

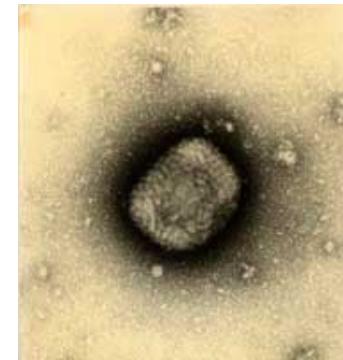
DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA AGENTES INFECTOSOS



História da vacina antivariólica

Varíola

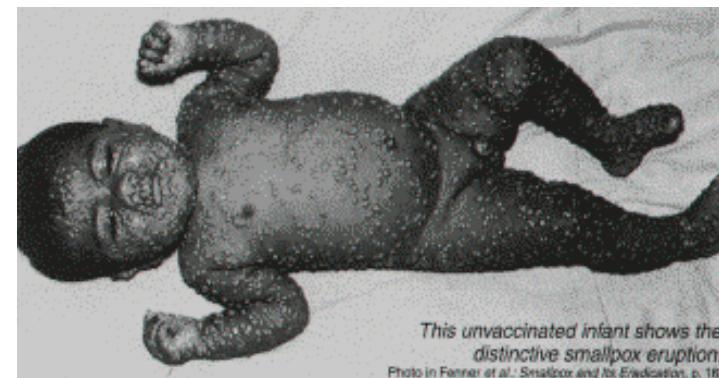
- ✓ Vírus *vaccinia*, família *Poxviridae*, ds DNA



- ✓ História



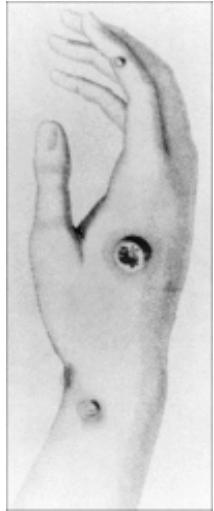
Ramsés V



- ✓ Variolização → China, Índia, África (1000 AC)



Morgan & Parker, 2006

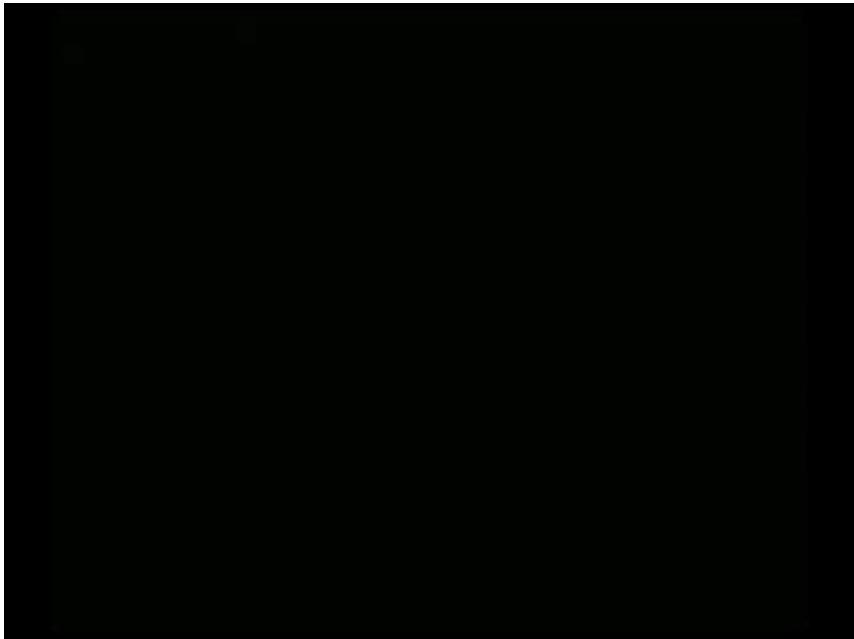


A mão de
Sarah Nelms.

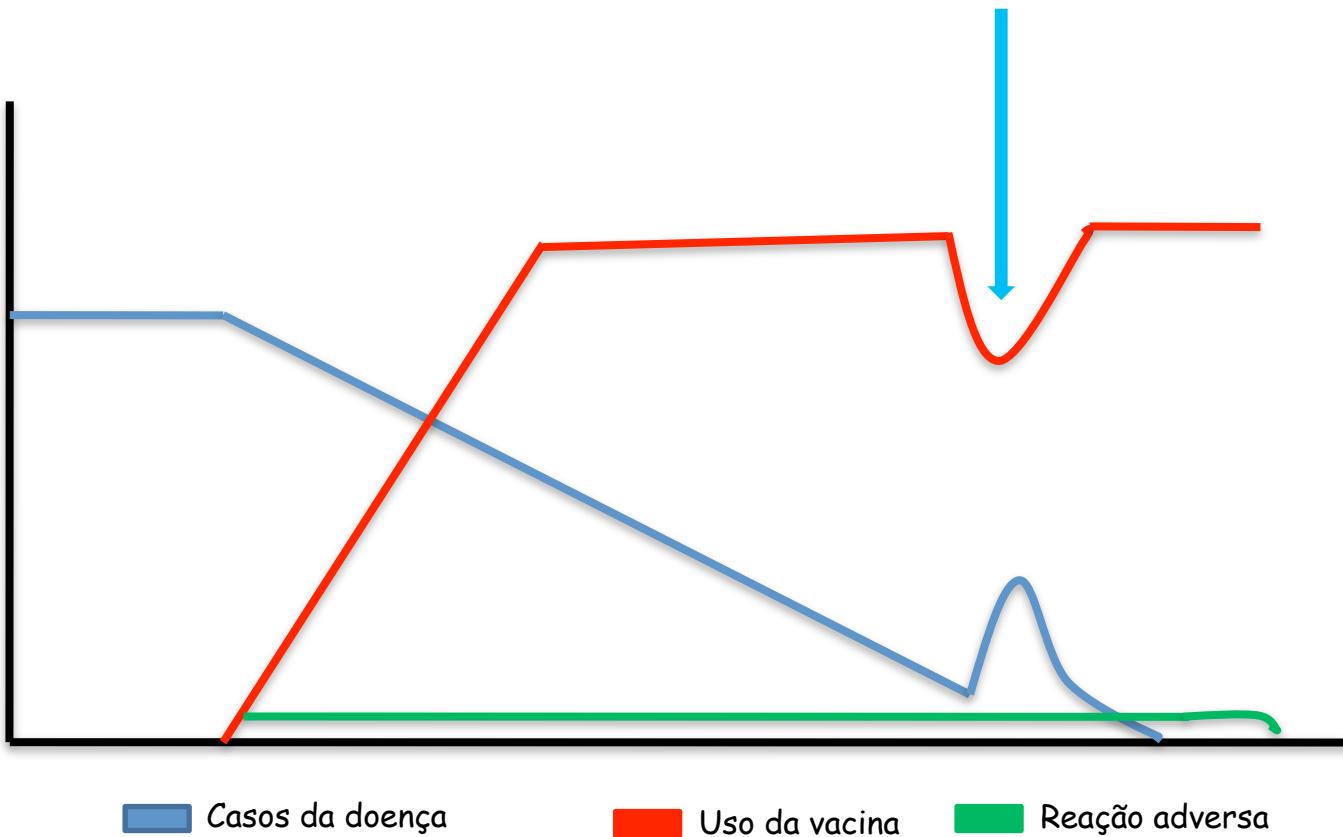


Vacina = Vacca

Edward Jenner museum



Qual o efeito da introdução de uma vacina?



Única doença humana erradicada: varíola (1979)

Poliomielite: 2000 casos em 2006

Chen et al., Vaccine

Vacinas Funcionando

<u>Vacina</u>	<u>antes</u>	<u>ano</u>	<u>depois</u>	<u>ano</u>
Difteria	175,885	1922	1	1998
Sarampo	503,282	1962	89	1998
Caxumba	152,209	1968	606	1998
Coqueluche	147,271	1925	6,279	1998
Rubéola	47,745	1968	345	1998
Varíola	48,164	1904	0	1998

(Cases in the U.S.; *The Scientist*, July 19, 2004)

O que faz uma vacina?

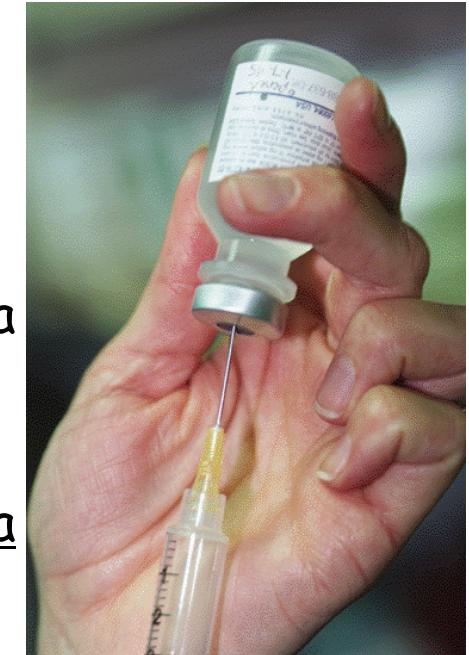
- ✓ Estimula respostas imunológicas protetoras do hospedeiro para combater o patógeno invasor.

Que conhecimento é necessário para produzir uma vacina?

1. Entender o ciclo de vida do patógeno.
→ encontrar o melhor estágio para servir de alvo.
2. Entender os mecanismos imunológicos estimulados pelo patógeno.
→ resposta imune celular/humoral?

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>)- (Tetravalente)	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

Calendário vacinal de crianças no Brasil

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
Ao nascer	BCG-ID⁽¹⁾ vacina BCG	Dose única	Formas graves da tuberculose (principalmente nas formas miliar meningea)
	Hepatite B⁽²⁾ vacina hepatite B (recombinante)	1ª dose	Hepatite B
1 mês	Hepatite B⁽²⁾ vacina hepatite B (recombinante)	2ª dose	Hepatite B
2 meses	Tetravalente (DTP + Hib)⁽³⁾ vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	1ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	Vacina oral poliomielite (VOP)⁽⁴⁾ vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
	Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH)⁽⁵⁾ vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)		Diarréia por rotavírus
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada)⁽⁶⁾ vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo Pneumococo
3 meses	Vacina Meningocócica C (conjugada)⁽⁷⁾ vacina meningocócica C (conjugada)	1ª dose	Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
4 meses	Tetravalente (DTP + Hib)⁽³⁾ vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	2ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	Vacina oral poliomielite (VOP)⁽⁴⁾ vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
	Vacina oral de rotavírus humano (VORH)⁽⁵⁾ vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)		Diarréia por rotavírus
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada)⁽⁶⁾ vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo Pneumococo
5 meses	Meningocócica C (conjugada)⁽⁷⁾ vacina meningocócica C (conjugada)	2ª dose	Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
6 meses	Hepatite B⁽²⁾ vacina hepatite B (recombinante)	3ª dose	Hepatite B
	Vacina oral poliomielite (VOP)⁽⁴⁾ vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
	Tetravalente (DTP + Hib)⁽³⁾ vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)		Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada)⁽⁶⁾ vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo Pneumococo.
9 meses	Febre amarela⁽⁸⁾ vacina febre amarela (atenuada)	Dose inicial	Febre amarela
12 meses	Tríplice viral (SCR)⁽⁹⁾ vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada)	1ª dose	Sarampo, caxumba e rubéola
	Vacina pneumocócica 10 (conjugada)⁽⁶⁾ vacina pneumocócica 10-valente (conjugada)	Reforço	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo Pneumococo
15 meses	Tríplice bacteriana (DTP) vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i>	1º reforço	Difteria, tétano, coqueluche
	Vacina oral poliomielite (VOP)⁽⁴⁾ vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)	Reforço	Poliomielite ou paralisia infantil
	Meningocócica C (conjugada)⁽⁷⁾ vacina meningocócica C (conjugada)		Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
4 anos	Tríplice bacteriana (DTP) vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i>	2º reforço	Difteria, tétano, coqueluche
	Tríplice viral (SCR)⁽⁹⁾ vacina sarampo, caxumba e rubéola	2ª Dose	Sarampo, caxumba e rubéola
10 anos	Febre amarela⁽⁸⁾ vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela

Calendário vacinal de adolescentes no Brasil

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
11 a 19 anos	Hepatite B⁽¹⁾ vacina Hepatite B (recombinante)	1ª dose	Hepatite B
	Hepatite B⁽¹⁾ vacina Hepatite B (recombinante)	2ª dose	Hepatite B
	Hepatite B⁽¹⁾ vacina Hepatite B (recombinante)	3ª dose	Hepatite B
	Dupla tipo adulto (dT)⁽²⁾ vacina adsorvida difteria e tétano - adulto	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano
	Febre Amarela⁽³⁾ vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	Tríplice viral (SCR)⁽⁴⁾ vacina sarampo, caxumba e rubéola	Duas doses	Sarampo, Caxumba e Rubéola

http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21463

Calendário vacinal de adultos e idosos no Brasil

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
20 a 59 anos	Hepatite B⁽¹⁾ (Grupos vulneráveis) vacina Hepatite B (recombinante)	Três doses	Hepatite B
	Dupla tipo adulto (dT)⁽²⁾ vacina adsorvida difteria e tétano adulto	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano
60 anos e mais	Febre Amarela⁽³⁾ vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	Tríplice viral (SCR)⁽⁴⁾ vacina sarampo, caxumba e rubéola	Dose única	Sarampo, caxumba e rubéola
60 anos e mais	Hepatite B⁽¹⁾ (Grupos vulneráveis) vacina Hepatite B (recombinante)	Três doses	Hepatite B
	Febre Amarela⁽³⁾ vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	Influenza sazonal⁽⁵⁾ vacina influenza (fracionada, inativada)	Dose anual	Influenza sazonal ou gripe
	Pneumocócica 23-valente (Pn23)⁽⁶⁾ vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)	Dose única	Infecções causadas pelo <i>Pneumococo</i>
	Dupla tipo adulto (dT)⁽²⁾ vacina adsorvida difteria e tétano adulto	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano

Vacinas produzidas no Brasil



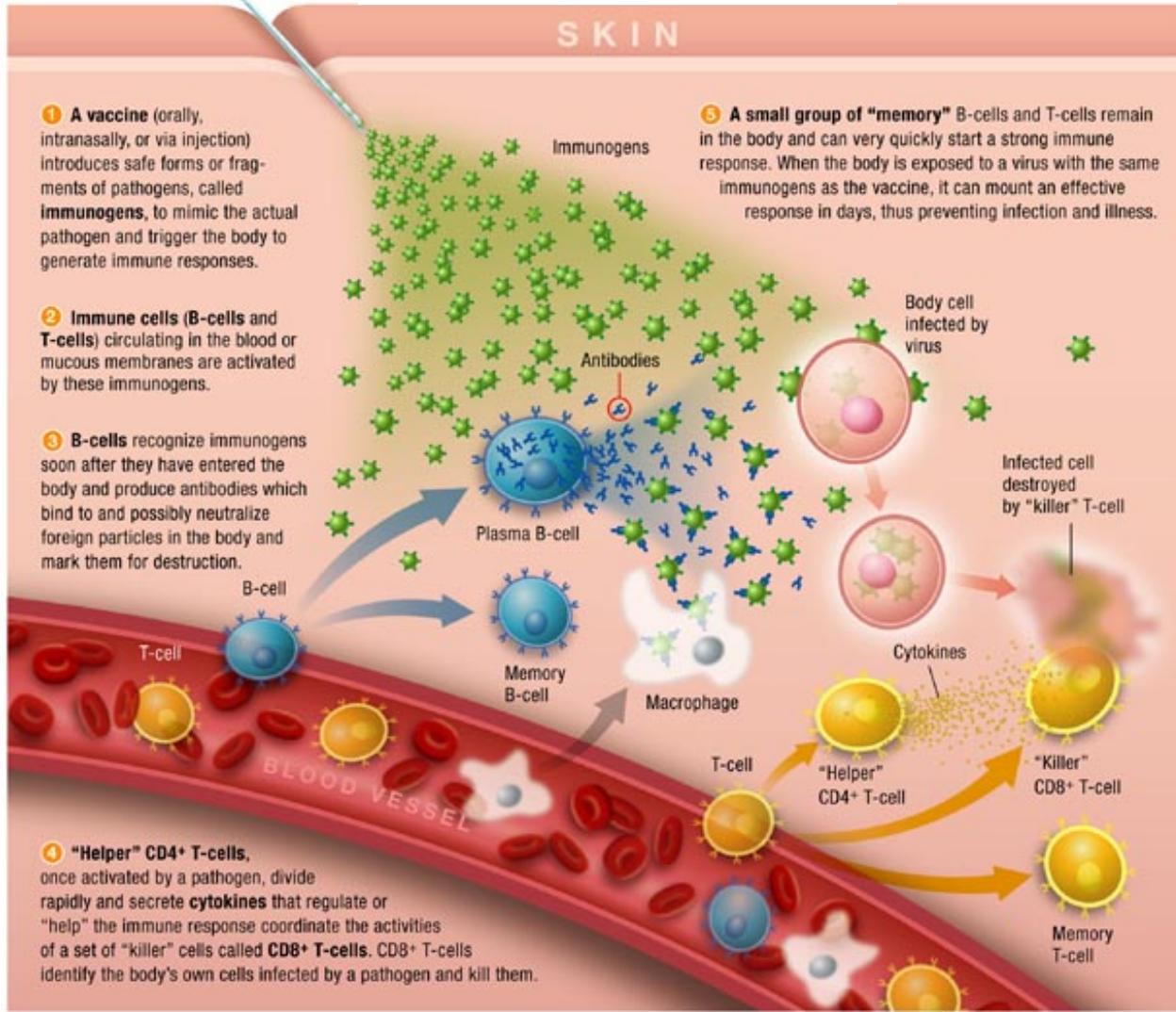
- Tríplice viral (sarampo, rubéola, caxumba)
- Poliomielite
- Hib infecções causadas por *Haemophilus influenzae*
- Meningite A, C
- Febre Amarela



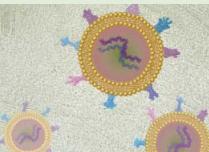
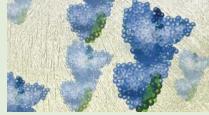
- DTP (difteria, tétano, coqueluche)
- Tuberculose (BCG)
- Hepatite B
- Raiva
- em breve → Influenza (Sanofi-aventis)
Rotavírus (NIH)
Dengue (NIH)



Mecanismo de ação



Tipos de vacinas

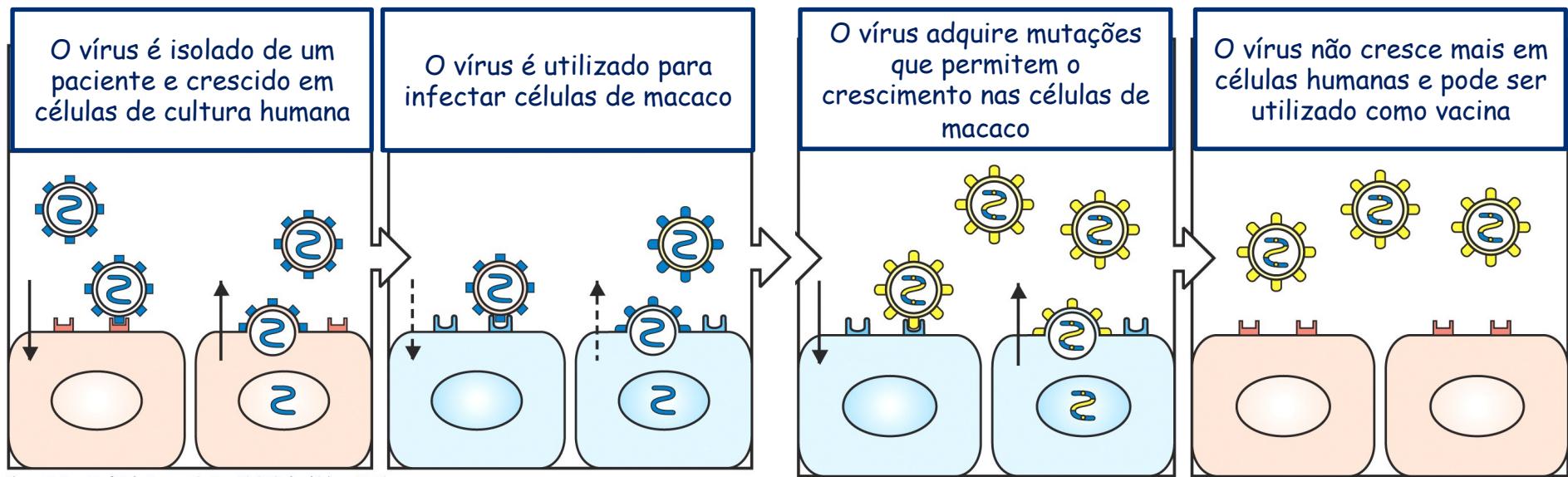
Tipo de vacina	Doença
	Organismo atenuado (vivo, não patogênico) Febre amarela, Polio (Sabin), Rubéola, Sarampo, Caxumba, Catapora, Tuberculose
	Organismo inativado ou morto Hepatite A, Raiva, Cólica, Gripe, Pólio (Salk), Febre tifóide, Coqueluche
	Toxóide-composto tóxico inativado (formol) Difteria, 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

Organismo atenuado

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

Rubéola: células embrionárias de pato

Sabin: células de macaco



Organismo atenuado

Febre amarela



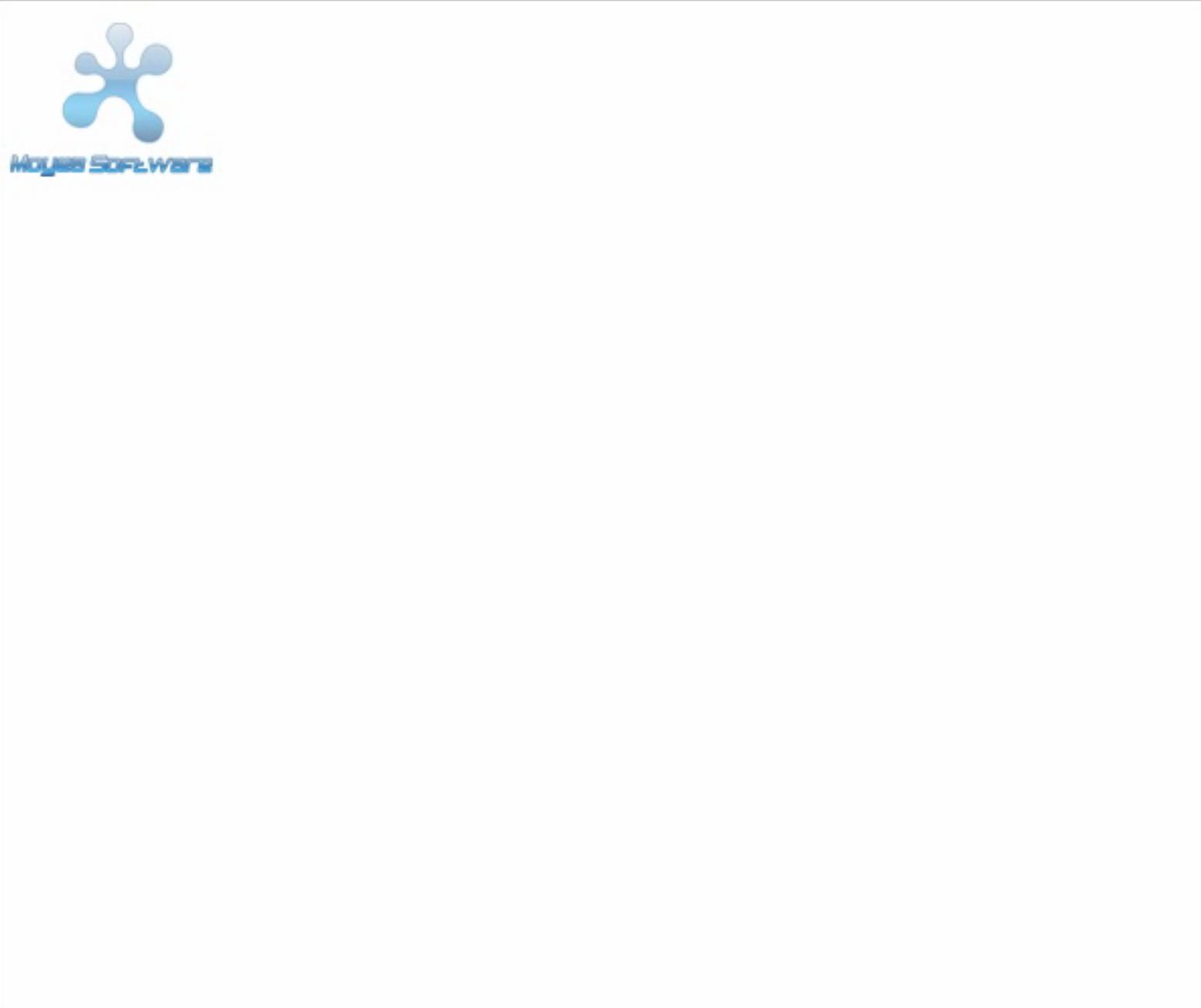
- **Vantagens:** Baixo custo, fácil administração (Sabin), imunidade duradoura, capaz de induzir forte resposta de linfócitos T CD8.
- **Desvantagens:** Instabilidade da preparação (sensível a temperatura), mutação → reversão da virulência, não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos.

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.



<http://g1.globo.com/Noticias/Ciencia/0,,MUL1435702-5603,00-VACINA+BRASILEIRA+CONTRA+A+NOVA+GRIPE+SAI+APENAS+EM+MEADOS+DE.html>

Acelulares

Toxóide

Difteria, Tétano, Anthrax

Isolamento das Toxinas (diftérica, tetânica)



Inativação da toxicidade por formol

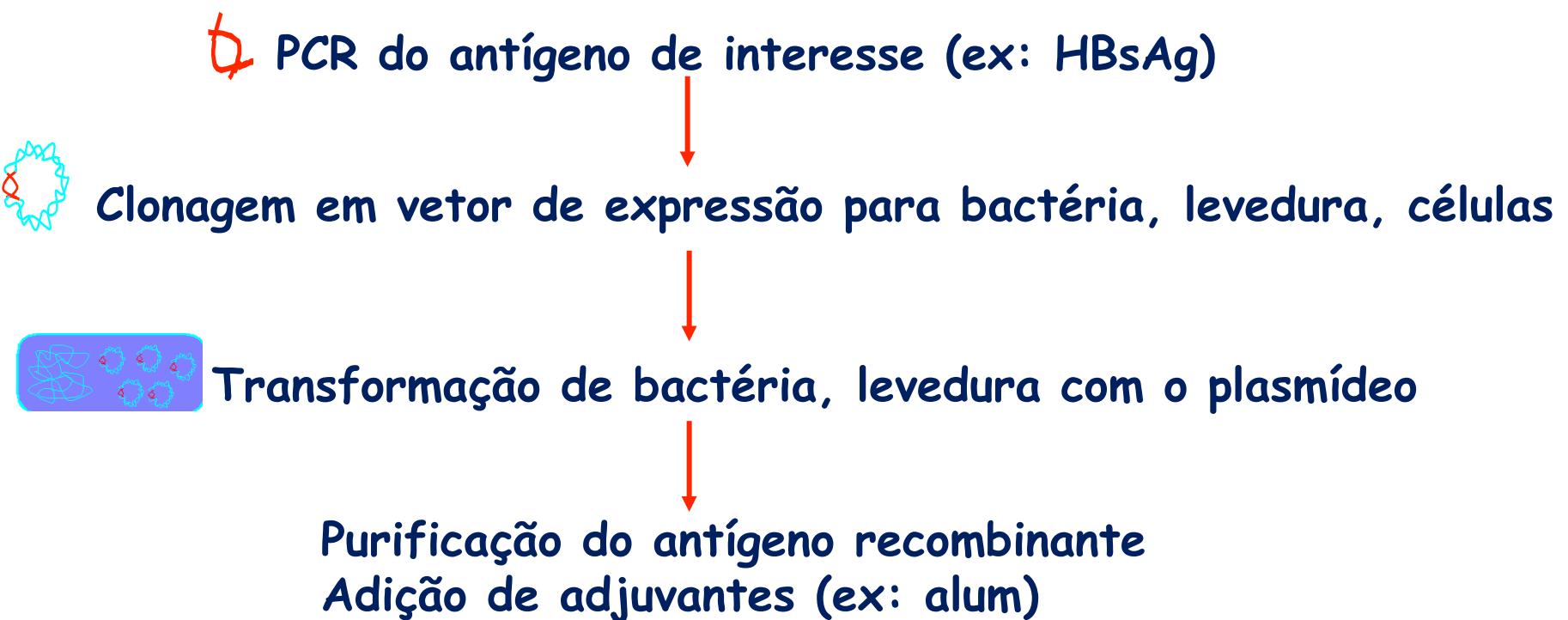


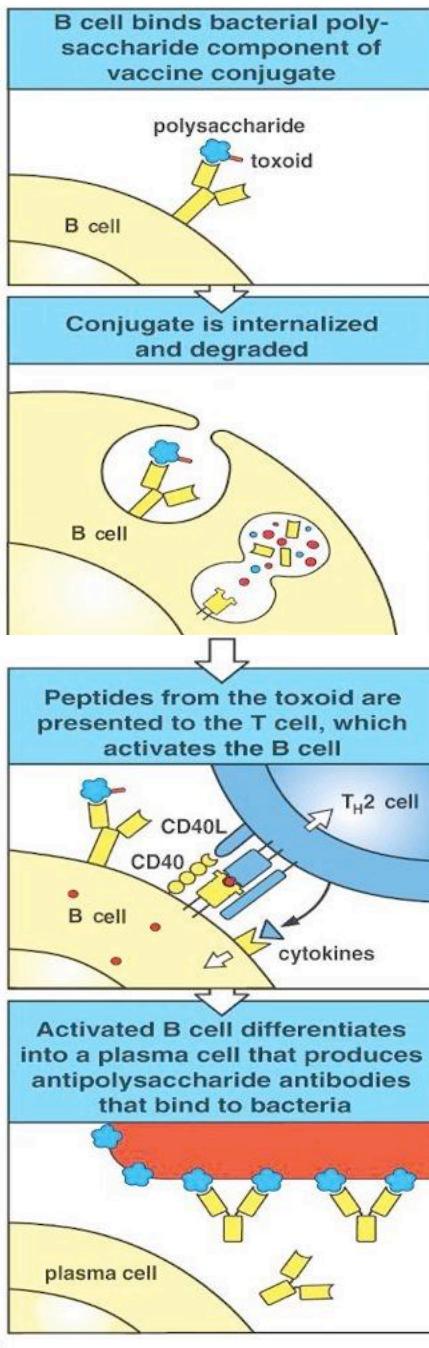
Adição de estabilizador: mercúrio → Thimerosal
Adição do adjuvante Hidróxido de alumínio (alum)

Acelulares

Subunidade

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





Acelulares

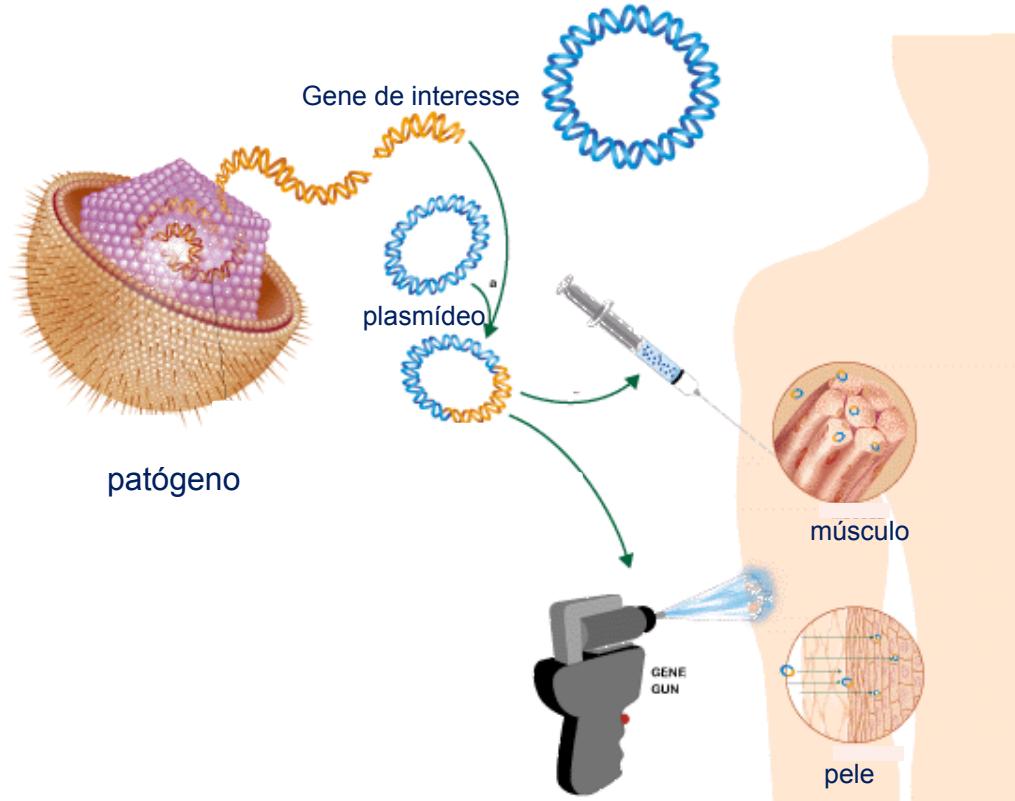
Vacinas conjugadas

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.

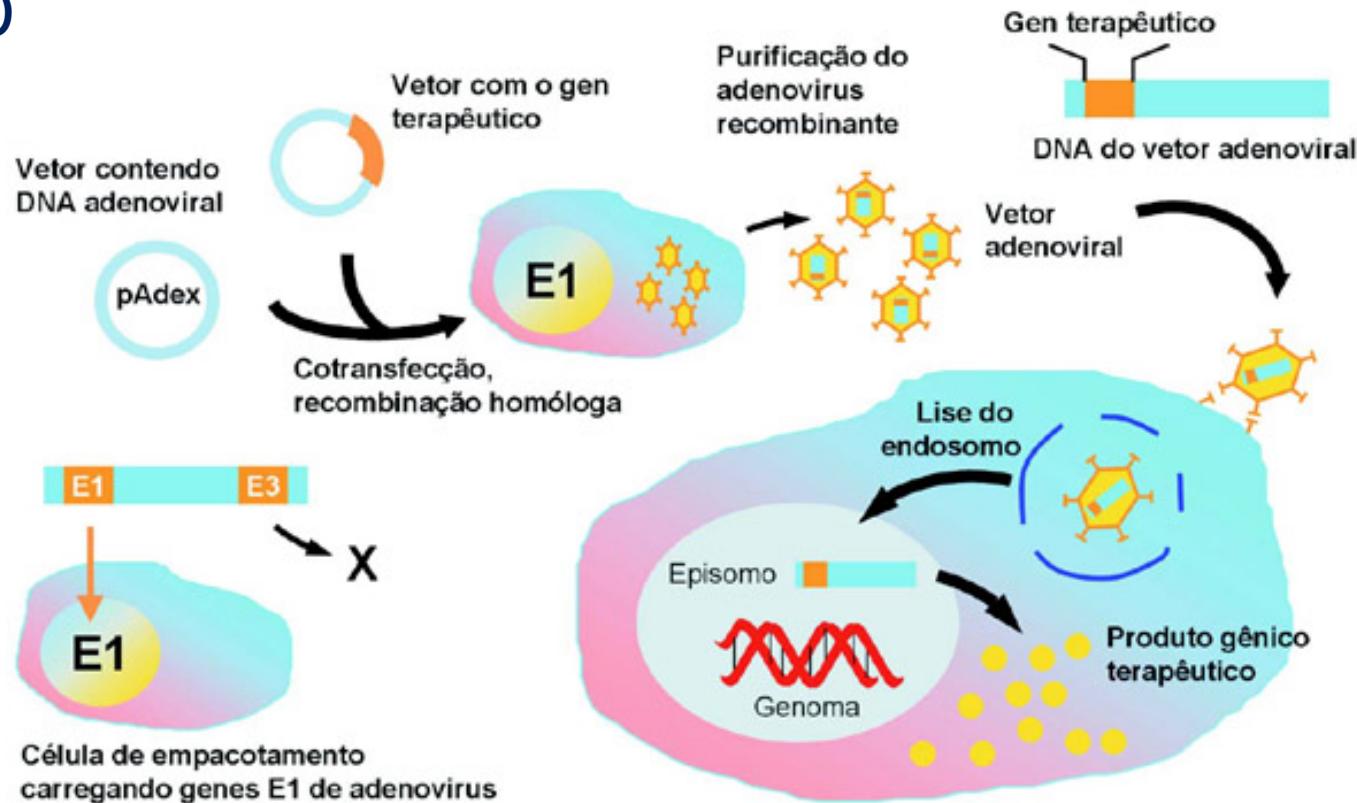
Vacinas gênicas ou de DNA



- **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.

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



**IMMUNIZE
FOR
GOOD**

The logo consists of the words "IMMUNIZE", "FOR", and "GOOD" stacked vertically. "IMMUNIZE" and "GOOD" are in large, bold, blue letters with black outlines. "FOR" is in smaller, white letters with a black outline. The background is a light gray textured rectangle with a black border.

✓ Vacinas atenuadas

Varíola 1800	Raiva 1880	Tuberculose 1927	Febre Amarela 1938	Sarampo 1963	Polio 1963	Caxumba 1967	Rubéola 1969	Adenovírus 1980	Febre Tifoide 1985	Cólera 1995	Varicela 1996	Rotavírus 1998
-----------------	---------------	---------------------	--------------------------	-----------------	---------------	-----------------	-----------------	--------------------	--------------------------	----------------	------------------	-------------------

✓ Vacinas inativadas

Febre Tifoide 1896	Cólera 1896	Peste bubônica 1897	Pertussis 1914	Influenza 1936	Polio 1956	Raiva 1980	Encefalite transmitida por caracatos 1990	Encefalite Japonesa 1992	Hepatite A 1995
--------------------------	----------------	---------------------------	-------------------	-------------------	---------------	---------------	--	--------------------------------	--------------------

✓ Vacinas acelulares - Subunidades

Difteria 1923	Tétano 1927	Pertussis 1981	Hepatite B 1981	Hepatite B 1986	Toxina colérica 1992	Doença de Lyme 1998	HPV 2010
------------------	----------------	-------------------	--------------------	--------------------	----------------------------	---------------------------	-------------

✓ Vacinas acelulares - Conjugadas

Pneumococo 1977	Meningococo 1982	Haemophilus influenzae b 1985	Febre Tifoide 1998	Haemophilus influenzae b 1987	Pneumococo 2000
--------------------	---------------------	-------------------------------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------

Vacinas ainda não disponíveis

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

The Jordan Report, NIH, 2007

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 “Delivery”

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

➤ 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	

➤ Intradérmica

Vantagens	Desvantagens
Acesso a APC	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	

➤ Oral

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

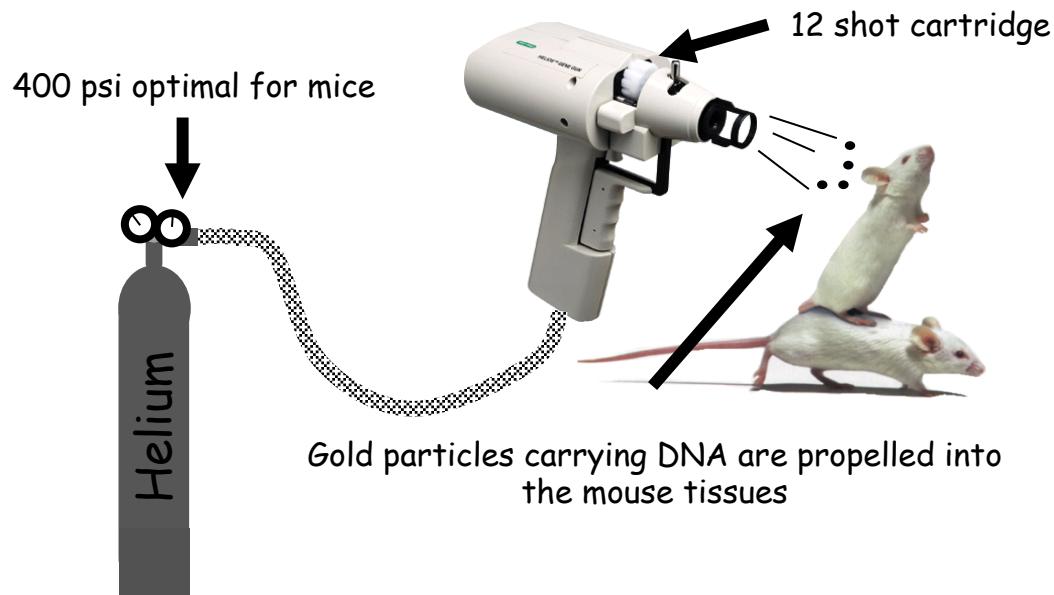
➤ Transdérmbica

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

Novas tecnologias para vias de administração

- ✓ Eletroporação
- ✓ Biolistic particle delivery system

- ✓ sem agulha
- ✓ pouco antígeno: $1\mu\text{g}/\text{dose}$
- ✓ ideal para vacinação em massa
- ✓ pó ou partículas recobertas proteínas, peptídeos, DNA



<http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=675>

Adjuvantes

Definição

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

Tipos de adjuvantes

- ✓ Imunoestimulatórios
- ✓ Particulados (saís 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

Adjuvantes Particulados

Partículas lipídicas

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

Sais Minerais

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

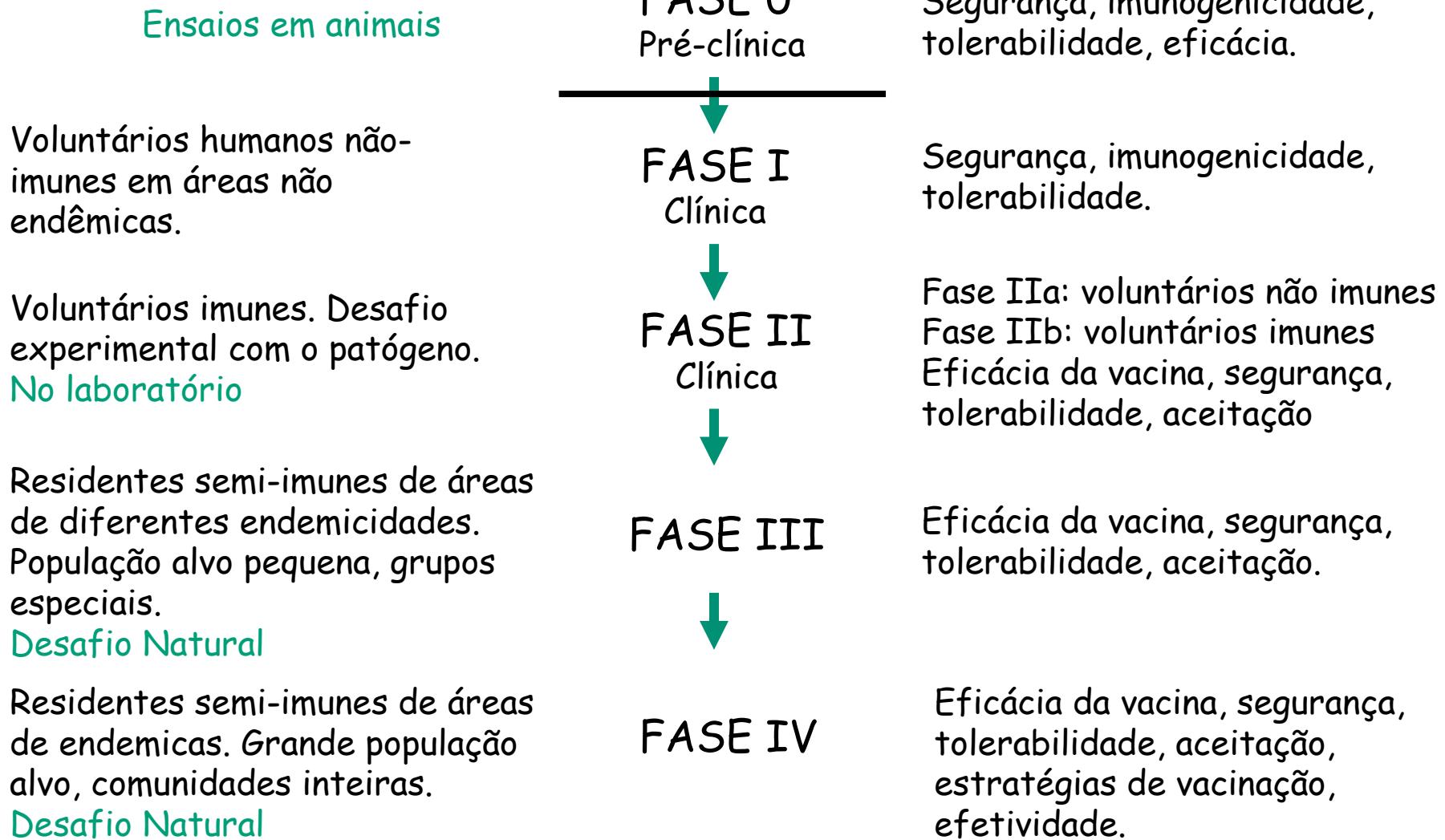
Micropartículas

- 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

Ensaios para o desenvolvimento de vacinas

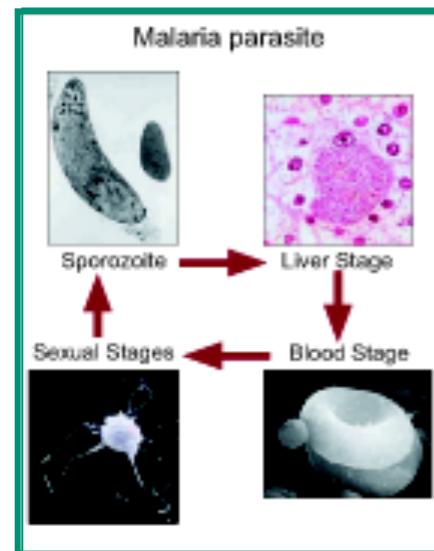


Por que é tão limitado o sucesso para o desenvolvimento de vacinas contra parasitas?

- Parasitas evitam, confundem e escapam do sistema imune do hospedeiro.
- Ciclos de vida complexos e dificuldade de identificar bons抗ígenos alvo.
- Dificuldade de se identificar correlatos de proteção.



- Dez alvos抗ígenicos
- Somente 2 induzem anticorpos protetores



- Quatro estágios evolutivos
- Muitos alvos potenciais em cada estágio
- Mais de 5000 alvos抗ígenicos potenciais
- Grande adaptação ao sistema imune

Seria possível uma vacina contra malária?

- ✓ Indivíduos continuamente expostos à infecção pelo parasita desenvolvem imunidade contra a doença. Em áreas endêmicas com o aumento da idade...
 - ✓ *Diminui a mortalidade*
 - ✓ *Diminui a doença severa*
 - ✓ *Diminui o nível de parasitemia*
 - ✓ *Diminui a prevalência de parasitemia*
- ✓ Soro de adultos imunes transfere resistência para crianças
- ✓ Inoculação de parasitas vivos atenuados pode proteger voluntários contra a infecção.
- ✓ Imunização com organismos mortos protege modelos animais.

O efeito da vacina



- [About us](#)
- [Malaria vaccines](#)
- [Research and development](#)
- [Preparing for vaccines](#)
- [Publications and resources](#)



Progress toward developing malaria vaccines has accelerated in recent years. Increased funding and awareness and advances in science and in vaccine technologies have reinvigorated a field that had been constrained by an absence of a traditional market, few developers, and the technical complexity of developing any vaccine against a parasite. Even with this progress, the vaccine development field needs new ideas, more funding, and innovative partnerships.

Our portfolio

MVI is accelerating the development of malaria vaccines by testing multiple candidates simultaneously. We are strategically using our resources to support and advance a range of vaccine approaches that target both humoral and cellular immunity.

MVI portfolio

Feasibility studies		Translational projects		Vaccine candidates	
Antigens	Delivery	Preclinical	Phase 1/2a	Phase 2b	Phase 3
Antigen discovery (Seattle BioMed)	pDNA (Inovio/UPenn)		Translational research		RTS, S-AS01 (GSK)
Antigen discovery (NMRC)	Pfs25 (NIAID/Fraunhofer CMB)	Multivalent pDNA/adeno-virus (NMRC/Oxford U)	Multivalent ChAd63/MVA (Oxford U)		
CSP RI conjugates (NYU/Merck)		PvDBP1I (ICGEB/MVDP)	RTS, S-AS01/ChAd63/MVA-TRAP (Oxford U/GSK)		
B cell targets (Seattle BioMed/JHU/NIAID/WRAIR/NMRC)			Translational development	RTS, S-AS01 delayed fractional dose (GSK/WRAIR)	
Antigen discovery (NIAID)				Pfs25-VLP-Alhydrogel® (Fraunhofer CMB)	
EBA-Rh (WEHI/Gennova)					
PvDBP3-5 (WEHI)					
AnAPNT (JHU)					

P. falciparum vaccines:

- Pre-erythrocytic
- Blood stage
- Transmission blocking

P. vivax vaccines:

- Pre-erythrocytic
- Blood stage
- Transmission blocking

- ✓ GlaxoSmithKline (GSK)
- ✓ Johns Hopkins University (JHU)
- ✓ International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB)
- ✓ Malaria Vaccine Development Program (MVDP)
- ✓ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
- ✓ Naval Medical Research Center (NMRC)
- ✓ New York University (NYU)
- ✓ University of Pennsylvania (UPenn)
- ✓ Walter and Eliza Hall Institute (WEHI)
- ✓ Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)

RTS,S – uma vacina contra as formas pré-eritrocíticas

- ✓ Híbrido contendo a região central repetitiva e a maior parte da porção C-terminal da proteína CS fundida com o antígeno de superfície do vírus da hepatite.
- ✓ Adjuvante em uma mistura complexa: AS01 ou AS02.
- ✓ Protegeu completamente 6 de 7 voluntários contra a infecção com esporozoítos.
- ✓ Estudos no Gâmbia mostraram boa proteção de curto termo.
- ✓ Um estudo clínico em Moçambique mostrou um atraso na infecção e redução na incidência de malária severa em crianças.
- ✓ Está em fase IV. Os resultados mostram que a imunidade celular pode não ser o mecanismo protetor majoritário.
- ✓ **Partners:** Walter Reed Army Institute in Washington, DC, Glaxo Smithkline and the Medical Research Council, The Gambia.



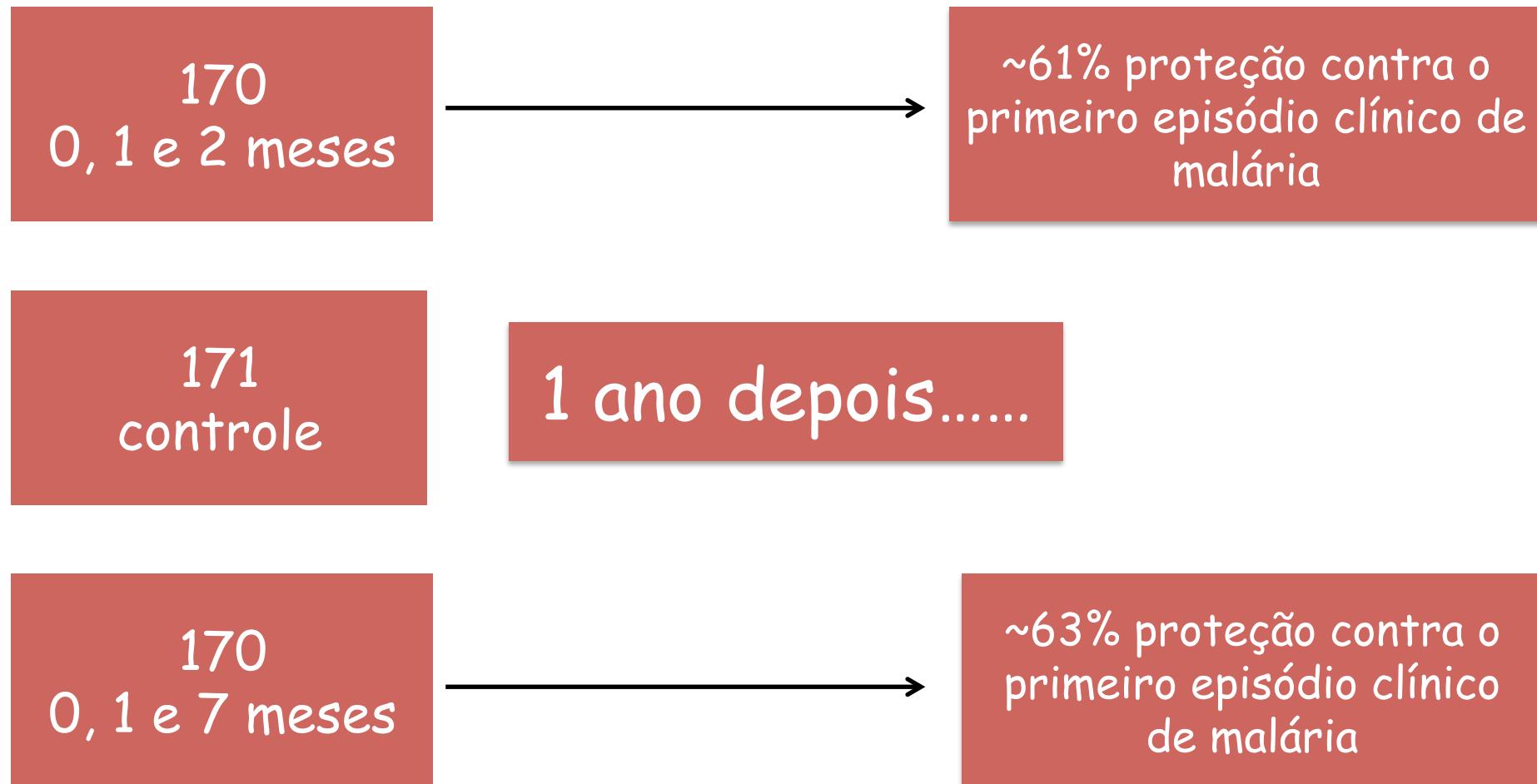
Safety and efficacy of the RTS,S/AS01_E candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial

Kwaku Poku Asante, Salim Abdulla, Selidji Agnandji, John Lyimo, Johan Vekemans, Solange Soulanoudjingar, Ruth Owusu, Mwanajaa Shomari, Amanda Leach, Erik Jongert, Nahya Salim, Jose F Fernandes, David Dosoo, Maria Chikwe, Saadou Issifou, Kingsley Osei-Kwakye, Marc Lievens, Maria Paricek, Tina Möller, Stephen Apanga, Grace Mwangoka, Marie-Claude Dubois, Tigani Madi, Evans Kwara, Rose Ninja, Aurore B Hounkpatin, Owusu Boahen, Kingsley Kayan, George Adjei, Daniel Chandramohan, Terrell Carter, Preeti Vansadia, Marla Sillman, Barbara Savarese, Christian Loucq, Didier Lapierre, Brian Greenwood, Joe Cohen, Peter Kremsner, Seth Owusu-Agyei, Marcel Tanner, Bertrand Lell

Summary

Background The RTS,S/AS01_E candidate malaria vaccine is being developed for immunisation of infants in Africa through the expanded programme on immunisation (EPI). 8 month follow-up data have been reported for safety and immunogenicity of RTS,S/AS01_E when integrated into the EPI. We report extended follow-up to 19 months, including efficacy results.

511 crianças selecionadas para o teste da vacina RTS,S/AS01_E



Plasmodium life cycle stage	Targets	Vaccine	Clinical Phase
Sporozoite invasion	CSP 	RTS/S 	Phase III
	TRAP 		Phase II
	AMA-1 		Phase I
Anti-parasite: Inhibitory antibodies reduce inoculation dose			
Merozoite invasion	MSP1 	FMP1 	Phase IIb
	MSP3 		Phase I
	AMA-1 		Phase I
Anti-parasite: Inhibitory antibodies prevent high parasitemia			
Cytoadhesion	var2CSA 		Research
	PfEMP1s 		Preclinical
Anti-disease: Inhibitory antibodies block sequestration			
Liver stage maturation		GAP 	Research
Anti-parasite: IFN γ -secreting T-cells destroy infected hepatocytes			
Ookinete penetration			
	Pfs25 		
	Pfs28 		
Altruistic vaccine: Inhibitory antibodies reduce transmission rate			

OUTRAS VACINAS ANTI-PARASITÁRIAS

12/06/2012 14h39 - Atualizado em 12/06/2012 15h13

Fiocruz desenvolve vacina da esquistossomose inédita no mundo

Vacina se mostrou eficaz e segura contra a doença parasitária.
Doença afeta 200 milhões de pessoas no mundo.

Do G1, em São Paulo

Recomendar 089

Tweetar 286

1 comentário

O Instituto Oswaldo Cruz (IOC), no Rio de Janeiro, desenvolveu e patenteou a primeira vacina para esquistossomose do mundo. A vacina mostrou ser segura e capaz de imunizar humanos contra a doença. O anúncio foi feito nesta terça-feira (12), na sede do IOC em Manguinhos, no Rio de Janeiro. O instituto não deu informações de quando a dose estará disponível no mercado brasileiro.

[saiba mais](#)

+ [Vacina contra esquistossomose será testada no Brasil ainda em 2010](#)

A esquistossomose afeta 200 milhões de pessoas no mundo e se alastrá principalmente nos países mais pobres, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

A esquistossomose é causada por um platelminto, animal invertebrado, conhecido como Schistosoma. Na América Latina e na África, a espécie *Schistosoma mansoni* responde pelas infecções. Sintomas como anemia, febre e diarreia são os mais comuns à doença.

A vacina mostrou ser eficaz também para imunizar contra a fasciolose (verminose que afeta o gado) e poderá ser usada no futuro para evitar a contaminação por outros tipos de verminoses.

Assim como em outras vacinas, a dose nacional foi produzida a partir de um antígeno – substância que estimula a produção de anticorpos – para preparar o sistema imunológico do ser humano à infecção pelo parasita. Com isso, evita-se que o parasita se instale no organismo ou que lhe cause danos.

Como foi feita a vacina

Para a confecção da vacina, os pesquisadores utilizaram a **proteína Sm14**, obtida do *Schistosoma mansoni*. A proteína-base da vacina, isolada no IOC ainda na década de 1990, foi escolhida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos seis antígenos mais promissores no combate à doença.

O projeto, que acaba de finalizar os testes em humanos, obteve resultados que garantem que a vacina seja segura para uso humano e capaz de produzir proteção para a doença.

O teste em voluntários teve inicio em maio de 2011, logo após a aprovação do protocolo clínico de pesquisa pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e foi conduzido pela equipe do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (Ipec/Fiocruz).

OUTRAS VACINAS ANTI-PARASITÁRIAS

➤ *Ancylostoma caninum*:

- ✓ uso de larvas L3 irradiadas contra infecção canina.
- ✓ iniciativa de vacinação contra a ancilostomíase humana identificou, isolou, clonou e expressou os principais antígenos das larvas L3 e os está testando como vacinas recombinantes.

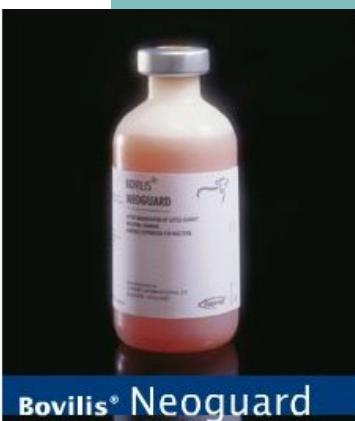
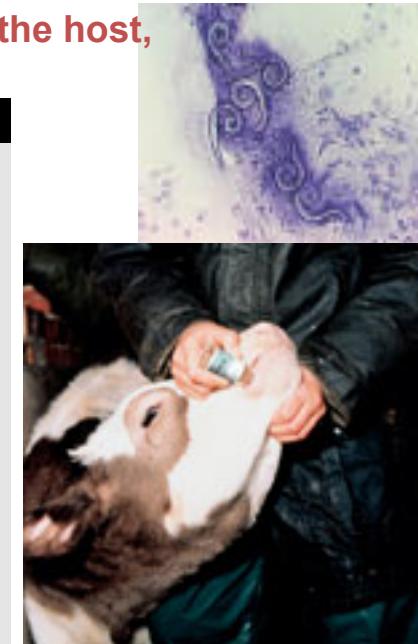
➤ *Leishmania*:

- ✓ parasitas inteiros mortos combinados com BCG foram testados no Irã contra leishmaniose cutânea e visceral. Eficácia limitada.
- ✓ vários candidatos recombinantes foram testados em camundongos e algum grau de proteção foi obtido (gp63, LPG, LACK e um antígeno de 46 kDa).
- ✓ uso de adjuvantes que induzem uma resposta Th1 (com IL-12) resultaram em proteção em camundongos. Um teste clínico de fase I em voluntários nos EUA e em pacientes no Brasil sugere que a vacina é imunogênica e segura.

Antiparasitic vaccines for animals

Most parasitic vaccines are live vaccines that stimulate an immune reaction in the host, mimicking natural infection

Parasite	Host	Type of vaccine	Comments
<i>Eimeria</i> spp.	Poultry	Non-attenuated	Low dose (non-pathogenic) infection immunity
<i>Eimeria</i> spp.	Poultry	Attenuated for precocity	Infection immunity
<i>Eimeria maxima</i> .	Poultry	Subunit vaccine of gametocyte antigen	Induction of maternal immunity
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sheep	Attenuated for truncated life cycle	Reduces abortion
<i>Neospora caninum</i>	Cattle	Killed tachyzoites	Reduces abortion
<i>Babesia canis</i>	Dog	Antigens from in vitro	Reduces disease
<i>Babesia bovis</i> and <i>Babesia bigemina</i>	Cattle	Attenuated by repeated passage through splenectomized calves	Stimulates immunity of live infection; manufactured locally
<i>Theileria parva</i>	Cattle	Non-attenuated wild-type parasites	Controls infection chemotherapeutically; manufactured locally
<i>Theileria annulata</i>	Cattle	Attenuated by in vitro culture	manufactured locally
<i>Giardia duodenalis</i>	Dogs	Disrupted axenically cultured whole trophozoites	Reduces disease and cyst shedding; commercially available in USA
<i>Tenia ovis</i>	Sheep	Recombinant antigen	Registered, but not marketed
<i>Dictyocaulus viviparous</i>	Cattle	Irradiated L3 larvae (truncated life cycle)	Limited to Europe
<i>Boophilus microplus</i>	Cattle	Recombinant tick gut antigen (Bm86)	Limited to Australia, Cuba, and some countries of Central and South America



Vaccine containing inactivated *Neospora caninum* tachyzoites. The adjuvant used is SPUR (Havlogen). Vaccination with *Bovilis Neoguard* reduces the incidence of abortion due to Neosporosis in cattle.

