

# DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA AGENTES INFECCIOSOS



# História da vacina antivariólica

## Variola

✓ Vírus *vaccinia*, família *Poxviridae*, ds DNA



✓ História

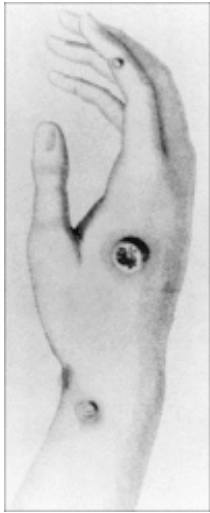


Ramsés V



✓ Variolização → China, Índia, África (1000 AC)





A mão de Sarah Nelms.



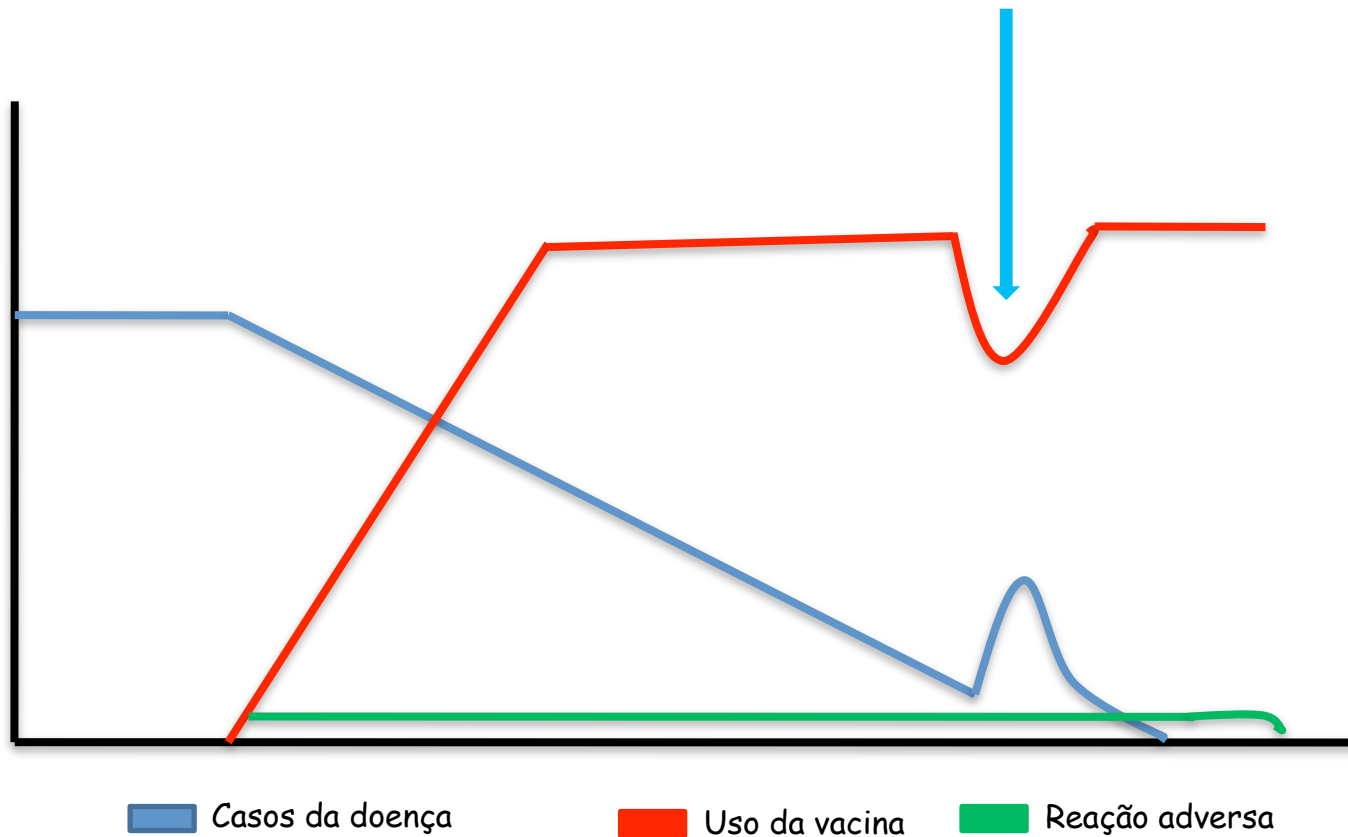
James Phillips

Edward Jenner

Vacina = *Vacca*

Edward Jenner museum

## Qual o efeito da introdução de uma vacina?



Única doença humana erradicada: varíola (1979)

Poliomielite: 2000 casos em 2006

# Vacinas Funcionando

<u>Vacina</u>	<u>antes</u>	<u>ano</u>	<u>depois</u>	<u>ano</u>
Difteria	175,885	1922	1	1998
Sarampo	503,282	1962	89	1998
Caxumba	152,209	1968	606	1998
Coqueluche	147,271	1925	6,279	1998
Rubéola	47,745	1968	345	1998
Varíola	48,164	1904	0	1998

(Cases in the U.S.; *The Scientist*, July 19, 2004)

# O que faz uma vacina?

- ✓ Estimula respostas imunológicas protetoras do hospedeiro para combater o patógeno invasor.

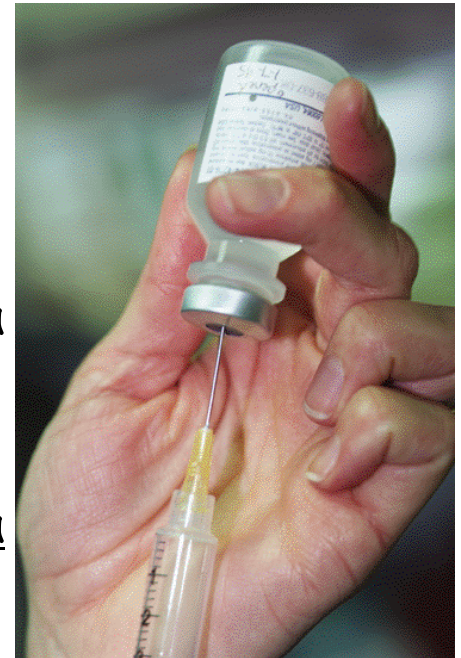
## Que conhecimento é necessário para produzir uma vacina?

1. Entender o ciclo de vida do patógeno.
  - encontrar o melhor estágio para servir de alvo.
2. Entender os mecanismos imunológicos estimulados pelo patógeno.
  - resposta imune celular/humoral?



# Características de uma vacina ideal

- Vacinas contêm antígenos que são alvos do sistema imunológico.
- A vacinação deveria gerar uma imunidade efetiva (anticorpos e células T).
- Vacinas devem produzir imunidade protetora.
- Bom nível de proteção sem a necessidade de uma dose de reforço.
- Seguras: uma vacina não pode causar doença ou morte.
- Considerações práticas: Baixo custo por dose. Fácil de administrar. Estável biologicamente. Poucos ou nenhum efeito colateral.



Doenças bacterianas	Doenças virais
Difteria, Tétano, Coqueluche e outras infecções causadas por ( <i>Haemophilus influenzae</i> )- (Tetraivalente)	Febre amarela
Tuberculose - BCG	Hepatite B
Pneumococo	Poliomielite
Meningite ( <i>Neisseria meningitidis</i> )	Sarampo, rubéola, caxumba (tripla viral)
Antraz	Rotavírus
Febre tifóide	Gripe
Cólera	HPV
	Hepatite A
	Raiva
	Catapora (Varicela-Zoster)

## Vacinas disponíveis no Brasil



## Calendário vacinal de crianças no Brasil

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
Ao nascer	<b>BCG-ID</b> <sup>(1)</sup> vacina BCG	Dose única	Formas graves da tuberculose (principalmente nas formas miliar meningea)
	<b>Hepatite B</b> <sup>(2)</sup> vacina hepatite B (recombinante)	1ª dose	Hepatite B
1 mês	<b>Hepatite B</b> <sup>(2)</sup> vacina hepatite B (recombinante)	2ª dose	Hepatite B
2 meses	<b>Tetraivalente (DTP + Hib)</b> <sup>(3)</sup> vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	1ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
	<b>Vacina oral poliomielite (VOP)</b> <sup>(4)</sup> vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
	<b>Vacina Oral de Rotavírus Humano (VORH)</b> <sup>(5)</sup> vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)		Diarréia por rotavírus
3 meses	<b>Vacina pneumocócica 10 (conjugada)</b> <sup>(6)</sup> <b>Vacina Meningocócica C (conjugada)</b> <sup>(7)</sup> vacina meningocócica C (conjugada)	1ª dose	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i> Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
	<b>Tetraivalente (DTP + Hib)</b> <sup>(3)</sup> vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	2ª dose	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
<b>Vacina oral poliomielite (VOP)</b> <sup>(4)</sup> vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)	Poliomielite ou paralisia infantil		
<b>Vacina oral de rotavírus humano (VORH)</b> <sup>(5)</sup> vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada)	Diarréia por rotavírus		
4 meses	<b>Vacina pneumocócica 10 (conjugada)</b> <sup>(6)</sup> vacina pneumocócica 10- valente (conjugada)	2ª dose	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i>
	<b>Meningocócica C (conjugada)</b> <sup>(7)</sup> vacina meningocócica C (conjugada)		Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
5 meses	<b>Hepatite B</b> <sup>(2)</sup> vacina hepatite B (recombinante)	3ª dose	Hepatite B
	<b>Vacina oral poliomielite (VOP)</b> <sup>(4)</sup> vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)		Poliomielite ou paralisia infantil
6 meses	<b>Tetraivalente (DTP + Hib)</b> <sup>(3)</sup> vacina adsorvida difteria, tétano, <i>pertussis</i> e <i>Haemophilus influenzae b</i> (conjugada)	Dose inicial	Difteria, tétano, coqueluche, meningite e outras infecções por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
	<b>Vacina pneumocócica 10 (conjugada)</b> <sup>(6)</sup> vacina pneumocócica 10- valente (conjugada)		Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i> .
9 meses	<b>Febre amarela</b> <sup>(8)</sup> vacina febre amarela (atenuada)	Dose inicial	Febre amarela
12 meses	<b>Tríplice viral (SCR)</b> <sup>(9)</sup> vacina sarampo, caxumba e rubéola (atenuada)	1ª dose	Sarampo, caxumba e rubéola
	<b>Vacina pneumocócica 10 (conjugada)</b> <sup>(6)</sup> vacina pneumocócica 10- valente (conjugada)	Reforço	Pneumonia, otite, meningite e outras doenças causadas pelo <i>Pneumococo</i>
15 meses	<b>Tríplice bacteriana (DTP)</b> vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i>	1º reforço	Difteria, tétano, coqueluche
	<b>Vacina oral poliomielite (VOP)</b> <sup>(4)</sup> vacina poliomielite 1,2 e 3 (atenuada)	Reforço	Poliomielite ou paralisia infantil
	<b>Meningocócica C (conjugada)</b> <sup>(7)</sup> vacina meningocócica C (conjugada)		Doença invasiva causada por <i>Neisseria meningitidis</i> do sorogrupo C
4 anos	<b>Tríplice bacteriana (DTP)</b> vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i>	2º reforço	Difteria, tétano, coqueluche
	<b>Tríplice viral (SCR)</b> <sup>(9)</sup> vacina sarampo, caxumba e rubéola	2ª Dose	Sarampo, caxumba e rubéola
10 anos	<b>Febre amarela</b> <sup>(8)</sup> vacina febre amarela (atenuada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela

## Calendário vacinal de adolescentes no Brasil

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
11. a 19 anos	<b>Hepatite B</b> <sup>(1)</sup> vacina Hepatite B (recombinante)	1ª dose	Hepatite B
	<b>Hepatite B</b> <sup>(1)</sup> vacina Hepatite B (recombinante)	2ª dose	Hepatite B
	<b>Hepatite B</b> <sup>(1)</sup> vacina Hepatite B (recombinante)	3ª dose	Hepatite B
	<b>Dupla tipo adulto (dT)</b> <sup>(2)</sup> vacina adsorvida difteria e tétano - adulto	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano
	<b>Febre Amarela</b> <sup>(3)</sup> vacina febre amarela (ateruada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	<b>Tríplice viral (SCR)</b> <sup>(4)</sup> vacina sarampo, caxumba e rubéola	Duas doses	Sarampo, Caxumba e Rubéola

[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=21463](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21463)

## Calendário vacinal de adultos e idosos no Brasil

IDADE	VACINA	DOSE	DOENÇAS EVITADAS
20 a 59 anos	<b>Hepatite B <sup>(1)</sup> (Grupos vulneráveis)</b> vacina Hepatite B (recombinante)	Três doses	Hepatite B
	<b>Dupla tipo adulto (dT) <sup>(2)</sup></b> vacina adsorvida difteria e tétano adulto	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano
	<b>Febre Amarela <sup>(3)</sup></b> vacina febre amarela (ateruada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	<b>Tríplice viral (SCR) <sup>(4)</sup></b> vacina sarampo, caxumba e rubéola	Dose única	Sarampo, caxumba e rubéola
60 anos e mais	<b>Hepatite B <sup>(1)</sup> (Grupos vulneráveis)</b> vacina Hepatite B (recombinante)	Três doses	Hepatite B
	<b>Febre Amarela <sup>(3)</sup></b> vacina febre amarela (ateruada)	Uma dose a cada dez anos	Febre amarela
	<b>Influenza sazonal <sup>(5)</sup></b> vacina influenza (fracionada, inativada)	Dose anual	Influenza sazonal ou gripe
	<b>Pneumocócica 23-valente (Pn23) <sup>(6)</sup></b> vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)	Dose única	Infecções causadas pelo <i>Pneumococo</i>
	<b>Dupla tipo adulto (dT) <sup>(2)</sup></b> vacina adsorvida difteria e tétano adulto	Uma dose a cada dez anos	Difteria e tétano

[http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar\\_texto.cfm?idtxt=21464](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21464)

# Vacinas produzidas no Brasil

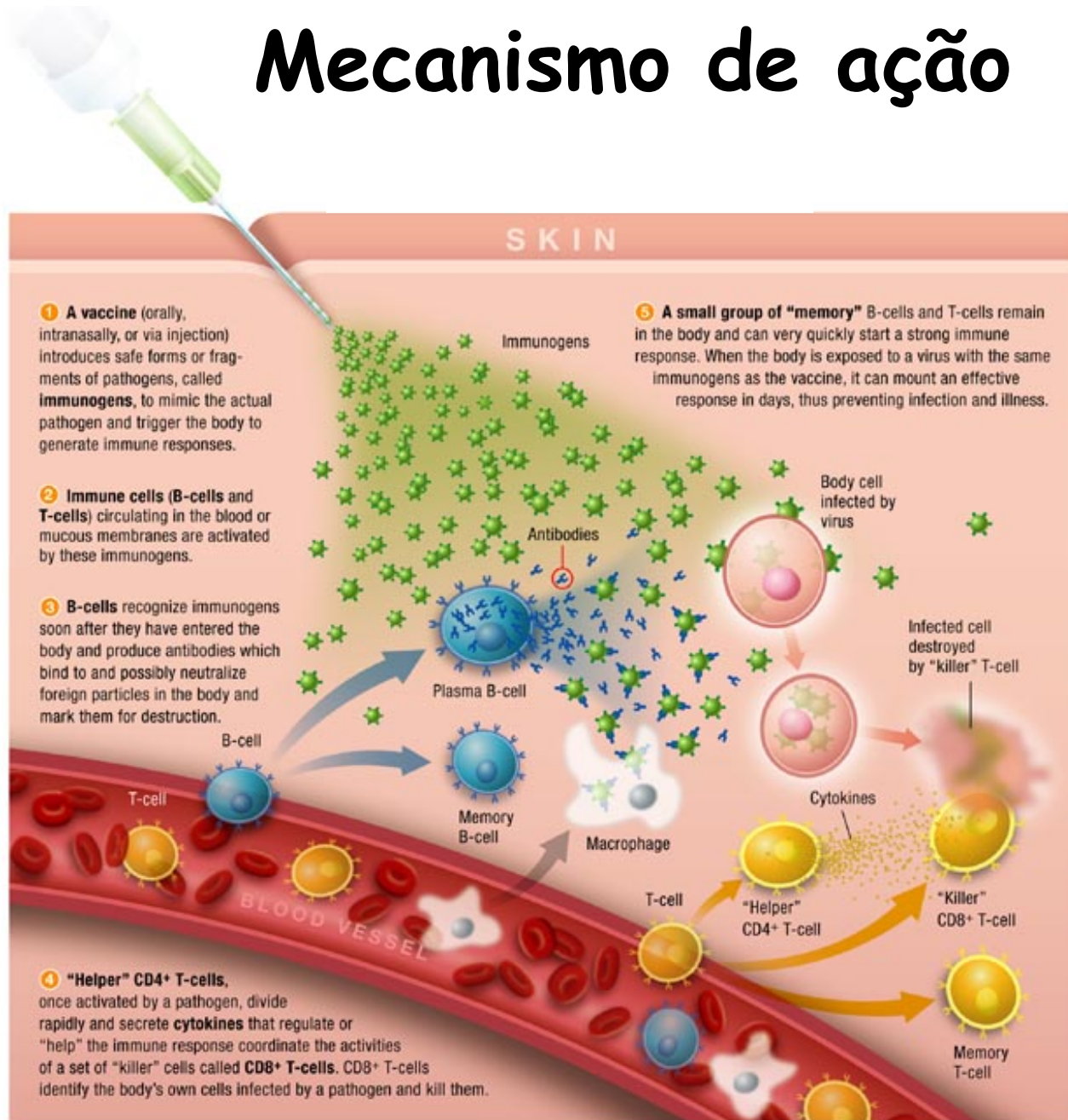


- Tríplice viral (sarampo, rubéola, caxumba)
- Poliomielite
- Hib infecções causadas por *Haemophilus influenzae*
- Meningite A, C
- Febre Amarela



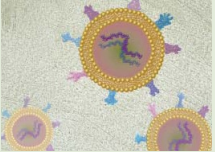

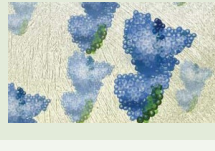
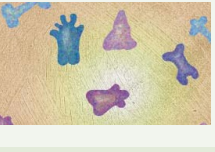
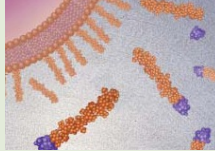
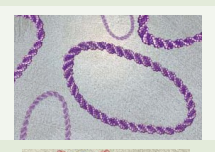
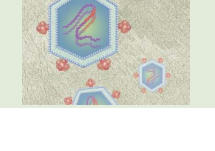
- DTP (difteria, tétano, coqueluche)
- Tuberculose (BCG)
- Hepatite B
- Raiva
- em breve → Influenza (Sanofi-aventis)  
Rotavírus (NIH)  
Dengue (NIH)

# Mecanismo de ação





# Tipos de vacinas

	Tipo de vacina	Doença
	Organismo atenuado (vivo, não patogênico)	Febre amarela, Polio (Sabin), Rubéola, Sarampo, Caxumba, Catapora, Tuberculose
	Organismo inativado ou morto	Hepatite A, Raiva, Cólera, Gripe, Pólio (Salk), Febre tifóide, Coqueluche
	Toxóide-composto tóxico inativado (formol)	Difteria, Tétano, Antraz
	Vacinas de subunidades (Proteínas recombinantes, LPS, VLPs)	Hepatite B, pneumonia causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i> , HPV, Pneumococo, Meningite
	Vacinas conjugadas	<i>Haemophilus Influenza</i> tipo B, pneumonia causada por <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Vacinas de DNA	Em testes clínicos
	Vetores recombinantes (adenovírus, poxvírus)	Em testes clínicos



# Organismo atenuado

Febre amarela, Polio (Sabin), Rubéola, Sarampo, Caxumba, Catapora, Tuberculose

Rubéola: células embrionárias de pato  
Sabin: células de macaco

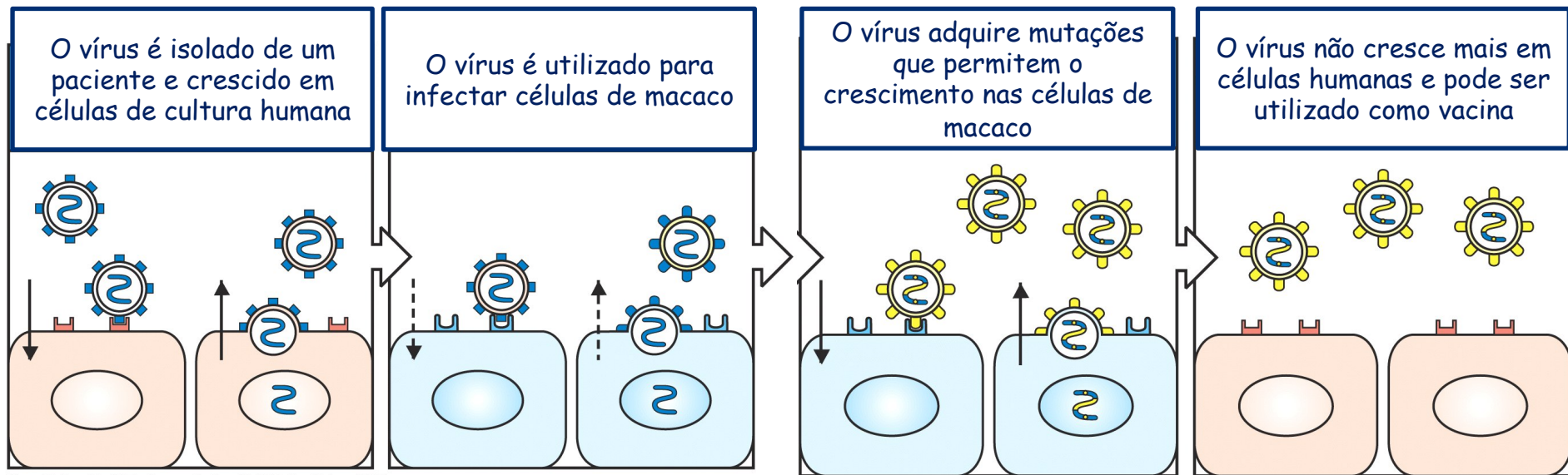


Figure 12-2 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Figure 12-2 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

# Organismo atenuado

## Febre amarela



- **Vantagens:** Baixo custo, fácil administração (Sabin), imunidade duradoura, capaz de induzir forte resposta de linfócitos T CD8.
- **Desvantagens:** Instabilidade da preparação (sensível a temperatura), mutação → reversão da virulência, não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos.

# Organismo inativado

Gripe, Pólio (Salk), Coqueluche, Hepatite A, Raiva, Cólera, Febre tifóide

Crescimento do vírus em células de cultura



Purificação dos vírus



Inativação por calor, formaldeído

- **Vantagens:** Sem mutação ou reversão, utiliza antígenos na sua conformação nativa (Acs neutralizantes), pode ser utilizada em pacientes imunocomprometidos.
- **Desvantagens:** somente imunidade humoral, repetidas doses (o vírus não multiplica) , custo mais elevado, bactérias inativadas podem causar inflamação.

# Acelulares

# Toxóide

Difteria, Tétano, Anthrax

Isolamento das Toxinas (diftérica, tetânica)



Inativação da toxicidade por formol



Adição de estabilizador: mercúrio → Thimerosal  
Adição do adjuvante Hidróxido de alumínio (alum)

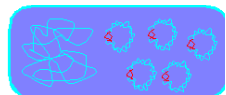
# Acelulares Subunidade

Hepatite B, pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae*, HPV,  
Pneumococo, Meningite

↳ PCR do antígeno de interesse (ex: HBsAg)



Clonagem em vetor de expressão para bactéria, levedura, células



Transformação de bactéria, levedura com o plasmídeo

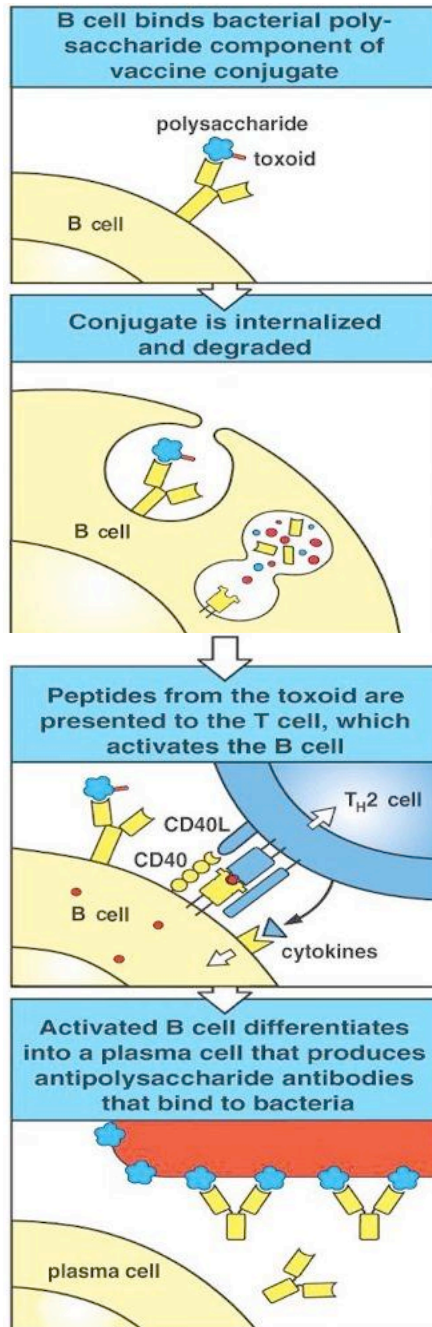
Purificação do antígeno recombinante  
Adição de adjuvantes (ex: alum)

# Acelulares

## Vacinas conjugadas

*Haemophilus Influenza* tipo B (meningite bacteriana)

Utilizam porção do microorganismo (geralmente carboidrato) conjugado a uma proteína carreadora

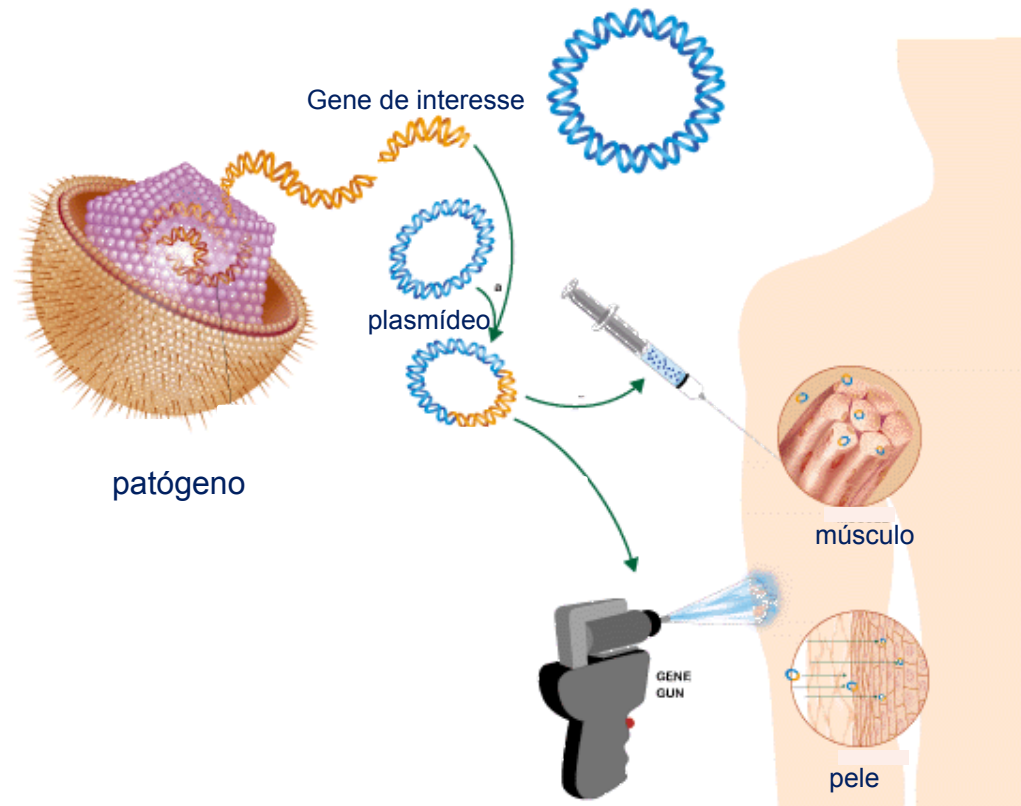


- **Vantagens:** Segurança.

- **Desvantagens:** Baixa imunogenicidade natural → necessidade da adição de adjuvantes.



# Vacinas gênicas ou de DNA

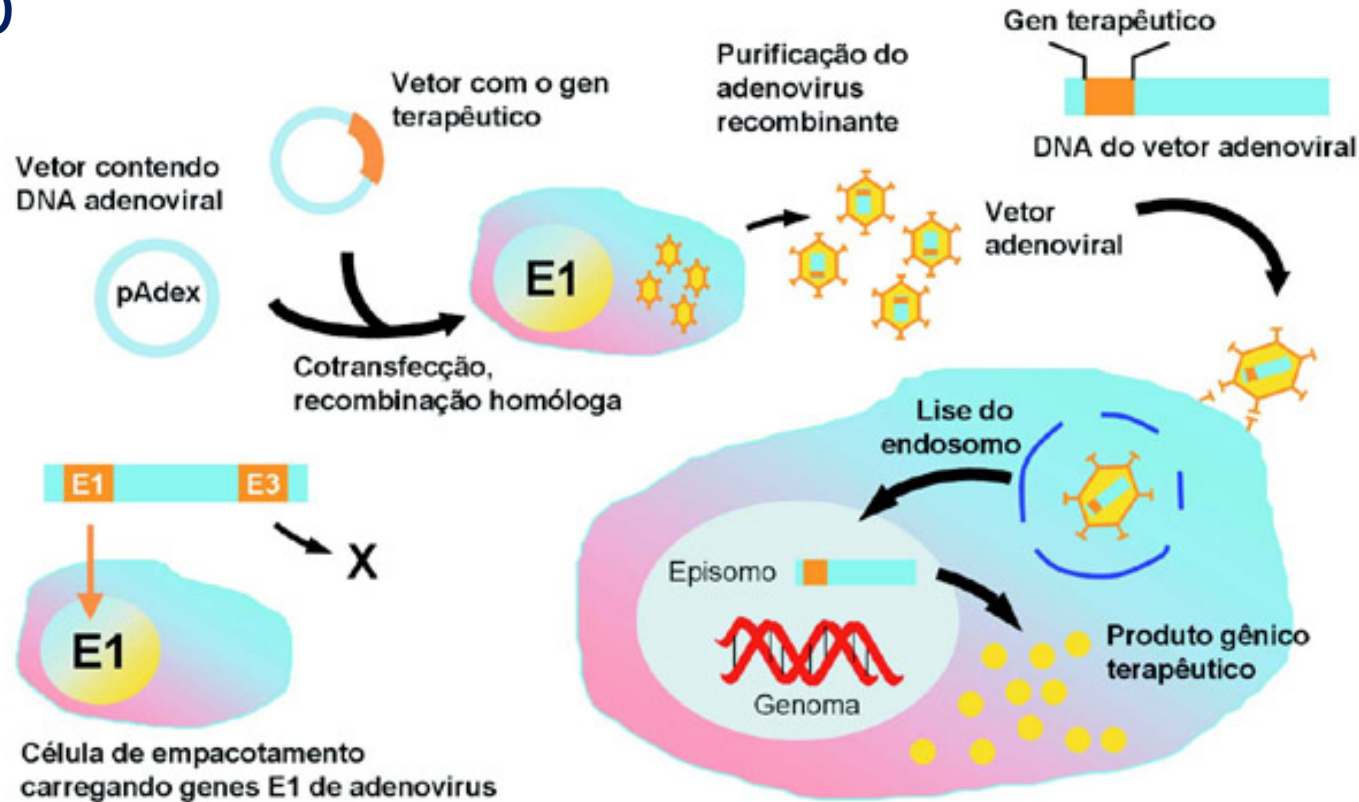


- **Vantagens:** imunogenicidade, segurança, facilidade de manipulação, baixo custo, fácil escalonamento, termoestáveis.

- **Desvantagens:** Baixa expressão, o DNA pode se incorporar ao DNA genômico do hospedeiro ou ao genoma de células da linhagem germinativa, aparecimento de anticorpos anti-DNA.

# Vetores recombinantes

Composição: gene de interesse inserido em vírus (adenovírus, vaccinia, febre amarela)



- **Vantagens:** Imunogenicidade

- **Desvantagens:** Instabilidade da preparação (sensível a temperatura), mutação → reversão da virulência, não deve ser dada a indivíduos imunocomprometidos

## ✓ Vacinas atenuadas

Varíola 1800	Raiva 1880	Tuberculose 1927	Febre Amarela 1938	Sarampo 1963	Polio 1963	Caxumba 1967	Rubéola 1969	Adenovírus 1980
-----------------	---------------	---------------------	--------------------------	-----------------	---------------	-----------------	-----------------	--------------------

Febre Tifoide 1985	Cólera 1995	Varicela 1996	Rotavírus 1998
--------------------------	----------------	------------------	-------------------

## ✓ Vacinas inativadas

Febre Tifoide 1896	Cólera 1896	Peste bubônica 1897	Pertussis 1914	Influenza 1936	Polio 1956	Raiva 1980	Encefalite transmitida por carrapatos 1990	Encefalite Japonesa 1992	Hepatite A 1995
--------------------------	----------------	---------------------------	-------------------	-------------------	---------------	---------------	---	--------------------------------	--------------------

## ✓ Vacinas acelulares - Subunidades

Difteria 1923	Tétano 1927
------------------	----------------

Pertussis 1981	Hepatite B 1981
-------------------	--------------------

Hepatite B 1986	Toxina colérica 1992	Doença de Lyme 1998	HPV 2010
--------------------	----------------------------	---------------------------	-------------

## ✓ Vacinas acelulares - Conjugadas

Pneumococo 1977	Meningococo 1982	Haemophilus influenzae b 1985	Febre Tifoide 1998	Haemophilus influenzae b 1987	Pneumococo 2000
--------------------	---------------------	-------------------------------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------

# Vacinas ainda não disponíveis

Doenças bacterianas	Doenças virais	Doenças parasitárias	Doenças Fúngicas
Leptospirose	Dengue	Malária	Histoplasmose
Amebíase	HIV	Leishmaniose	Paracoccidiose
Clamidiose	Hepatite C	Esquistossomose	Candidíase
<i>Helicobacter pylori</i>	Citomegalovírus	Ancilostomose	Criptococose
Diarréia causada por <i>E.coli</i>	Ebola	Toxoplasmose	
Lepra	Epstein Barr		
Shigelose			
Sífilis			
<i>Haemophilus influenzae</i> não tipável			
<i>Staphylococcus aureus</i>			

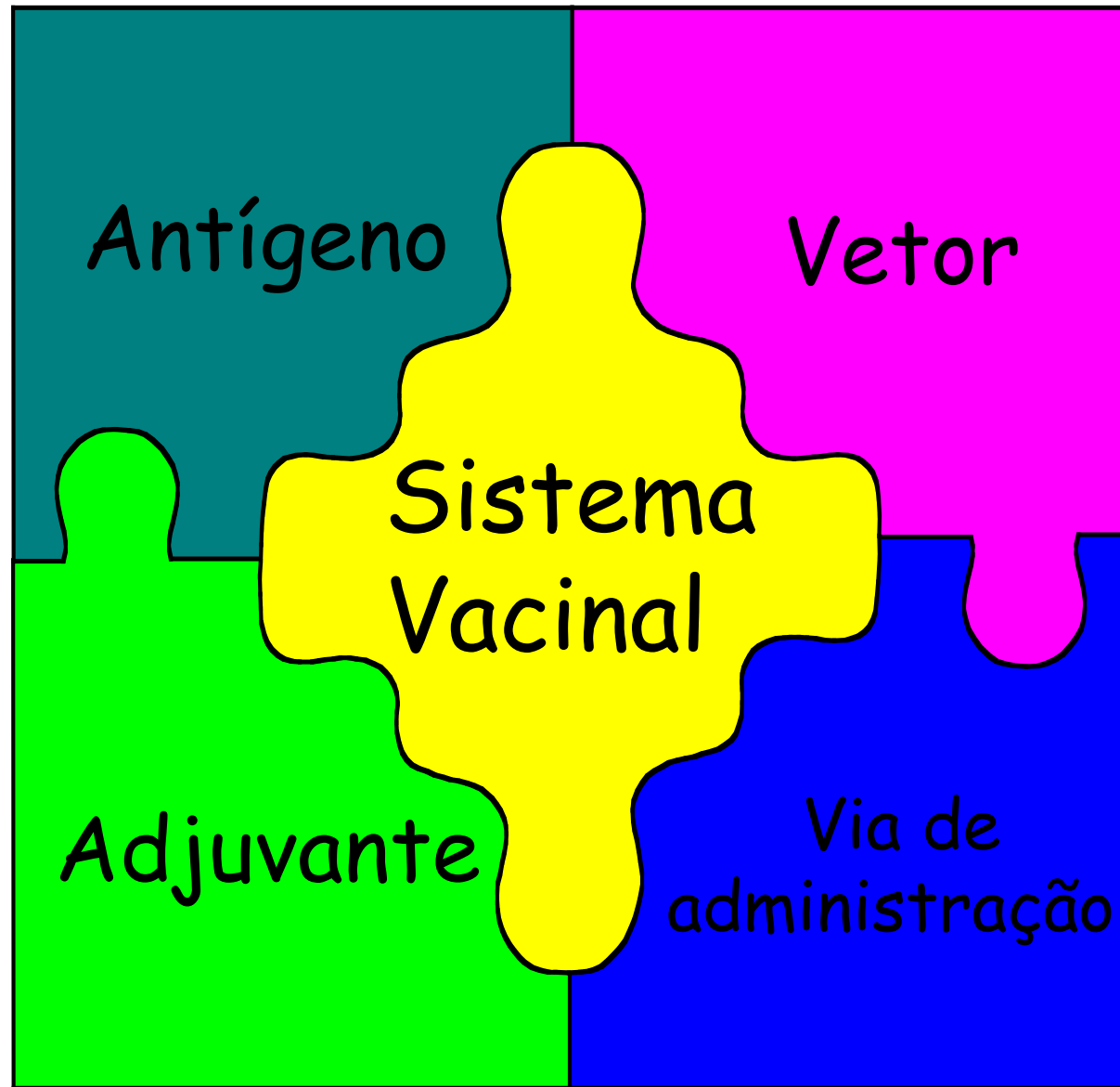
# Tecnologias para o desenvolvimento de vacinas

## "A vacina ideal"

- Única dose
- 100% efetiva
- 100% segura
- Proteção de longo prazo
- Baixo custo

## A realidade...

- Múltiplas doses
- Efetividade variável
- Segurança variável
- Geralmente proteção de curto prazo





# Vias de administração "Delivery"

- Intramuscular
- Subcutânea
- Intradérmica
- Intranasal/Aerosol
- Oral
- Transdérmica

## ➤ Intramuscular

Vantagens	Desvantagens
Fácil técnica	Invasiva
Grande volume possível	Possível administração sistêmica
	Dano no músculo ou nervo

## ➤ Subcutânea

Vantagens	Desvantagens
Fácil técnica	Absorção pela gordura
Grande volume possível	
Menor chance de administração sistêmica	

## ➤ Intradérmica

Vantagens	Desvantagens
Acesso a APC	Volume menor (<250 $\mu$ l)
	Técnica mais difícil

## ➤ Intranasal

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Pode ocorrer absorção errada
Indução de resposta imune de mucosa	
Mínima diluição do antígeno	

## ➤ Oral

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Tolerância
Indução de resposta imune de mucosa	Diluição do antígeno

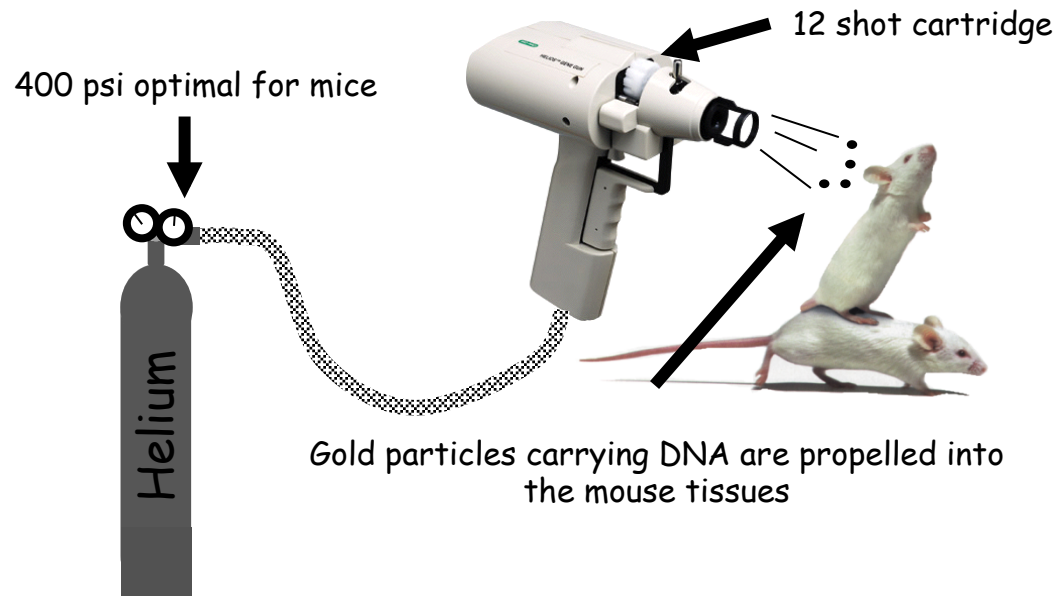
## ➤ Transdérmica

Vantagens	Desvantagens
Não invasiva	Alergia
Fácil administração	Tempo de absorção
Fácil observação	

# Novas tecnologias para vias de administração

- ✓ Eletroporação
- ✓ Biolistic particle delivery system

- ✓ sem agulha
- ✓ pouco antígeno:  $1\mu\text{g}/\text{dose}$
- ✓ ideal para vacinação em massa
- ✓ pó ou partículas recobertas proteínas, peptídeos, DNA



<http://www.jove.com/index/Details.stp?ID=675>

# Adjuvantes

## Definição

= *Adjuvare*. Qualquer substância que quando adicionada a uma formulação vacinal, aumenta sua imunogenicidade.

## Tipos de adjuvantes

- ✓ Imunoestimulatórios
- ✓ Particulados (sais minerais, partículas lipídicas, micropartículas)
- ✓ Mucosa



# Lista de diferentes classes de adjuvantes que vem sendo avaliados por melhorarem a resposta imune às vacinas

## Adjuvantes imunoestimulatórios

- *Saponinas ex., QS21*
- *Citocinas ex., IL-2, IL-12,*
- *GM-CSF*
- *Derivados MDP*
- *DNA bacteriano (CpG oligos)*
- *LPS*
- *MPL e derivados sintéticos*
- *Lipopeptídeos*

## Adjuvantes de mucosa

- *Heat labile enterotoxin (LT)*
- *Cholera toxin (CT)*
- *Mutant toxins e.g., LTK63*

## Adjuvantes Particulados

### Partículas lipídicas

- *Lipossomos*
- *Emulsões ex., Freund's,*
- *SAF, MF59\**
- *Virossomos\**
- *Iscoms*
- *Cocleatos*

### Sais Minerais

- *Hidróxido de Alumínio\**
- *Fosfato de Alumínio\**
- *Fosfato de Cálcio\**

### Micropartículas

- *Micropartículas PLG*
- *Partículas de Poloxamer*
- *Partículas Virus-like*

\* Licenciado para uso em humanos

# Ensaio para o desenvolvimento de vacinas

## Ensaio em animais

Voluntários humanos não-imunes em áreas não endêmicas.

Voluntários imunes. Desafio experimental com o patógeno.  
**No laboratório**

Residentes semi-imunes de áreas de diferentes endemicidades. População alvo pequena, grupos especiais.  
**Desafio Natural**

Residentes semi-imunes de áreas de endemicas. Grande população alvo, comunidades inteiras.  
**Desafio Natural**

FASE 0  
Pré-clínica

Segurança, imunogenicidade, tolerabilidade, eficácia.

FASE I  
Clínica

Segurança, imunogenicidade, tolerabilidade.

FASE II  
Clínica

Fase IIa: voluntários não imunes  
Fase IIb: voluntários imunes  
Eficácia da vacina, segurança, tolerabilidade, aceitação

FASE III

Eficácia da vacina, segurança, tolerabilidade, aceitação.

FASE IV

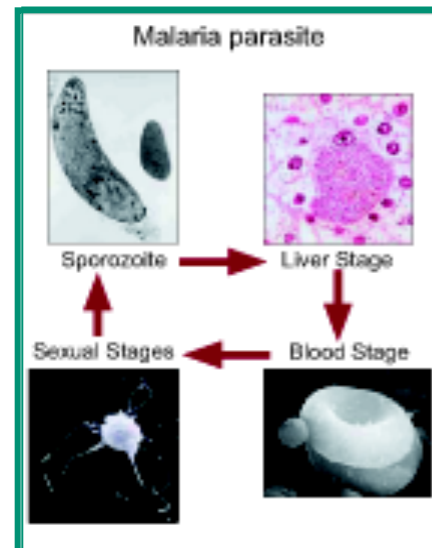
Eficácia da vacina, segurança, tolerabilidade, aceitação, estratégias de vacinação, efetividade.

# Por que é tão limitado o sucesso para o desenvolvimento de vacinas contra parasitas?

- Parasitas evitam, confundem e escapam do sistema imune do hospedeiro.
- Ciclos de vida complexos e dificuldade de identificar bons antígenos alvo.
- Dificuldade de se identificar correlatos de proteção.



- Dez alvos antigênicos
- Somente 2 induzem anticorpos protetores



- Quatro estágios evolutivos
- Muitos alvos potenciais em cada estágio
- Mais de 5000 alvos antigênicos potenciais
- Grande adaptação ao sistema imune

# Seria possível uma vacina contra malária?

- ✓ Indivíduos continuamente expostos à infecção pelo parasita desenvolvem imunidade contra a doença. Em áreas endêmicas com o aumento da idade...
  - ✓ *Diminui a mortalidade*
  - ✓ *Diminui a doença severa*
  - ✓ *Diminui o nível de parasitemia*
  - ✓ *Diminui a prevalência de parasitemia*
- ✓ Soro de adultos imunes transfere resistência para crianças
- ✓ Inoculação de parasitas vivos atenuados pode proteger voluntários contra a infecção.
- ✓ Imunização com organismos mortos protege modelos animais.

# O efeito da vacina



- [About us](#)
- [Malaria vaccines](#)
- [Research and development](#)
- [Preparing for vaccines](#)
- [Publications and resources](#)



Progress toward developing malaria vaccines has accelerated in recent years. Increased funding and awareness and advances in science and in vaccine technologies have reinvigorated a field that had been constrained by an absence of a traditional market, few developers, and the technical complexity of developing any vaccine against a parasite. Even with this progress, the vaccine development field needs new ideas, more funding, and innovative partnerships.

# Our portfolio

MVI is accelerating the development of malaria vaccines by testing multiple candidates simultaneously. We are strategically using our resources to support and advance a range of vaccine approaches that target both humoral and cellular immunity.

## MVI portfolio

Feasibility studies		Translational projects		Vaccine candidates	
Antigens	Delivery	Preclinical	Phase 1/2a	Phase 2b	Phase 3
Antigen discovery (Seattle BioMed)	pDNA (Inovio/UPenn)	Translational research			RTS, S-AS01 (GSK)
Antigen discovery (NMRC)	Pfs25 (NIAID/Fraunhofer CMB)	Multivalent pDNA/adeno-virus (NMRC/Oxford U)	Multivalent ChAd63/MVA (Oxford U)		
CSP RI conjugates (NYU/Merck)		PvDBPII (ICGEB/MVDP)	RTS, S-AS01/ChAd63/MVA-TRAP (Oxford U/GSK)		
B cell targets (Seattle BioMed/JHU/NIAID/WRAIR/NMRC)		Translational development			
Antigen discovery (NIAID)			RTS, S-AS01 delayed fractional dose (GSK/WRAIR)		
EBA-Rh (WEHI/Genova)			Pfs25-VLP-Alhydrogel® (Fraunhofer CMB)		
PvDBP3-5 (WEHI)					
AnAPN1 (JHU)					

*P. falciparum* vaccines: 
  Pre-erythrocytic 
  Blood stage 
  Transmission blocking

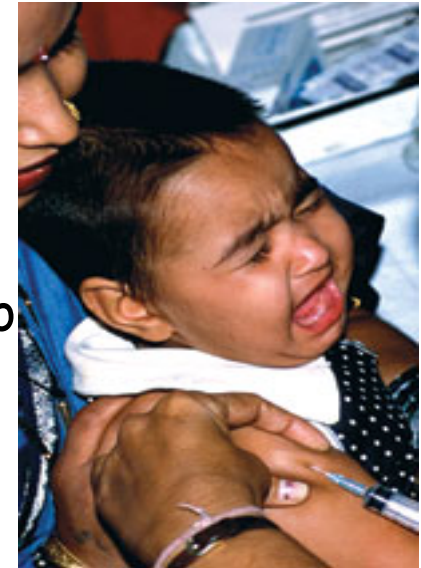
*P. vivax* vaccines: 
  Pre-erythrocytic 
  Blood stage 
  Transmission blocking

- ✓ GlaxoSmithKline (GSK)
- ✓ Johns Hopkins University (JHU)
- ✓ International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB)
- ✓ Malaria Vaccine Development Program (MVDP)
- ✓ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)
- ✓ Naval Medical Research Center (NMRC)
- ✓ New York University (NYU)
- ✓ University of Pennsylvania (UPenn)
- ✓ Walter and Eliza Hall Institute (WEHI)
- ✓ Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR)



# RTS,S – uma vacina contra as formas pré-eritrocíticas

- ✓ Híbrido contendo a região central repetitiva e a maior parte da porção C-terminal da proteína CS fundida com o antígeno de superfície do vírus da hepatite.
- ✓ Adjuvante em uma mistura complexa: AS01 ou AS02.
- ✓ Protegeu completamente 6 de 7 voluntários contra a infecção com esporozoítos.
- ✓ Estudos no Gâmbia mostraram boa proteção de curto termo.
- ✓ Um estudo clínico em Moçambique mostrou um atraso na infecção e redução na incidência de malária severa em crianças.
- ✓ Está em fase IV. Os resultados mostram que a imunidade celular pode não ser o mecanismo protetor majoritário.
- ✓ **Partners:** Walter Reed Army Institute in Washington, DC, Glaxo Smithkline and the Medical Research Council, The Gambia.





# Safety and efficacy of the RTS,S/AS01<sub>E</sub> candidate malaria vaccine given with expanded-programme-on-immunisation vaccines: 19 month follow-up of a randomised, open-label, phase 2 trial

*Kwaku Poku Asante, Salim Abdulla, Selidji Agnandji, John Lyimo, Johan Vekemans, Solange Soulanoudjingar, Ruth Owusu, Mwanajaa Shomari, Amanda Leach, Erik Jongert, Nahya Salim, Jose F Fernandes, David Dosoo, Maria Chikawe, Saadou Issifou, Kingsley Osei-Kwakye, Marc Lievens, Maria Paricek, Tina Möller, Stephen Apanga, Grace Mwangoka, Marie-Claude Dubois, Tigani Madi, Evans Kwara, Rose Minja, Aurore B Hounkpatin, Owusu Boahen, Kingsley Kayan, George Adjei, Daniel Chandramohan, Terrell Carter, Preeti Vansadia, Marla Sillman, Barbara Savarese, Christian Loucq, Didier Lapierre, Brian Greenwood, Joe Cohen, Peter Kremsner, Seth Owusu-Agyei, Marcel Tanner, Bertrand Lell*

## Summary

**Background** The RTS,S/AS01<sub>E</sub> candidate malaria vaccine is being developed for immunisation of infants in Africa through the expanded programme on immunisation (EPI). 8 month follow-up data have been reported for safety and immunogenicity of RTS,S/AS01<sub>E</sub> when integrated into the EPI. We report extended follow-up to 19 months, including efficacy results.

511 crianças selecionadas para o teste da vacina RTS,S/AS01<sub>E</sub>

170  
0, 1 e 2 meses



~61% proteção contra o primeiro episódio clínico de malária






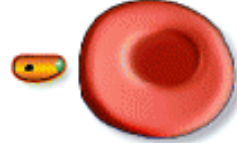
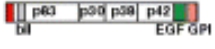



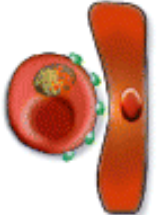


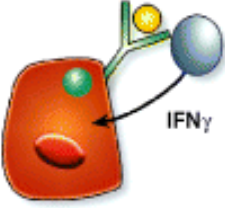

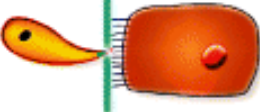


171  
controle

1 ano depois.....

170  
0, 1 e 7 meses



~63% proteção contra o primeiro episódio clínico de malária

Plasmodium life cycle stage	Targets	Vaccine	Clinical Phase
<b>Sporozoite invasion</b>  Anti-parasite: Inhibitory antibodies reduce inoculation dose	<b>CSP</b> 	<b>RTS/S</b> 	Phase III
	<b>TRAP</b> 		Phase II
	<b>AMA-1</b> 		Phase I
<b>Merozoite invasion</b>  Anti-parasite: Inhibitory antibodies prevent high parasitemia	<b>MSP1</b> 	<b>FMP1</b> 	Phase IIb
	<b>MSP3</b> 		Phase I
	<b>AMA-1</b> 		Phase I
<b>Cytoadhesion</b>  Anti-disease: Inhibitory antibodies block sequestration	<b>var2CSA</b> 		Research
	<b>PFEMP1s</b> 		Preclinical
<b>Liver stage maturation</b>  Anti-parasite: IFN $\gamma$ -secreting T-cells destroy infected hepatocytes		<b>GAP</b> 	Research
<b>Ookinete penetration</b>  Altruistic vaccine: Inhibitory antibodies reduce transmission rate	<b>Pfs25</b>  <b>Pfs28</b> 		Research

# OUTRAS VACINAS ANTI-PARASITÁRIAS

12/06/2012 14h39 - Atualizado em 12/06/2012 15h13

## Fiocruz desenvolve vacina da esquistossomose inédita no mundo

**Vacina se mostrou eficaz e segura contra a doença parasitária.  
Doença afeta 200 milhões de pessoas no mundo.**

Do G1, em São Paulo

Recomendar 989

Tweetar 96

1 comentário

O Instituto Oswaldo Cruz (IOC), no Rio de Janeiro, desenvolveu e patenteou a primeira vacina para esquistossomose do mundo. A vacina mostrou ser segura e capaz de imunizar humanos contra a doença. O anúncio foi feito nesta terça-feira (12), na sede do IOC em Manguinhos, no Rio de Janeiro. O instituto não deu informações de quando a dose estará disponível no mercado brasileiro.

saiba mais

- [Vacina contra esquistossomose será testada no Brasil ainda em 2010](#)

A esquistossomose afeta 200 milhões de pessoas no mundo e se alastra principalmente nos países mais pobres, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

A esquistossomose é causada por um platelminto, animal invertebrado, conhecido como Schistosoma. Na América Latina e na África, a espécie *Schistosoma mansoni* responde pelas infecções. Sintomas como anemia, febre e diarreia são os mais comuns à doença.

A vacina mostrou ser eficaz também para imunizar contra a fasciolose (verminose que afeta o gado) e poderá ser usada no futuro para evitar a contaminação por outros tipos de verminoses.

Assim como em outras vacinas, a dose nacional foi produzida a partir de um antígeno – substância que estimula a produção de anticorpos – para preparar o sistema imunológico do ser humano à infecção pelo parasita. Com isso, evita-se que o parasita se instale no organismo ou que lhe cause danos.

**Como foi feita a vacina**

Para a confecção da vacina, os pesquisadores utilizaram a **proteína Sm14**, obtida do *Schistosoma mansoni*. A proteína-base da vacina, isolada no IOC ainda na década de 1990, foi escolhida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos seis antígenos mais promissores no combate à doença.

O projeto, que acaba de finalizar os testes em humanos, obteve resultados que garantem que a vacina seja segura para uso humano e capaz de produzir proteção para a doença.

O teste em voluntários teve início em maio de 2011, logo após a aprovação do protocolo clínico de pesquisa pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e foi conduzido pela equipe do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (Ipec/Fiocruz).

# OUTRAS VACINAS ANTI-PARASITÁRIAS

## ➤ *Ancylostoma caninum*:

- ✓ uso de larvas L3 irradiadas contra infecção canina.
- ✓ iniciativa de vacinação contra a ancilostomíase humana identificou, isolou, clonou e expressou os principais antígenos das larvas L3 e os está testando como vacinas recombinantes.

## ➤ *Leishmania*:

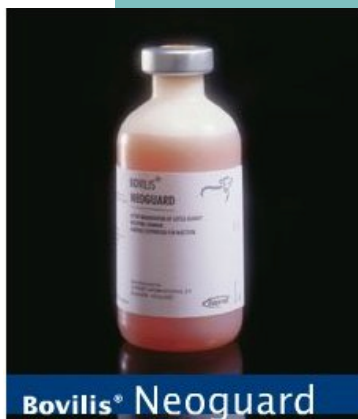
- ✓ parasitas inteiros mortos combinados com BCG foram testados no Irã contra leishmaniose cutânea e visceral. Eficácia limitada.
- ✓ vários candidatos recombinantes foram testados em camundongos e algum grau de proteção foi obtido (gp63, LPG, LACK e um antígeno de 46 kDa).
- ✓ uso de adjuvantes que induzem uma resposta Th1 (com IL-12) resultaram em proteção em camundongos. Um teste clínico de fase I em voluntários nos EUA e em pacientes no Brasil sugere que a vacina é imunogênica e segura.



# Antiparasitic vaccines for animals

Most parasitic vaccines are live vaccines that stimulate an immune reaction in the host, mimicking natural infection

Parasite	Host	Type of vaccine	Comments
<i>Eimeria spp.</i>	Poultry	Non-attenuated	Low dose (non-pathogenic) infection immunity
<i>Eimeria spp.</i>	Poultry	Attenuated for precocity	Infection immunity
<i>Eimeria maxima</i>	Poultry	Subunit vaccine of gametocyte antigen	Induction of maternal immunity
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sheep	Attenuated for truncated life cycle	Reduces abortion
<i>Neospora caninum</i>	Cattle	Killed tachyzoites	Reduces abortion
<i>Babesia canis</i>	Dog	Antigens from in vitro	Reduces disease
<i>Babesia bovis</i> and <i>Babesia bigemina</i>	Cattle	Attenuated by repeated passage through splenectomized calves	Stimulates immunity of live infection; manufactured locally
<i>Theileria parva</i>	Cattle	Non-attenuated wild-type parasites	Controls infection chemotherapeutically; manufactured locally
<i>Theileria annulata</i>	Cattle	Attenuated by in vitro culture	manufactured locally
<i>Giardia duodenalis</i>	Dogs	Disrupted axenically cultured whole trophozoites	Reduces disease and cyst shedding; commercially available in USA
<i>Tenia ovis</i>	Sheep	Recombinant antigen	Registered, but not marketed
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	Cattle	Irradiated L3 larvae (truncated life cycle)	Limited to Europe
<i>Boophilus microplus</i>	Cattle	Recombinant tick gut antigen (Bm86)	Limited to Australia, Cuba, and some countries of Central and South America



Vaccine containing inactivated *Neospora caninum* tachyzoites. The adjuvant used is SPUR (Havlogen). Vaccination with *Bovilis Neoguard* reduces the incidence of abortion due to Neosporosis in cattle.

