser integrado de forma racional à linha de cuidado do Ministério da Saúde, especialmente para aqueles pacientes tratados corretamente segundo o PCDT, mas que permanecem em risco de progressão, reativação ou hepatocarcinoma (BRASIL, 2023).

## CONCLUSÃO

A análise integrada das evidências apresentadas demonstra que a nanotecnologia representa um avanço inovador no enfrentamento da

hepatite B crônica, oferecendo soluções que superam limitações estruturais das terapias hoje adotadas nas diretrizes nacionais. As plataformas nanotecnológicas emergem como ferramentas capazes de atuar em múltiplos níveis da patogênese do HBV, combinando supressão viral, modulação imunológica e, de forma inédita, intervenções direcionadas ao reservatório genômico do vírus.

Essas inovações mostram grande potencial no tratamento dessa condição. Elas ajudam a restaurar a imunidade, reduzem a carga viral, interferem no cccDNA e podem levar a terapias com potencial curativo. Além disso, nanopartículas modulam inflamação e processos tumorais, trazendo benefícios importantes para prevenir complicações hepáticas.

Em síntese, o conjunto das estratégias discutidas neste capítulo aponta para uma transformação gradual, porém profunda, no manejo da hepatite B crônica. Com validação clínica adequada, essas estratégias têm potencial real de transformar a eliminação funcional do vírus, hoje um objetivo desafiador, em um resultado concreto e alcançável na prática médica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas de hepatite B e coinfeções. Brasília: Ministério da Saúde, 2023.
- CHEN, L. *et al.* A galactose-engineered dual-responsive nanocarrier for ASO/CRISPR-Cas9 delivery to inhibit HBV replication. *Advanced Healthcare Materials*, 2025. doi: 10.1002/adhm.202502835.
- DE POOTER, D. *et al.* mRNA therapeutic vaccine for hepatitis B demonstrates immunogenicity and efficacy in the AAV-HBV mouse model. *Vaccines*, v. 12, p. 237, 2024. doi: 10.3390/vaccines12030237.
- DU, Y. *et al.* Delivery of toll-like receptor 3 ligand poly(I:C) to the liver by calcium phosphate nanoparticles conjugated with an F4/80 antibody exerts an anti-hepatitis B virus effect in a mouse model. *Acta Biomaterialia*, v. 133, p. 297, 2021. doi: 10.1016/j.actbio.2021.01.045.
- GUO, K. *et al.* A novel ionizable lipid with comprehensive improvements in transfection potency, immune profile and safety of lipid nanoparticle. *Journal of Controlled Release*, v. 386, p. 114126, 2025. doi: 10.1016/j.jconrel.2025.114126.
- HU, Y. *et al.* Lymph node-targeted STING agonist nanovaccine against chronic HBV infection. *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 81, p. 372, 2024. doi: 10.1007/s00018-024-05404-y.
- IMERES, M.J. *et al.* mRNA-LNP vaccines against hepatitis B virus induce protective immune responses in preventive and chronic mouse challenge models. *Molecular Therapy*, v. 33, p. 4156, 2025. doi: 10.1016/j.ymthe.2025.06.027.
- LAMRAYAH, M. *et al.* Induction of a strong and long-lasting neutralizing immune response by dPreS1-TLR2 agonist nanovaccine against hepatitis B virus. *Antiviral Research*, v. 209, p. 105483, 2023. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105483.
- LIU, X. *et al.* Potentiating humoral and cellular immunity using a novel hybrid polymer-lipid nanoparticle adjuvant for HBsAg-VLP vaccine. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 21, p. 441, 2023. doi: 10.1186/s12951-023-02116-6.
- OKADA, H. *et al.* Lipid nanoparticle-encapsulated DOCK11-siRNA efficiently reduces hepatitis B virus cccDNA level in infected mice. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*, v. 32, p. 101289, 2024. doi: 10.1016/j.omtm.2024.101289.
- QIAO, D. *et al.* Engineered therapeutic nanovaccine against chronic hepatitis B virus infection. *Biomaterials*, v. 269, p. 120674, 2021. doi: 10.1016/j.biomaterials.
- SHEN, Z. *et al.* Lipid nanoparticle-mediated delivery of IL-21-encoding mRNA induces viral clearance in mouse models of hepatitis B virus persistence. *Journal of Medical Virology*, v. 95, e29062, 2023. doi: 10.1002/jmv.29062.
- SMITH, T. *et al.* Lipid nanoparticle-encapsulated TALEN-encoding mRNA inactivates hepatitis B virus replication in cultured cells and transgenic mice. *Viruses*, v. 17, p. 1090, 2025. doi: 10.3390/v17081090.
- SUZUKI, Y. *et al.* Lipid nanoparticles loaded with ribonucleoprotein-oligonucleotide complexes synthesized using a microfluidic device exhibit robust genome editing and hepatitis B virus inhibition. *Journal of Controlled Release*, v. 330, p. 61, 2021. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.12.013.
- WEI, L. *et al.* Efficacy and safety of a nanoparticle therapeutic vaccine in patients with chronic hepatitis B: a randomized clinical trial. *Hepatology*, v. 75, p. 182, 2022. doi: 10.1002/hep.32109.
- WU, H. *et al.* Self-assembling protein nanoparticle platform for multivalent antigen delivery in vaccine development. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 676, p. 125597, 2025. doi: 10.1016/j.ijpharm.2025.125597.
- ZHANG, H. *et al.* Nanoparticle-mediated SIRT1 inhibition suppresses M2 macrophage polarization and hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 23, p. 385, 2025. doi: 10.1186/s12951-025-03447-2.
- ZHANG, J. & WU, Y.Z. Progress of therapeutic vaccinations for chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, v. 29, p. 631, 2021. doi: 10.3760/cma.j.cn501113-20210710-00332.