

do bloqueio do ponto de verificação que utilizam anticorpos ou outros agentes biológicos estão sendo desenvolvidas para estimular uma resposta imunológica específica do tumor ou interferir em mecanismos inibidores que tendem a suprimir respostas imunológicas contra tumores. A eficiência de células dendríticas na apresentação de antígenos tumorais tem sido aprimorada por meio da junção de células dendríticas individuais *in vitro* com células tumorais modificadas ou antígenos tumorais, então, elas são recolocadas no corpo. Essa abordagem tem sido estudada em modelos animais para a transferência de células tumorais com genes que codificam moléculas coestimuladoras ou citocinas que atraem e ativam células dendríticas. As tendências atuais têm o objetivo de incorporar a imunoterapia com outros tratamentos tradicionais anticâncer para tomar vantagem da especificidade da força do sistema imunológico. A possibilidade de uma erradicação do câncer cervical está a um passo de ocorrer por meio do desenvolvimento de uma vacina contra linhagens mutantes do HPV causador da doença.

## Combatendo doenças infecciosas com vacinação

As duas contribuições mais importantes para a saúde pública nos últimos 100 anos – sanamento básico e vacinação – diminuíram drasticamente as mortes por doenças infecciosas, das doenças infecciosas ainda continuam sendo a principal causa de morte no mundo todo. A própria imunologia moderna originou-se a partir do sucesso das vacinas de Jenner de Pasteur contra a varíola e a cólera aviária, respectivamente, o seu maior triunfo foi a erradicação global da varíola, anunciada pela Organização Mundial da Saúde em 1979. Uma campanha global para erradicar a poliomielite está em andamento. Com o avanço normal na imunologia básica na década passada, sobretudo na compreensão da imunidade inata, agora existem grandes esperanças de que as vacinas para outras doenças infecciosas, incluindo malária, tuberculose, vírus da imunodeficiência humana (HIV, do inglês *human immunodeficiency virus*), estejam ao alcance. A visão da geração atual dos cientistas de vacinas é desenvolver sua arte ao nível do desenvolvimento de fármacos; para movê-las de uma prática empírica para um “sistema imunofarmacológico” verdadeiramente.

O objetivo da vacinação é a geração de imunidade de longa duração protetora. Ao longo deste livro, ilustrou-se como os sistemas imunológico inato e adaptativo colaboram durante a infecção para eliminar patógenos e gerar imunidade protetora com memória imunológica. De fato, uma infecção simples é muitas vezes (mas nem sempre) suficiente para gerar imunidade protetora contra um patógeno. Essa importante relação foi reconhecida há muito tempo, foi registrada há mais de 2.000 anos em relatos da Guerra de Pílopo, durante a qual dois surtos de praga sucessivos atingiram Atenas. O historiador grego Tucídides observou que as pessoas que sobreviveram à infecção durante o primeiro surto não foram suscetíveis à infecção durante o segundo surto.

Or, conhecimnto de este tipo de relação talvez tenha requisitado a prática da **variolação** contra varíola, na qual uma inoculação de uma pequena quantidade de materiais contendo uma pústula de varíola foi usada para produzir uma infecção leve que, então, foi seguida por uma proteção duradoura contra a reinfecção. A varíola por si só tem sido reconhecida na literatura médica há mais de 1.000 anos; a varíolação praticada na Índia e na China muitos séculos antes da sua introdução no mundo ocidental (em algum momento entre os anos 1.400 e 1.500) era familiar a Jenner. Contudo, a infecção após a varíolação nem sempre era letal: casos fatais de varíola ocorriam em cerca de 3% dos casos, o que não atendia aos critérios modernos de segurança. Partilhado algum conhecimento de que mulheres que ordenhavam o leite expostas a um vírus bovino similar ao da varíola (varíola bovina) eram protegidas contra varíola, até existiu um relato histórico de que a inoculação com varíola bovina foi tentada antes de Jenner. Entretanto, a conquista de Jenner não foi apenas descobrir que a infecção com varíola bovina fornecia imunidade protetora contra a varíola humana sem o risco de doença significativa, mas a

prova experimental pela variação internacional de pessoas que já tinha vacinado anteriormente. Ele denominou o processo como **vacinação** (*do latim vacca* [vaca]), pois, em sua homenagem, ampliou o termo ao estímulo da proteção a outros agentes infecciosos. As pessoas não são hospedeiros naturais da varíola bovina, que estabelece somente uma infecção subcutânea brande e limitada. Entretanto, o vírus da varíola bovina tem antígenos que estimulam uma resposta imune que produz reação cruzada com os antígenos da varíola, conferindo, assim, proteção contra a doença humana. Desde o início do século XX, o vírus utilizado para vacinar contra varíola tem sido o vírus vaccínia, que está relacionado tanto à varíola bovina quanto à varíola, mas cuja origem é obscura.

Como se já visto, várias vacinas atuais oferecem proteção pela indução da formação de anticorpos neutralizantes. Entretanto, essa afirmação é redundante; os patógenos para os quais as vacinas atuais são eficazes, também podem ser os patógenos para os quais os anticorpos são suficientes para proteção. Vários dos principais patógenos não são tão cooperativos – malária, tuberculose e HIV –, para os quais até mesmo uma resposta robusta de anticorpos não é protetora. A eliminação desses patógenos requer atividades adicionais, como a produção de uma imunidade durável formada por células, que não é produzida de forma eficiente pelas tecnologias atuais de vacinas. Essas são as questões que confrontam a ciência moderna das vacinas.

16.19 As vacinas podem ser baseadas em patógenos atenuados ou em material a partir de organismos mortos

O desenvolvimento de vacinas no início do século XX seguiu duas abordagens empíricas. A primeira foi a procura por organismos **tenuados** com patogenicidade reduzida, que estimulariam a imunidade protetora não causariam a doença. Essa abordagem continua no presente com o desenvolvimento de patógenos atenuados genéticamente nos quais mutações desejáveis são introduzidas no organismo por técnicas de DNA recombinante. Essa ideia tem sido aplicada a importantes patógenos, como malária, para os quais as vacinas são indisponíveis atualmente, podendo ser importante no futuro para o desenvolvimento de vacinas contra *influenza* e HIV/síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids, do inglês *acquired immunodeficiency syndrome*).

A segunda abordagem foi o desenvolvimento de vacinas com base em organismos mortos, substituídos, em componentes purificados de organismos que seriam tão efetivos quanto os organismos vivos inteiros. Vacinas mortas ram de longa data, pois qualquer vacina viva, incluindo a vaccínia, pode causar infecção sistêmica tal em indivíduos imunossuprimidos. A evolução dessas abordagens seriam as vacinas baseadas na conjugação de antígenos purificados como descrito para *Haemophilus influenza* (ver Seção 10.3). Essa abordagem continua com a adição da “imunogenética reversa” (ver Seção 16.15) para identificar antígenos peptídicos candidatos para células T com estratégias para usar ligantes que ativam TLRs ou outros sensores inatos como adjuvantes para estimular as respostas a antígenos simplificados.

Atualmente, a imunização é considerada tão segura importante que a maioria dos estados norte-americanos requer que todas as crianças sejam imunizadas contra os vírus do sarampo, da caxumba e da poliomielite com vacinas de vírus vivos atenuados, bem como contra o tétano (causado pelo *Clostridium tetani*), a difteria (causada pelo *Corynebacterium diphtheriae*) e a coqueluche (causada pela *Bordetella pertussis*), com toxinas inativadas ou toxoides preparados a partir de essas bactérias. Mais recentemente, tornou-se disponível uma vacina contra o *H. influenza* tipo b (HiB), um dos agentes causadores da meningite, bem como duas vacinas contra diarreia infantil causadas por rotavírus, como descrito na Seção 16.17, uma vacina para prevenção da infecção por HPV para proteção contra o câncer do colo do útero. A maioria das vacinas é administrada às crianças no primeiro ano de vida. As vacinas contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR, do inglês *measles, mumps, and*

| Algumas doenças para as quais ainda não estão disponíveis vacinas efetivas |                            |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Doença                                                                     | Mortalidade anual estimada |
| Malária                                                                    | 889.000                    |
| Esquistossomose                                                            | 41.000                     |
| Verminose                                                                  | 6.000                      |
| Tuberculose                                                                | 1,5 milhão                 |
| Difteria                                                                   | 2,2 milhões                |
| Doenças respiratórias                                                      | 4 milhões                  |
| HIV/Aids                                                                   | 2 milhões                  |
| Sarampo†                                                                   | 400.000                    |

**Figura 16.22 Doenças para as quais ainda não há vacinas efetivas.** †As vacinas de sarampo atuais são eficientes, mas termolábeis, o que dificulta o seu uso em países tropicais; este dilema não está sendo melhorado. Os dados de mortalidade estimados são os mais recentemente estimados disponíveis (2004) (*The Global Burden of Disease: 2004 Update*. World Health Organization; 2008). Aids, síndrome da imunodeficiência adquirida; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

*rubella*), contra varicela contra *influenza*, quando r com ndadas, normalm nt são dadas ntr 1 2 anos d idade .

Por mais notáv is qu ssas conquistas possam par c r, ainda há muitas do nças para as quais não há vacinas f tivas (Fig. 16.22). Para muitos pató g nos, a inf cção natural não par c g rar imunidad prot tora, as inf cções tornam-s crônicas ou r corr nt s. Em várias inf cções d ss tipo, os anticorpos são insufici nt s para pr v nir a r inf cção liminar o pató g no, a imunidad m diada por células pa- r c s r mais important na limitação do pató g no, mas é insufici nt para forn c r imunidad total, como na pr s nça d malária, tub rculos HIV. O probl ma não stá na ausência d uma r sposta imun ao pató g no, mas sim, na r sposta qu não limina o pató g no, não limina a patogên s ou não pr vin a r inf cção.

M smo quando uma vacina como a do sarampo pod s r utilizada d man ira f ti- va m país s d s nvolvidos, probl mas conômicos técnicos pod m imp dir s u uso diss minado nos país s m d s nvolvim nto, nos quais a mortalidad por ssas do nças ainda é l vada. Portanto, o d s nvolvim nto d vacinas continua s ndo um obj tivo important da imunologia, , no final do século XX, obs rvou-s uma mudança m dir ção a uma abordag m mais racional, com bas m compr nsão mol cular d talhada da patog nicidad microbiana, anális da r sposta prot tora do hosp d iro aos organismos patogênicos compr nsão da r gulação do sist ma imun para g rar r spostas f tivas dos linfócitos T B.

## 16.20 A maioria das vacinas f tivas g ra anticorpos qu pr vin m o dano causado p las toxinas ou qu n utralizam o pató g no int rromp m a inf cção

Embora os r qu rim ntos para g rar imunidad prot tora vari m com a natur za do organismo inf ctant , muitas vacinas ficaz s atualm nt funcionam p la indu- ção d anticorpos contra o pató g no. Para muitos pató g nos, incluindo organismos xtrac lular s vírus, os anticorpos pod m prov r imunidad prot tora. Inf liz- m nt , ss não s aplica a todos os pató g nos, qu pod m n c ssitar d r spostas imun s m diadas por células adicionais, como as células T CD8.

A imunidad prot tora f tiva contra alguns organismos r qu r a pr s nça d anti- corpos pr xist nt s no mom nto da inf cção, para pr v nir o dano causado p lo pató g no ou para pr v nir a r inf cção p lo pató g no. O prim iro caso é ilustrado por vacinas contra tétano dift ria, no qual as manif stações clínicas da inf cção são d vidas aos f itos d xotoxinas xtr mam nt pod rosas (v r Fig. 10.25). An- ticorpo pr xist nt contra a xotoxina bact riana é n c ssário para forn c r uma d f sa contra ssas do nças. Além disso, a xotoxina do tétano é tão pod rosa qu a pouca quantidade qu pod causar a do nça pod s r insufici nt para l var a uma r sposta imun prot tora, d modo qu m smo os sobr viv nt s do tétano n c ssi- tam d vacinação para star mprot gidos contra o risco d um atacu subs qu nt .

A s gunda forma p la qual os anticorpos pod m prot g ré p la pr v nção da inf c- ção s cundária, como no caso d c rtas inf cções virais. Isso é chamado d **neutr - liz ção**. A capacidade d um anticorpo n utralizar um pató g no pod d p nd r da sua afinidad , sua subclass d isotipo, compl m nto atividade das células fago- cíticas. Por x mplo, anticorpos pr xist nt s são n c ssários para prot g r contra o poliovírus, qu inf cta células hosp d iras ss nciais d ntro d um curto p ríodo após ntrar no corpo não é facilm nt controlado p los linfócitos T uma v z qu a inf cção intrac lular t nha s stab l cido. Vacinas contra *influenza* sazonal for- n c mprot ção da m sma forma, p la indução d anticorpos qu limitam a r inf cção. No caso d vários vírus, os anticorpos produzidos por inf cção ou vacinação são capaz s d n utralizar o vírus, pr v nindo o spalham nto da inf cção, mas ss n m s mpr é o caso. Na inf cção por HIV, ap sar da g ração d anticorpos qu pod m s ligar aos pítotos da sup rfíci viral, a maioria d ss s anticorpos falha m n utralizar o vírus. Além disso, as vacinas bas adas nas prot ínas HIV falham na indução d anticorpos qu são n utralizant s.

| Características d vacinas f tivas         |                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Segur nç                                  | A v cin não deve c us r<br>doenç ou morte                                                                                                                                                                |
| Proteção                                  | A v cin deve proteger<br>contr doenç result nte<br>d exposição o<br>p tógeno vivo                                                                                                                        |
| Fornecimento<br>de proteção<br>prolong d  | A proteção contr doenç<br>deve dur r muitos nos                                                                                                                                                          |
| Indução de<br>nticorpos<br>neutr liz ntes | Alguns p tógenos (como o<br>poliovírus) infect m célul s<br>que não podem ser substi-<br>tuíd s (p. ex., neurônios); o<br>nticorpo neutr liz nte é<br>essenci l p r prevenir<br>infecção de t is célul s |
| Indução de<br>célul s<br>T protetor s     | Alguns p tógenos, sobretudo<br>os intr celul res, são m is<br>efetiv mente t c dos por<br>meio de respost s<br>medi d s por célul s                                                                      |
| Consider ções<br>prátic s                 | B ixo custo por dose<br>Est bilid de biológic<br>Fácil dministr ação<br>Poucos efeitos col ter is                                                                                                        |

Figura 16.23 Exist m div rsos critérios para  
uma vacina f tiva.

As r spostas imun s a ag nt s inf cciosos g ralm nt nvolv m anticorpos dirigi-  
dos contra múltiplos pítopos, ap nas alguns d ss s anticorpos (s houv r algum)  
conf r m prot ção. Os pítopos particular s d células Tr conh cidos também po-  
d m af tar a natur za da r sposta. Na S ção 10.3, foi d scrito o r conh cim nto li-  
gado, no qual células B antig no- sp cíficas células T forn c m sinais d ativação  
mutuam nt , l vando à maturação da afinidad troca d isotipo qu pod s r n -  
c ssária para n utralização. Ess proc ssor qu r qu um pítopo p ptídico apro-  
priado para células Ts ja apr s ntado p las células B, qu , m g ral, o pítopo da  
célula T st ja contido d ntro da r gião do pítopo da prot ína r conh cida p la  
célula B, fato qu d v s r consid rado no d s nvolvim nto mod rno d vacinas.  
D fato, como discutiú-s na S ção 13.5, o pítopo pr dominant r conh cido p las  
células T após a vacinação com o vírus sincicial r spiratório induz uma vigorosa r s-  
posta inflamatória, mas falha m induzir anticorpos n utralizant s , assim, causa  
patologia s m prot ção.

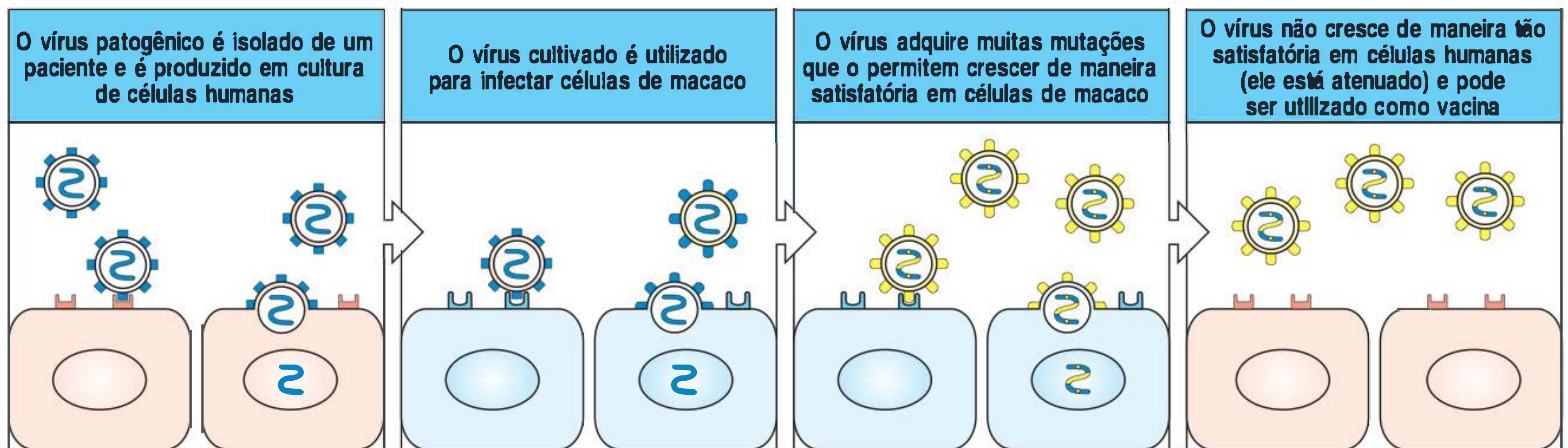
16.21 Vacinas ficaz s d v m induzir prot ção d longa duração s r  
s guras conômicas

Uma vacina b m-suc dida d v t r várias caract rísticas além da sua habilidad m  
provocar uma r sposta imun prot tora (Fig. 16.23). Prim iro, la d v s r s gura.  
As vacinas d v m s r administradas a um grand núm ro d p ssoas, das quais r -  
lativam nt poucas morr riam da do nça, ou a contrairiam. Isso significa qu m s-  
mo um nívl baixo d toxicidad é inac itáv l. S gundo, a vacina d v s r capaz  
d produzir imunidad prot tora m uma proporção muito alta das p ssoas qu a  
r c b m. T rc iro, sobr tudo m país s mais pobr s, nos quais é impraticáv l ad-  
ministrar dos s d r forço a populaçõ s rurais disp rsas, uma vacina b m-suc dida  
d v g rar m mória imun prolongada. Isso significa qu os linfócitos B T d v m  
s r instruídos p la vacina. Quarto, as vacinas d v m s r d baixo custo para qu  
possam s r administradas a grand s populaçõ s. As vacinas consist m m uma das  
m didas mais f tivas m r lação ao custo m cuidados d saúd , mas ss b n fício  
é r duzido à m dida qu o custo por unidad s l va.

Outro b n fício d um programa d vacinação f tivo é a “imunidad grupal” qu l  
confer à população m g ral. P la r dução do núm ro d m mbros susc tív is d  
uma população, a vacinação diminui o r s rvatório natural d indivíduos inf ctados  
na população , assim, r duz a probabilidade d transmissão da inf cção. D ss modo,  
inclusiv os m mbros não vacinados starão prot gidos, pois sua chanc individual  
m ncontrar o patóg no stá r duzida. Entr tanto, o f ito d imunidad grupal é v -  
rificado som nt m nívl s r lativam nt altos d vacinação d uma população; para  
caxumba, stima-s qu s ja m torno d 80%, qu , abaixo d ss nívl, pid mias s-  
porádicas possam ocorr r. Isso é ilustrado por um visív l aum nto dos casos d caxum-  
ba no R ino Unido ntr os anos d 2004 2005 m adultos jov ns, como r sultado do  
uso variáv l da vacina d sarampo/rubéola na m tad dos anos 1990 m pr f rência à  
vacina MMR combinada, qu stava com baixo suprim nto na época.

16.22 As vacinas d vírus vivos at nuados normalm nt são mais  
pot nt s do qu as vacinas “mortas” pod m s r mais s guras  
com o mpr go da t cnologia do DNA r combinant

A maioria das vacinas antivirais atualm nt m uso consist m vírus inativados ou  
vírus vivos at nuados. As vacinas virais inativadas, ou “mortas”, consist m m vírus  
tratados para s r m incapaz s d s r plicar. As vacinas com vírus vivo at nuado  
g ralm nt são muito mais pot nt s: las induz m um núm ro maior d m canis-  
mos f tor s, incluindo a ativação d células T CD4 células T CD8 citotóxicas. As  
células T CD4 ajudam na formatação da r sposta d anticorpos, o qu é important  
para o f ito prot tor subs qu nt da vacina. As células T CD8 citotóxicas forn c -  
riam prot ção durant a inf cção p lo próprio vírus, , s mantida, pod m contri-  
buir para m mória prot tora. Os vírus inativados não pod m produzir prot ínas no  
citosol; d ss modo, os p ptíd os dos antig nos virais não são apr s ntados p las  
moléculas do MHC d class I. Assim, as células T CD8 não são g radas tampouco



nessas células com as vacinas virais mortas. As vacinas virais atenuadas estão em uso para poliomielite, sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

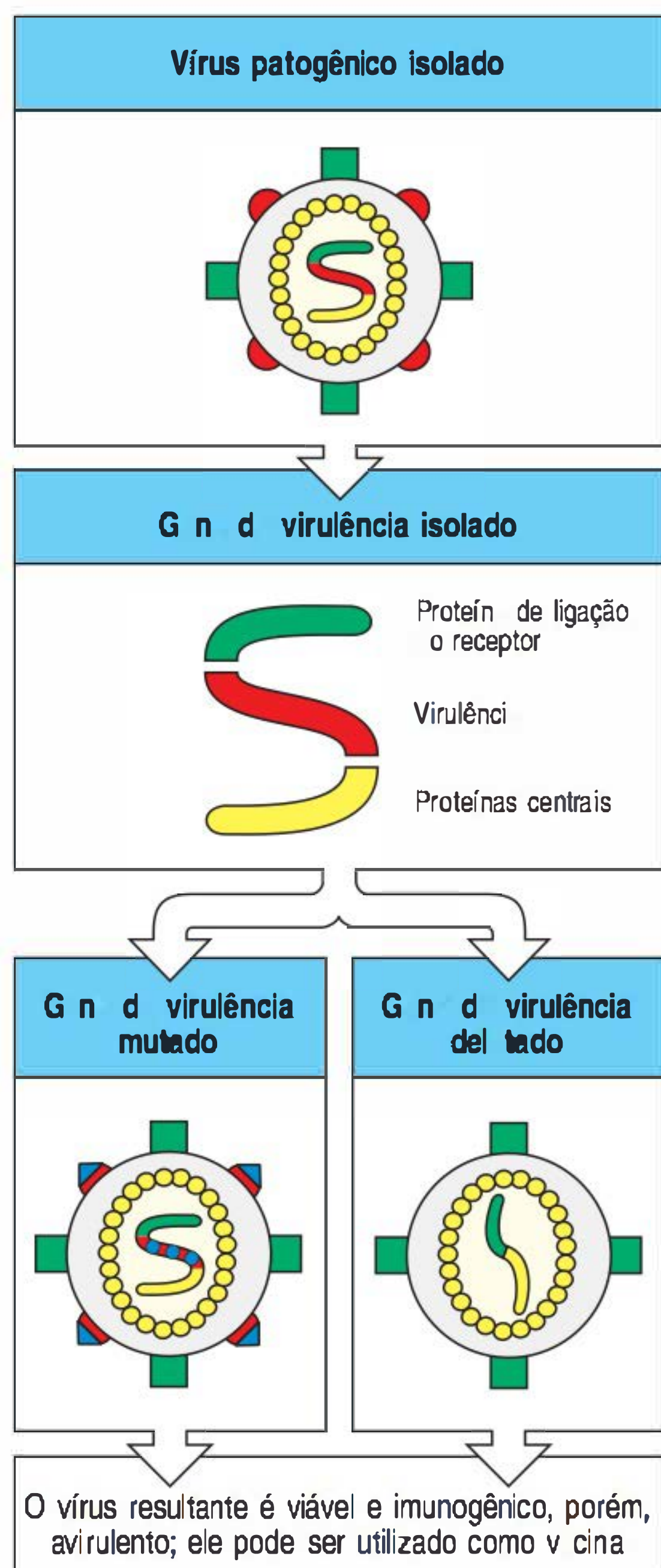
Tradicionalmente, a atenuação é obtida pelo cultivo do vírus em cultura de células. Em geral, os vírus são selecionados para o crescimento preferencial em células não humanas; durante essa seleção, tornam-se menos aptos a crescer em células humanas (Fig. 16.24). Como essas linhagens atenuadas replicam-se de maneira insatisfatória em hospedeiros humanos, elas induzem imunidade, mas não doença, quando administradas a pessoas. Embora as linhagens de vírus atenuados contêmham múltiplas mutações genéticas que codificam várias de suas proteínas, é possível que uma cepa de vírus patogênico reapareça por meio de novas séries de mutações. Por exemplo, a cepa da vacina da poliomielite Sabin tipo 3 difere de uma cepa progenitora selvagem apenas nas 10 dos 7.429 nucleotídeos. Em ocasiões extremamente raras, a reversão da vacina a uma cepa neurovirulenta pode ocorrer, causando doença paralisante no receptor.

As vacinas virais atenuadas também podem apresentar riscos particulares ao receptor imunodeficiente, nos quais elas frequentemente se comportam como infecções oportunistas virulentas. Os lactentes imunodeficientes que são vacinados com poliovírus vivo atenuado antes que suas imunodeficiências nas imunoglobulinas hereditárias sejam diagnosticadas estão sob risco, pois não podem eliminar o vírus do sistema, e, assim, existe uma chance aumentada de a mutação do vírus, associada à sua contínua replicação descontrolada no intestino, conduzir à doença paralisante fatal.

Uma abordagem empírica para a atenuação ainda está em uso, mas pode ser superada por duas novas estratégias que utilizam a tecnologia do DNA recombinante. Uma delas consiste no isolamento na mutagenese *in vitro* de genes virais específicos. Os genes mutados são utilizados para substituir o genoma de um genoma viral reconstruído, e os vírus derivadamente atenuados podem ser usados como vacina (Fig. 16.25). A vantagem dessa abordagem é que as mutações podem ser desenvolvidas de modo que a reversão ao tipo selvagem já praticamente impossível.

Essa abordagem poderia ser útil para desenvolver vacinas de vírus vivo da *influenza*. Como foi descrito no Capítulo 13, o vírus da *influenza* pode infectar o mesmo hospedeiro várias vezes, pois sofre de sítio antigênico escapa da resposta imunológica original. Uma proteção fraca confere por infecções anteriores com diferentes subtipos de *influenza* é observada em adultos, porém, não em crianças, sendo chamada de imunidade heterosubtípica. A abordagem atual à vacinação contra a *influenza* é utilizar uma vacina de vírus morto que é formulada anualmente com base nas características prevalentes do vírus. A vacina é moderadamente efetiva, reduzindo a mortalidade em populações idosas e a morbidade em adultos saudáveis. A vacina ideal contra a *influenza* seria um organismo vivo atenuado combinado a uma cepa de vírus prevalente. Isso poderia ser criado por meio da inserção de uma série de mutações atenuadas dentro do gene que codifica a proteína polimerase viral, PB2. O segmento genético mutado do vírus atenuado poderia, então, ser substituído pelo genoma de um vírus transportando variantes antigênicas da hemaglutinina da gripe atual, epidêmica ou pandêmica. Suficiente, está

**Figura 16.24 Os vírus são tradicionalmente atenuados pelo crescimento seletivo em células não humanas.** Para produzir um vírus atenuado, primeiramente ele deve ser isolado por meio de crescimento em culturas de células humanas. A adaptação ao crescimento em culturas de células humanas produz algum atenuamento; o vírus da rubéola, por exemplo, foi feito dessa forma. Em geral, porém, o vírus é adaptado ao crescimento em células de espécies diferentes, até que cresce pouco em células humanas. A adaptação resulta de mutação, gerando uma combinação de várias mutações de ponto. Nem mais dos casos, é difícil dizer quais mutações no genoma de um linhagem viral atenuado são essenciais para o atenuamento. Um vírus atenuado crescerá de maneira inofensiva no hospedeiro humano, e produzirá imunidade, mas não doença.



**Figura 16.25** A atenuação pode ser obtida de forma mais rápida confiável pelo emprego de técnicas de DNA recombinante. Se for possível identificar no vírus um gene necessário para virulência, mas não para o crescimento ou imunogenicidade, esse gene pode sofrer várias mutações (figura inferior à esquerda) ou ser deletado do genoma (figura inferior à direita) pelo uso de técnicas de DNA recombinante. Esse procedimento cria um vírus virulento (não patogênico), que pode ser usado como vacina. As mutações no gene de virulência são geralmente grandes, assim, é muito difícil que o vírus reverta para o tipo selvagem.

último procedimento poderia ser usado para acompanhar os passos de variação do vírus. Recentemente, a atenuação pública voltou-se para a possibilidade de uma pandemia de gripe causada pelo vírus da gripe aviária H5N1. Essa cepa pode ser passada das aves para os seres humanos conferindo uma alta taxa de mortalidade, porém, uma pandemia poderia ocorrer somente se a transmissão ocorrer entre seres humanos. Uma vacina viva atenuada seria utilizada se uma pandemia ocorrer, pois isso poderia introduzir novos genes de influenza vírus da qual poderiam recombinar com os influenza vírus já existentes.

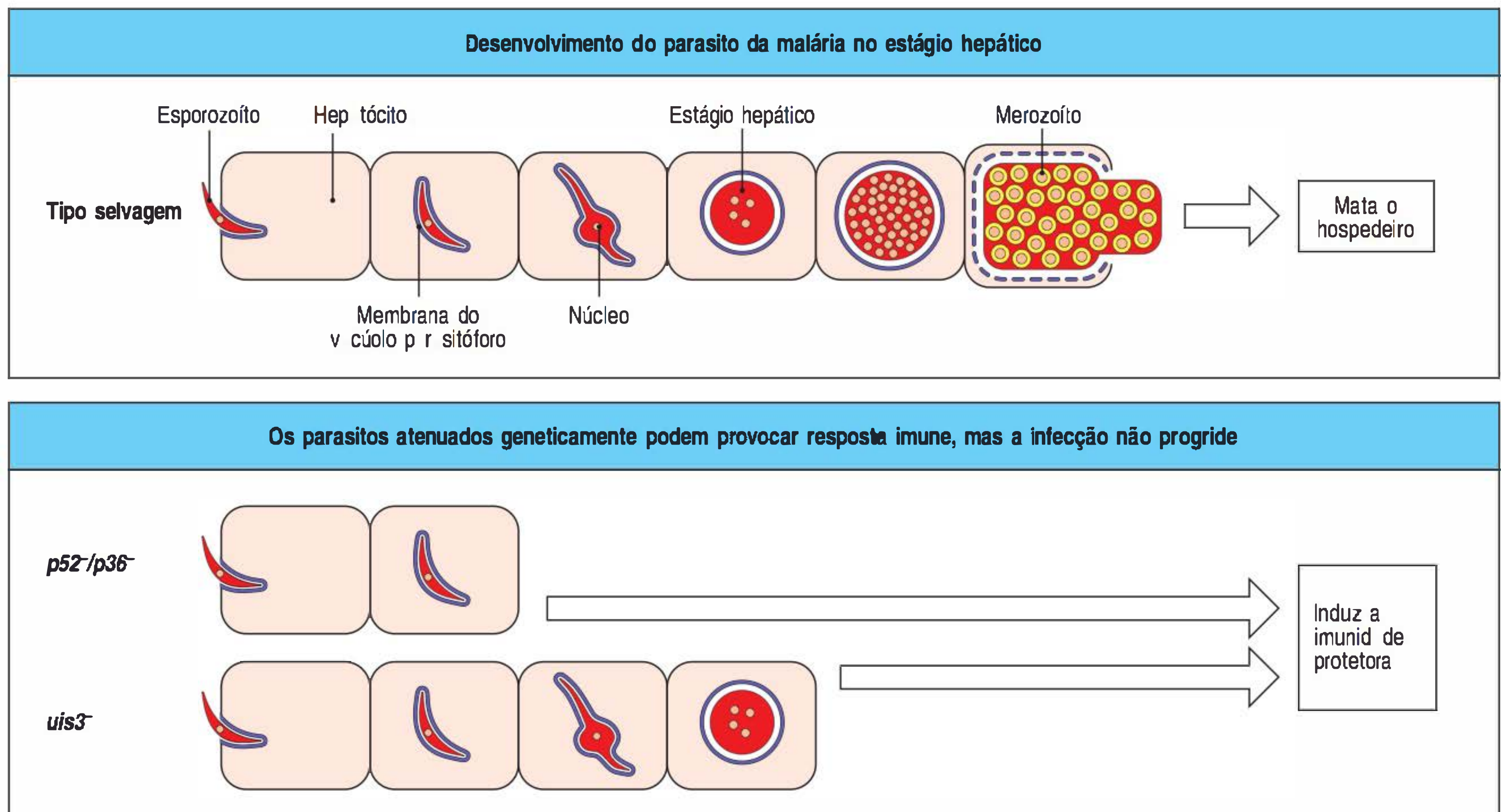
### 16.23 As vacinas vivas atenuadas podem ser desenvolvidas pela seleção de bactérias incapacitadas ou não patogênicas ou pela criação de parasitos atenuados geneticamente

Estratégias similares estão sendo utilizadas no desenvolvimento de vacinas bacterianas. O exemplo mais importante de uma vacina atenuada é a BCG, que apresenta eficiência na proteção contra a tuberculose grave dissimulada em crianças, porém, não protege contra a doença pulmonar em adultos. A atual vacina BCG, que permanece sendo a vacina mais amplamente utilizada no mundo, foi obtida a partir de um isolado patogênico de *Mycobacterium bovis* transferida ao laboratório no início do século XX. Desde então, várias cepas geneticamente diversas de BCG têm surgido. O nível de proteção alcançado pela BCG é extremamente variável, oscilando de nenhuma proteção em alguns países, como Malawi, até 50 a 80% no Reino Unido. Considerando que a tuberculose permanece um dos principais agentes de morte do mundo, existe necessidade urgente de uma nova vacina. Duas vacinas BCG recombinantes (rBCG) com o objetivo de provocar a infecção de indivíduos não expostos recentemente passaram por testes clínicos de Fase I. Uma foi produzida por engenharia genética para suprir e expressar um antígeno imunodominante de *M. tuberculosis*, para gerar maior especificidade para o patógeno humano. A segunda expressa a proteína de formação de poros listeriolisina de *L. monocytogenes* para induzir a passagem dos antígenos BCG do fagossomo para dentro do citoplasma e permitir a apresentação cruzada (ver Seção 6.9) no MHC de classe I, estimulando, assim, as células T citotóxicas específicas para BCG.

Uma abordagem similar está sendo utilizada para produzir novas vacinas contra malária. A análise dos diferentes estágios do *Plasmodium falciparum*, a principal causa da malária fatal, identificou genes que são expressos somente nos esporozoítos dentro da glândula salivar dos mosquitos, onde eles se tornam infectantes para os hospedeiros humanos. Adicionalmente, dois desses genes do genoma de *P. falciparum* tornaram os esporozoítos incapazes de estabelecer uma infecção sanguínea em camundongos, no entanto, capaz de induzir uma resposta imunológica protetora nos camundongos de uma infecção subsequente pelo *P. falciparum* do tipo selvagem. Essa proteção era dependente de células T CD8, e a produção de IFN- $\gamma$ , indicou que a imunidade mediada por células é importante para a proteção contra esse parasito (Fig. 16.26). Isso destaca novamente a importância da produção de vacinas que sejam capazes de induzir uma imunidade forte mediada por células.

### 16.24 A via de vacinação é um importante determinante do sucesso

A vacinação ideal induz defesa no hospedeiro no ponto de entrada do agente infeccioso. A estimulação da imunidade mucosa é, portanto, um objetivo importante da vacinação contra os organismos que entram pelas superfícies mucosas. Contudo, a maioria das vacinas é administrada por injeção. Essa via tem várias desvantagens. As injeções são dolorosas, pouco populares, reduzindo sua aceitação, são caras, e quando



agulhas, seringas e um aplicador treinado. A vacinação em massa por injeção é trabalhosa. Também existe o problema imunológico de que a injeção não é a via mais eficaz na estimulação de uma resposta imune apropriada, já que não imita a via normal de entrada da maioria dos patógenos contra os quais a vacinação é dirigida.

Muitos patógenos importantes infectam as superfícies mucosas ou penetram no corpo por elas. Os exemplos incluem os microrganismos respiratórios, como *Bordetella pertussis*, rinovírus e influenzavírus, e os microrganismos entéricos, como *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* enteropatogênica e *Shigella*. Vacinas vivas atenuadas administradas por via intranasal contra o influenzavírus induzem anticorpos de mucosa, que são mais eficientes do que anticorpos sistêmicos no controle de infecção do trato respiratório superior. Entretanto, os anticorpos sistêmicos induzidos por injeção são efetivos no controle da doença do trato respiratório inferior, a qual é responsável por morbidade e mortalidade graves. Assim, um objetivo mais realista para qualquer vacina da gripe pandêmica é prevenir a doença do trato respiratório inferior, além de aceitar o fato de que a enfermidade moderada não será prevenida.

A potência dessa abordagem de mucosas é ilustrada pela efetividade das vacinas de poliovírus vivo atenuado. A vacina oral contra a poliomielite Sabin consiste em três cepas atenuadas de poliovírus e é altamente imunogênica. Além disso, assim como a doença da poliomielite em si pode ser transmitida pela contaminação fecal de piscinas públicas e outras falhas de higiene, a vacina pode ser transmitida de um indivíduo para outro pela via fecal-oral. A infecção com *Salmonella*, da mesma forma, estimula uma poderosa resposta imune mucosa e sistêmica.

As regras da imunidade da mucosa ainda são pouco compreendidas. A apresentação de antígenos proteicos solúveis por via oral frequentemente resulta em tolerância, que é importante devido à enorme carga de antígenos alimentares e veiculados pelo ar que são apresentados ao intestino e ao trato respiratório (ver Cap. 11). No entanto, o sistema imune de mucosa responde às infecções mucosas e as elimina (p. ex., coqueluche, cólera e poliomielite, as quais penetram por via oral). Assim, as proteínas desses microrganismos que estimulam as respostas imunes são de especial interesse. Um grupo de proteínas fortemente imunogênicas nas superfícies mucosas é uma série de toxinas bacterianas que têm a propriedade de se ligar a células eucarióticas e são resistentes a proteases. Um achado recente de importância prática potencial é que algumas dessas moléculas, como a toxina termolábil de *E. coli*

**Figura 16.26 Parasitos geneticamente atenuados podem ser modificados como vacinas vivas para fornecer imunidade protetora.** Figura superior: os esporozoítos de *Plasmodium* do tipo selvagem transmitidos pelo pic d e um mosquito infecto do entr m n corrente s nguíne e são c reg dos p r o fíg do, onde infect m os hep tóctos. C d esporozoíto multiplica-se no fíg do, m t ndo célul infect d e liber ndo milh res de merozoítos, o próximo estágio d infecção. Figur s inferiores: nos c mundongos imuniz dos com esporozoítos contendo genes-ch ve com rompimentos direcion dos (p. ex., *p52* e *p36* [*p52/p36*<sup>-</sup>] ou *uis3* [*uis3*<sup>-</sup>]), os esporozoítos circul m n corrente s nguíne e mimetiz m um infecção inici l, m s não podem estabelecer um infecção produtiv no fíg do. Entretanto, os c mundongos produzem respost imune contr os esporozoítos e são protegidos contr um infecção subsequente por esporozoítos do tipo selv gem.

a toxina pertússis, têm propriedades adjuvantes que são retiradas mesmo quando a molécula reacionalada é modificada por engenharia genética para eliminar suas propriedades tóxicas. Essas moléculas podem ser utilizadas como adjuvantes para vacinas orais ou nasais. Em camundongos, a insuflação nasal de uma dessas toxinas mutantes com o toxoide tânico resultou no desenvolvimento de proteção contra o desafio letal com a toxina do tétano.

### 16.25 A vacinação contra *Bordetella pertussis* ilustra a importância da segurança de uma vacina

A história da vacinação contra a bactéria que causa a coqueluche, *Bordetella pertussis*, fornece um bom exemplo dos desafios de desenvolver dissimular uma vacina efetiva, bem como o apelo público de vacinas acelulares conjugadas sobre os organismos vivos atenuados. No início do século XX, a coqueluche matou cerca de 0,5% das crianças norte-americanas com menos de 5 anos de idade. No início da década de 1930, um estudo com uma vacina morta de célula bacteriana integral nas ilhas Faro forneceu evidências de um efeito protetor. Nos Estados Unidos, o uso sistêmico de uma vacina de célula integral em combinação com os toxoides da difteria do tétano (a vacina DPT), desde a década de 1940, resultou em declínio na taxa de infecção anual de 200 para menos de dois casos a cada 100.000 habitantes. A primeira vacinação com DPT realizada globalmente aos três meses.

A vacina pertússis com célula integral causa efeitos colaterais, na maioria das vezes, ritmicos, dor de cabeça no local da injeção; com menor frequência, a vacinação é seguida por febre alta, choro persistente. Muito raramente, ocorrem convulsões, sonolência brava, ou estado de flacidez irremediável. Durante a década de 1970, houve uma preocupação dissimulada após vários relatos de que casos de necrotizante e letais são cerebrais irremediáveis poderiam ocorrer, muito raramente, após a vacinação com pertússis. No Japão, em 1972, cerca de 85% das crianças receberam a vacina pertússis, com menos de 300 casos de coqueluche e nenhum óbito foram relatados. Como resultado de duas mortes após a vacinação no Japão, em 1975, a DPT foi temporariamente suspensa, então, introduzida com a primeira vacinação aos 2 anos de idade, em vez de aos 3 meses. Em 1979, houve cerca de 13.000 casos de coqueluche e 41 mortes. A possibilidade de a vacina pertússis causar, muito raramente, lesonas cerebrais graves foi extensamente estudada, o consenso dos especialistas é de que a vacina pertússis não é uma causa primária de lesonas cerebrais. Não há dúvida de que existe maior morbidade pela coqueluche do que pela vacina.

A preocupação pública médica de que a vacinação pertússis com célula integral pode ser insubstituível por um produto inocuo para desenvolver vacinas pertússis mais seguras. O estudo da resposta imunológica natural à *B. pertussis* mostrou que a infecção induzia anticorpos contra quatro componentes da bactéria – a toxina pertússis, a hemaglutinina filamentosa, a pertactina e os antígenos fimbriais. A imunização de camundongos com esses antígenos em forma purificada os protegeu do desafio com pertússis. Isso levou ao desenvolvimento de vacinas pertússis acelulares, todas contendo toxoide pertússis purificado – isto é, a toxina inativada por tratamento químico, por exemplo, com peróxido de hidrogênio ou formaldeído –, ou, mais recentemente, pela engenharia genética da toxina. Algumas vacinas pertússis também contêm uma ou mais hemaglutininas filamentosas, pertactinas e antígenos fimbriais. As evidências atuais mostram que estas são, provavelmente, tão efetivas quanto a vacina de célula integral, estão livres dos efeitos colaterais comuns à primeira. Entretanto, a vacina acelular é mais cara, o que restringe seu uso em países mais pobres.

A história da vacinação pertússis mostra que, em primeiro lugar, as vacinas devem ser extremamente seguras, livres de efeitos colaterais; segundo, que o público e a classe médica devem perceber a vacina como segura; terceiro, que o estudo cuidadoso da natureza da resposta imunológica protetora pode levar a vacinas acelulares mais seguras tão efetivas quanto as vacinas de célula total. Todavia, a preocupação pública em relação à vacinação permanece alta. Muitos infundados de uma ligação entre a vacina MMR combinada viva atenuada e o autismo fizeram o papel crucial de crianças que receberam a vacina MMR na Inglaterra cair de um pico de 92% para

1995–1996 para 84% em 2001–2002. Por que nos surtos de sarampo durante 2002 em Londres ilustram a importância da alta manutenção da administração da vacina para manter a imunidade grupal.

### 16.26 As vacinas conjugadas foram desenvolvidas como resultado da compreensão de como as células T e B colaboram em uma resposta imune

Embora as vacinas acelulares sejam inativadas, mais seguras que as vacinas à base de organismos inteiros, uma vacina completa é mais eficaz. Normalmente não pode ser feita a partir de um único constituinte isolado de um microrganismo, mas, agora, está claro que isso se deve à necessidade de ativar mais de um tipo celular para iniciar uma resposta imune. Uma consequência desse entendimento foi o desenvolvimento de vacinas conjugadas. Já foi descrito brevemente um dos casos mais importantes, para *Haemophilus influenza*, na Seção 10.3.

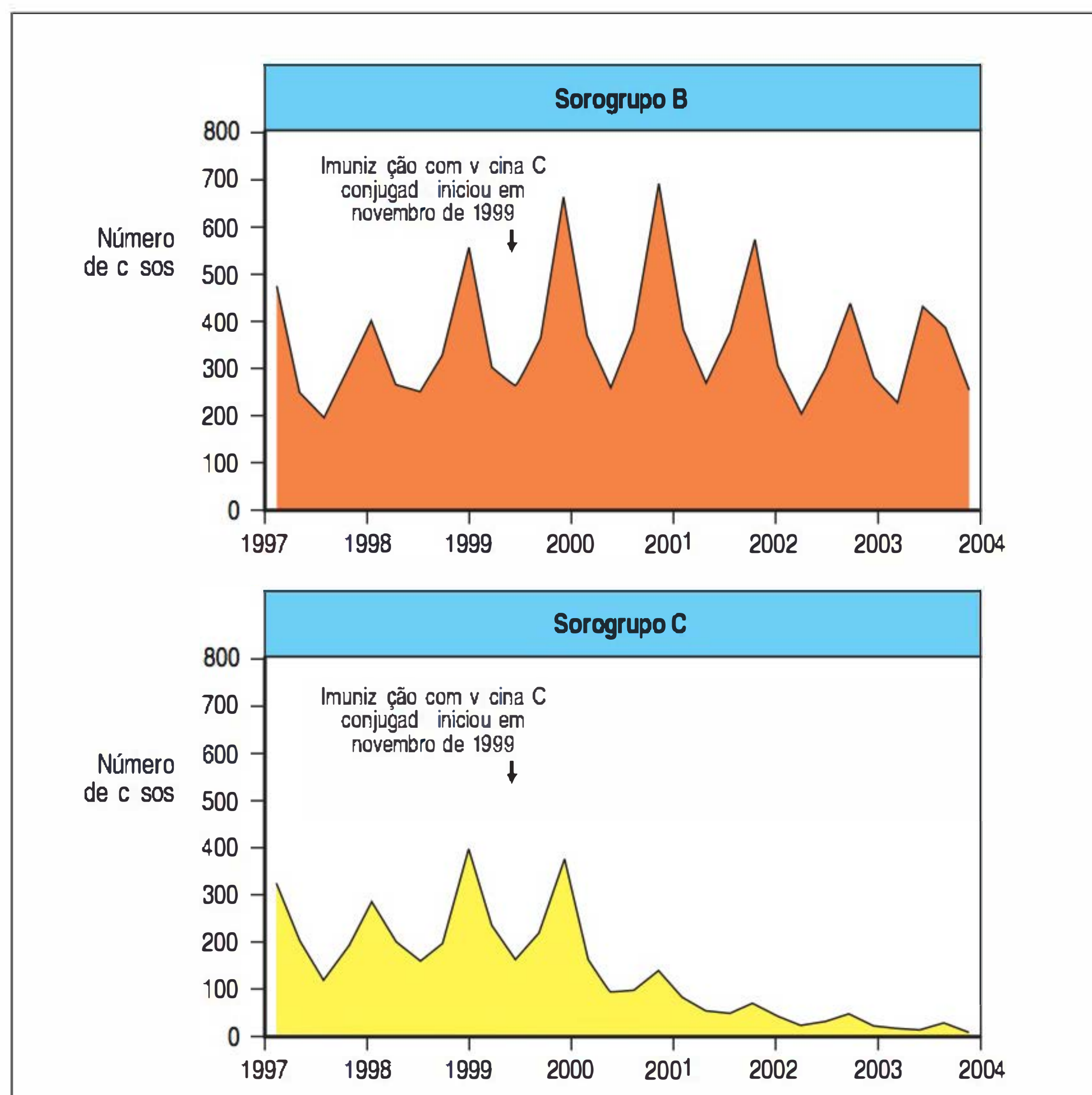
Muitas bactérias, incluindo *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *H. influenza*, têm uma cápsula externa composta de polissacarídeos que são específicos à espécie ao tipo de determinadas cepas das bactérias. A defesa mais eficaz contra esses microrganismos é a opsonização da capa polissacarídica pelo anticorpo. Assim, o objetivo da vacinação é estimular anticorpos contra as cápsulas polissacarídicas das bactérias.

Os polissacarídeos capsulares podem ser coletados no meio de crescimento bacteriano, por serem imaturos independentemente das células T, podem ser utilizados diretamente como vacinas. Entretanto, as crianças menores de 2 anos podem não produzir boas respostas de anticorpos independentemente das células T não podem ser vacinadas eficazmente com as vacinas polissacarídicas. Um modo eficaz de superar esse problema (ver Fig. 10.5) é conjugar quimicamente os polissacarídeos bacterianos às proteínas carrier, que fornecem peptídeos que podem ser reconhecidos pelas células T antigênicas, convertendo uma resposta independente das células T em uma resposta de anticorpo antipolissacarídico dependente das células T. Utilizando essa abordagem, várias **vacinas conjugadas** foram desenvolvidas contra *H. influenza* tipo b, uma importante causa de graves infecções respiratórias infantis meningite, contra *N. meningitidis* do sorogrupo C, uma importante causa de meningite, as quais têm sido amplamente aplicadas. O sucesso desta última no Reino Unido é ilustrado na Figura 16.27, que mostra que a incidência de meningite C tem sido bastante reduzida em comparação à meningite B, contra a qual ainda não existia uma vacina.

### 16.27 Vacinas baseadas em peptídeos podem desencadear imunidade protetora, mas requerem adjuvantes desenvolvidos e direcionadas a células compartimentos celulares apropriados para serem eficazes

Outra estratégia para o desenvolvimento de vacinas que não requer o organismo inteiro, morto ou atenuado, identifica peptídeos peptídicos de células T que estimulam a imunidade protetora. Os peptídeos candidatos podem ser identificados de duas formas: uma possibilidade é sintetizar sistematicamente peptídeos sobrepostos de proteínas imunogênicas testar um de cada vez para sua capacidade de estimular a imunidade protetora; alternativamente, uma abordagem imunogenética reversa (ver Seção 16.15) pode ser utilizada para prever peptídeos peptídicos potenciais a partir de uma sequência gênica. Esta última abordagem tem sido aplicada para malária pelo uso da sequência completa do genoma do *Plasmodium falciparum*. O ponto inicial foi a associação entre a molécula do MHC de classe I humana, HLA-B53, a resistência à malária cerebral – uma complicação relativamente rara da infecção, mas que, em geral, é fatal. Acreditava-se que HLA-B53 poderia proteger da malária cerebral, pois poderia apresentar peptídeos que são particularmente bons na ativação dos linfócitos T citotóxicos virgens. Os peptídeos derivados de HLA-B53 foram encontrados contendo uma prolina no segundo dos seus nove aminoácidos. Com base nessa informação, a análise genética reversa identificou candidatos a

**Figura 16.27** Efeito da vacinação contra *Neisseria meningitidis* do grupo C (meningococo) no número de casos de doença meningocócica dos grupos B e C na Inglaterra e no País de Gales. A infecção meningocócica afetava cerca de 5 a cada 100.000 pessoas por ano no Reino Unido, sendo que os grupos meningocócicos B e C contribuíam para quase todos os casos. Antes da introdução da vacina de meningite C, doença do grupo C era segundo causante mais comum de doença meningocócica, contribuindo para cerca de 40% dos casos. Atualmente, doença do grupo C contribui para menos de 10% dos casos, com doença do grupo B contribuindo para mais de 80% dos casos. Após introdução da vacina, ocorreu um significativo queda no número de casos confirmados em laboratório de doença do grupo C em todas as faixas etárias. O impacto foi ainda maior nos grupos imunizados, com redução de mais de 90% em todas as idades. Um grande impacto também tem sido verificado em grupos etários não imunizados, com redução de cerca de 70%, o que sugere que essa vacina apresenta um efeito de imunidade comunitária.



para produzir os protetores de quatro proteínas do *P. falciparum* expressas na fase inicial da infecção dos hospedeiros, uma importante fase da infecção a ser visada em uma resposta imune efetiva. Um dos principais candidatos, do antígeno-1 do estágio hepático, é reconhecido pelas células T citotóxicas quando ligado ao HLA-B53.

Entretanto, as vacinas baseadas em peptídeos, embora promissoras, têm várias desvantagens. Primeiro, um determinado peptídeo pode não se ligar a todas as moléculas do MHC presentes na população. Devido ao polimorfismo muito elevado das moléculas do MHC em seres humanos (ver seção 6.12), um grande painel de peptídeos protetores deve ser identificado, o que permitiria a cobertura protetora da maioria dos indivíduos. Segundo, algumas trocas diretas de peptídeos curtos nas moléculas do MHC podem ocorrer no processo fisiológico do antígeno. Se os peptídeos antigênicos necessários carregarem diretamente sobre as moléculas do MHC nas células diferentes das células dendríticas, pode haver a indução da tolerância nas células T em vez da estimulação da imunidade (ver seção 8.26). Terceiro, as proteínas xog nas células peptídeos encaminhados por uma vacina sintética são processados de forma eficiente para apresentação por moléculas do MHC de classe II, mas não entram na via de processamento do MHC de classe I, a falha na apresentação dos peptídeos nas moléculas do MHC de classe I restringiria severamente a ativação de células T CD8 citotóxicas. Entretanto, em certas células dendríticas a "apresentação cruzada" eficiente pode ocorrer, na qual peptídeos derivados de xog também são carregados nas moléculas do MHC de classe I (ver seção 6.9), o direcionamento das vacinas baseadas em peptídeos para tais células pode estimular a eficácia da vacina.

Uma descoberta recente na estratégia de vacinas baseadas em peptídeos para combater vários dos seus problemas já se mostrou promissora em humanos. Em ensaios clínicos, pacientes com neoplasia intraepitelial do pênis e do fêmur, uma forma inicial do câncer do pênis e do fêmur causado pelo HPV, foram tratados com uma vacina que consistia em peptídeos longos que abrangem todo o comprimento das duas oncoproteínas do HPV-16, E6 e E7, administradas emulsão

de óleo em água como adjuvante. Com o uso de peptídeos muito longos, em torno de 100 aminoácidos de comprimento, múltiplos peptídeos peptídicos candidatos, que também podem ser aprisionados por diferentes alélos do MHC, podem ser encaminhados. Esses peptídeos parcerias muito longos para troca direta com peptídeos nas superfícies das células, portanto, devem ser processados por APCs profissionais, como as células dendríticas. Essa vacina induziu a resposta clínica completa em um quarto dos pacientes, e cerca de metade dos pacientes tratados mostraram respostas clínicas significativas que tiveram correlação com as evidências *in vitro* da imunidade aumentada mediada por células.

## 16.28 Os adjuvantes são importantes para aumentar a imunogenicidade das vacinas, mas poucos são aprovados para uso em humanos

Outro problema nas vacinas baseadas em peptídeos discutidas anteriormente, bem como das vacinas baseadas em componentes proteicos altamente purificados, é que elas não ativam o sistema imunológico da mesma forma que na infecção natural. Tais vacinas requerem componentes adicionais para mimetizar como as infecções normalmente ativam a imunidade inata, a qual induz células dendríticas a se tornarem estimuladoras para as células T (ver Seção 9.6). Tais componentes de uma vacina são conhecidos como **djuvantes**, que são definidos como substâncias que aumentam a imunogenicidade dos antígenos (ver Apêndice I, Seção A.4). Por exemplo, o toxoide tetânico não é imunogênico na ausência de adjuvantes, as vacinas de toxoide tetânico contêm sais de alumínio inorgânico (**alum**) na forma de géis não cristalinos, que se ligam polivalentemente ao toxoide por interações iônicas. A toxina pertussis tem propriedades adjuvantes por si só, quando administrada com os toxoides do tétano e da difteria, não protege apenas contra a coqueluche, mas também atua como adjuvante adicional para os outros dois toxoides. Essa mistura compreende a vacina triplic DPT, administrada aos lactantes no primeiro ano de vida.

Os componentes antigênicos e adjuvantes em uma vacina não são aprovados para uso isolado; eles são aprovados apenas no contexto da vacina específica na qual são formulados. Atualmente, o alum é o único adjuvante aprovado pela FDA nos Estados Unidos para uso em vacinas humanas comercializadas, embora outras combinações de adjuvante-vacina estejam passando por ensaios clínicos. Alum é o nome comum para certos sais inorgânicos de alumínio, dos quais hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio são os mais frequentemente utilizados como adjuvantes. Na Europa, assim como os adjuvantes alum, uma emulsão de óleo (squaleno) em água é utilizada como adjuvante na formulação da vacina contra *influenza*.

Como descrito na Seção 3.8, o alum parece atuar como adjuvante pelo estímulo de um dos mecanismos sensoriais da bactéria do sistema imunológico inato, NLRP3, ativando, assim, o inflamassoma e as respostas inflamatórias que são pré-requisito para uma resposta imunoadaptadora eficaz. Vários outros adjuvantes são amplamente utilizados de maneira experimental em animais, mas não são aprovados para uso em humanos. Muitos deles são constituintes estéreis das bactérias, sobretudo de suas paredes celulares. O adjuvante completo de Freund é uma emulsão de óleo em água que contém micobactérias mortas. Um composto glicolipídico, muramil dipetídeo, que pode ser extraído da parede celular micobacteriana ou sintetizado, contém muito da atividade adjuvante da micobactéria integralmente morta. Outros adjuvantes bacterianos incluem a *B. pertussis* morta, os polissacarídeos bacterianos, as proteínas bacterianas de choque térmico e o DNA bacteriano. Muitos desses adjuvantes causam inflamação pronunciada e não são adequados para uso de vacinas em humanos.

Vários adjuvantes parecem atuar acionando as vias inatas sensoriais de vírus e bactérias, via TLRs próprias da família de receptores similar a NOD, como NLRP3 (ver Cap. 3). O lipopolissacarídeo (LPS), um agonista de TLR-4, tem efeitos adjuvantes, mas estes são limitados por sua toxicidade. A injeção de uma pequena quantidade de LPS pode induzir estado de choque inflamação sistêmica que mimetiza a sepsis gram-negativa, levantando a questão: suficiente adjuvante pode ser parado dos efeitos tóxicos? Um derivado do LPS ligante de TLR-4, monofosforil lipídeo A, atingindo parcialmente o requisito, reduzindo os efeitos adjuvantes, mas estando associado

a uma toxicidade muito mais baixa do que o LPS. O DNA CpG não é tilado, que se liga ao TLR-9 é ativa, o imiquimod, um fármaco de molécula pequena que atua como agonista do TLR-7, podem fornecer atividade adjuvante experimentalmente, mas nenhum deles é aprovado como adjuvante em vacinas para humanos. Em infecções naturais, algumas proteínas bacterianas, por exemplo, a toxina do cólera, a antitoxina termolábil de *E. coli* e a toxina pertússis, atuam como adjuvantes para estimular as respostas imunes das mucosas, que são particularmente difíceis importantes contra os organismos que entram pelos trato digestório e respiratório.

### 16.29 A imunidade protetora pode ser induzida pela vacinação baseada em DNA

O mais recente desenvolvimento na vacinação iniciou com tentativas de utilizar plasmídeos bacterianos não replicantes que codificam proteínas para terapia gênica. Surpreendentemente, as proteínas expressas por esses plasmídeos *in vivo* estimulavam uma resposta imune. Quando o DNA que codifica um imunógeno viral é injetado via intramuscular em camundongos, eles vão ao desenvolvimento de respostas de anticorpos e de células T citotóxicas que permitem ao camundongo resistir a um desafio posterior com o vírus integral. Essa resposta não parece ser o tecido muscular, é ségura e eficaz, como utiliza apenas um único gene microbiano ou pedaço de DNA codificante para um conjunto de peptídeos antigênicos, não apresenta risco de infecção ativa.

Essa procedimento é denominado **vacinação de DNA**. O DNA, cobrindo partículas minúsculas diminutas pode ser aplicado por uma pistola “biolística”, de modo que as partículas penetram na pele, potencialmente, em alguns músculos subjacentes. Essa técnica mostrou ser efetiva em animais e pode ser adaptável para imunização em massa. Entretanto, um problema com as vacinas de DNA é que elas são comparativamente fracas. Uma mistura com plasmídeos que codificam citocinas como IL-12, IL-23 ou GM-CSF torna a imunização com genes que codificam antígenos protetores muito mais efetiva. Outra maneira de melhorar as vacinas de DNA é incluir genes que expressarão moléculas coestimuladoras.

Os antígenos que estimulam a imunidade parecem ser produzidos nas células que são transferidas diretamente, como pele ou músculo, mas são transferidos para as células dendríticas para apresentação às células T. Isso significa que para que os adjuvantes expressos pela vacina de DNA sejam capazes de estimular as respostas imunes, suas ações também deverão ser transferidas junto com o antígeno para as células dendríticas. Vacinas de DNA estão sendo testadas em ensaios clínicos em humanos para a prevenção da malária, da *influenza* e do HIV.

### 16.30 A eficácia de uma vacina pode ser aumentada dirigindo-a para os locais de apresentação de antígenos

Para ser efetiva, os antígenos de uma vacina devem ser apresentados de maneira eficiente ao sistema imunológico pelas APCs. Uma apresentação mais eficiente pode ser obtida se a proteína do antígeno, quando está se dirigindo para as APCs, for prevista, preservando, assim, a estrutura do antígeno. Esse é o motivo pelo qual tantas vacinas são administradas por injeção intramuscular por via oral, o que expõe a vacina à digestão no intestino. Outras abordagens podem ser tomadas para dirigir a vacina seletivamente para as APCs, uma vez que ela está dentro do organismo, para desenvolver métodos de engenharia genética para a captação seletiva dos antígenos da vacina nas vias de processamento do antígeno dentro da célula. Uma delas é revestir o antígeno vacinal com manos para aumentar a captura pelos receptores das células. Alternativamente, o antígeno pode ser direcionado na forma de um complexo imunológico, que tem a vantagem da ligação do anticorpo do complexo aos receptores Fc do complexo.

Uma estratégia mais complicada é direcionar os antígenos da vacina seletivamente para as vias de apresentação do antígeno dentro da célula. O antígeno pode ser acoplado a anticorpos específicos que se ligam a proteínas da superfície das células

dendríticas, de modo que a internalização do complexo antígeno-anticorpo mediada por receptores reconhece o antígeno para a via de processamento do MHC de classe II assegurando que ele seja apresentado às células T. A apresentação nas moléculas do MHC de classe I por essa rota pode ser auxiliada pelo direcionamento das células dendríticas que realizam a apresentação cruzada de forma eficiente. Por exemplo, o receptor DEC205 é expresso por um subgrupo de células dendríticas, e na apresentação cruzada, mostrou-se que a ligação de um antígeno a um anticorpo contra DEC205 aumenta a força das respostas imunes contra o antígeno.

O antígeno também pode ser direcionado diretamente para vias de processamento do antígeno por outros meios. O antígeno E7 do HPV foi acoplado ao peptídeo-sinal que atua como alvo proteínico da membrana associada aos lisossomos e endossomos lisossomas. Portanto, o peptídeo-sinal direciona o antígeno E7 diretamente aos compartimentos intracelulares nos quais os antígenos são clivados em peptídeos antes de sua ligação a moléculas do MHC de classe II (ver Seção 6.7). Em camundongos, um vírus da vaccínia que incorpora esse antígeno quimérico induziu uma resposta maior ao antígeno E7 do que o vírus vaccínia que incorpora o antígeno E7 isolado.

### 16.31 O fato de a vacinação poder ser, ou não, utilizada rapidamente para controlar infecções crônicas existentes é uma questão importante

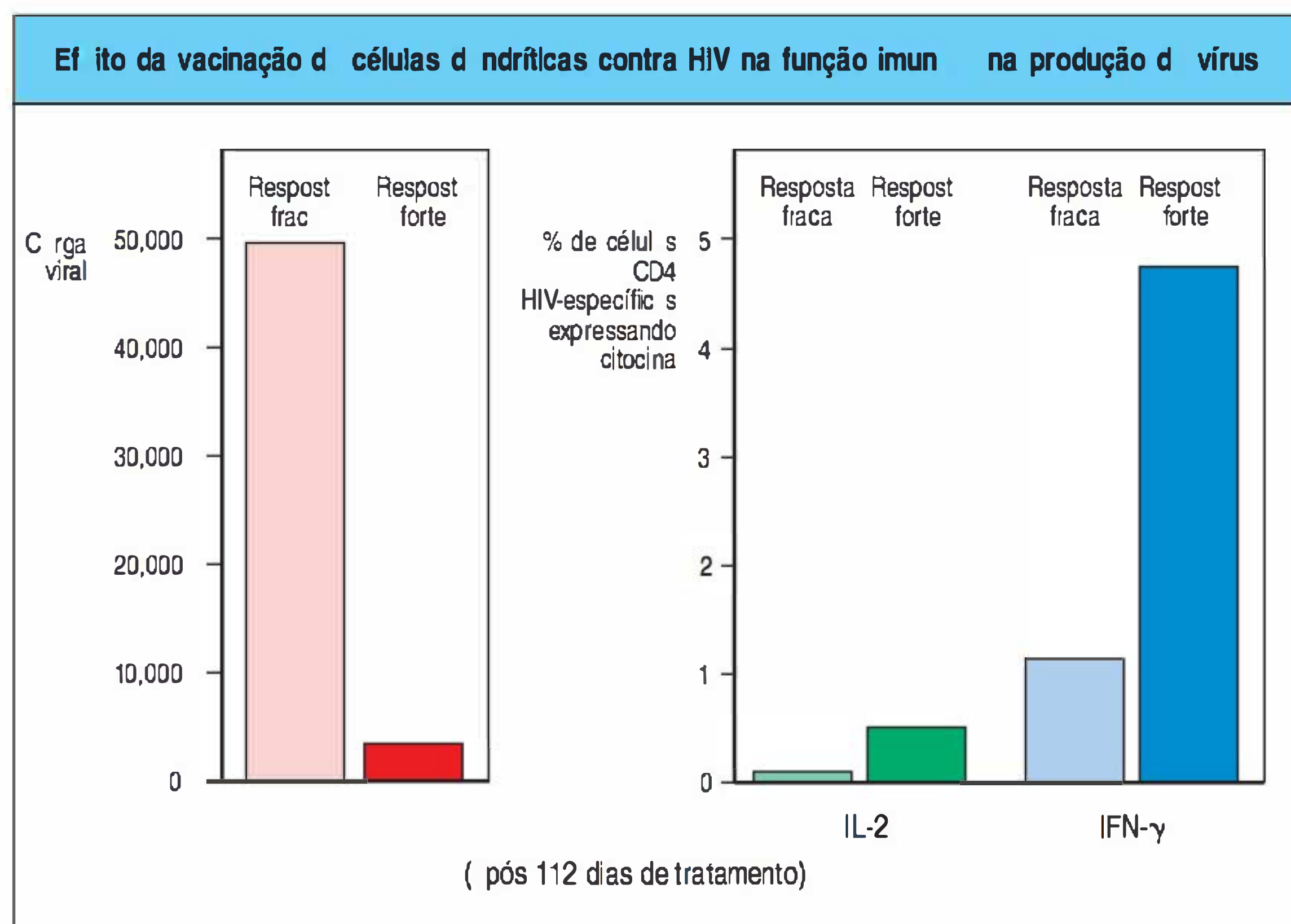
Existem muitas doenças crônicas nas quais a infecção persiste devido a uma falha do sistema imunológico em eliminar a doença. Tais infecções podem ser divididas em dois grupos: as infecções nas quais há uma resposta imune óbvia que fracassa em eliminar o organismo, as infecções que permanecem invisíveis ao sistema imunológico e que podem ser consideradas fracamente detectáveis.

Na primeira categoria, a resposta imune com frequência é parcialmente responsável pelos efeitos patogênicos. A infecção pelo helminto *Schistosoma mansoni* está associada a uma poderosa resposta do tipo  $T_H2$ , caracterizada por altos níveis de IgE circulantes, eosinofilia tecidual, com resposta fibrótica nociva aos ovos do esquistossoma no fígado, levando à fibrose hepática. Outros parasitos conhecidos, como as espécies de *Plasmodium* e *Leishmania*, também causam lesões em vários pacientes, pois não são eliminados efetivamente pela resposta imune. Os agentes micobacterianos da tuberculose e a hanseníase produzem uma infecção intracelular persistente; uma resposta  $T_H1$  ajuda a controlar essas infecções, mas também causa formação de granuloma necrotizante (ver Fig. 9.43).

Entre os vírus, as infecções de herpes B e C são, em geral, seguidas por estado de portador viral persistente, o que é hepática, resultando em eventual morte por hepatite ou por carcinoma hepatoceleste. A infecção pelo HIV, como foi visto no Capítulo 13, também persiste apesar de uma resposta imune subsequente. Em uma tentativa de eliminar quem envolve pacientes infectados pelo HIV, as células dendríticas derivadas da medula óssea dos próprios pacientes foram carregadas com HIV e quimicamente inativadas. Após a imunização com essas células, uma robusta resposta de células T ao HIV foi observada em alguns pacientes, estava associada à produção de IL-2 e IFN- $\gamma$  (Fig. 16.28). A carga viral nos pacientes foi reduzida em 80%, em quase metade dos pacientes a supressão da viremia permaneceu por mais de um ano. No entanto, essas respostas não foram suficientes para eliminar a infecção por HIV.

Nas segunda categoria de infecção crônica, que é predominantemente viral, a resposta imune falha em eliminar a infecção devido à invisibilidade relativa do agente infeccioso ao sistema imunológico. Um bom exemplo é o herpes simples tipo 2, que é transmitido por via venérea e torna latente no tecido nervoso, causando herpes genital, a qual é recorrente com frequência. Essa invisibilidade parece ser causada por uma proteína viral, ICP-47, que se liga ao complexo TAP (ver Seção 6.2) inibindo o transporte de peptídeos ao retículo endoplasmático nas células infectadas. Assim, os peptídeos virais não são apresentados ao sistema imunológico pelas moléculas do MHC de classe I. As verrugas genitais são um exemplo similar nessa categoria de infecção crônica. Elas são causadas por certos papilomavírus, contra os quais pouquíssima resposta imune é estimulada, particularmente uma resposta mediada por células. Como foi discuti-

**Figura 16.28 Vacinação com células dendríticas carregadas com vírus da imunodeficiência humana (HIV) reduz substancialmente a carga viral e gera imunidade de célula T.** Figura à esquerda: carga viral é mostrada por um respos-ta fraca e transitória o tratamento (rosas); barra em vermelho representa indivíduos que tiveram resposta forte e duradoura. Figura à direita: produção de interleucina (IL)-2 e interferon (IFN)- $\gamma$  por células T CD4 por indivíduos que tiveram resposta fraca ou forte. A produção dessas citocinas, indicando atividade de células T, está correlacionada à resposta o tratamento.



do anteriormente, um ensaio clínico recente utilizando vacinas de peptídeos longos contra HPV-16 mostrou eficácia em aumentar a força das respostas imunes mediadas por células contra os antígenos virais, na redução ou na eliminação de lesões pré-cancerosas associadas à infecção por HPV (ver Seção 16.27). Esse ensaio oferece uma indicação positiva de que as vacinas direcionadas para o aumento das respostas mediadas por células a outros patógenos podem ser semelhante e eficazes.

## Resumo

Os maiores triunfos da imunologia moderna vieram da vacinação, a qual se radicou ou praticam-se eliminou várias doenças humanas. Até agora, a manipulação isolada é a mais bem sucedida do sistema imune, pois tira proveito da sua especificidade e indutibilidade naturais. Contudo, existem doenças infecciosas humanas importantes para as quais ainda não há vacinas eficazes. As vacinas mais efetivas baseiam-se em microrganismos vivos atenuados, mas apresentam algum risco são potencialmente letais aos indivíduos imunossuprimidos ou imunodeficientes. Novas técnicas estão sendo desenvolvidas para gerar patógenos atenuados geneticamente para uso como vacinas, em particular contra malária e tuberculose. A maioria das vacinas virais atuais baseia-se em vírus vivos atenuados, mas muitas vacinas bacterianas consistem em componentes do microrganismo, incluindo os componentes da toxina que ele produz. As respostas protetoras a antígenos carboidratos, que em crianças muito novas não provocam imunidade duradoura, podem ser aumentadas pela conjugação a uma proteína. As vacinas com base em peptídeos, sobretudo peptídeos muito longos, estão surgindo do estágio experimental estão com quando as retestadas em humanos. A imunogenicidade de uma vacina depende frequentemente do adjuvante que pode auxiliar, direta ou indiretamente, a ativar as APCs que são necessárias ao início das respostas imunes. Os adjuvantes ativam essas células por meio da ligação do sistema imune inato provêm ligantes para TLRs e outros receptores nas APCs. O desenvolvimento de vacinas orais é particularmente importante para estimular a imunidade aos muitos patógenos que penetram na mucosa.

## Resumo do capítulo 16

Um dos grandes desafios futuros da imunologia é ser capaz de controlar a resposta imune, de modo que as respostas imunes indesejadas possam ser suprimidas, as desejadas, estimuladas. Os métodos atuais para suprimir as respostas indesejadas baseiam-se, em grande extensão, em fármacos que suprimem a imunidade adaptativa de maneira indiscriminada, sendo, portanto, inrrentemente falhos. Viús,

n este livro, que o sistema imunológico pode suprimir suas próprias respostas de modo antitumoral, por meio do estudo de seus vários reguladores endógenos, tem sido possível planejar estratégias para manipular respostas específicas, enquanto a competência imunológica geral é poupada. Novos tratamentos, incluindo vários anticorpos monoclonais, emergiram como terapias clinicamente importantes para suprimir, de maneira seletiva, as respostas que levam à alergia, à autoimunidade ou à rejeição de órgãos transplantados. Da mesma forma, a medicação usada para combater mais sobre tumores agnatos e infecciosos, em outras estratégias de vacinas, tornou-se disponível para mobilizar o sistema imunológico contra o câncer e a infecção. Para tanto, é necessário aprender mais sobre a indução da imunidade e a biologia do sistema imunológico, aplicar essas conhecimentos à doença humana.

## Questões

- 16.1 Explique como o fármaco ciclosporina A, que se liga a um imunofilina que é ubíqua, pode exercer inibição seletiva nas células T.
- 16.2 Se o fármaco rapamicina é imunossupressor, porque ele também poderia ser útil para aumentar a resposta de vacinas?
- 16.3 Explique o risco principal, e seu embasamento imunológico, dos anticorpos anti-TNF- $\alpha$  utilizados no tratamento da artrite reumatoide.
- 16.4 Como os tumores escapam da resposta imune?
- 16.5 Quais tipos de questões complicam a interpretação de ensaios clínicos que utilizam imunoterapia para tratar o câncer comparado com ensaios baseados em fármacos citotóxicos isolados?
- 16.6 Se a vacina do HPV pode prevenir infecções que podem causar câncer, ela deveria ser administrada a todas as mulheres, ou isso simplesmente promoverá comportamentos promíscuos? Ela deveria ser obrigatória para indivíduos do sexo masculino também?
- 16.7 Discuta a importância da imunidade de grupo. O que você acha que deveria ser feito sobre as pessoas que se recusam a tomar vacinas contra patógenos importantes como poliomielite?
- 16.8 Discuta os benefícios das imunoterapias que podem eliminar cânceres e seus riscos de induzir autoimunidade.

## Referências gerais

- Curtiss, R., III: **Bacterial infectious diseases control by vaccination development.** *J. Clin. Invest.* 2002, **110**:1061–1066.
- Feldmann, M.: **Translating molecular insights in autoimmunity into effective therapy.** *Annu. Rev. Immunol.* 2009, **27**:1–27.
- Kippe, S.H., Vaughan, A.M., Boddey, J.A., and Cowman, A.F.: **That was then but this is now: malaria research in the time of an eradication agenda.** *Science* 2010, **328**:862–866.
- Kufmann, S.H.: **Future vaccination strategies against tuberculosis: thinking outside the box.** *Immunity* 2010, **33**:567–577.
- Korman, A.J., Peggs, K.S., and Allison, J.P.: **Checkpoint blockade in cancer immunotherapy.** *Adv. Immunol.* 2006, **90**:297–339.
- Plett, P.C.: **Putative and other discoveries of cowpox vaccination by Edward Jenner.** *Sudhoffs Arch.* 2006, **90**:219–232. [in German]
- Ulmer, J.B., and Liu, M.A.: **Ethical issues for vaccines and immunization.** *Nat. Rev. Immunol.* 2002, **2**:291–296.

Virgin, H.W., and Winkler, B.D.: **Immunology and the HIV/AIDS vaccine.** *Nature* 2010, **464**:224–231.

## Referências por seção

- 16.1 Os corticosteroides são poderosos fármacos anti-inflamatórios que alteram a transcrição de muitos genes

- Gillon, J., Franchimont, D., Hiroi, N., Frey, G., Boettner, A., Ehrhart-Bornstein, M., O'Shea, J.J., Chrousos, G.P., and Bornstein, S.R.: **Genotyping reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells.** *FASEB J.* 2002, **16**:61–71.
- Kemp, M., and Christensen, E.: **Membrane steroid receptor signaling in normal and neoplastic cells.** *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, **246**:76–82.
- Löwenberg, M., Verhaar, A.P., van den Brink, G.R., and Hommes, D.W.: **Glucocorticoid signaling: a non-genomic mechanism for T-cell immunosuppression.** *Trends Mol. Med.* 2007, **13**:158–163.