

LABORATÓRIO DE BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR
Departamento de Imunologia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo



Vacinas e Resposta Imune à infecções

Prof. Dr. Gustavo P. Amarante-Mendes
Disciplina BMI-0256 – Imunologia
Nutrição Noturno - 2021

Daniel Bargieri



Irene Soares



VACINAS

INTRODUÇÃO/HISTÓRICO

TIPOS DE VACINAS

ADJUVANTES

VACINAS CAUSAM AUTISMO????



ASPECTOS HISTÓRICOS



Fig. 1.1 Edward Jenner. Portrait by John Raphael Smith. Reproduced courtesy of Yale Historical Medical Library.

Edward Jenner (1798)

Pústula da vaccínia (cowpox)

Proteção contra a varíola (smallpox)

Erradicada em 1979 (OMS)



Fig. 5.12 Lesion of cowpox on the wrist of a stable-girl (possibly contracted from the farm cat).

Primeiras vacinas:

-varíola

-cólera aviária

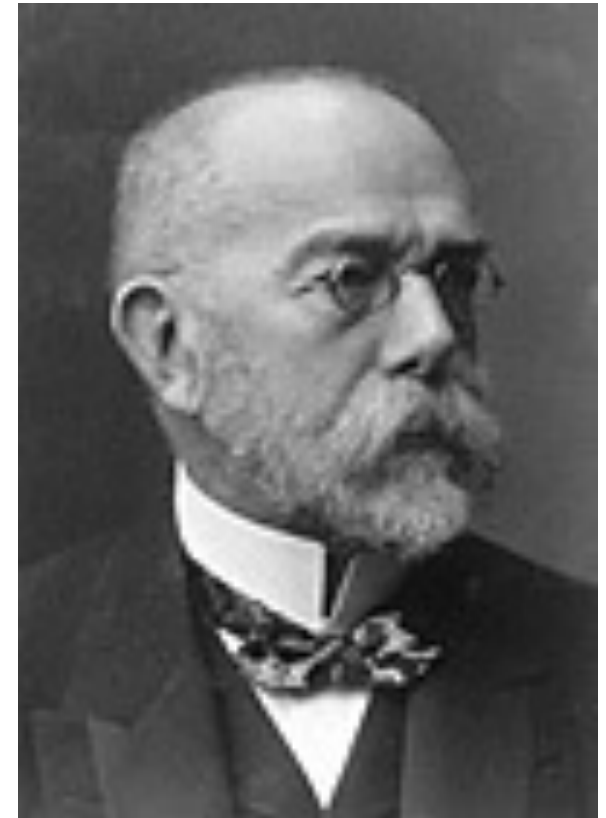
-raiva

“Germ Theory of Disease”

Provou que as doenças infecciosas eram causadas por microorganismos

- Postulados de Koch
- Cultura de *Bacillus Anthracis* em humor aquoso bovino (1878)
- Tuberculose (1882)
 - ✓ *Mycobacterium bovis* atenuado (Bacillus Calmette-Guérin)

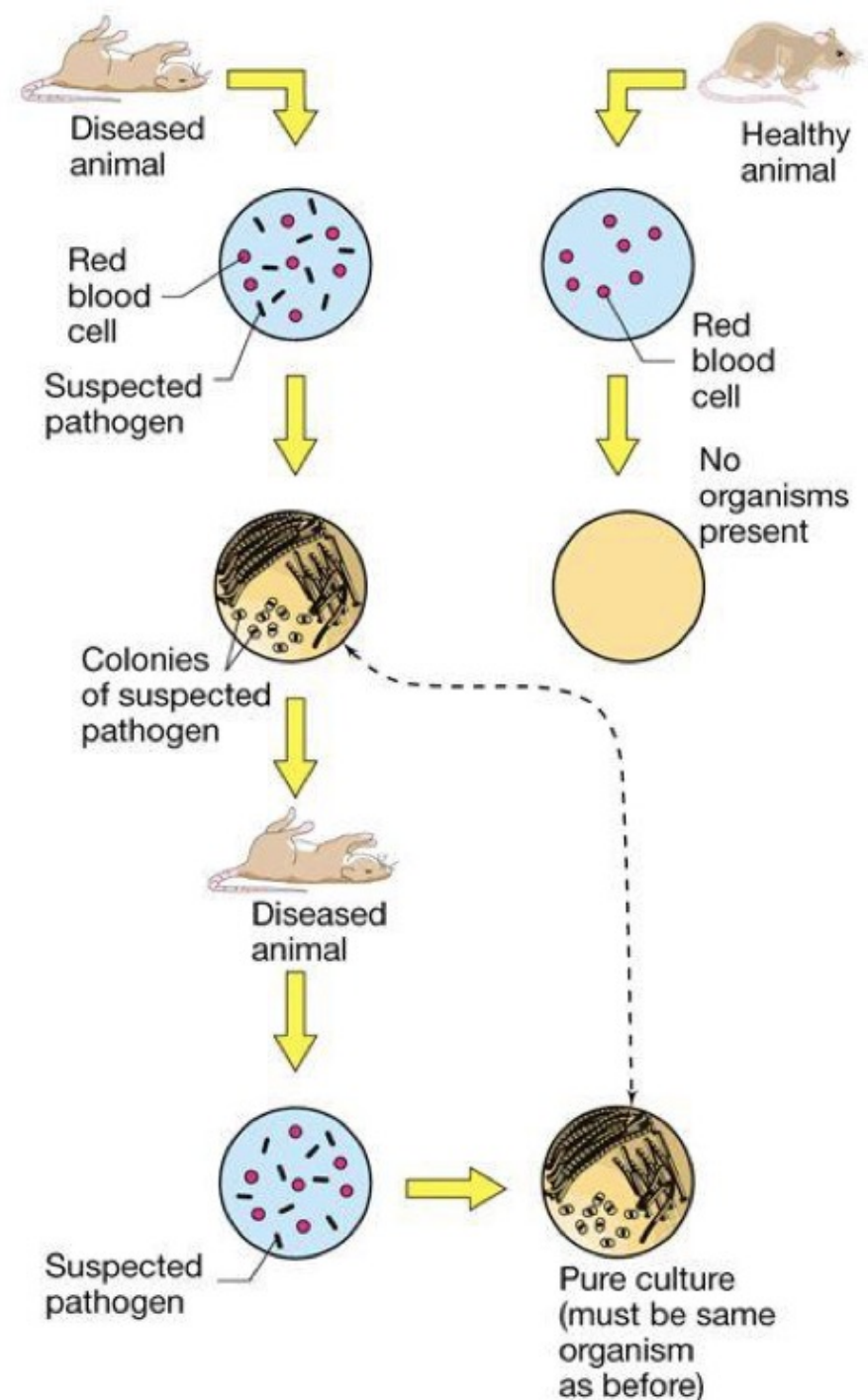
Robert Koch
(1843 - 1910)



Nobel em 1905

Postulados de Koch

1. O mesmo patógeno deve estar presente em todos os casos da doença
2. O patógeno deve ser isolado do hospedeiro doente e crescer em cultura pura
3. O patógeno da cultura pura deve reproduzir a doença quando inoculado em um animal de laboratório saudável (cobaia)
4. O patógeno deve ser isolado da cobaia, demonstrando que ele é semelhante ao patógeno original (2)



“Germ Theory of Disease”



Louis Pasteur
(1822-1895)

Pioneiro das vacinas atuais

- **Patógenos podem ser atenuados**
- Cólera em galinhas
- Carbúnculo em ovelhas (1881)
- Raiva em humanos (1885 - Joseph Meister)

Imunidade Humoral



Emil Adolf von Behring
(1854 - 1917)

Nobel em 1901



Shibasaburo Kitasato
(1852 - 1931)

- **Tétano e Difteria**
- **Soro de animais imunizados transfere resistência**
- **ANTI-TOXINAS**

MORTES POR DOENÇAS INFECCIOSAS



Leading infectious killers

Millions of deaths, worldwide, all ages, 1998

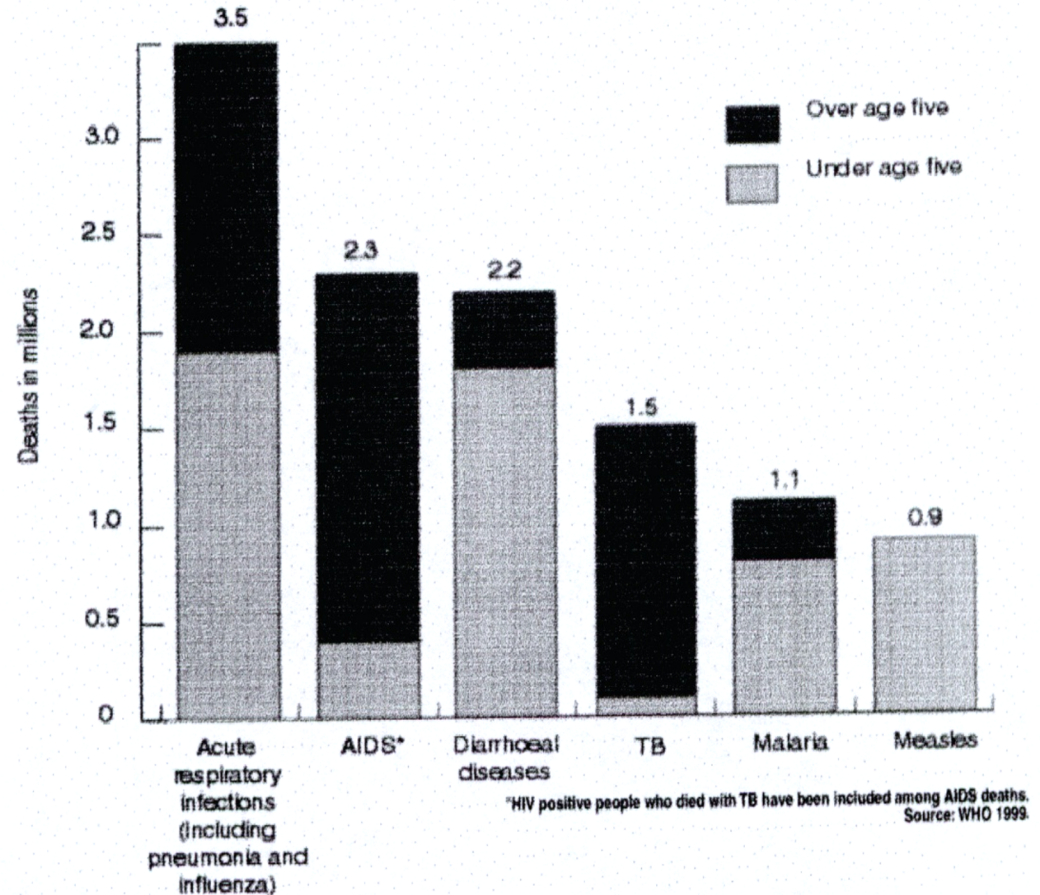


Fig. 1. Estimated number of deaths caused by different infectious diseases, by age [1].

Características de uma vacina eficaz

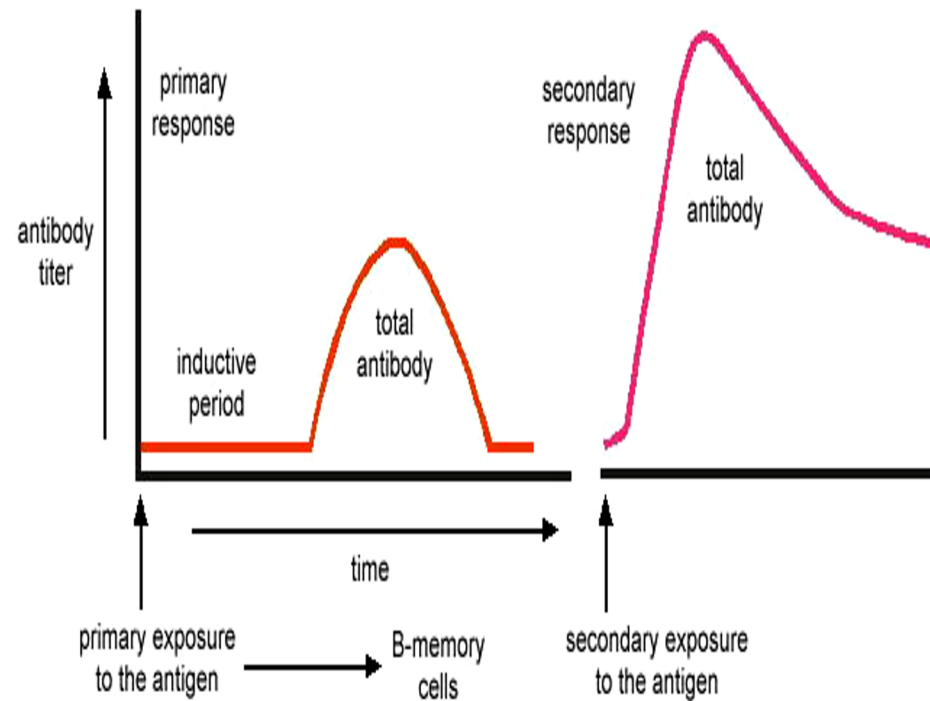
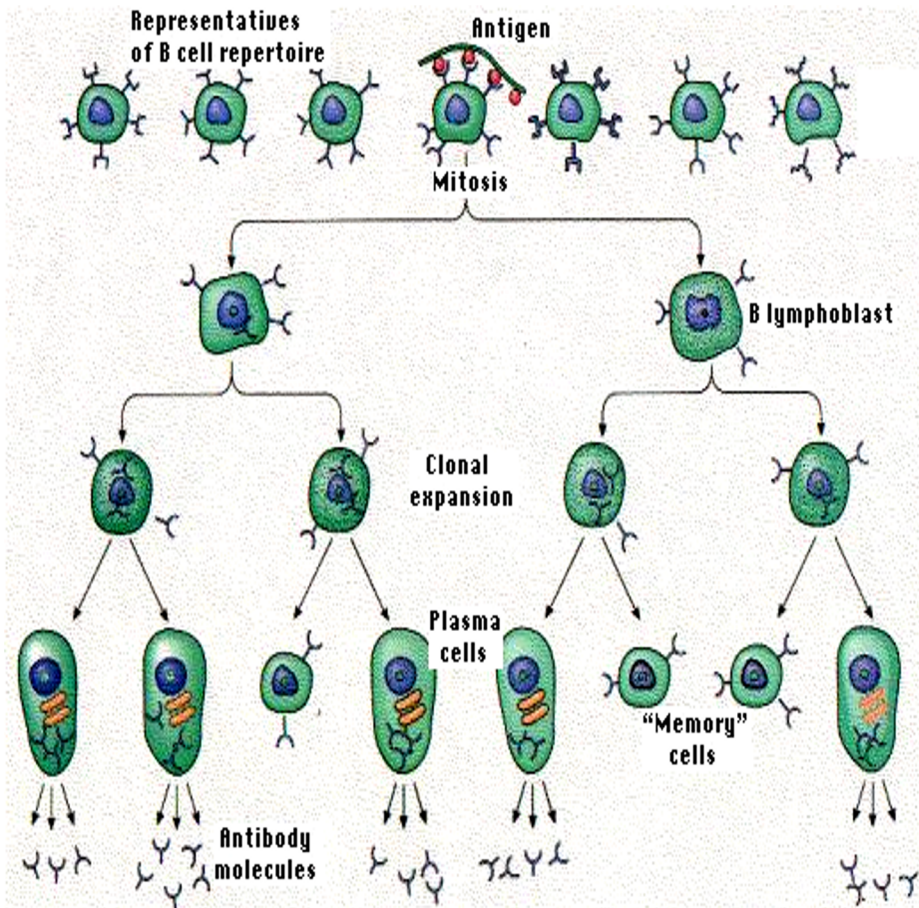
- Segurança:
 - não pode causar doença ou morte
 - produzir poucos ou nenhum efeito colateral
- Imunogênica: ser capaz de induzir imunidade
 - Indução de anticorpos neutralizantes
 - Indução de linfócitos T efetores
- Eficácia: ser capaz de induzir proteção contra a doença
- Rigor científico em todas as etapas de testes

► Outras características

- Baixo custo/dose
- Estabilidade
- Fácil administração

PRINCÍPIOS GERAIS DA VACINAÇÃO

1-TEORIA DA SELEÇÃO CLONAL 2- MEMÓRIA IMUNOLÓGICA

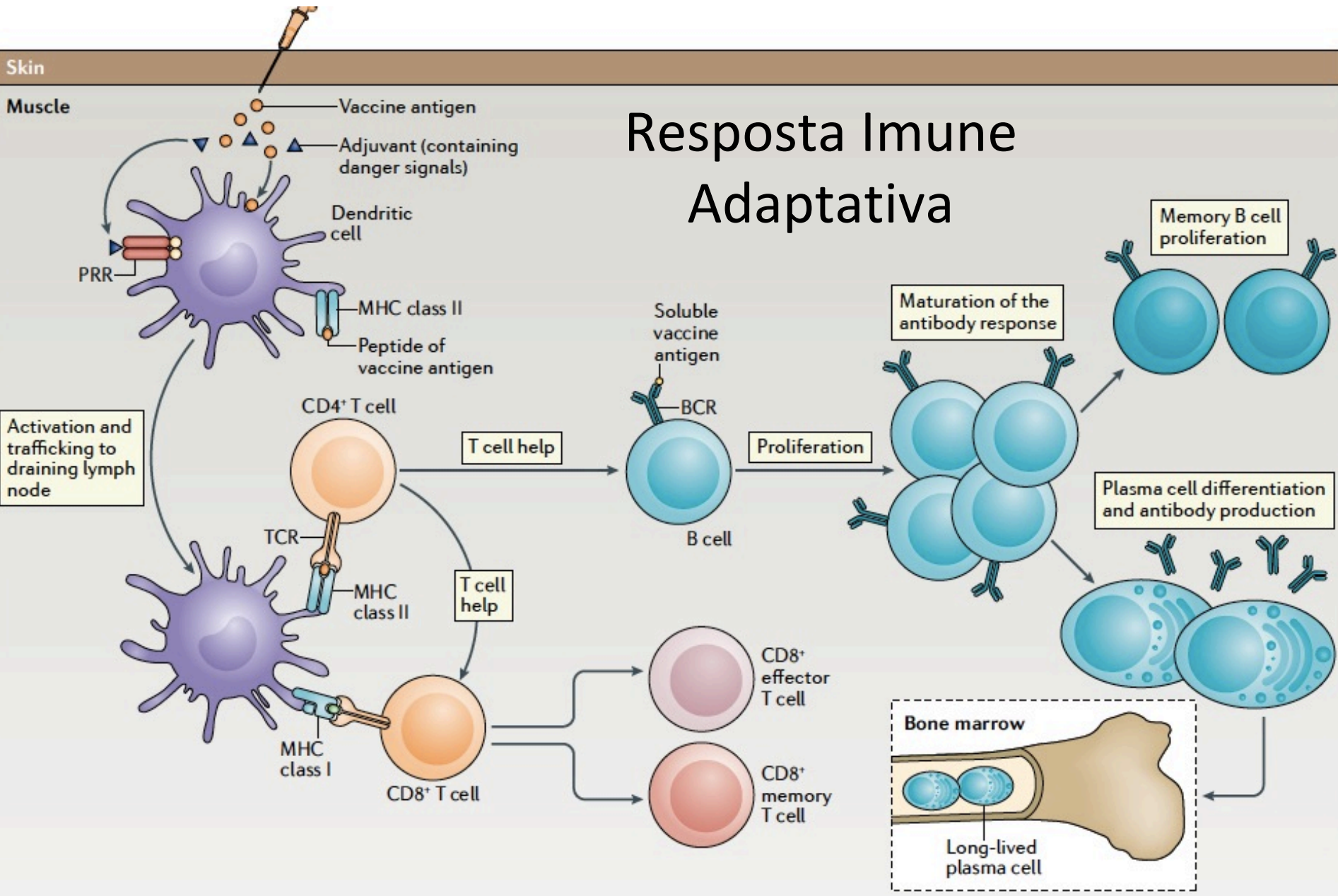


PRINCÍPIOS GERAIS DA VACINAÇÃO

Skin

Muscle

Resposta Imune Adaptativa



VACINAÇÃO=IMUNIZAÇÃO

IMUNIZAÇÃO PASSIVA

IMUNIZAÇÃO ATIVA

PROCESSOS DE IMUNIZAÇÃO PASSIVA

NATURAL



ARTIFICIAL

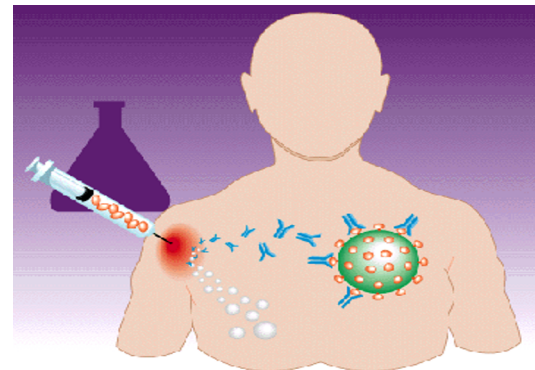


PROCESSOS DE IMUNIZAÇÃO ATIVA

NATURAL



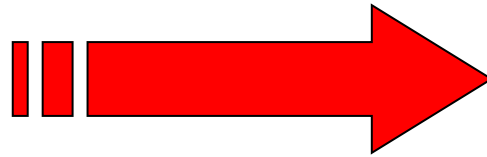
ARTIFICIAL



Fatores que influenciam a eficácia da vacina



Robert Koch



BCG

(Bacilo de Calmette e Guérin)

Variabilidade de proteção: **0-80%**

FATORES RELACIONADOS COM A VACINA:

- DIFERENTES CEPAS
- VIABILIDADE DA VACINA
- DOSE
- VIA DE ADMINISTRAÇÃO
- REFORÇO

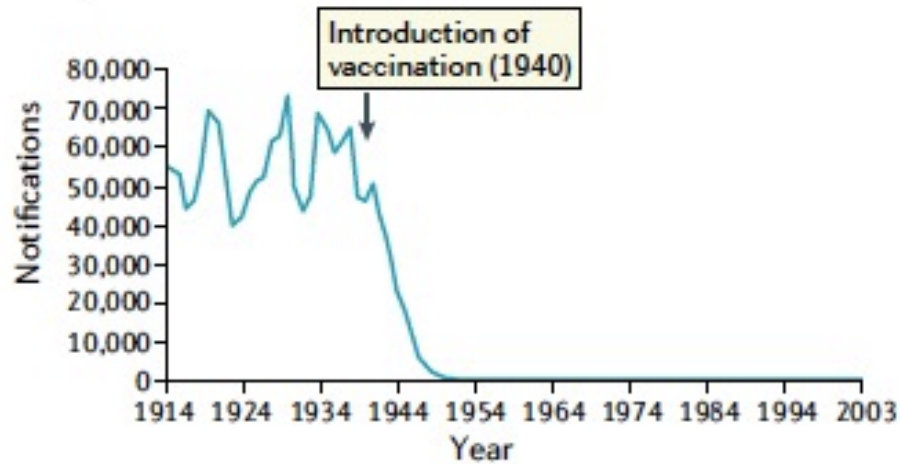
FATORES RELACIONADOS COM O HOSPEDEIRO:

- NUTRIÇÃO
- INFECÇÕES INTERCORRENTES
- FATORES GENÉTICOS
- MICOBACTÉRIAS AMBIENTAIS

Porém, VACINAS FUNCIONAM!

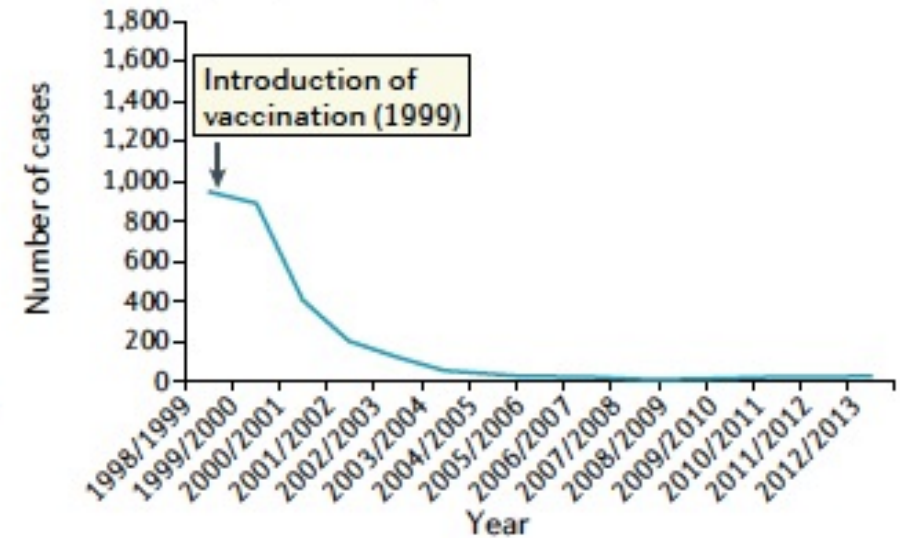
Difteria

a Diphtheria



Meningite meningocócica

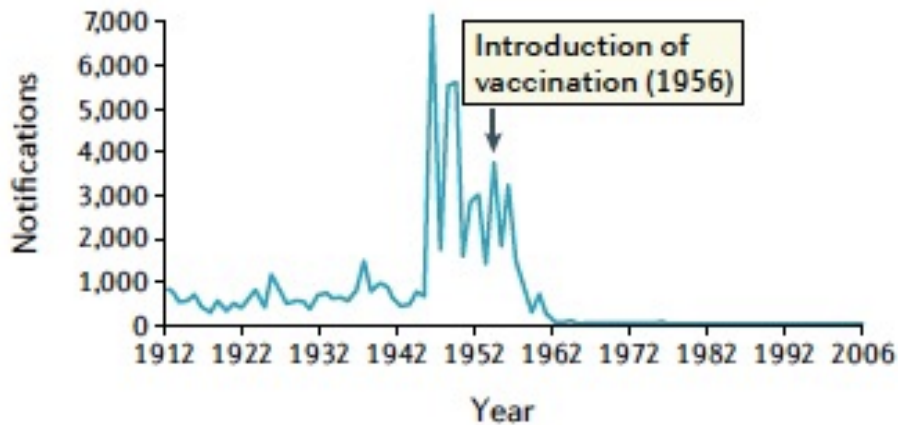
b Capsular group C meningococcus



VACINAS FUNCIONAM!

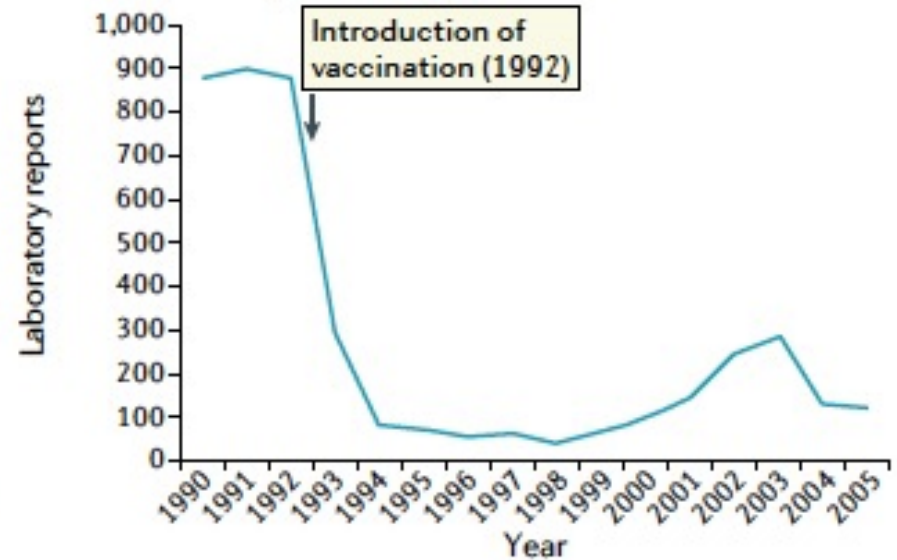
Poliomielite

c Polio



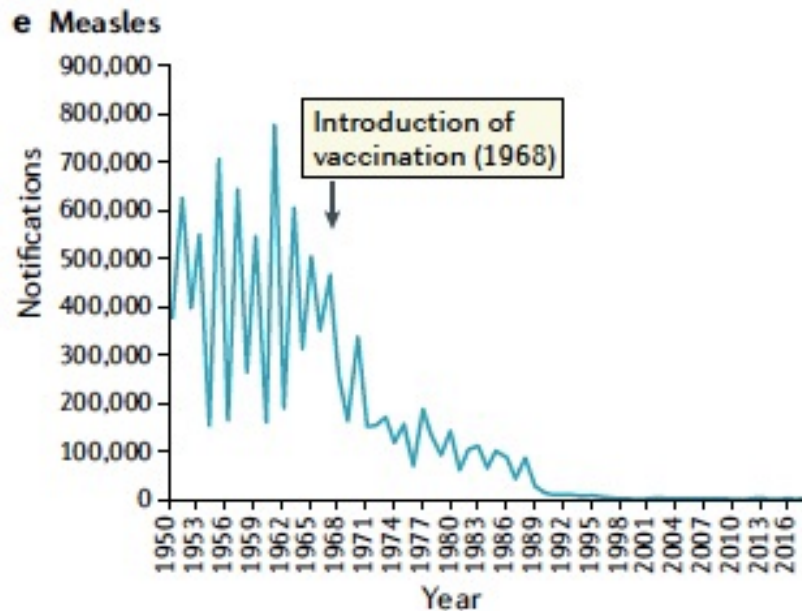
Meningite por haemophilus

d *Haemophilus influenzae* type B

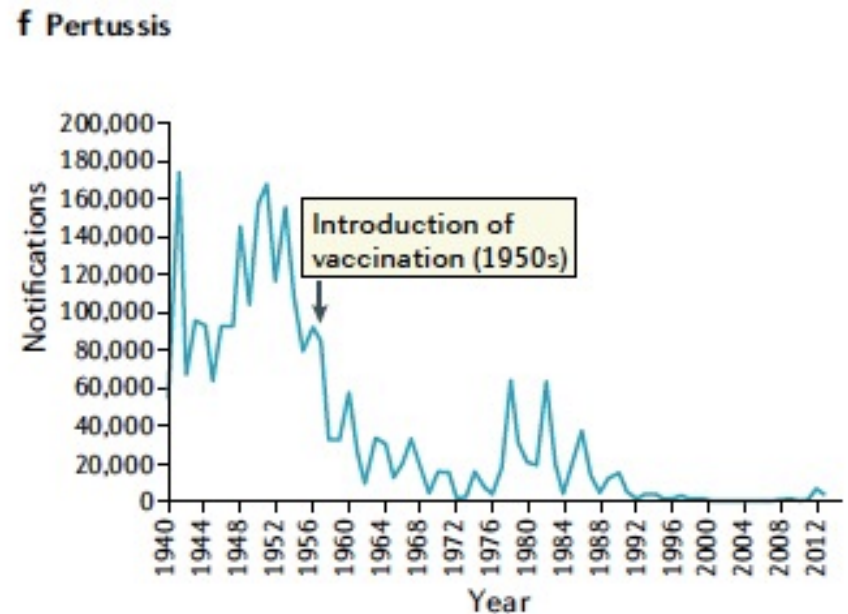


VACINAS FUNCIONAM!






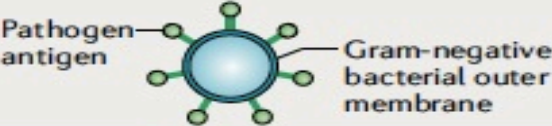
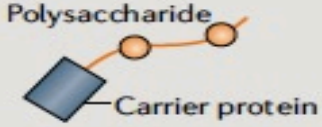
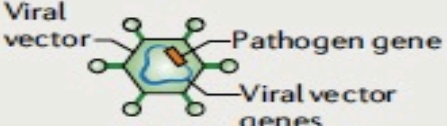
Sarampo



Coqueluche



TIPOS DE VACINAS

Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
Toxoid		Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)
Outer membrane vesicle		Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)
Protein-polysaccharide conjugate		<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (<i>H. influenzae</i> type b)
Viral vectored		Ebola	2019 (Ebola)

MICROORGANISMOS INTEIROS MORTOS/INATIVADOS

CARACTERÍSTICAS:

- ❖ AUSÊNCIA DE MULTIPLICAÇÃO
- ❖ NECESSIDADE DE REFORÇOS
- ❖ RI PREDOMINANTE: HUMORAL
- ❖ RISCOS ASSOCIADOS:
 - Inativação incompleta
 - sintomas clínicos

Riscos associados com a vacina pertussis

PROBLEM	VACCINATION	DISEASE
Seizures	1:1750	1:25–1:50
Encephalitis	1:110,000	1:1000–1:4000
Severe brain damage	1:310,000	1:2000–1:8000
Death	1:1,000,000	1:200–1:1000

INATIVAÇÃO

- Aquecimento
- Formaldeído
- Agentes alquilantes

EXEMPLOS:

Cólera (*Vibrio colera*)

Coqueluche (*Bordetella pertussis*)

Gripe

Poliomielite (Poliovírus)

CORONAVAC (SARS-COV-2)

MICROORGANISMOS INTEIROS ATENUADOS (VIVOS, NÃO VIRULENTOS)

Exemplos:

Tuberculose (BCG)

Sarampo

Caxumba

Poliomielite

Febre amarela

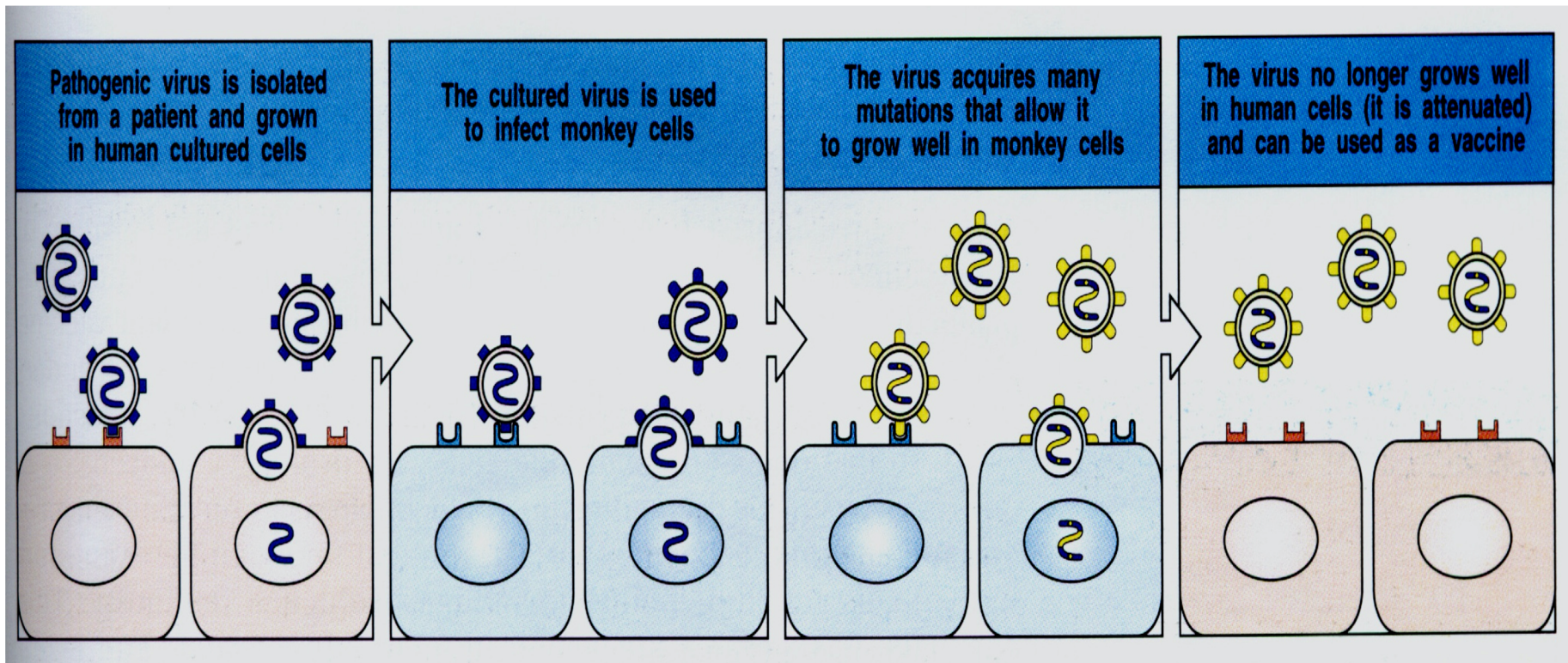
ATENUAÇÃO:

➤ Técnicas de DNA
recombinante

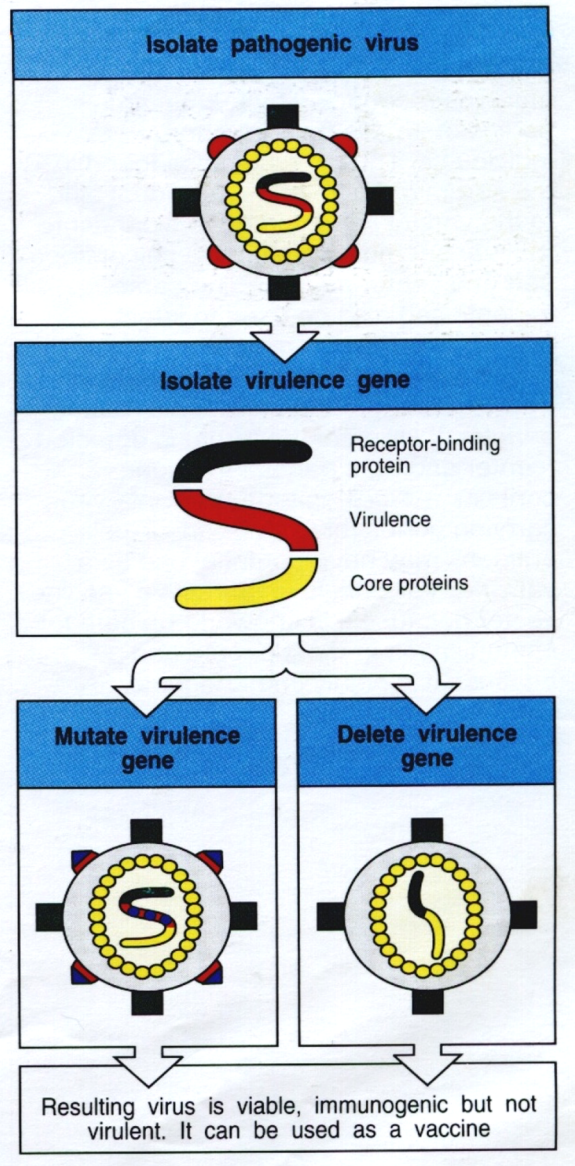
➤ Processo tradicional

ATENUAÇÃO DE MICROORGANISMOS POR PROCESSO TRADICIONAL

EM CULTURA DE CÉLULAS



ATENUAÇÃO DE MICROORGANISMOS POR TECNOLOGIA DO DNA RECOMBINANTE



CARACTERÍSTICAS:

- ❖ MULTIPLICAÇÃO TRANSITÓRIA
- ❖ MAIOR IMUNOGENICIDADE
- ❖ INDUÇÃO + EFICIENTE DE MEMÓRIA
- ❖ POUCOS REFORÇOS
- ❖ INDUÇÃO DE R.I. CELULAR
- ❖ RISCOS ASSOCIADOS:
 - Reversão
 - sintomas clínicos
 - Contaminação com vírus

VACINAS DE SUBUNIDADES

(MACROMOLÉCULAS PURIFICADAS)

Exemplos: Proteínas, Toxóides (difteria, tétano) e polissacarídeos de cápsulas bacterianas

Subunidades
conjugadas

POLISSACARÍDEOS DE
CÁPSULAS BACTERIANAS



Haemophilus influenza
Neisseria meningitidis
Streptococcus pneumoniae

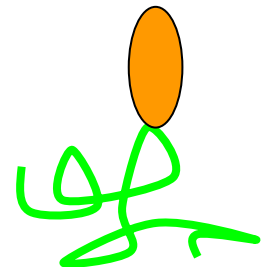
Baixa imunogenicidade
Necessidade de adjuvante
Atividade anti-fagocítica

VACINAS
CONJUGADAS

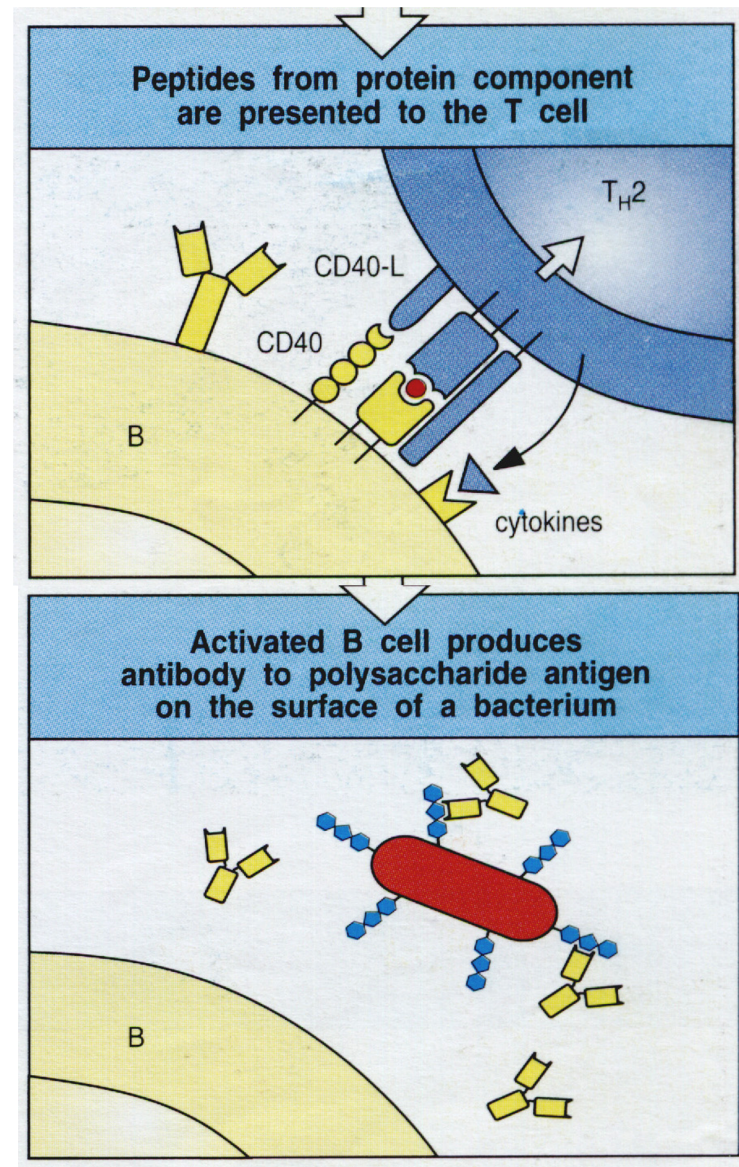
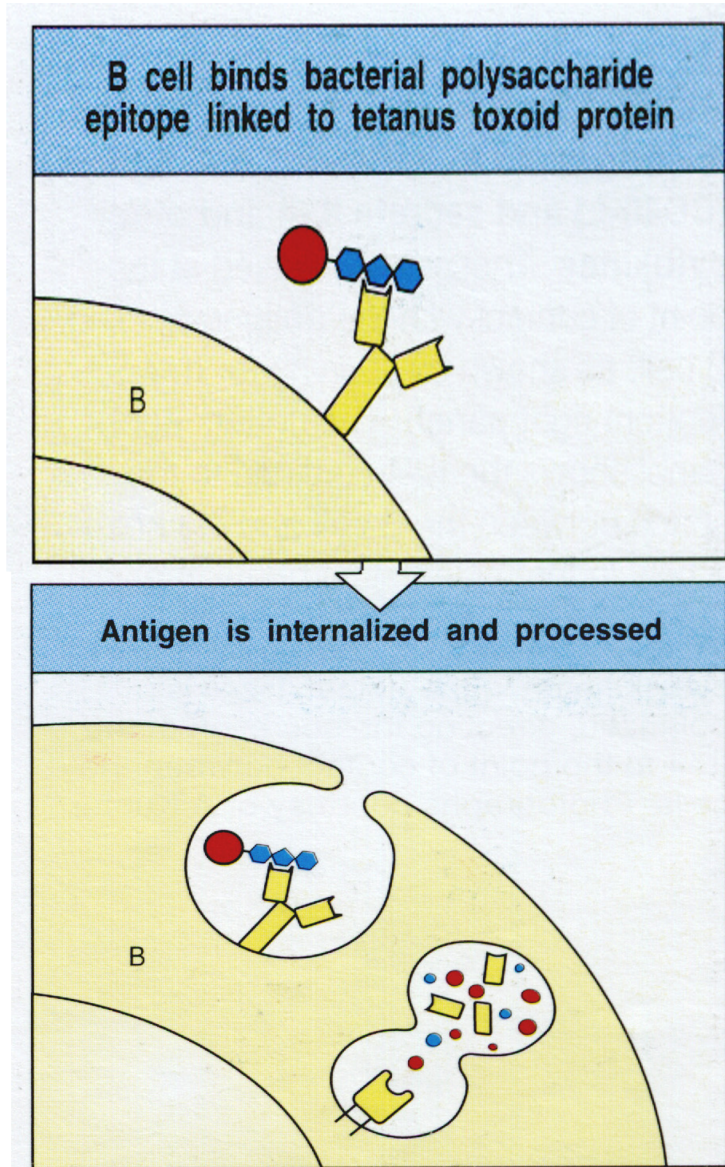
Polissacarídeo 

+

Carreador
protéico



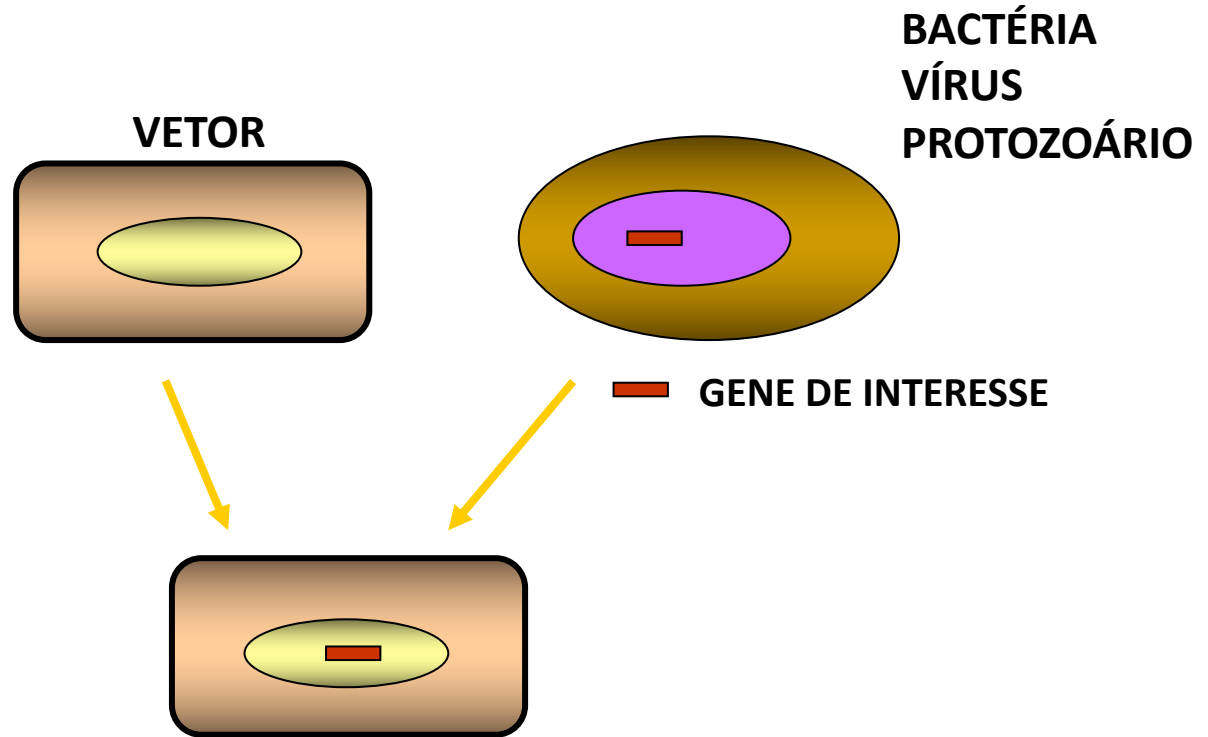
COOPERAÇÃO CELULAR NAS VACINAS CONJUGADAS



VACINAS VETORIZADAS (VACINAS RECOMBINANTES)

VETORES MAIS UTILIZADOS:

Vírus da vaccinia
Vírus da cólera aviária
BCG
Poliovírus
Adenovírus
Salmonela

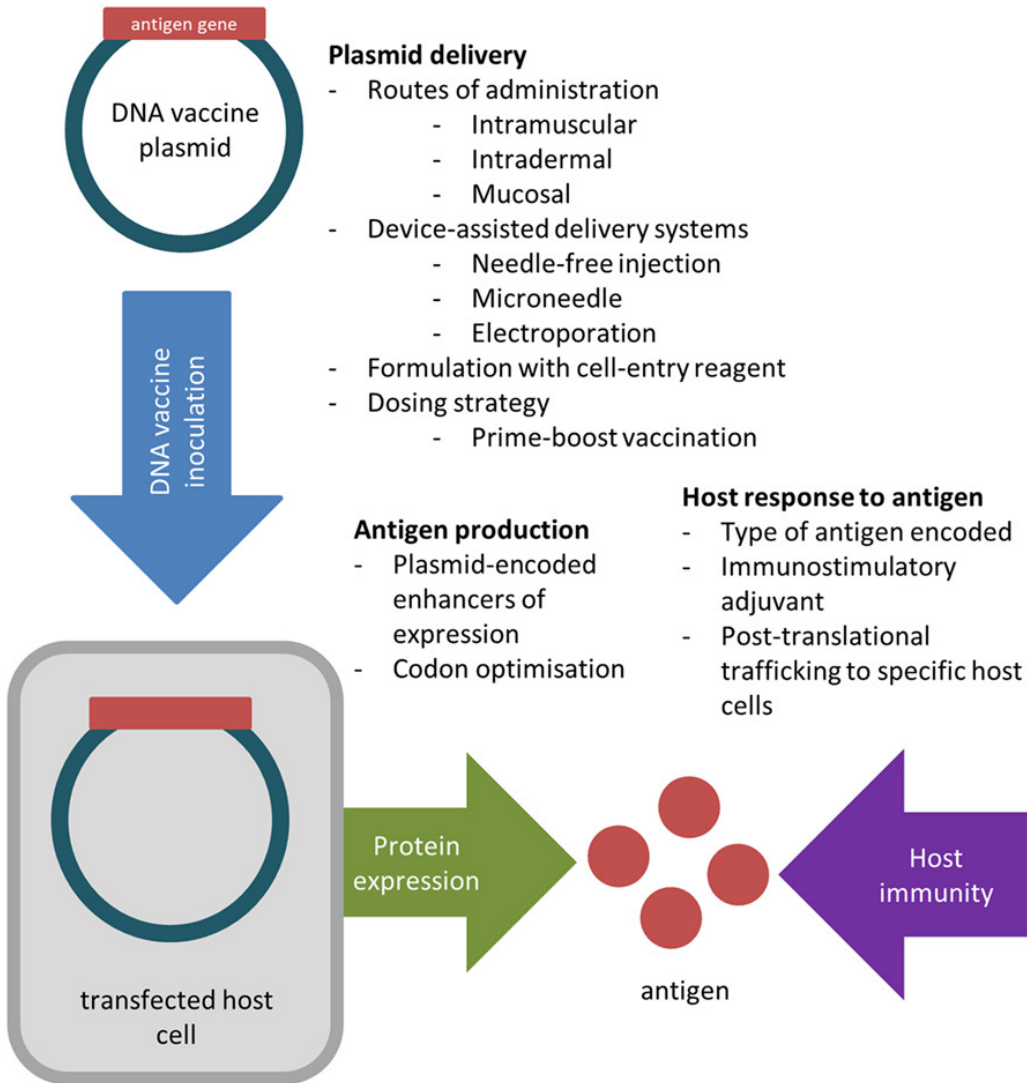


Exemplos:

J&J COVID-19: replication-incompetent adenovirus type 26 expressing the SARS-CoV-2 spike protein

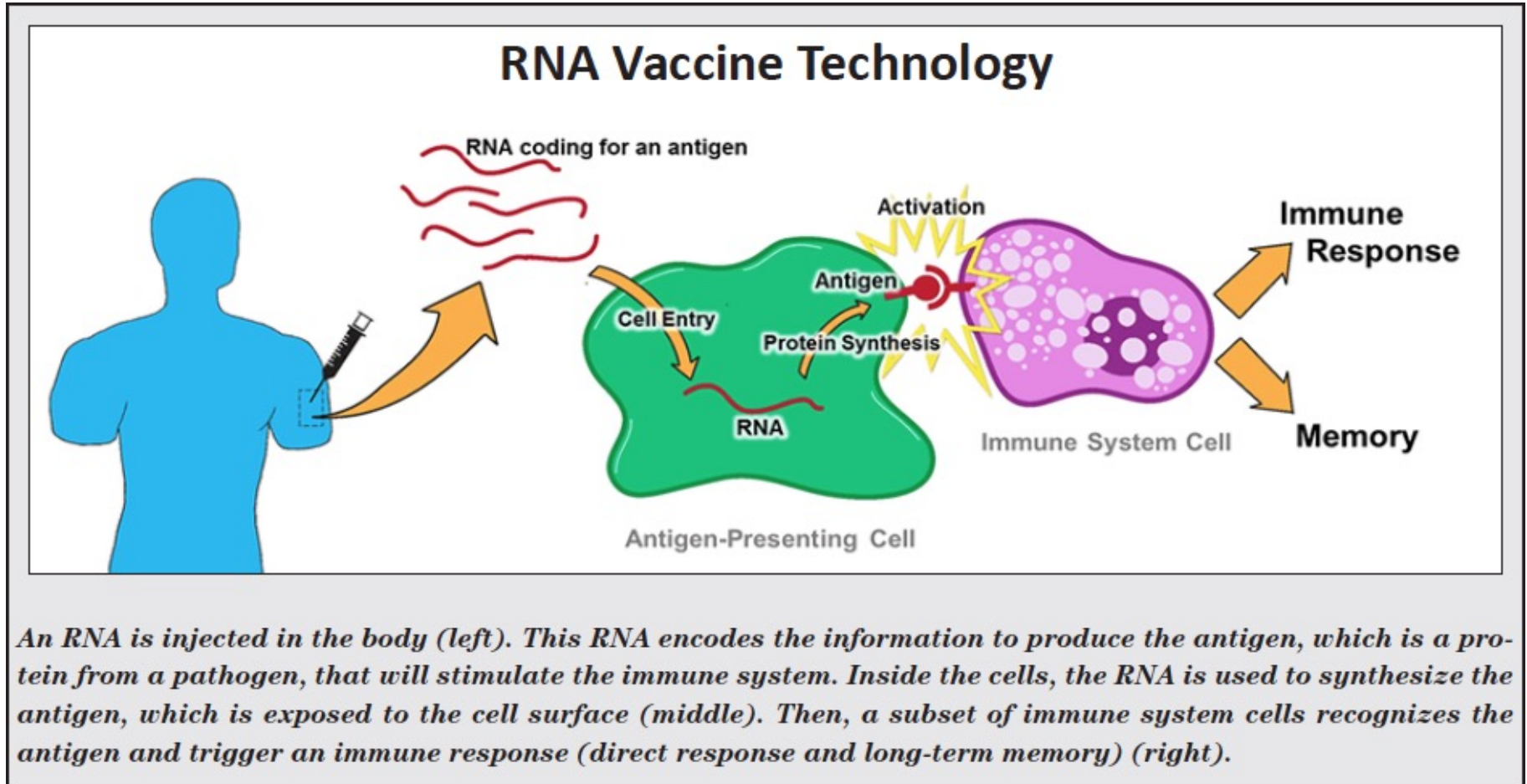
Oxford/AstraZeneca COVID-19: replication-incompetent AdCh expressing the SARS-CoV-2 spike protein

Vacinas de DNA



- Induzem LT CD8, LT CD4 e anticorpos
- Possibilidade de manipulação dos plasmídios (p. ex. adição de epítomos heterólogos)
- Não necessita de adjuvante
- Baixo custo da produção em larga escala
- Alta estabilidade

Vacinas de RNA



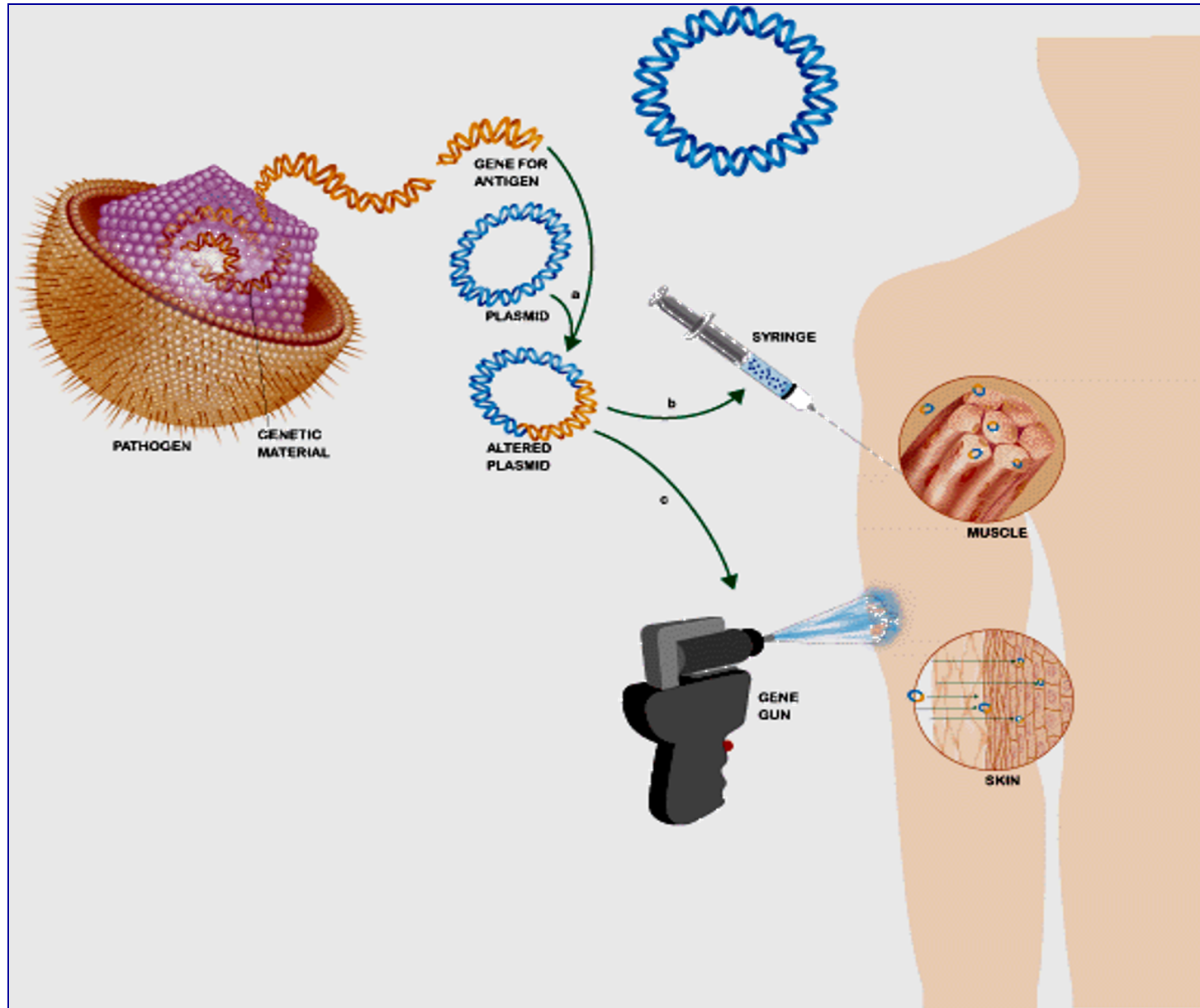
Developing The COVID-19 Vaccine With the Nucleic Acid Approach

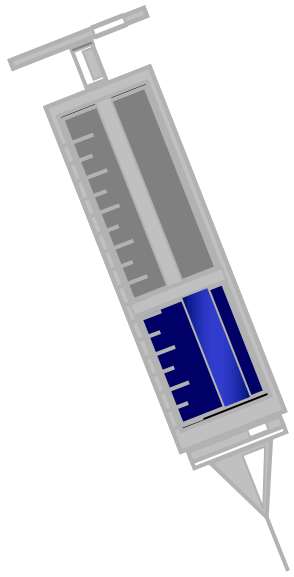
Source: Harvard University

Exemplos:

Pfizer/BioNTech and Moderna COVID-19: nucleoside-modified messenger RNA (modRNA) encoding the viral spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2

Vias de Imunização





Adjuvante

Adjuvare



ajudar

Ajuda a aumentar a EFICÁCIA de uma vacina

MECANISMOS DE AÇÃO DOS ADJUVANTES

IMUNOMODULAÇÃO ⇒ capacidade de modificar o padrão de citocinas;

APRESENTAÇÃO ⇒ capacidade do adjuvante em preservar a integridade conformacional do antígeno e de apresentá-lo a células imunes efetoras apropriadas;

INDUÇÃO DE CTL ⇒ Facilitar a incorporação ou persistência do peptídeo apropriado em MHC CLASSE I. Fusão com membrana externa ou endocitose/pinocitose seguida de escape do endossoma (fusão ou ruptura). Ligação direta do peptídeo no MHC CLASSE I externamente expostos;

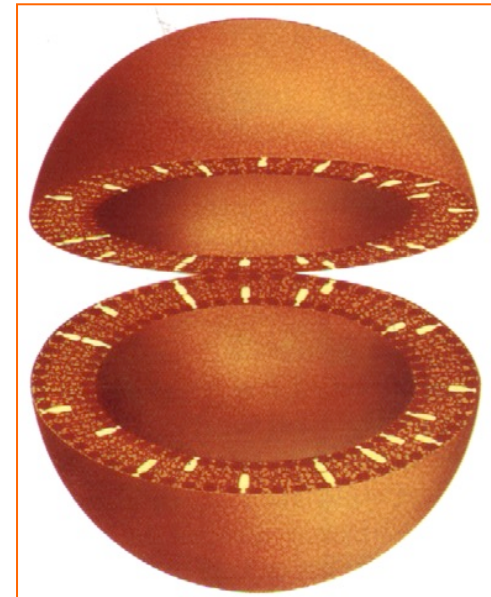
VETORIZAÇÃO ⇒ Capacidade de liberar o imunógeno para células imunes efetoras, geralmente via APC;

FORMAÇÃO DE DEPÓSITO ⇒ depósitos de curta e longa duração sendo este último capaz de promover a liberação contínua ou pulsátil do antígeno.

LIPOSSOMAS

ESTRUTURA E CARACTERÍSTICAS

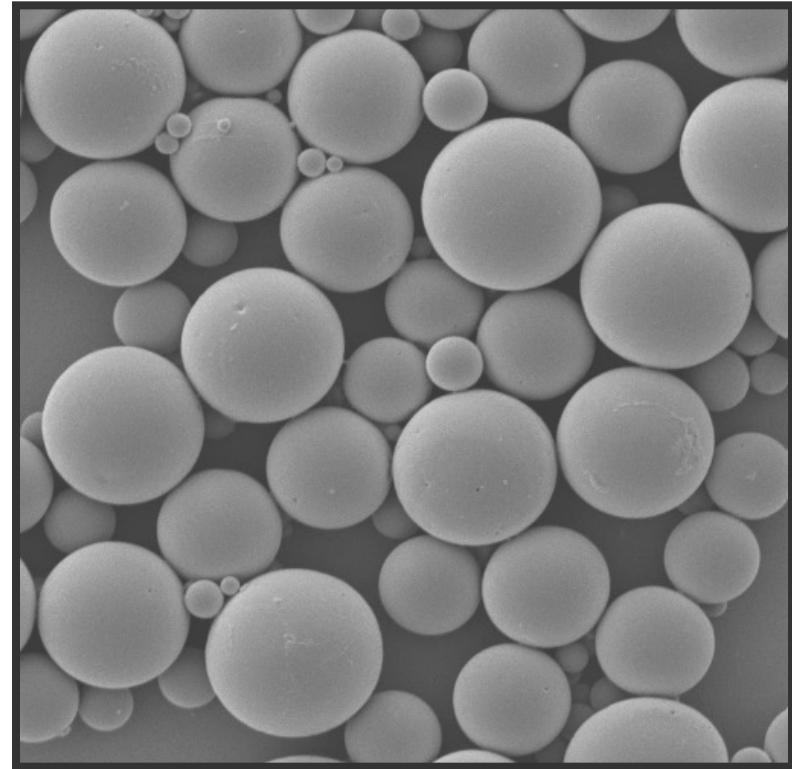
- ✓ Induzem resposta humoral e celular
- ✓ DTH, proliferação linfócitos obtidos de linfonodos, resposta citotóxica
- ✓ Induz formação de depósito
- ✓ Liberação controlada e local de antígenos e drogas
- ✓ Liberados para uso clínico na Europa e EUA



MICROESFERAS

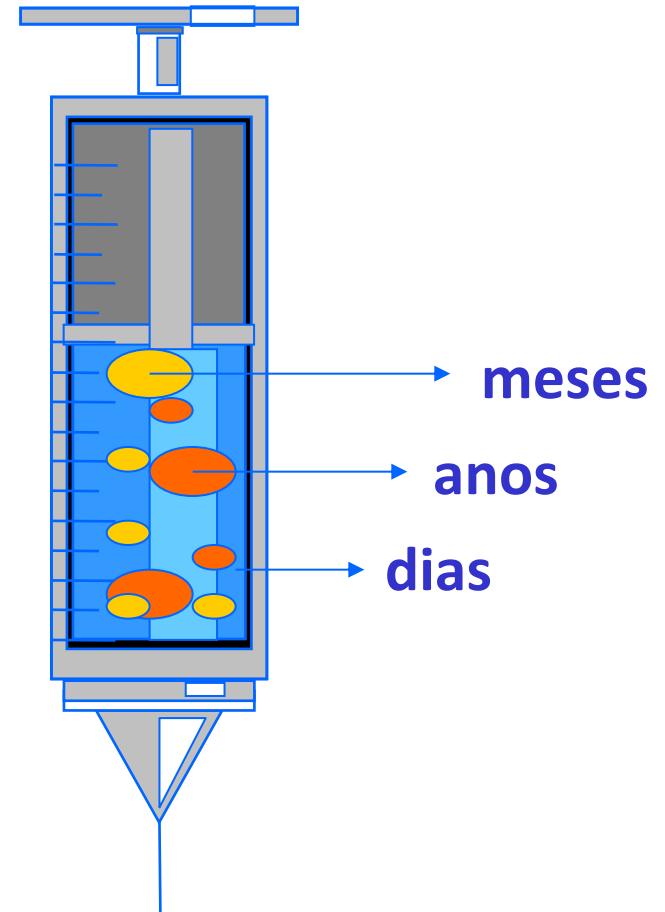
ESTRUTURA E CARACTERÍSTICAS

- ✓ Liberação direcionada do antígeno:
partículas $\leq 10 \mu\text{m}$ interagem
com células fagocitárias.
- ✓ Formação de depósito no local
da injeção
- ✓ PLGA biocompatíveis
- ✓ Proteção do antígeno nas diferentes
vias de administração



MICROESFERAS

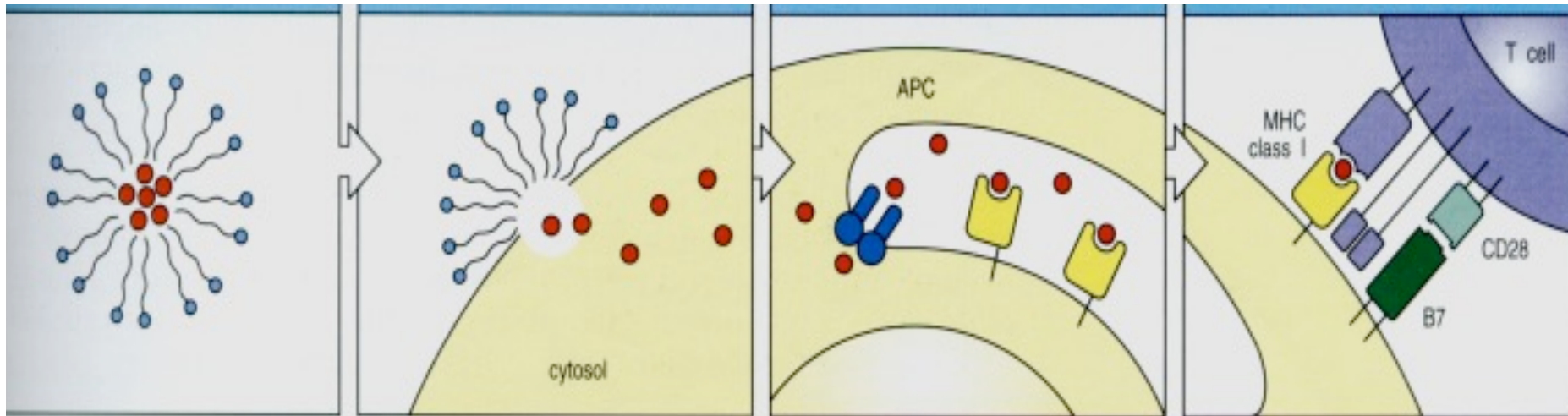
Vacina de dose única –
combinação de partículas de diferentes
características, como tamanho,
porosidade e composição do polímero



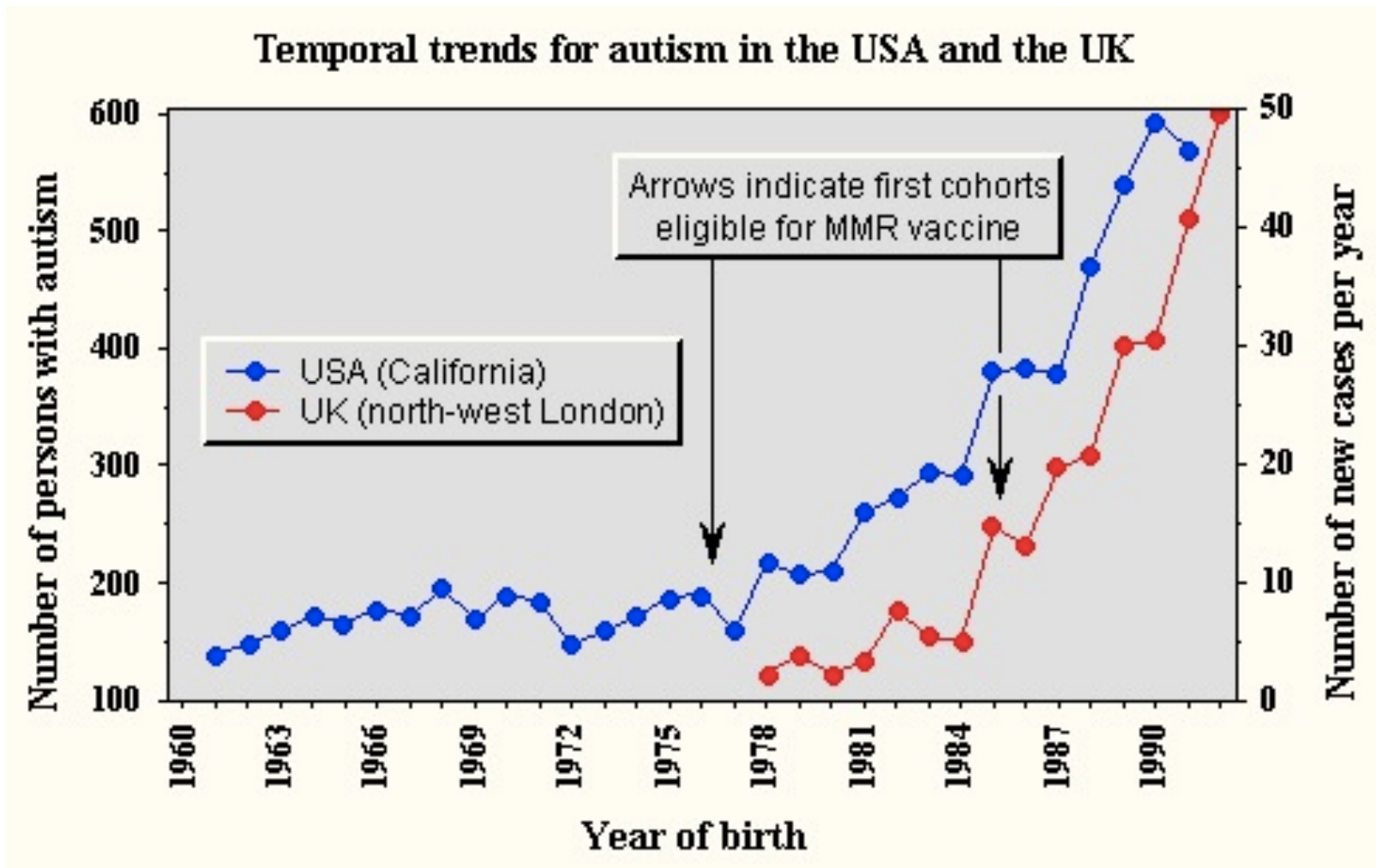
COMPLEXOS IMUNOESTIMULATÓRIOS (ISCOMs)

PRINCÍPIO:

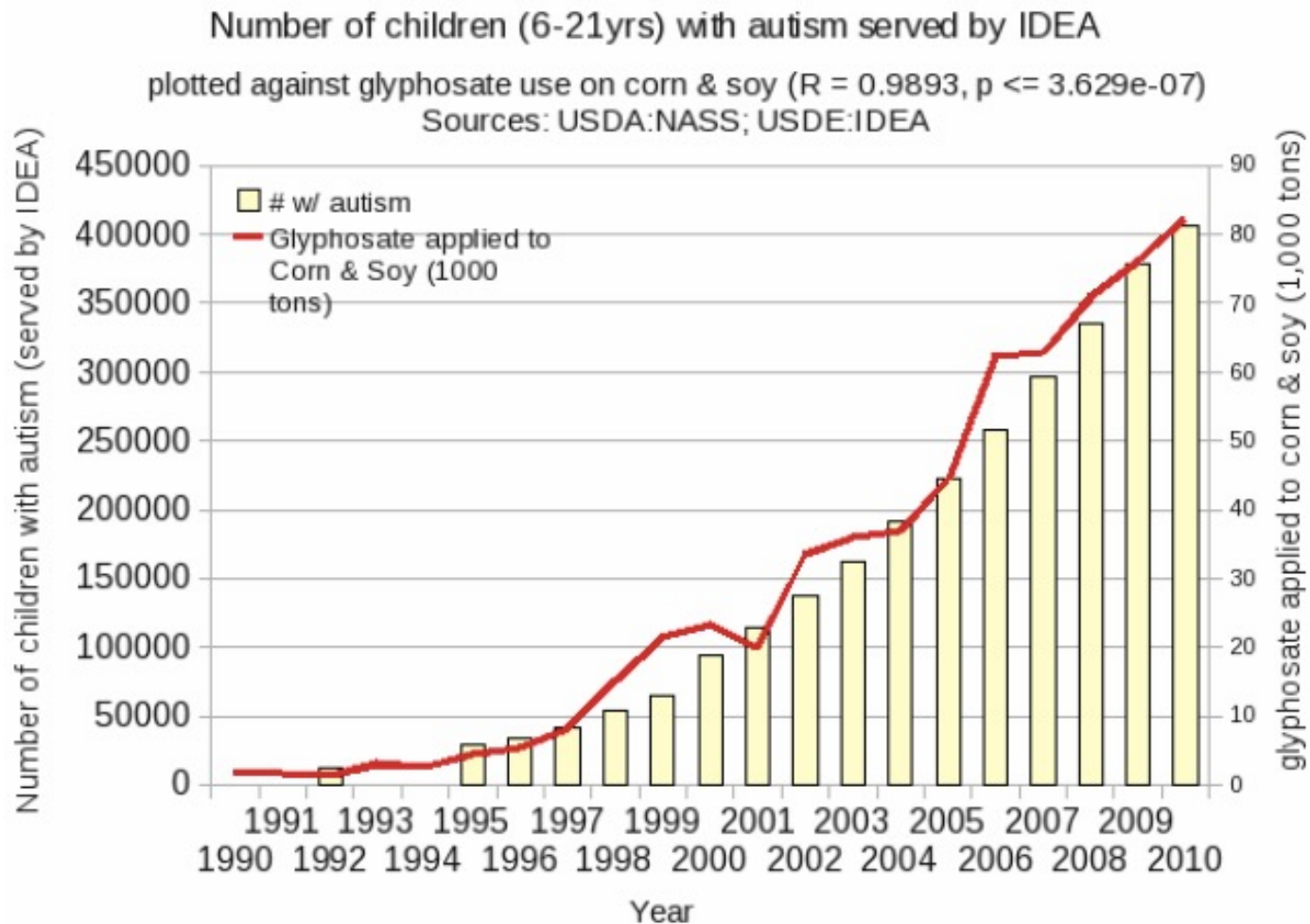
Liberação do peptídeo na via de processamento de classe I



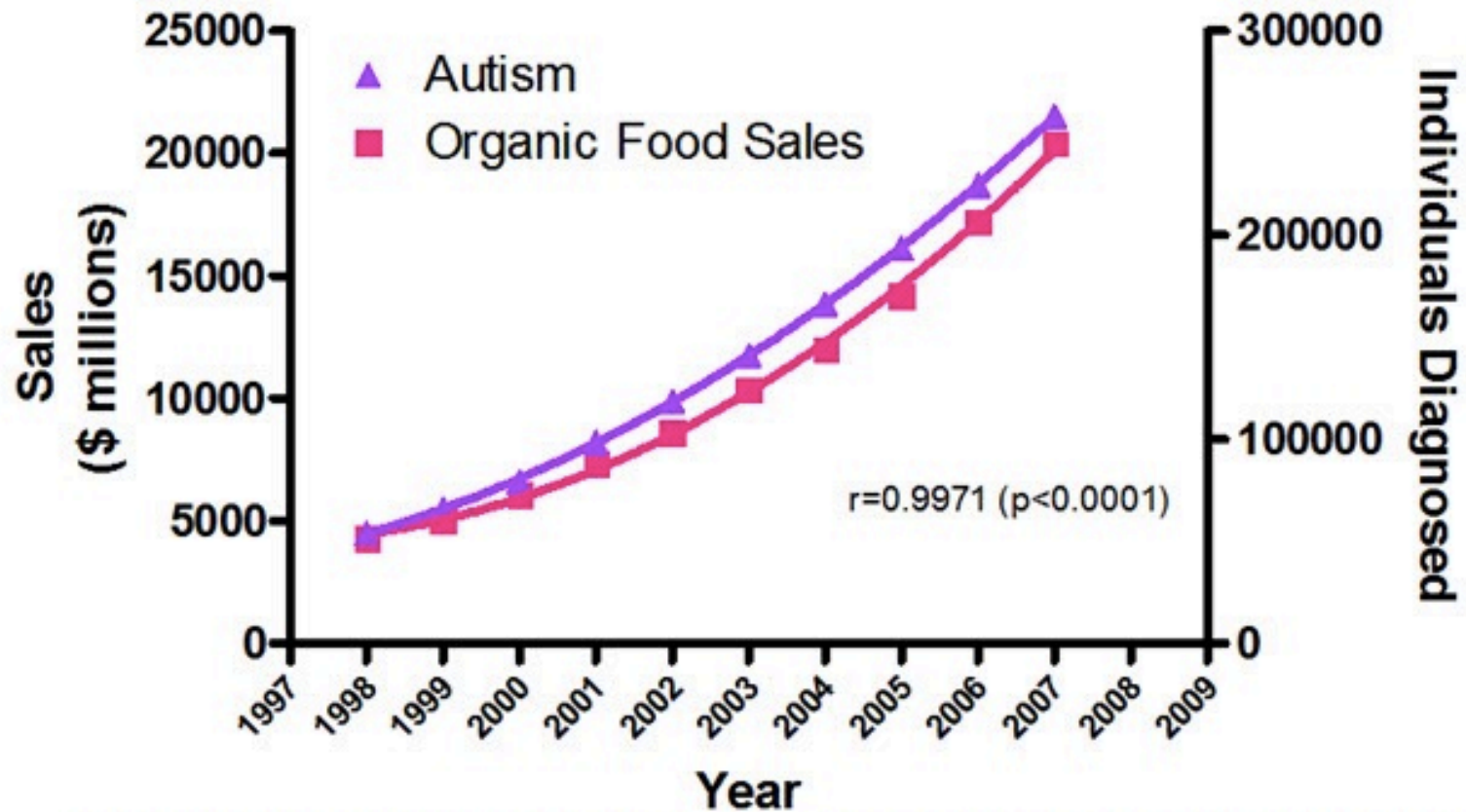
Vacinas causam Autismo?????



Glifosfato causa Autismo!



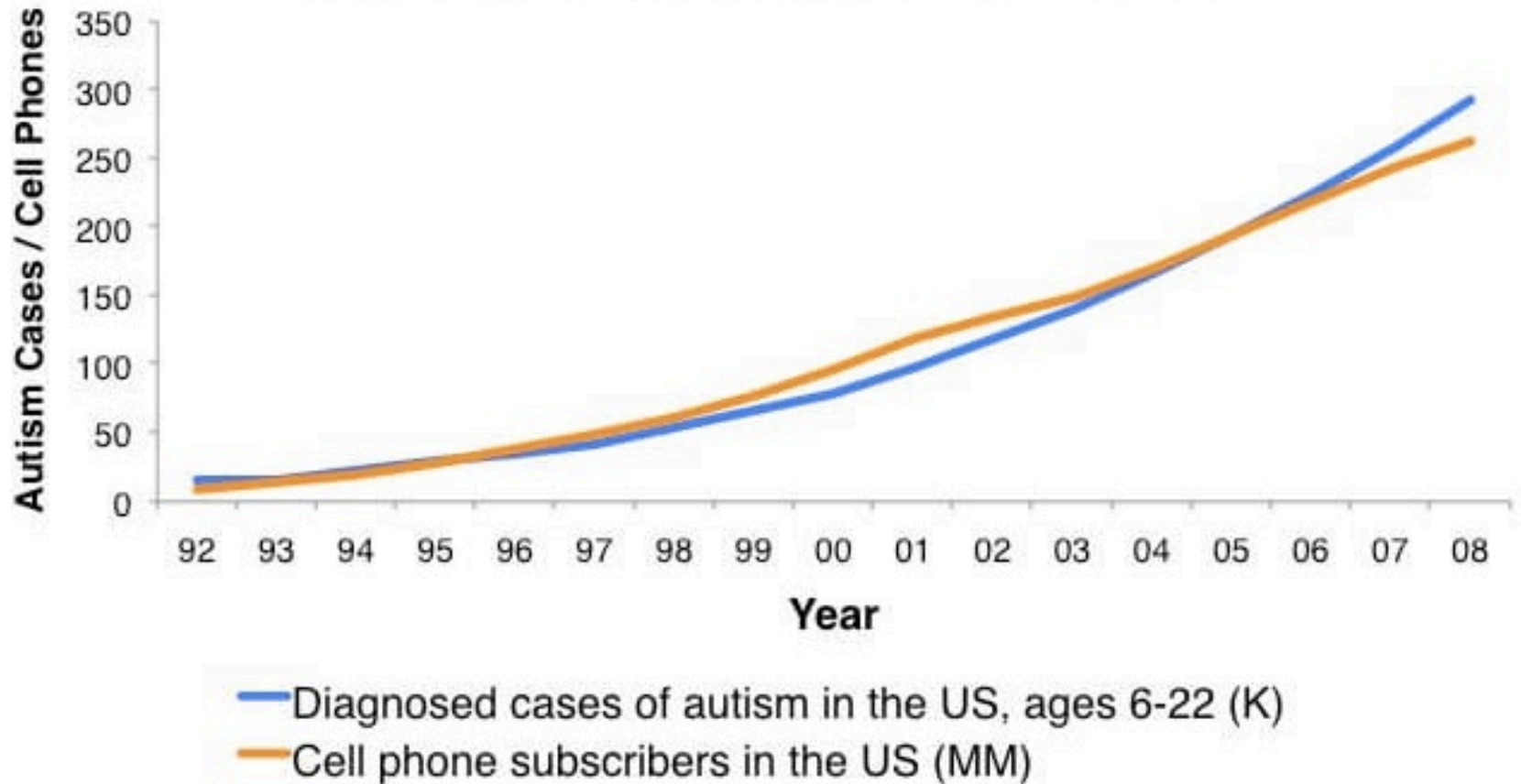
Alimentos orgânicos causam Autismo!



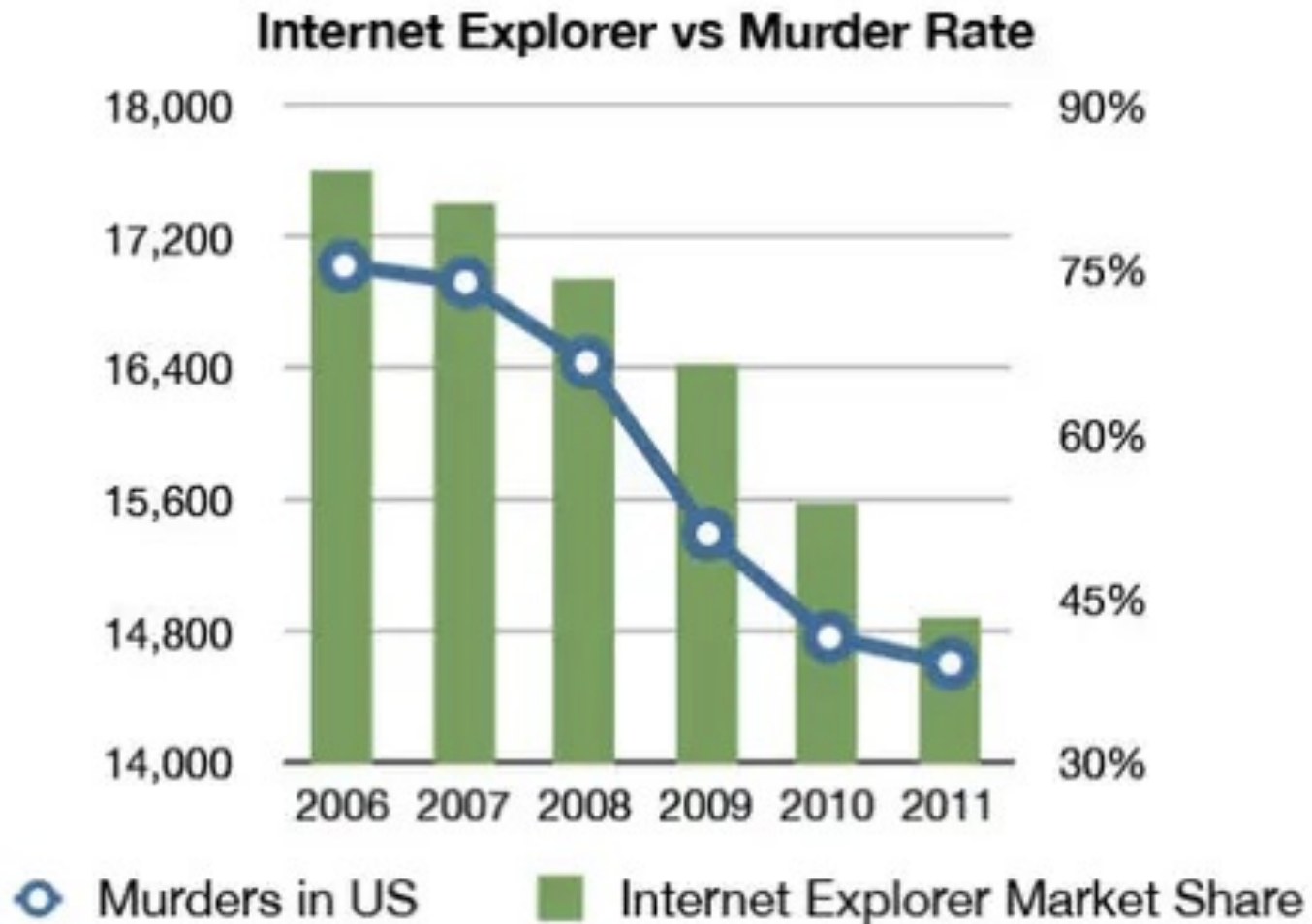
Sources: Organic Trade Association, 2011 Organic Industry Survey; U.S. Department of Education, Office of Special Education Programs, Data Analysis System (DANS), OMB# 1820-0043: "Children with Disabilities Receiving Special Education Under Part B of the Individuals with Disabilities Education Act"

Uso de telefono celular causa Autismo!

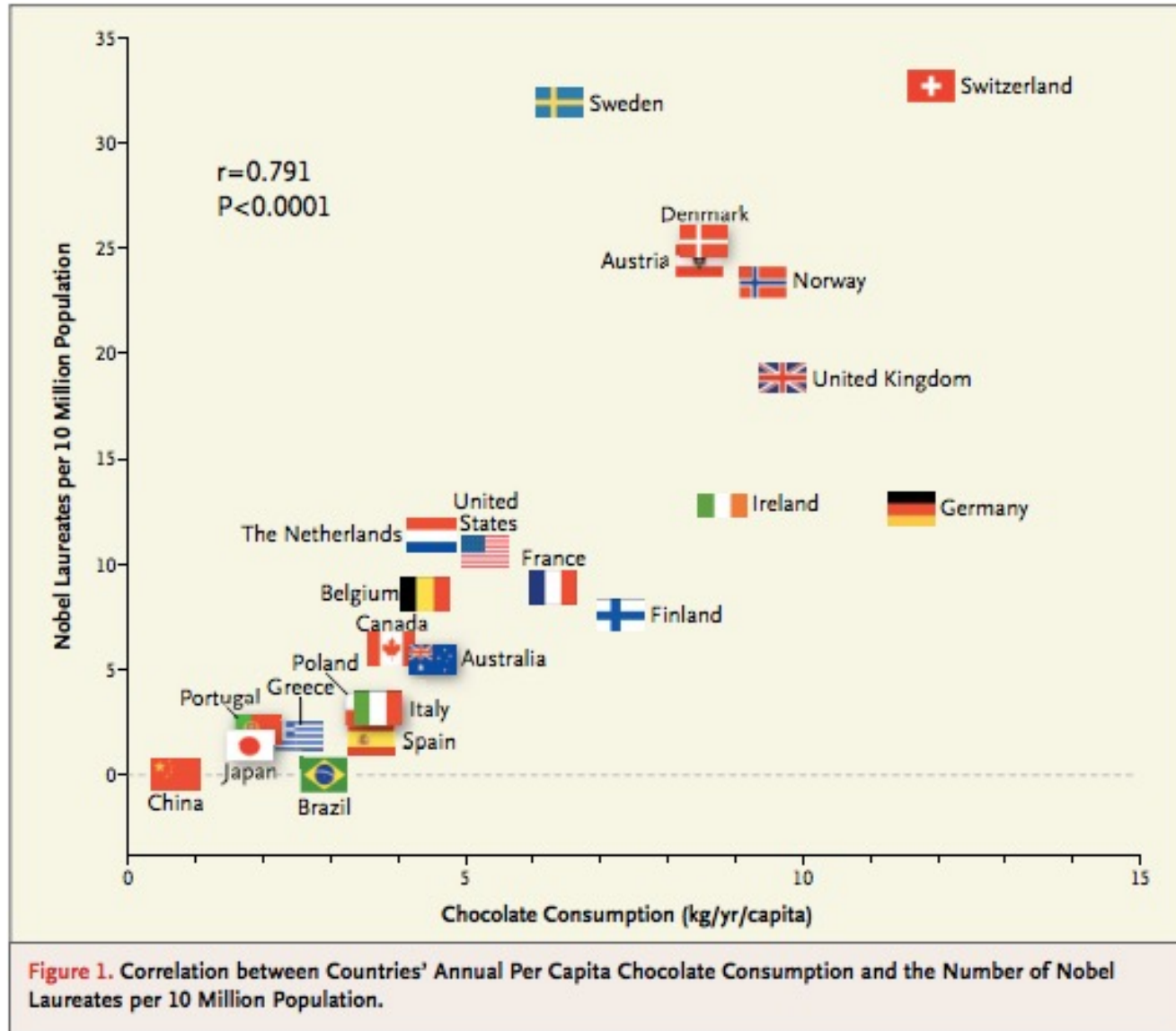
Trends in Autism and Cell Phones

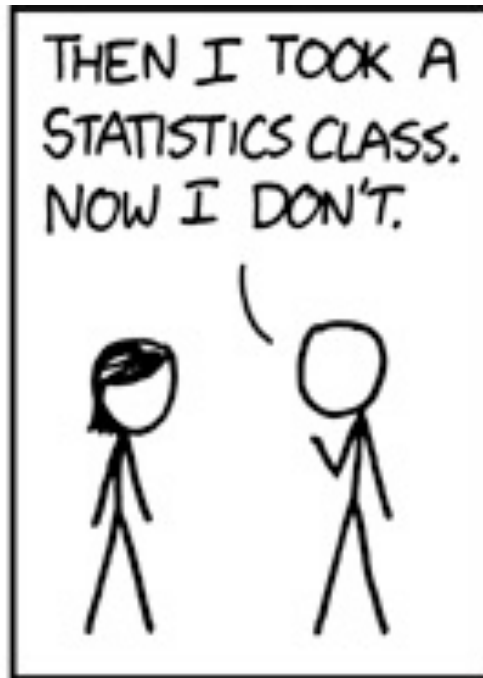
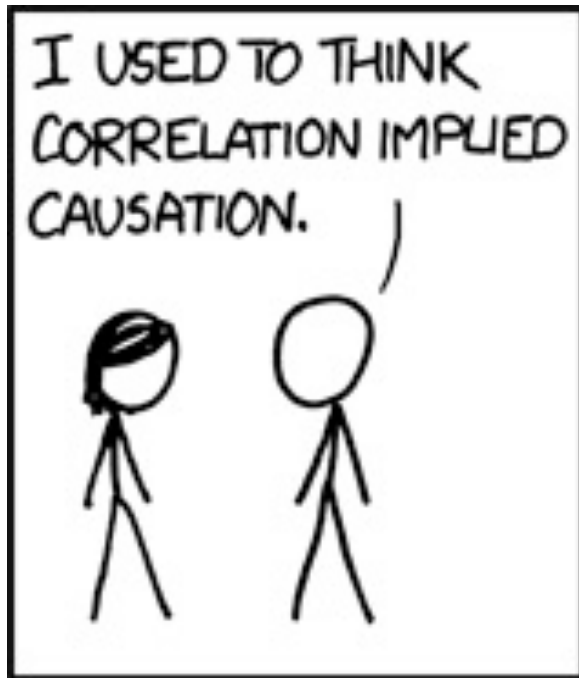


Correlações espúrias



Correlações espúrias





<http://imgs.xkcd.com/comics/correlation.png>