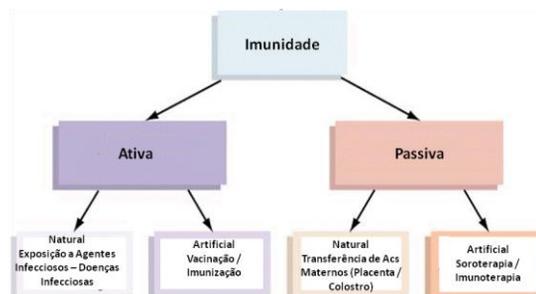


Vacinas e Imunoterapia

Prof. Helio José Montassier

Como os organismos hospedeiros vertebrados podem adquirir Imunidade ?

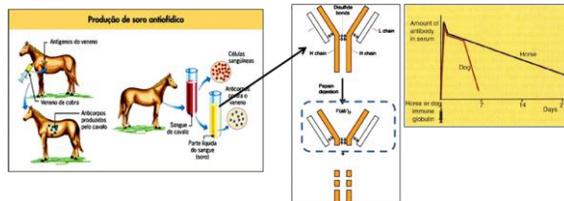


Imunidade Passiva

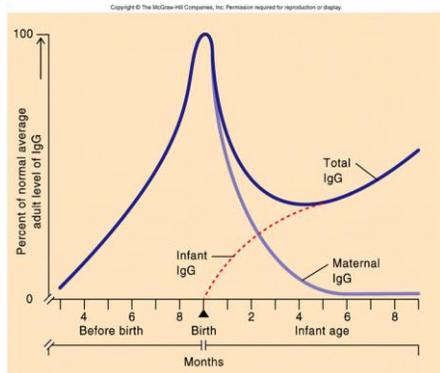
- É uma forma de **imunidade temporária** após **transferência natural** (placenta e/ou colostro) de anticorpos maternos, ou **após transferência artificial** (soros hiperimunes ou soluções c/ gamaglobulinas) de anticorpos obtidos ou por imunização natural ativa de seres humanos ou imunização artificial de animais (geralmente cavalos) contra toxinas bacterianas (tétano, botulínica, etc.), venenos de animais peçonhentos (cobras, escorpiões, aranhas, etc.) ou alguns vírus (vírus da raiva).

Produção de Soros Hiperimunes Terapêuticos

- São produzidos em cavalos.
- Usados frequentemente em sps. Diferentes, portanto as imunoglobulinas de cavalo são Ags heterólogos, sendo eliminadas mais rapidamente e podem desencadear reações de hipersensibilidade (Tipos I e III).
- Para reduzir a sua antigenicidade esses soros devem ser separada a fração rica em imunoglobulinas por precipitação com sulfato de amônio e depois a fração rica em IgG deve ser tratada com a enzima pepsina para separar a porção F(ab)² responsável pela neutralização de toxinas.



Imunidade Passiva em Neonatos e Crianças



Imunidade Artificial Passiva

- Gama globulina
 - Ig's de pools de soros sanguíneos de no mínimo 1,000 doadores humanos
 - Concentração variável
 - não-específica
- Imunoglobulina Específica (SIG)
 - altos títulos de Acs específicos
 - Antissoros e antitoxinas de origem animal

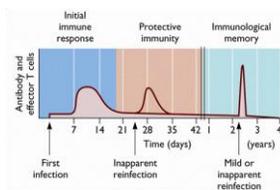
Imunidade Ativa Artificial

- Vacinação (Imunização)
 - exposição de um indivíduo a antígenos que não sejam patogênicos.

Imunidade Ativa Artificial

- Induzida após a administração de antígenos presentes em preparações vacinais (**vacinas**).
- Não é imediata, mas é **mais duradoura** do que a imunidade passiva e é capaz de ser re-estimulada com as doses vacinais de reforço.
- Uma vacina ideal deve estimular respostas imunes fortes e duradouras, tanto mediadas por **linfócitos B efetores e de memória** e anticorpos (RIH), como por **linfócitos T efetores e de memória** (Th e Tc / RIC).

Anticorpos e células T efetoras são a base da imunidade de proteção

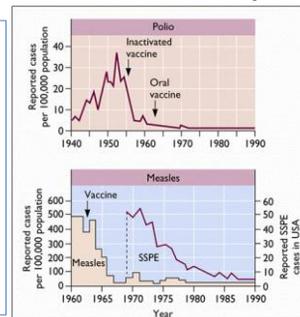


- Infecção primária estimula uma resposta imune inicial.
- Uma segunda infecção é “inaparente”, pois não provoca nem lesões, nem sintomas.
- No entanto, essa segunda infecção reestimula as respostas imunes de memória.
- Anos depois, células B e T de memória podem ser reativadas após novas reinfecções, conferindo proteção ao indivíduo contra o desenvolvimento dessas doenças infecciosas.

Programas de Vacinação em Grande Escala

Fig. 19.1

- Melhorias marcantes na Saúde Pública:-
- Provavelmente nenhuma pessoa desta sala teve:
- Variola, Poliomielite, Sarampo, Catapora, Caxumba, Rubéola
- ...Por causa do uso de vacinas
- A varíola é a única doença infecciosa humana que foi erradicada após o uso sistemático de vacinas contra essa enfermidade



Características de uma boa vacina

- Segura
- Induzir poucos efeitos colaterais.
- Estimular proteção mais duradoura e apropriada contra os agentes infecciosos
- Baixo custo
- Estável e longa “vida de prateleira” (não requerer condições especiais de armazenamento)
- Fácil de ser administrada
- O público deve perceber que há mais benefícios do que risco em tomar a vacina

Características de uma vacina ideal

- Vacinas contêm antígenos que são alvos do sistema imunológico.
- A vacinação deveria gerar uma imunidade efetiva (anticorpos e células T).
- Vacinas devem produzir imunidade protetora.
- Bom nível de proteção sem a necessidade de uma dose de reforço.
- Seguras: uma vacina não pode causar doença ou morte.
- Considerações práticas: Baixo custo por dose. Fácil de administrar. Estável biologicamente. Poucos ou nenhum efeito colateral.



Doenças bacterianas	Doenças virais
Difteria, Tétano, Coqueluche e outras infecções causadas por (<i>Haemophilus influenzae</i>)- (Tetraivalente)	Febre amarela
Tuberculose - BCG	Hepatite B
Pneumococo	Poliomielite
Meningite (<i>Neisseria meningitidis</i>)	Sarampo, rubéola, caxumba (tripla viral)
Antraz	Rotavírus
Febre tifóide	Gripe
Cólera	HPV
	Hepatite A
	Raiva
	Catapora (Varicela-Zoster)

Vacinas disponíveis no Brasil

Vacinas produzidas no Brasil

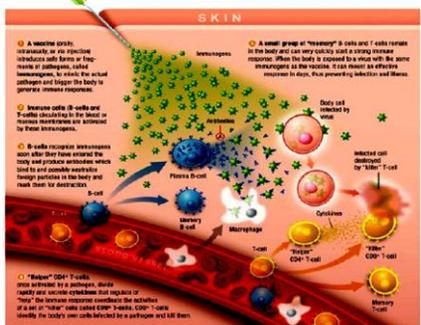


- Tríplice viral (sarampo, rubéola, caxumba)
- Poliomielite
- Hib infecções causadas por *Haemophilus influenzae*
- Meningite A, C
- Febre Amarela



- DTP (difteria, tétano, coqueluche)
- Tuberculose (BCG)
- Hepatite B
- Raiva
- em breve → Influenza (Sanofi-aventis)
- Rotavírus (NIH)
- Dengue (NIH)

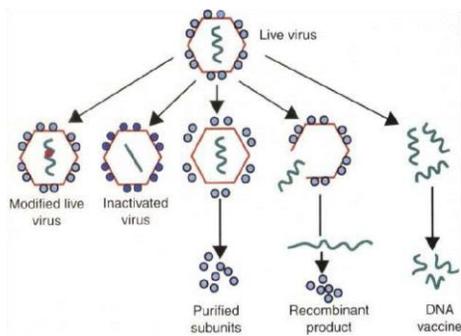
Mecanismo de ação



Tipos de vacinas

Tipo de vacina	Doença
Organismo atenuado (vivo, não patogênico)	Febre amarela, Polio (Sabin), Rubéola, Sarampo, Caxumba, Catapora, Tuberculose
Organismo inativado ou morto	Hepatite A, Raiva, Cólera, Gripe, Pólio (Salk), Febre tifóide, Coqueluche
Toxóide-compsto tóxico inativado (formol)	Difteria, Tétano, Antraz
Vacinas de subunidades (Proteínas recombinantes, LPS, VLPs)	Hepatite B, pneumonia causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> , HPV, Pneumococo, Meningite
Vacinas conjugadas	<i>Haemophilus Influenza</i> tipo B, pneumonia causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Vacinas de DNA	Em testes clínicos
Vetores recombinantes (adenovírus, poxvírus)	Em testes clínicos

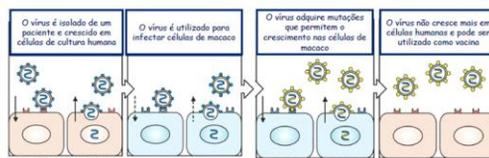
TIPOS DE VACINAS ANTI-VIRAIS



Organismo atenuado

Febre amarela, Polio (Sabin), Rubéola, Sarampo, Caxumba, Catapora, Tuberculose

Rubéola: células embrionárias de pato
Sabin: células de macaco



Organismo atenuado

Febre amarela

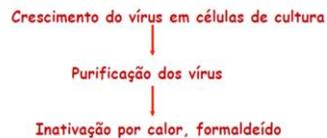


- **Vantagens:** Baixo custo, fácil administração (Sabin), imunidade duradoura, capaz de induzir forte resposta de linfócitos T CD8.

- **Desvantagens:** Instabilidade da preparação (sensível a temperatura), mutação → reversão da virulência, não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos.

Organismo inativado

Gripe, Pólio (Salk), Coqueluche, Hepatite A, Raiva, Cólera, Febre tifóide



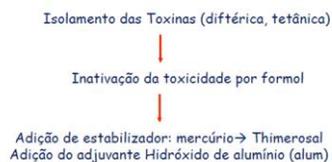
- **Vantagens:** Sem mutação ou reversão, utiliza antígenos na sua conformação nativa (Acs neutralizantes), pode ser utilizada em pacientes imunocomprometidos.

- **Desvantagens:** somente imunidade humoral, repetidas doses (o vírus não multiplica), custo mais elevado, bactérias inativadas podem causar inflamação.

Acelulares

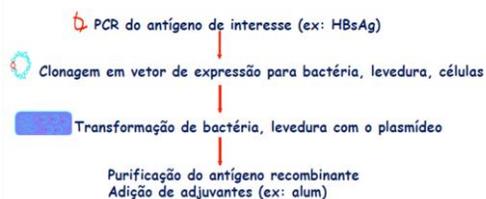
Toxóide

Difteria, Tétano, Anthrax



Acelulares Subunidade

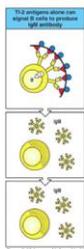
Hepatite B, pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae*, HPV, Pneumococo, Meningite



Acelulares

Vacinas conjugadas

Haemophilus Influenza tipo B (meningite bacteriana)

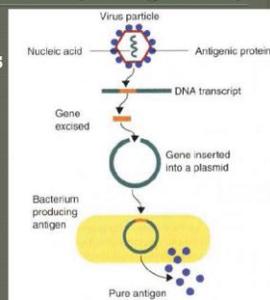


Utilizam porção do microorganismo (geralmente carboidrato) conjugado a uma proteína carreadora

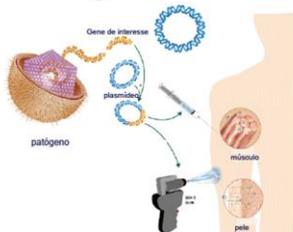
- **Vantagens:** Segurança.
- **Desvantagens:** Baixa imunogenicidade natural → necessidade da adição de adjuvantes.

Ag. Gerados por clonagem gênica (categoria I)

- Produção em grandes quantidades de Ag. purificado.
- DNA inserido em uma bactéria, levedura ou outra cél. e o Ag. recombinante é expressado.
- Vírus da aftosa, ν da Leucemia Felina



Vacinas gênicas ou de DNA

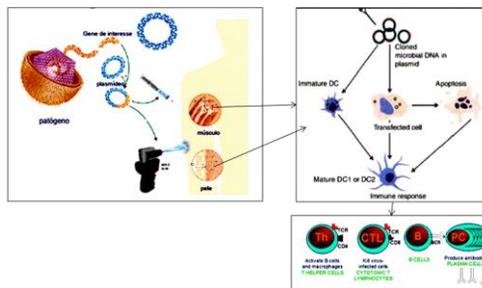


- **Vantagens:** imunogenicidade, segurança, facilidade de manipulação, baixo custo, fácil escalonamento, termoestáveis.

- **Desvantagens:** Baixa expressão, o DNA pode se incorporar ao DNA genômico do hospedeiro ou ao genoma de células da linhagem germinativa, aparecimento de anticorpos anti-DNA.

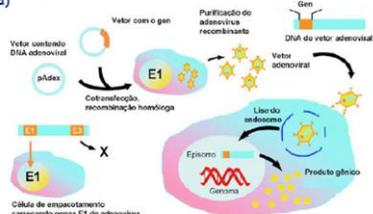
Vacinas Gênicas ou de DNA

- Inserção de um gene codificador de um Ag proteico importante de um dado agente infeccioso em um plasmídeo apropriado, contendo promotor para expressão desse gene por células do organismo hospedeiro.
- Inoculação dessa preparação plasmídeo, geralmente, por vias IM ou ID.
- DNA → RNAm → Ag prot. → MHC-I → Tc ou MHC-II → Th1 ou Ag Prot. → B ⇒ Acs



Vetores recombinantes

Composição: gene de interesse inserido em vírus (adenovírus, vaccinia, febre amarela)



- **Vantagens:** Imunogenicidade

- **Desvantagens:** Instabilidade da preparação (sensível a temperatura), mutação → reversão da virulência, não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos

✓ Vacinas atenuadas

Vacina BCG 1900	Bacilo 1890	Tuberculose 1927	Febre Amarela 1938	Sarampo 1963	Poli 1963	Coxsackie 1967	Subútil 1949	Adenovírus 1950
						Febre Tifoide 1985	Colera 1995	Variola 1996
								Difteria 1998

✓ Vacinas inativadas

Febre Tifoide 1896	Cólera 1896	Peste bubônica 1897	Paratúber 1914	Influenza 1926	Poli 1956	Bacilo 1980	Encefalite japonesa por vacína 1992	Encefalite Japonesa 1992	Hepatite A 1995
--------------------	-------------	---------------------	----------------	----------------	-----------	-------------	-------------------------------------	--------------------------	-----------------

✓ Vacinas acelulares - Subunidades

Difteria 1923	Tétano 1927	Paratúber 1981	Hepatite B 1981	Hepatite B 1996	Tóceno celular 1992	Difteria 1998
---------------	-------------	----------------	-----------------	-----------------	---------------------	---------------

✓ Vacinas acelulares - Conjugadas

Pneumococo 1977	Meningococo 1982	Haemophilus influenzae b 1985	Febre Tifoide 1998	Haemophilus influenzae b 1997	Pneumococo 2000
-----------------	------------------	-------------------------------	--------------------	-------------------------------	-----------------

Vacinas ainda não disponíveis

Doenças bacterianas	Doenças virais	Doenças parasitárias	Doenças Fúngicas
Leptospirose	Dengue	Malária	Histoplasmose
Amebíase	HIV	Leishmaniose	Paracoccidíose
Clamídiase	Hepatite C	Esquistossomose	Candidíase
<i>Helicobacter pylori</i>	Citomegalovírus	Ancilostomose	Criptococose
Diarréia causada por <i>E.coli</i>	Ebola	Toxoplasmose	
Lepra	Epstein Barr		
Shigelose			
Sífilis			
<i>Haemophilus influenzae</i> não tipável			
<i>Staphylococcus aureus</i>			

The Jordan Report, NIH, 2007

Novas tecnologias para o desenvolvimento de vacinas

"A vacina ideal"

- Única dose
- 100% efetiva
- 100% segura
- Proteção de longo prazo
- Baixo custo

A realidade...

- Múltiplas doses
- Efetividade variável
- Segurança variável
- Geralmente proteção de curto prazo

Vias de Administração de Vacinas

- Intramuscular
- Subcutânea
- Intradérmica
- Intranasal/Aerosol
- Oral
- Transdérmica

Vias de Administração de Vacinas

➤ Intramuscular

Vantagens	Desvantagens
Fácil técnica	Invasiva
Grande volume possível	Possível administração sistêmica
	Dano no músculo ou nervo

➤ Subcutânea

Vantagens	Desvantagens
Fácil técnica	Absorção pela gordura
Grande volume possível	
Menor chance de administração sistêmica	

Vias de Administração de Vacinas

➤ Intradérmica

Vantagens	Desvantagens
Acesso a APC (Langerhans)	Volume menor (<250µl)
	Técnica mais difícil

➤ Intranasal

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Pode ocorrer absorção errada
Indução de resposta imune de mucosa	
Mínima diluição do antígeno	

Vias de Administração de Vacinas

➤ Oral

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Tolerância
Indução de resposta imune de mucosa	Diluição do antígeno

➤ Transdérmica

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Alergia
Fácil administração	Tempo de absorção
Fácil observação	

Adjuvantes

Definição

= *Adjuvare*. Qualquer substância que quando adicionada a uma formulação vacinal, aumenta sua imunogenicidade.

Tipos de adjuvantes

- ✓ Imunoestimulatórios
- ✓ Particulados (sais minerais, partículas lipídicas, micropartículas)
- ✓ Mucosa

Lista de diferentes classes de adjuvantes que vem sendo avaliados por melhorarem a resposta imune às vacinas

Adjuvantes imunoestimulatórios

- Saponinas ex., QS21
- Citocinas ex., IL-2, IL-12,
- GM-CSF
- Derivados MDP
- DNA bacteriano (CpG oligos)
- LPS
- MPL e derivados sintéticos
- Lipopeptídeos

Adjuvantes de mucosa

- Heat labile enterotoxin (LT)
- Cholera toxin (CT)
- Mutant toxins e.g., LTK63
- Coleatos

Partículas lipídicas

- Lipossomos
- Emulsões ex., Freund's,
- SAF, MF59*
- Virossomos*
- Iscoms
- Coleatos

Adjuvantes Particulados

Sais Minerais

- Hidróxido de Alumínio*
- Fosfato de Alumínio*
- Fosfato de Cálcio*

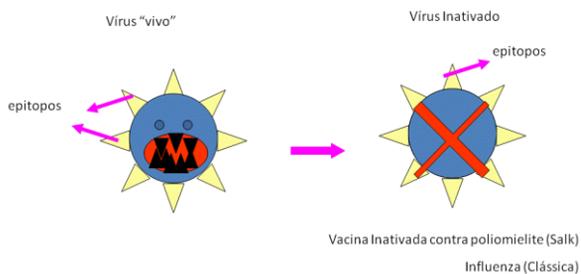
Micropartículas

- Micropartículas PLG
- Partículas de Poloxamer
- Partículas Virus-like

* Licenciado para uso em humanos

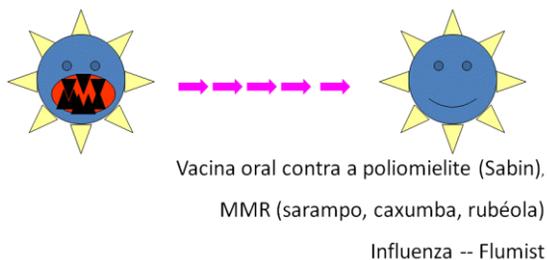
Singh and O'Hagan, *Pharmaceutical Research*, Vol. 19, No. 6, June 2002

Vacinas c/ Agentes Infecciosos Inativados por Inativantes Químicos (Formaldeído) Físicos (Calor)

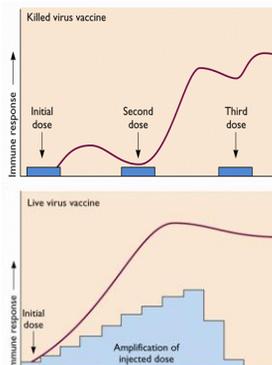


Vacinas c/ Agentes Infecciosos Atenuados

- atenuação - um processo que reduz a virulência de um agente infeccioso



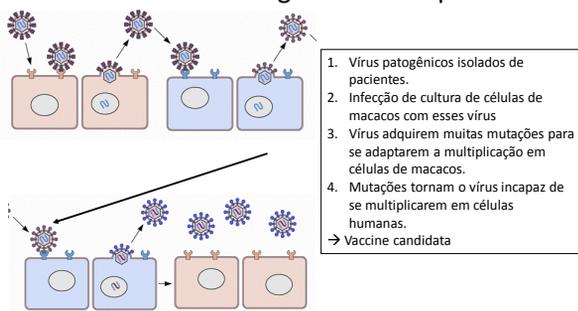
Vacinas estimulam Respostas Imunes de Memória



•As vacinas inativadas necessitam de múltiplas doses (doses de reforço / booster) para estimularem adequadamente respostas imunes mais efetivas de proteção.

•Os agentes infecciosos atenuados em vacinas "vivas" se replicam no organismo hospedeiro. •Não há necessidade de doses de reforço.

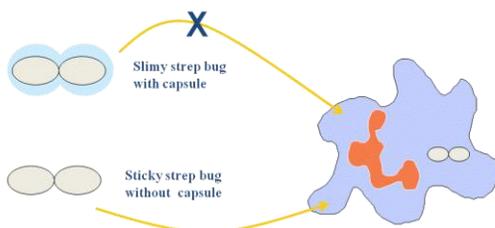
Atenuação de vírus por Passagens em células de outros organismos hospedeiros



- **Vantagens de vacinas vivas:-**
 - multiplica-se **similarmente** ao agente infeccioso original.
 - necessita de **menores concentrações** para uma dose vacinal.
 - necessita de **poucas doses de reforço** (boosters).
 - confere **imunidade de longa duração**.
- **Desvantagens de vacinas vivas:-**
 - condições especiais de armazenamento (+ **caras**)
 - reaquisição de **virulência** por mutações reversas
 - efeitos colaterais

Vacinas – Polissacarídeos

- Macromoléculas Purificadas
 - polissacarídeos (ex., pneumococo, Hib, meningococo)
- *Streptococcus pneumoniae* produz uma cápsula “slime”



Vaccines

- Purified macromolecules
 - polysaccharides (e.g., pneumococcal, Hib, meningococcal)



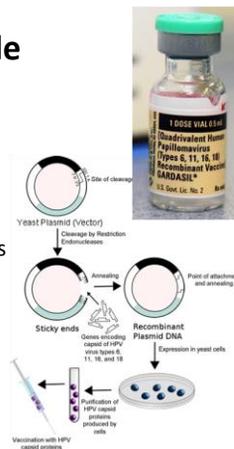
Vaccine Production

Ⓞ Monovalent vs. Multivalent vaccines

- refers to the number of strains targeted by the vaccine (e.g., heptavalent, trivalent, 23-valent)
- if the vaccine targets a single pathogen, it could refer to the number of antigenic components of that pathogen contained in the vaccine
- examples are:
 - hepatitis B - monovalent
 - hepatitis A and B - divalent vaccine now available
 - MMR - measles, mumps and rubella - trivalent
 - acellular pertussis - quadrivalent - four antigens of one pathogen
 - pneumococcal vaccine - 23-valent - capsules from the 23 most common strains or serotypes of *Streptococcus pneumoniae*

Vacinas de Subunidade

- Um único antígeno ou mistura de antígenos
- Seguras (não podem se multiplicar)
- No entanto, são frequentemente menos efetivas do que as vacinas com microrganismos inteiros
- São mais caras para produção
- Normalmente precisam de doses de reforço (boosters)
- Ex. Vacina contra HPV humano



Vacinas Recombinantes

- Procedimentos envolvendo a tecnologia do DN recombinantes Hepatitis B
- Vacina or adenovirus alteration

