

# Desenvolvimento de Vacinas:

## Passado, presente e futuro.

### Grupo 2:

Daniela Lara Silva Lopes

Estefani Maria Treviso

Geovana H. Passos

Isadora de Jesus da Silva

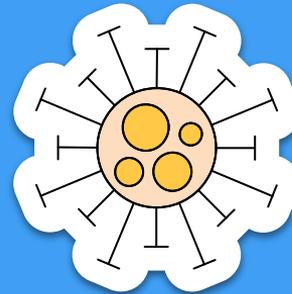
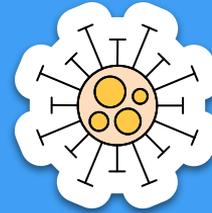
Kalynka Ribeiro Cordeiro

Kamila T. T. Deleprani

Karina de Castro Pereira

Victoria Perini Pederiva

D'Amico C, Fontana F, Cheng R, Santos HA. Development of vaccine formulations: past, present, and future. Drug Deliv Transl Res. 2021 Apr;11(2):353-372. doi: 10.1007/s13346-021-00924-7. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33598818; PMCID: PMC7889058.



# Histórico



## Passado

---

Formulações  
convencionais



## Presente

---

Uso de  
nanopartículas

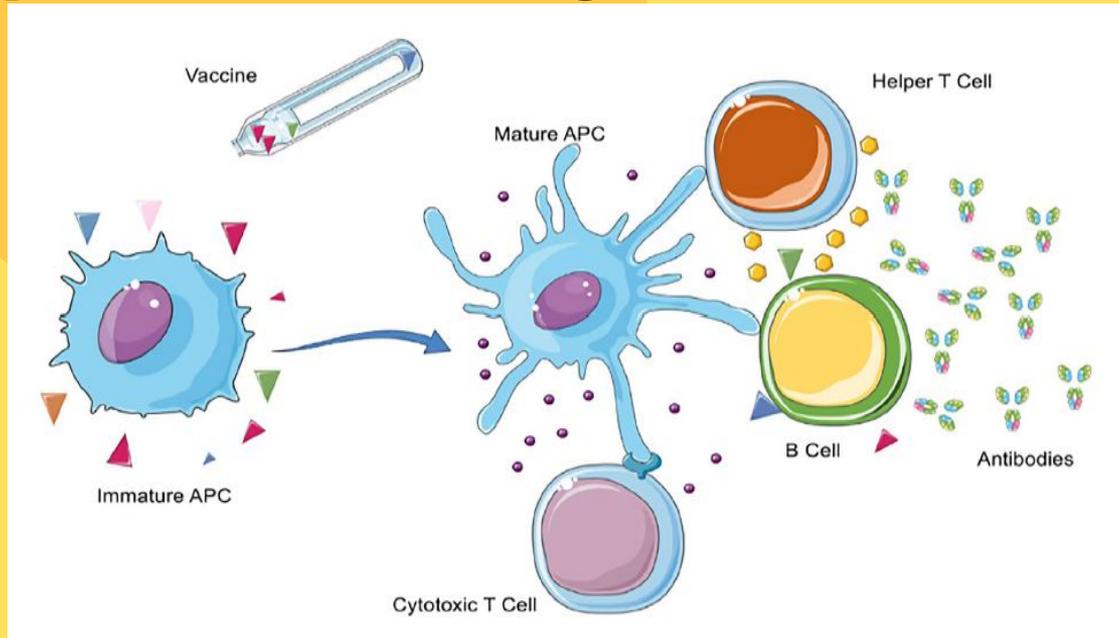


## Futuro

---

Uso de  
Microagulhas

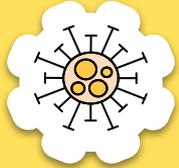
# Resposta imunológica na vacinação



O processo de **imunização** ocorre em três passos:

1. Captação de antígenos e adjuvantes de células apresentadoras de antígenos (APCs);
2. Processamento e maturação das APCs;
3. APCs transmitem sinal para células B e T específicas de antígeno, permitindo a produção de anticorpos e células T citotóxicas.

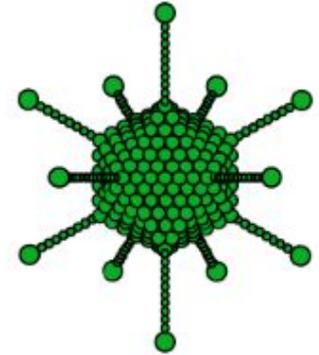
# Tipos de vacina



- Patógenos vivos e atenuados
- Patógenos mortos ou inativados
- Toxóides
- À base de carboidratos
- Conjugadas
- Recombinantes
- Subunidade
- À base de ácidos nucleicos

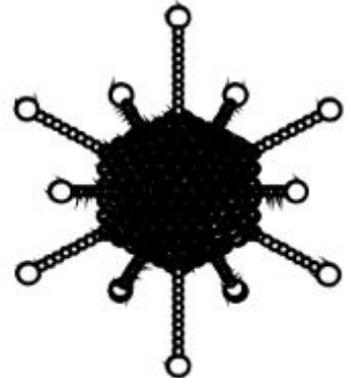
## Patógenos vivos e atenuados

- ❑ Feitas a partir de um vírus próximo não patogênico, linhagem menos severas ou propagação do vírus até perder patogenicidade
- ❑ Não precisa de adjuvantes
- ❑ ↓ custo e muito imunogênico (proteção duradoura)
- ❑ Problemas de segurança → reversão da virulência e sensível a temperatura de armazenamento
- ❑ Ex: Coronavac, febre amarela, sarampo, varíola



## Patógenos mortos ou inativados

- ❑ Inativação do patógeno por meio de calor, radiação ou compostos químicos → sem reversão da virulência
- ❑ Vírus não consegue se replicar mais, mas os antígenos estão preservados na vacina
- ❑ Precisa de adjuvantes e há uma variedade da resposta imune (↓ eficácia)



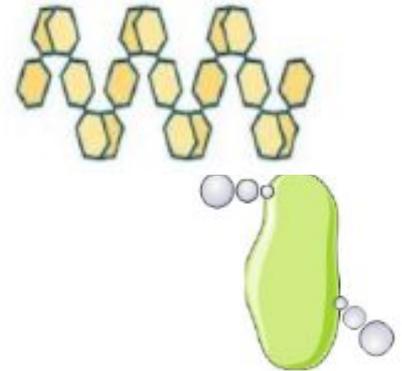
# Toxóides

- ❑ A partir de toxina de bactérias que depois são inativadas
- ❑ Estável e segura
- ❑ ↓ imunogenicidade - precisa de adjuvantes e reforço de dose
- ❑ Ex: tétano e difteria



# À base de carboidratos/Conjugadas

- ❑ Utilizam porção pequena do microorganismo → cápsula polissacarídica de bactérias
- ❑ Produzidas sinteticamente
- ❑ Conjugadas com uma proteína carreadora para aumentar imunogenicidade
- ❑ Estável



# Vírus recombinante

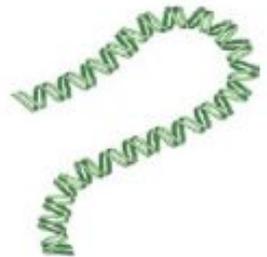
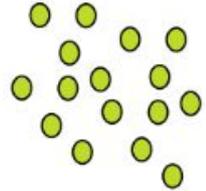
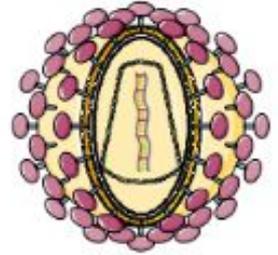
- ❑ Inserir a sequência que codifica o antígeno desejado em outro vetor (transgene), normalmente adenovírus
- ❑ Boa imunogenicidade, mas pode diminuir caso tenha mutações

## Subunidades

- ❑ Usa fragmentos do patógeno
- ❑ Produzida por tecnologias recombinantes
- ❑ Segura
- ❑ Baixa eficácia - precisa de adjuvantes

## À base de ácidos nucleicos

- ❑ Estáveis, rápidas de produzir e seguras
- ❑ Utiliza o código genético do patógeno
- ❑ Pode precisar de reforço de dose
- ❑ Ex: Pfizer e Moderna para coronavírus



# Passado

As vacinas convencionais contribuíram para a erradicação de variados tipos de doenças infecciosas: varíola, tétano, caxumba, sarampo.

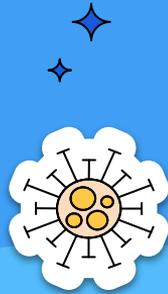
As formulações destas vacinas são efetivas principalmente contra patógenos que não apresentam **variação antigênica**.

## **Variação antigênica**



Capacidade que os agentes patogênicos (bactéria, vírus) têm de alterar os seus antígenos após a infecção tornando as vacinas ineficazes.

Esta limitação somada a necessidade de armazenamento específico, que dificulta a distribuição e o estoque mundial, demonstram a necessidade de vacinas melhores e mais seguras.



# Presente

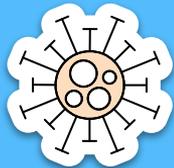
**Nanotecnologia** no desenvolvimento de vacinas conhecidas como nanovacinas.

Neste tipo de vacina o antígeno é protegido em nanomateriais e, portanto, possui menor exposição à circulação sistêmica gerando um aumento da imunogenicidade.

## Imunogenicidade

Capacidade de uma substância estranha, como um antígeno, de provocar uma resposta imune no corpo.

Resposta imunogênica - importante para vacinas "subunit";



Fatores que influenciam na **ação** das nanovacinas:

- ❑ **Diâmetro:** partículas maiores ou menores;
- ❑ **Formato:** esferas, cubos, discos, estrelas;
- ❑ **Revestimento de superfície:** hidrofílico, hidrofóbico, imunogênico;

### **Propriedades** das nanovacinas

- ❑ Co-entrega de antígeno e adjuvante no mesmo transportador;
- ❑ Liberação controlada de adjuvante;
- ❑ Capacidade de direcionamento ativada;
- ❑ Direcionamento passivo para os gânglios linfáticos;
- ❑ Nanopartículas com diâmetro de 20-50nm.

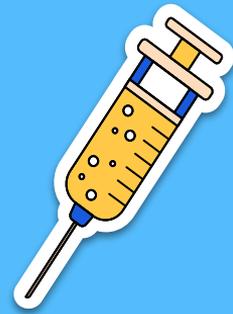
### **Aplicações**

- ❑ Immunoterapia contra câncer e doenças infecciosas.



# Futuro

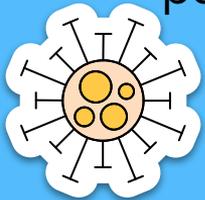
## Panorama



Vacinas podem ocasionar efeitos fora do alvo e sua imunogenicidade pode diferir com fatores demográficos, como idade e sexo;

Pesquisas estão sendo realizadas para busca de biomateriais com propriedades melhoradas; novas estruturas físicas e químicas para aprimorar a segurança, tráfego celular e resposta imunológica geral;

A maioria das vacinas atuais são pouco imunogênicas, tem apenas proteção intermitente ou dão chances de recuperação da patogenicidade.



# Contribuições e demandas provenientes da pandemia de Covid-19:

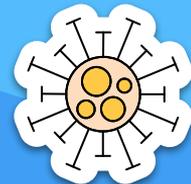


As agências reguladoras avançaram na rapidez de obtenção de dados sobre segurança e confiabilidade das vacinas;

Maior investimento em melhores estratégias para distribuição de vacinas;

Maior importância para cobertura de vacinação com intuito de ter uma boa imunização populacional;

Estratégia de comunicação rigorosa para incentivar a aceitação da vacina.



# Microagulhamento

Não causa dor e, portanto, diminui o medo de agulha e melhora a adesão à vacinação. Além de reduzir a experiência necessária para a administração, pois são pressionados na pele.

A possibilidade de administração por pessoal menos treinado aumentaria o acesso às vacinas, especialmente nos países em desenvolvimento.

Fornece resposta imunológica superior às injetáveis para mesma dose, sendo de dose única.

Menos lixo perfurocortante, logo, minimiza a produção de resíduos nocivos e inibe a transmissão de doenças através da reutilização de agulhas e acidentes com perfuro-cortantes.

Estão ainda em fase de pesquisa.

# Formulação das Microagulhas (MA's)

As MA's em dissolução podem encapsular vacinas dentro de sua **matriz**.

Usam **polímeros biocompatíveis** e exploram os **fluidos presentes** na pele para dissolução e entrega da carga.

O pequeno tamanho das pontas dos MNs geralmente restringe a dosagem a **menos de 10 mg e, idealmente, a menos de 1 mg**.

O lado positivo é que as doses de vacinas são normalmente inferiores a **0,1 mg**.

## Uso das MA'S

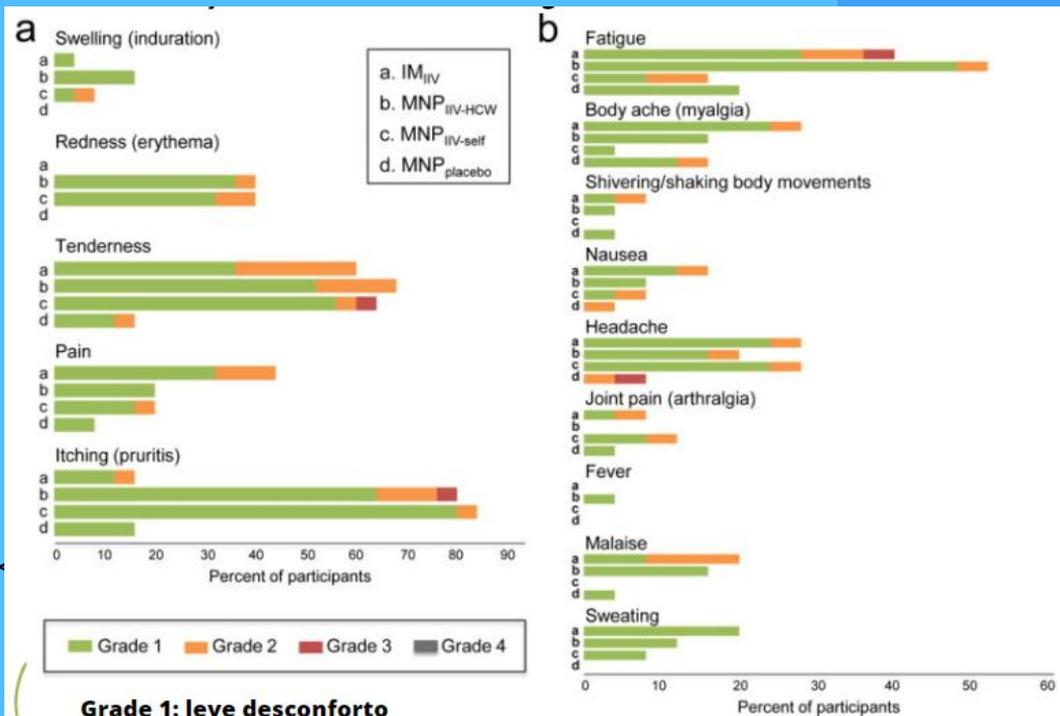
Estudos já hipotetizaram que as MA's podem ser uma possível abordagem para obter proteção contra:

- **O enterovírus EV71**
- **O vírus Influenza**
- **O vírus Ébola**
- **O vírus varicela-zoster**





# Estudo clínico dos efeitos adversos 7 dias após a vacinação MNP: adesivo de microagulha x IM intramuscular.



**Grade 1: leve desconforto**

**Grade 2: mais desconfortável entretanto travável com analgésico leve**

**Grade 3: ainda mais desconfortável recomenda-se folga do serviço e o uso de analgésicos com nível de narcótico**

**Grade 4: potencialmente fatal**

## Alguns dos efeitos relatados:

**injeção intramuscular:**

**Dor 66%**

**Prurido 16%**

**Inchaço 5%**

**Nausea 18%**

**Microagulha MA:**

**Dor 20%**

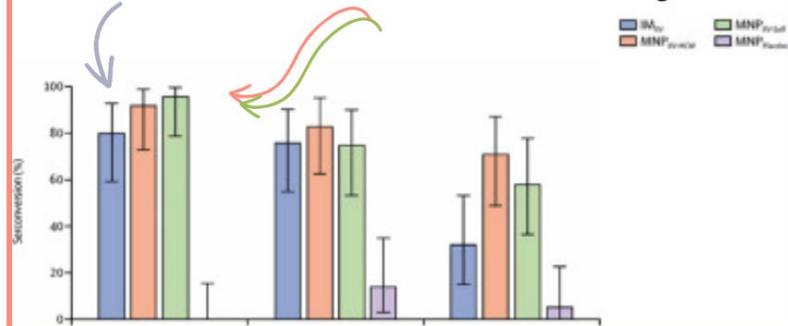
**Prurido 82%**

**Inchaço 18%**

**Nausea 8%**



## Detecção de antígenos 28 dias após a vacinação IM: intramuscular X MNP: adesivo de microagulha



**Eficácia do método na formação de anticorpos detectáveis**

**Não houveram eventos adversos graves relacionados de grau superior a 3 com a utilização de MA**

# Possível utilização da vacinação por MA contra bactérias, protozoários e vírus

- Atualmente estudos em animais vacinados com MA contra o atual coronavírus (COVID-19) mostrou níveis elevados de anticorpos específicos apontando a uma possível vacina futura



## Vantagens da vacinação com uso de MA

- Nos estudos clínicos :
  - vacinação contra influenza foi bem tolerada e gerou respostas robustas de anticorpos



- Baixo custo de produção
- Eliminação de resíduos perfurocortantes
- Redução ou eliminação da cadeia de frio - aumento da termoestabilidade
- Diminuição dos custos de armazenamento, transporte e descarte (menor volume de embalagens)
- Menores custos de administração - autoadministração pelos pacientes

**Obrigada!**

