

Vacinas

- Sucessos no Passado
- Possibilidades para o Futuro

Paolo Zanutto

pzanotto@usp.br

30918453

Vacinas

Imunidade para infecções virais usualmente depende do desenvolvimento de resposta imune para:

- Antígenos na superfície viral
- Antígenos na célula infectada por vírus
- Na *maioria* dos casos a resposta a proteínas internas tem pouco efeito na imunidade humoral para infecção
 - Anticorpos humorais podem ser importantes para diagnóstico (HIV)

Vacinas

O Papel menor das proteínas internas pode ser visto em pandemias causadas por influenza

- Linhagens novas de influenza tem “novas” glicoproteínas
- Vírus pandêmicos tem proteínas internas para a quais a população já foi exposta
- No entanto respostas CTL para proteínas internas são importantes na fase aguda

glicoproteína de superfície = imunogeno protetivo que deve ser identificado para uma vacina profilática.

Vacinas

Alguns vírus tem mais de uma glicoproteína de superfície

Influenza (Orthomyxovirus)

- Hemaglutinina - liga o vírus ao receptor celular
- Neuraminidase - envolvida na liberação do vírus da célula
- Hemaglutinina é o maior alvo: estimula anticorpos neutralizantes

Vacinas

Neutralização resulta de:

- ligação do anticorpo a sítios na superfície do vírus - bloqueia a interação com o receptor
- Agregação dos vírus por anticorpos polivalentes
 - Lise complemento-mediada

Três maiores sítios para replicação viral

- **Superfícies mucosais do trato respiratório e trato GI .**
Rhino; myxo; corona; parainfluenza; RSV; rota
- **Infecção de superfícies mucosais seguida de espalhamento sistêmico via sangue e/ou neurônios para órgãos alvo:** picorna; measles; mumps; HSV; varicela; hepatites A e B
- **Infecção direta da corrente sanguínea via agulha ou mordidas e espalhamento para órgãos alvo :** hepatite B; alpha; flavi; bunya; rhabdo

imunidade local via IgA muito importante em 1 e 2.

Não adiante ter anticorpos humorais neutralizantes em circulação se o vírus replica, por exemplo, no trato respiratório superior. Claramente o melhor é ter ab secretados (IgA).

Apesar de no caso da influenza anticorpos humorais no plasma podem ser importantes

Vacinas - Problemas

- **Vírus diferentes causam doenças similares** - e.g., resfriado comum.
- **“Drift & Shift” antigênico** - especialmente para vírus de RNA e aqueles com genomas segmentados
 - Shift (mudança): “reassortamento” em genomas segmentados (‘flu A mas não rota ou ‘flu B)
 - Drift (deriva): mutação rápida - retrovírus
- **Grandes reservatórios animais** - Reinfecção pode ocorrer com novas variantes virais desconhecidos da imunidade humana.

Vacinas - Problemas

- **Integração do DNA viral.** Vacinas não são efetivas contra vírus latentes ao menos que eles expressem antígenos na superfície celular. Se um vírus vacinal integrar ele pode causar problemas
- **Transmissão de célula para célula via sincícios**
- **Recombinação de linhagens virulentas com o vírus vacinal**



Varíola

- Múmias
- China/India → Cruzados
- Europa do Oeste: taxa de mortalidade 25%
- História mudou:

Fernão Cortez & Astecas, varíola & ameríndios



Varíola



- Variolação na China antes do Séc. XIII
 - 1% v. 25% mortalidade
- Imunidade pela vida toda: sem drift or shift (DNA polimerase “erra” menos)
 - Reino Unido 1800
 - China 1950
- Paquistão/Afeganistão/Etiópia 1970

Varíola

Vacinação

- Jenner 1796 : Cowpox/Swinepox
- 1800: vacinação infantil compulsória
- 1930: último caso natural no UK
- 1940: último caso natural nos USA
- 1958: programa WHO
- Outubro 1977: último caso (Somália)



Vacinação Varíola

- Sem reservatório animal
- Imunidade pela vida toda
- Casos subclínicos raros
 - Infectividade não precede sintomas
- 1 sorotipo de Varíola
 - Vacina efetiva
- Envolvimento de governos



Vacina para Polio

RNA vírus pequeno com algum drift, mas não tanto para inviabilizar a vacina

US & terceiro mundo: Sabin vacina atenuada ~ 10 casos de doença associada à vacina por ano

- 50% vacinados -> fezes
- 50% contatos
- Casos associados à vacina : revertentes
- 1 em 4,000,000 parálise por pólio
- 1 em 100 em infecções por vírus “wt”

Escandinávia: Salk vacina morta

- Sem imunidade mucosal IgA
- não elimina o vírus “wt”

Vacina Sabin Anti-pólio

Vírus vivo

Atenuada por passagem em outro hospedeiro (macaco)

Linhagem atenuada cresce mal em humanos

Pólio:

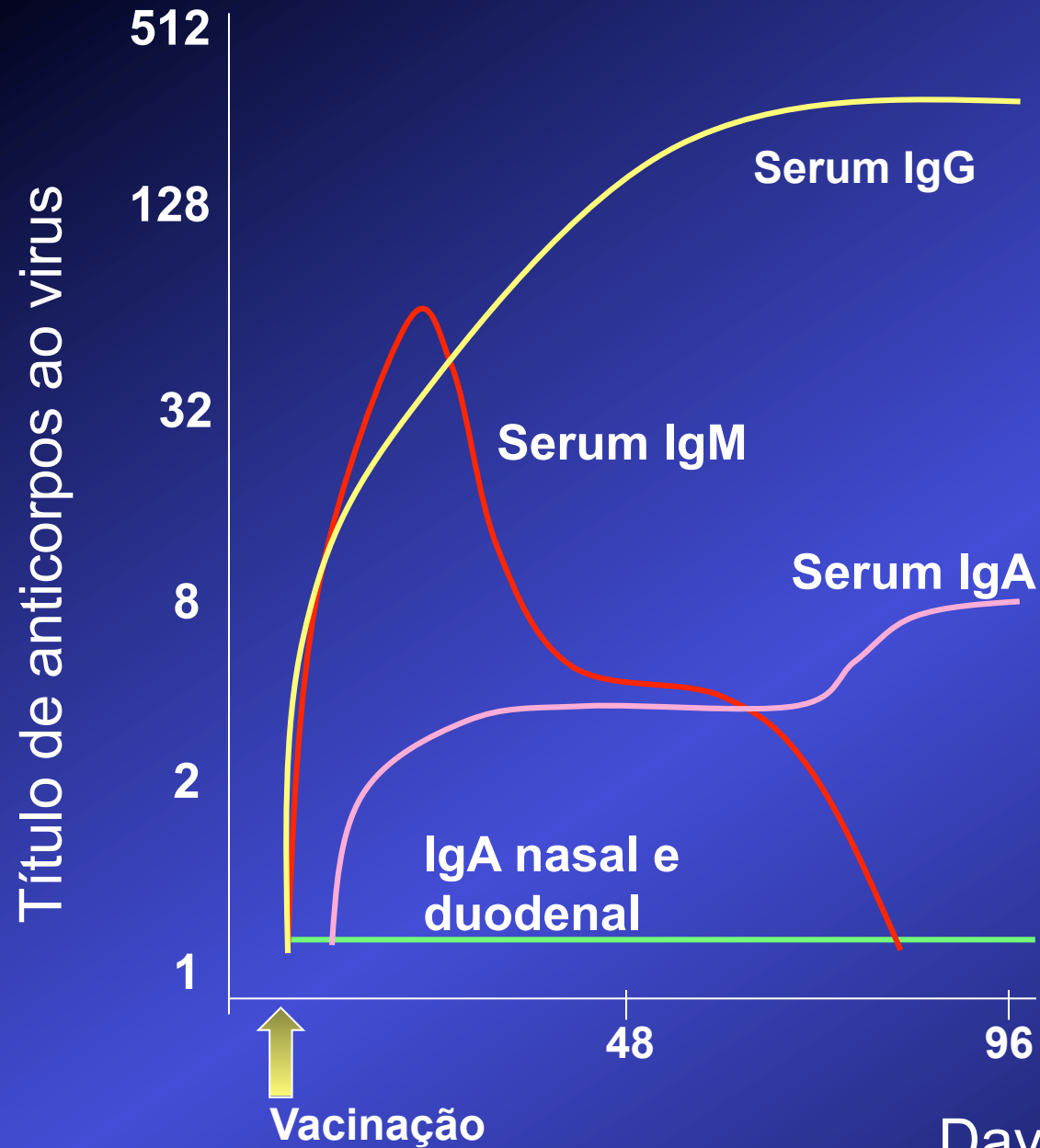
- Células de rim de macaco
- Cresce em células epiteliais
 - Não cresce em nervos
 - Não causa paralisia
- Imunidade mucosal local (IgA)

A vacina para raiva (Pasteur) também é atenuada

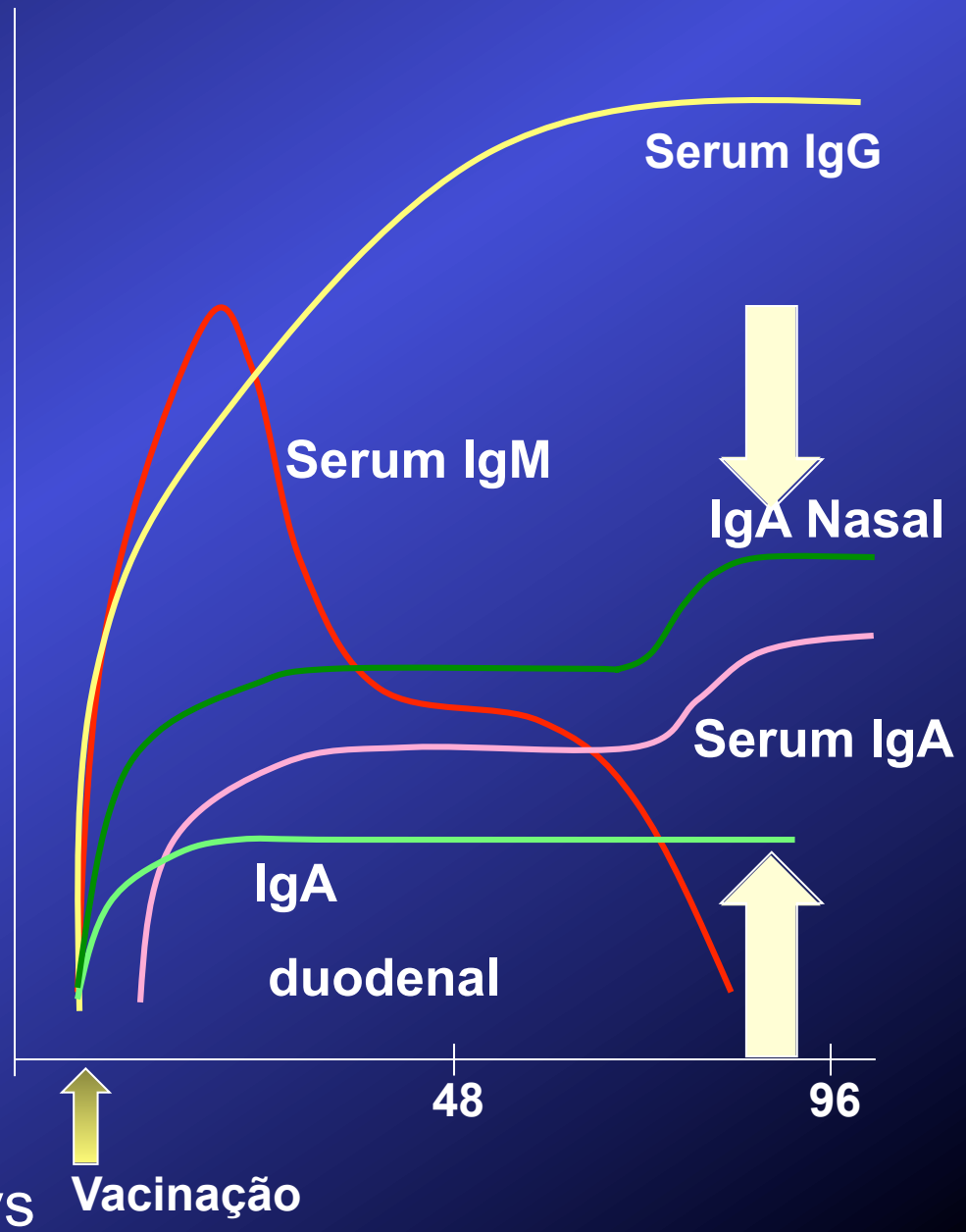
Vacina Salk Anti-pólio

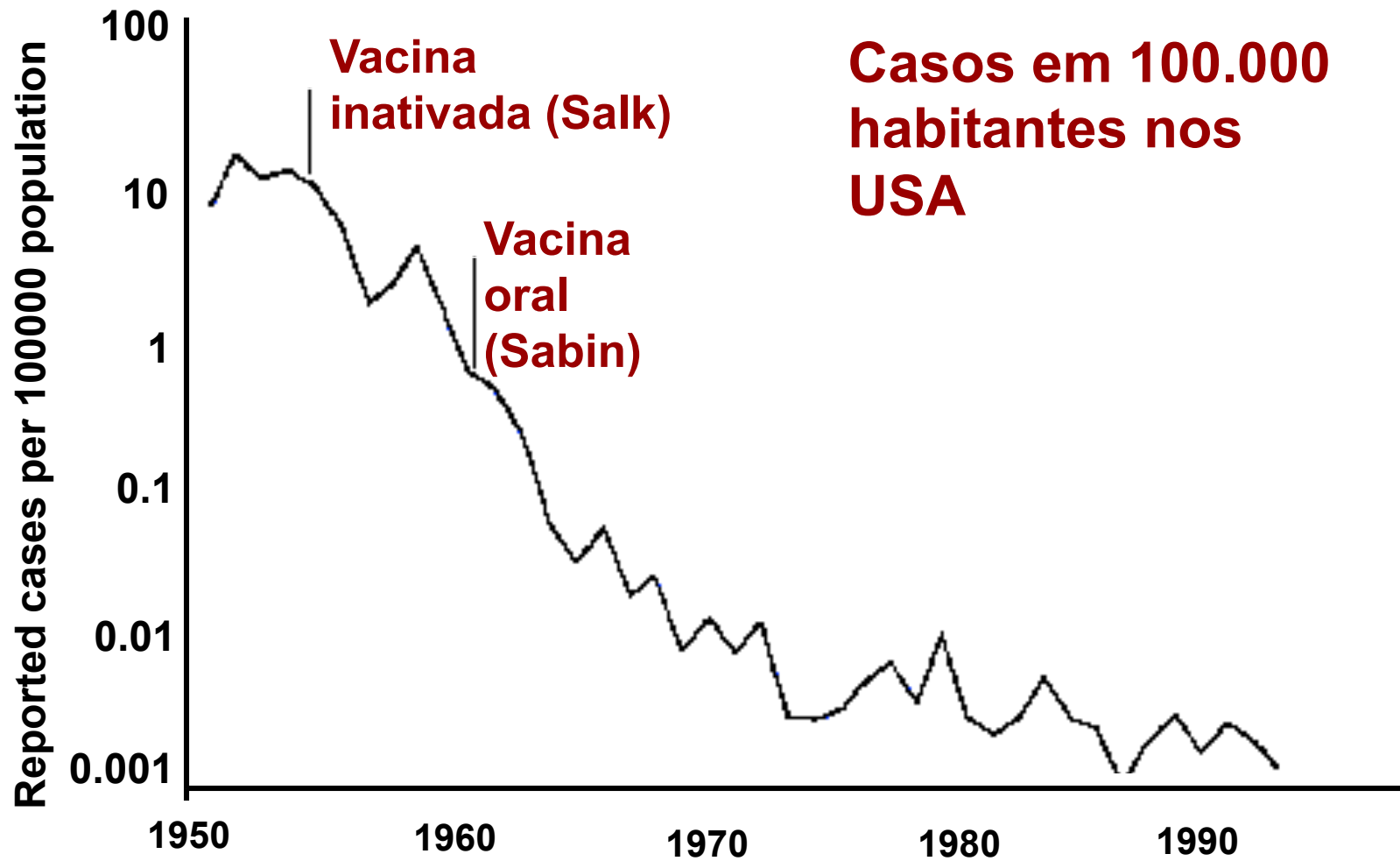
- **Vírus Morto (inativado)**
- Vírus biomagnificado em cultura celular
- Vírions fixados em formaldeído (mortos)
- Sem reversão

VACINA Salk (vírus morto)

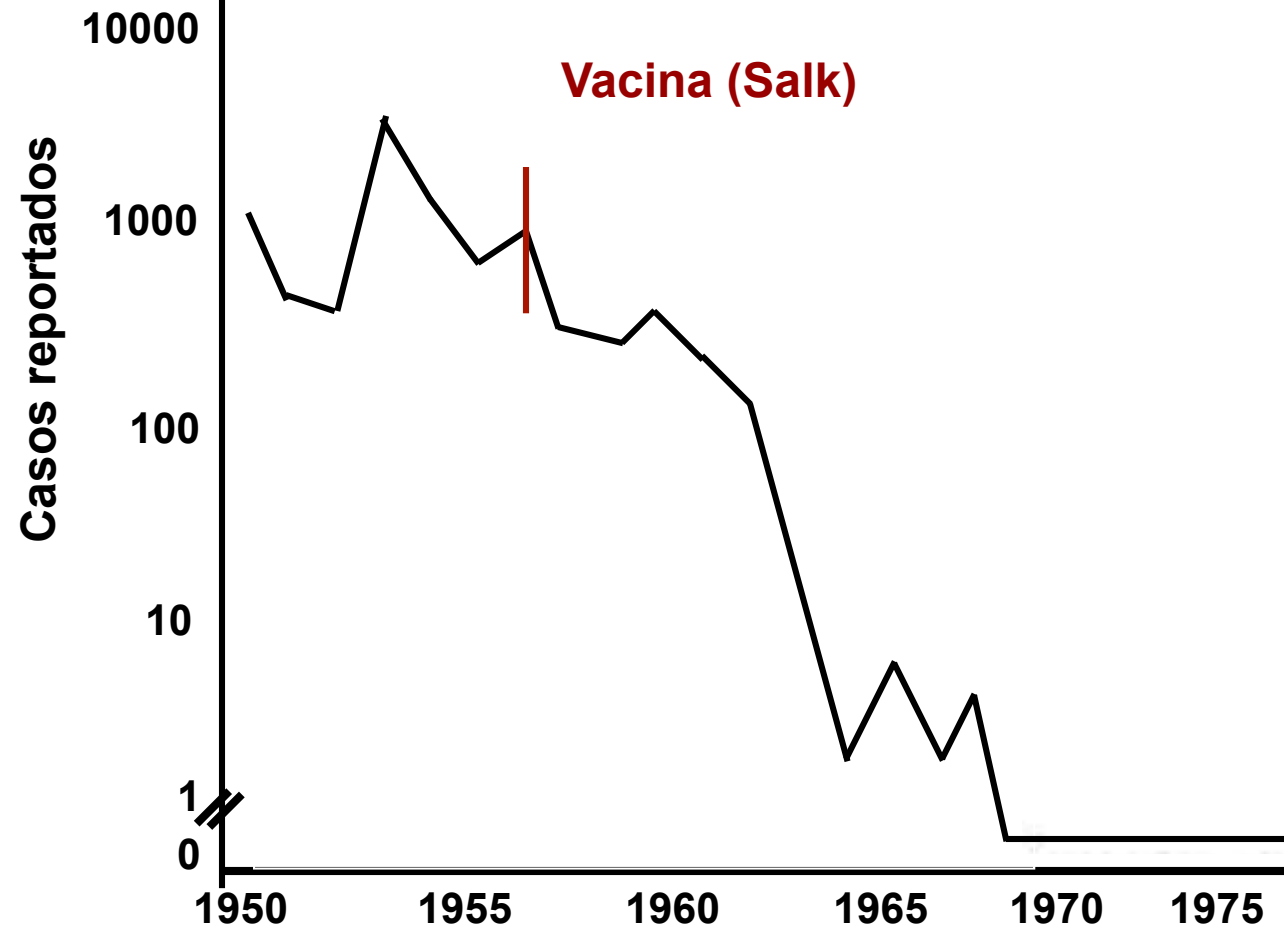


VACINA Sabin (vírus vivo)





Casos totais Suécia e Finlândia



Vacina Pólio

Porque usar a vacina Sabin?:

- Imunidade local: vírus vacinal age como na infecção natural
- Rompe a cadeia de transmissão pois para TOTALMENTE a replicação no T.G.I. (IgA)
 -
- A vacina Salk não tem efeito na replicação no T.G.I.
 -
- Imunidade pela vida toda

Vantagens de Vacinas Atenuadas I

- Ativa todas as fases do sistema imune incluindo IgG humoral e principalmente induz a produção de IgA local.
- Cria imunidade para todos antígenos protetivos.
- Inativação altera antigenicidade.
- Imunidade mais longa e maior reatividade cruzada

Vacinas

Vantagens de Vacinas Atenuadas II

- Baixo custo
- Imunidade rápida
- No caso de pólio e adeno, administração fácil
- Fácil de transportar
- Pode levar `a eliminação do vírus “wild type” da comunidade (quebra da ‘cadeia epidemiológica’)

Desvantagens da vacina atenuada

- Mutação; reversão para virulência (frequente)
 - Espalha para contatos dos vacinados
 - Espalha vacina que pode estar mutada
 - Problemas com imunodeficientes
- Necessita de reposta imune para todos os sorotipos (pólio)

Vantagens de vacinas inativadas

- Causa suficiente imunidade humoral se dado '*boosters*'
- Sem mutação ou reversão
- Pode ser dada a pacientes imunodeficientes
- Melhor nos trópicos onde é difícil manter a 'cadeia fria' e onde há condições precárias de saúde básica.

Desvantagens de vacinas inativadas

- Muitos vacinados não respondem imunologicamente
- Necessita de '*boosters*' (como as atenuadas)
- Não causa imunidade local (importante)
- Custo mais elevado
- Escassez de macacos (pólio)
- Fracasso na inativação e imunização com cepas virulentas

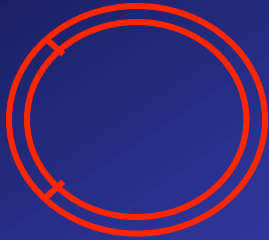
'Timeline' das Vacinas

- 1796 Jenner: vírus de animal adaptado
 - 1800 Pasteur: Vírus atenuado
 - 1996 Vacinas de DNA

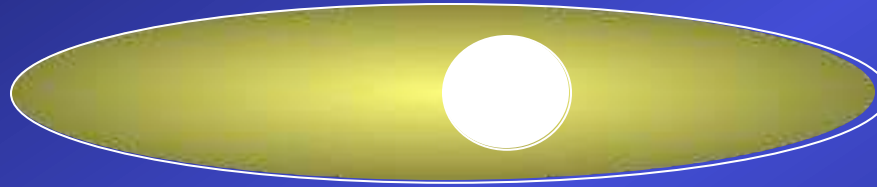
A Terceira revolução em vacinas

Vacinas de DNA

Gene
para
antígeno

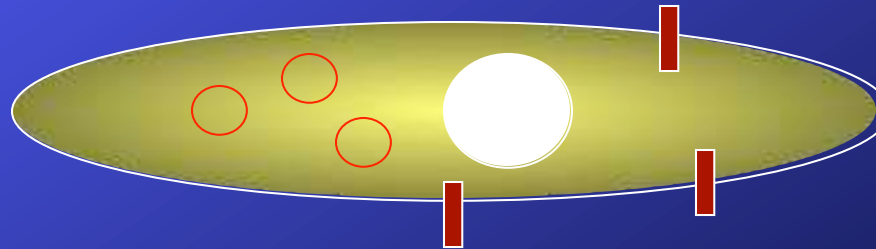


plasmídio



Célula de músculo

Célula de músculo:
expressa proteína
elicitando anticorpo
elicitando resposta CTL



Vacinas de DNA

Possíveis Problemas:

- Potencial integração do plasmídeo no genoma humano gerando **mutagenêse insercional**
- Indução de **repostas autoimunes** via anticorpos anti-DNA patogênicos
- Indução de **tolerância imunológica** onde a expressão do antígeno leva à não resposta ao antígeno)

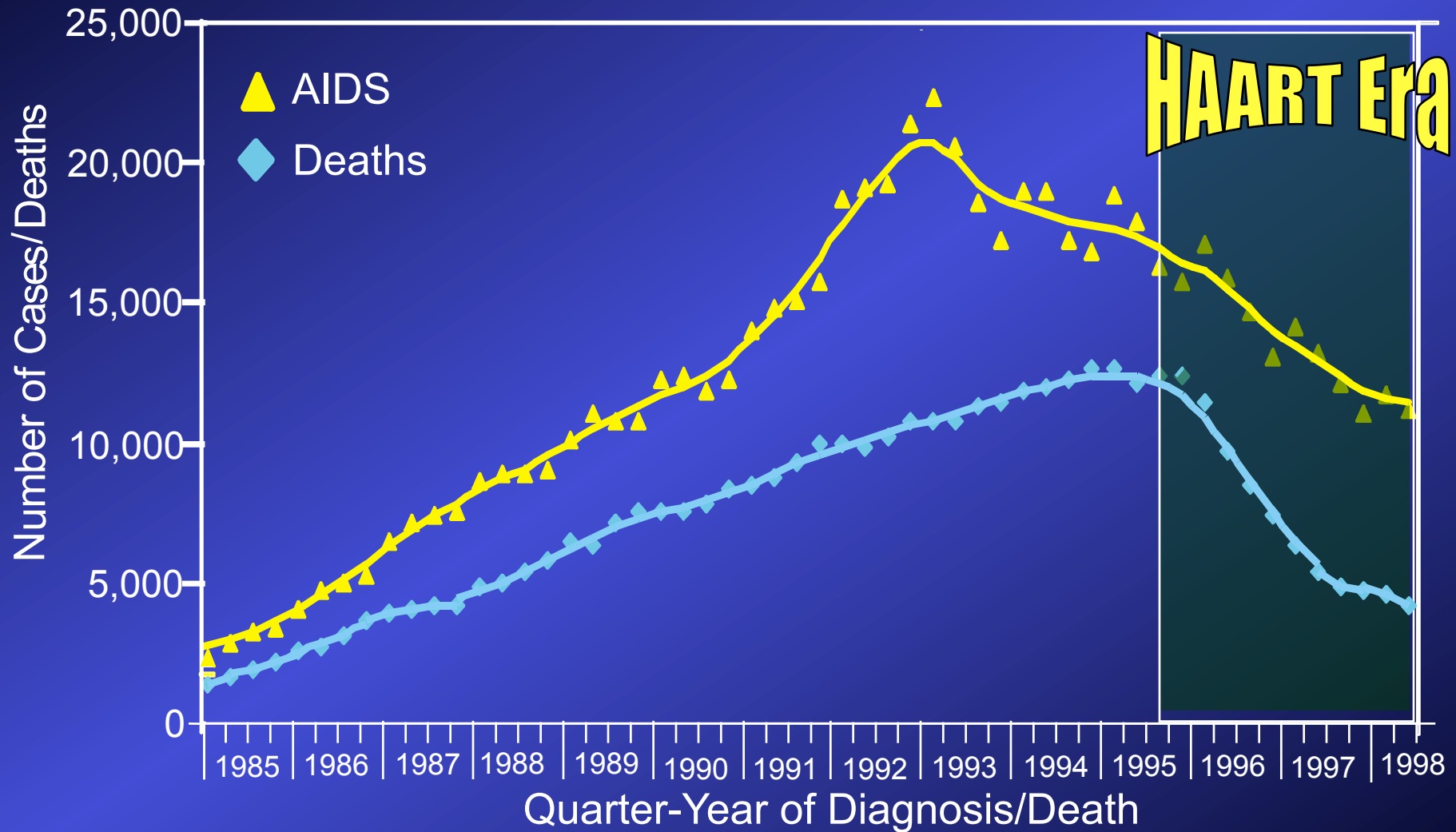
Rumo `a vacina anti-HIV

Questões:

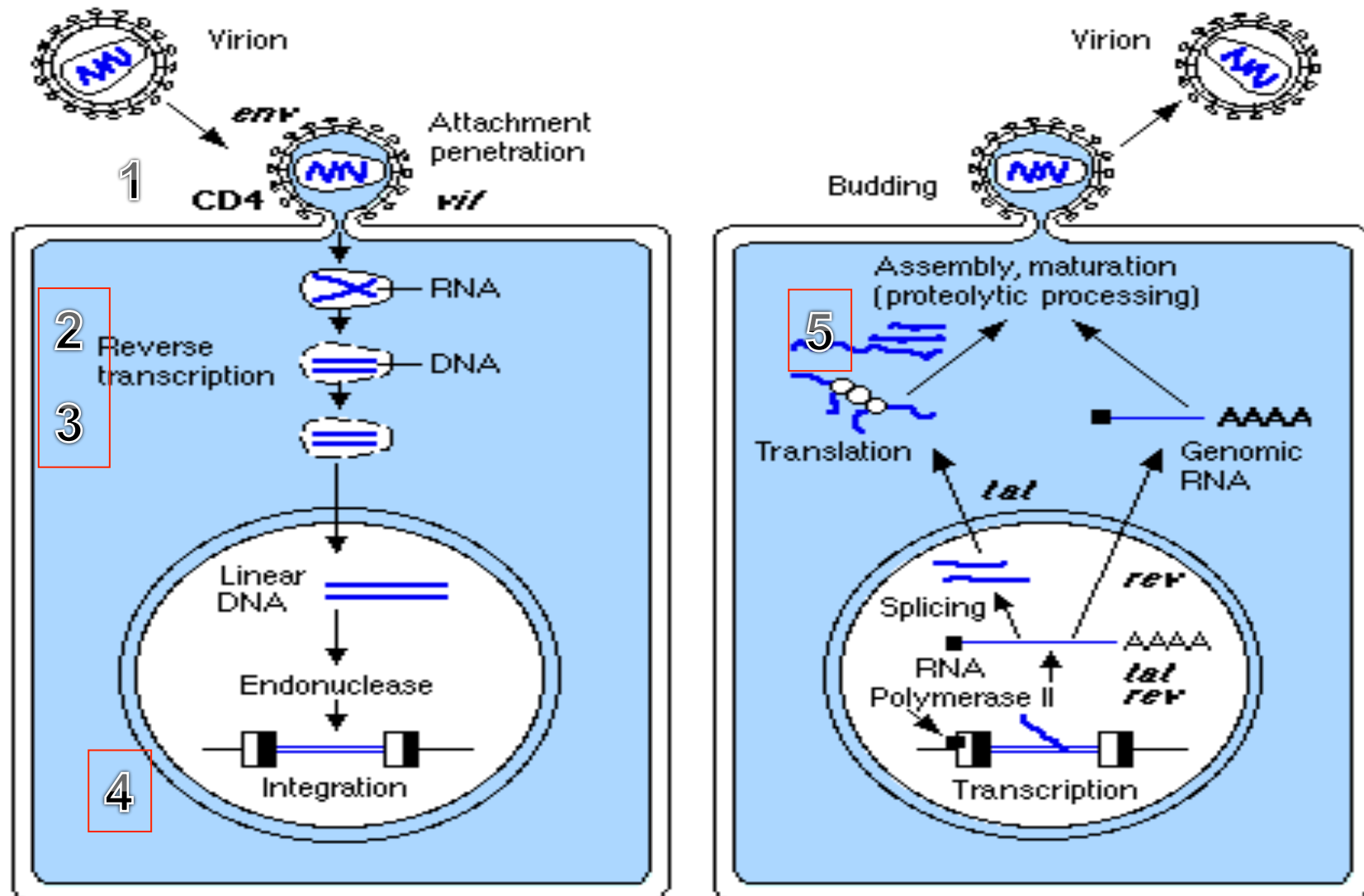
- Quais as medidas de proteção para uma vacina?
 - Podemos superar os polimorfismos virais?
 - Quais são os antígenos chave?
- Vírus atenuado ou morto ou nenhum deles?
 - Imunidade mucosal é crítica?
 - Prevenir infecção ou prevenir doença?
 - Modelos animais
 - *Como o HIV mata as células?*

Antiviraux

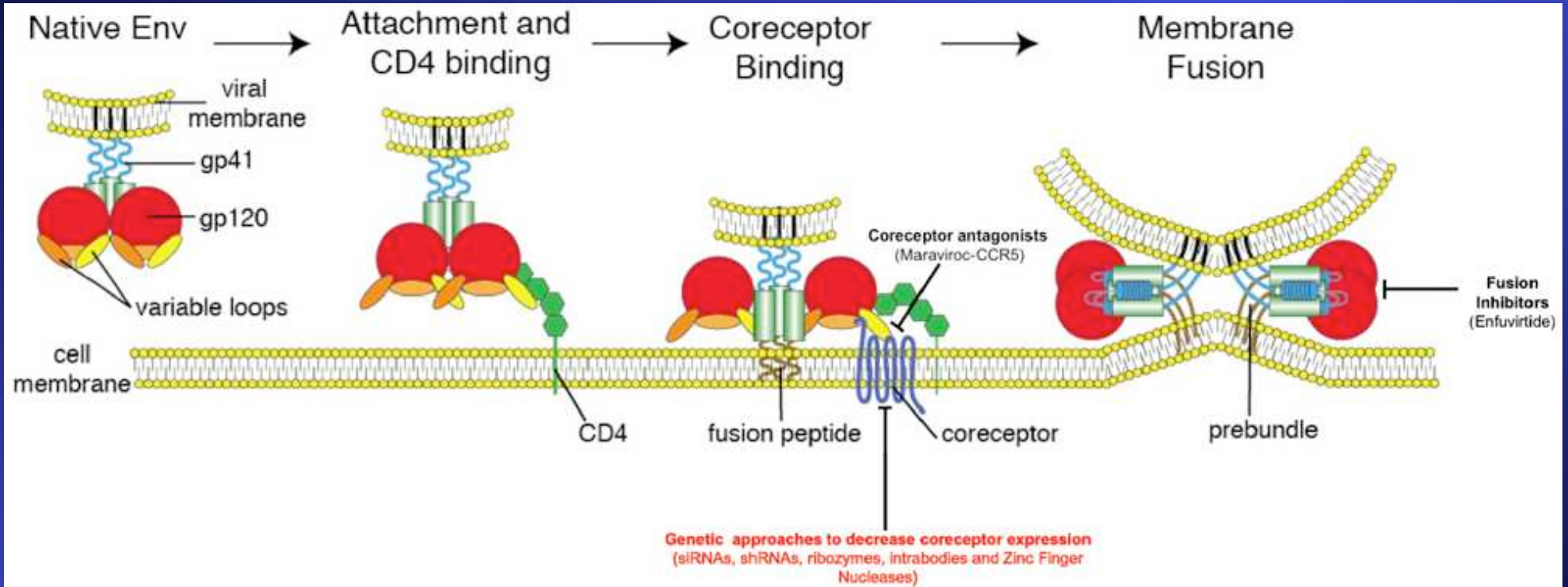
Effect of HAART on AIDS Deaths

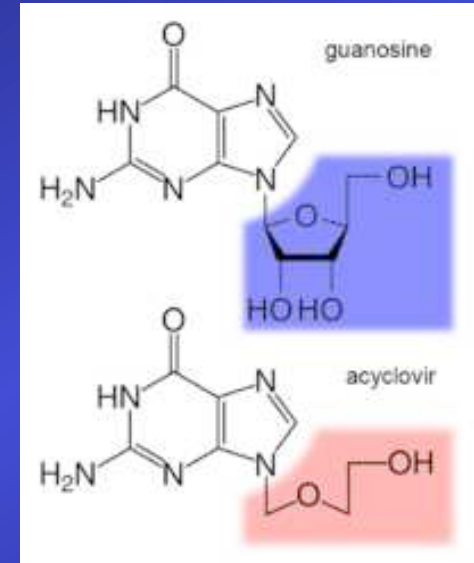
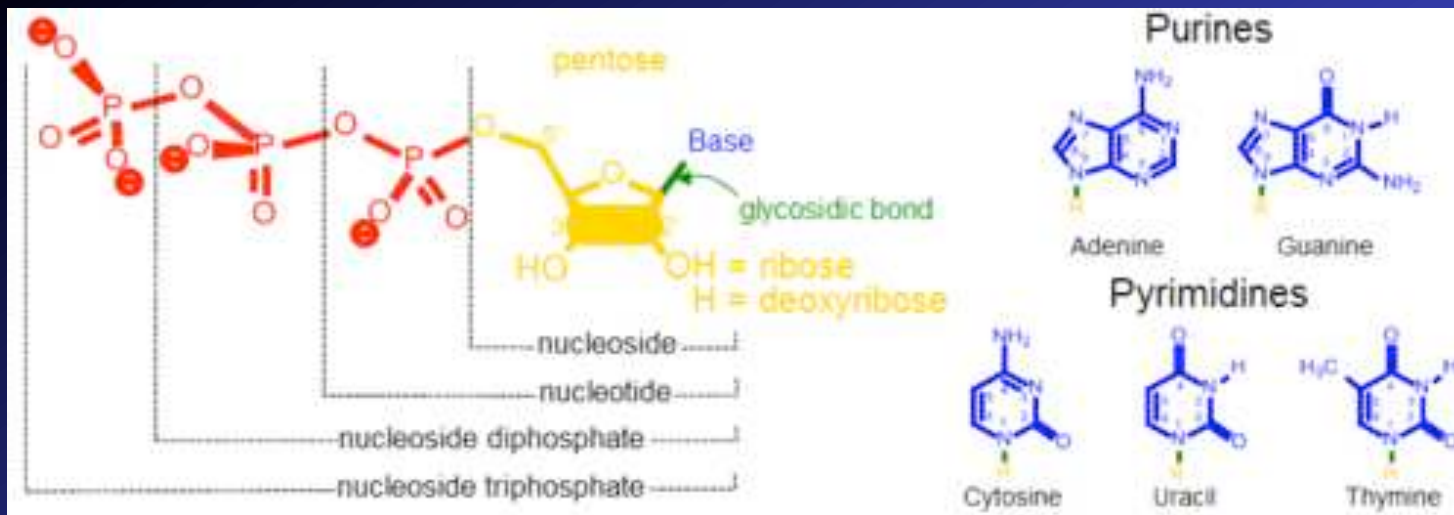


Pontos de atividade antiviral (HIV-1)

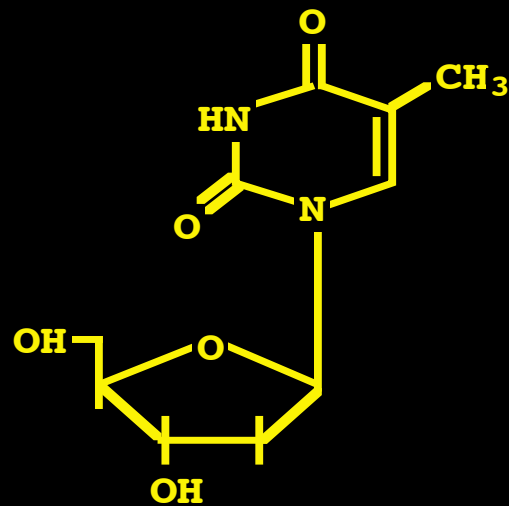


Inibidor de fusão (HIV-1)

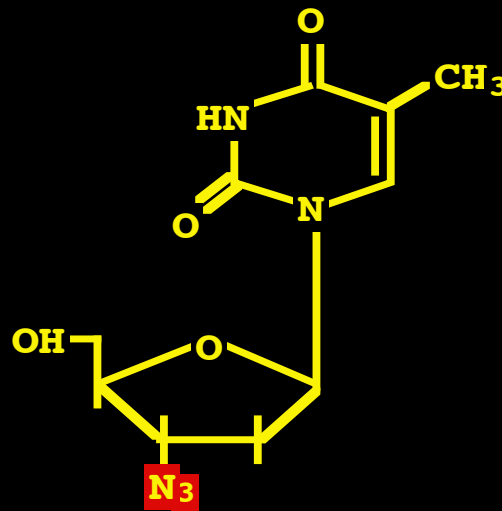




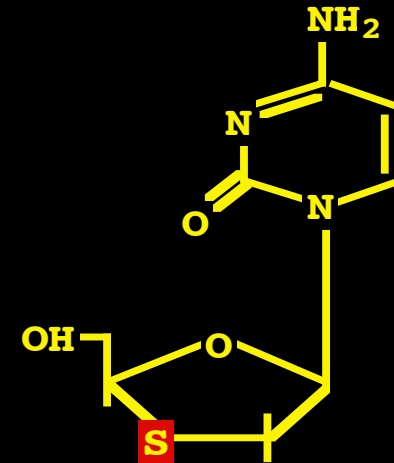
Análogos de nucleosídeos; inibidores de transcriptase reversa e DdDp.



Thymidine

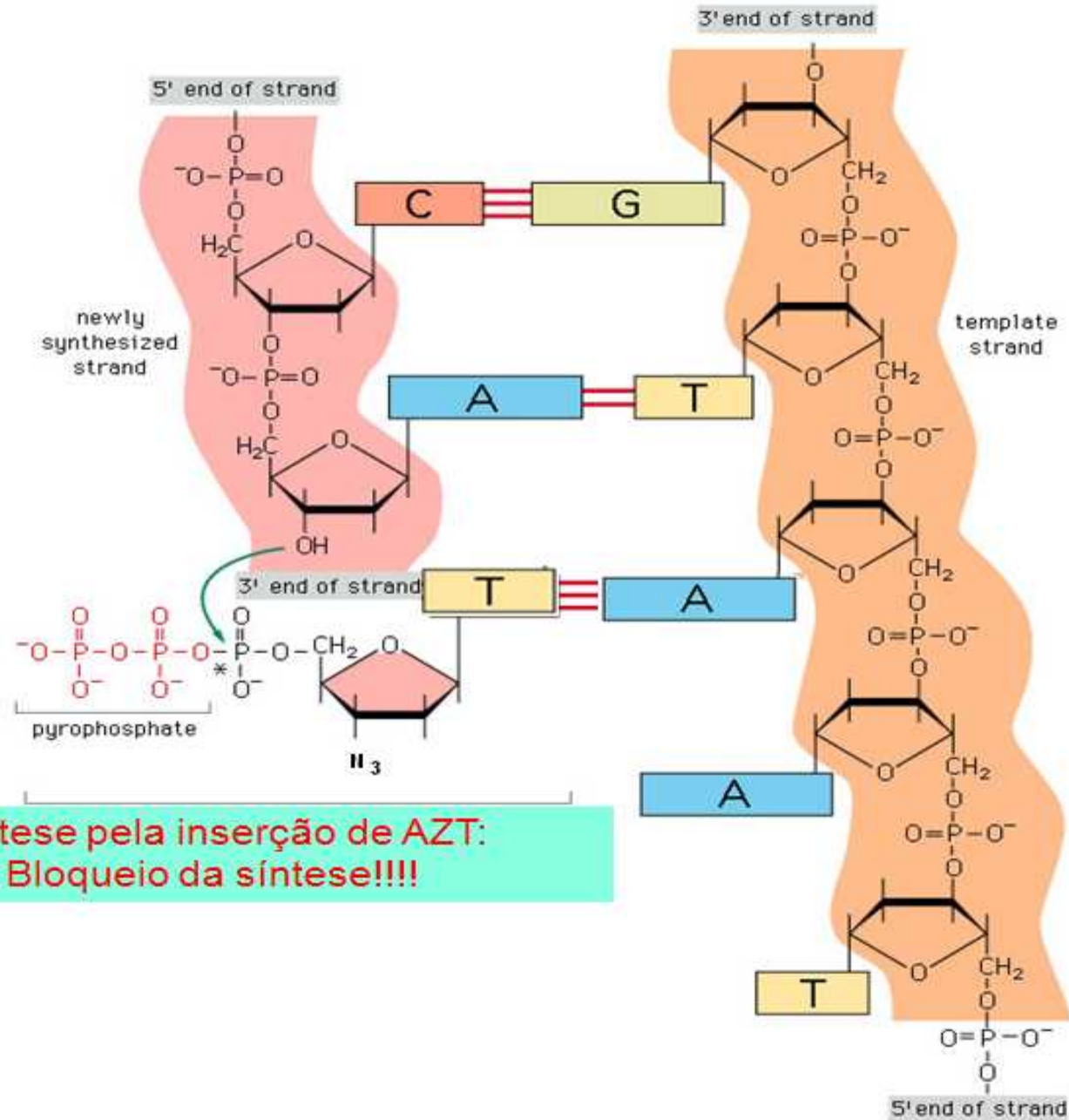


AZT



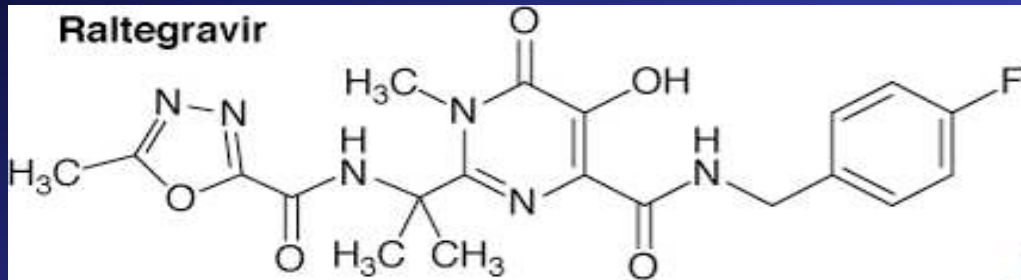
3TC

Processo de replicação de DNA 5'- 3'.

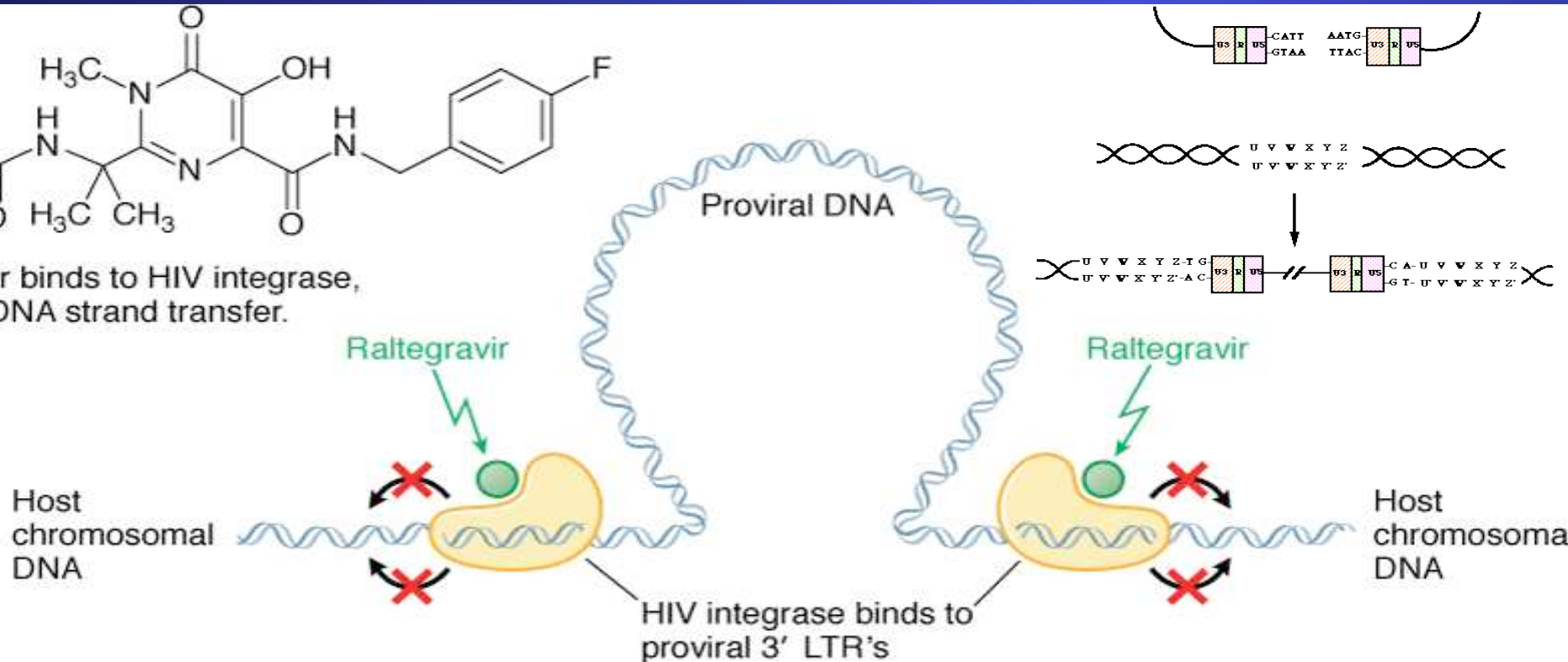


Inibidor da integrase: Raltegravir (Isentress)

Raltegravir



Raltegravir binds to HIV integrase, prevents DNA strand transfer.

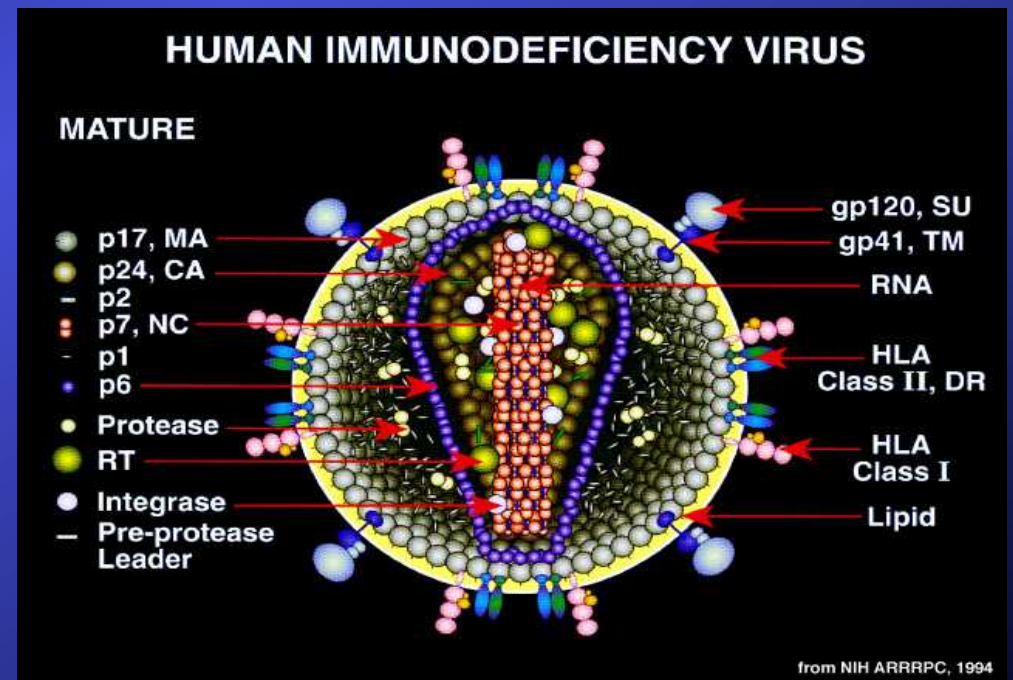
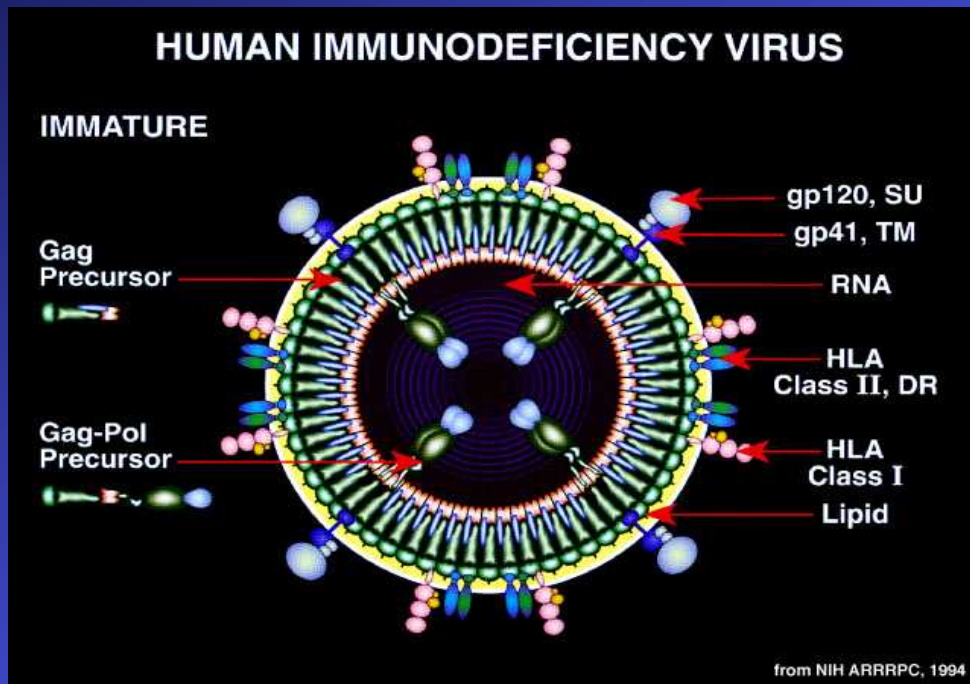


Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition: www.accessmedicine.com

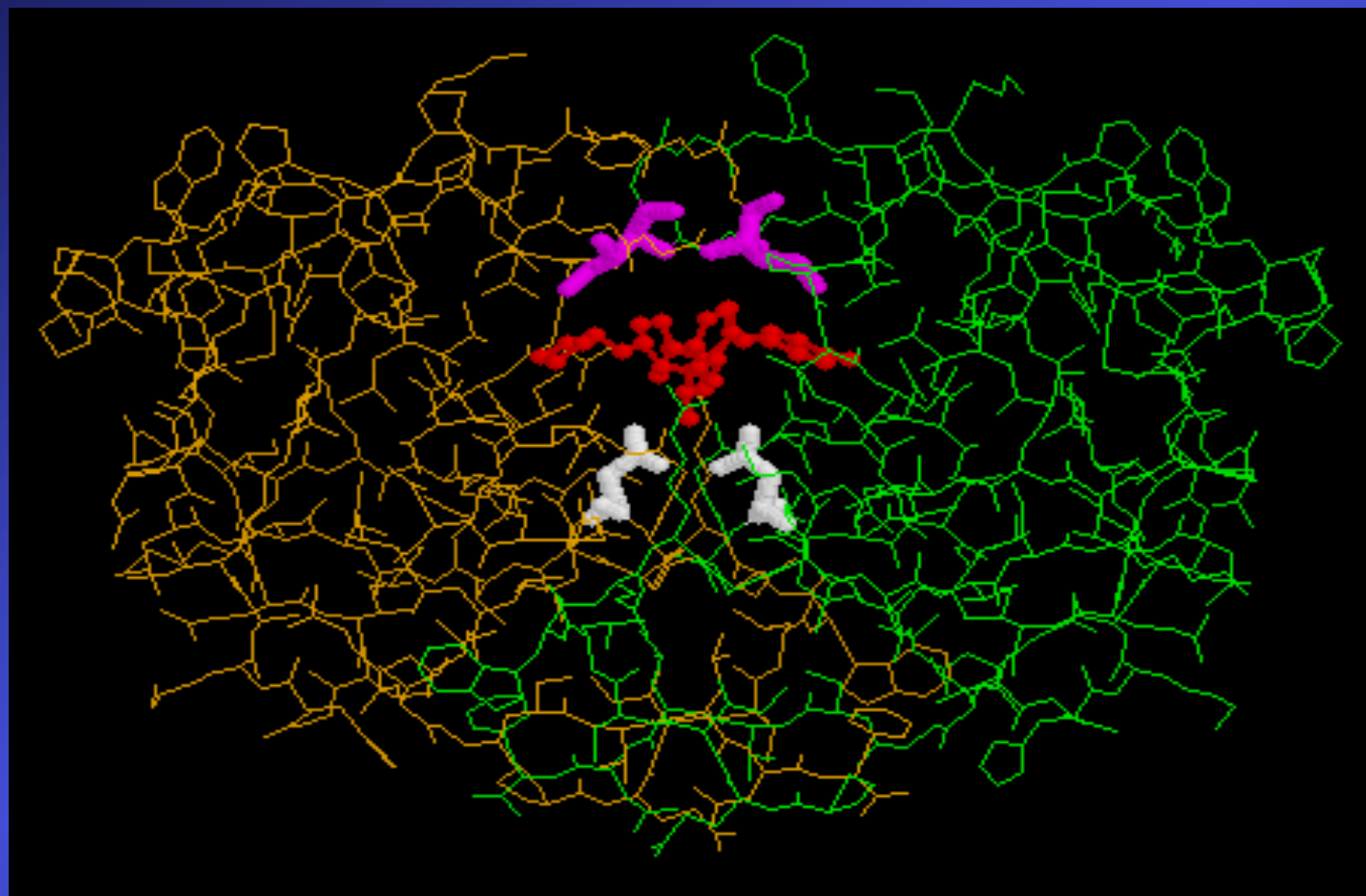
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

FÁRMACOS- inibidores de protease

Atuam inibindo a maturação viral após brotamento

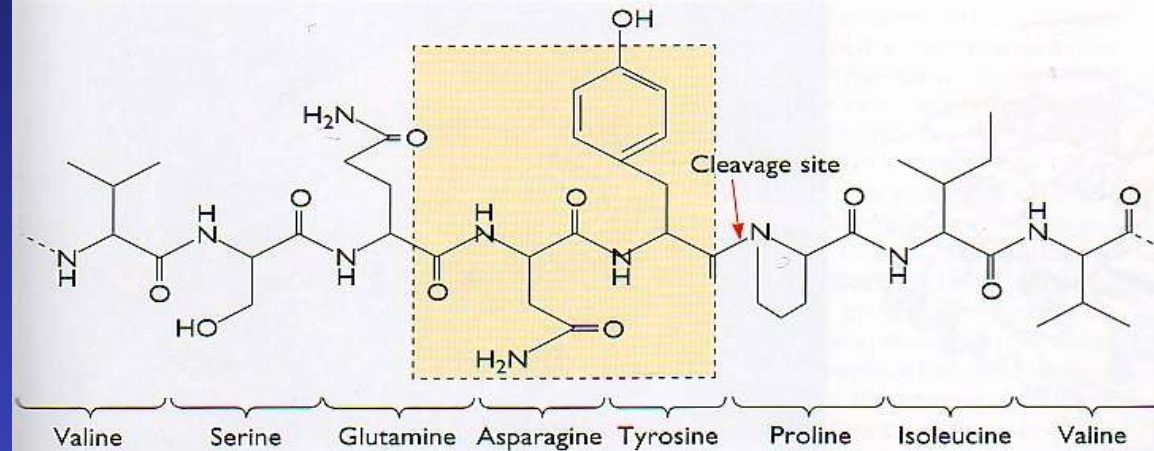


Inibidores de protease.

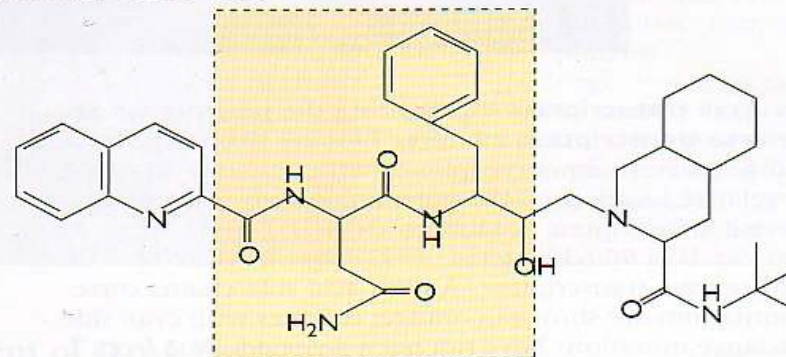


FÁRMACOS- inhibidores de protease.

A Natural substrate of the HIV-1 protease



B Protease inhibitor Ro 31-8959



PARABÉNS VOCÊS VIRAM AS 5 AULAS DE VIROLOGIA!