

Imunoterapias

BMI102

Ana Paula Lepique
alepique@icb.usp.br

Definições

Imunoterapias ativas x passivas

Vacinas

profiláticas x terapêutica

Imunomodulação

ativação x supressão

Imunoterapias – terapias que usam substâncias para estimular ou suprimir o sistema imune, para ajudar o organismo a combater ou controlar doenças infecciosas, câncer, doenças autoimunes, etc

Imunoterapias ativas x passivas

Ativas

Substâncias são capazes de disparar ou suprimir respostas imunes

Ex. vacinas

Hepatite B – causada por infecção por HCV

População é vacinada

Pessoas produzem anticorpos contra o vírus

População não é infectada pelo vírus

Passivas

Substâncias tem efeito direto sobre agente agressor

Ex. imunoglobulina

Hepatite B – causada por infecção por HCV

Algumas pessoas não respondem à vacina (incapazes de soroconversão)

Se houver suspeita de exposição, pessoa pode ser tratada com anticorpos contra HBV para reduzir a expansão do vírus no organismo

CAR T cells - células T modificadas geneticamente// capazes de reconhecer células alvo contendo antígeno específico e eliminá-las

Vacinas (antígenos)

Profiláticas

Terapêuticas

Prevenção

Tratamento

Disparo de respostas neutralizantes

Respostas dependem do problema

Normalmente necessita de epítomos
conformacionais

Podem ser ativadoras de resposta

Podem ser supressoras de resposta

Papel de adjuvantes muito importante
para dirigir diferentes perfis de resposta

No caso de imunização passiva – soro ou imunoglobulina são transferidos a partir de um doador que foi imunizado, ou eventualmente são produtos recombinantes (que tem origem em um doador imunizado)

1796 – imunização contra varíola – Edward Jenner

Previamente, na China:
inserção da casca de feridas de
varíola em pequenas incisões
na pele de crianças.
Quem não morria, ficava protegido
contra infecção natural.

Jenner percebeu que haviam
formas mais leves de varíola
e usou material destas para
inocular crianças – risco menor,
Efeito muito bom.
Primeira vacinação "oficial"



1878 – imunização contra cólera aviária – Louis Pasteur

Seu assistente esqueceu a placa de cultura de bactérias na bancada. Quanto voltou de férias, inoculou galinhas, elas não ficaram doentes. Pasteur usou as mesmas galinhas com uma cultura fresca, e elas não ficaram doentes.

Ele rapidamente lembrou-se do teste feito por Jenner, e começou a usar Antrax cultivado a altas temperaturas para proteger ovelhas.



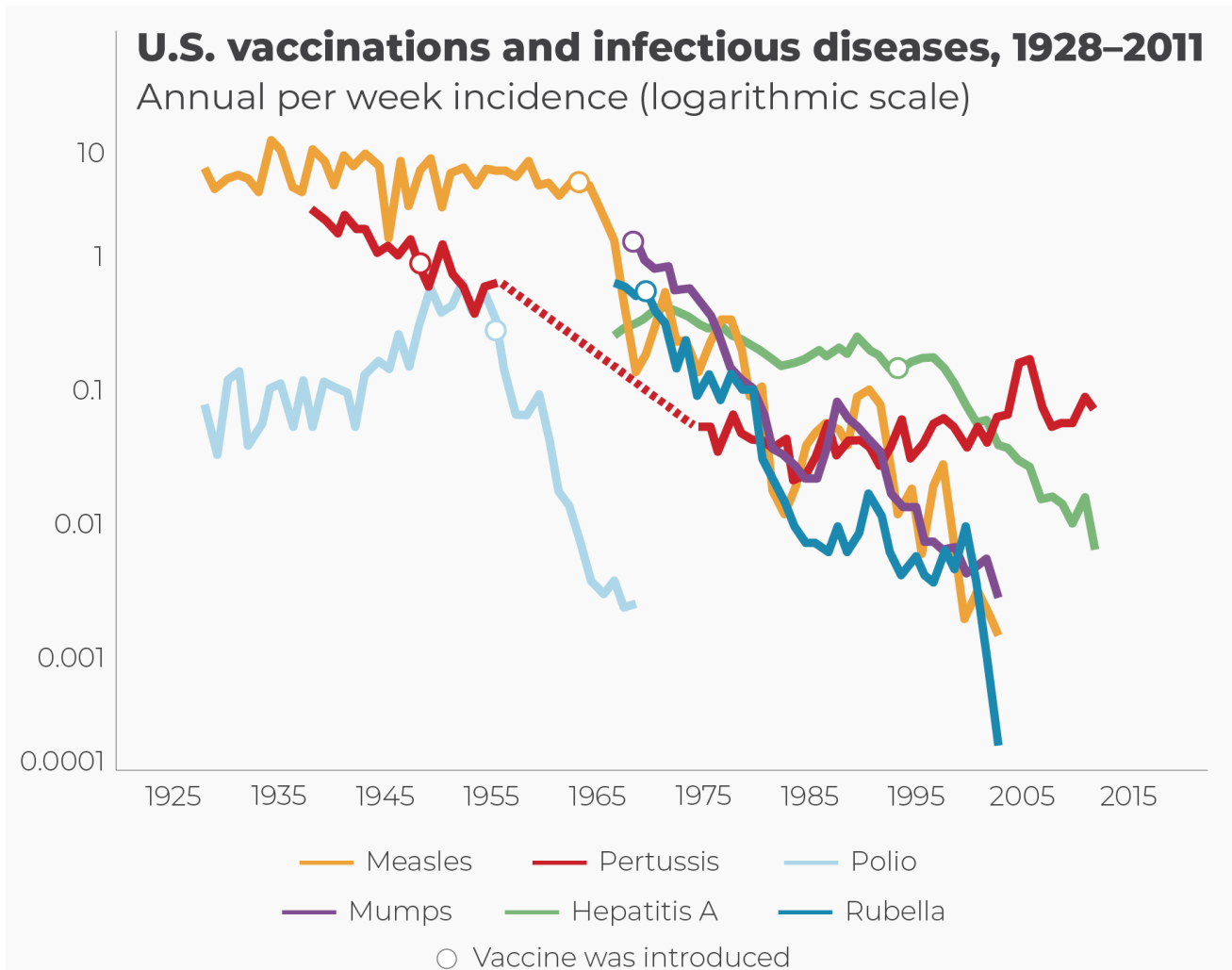
"A chance favorece as mente preparadas"

EFEITO DE PROGRAMAS DE IMUNIZAÇÃO

EFEITO DE VACINAÇÃO SOBRE DOENÇAS INFECCIOSAS COMUNS

Doença	máximo No casos/ano	No de casos em 2004	% mudança
Difteria	206,939 (1921)	0	-99.99
Sarampo	894,134 (1941)	37	-99.99
Caxumba	152,209 (1968)	236	-99.90
Pertussis	265,269 (1934)	18,957	-96.84
Polio (paralytic)	21,269 (1952)	0	-100.0
Rubeola	57,686 (1969)	12	-99.98
Tetanus	1,560 (1923)	26	-98.33
Haemophilus influ B	20,000 (1984)	16	-99.92
Hepatitis B	26,611 (1985)	6,632	-75.08

EFEITO DE PROGRAMAS DE IMUNIZAÇÃO



Source: Carl Franzen, "Vaccinations Have Prevented at Least 103 Million Cases of Contagious Disease since 1924," *The Verge*, November 30, 2013.

Design de vacinas

O que deve ser levado em conta?

1. Qual o antígeno?
2. Como ele será entregue aos indivíduos que serão vacinados?
3. Qual será o adjuvante? (depende do tipo de resposta desejada)
4. Qual será a via de inoculação?
5. Quantas doses serão dadas?

antígeno x inmunógeno x autoantígeno

Resposta humoral

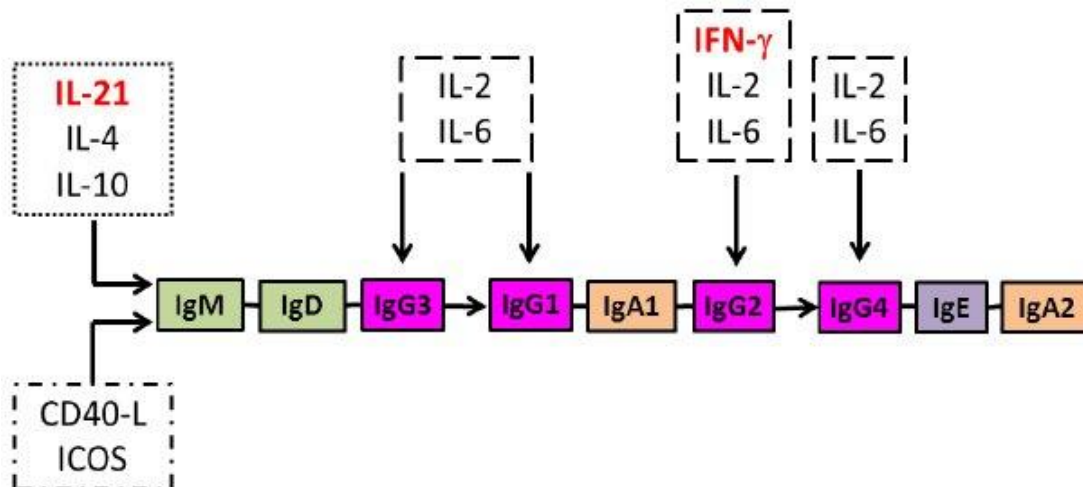
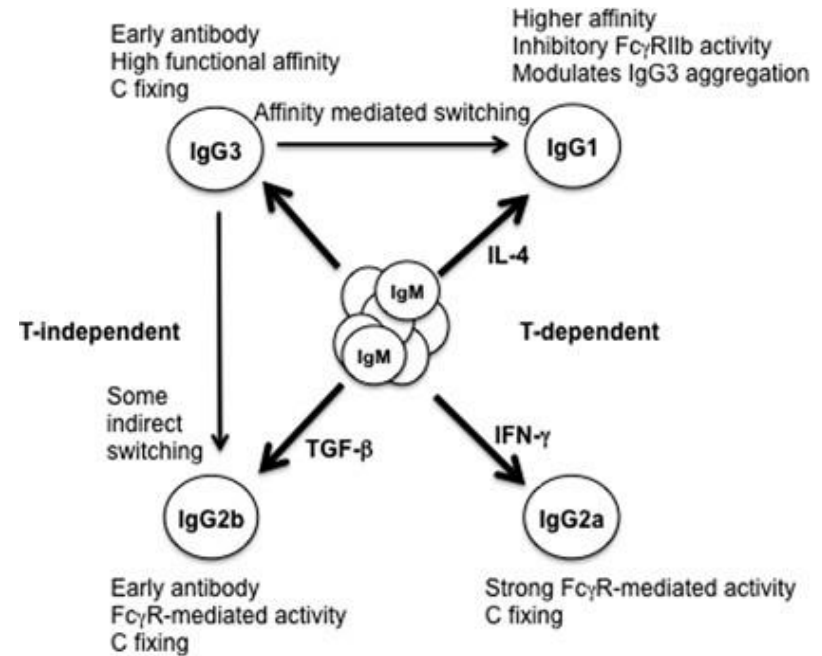
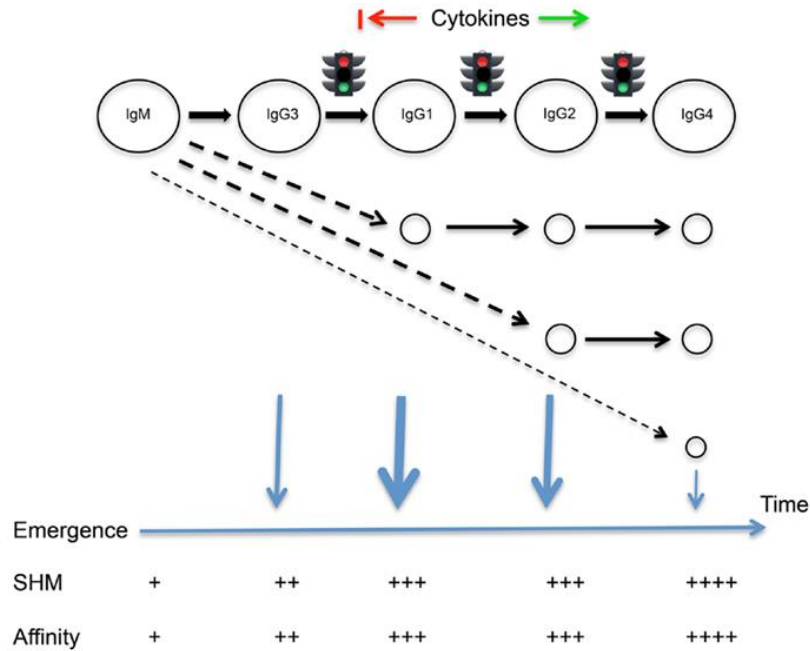
Vírus normalmente induzem respostas humorais tipo IgG (principalmente IgG1 e IgG3)

Bactérias (parede de polisacarídeos) induzem resposta IgG2

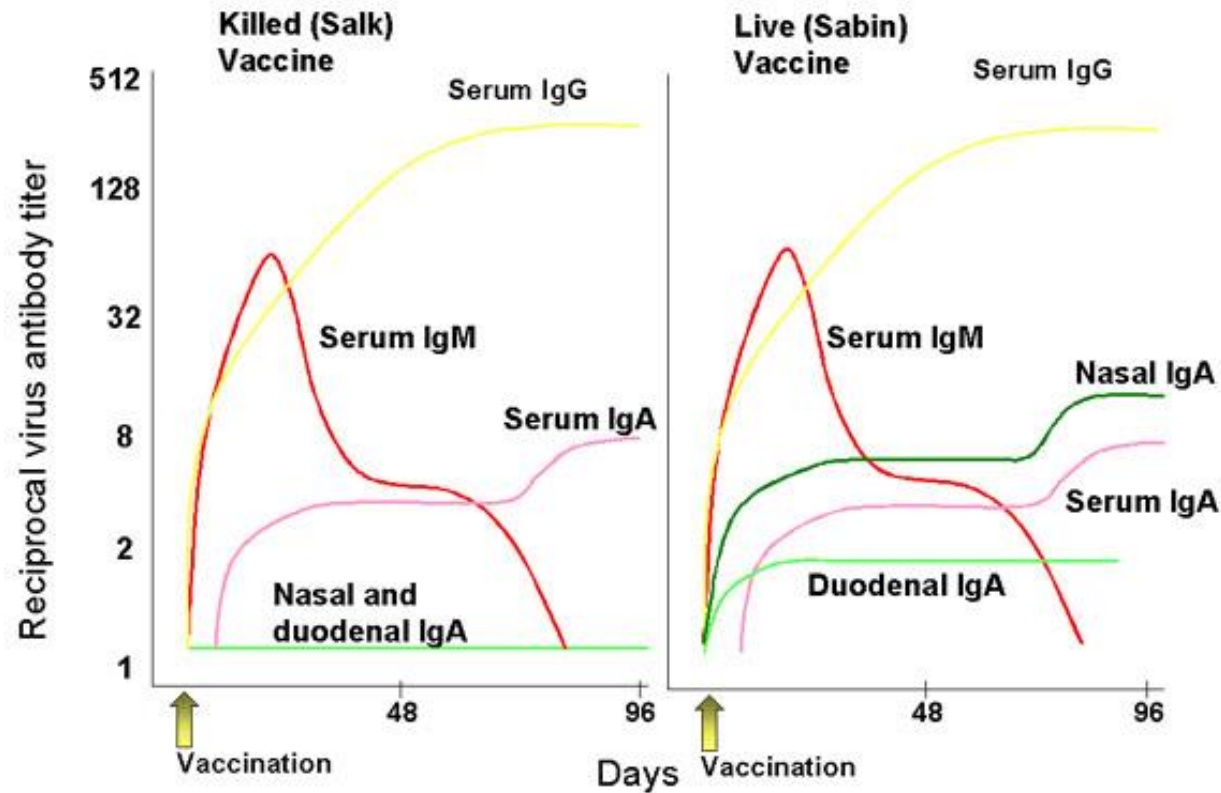
Property	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Molecular Weight (kDa)	150	150	170	150
Amino acids in hinge region	15	12	62	12
Inter-H chain disulfide bonds	2	4	11	2
Half life (days)	14-21	14-21	7	14-21
Mean adult serum level (g/l)	6.98	3.8	0.51	0.56
Relative abundance (%)	60	32	4	4

Characteristic	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Ability to cross placenta	+	±	+	+
Complement Fixation	++	+	+++	-
Binding to macrophage FcR	+++	++	+++	±

IgG subclasses



Resposta humoral

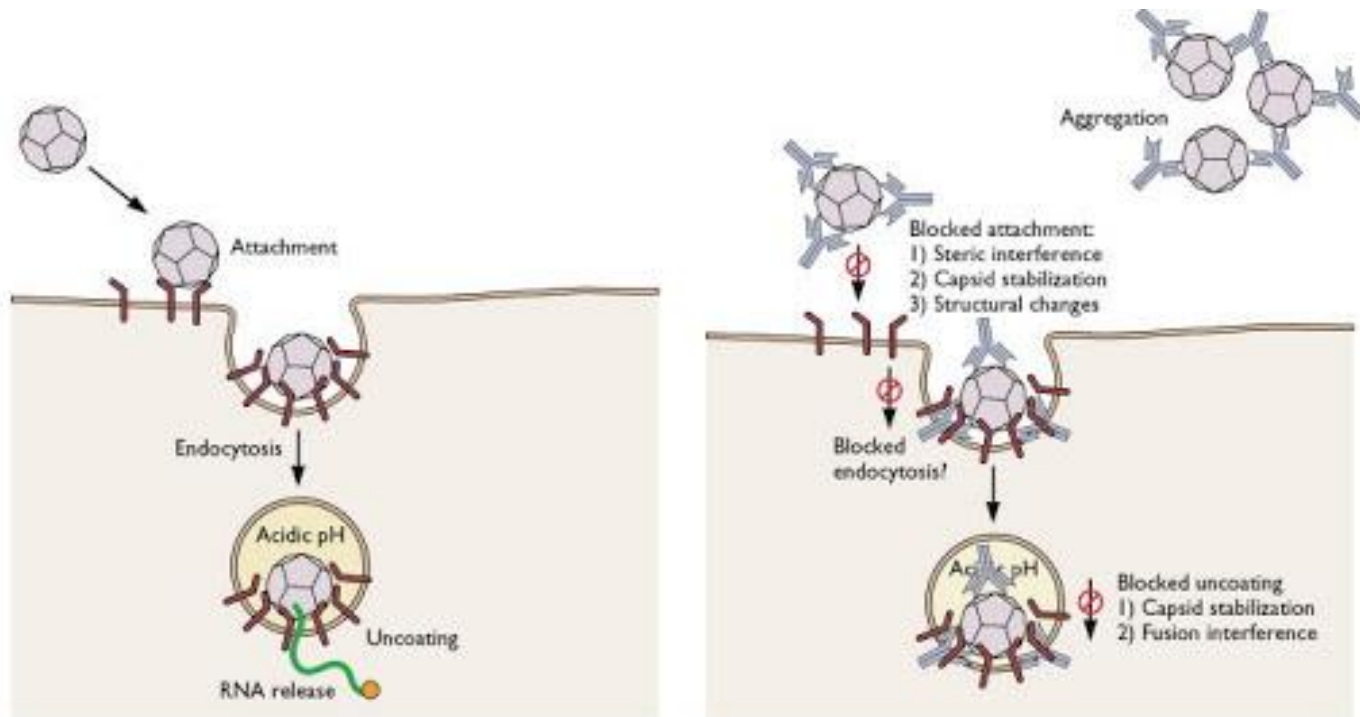


Antígenos protéicos – T dependente – troca de isotipo

Antígenos não protéicos, ex lipopolisacarídeos, T independente, IgM

Resposta humoral

Anticorpos neutralizantes

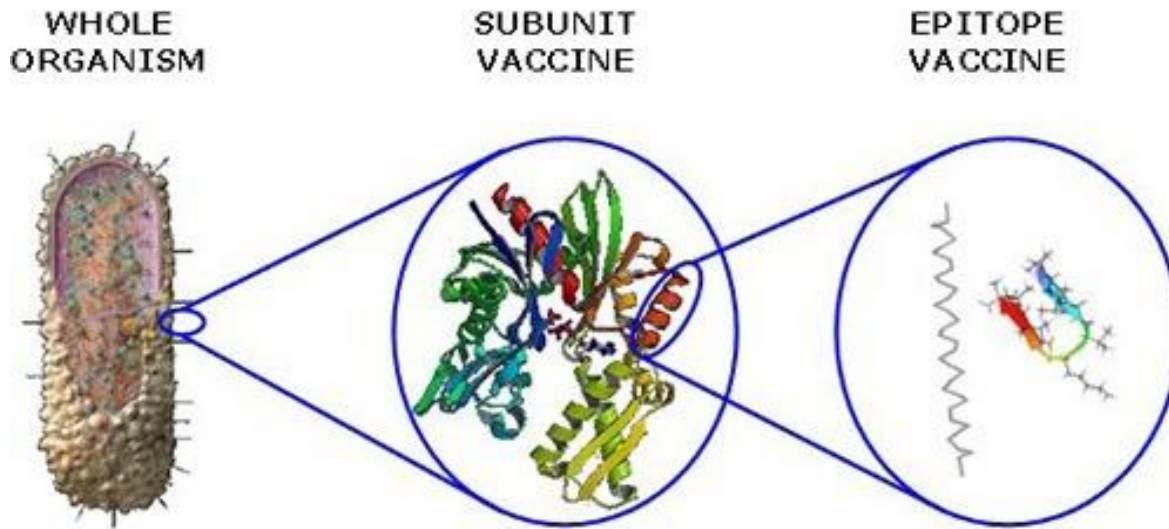


Resposta celular

Dependente da via de entrada do antígeno e adjuvantes –
Perfil CD4, resposta CD8 (via de entrega do antígeno tb
é importante, antígeno intracelular x extracelular)

Importante para respostas B dependentes de resposta T

Antígenos

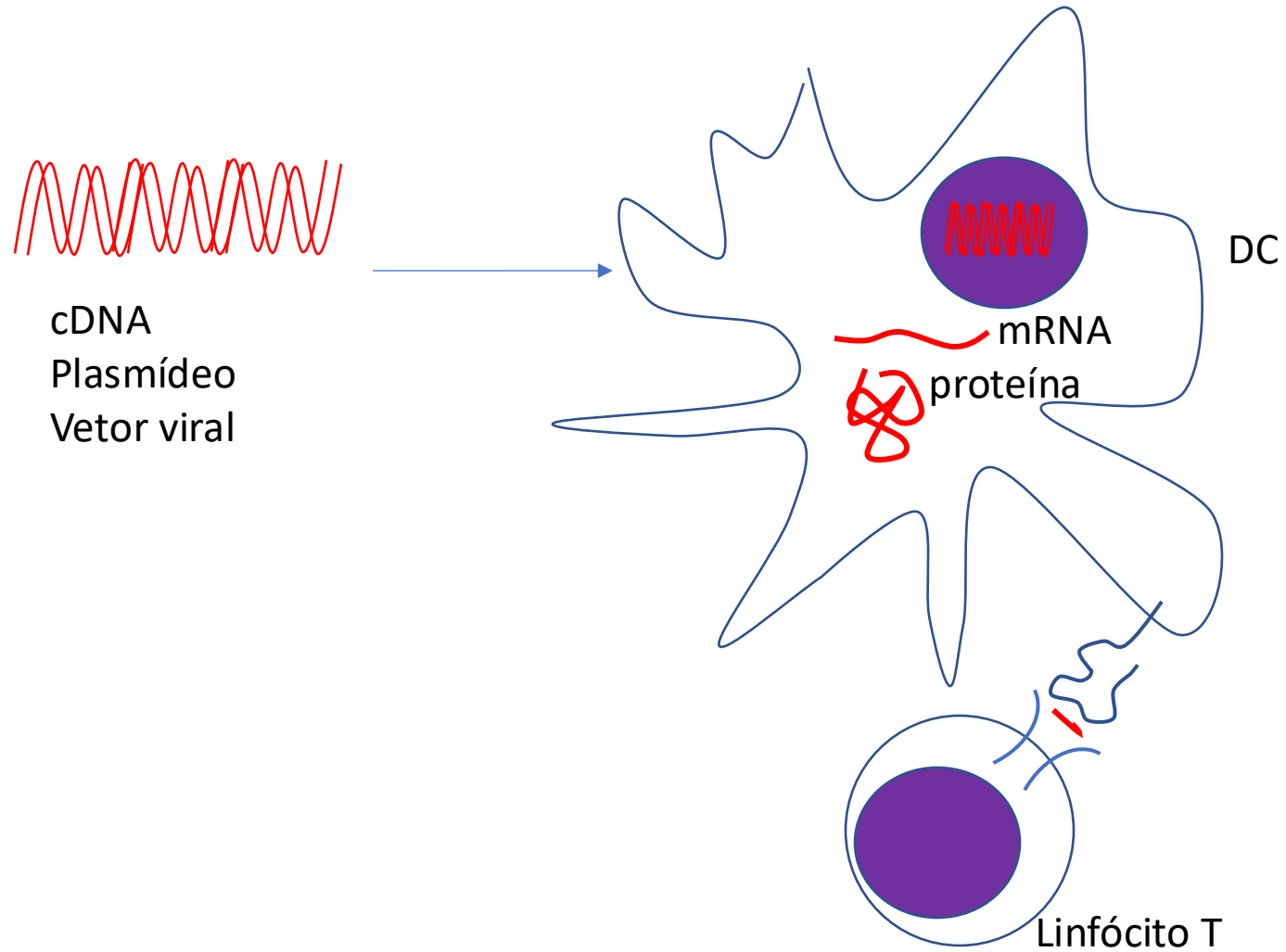


Podem ser complexos – organismos

Se subunidades – proteínas, ácidos nucleicos, peptídeos

Necessariamente parte do patógeno ou do agente que se quer combater

Ácidos nucleicos como antígenos

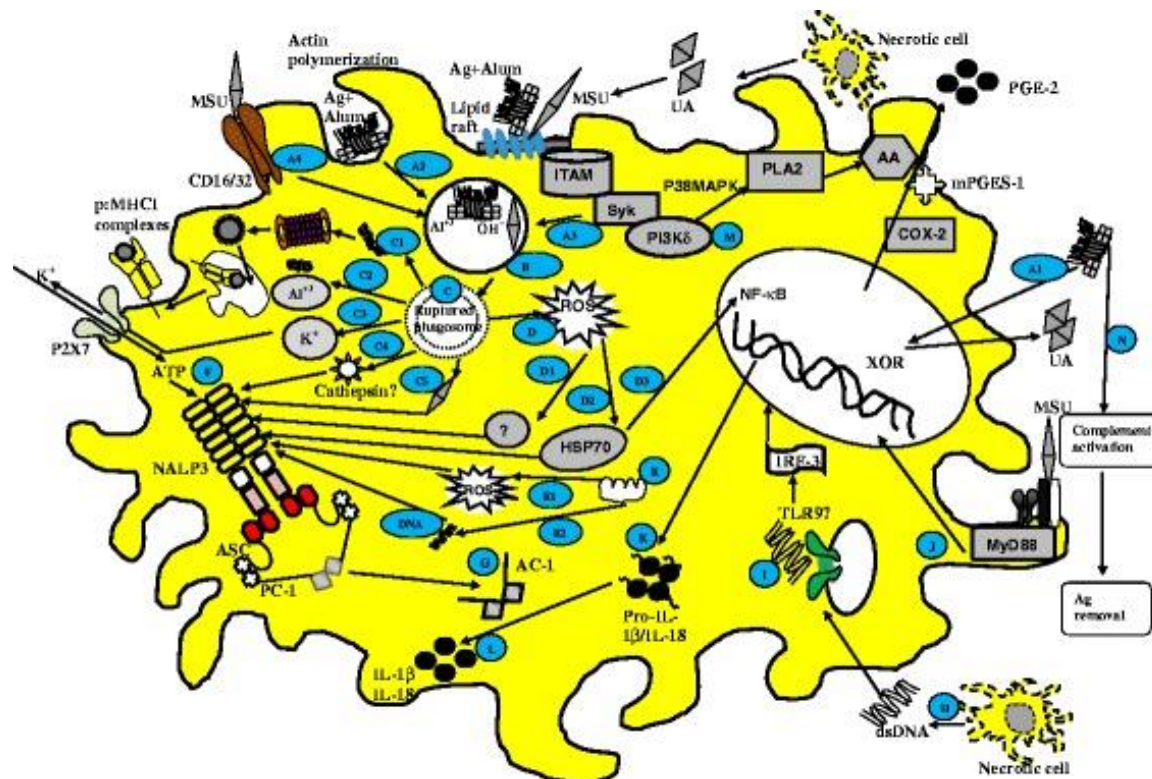


ADJUVANTES

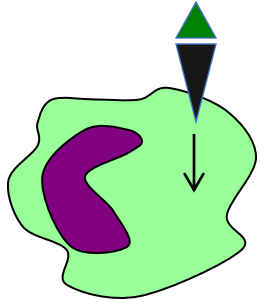
Moléculas associadas ao antígeno de interesse que garantem a indução de resposta imune eficaz (2º sinal), e muitas vezes determinam o perfil da resposta.

Essencial para antígenos protéicos.

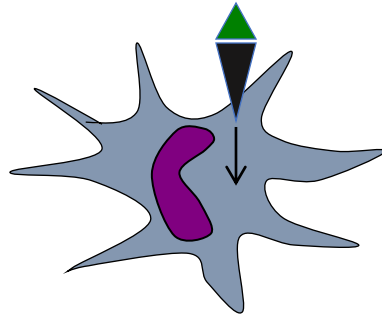
Alum – mistura de sais de alumínio (há vários tipos) misturados a outros sais. Serve como um reservatório do antígeno – matriz cristalina, dispara respostas inflamatórias. Ex. Induz a produção de ácido úrico, que é um DAMP, induz a internalização do antígeno, ativa inflamassomo, induzindo secreção de IL-1beta.



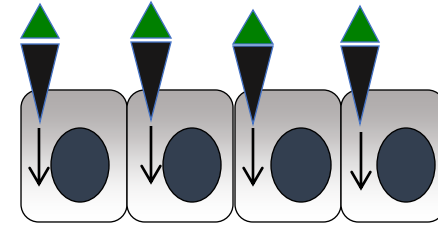
Mecanismo de ação de adjuvantes



IL-6, $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β
FAGOCITOSE
ROS
MIGRAÇÃO
RECRUTAMENTO
DE CÉLULAS
EXPRESSÃO DE
MOLÉCULAS
CO-ESTIMULADORAS
AUMENTO DA
EXPRESSÃO DE HLA



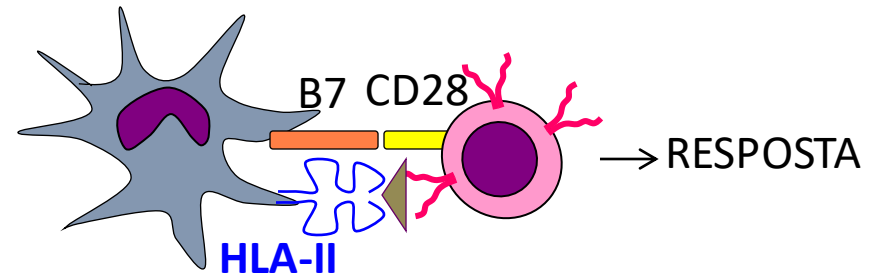
CITOCINAS
EXPRESSÃO DE CCR7
MIGRAÇÃO
EXPRESSÃO DE
MOLÉCULAS
CO-ESTIMULADORAS
AUMENTO DA
EXPRESSÃO DE HLA



IL-1 β , IL-8



INFLAMAÇÃO
RECRUTAMENTO DE CÉLULAS



Tipos de adjuvantes e efeitos

Adjuvant	Major Immunostimulatory Component(s)	Innate Receptors or Pathway Activated	Principal Immune Responses Stimulated
Licensed Adjuvants			
Alum	aluminum salts	NLRP3 inflammasome (?)	Ab, Th2 (+ Th1 in humans)
MF59 and AS03	squalene-in-water emulsions	tissue inflammation (no receptors defined)	Ab, Th1 + Th2
AS04	MPL plus alum	TLR4 and inflammasome (?)	Ab, Th1
Adjuvants in Widespread Experimental Use or in Late Stage Clinical Development			
Poly-IC (also Poly-ICLC)	synthetic derivatives of dsRNA	TLR3, MDA5	Ab, Th1, CD8 ⁺ T cells
MPL and formulations (AS01, AS02)	MPL and QS-21	TLR4 (MPL), ? (QS21)	Ab, Th1
Flagellin, flagellin-Ag fusion proteins	Flagellin from <i>S. typhimurium</i>	TLR5	Ab, Th1 + Th2
Imiquimods	imidazoquinoline derivatives	TLR7, TLR8 or both	Ab, Th1, CD8 ⁺ T cells (when conjugated)
CpG oligodeoxynucleotides and formulations (IC31, QB10)	synthetic phosphorothioate-linked DNA oligonucleotides with optimized CpG motifs	TLR9	Ab, Th1, CD8 ⁺ T cells (when conjugated)
CAF01	trehalose dimycolate (cord factor)	Mincle	Ab, Th1, Th17
ISCOMS and ISCOMATRIX	saponins	mechanism undefined	Ab, Th1+ Th2, CD8 ⁺ T cells
IFA (and Montanide formulations)	mineral or paraffin oil + surfactant	mechanism undefined	Ab, Th1 + Th2
CFA	IFA + peptidoglycan, trehalose dimycolate	NLR, inflammasome, Mincle, TLR?	Ab, Th1, Th17

PATÓGENO COMO ANTÍGENO

Vantagem – serve como antígeno, e também como adjuvante

PATÓGENO ATENUADO X PATÓGENO MORTO (FIXADO)

Atenuado – apenas 1 dose é necessária

Mutante menos virulento que o circulante;

Modificado geneticamente para redução de virulência;

Vírus e bactérias podem ser atenuados – ex. Febre amarela, *Vibrio Cholera*, BCG

Morto

Fixado em formaldeído

Exposto a temperatura

Exposto à baixas doses de irradiação

Vacina viva – vetor vivo (adenovírus, retrovírus) +
gene do patógeno, clonado e expresso pelo vetor

Vantagem patógeno vivo atenuado:

- Cicla lentamente no hospedeiro, não é patogênico, porém é bom ativador do sistema imune, não requer mais de uma administração;

Vantagens antígenos clonados em vetores vivos:

- Muito imunogênicos;
- Potencial tecido específico;

Desvantagem:

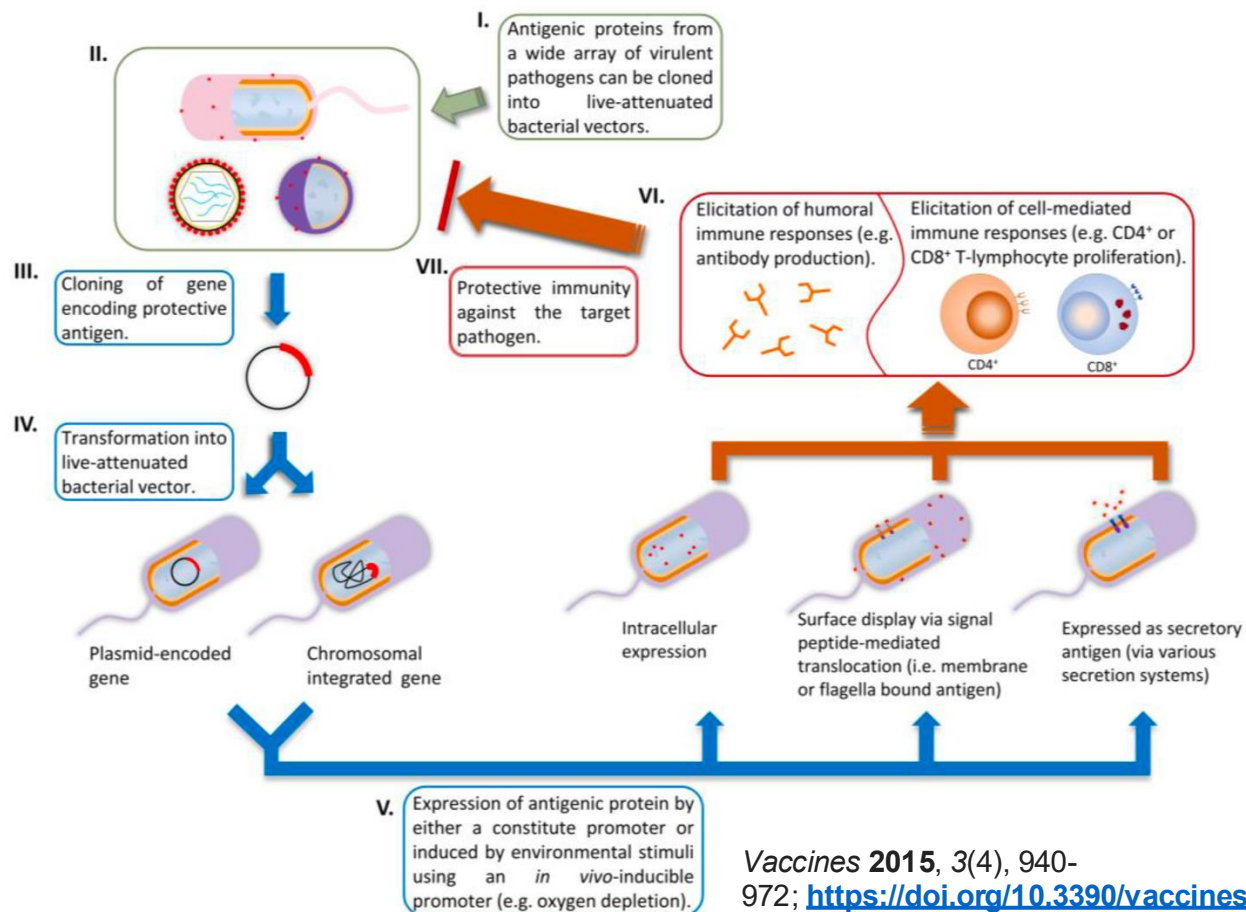
- Disparam respostas adaptativas contra o vetor
- Perigoso para pessoas imunossuprimidas ou imunodeficientes

Vacina inativada é mais segura, mas precisa de mais doses.

Nos dois casos preservação é um problema.

Vacina viva – vetor vivo (adenovírus, retrovírus) + gene do patógeno, clonado e expresso pelo vetor

Vetor: retrovirus, adenovirus, lentivirus, bactérias



Vaccines 2015, 3(4), 940-972; <https://doi.org/10.3390/vaccines3040940>

Outras alternativas para vacinas ativas:

VLPs – virus like particles

Capsídeos virais vazios, mantêm a estrutura, portanto têm epítomos conformacionais;

Produzidos em bactérias, leveduras ou células de insetos;

Podem usar adjuvantes, e também podem ser imunogênicas

Ex. Vacina contra HPV

Proteínas ou peptídeos longos (35 mers)

Seguros, mas pouco imunogênicos, precisam de adjuvantes;

Células dendríticas

Idealizadas para vacinas terapêuticas, são capazes de induzir resposta de linfócitos T;

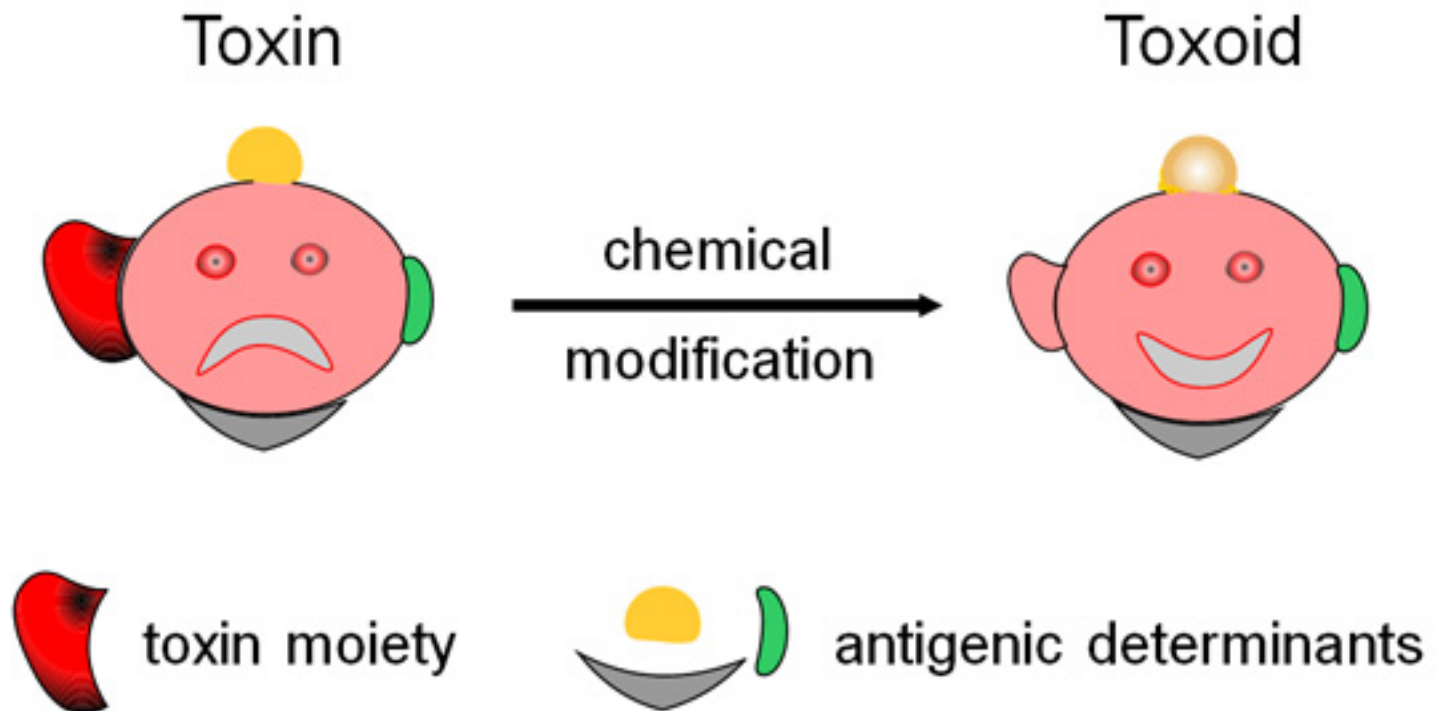
Apresentam baixa toxicidade para o paciente;

Protocolos experimentais em câncer;

Várias doses são necessárias

Toxóide

E se o antígeno for tóxico?



Vias de imunização

Subcutânea – uso da rede de vasos linfáticos

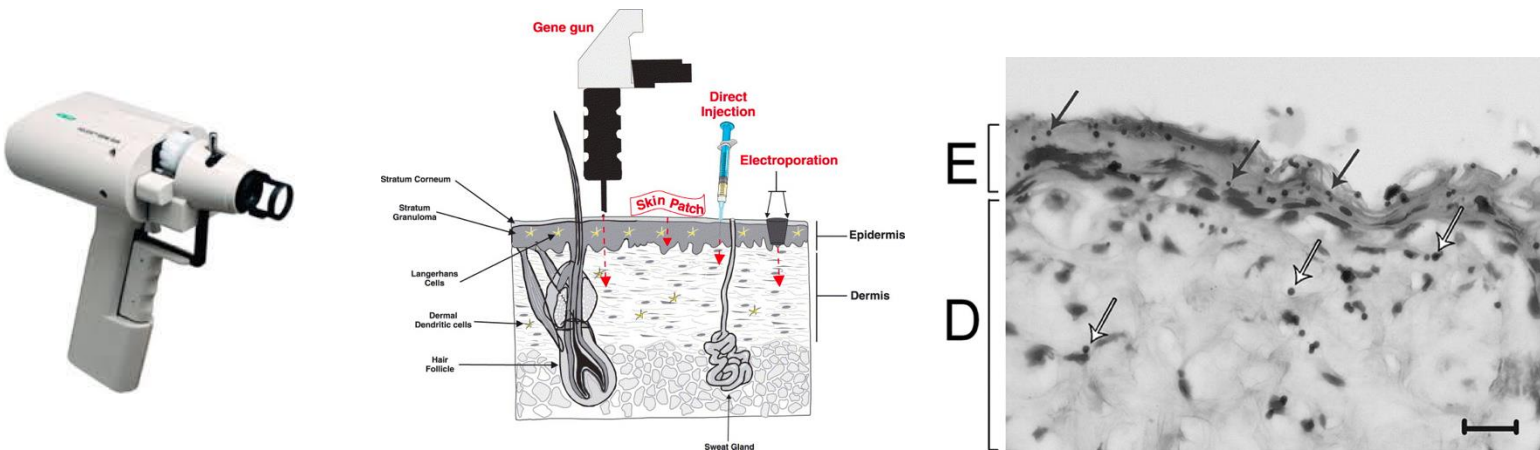
Intramuscular – inflamação local, drenagem linfática

Intranasal – respostas locais e sistêmicas, produção de IgG

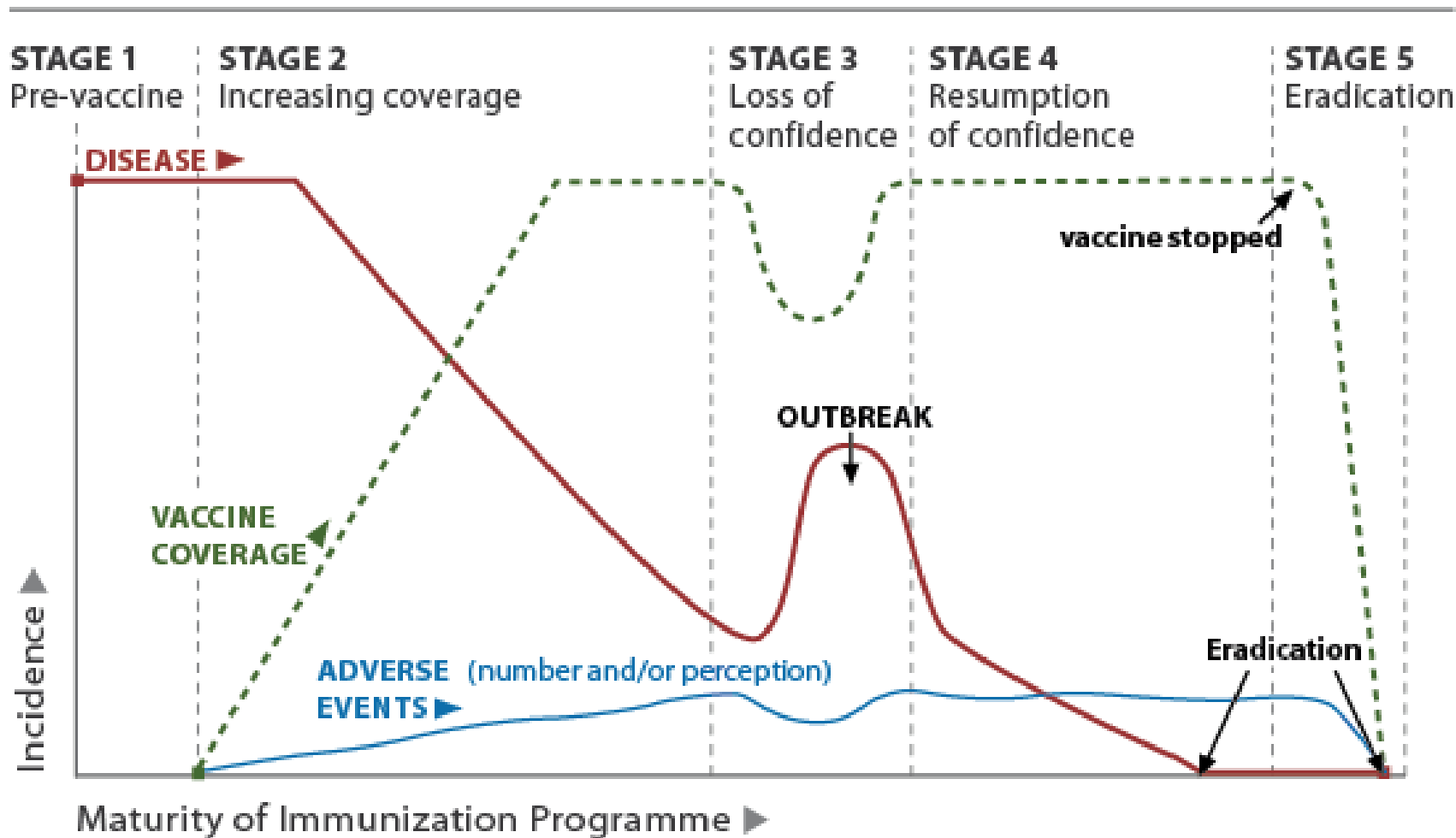
Oral – tolerância x imunidade de mucosas, produção de IgA

Intravenosa – células dendríticas, células T modificadas (CAR T cells), linfócitos ativados

Gene gun, gotas, injeção



Programa de imunização



Efeito Rebanho



<https://imgur.com/gallery/8M7q8#J7LANQ4>

Estratégias para imunização passiva

Soro ou imunoglobulina

Animal imunizado, molécula recombinante clonada a partir de animal imunizado ou ainda de paciente com a doença de interesse.

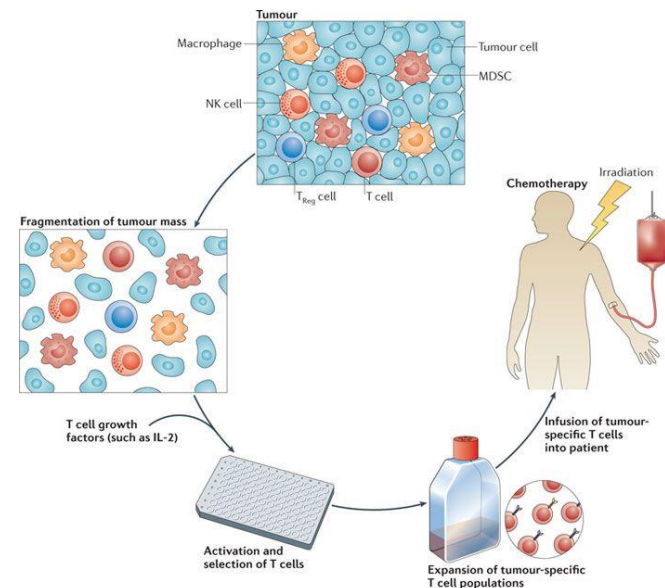
Ex. Soro antiofídico



Imunização
de cavalos

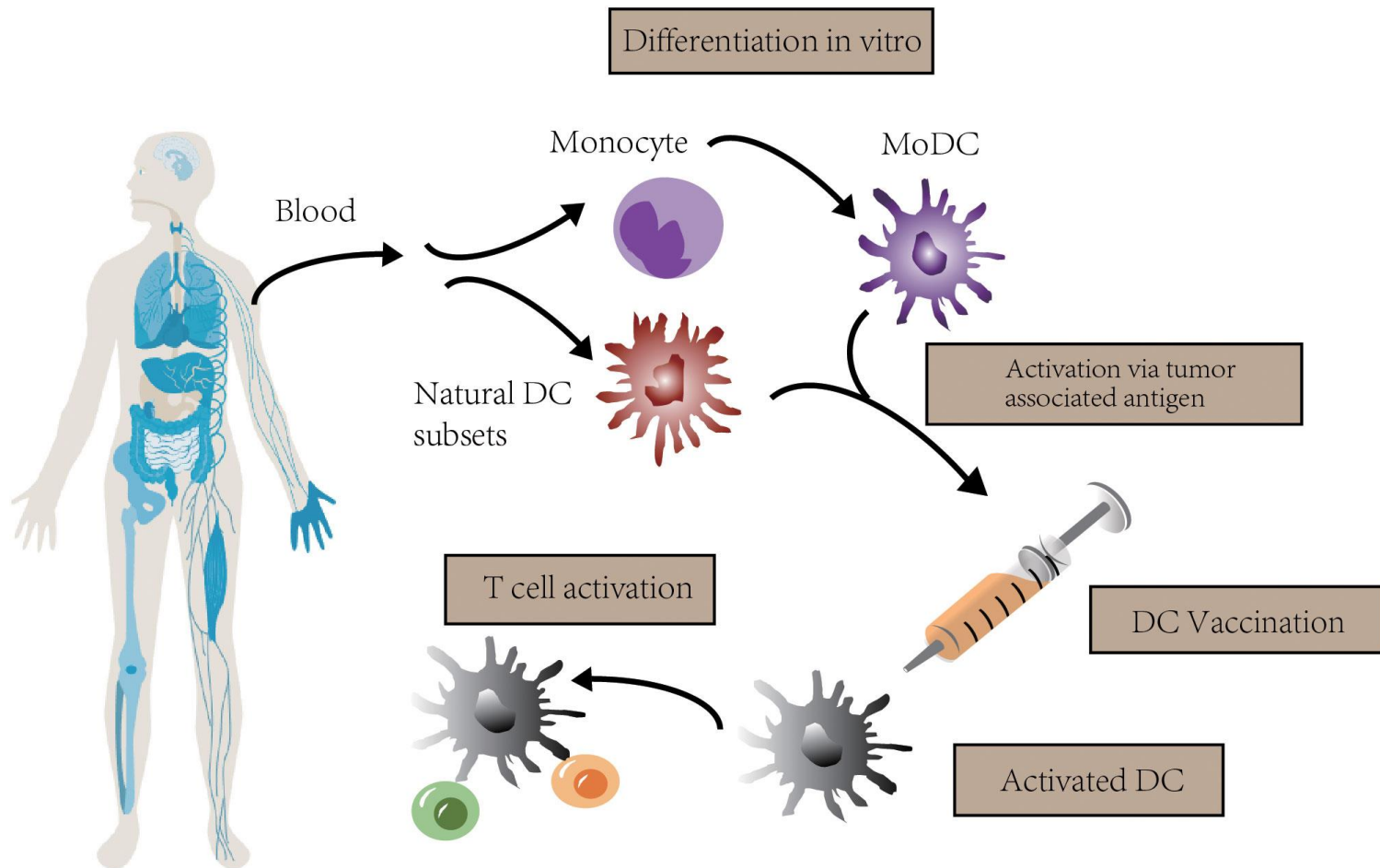
Soro contém
Anticorpos neutralizantes
Para toxinas

Ex. Linfócitos T ativados para terapia contra câncer



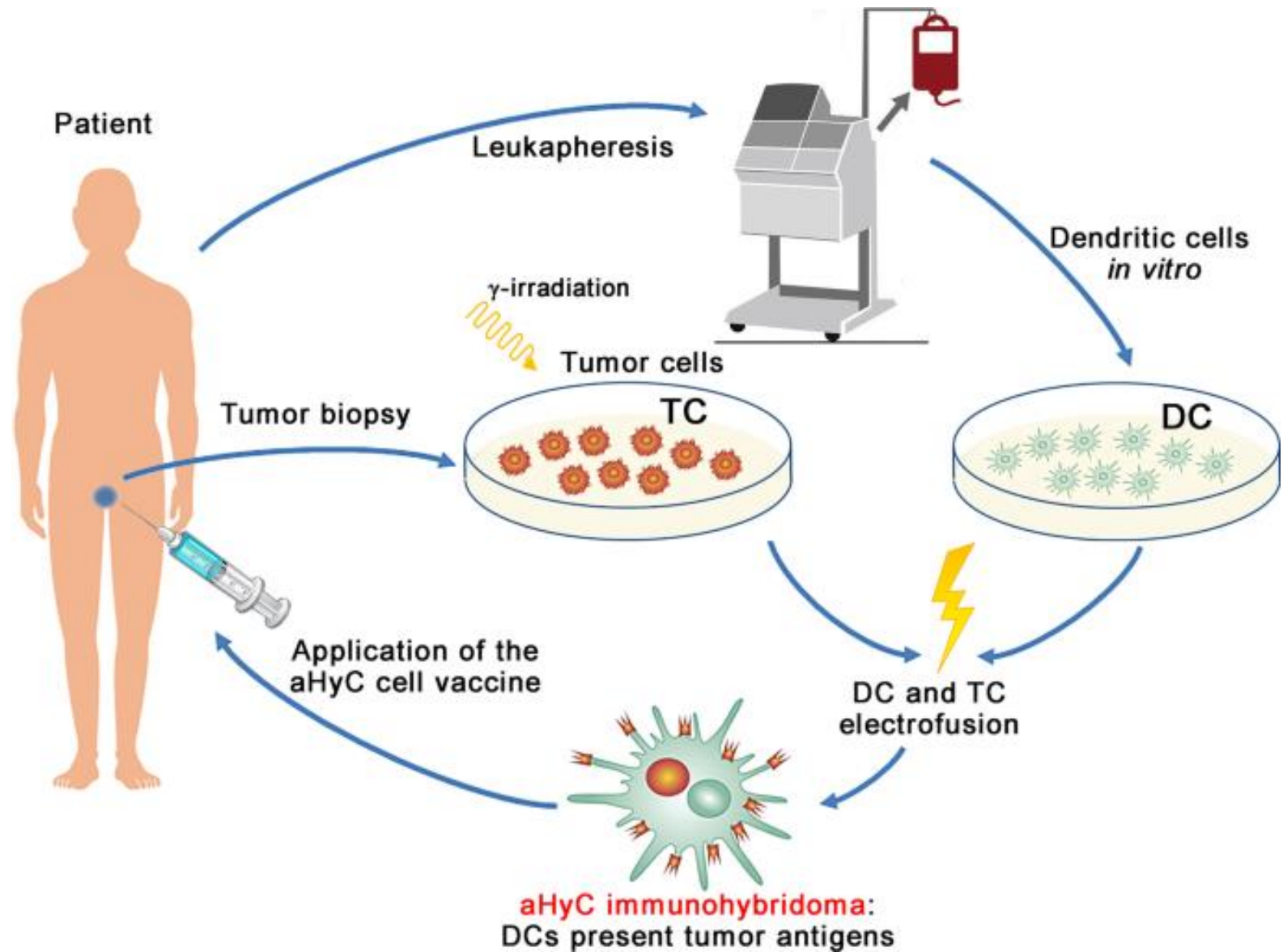
Imunização com células dendríticas

Normalmente protocolos terapêuticos – indução de respostas celulares

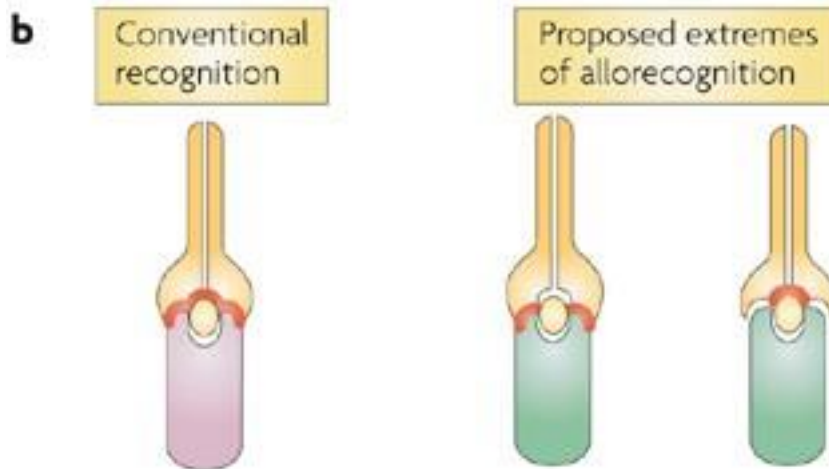
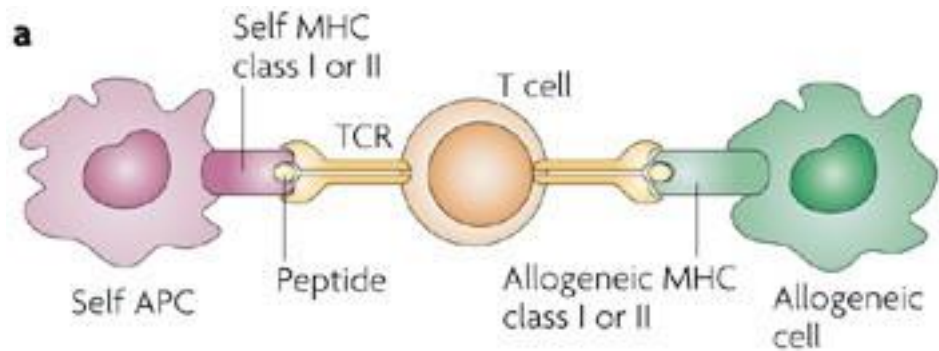


Fusão de DCs com células tumorais

Possibilidade de efeito alogênico dependendo do doador

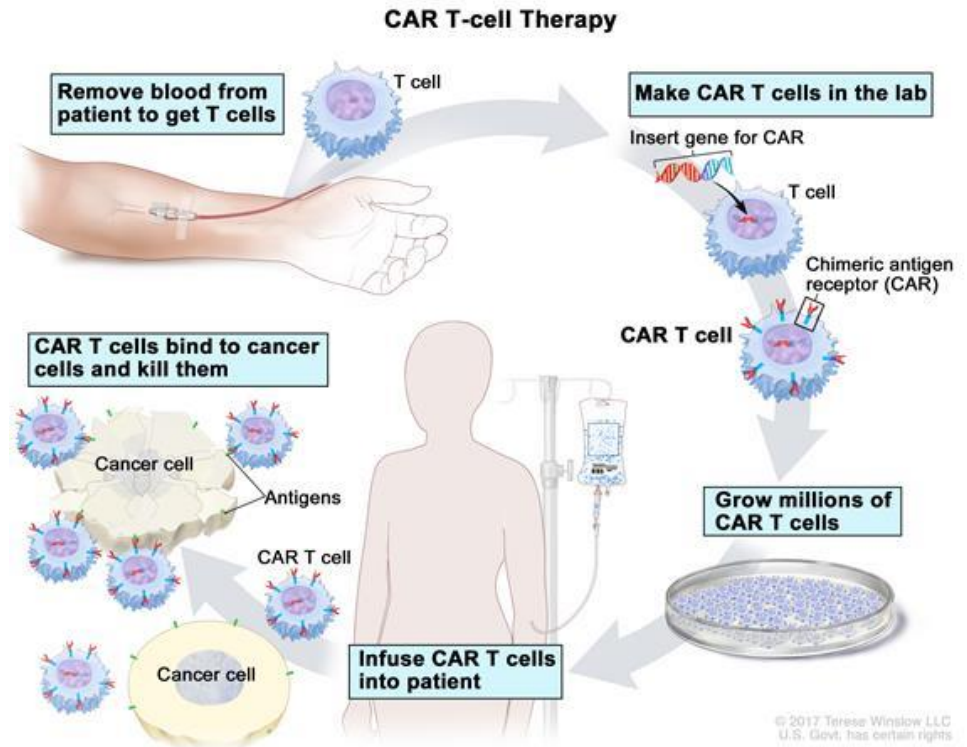
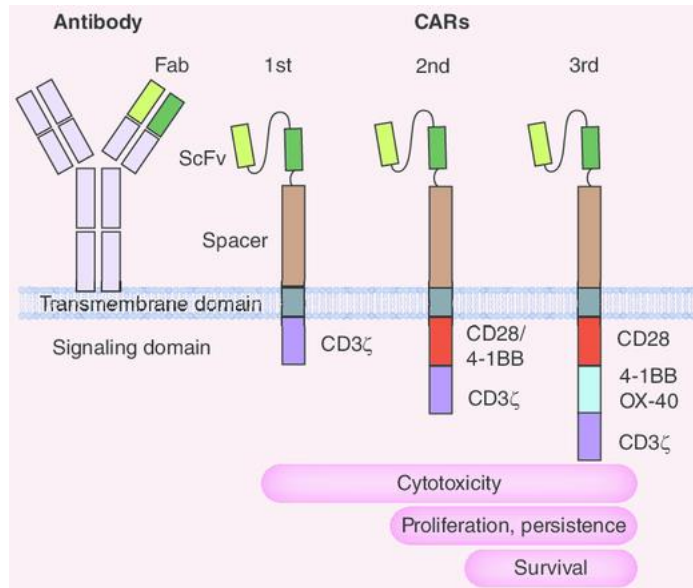


Ativação de T alogênica x singênica



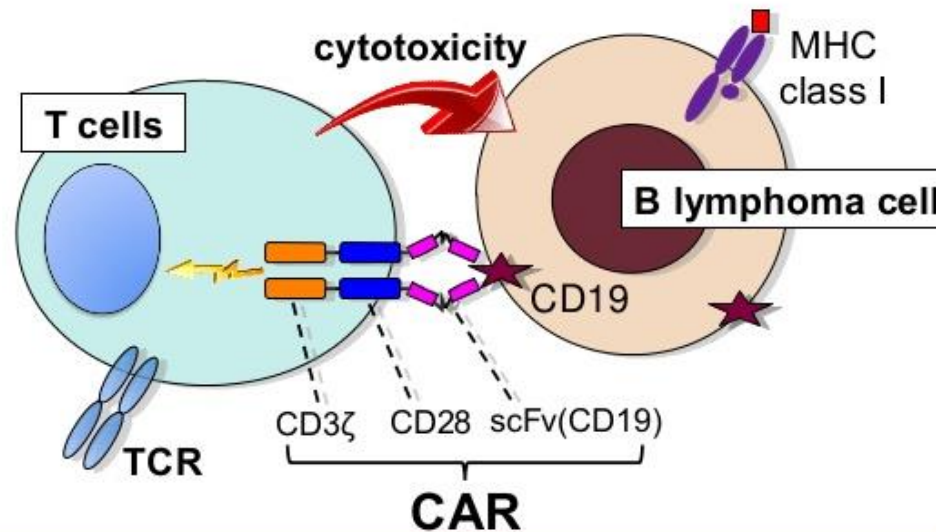
CAR

CAR T Cells – Chimeric antigen receptor



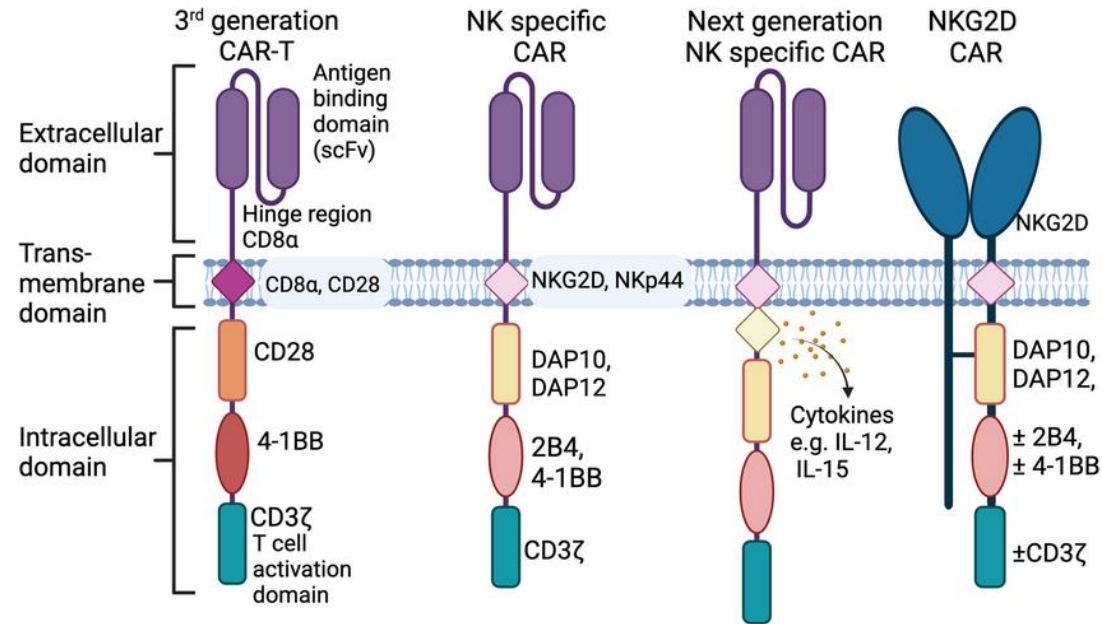
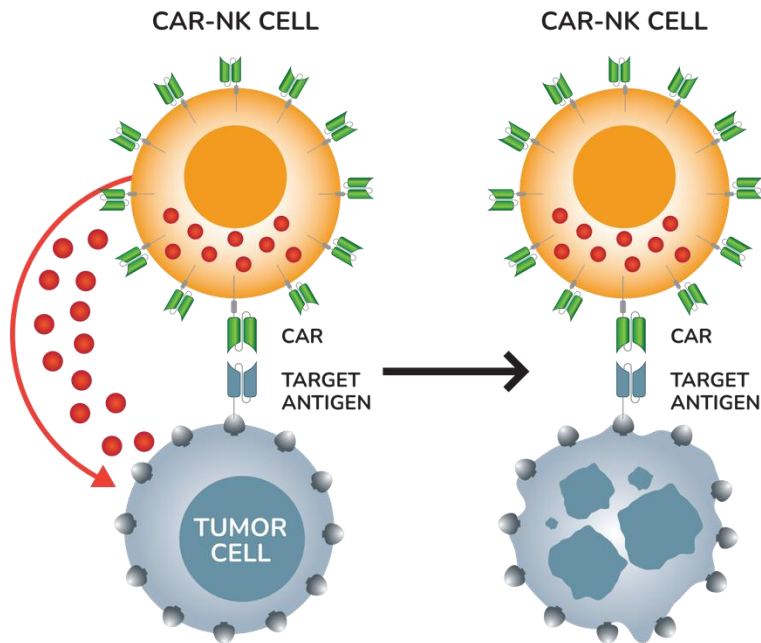
CAR T Cells – Chimeric antigen receptor

Cytotoxicity of CD19-specific CAR-expressing T Lymphocytes against B Cell Lymphoma

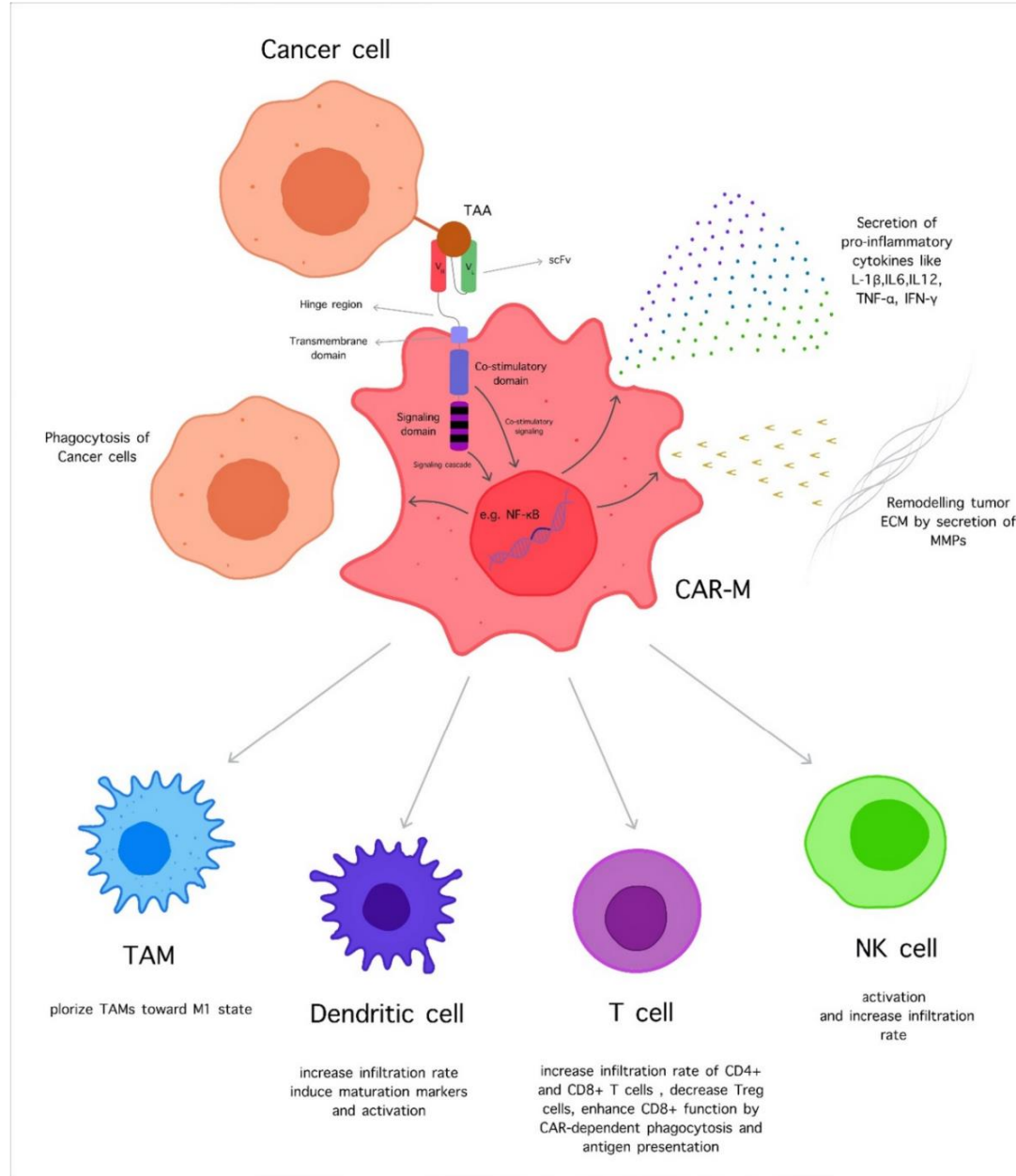


CD19-CAR T cells, which are engineered to express extracellular single-chain immunoglobulin variable fragments to CD19, linked to cytoplasmic T cell activation domains including CD3- ζ , showed remarkable therapeutic benefits toward CD19⁺ B cell malignancies.

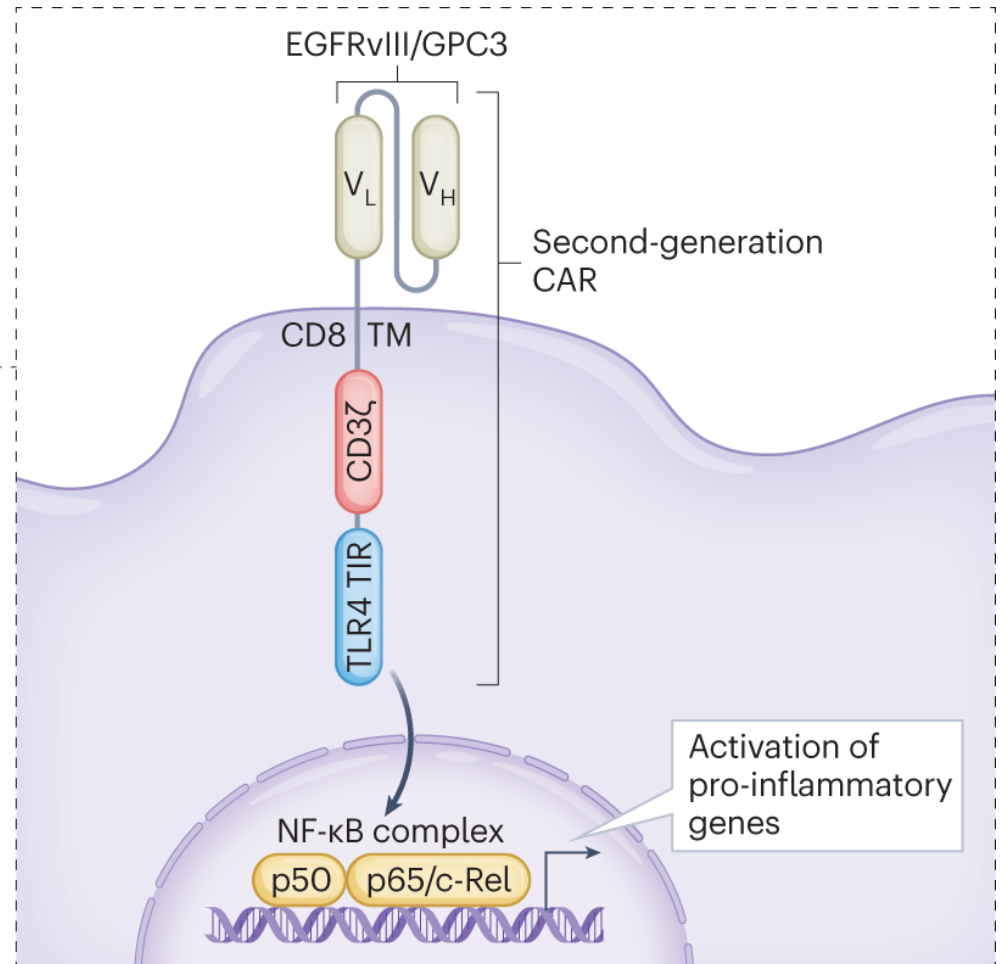
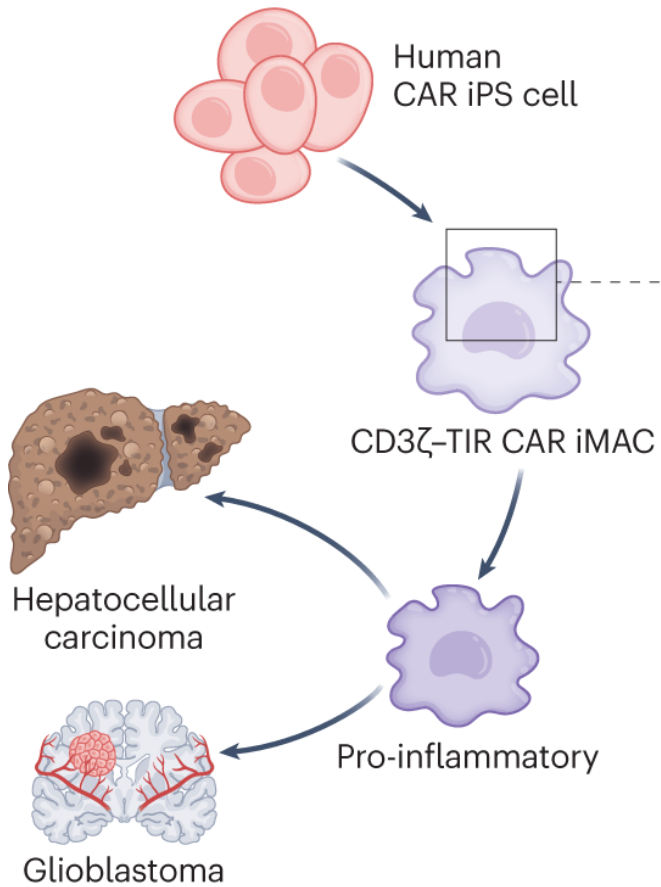
CAR NK Cells

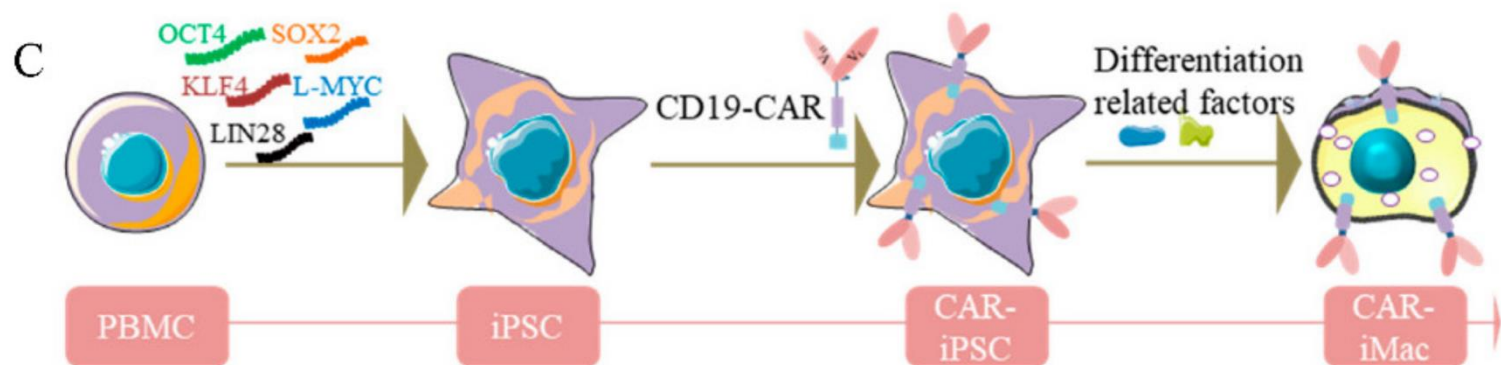
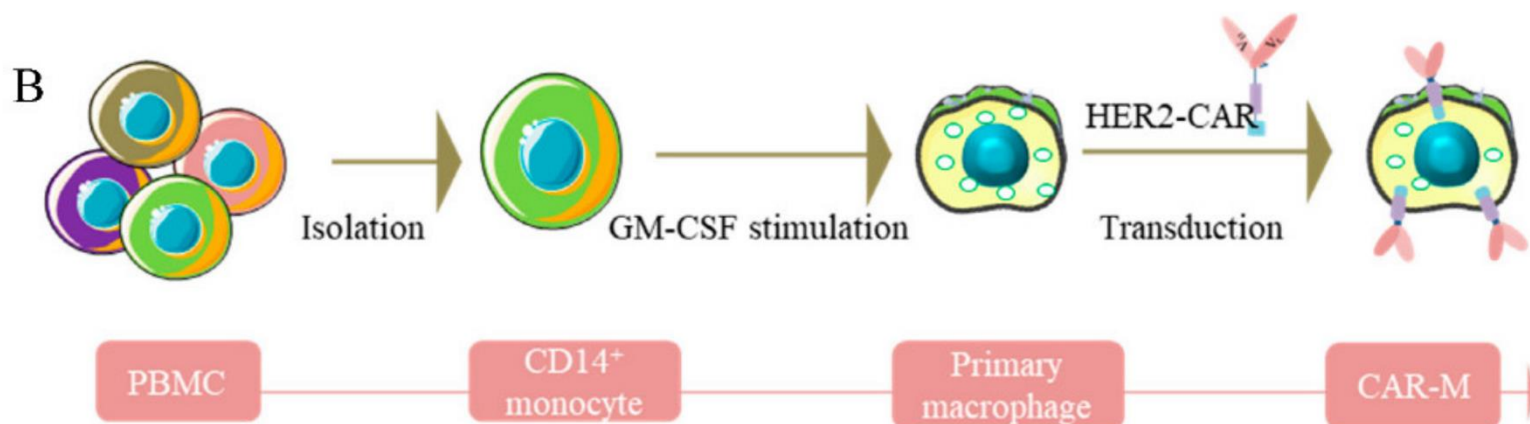
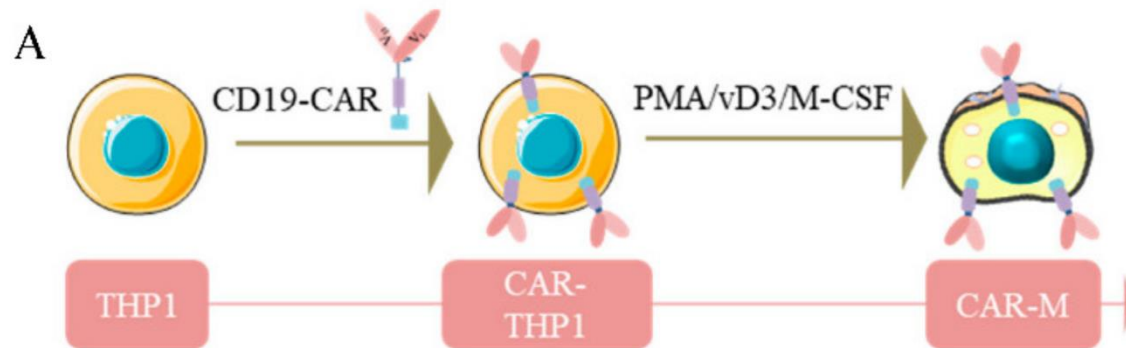


Macrófagos CAR



Macrófagos CAR





Anticorpos

