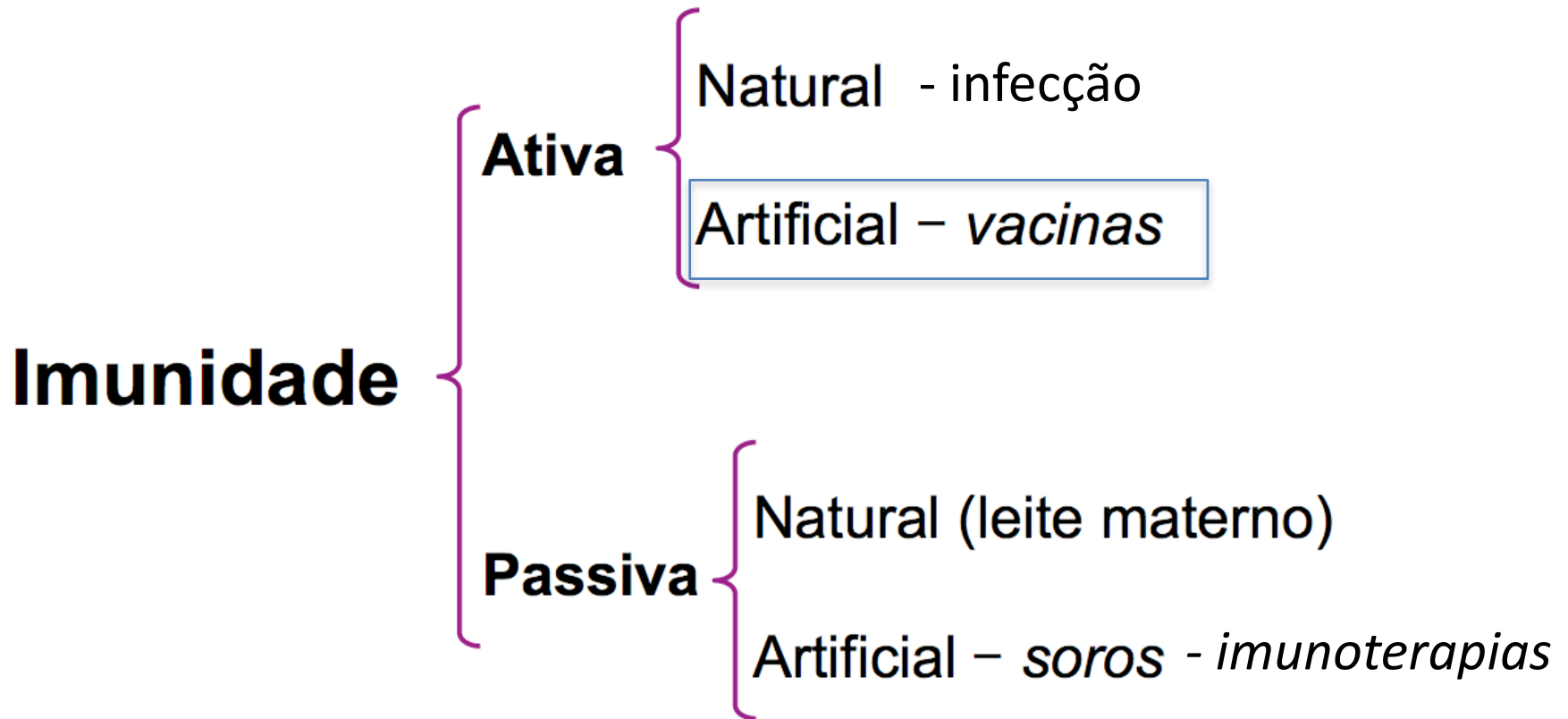





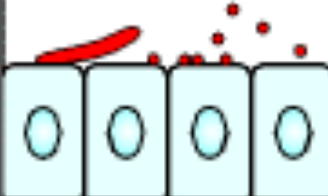


Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP
Departamento de Bioquímica e Imunologia
Disciplina Imunologia - RCG 0243

VACINAS

Prof. Celio Lopes Silva



Conceito: Desenvolver imunidade específica e ativa contra patógenos extracelulares X patógenos intracelulares

	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
Site of infection				
Organisms	Viruses Bacteria Protozoa Fungi Worms	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Worms Mycoplasma <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Candida albicans</i> <i>Helicobacter pylori</i>	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. <i>Rickettsia</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i> Protozoa	<i>Mycobacteria</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Leishmania</i> spp. <i>Listeria</i> spp. <i>Trypanosoma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma</i> <i>Yersinia pestis</i>
Protective immunity	Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization	Antibodies, especially IgA Antimicrobial peptides	Cytotoxic T cells NK cells	T-cell and NK-cell dependent macrophage activation

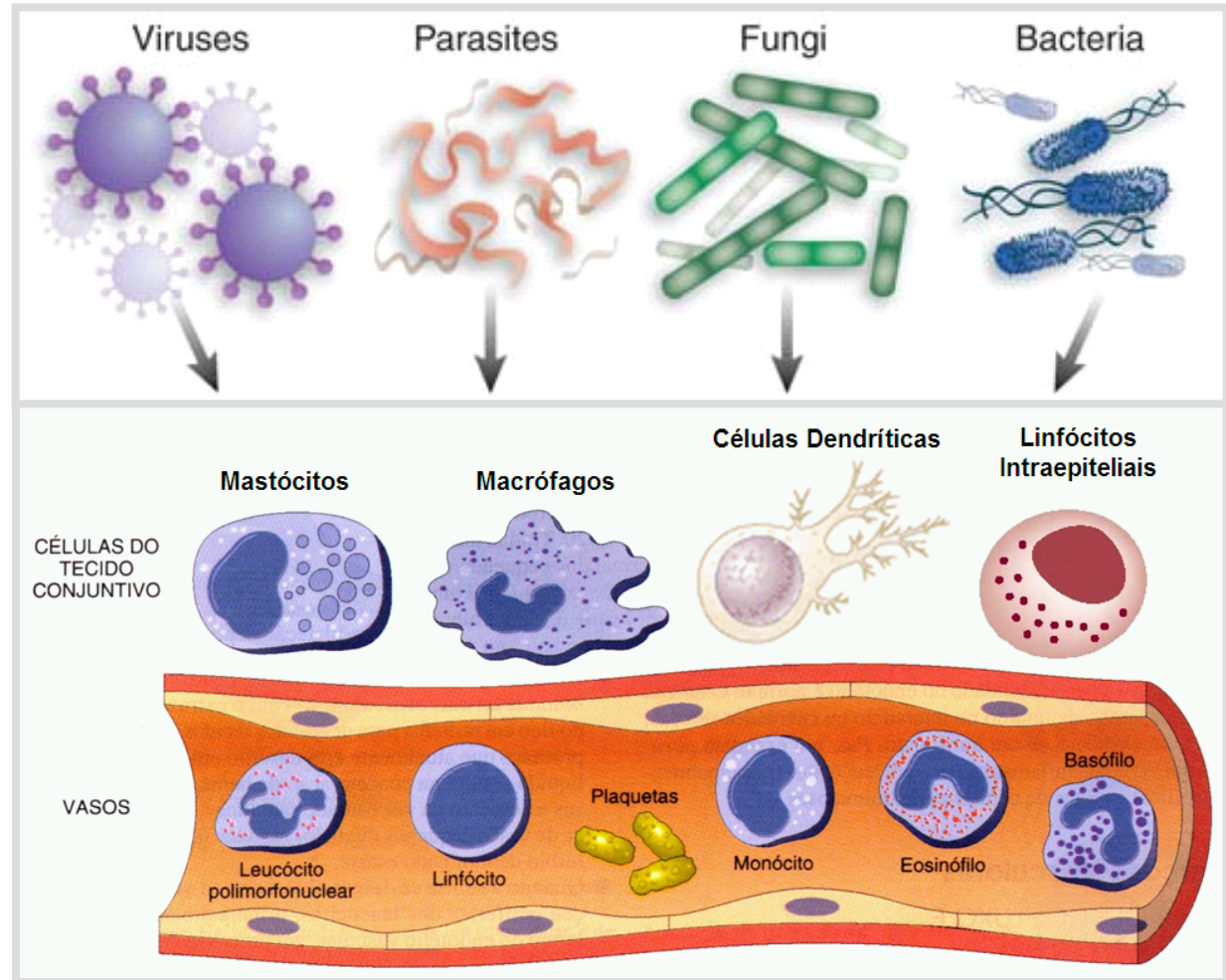
Reconhecimento de patógenos pelas células do SI

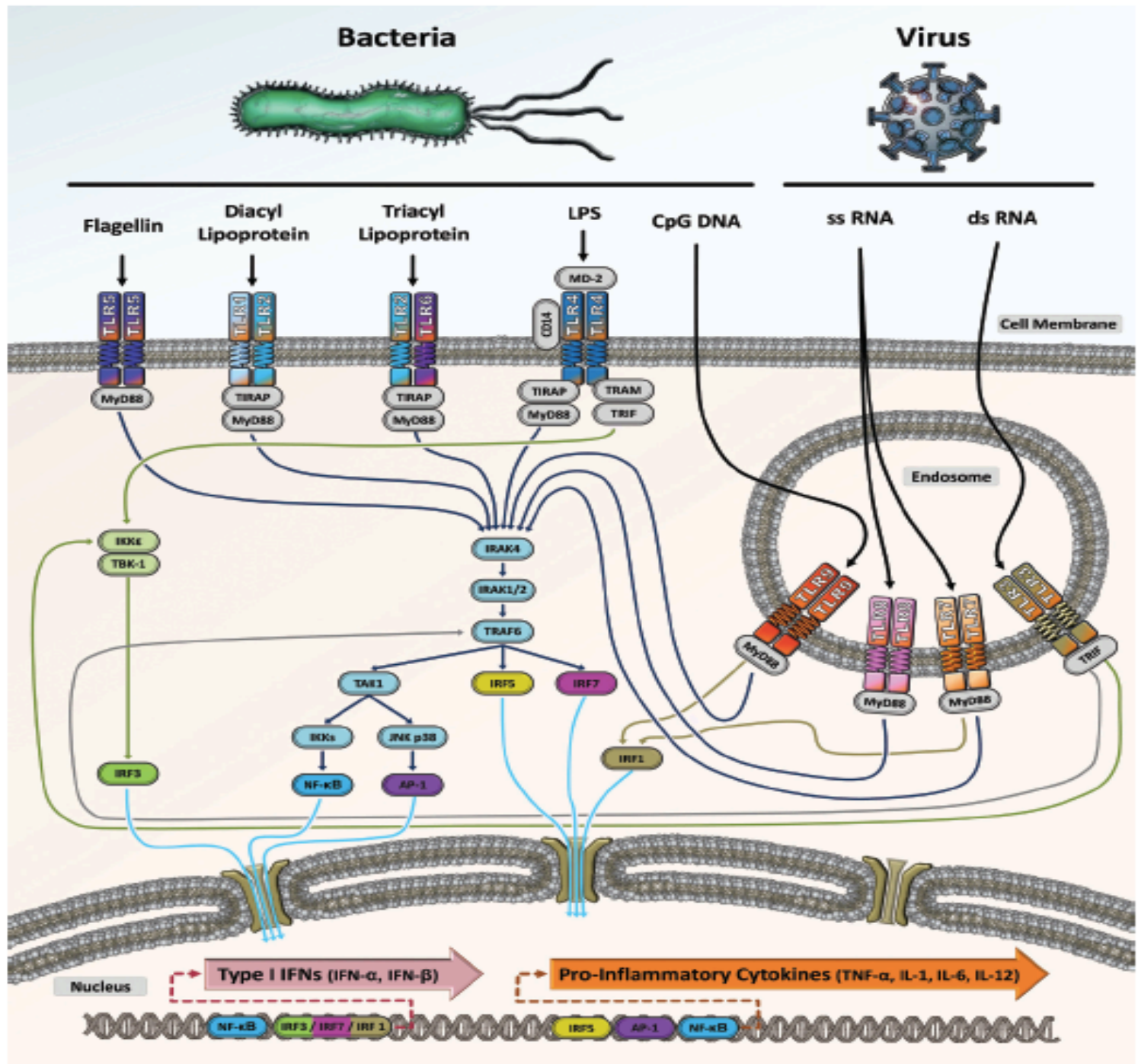
Padrões Moleculares associados à Patógenos

PAMP
Sinal de Invasão

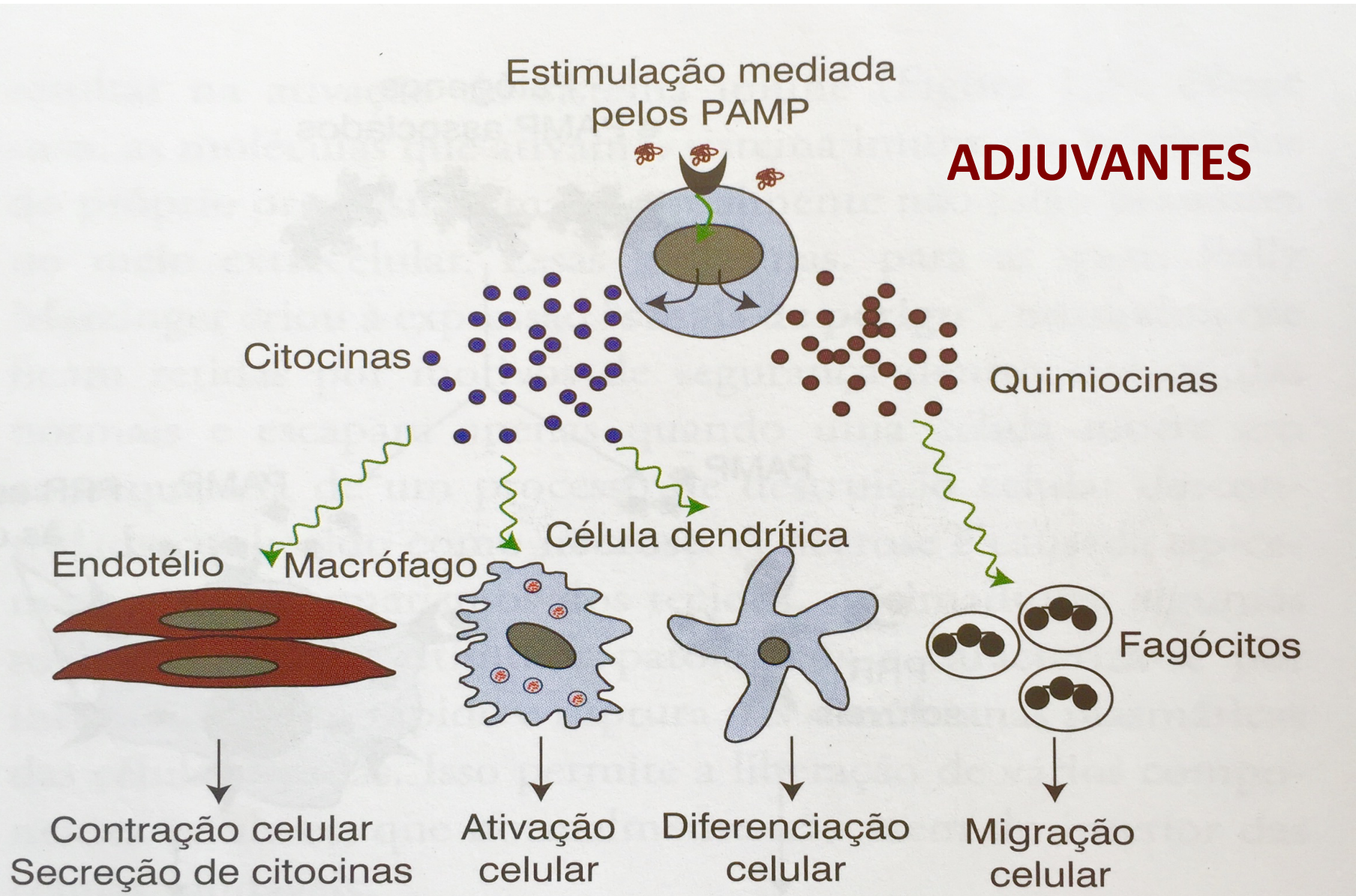
Células de Alarme
PRR

Receptores de Reconhecimento Padrão

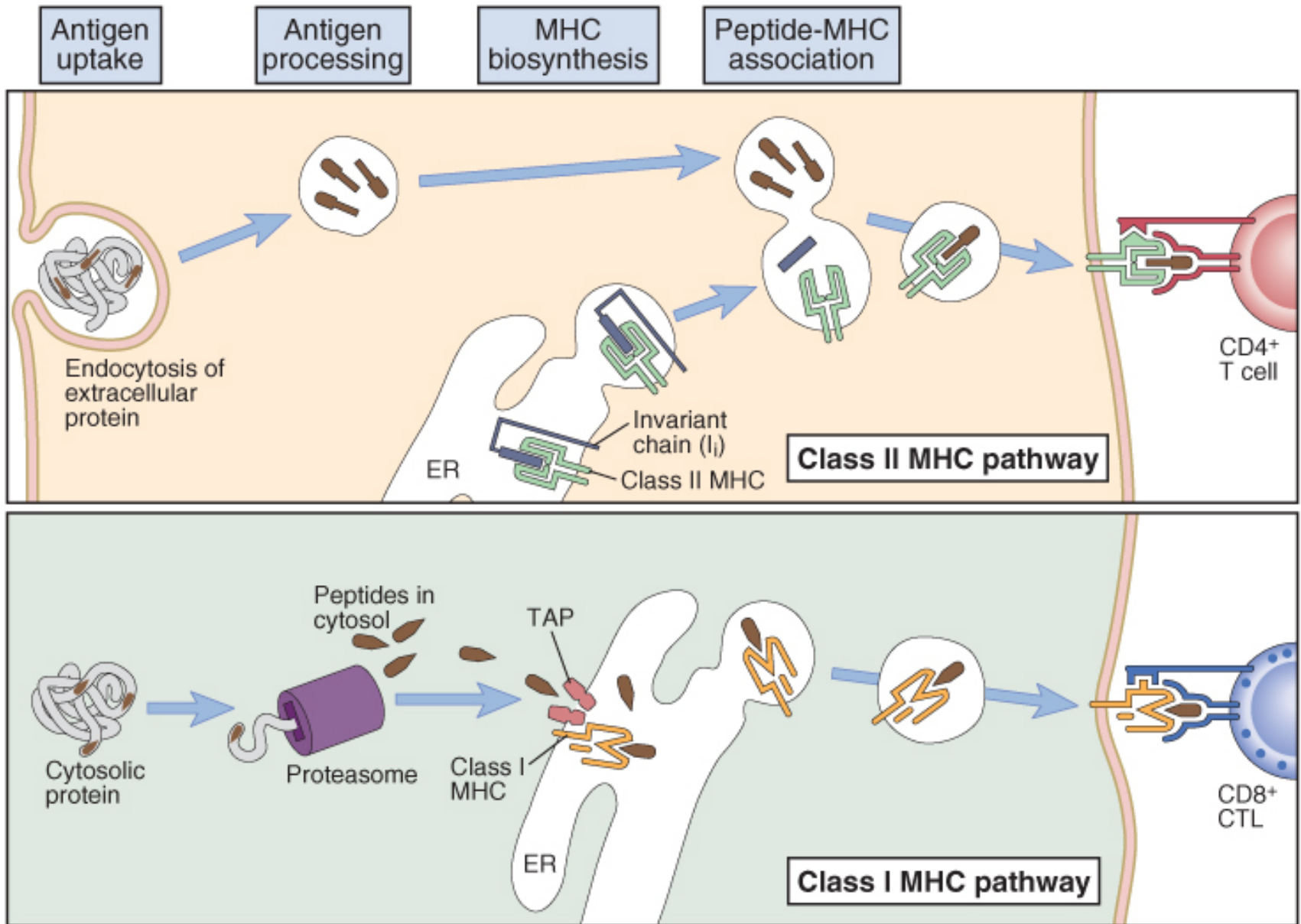




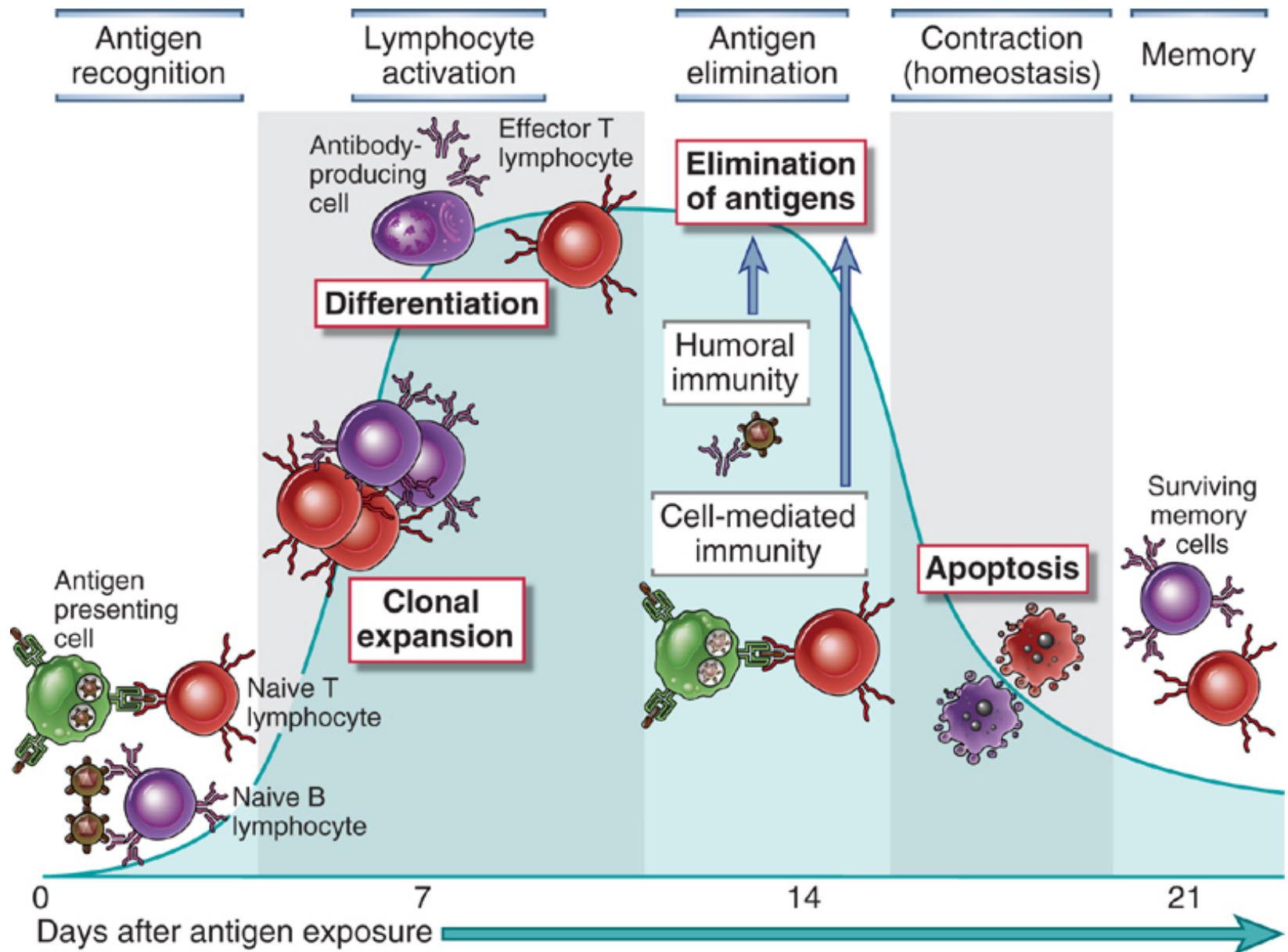
A estimulação das células do SI inato resulta na produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, que desencadeiam as respostas de outros tipos celulares.



APRESENTAÇÃO DE ANTÍGENOS EXÓGENOS X ENDÓGENOS

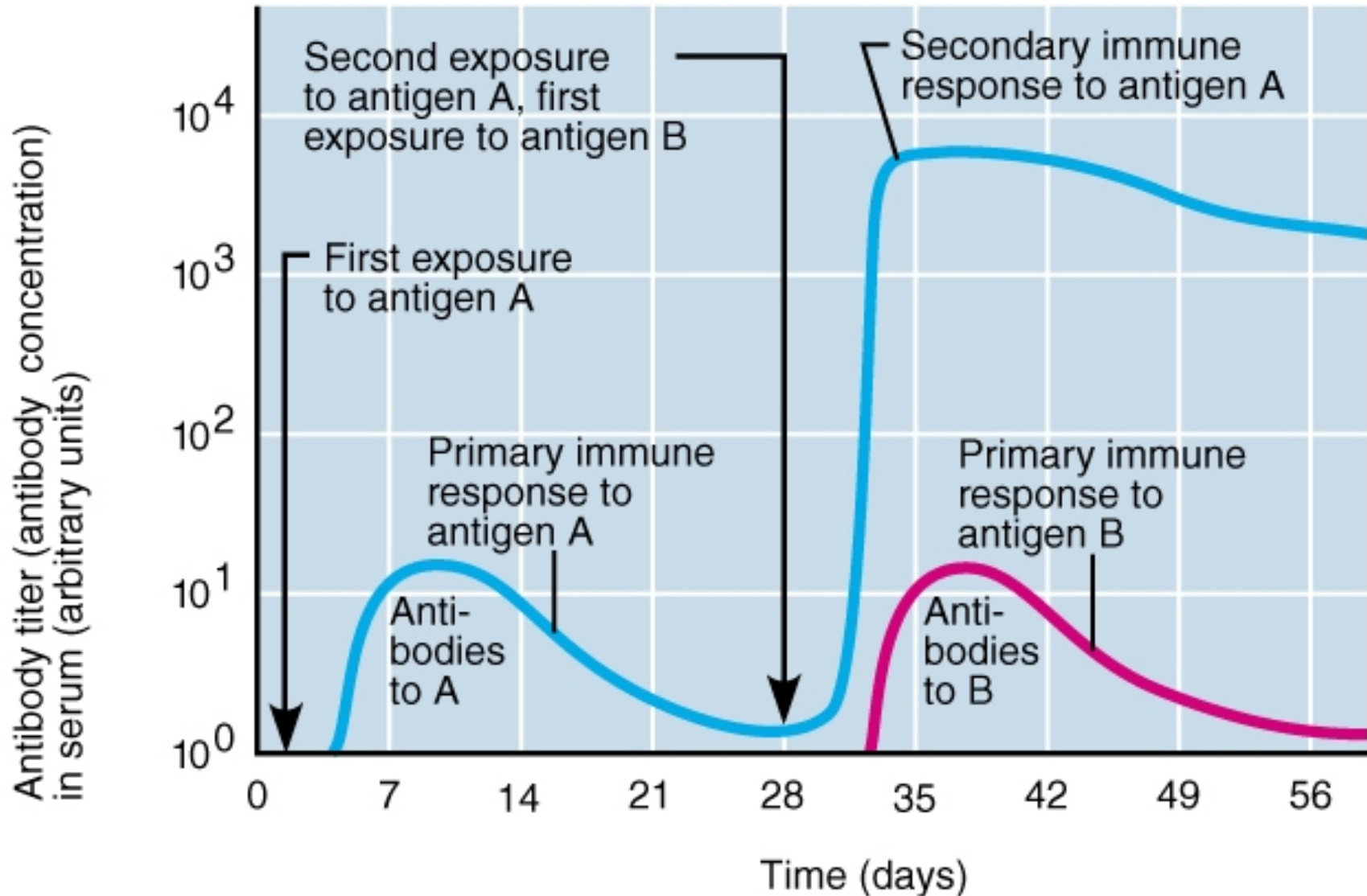


Fases da Resposta Imune Adaptativa



VACINAÇÃO, REVACINAÇÃO E MEMÓRIA

Varia com o número de doses e o tipo de vacina



- ❑ **Doenças infecciosas são as principais causas de mortes no mundo e a vacinação e sanitização são as melhores estratégias de controle.**
- ❑ **Nos últimos 100 anos, as duas maiores contribuições à saúde pública foram a sanitização e a vacinação**



A vacinação representa a melhor e mais conhecida aplicação dos princípios imunológicos para a saúde do homem e dos animais

SANITIZAÇÃO



HIGIENE = LIMPEZA + DESINFECÇÃO/SANITIZAÇÃO



HISTÓRICO DA VACINOLOGIA

A varíola matou mais de 500 milhões de pessoas nos últimos séculos e foi efetivamente controlada por vacinação

VARÍOLA



HISTÓRICO SOBRE AS ORIGENS DA VACINAÇÃO

Edward Jenner (1796) → Vacinação (escarificação)



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

A história das vacinas começa em 1796. Jenner (médico) investigou uma crença de que os ordenhadores de vacas que se infectavam com cowpox (varíola bovina semelhante a humana mas não fatal) desenvolviam pústulas semelhantes às dos animais, mas não eram infectados com a varíola humana.

Jenner inoculou um menino de 8 anos (que não tinha tido varíola) com o pus de pústulas de uma ordenhadora. O menino teve sintomas benígnos da varíola bovina e meses depois foi inoculado com o pus da varíola humana e não desenvolveu a doença.

A **vacina** foi baseada na administração de vírus vivo vaccinia, aparentado da **varíola** e que causa a doença **varíola** bovina no gado e em humanos que tenham contato com as feridas do animal.

O último caso registrado de varíola ocorreu na [Somália](#) em [1977](#)

O vírus hoje é guardado em dois centros governamentais bem vigiados: CDC [EUA](#) e pelo [Instituto Vector](#) em [Koltsovo](#), na [Rússia](#).



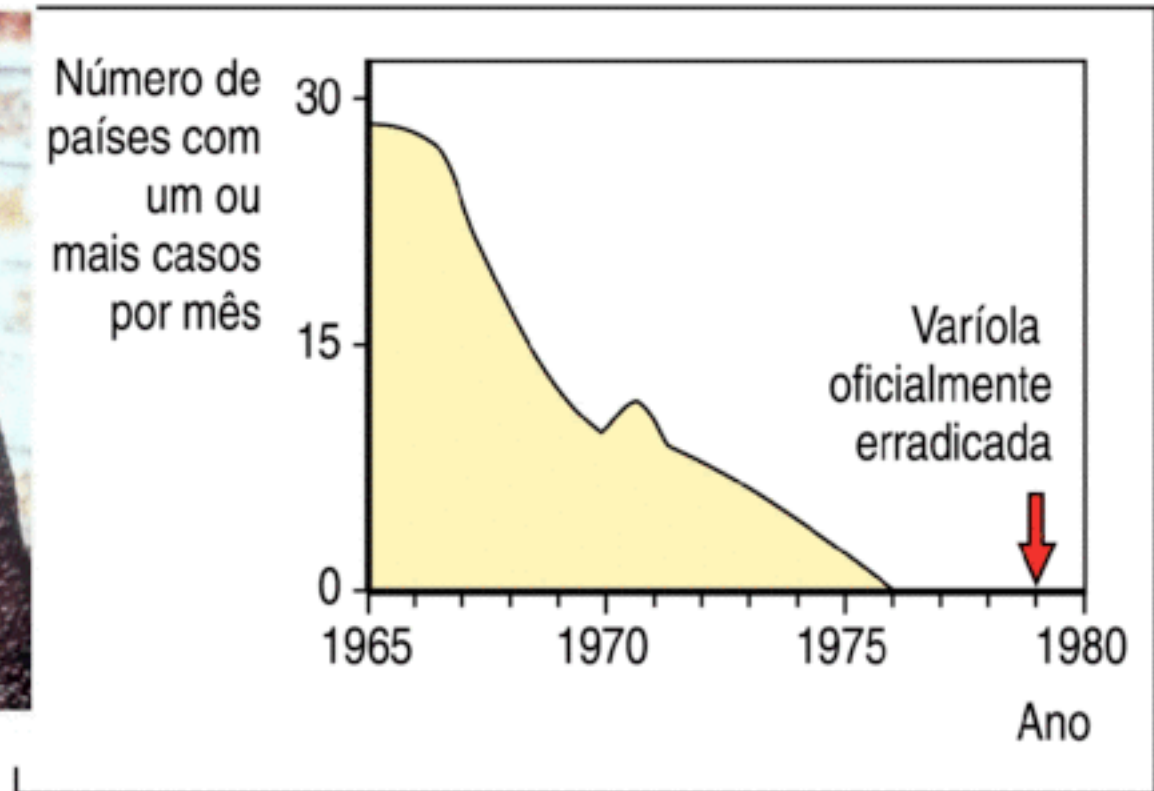
Bioterrorismo?????

A varíola foi a primeira doença erradicada pelo homem, graças à intensa campanha de vacinação em todo o mundo.

A erradicação foi anunciada em [1980](#) pela [Organização Mundial da Saúde](#)



Figure 1-1
Fuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 WCH, Freeman and Company



A erradicação da varíola pela vacinação.

A explicação atual para a ação da vacina com vírus da varíola bovina

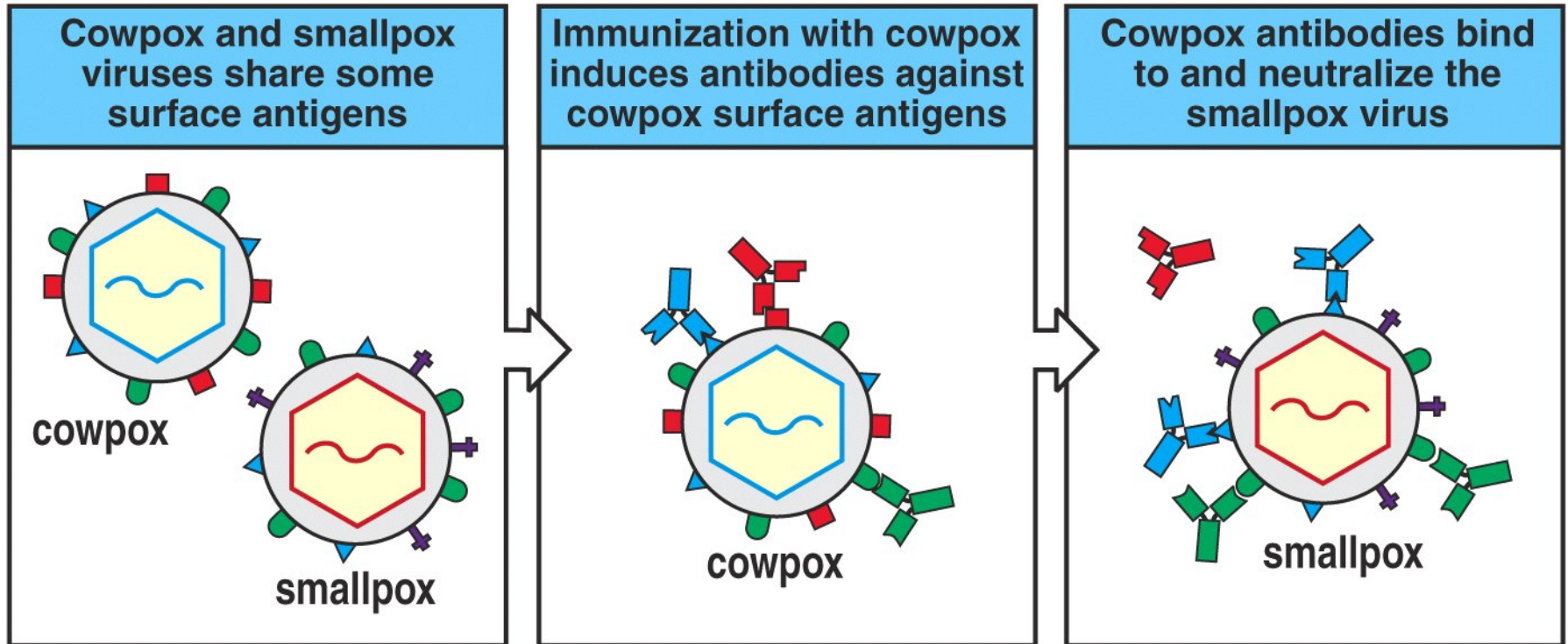


Figure 12-1 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

PASTEUR – PRINCÍPIOS MODERNOS DA VACINAÇÃO

- **A estratégia vacinal usada por Jenner foi totalmente empírica e sem base científica para a época – não se conhecia micróbios e nem os princípios básicos da imunologia.**
- **Somente com a publicação dos trabalhos de Pasteur, 100 anos depois de Jenner, surgiram os princípios gerais que governam a vacinação (teoria da origem microbiana das doenças infecciosas): preparações modificadas de micróbios puderam, a partir de então, ser utilizadas para induzir imunidade contra organismos virulentos.**
- **Vacinas de Pasteur – usou medula espinhal de coelhos infectados com o vírus da raiva e bacilos antraz inativados pelo calor – vacinas pioneiras dentro do conceito atual de vacinação**
- **Vacinas com organismos vivos patogênicos não são mais utilizadas – a não ser as de organismos vivos atenuados ou mortos pelo calor.**

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, Antrax
	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

Desenvolvimento científico e tecnológico

Início da aplicação de diversas vacinas

1798	Variola
1885	Raiva
1914	Cólera
1921	Tuberculose (BCG)
1938	Febre amarela
1945	Influenza
1948	Difteria, tétano, coqueluche
1955	Pólio injetável
1961	Pólio oral monovalente
1963	Pólio oral trivalente, sarampo
1976	Sarampo, caxumba rubéola

1981	Meningocócica polissacarídica
1982	Hepatite B derivada de plasma
1983	Pneumocócica polissacarídica
1986	Hepatite B recombinante
1987	Haemophilus influenzae
1995	Varicela e hepatite A
1996	Difteria , tétano e coqueluche
2005	Meningocócica conjugada
2006	HPV
2007	Rotavírus

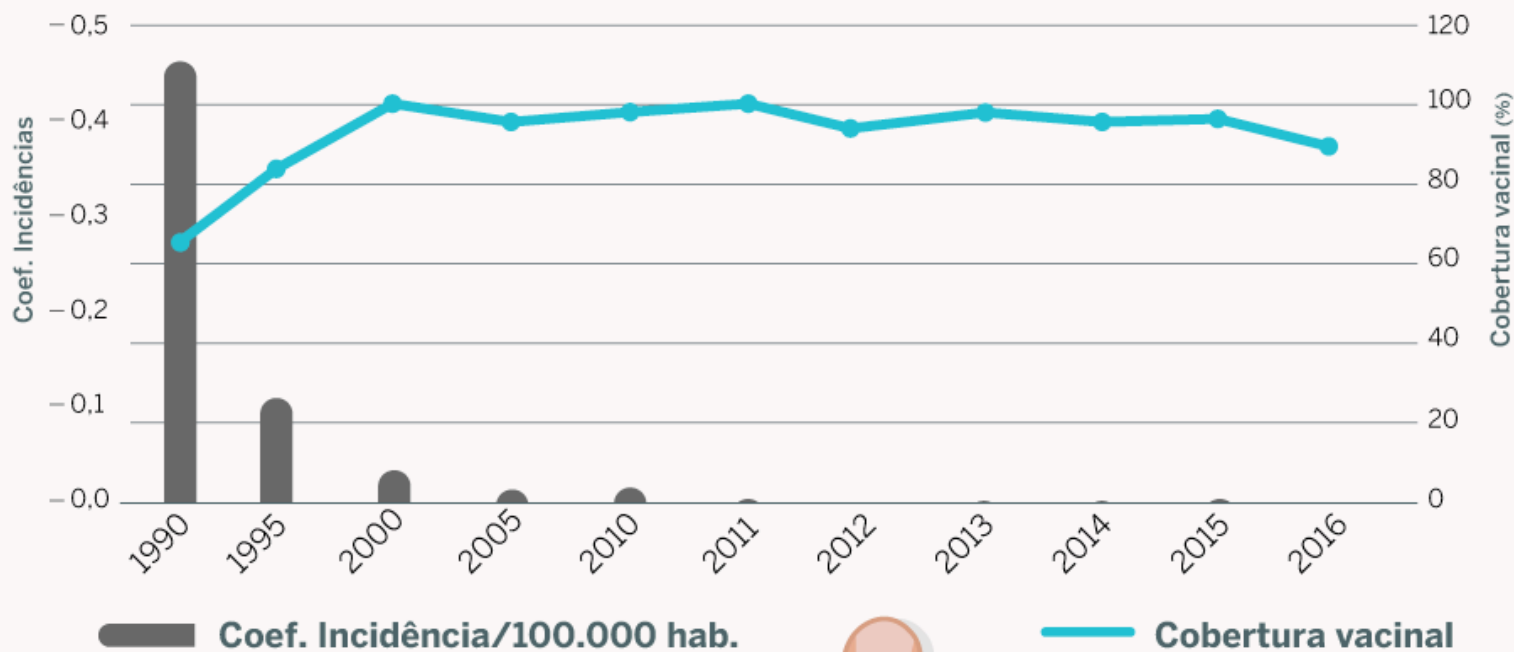
1870 – Pasteur estabeleceu a relação entre causa e efeito entre microrganismos patogênicos e doenças

1957 - Burnet e a teoria da seleção clonal

1965 - Descoberta dos linfócitos T e B

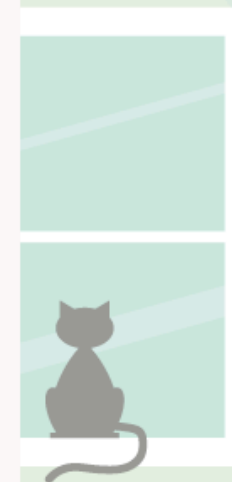
DIFTERIA

Coef. de Incidência por Difteria e Cobertura Vacinal com DTP e DTP+HIB (Brasil, 1990 a 2016*)



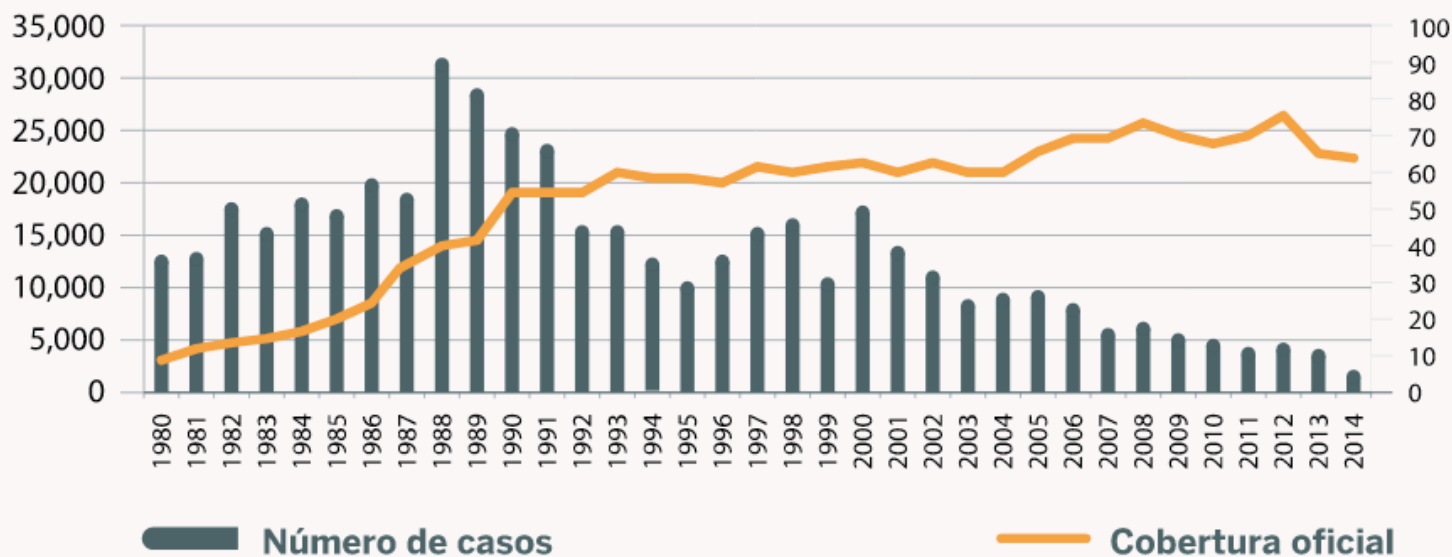
* Em 2013-2016 - Vacina Pentavalente

Fonte: CGDT/DEVIT/SVS/MS / CGPNI/DEVIT/SVS/MS
 População: IBGE/DATASUS
 * Dados preliminares



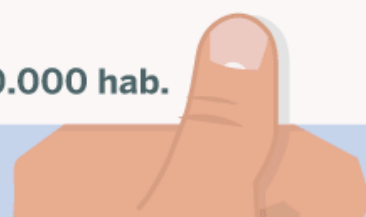
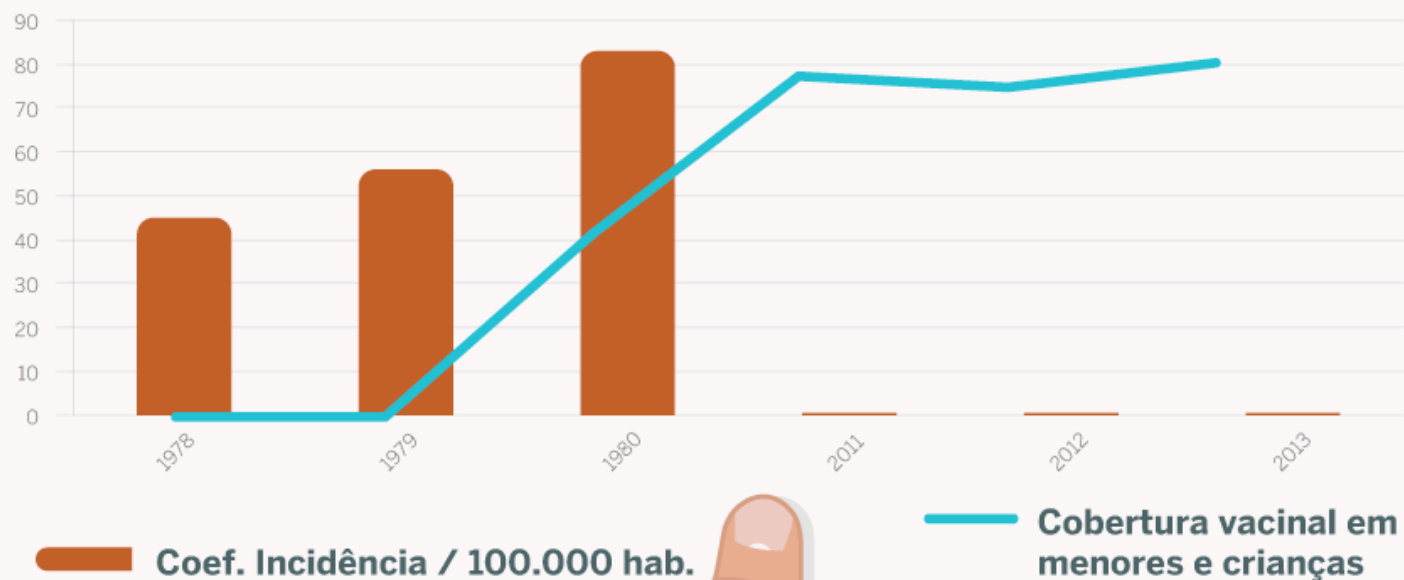
TÉTANO NEONATAL

Casos anuais reportados em todo o mundo e cobertura para duas doses da vacina antitetânica, 1980-2014

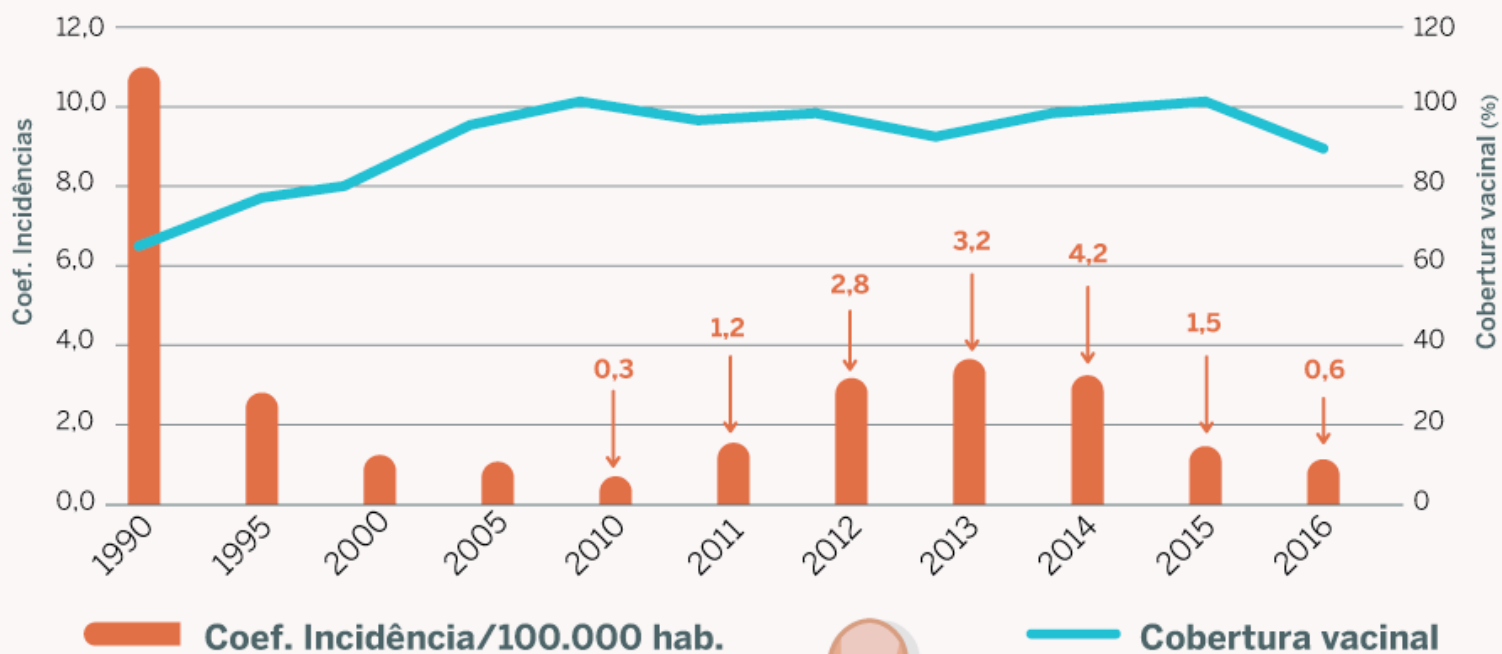


SARAMPO

Incidência x Cobertura vacinal da vacina tríplice viral (Brasil, 1978 a 2013)



COQUELUCHE Incidência x Cobertura vacinal com DTP e DTP+Hib (Brasil, 1990 a 2016*)



* Em 2013-2016 - Vacina Pentavalente

Fonte: CGDT/DEVIT/SVS/MS
CGPNI/DEVIT/SVS/MS
População: IBGE/DATASUS



POLIOMIELITE

Incidência de Poliomielite e Cobertura Vacinal com VOP, em campanhas (Brasil, 1968 a 2016) - Impacto



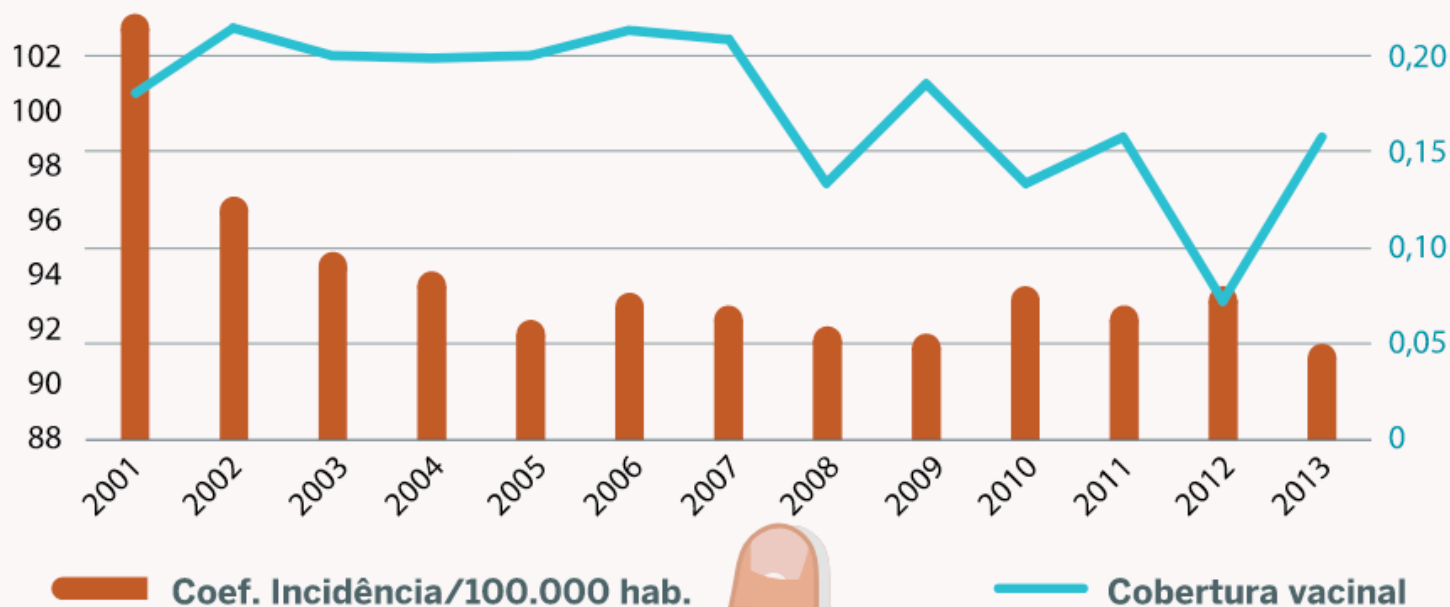
*VOP: Vacina oral contra Poliomielite

A partir de 2011 o Brasil passou a fazer 1 campanha anual

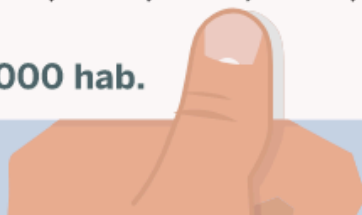


MENINGITE POR HAEMOPHILUS TIPO B

Incidência x Cobertura Vacinal* (Brasil, 2001 a 2013)

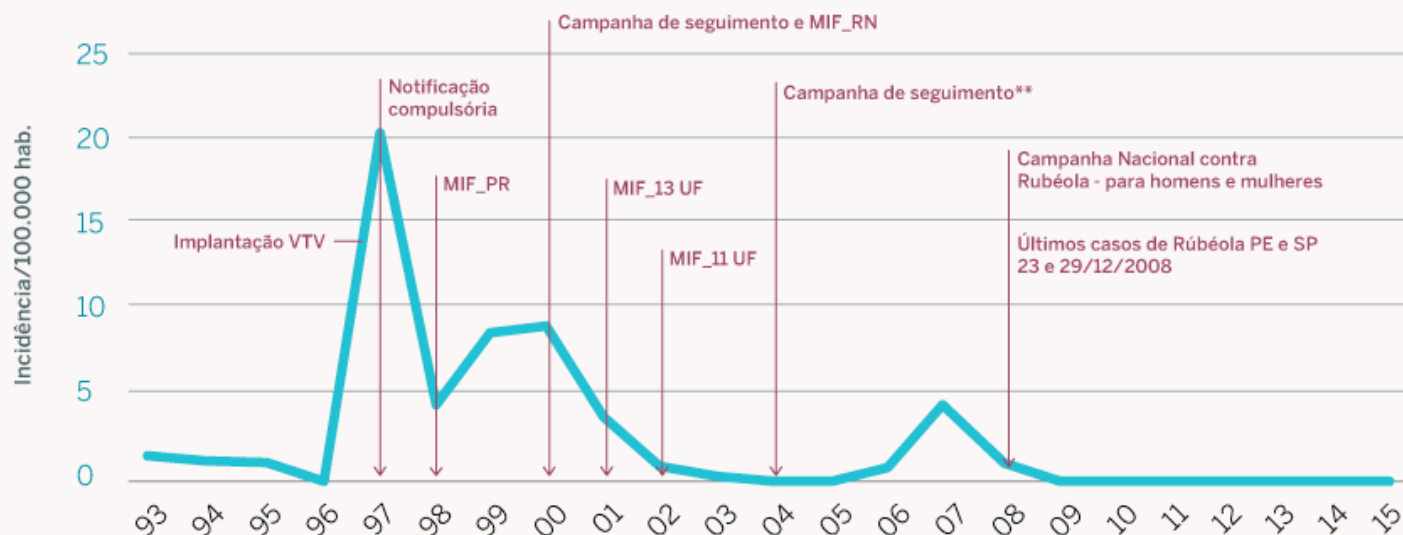


* DTP+Hib; (DTP+Hib+HB) Penta.



RUBÉOLA

Estratégia de controle e incidência anual (Brasil, 1993 a 2015)



— Coef. Incidência/100.000 hab.

Fonte: UVRI/CGDT/DEVEP/SVS/MS - Nota: * Dados atualizados em 21/12/2015
*Dados sujeitos à revisão

** Vacina DV e VTV

Significado das siglas

Implantação VTV: Implantação da Vacina Tríplice Viral para crianças de 1 a 11 anos

MIF_PR: Campanha de vacinação de mulheres em idade fértil no Paraná

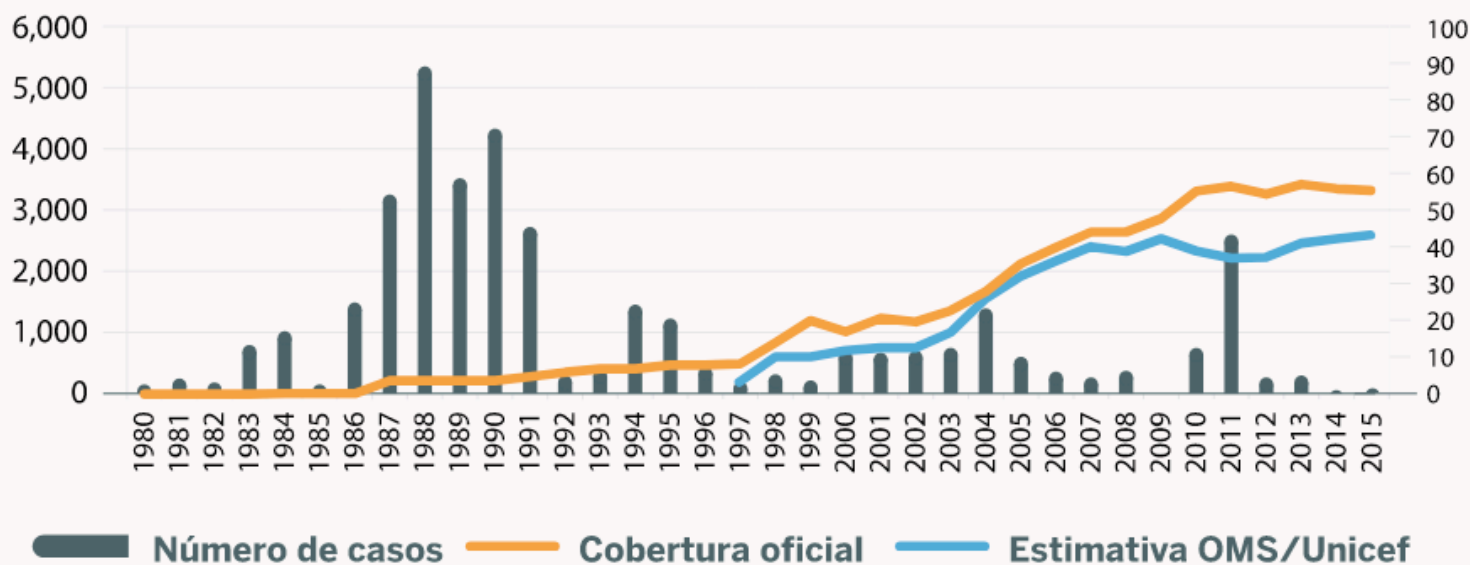
MIF_RN: Campanha de vacinação de mulheres em idade fértil no Rio Grande do Norte

MIF_13 UF: Campanha de vacinação de mulheres em idade fértil em 13 unidades da federação

MIF_11 UF: Campanha de vacinação de mulheres em idade fértil em 11 unidades da federação

FEBRE AMARELA

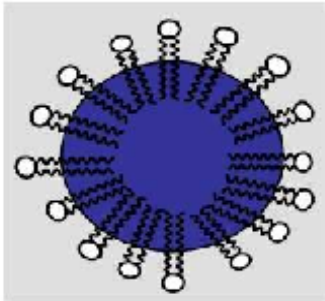
Casos anuais reportados em todo o mundo e cobertura vacinal com a vacina febre amarela, 1980-2015



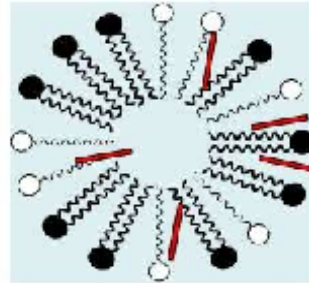
Fonte: WHO/IVB database, 2016. 194 WHO Member States. (Julho, 2016)



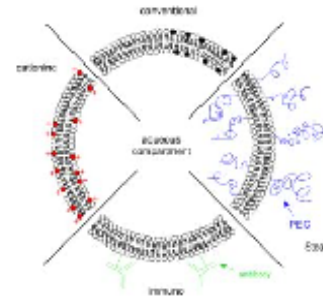
Sistemas adjuvantes carreadores e funcionais de liberação controlada nanoestruturados



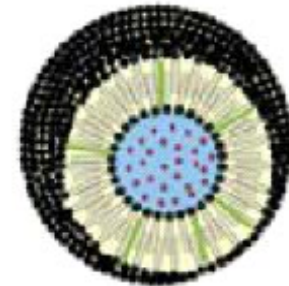
Emulsões lipídicas



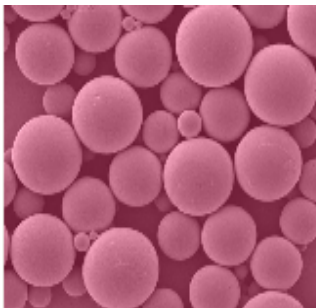
Micelas mistas



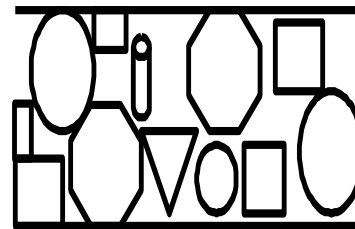
Lipossomas



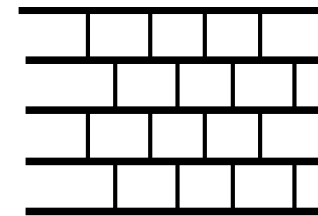
Lipoplexos



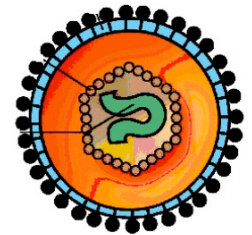
Nanopartículas de PLGA



Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC)

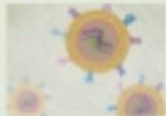


Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN)



Partículas virais

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, Antrax
	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

Vacinas vivas atenuadas

Microorganismos podem perder sua capacidade de causar patologias, porém retendo sua capacidade de crescimento transitório em um hospedeiro inoculado.

VACINAS/NATUREZA	BACTERIANAS	VIRAIS
ATENUADAS	BCG Cólera Febre Tifoide (oral)	Rotavírus Sarampo Caxumba Rubéola Varicela VOP Febre Amarela

VIP é a sigla para Vacina Inativada Poliomielite, enquanto VOP se refere à Vacina Oral Poliomielite.

Geração de Vacinas Vivas Atenuadas

1- Seleção de patógenos avirulentos

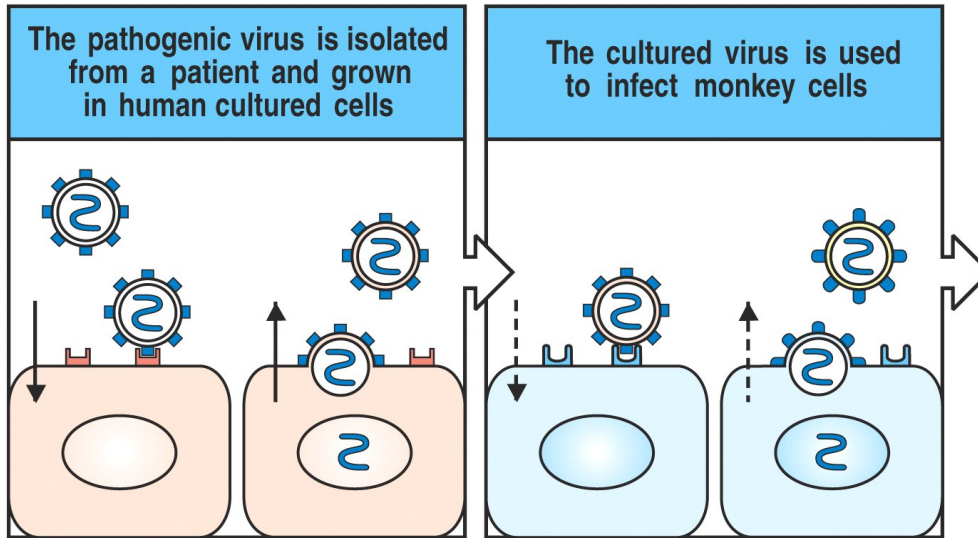


Figure 12-2 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

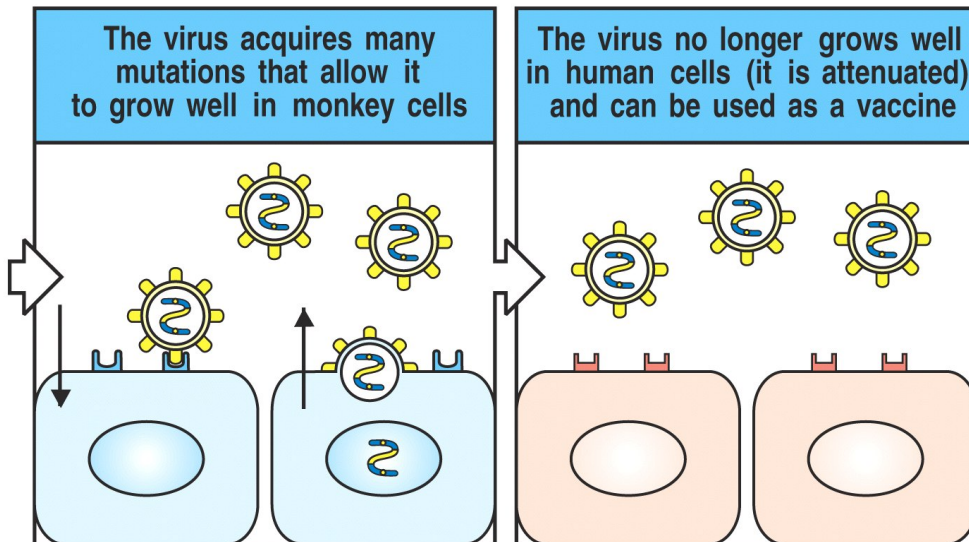


Figure 12-2 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

2- Mutação dirigida

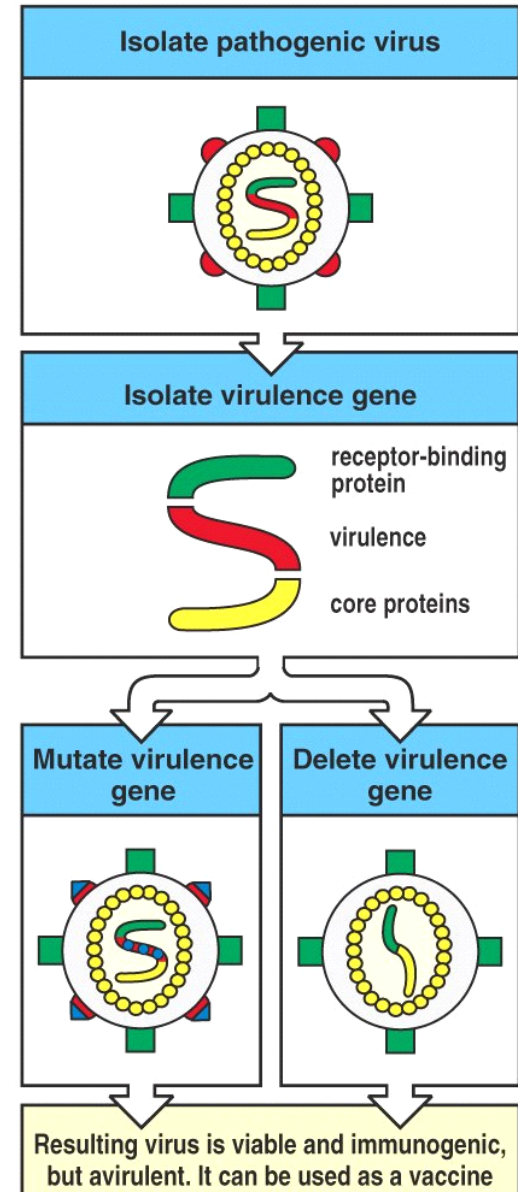


Figure 12-10 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS VIVAS ATENUADAS

ATIVIDADES	VACINAS VIVAS ATENUADAS
Ativação RI inata	
Ativação RI celular	
Ativação RI humoral	
Memória imunológica	
Necessidade de revacinação	
Uso de adjuvantes	
Vantagens	
Desvantagens	

CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS VIVAS ATENUADAS

ATIVIDADES	VACINAS VIVAS ATENUADAS
Ativação RI inata	Patógeno íntegro com diversidade de PAMPs que ativam RI inata e inflamação.
Ativação RI celular	Diversidade de antígenos proteicos que podem ativar linfócitos T CD4 e T CD8 (patógenos intracelulares)
Ativação RI humoral	Diversidade de antígenos que estimulam linfócitos B a produzirem anticorpos.
Memória imunológica	Memória de longa duração devido à persistência antigênica constante (organismos vivos).
Necessidade de revacinação	Proteção por longos períodos devido à persistência antigênica
Uso de adjuvantes	Não é necessário porque essas vacinas estimulam RI inata e inflamação.
Vantagens	Estimula RI inata e adaptativa, diversidade antigênica, não precisa adjuvante , memória de longa duração, barata, fácil produção.
Desvantagens	Perigo para Indivíduos imunossuprimidos, mal nutridos, idosos, com administração de corticóides... Problemas de segurança se não acontecer a devida atenuação

VACINAS INATIVADAS CONSTITUÍDAS DE ORGANISMOS MORTOS

Microrganismos mortos inativados por produtos químicos, radiação ou aquecimento

Vírus	Pólio Raiva Influenza Hepatite A
Bactérias	Coqueluche Febre tifóide Cólera Peste

CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS MORTAS E INATIVADAS

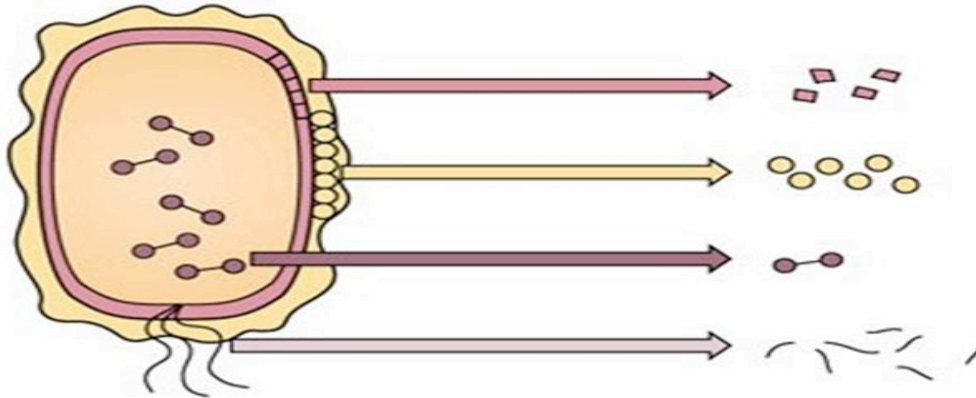
ATIVIDADES	VACINAS VIVAS INATIVADAS
Ativação RI inata	
Ativação RI celular	
Ativação RI humoral	
Memória imunológica	
Necessidade de revacinação	
Uso de adjuvantes	
Vantagens	
Desvantagens	

CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS INATIVADAS

ATIVIDADES	VACINAS INATIVADAS
Ativação RI inata	Patógeno íntegro com diversidade de PAMPs que ativam RI inata e inflamação.
Ativação RI celular	Diversidade de antígenos proteicos que podem ativar linfócitos T CD4 e muito pouco T CD8
Ativação RI humoral	Diversidade de antígenos que estimulam linfócitos B a produzirem anticorpos.
Memória imunológica	Memória de pouca duração devido à baixa disponibilidade dos antígenos por longo tempo
Necessidade revacinação	Necessário revacinar constantemente devido à baixa persistência antigênica
Uso de adjuvantes	Não é necessário porque essas vacinas estimulam RI inata e inflamação.
Vantagens	Segurança, estimula RI inata e adaptativa, diversidade antigênica, não precisa adjuvante, baratas, fácil produção.
Desvantagens	Necessidades de revacinações constantes; endotoxinas de bactérias mortas podem oferecer risco grave ex: <i>Bordetella pertusis</i> (coqueluche) morta, Cólera; deve ser devidamente inativada.

VACINAS DE SUBUNIDADES

Microorganismo patogênico



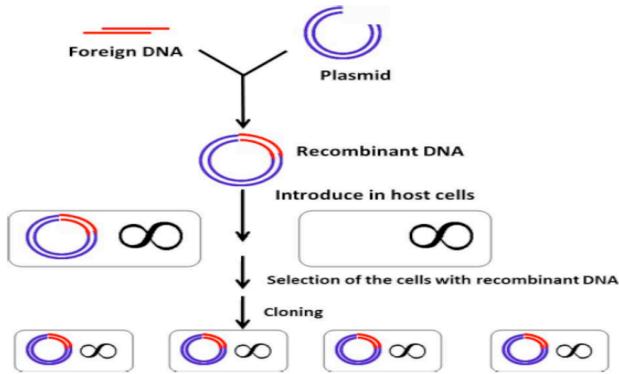
Antígenos estruturais

Toxinas

Polissacarídeos

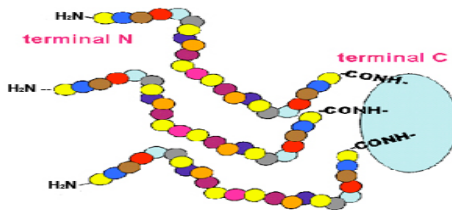
Proteínas

Flagelinas



Clonagem molecular

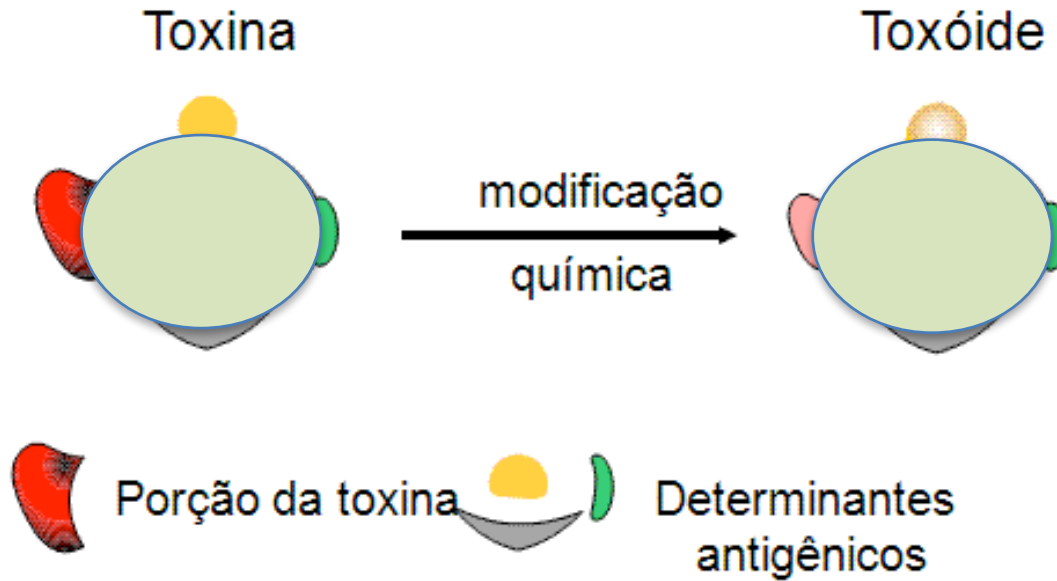
Antígenos recombinantes



Síntese

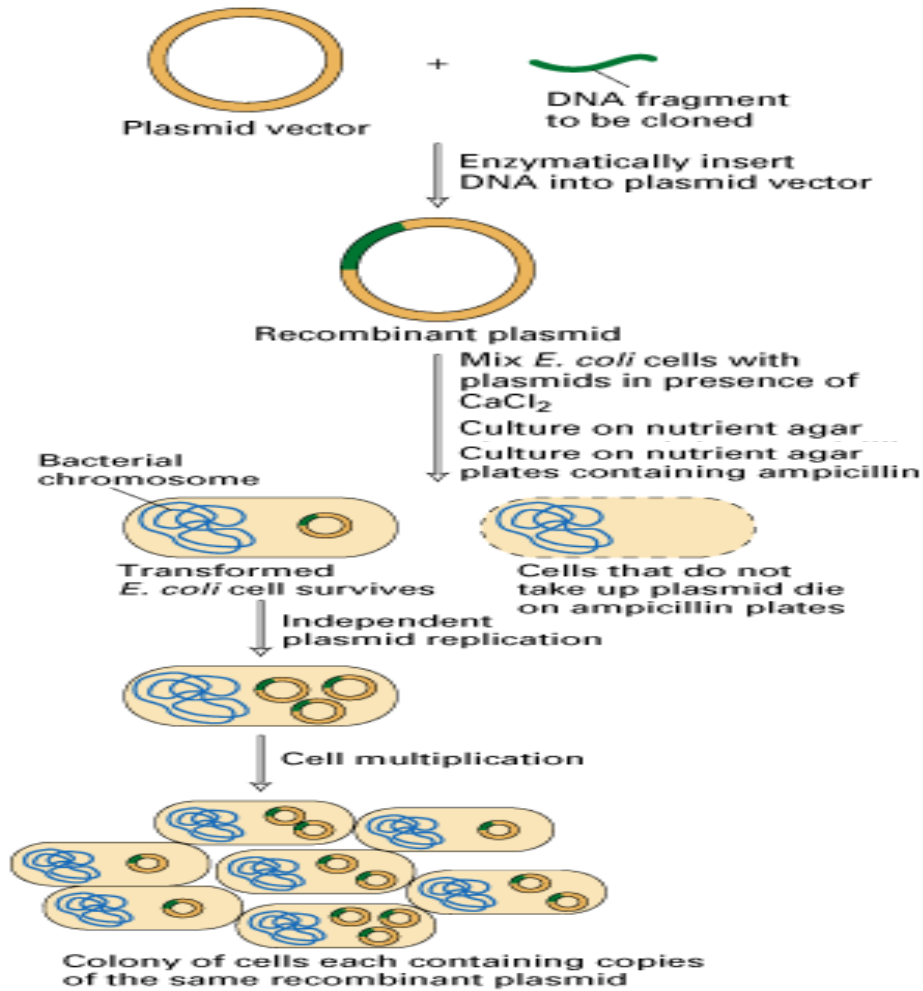
Peptídeos sintéticos

VACINAS DE SUBUNIDADES À BASE DE TOXINAS



ORGANISMO	VACINA
<i>Clostridium tetani</i>	Toxina inativada (formalina)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Toxina inativada (formalina)
<i>Vibrio cholerae</i>	Toxina subunidade B
<i>Clostridium perfringens</i>	Toxina inativada (formalina)

VACINAS DE SUBUNIDADES: PROTEINAS RECOMBINANTES



ORGANISMO	VACINA
<i>Hepatite B</i>	Proteína recombinante
<i>Pertussis</i>	Proteína recombinante

Sistema de clonagem expressão e purificação adequado

VACINAS DE SUBUNIDADES

Antígenos sintéticos

➤ São compostos de peptídeos sintetizados quimicamente



➤ Identificação do antígeno imunodominante de epítomos B, epítomos para ancoragem em MHC Tipo II (CD4), Tipo I (CD8) – Direcionamento da resposta para celular ou humoral

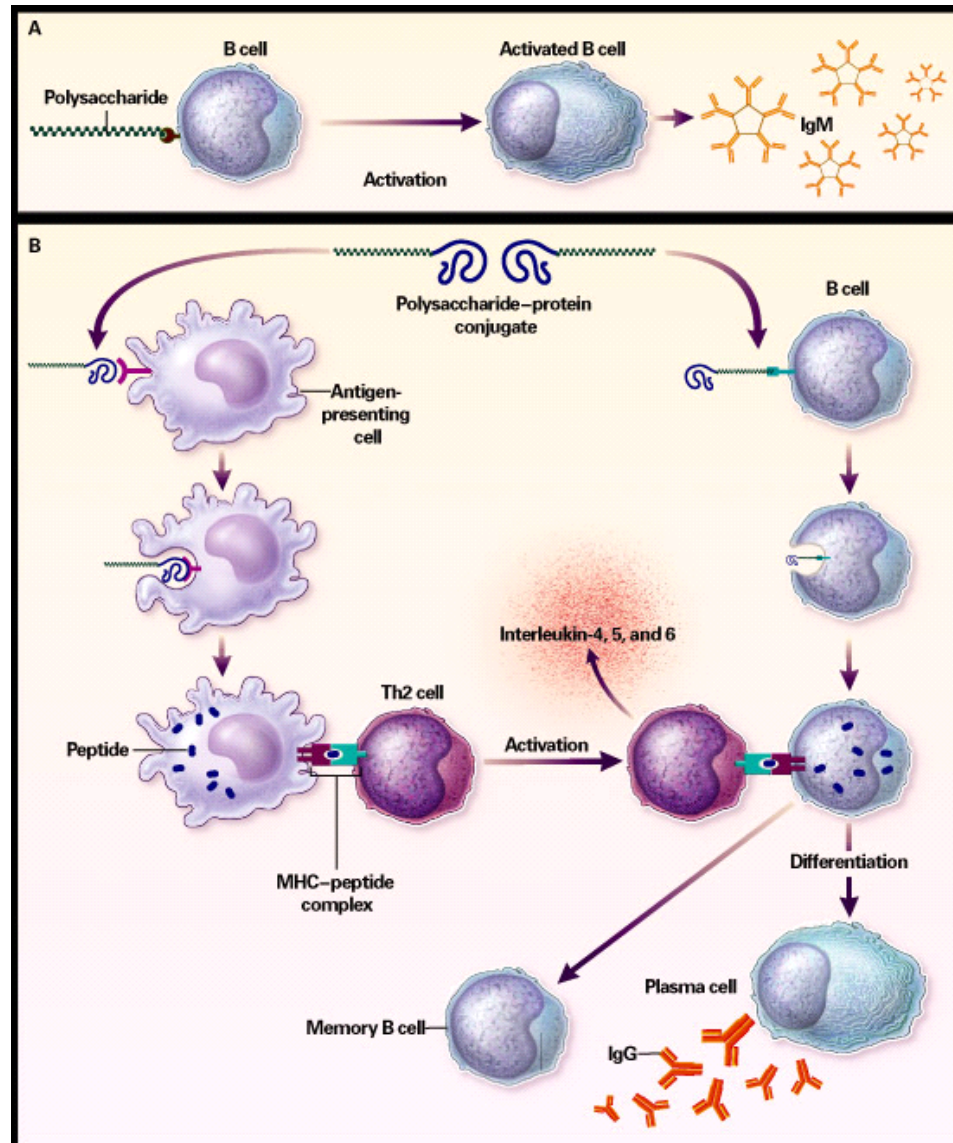
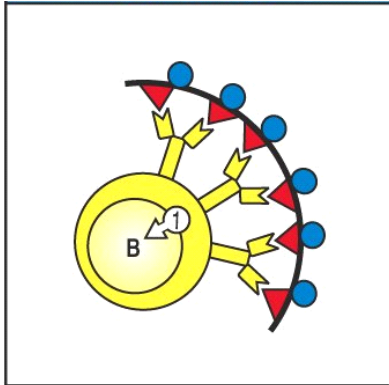
➤ Purificação e definição química

➤ Baixa estabilidade

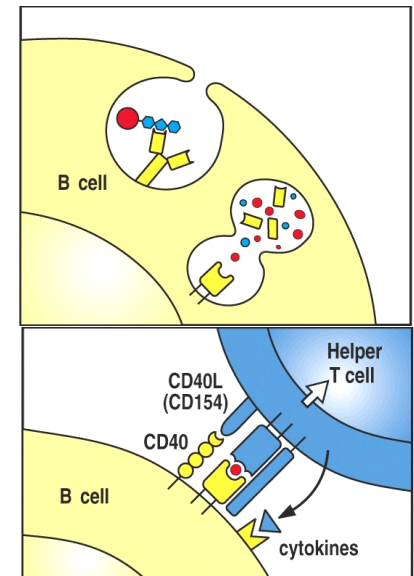
Ainda não existe vacina de peptídeos sintéticos no mercado – estão em estudos de Fase I, II ou III.

Vacinas de subunidades: Ags (polissacarídeos)

Meningite
Neisseria meningitidis
Pneumonia
Streptococcus pneumoniae



Meningite
Haemophilus influenzae



Conjugação do
polissacarídeo com
proteína carregadora

CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS DE SUBUNIDADES

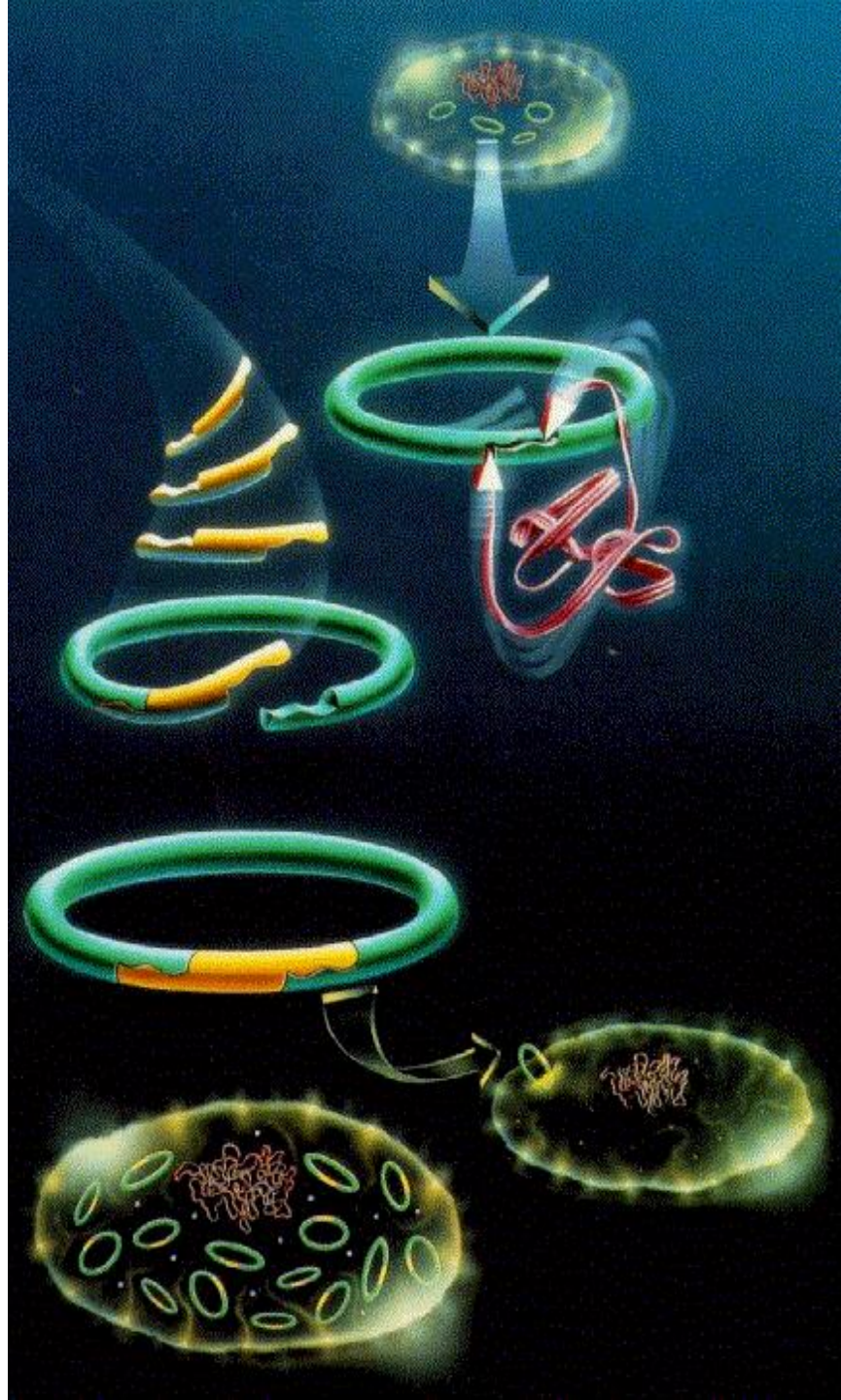
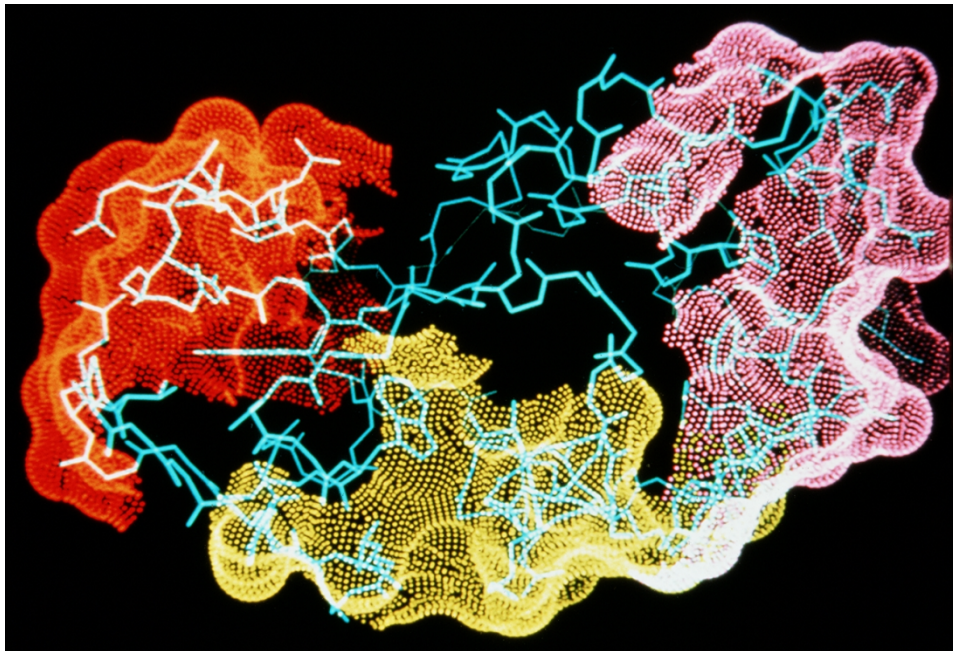
ATIVIDADES	VACINAS DE SUBUNIDADES
Ativação RI inata	
Ativação RI celular	
Ativação RI humoral	
Memória imunológica	
Necessidade de revacinação	
Uso de adjuvantes	
Vantagens	
Desvantagens	

CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS DE SUBUNIDADES

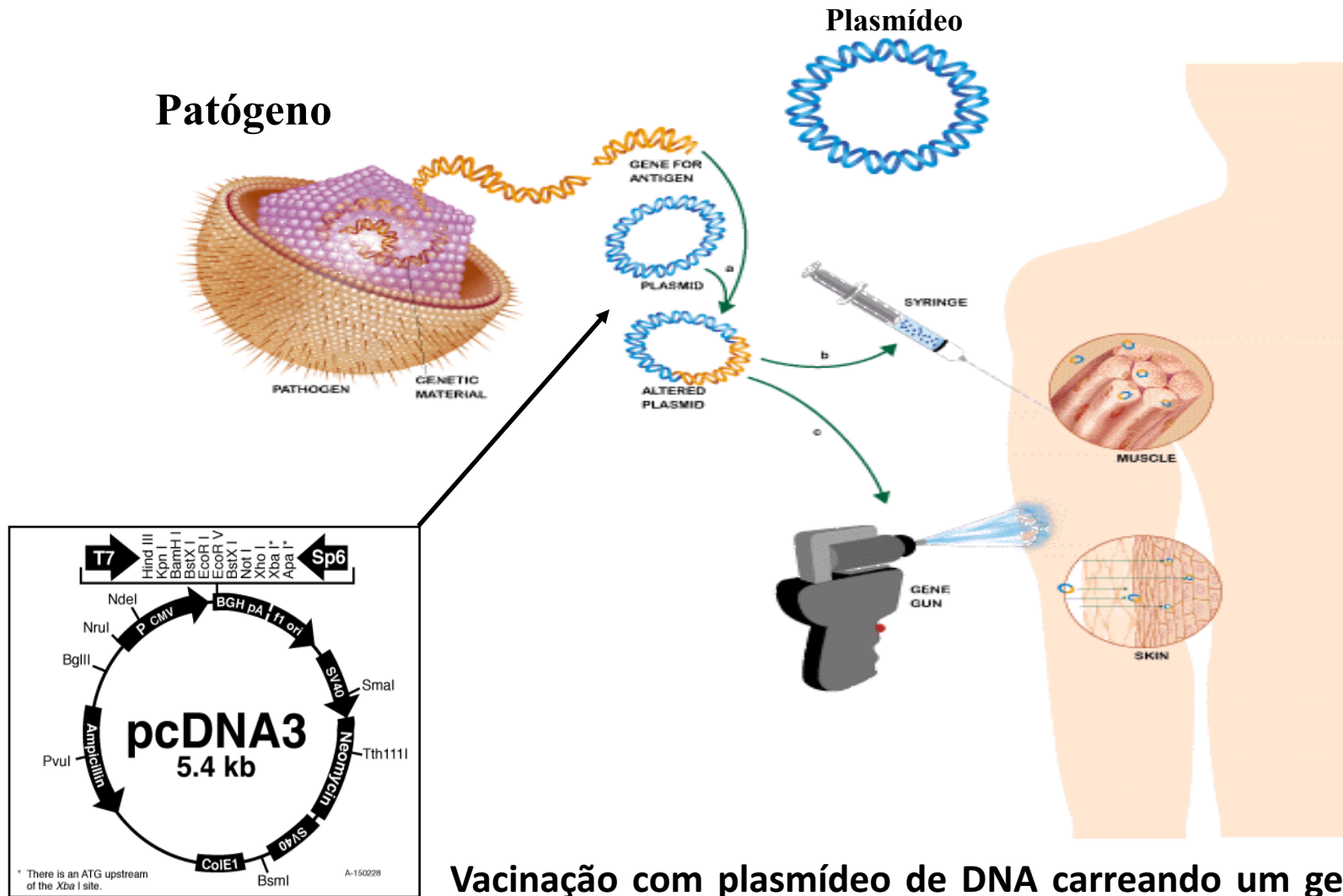
ATIVIDADES	VACINAS DE SUBUNIDADES
Ativação RI inata	Não ativa sem adjuvantes
Ativação RI celular	Antígeno proteico estimula linfócitos T CD4. Dependendo da forma de inoculação pode estimular T CD8.
Ativação RI humoral	Estimula linfócitos B a produzir anticorpos
Memória imunológica	Baixa imunogenicidade.
Necessidade de revacinação	Revacinações constantes
Uso de adjuvantes	É necessário para estimular RI inata e induzir inflamação
Vantagens	Segurança, estimula RI adaptativa.
Desvantagens	Necessidades de revacinações constantes; uso de adjuvantes, difícil produção, caras. Peptídeos sintéticos: problemas de reconhecimento pelo HLA

NOVAS VACINAS

Vacinas obtidas com Tecnologia de DNA

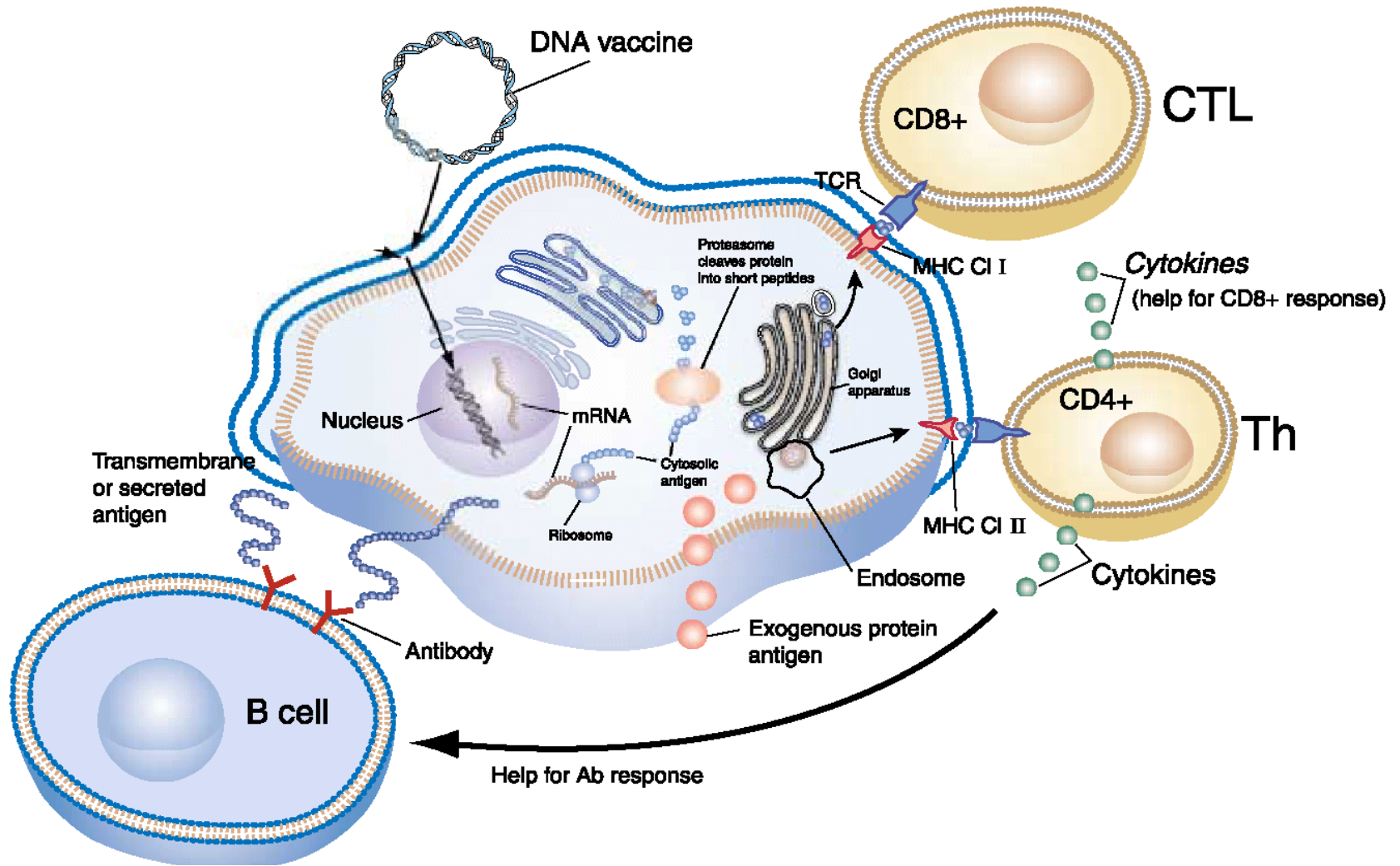


Vacina de DNA



Vacinação com plasmídeo de DNA carreando um gene que expressa nos indivíduos vacinados um antígeno imunodominante

Mecanismos de ativação da resposta imune por vacinas de DNA



CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS DE DNA

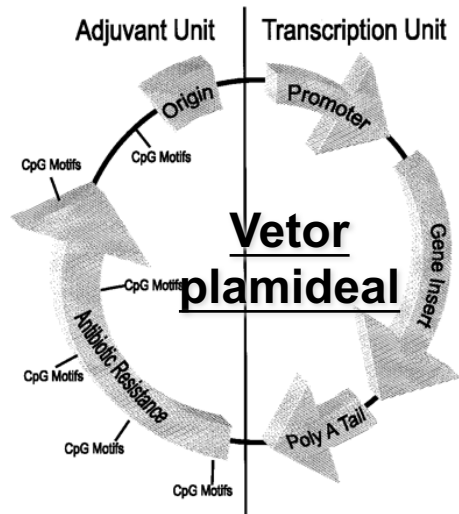
ATIVIDADES	VACINAS DE SUBUNIDADES
Ativação RI inata	
Ativação RI celular	
Ativação RI humoral	
Memória imunológica	
Necessidade de revacinação	
Uso de adjuvantes	
Vantagens	
Desvantagens	

CARACTERÍSTICAS DAS VACINAS DE DNA

ATIVIDADES	VACINAS DE SUBUNIDADES
Ativação RI inata	Ativa – motivos CpGs, DUMP (sinal de perigo)
Ativação RI celular	Liberação de antígenos proteicos endógenos estimulam T CD8. Liberação de Ags exógenos estimulam T CD4
Ativação RI humoral	Liberação de Ags exógenos estimula linfócitos B a produzir anticorpos
Memória imunológica	Boa imunogenicidade – a vacina de DNA persiste por longo tempo no organismo
Necessidade de revacinação	Revacinações em médio prazo
Uso de adjuvantes	Não é necessário mas se usar pode aumentar estímulo da RI inata e induzir inflamação
Vantagens	Segurança, estimula RI inata e adaptativa humoral e celular
Desvantagens	Necessidades de revacinação; possível uso de adjuvantes, alto custo de produção.

Vacinas Vetorizadas

Construção gênica



Clonagem de genes que expressam antígenos imunodominantes

Transfecção



BCG

Salmonella typhimurium

Shigella flexneri

Lysteria monocytogenes

Vírus

Organismos transformados que expressam antígenos imunodominantes



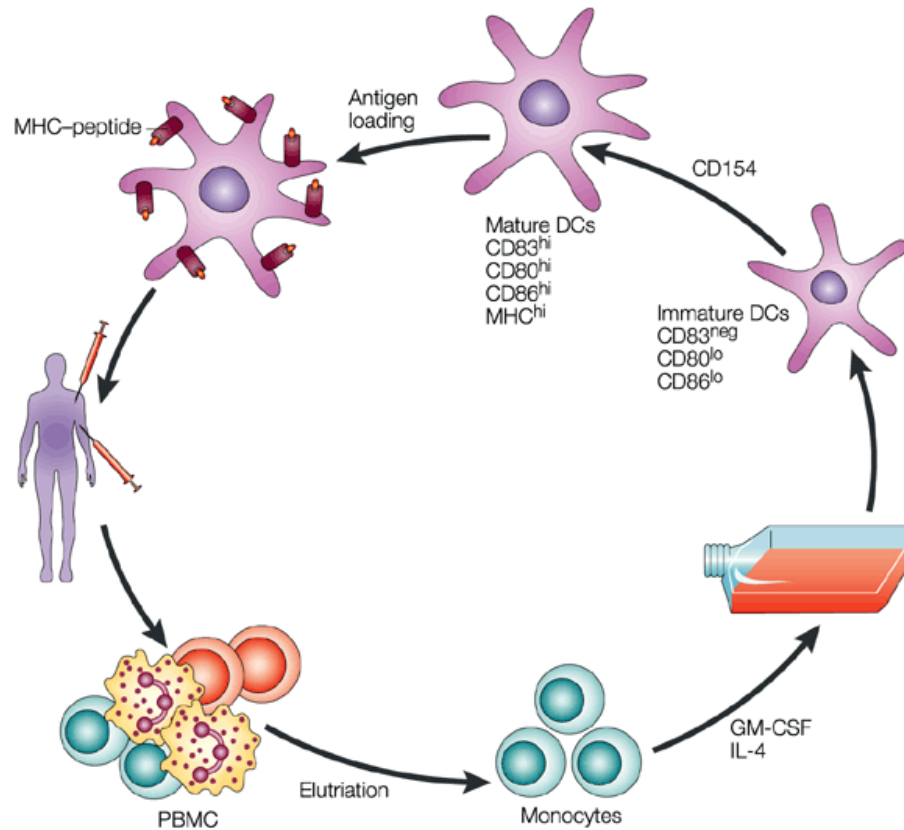
Vacinas vivas recombinantes usadas como vetores vacinais

VANTAGENS DAS VACINAS VETORIZADAS

- ✓ **Baixo Custo**
- ✓ **Obtenção em Larga Escala**
- ✓ **Vetores Sensíveis a Antibióticos (em caso de reações adversas)**
- ✓ **Administração por Via Oral**
- ✓ **Ativação Resposta Imune de Mucosa e Sistêmica**
- ✓ **Imunidade contra patógenos intracelulares**
- ✓ **Liberação Ag pela mesma via de contato do agente infeccioso**
- ✓ **Ativa RI inata e adquirida**
- ✓ **Não necessita de adjuvantes**

- ✓ **Ainda em fase de estudos clínicos**

Vacinas autólogas

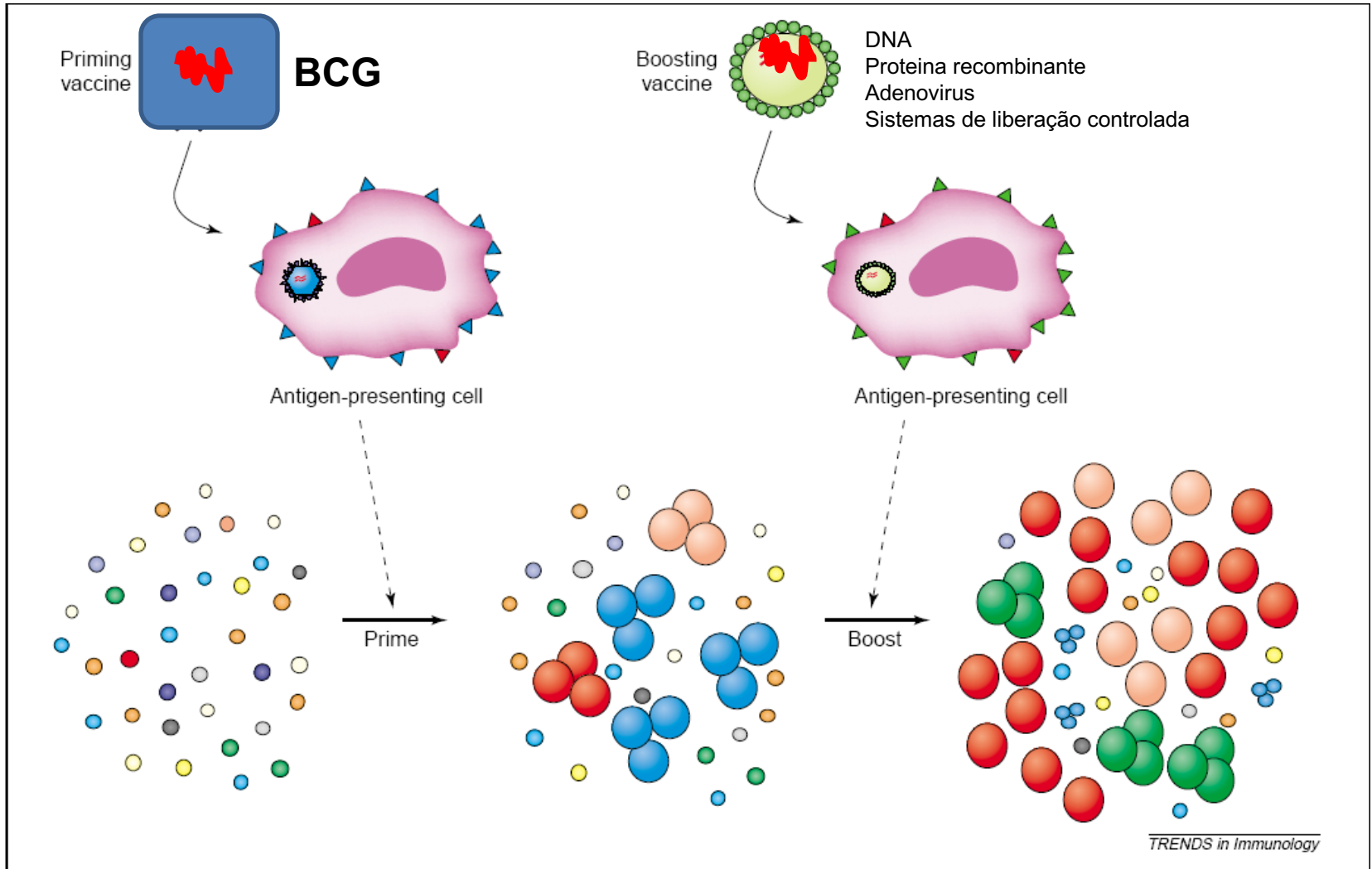


Nature Reviews | Immunology

Grande aplicação na imunoterapia de tumores

SISTEMA PRIME-BOOST

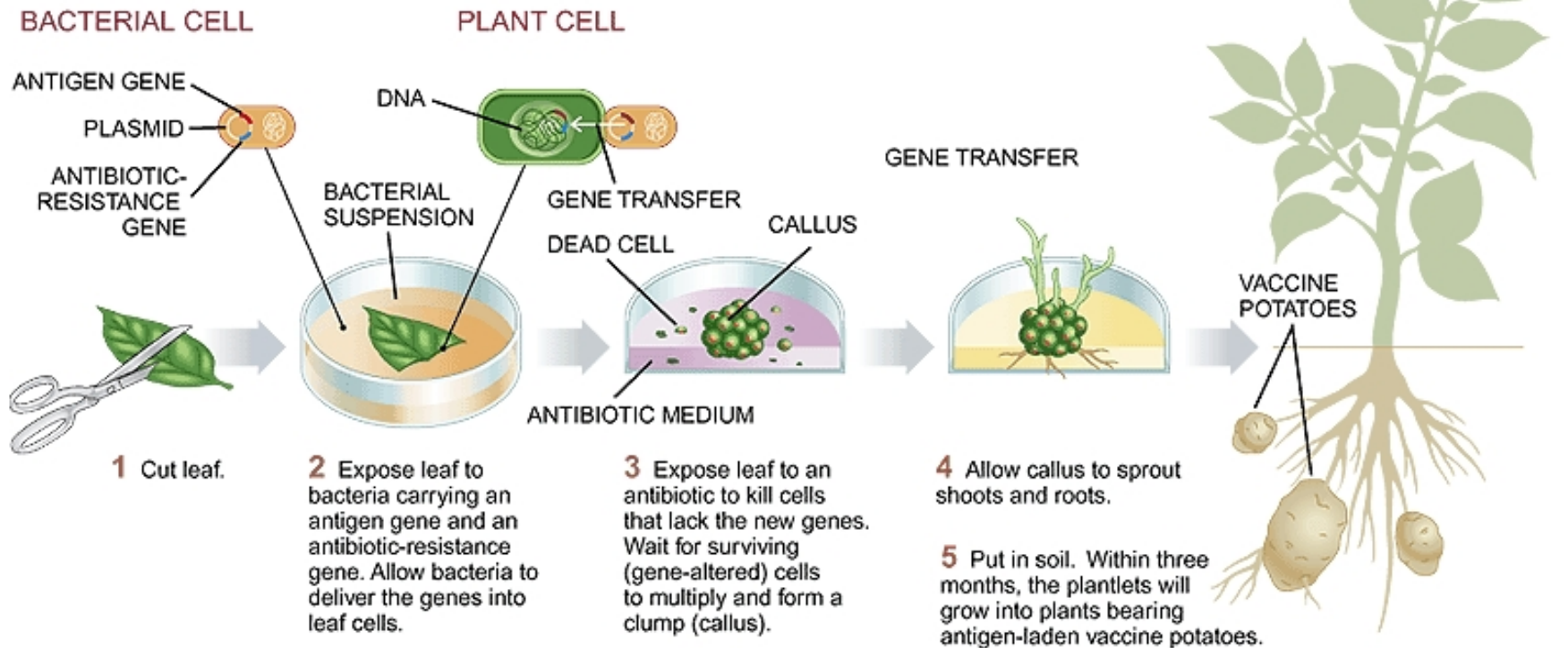
Otimização da vacina BCG: sistemas de “prime-boost”



Plantas como Vacinas

One way of generating edible vaccines relies on the bacterium *Agrobacterium tumefaciens* to deliver into plant cells the genetic blueprints for

viral or bacterial "antigens" -- proteins that elicit a targeted immune response in the recipient. The diagram illustrates the production of vaccine potatoes.



Plantas como Vacinas

- **Plantas são comestíveis (boa aceitação)**
- **Suplementar a dieta de um indivíduo com frutas ou verduras transgênicas é muito menos traumático do que injeção**
- **Método de obtenção é relativamente fácil**
- **Barato**
- **Não requer agulhas**
- **Ideal para países em desenvolvimento**

Some diseases for which effective vaccines are not yet available

Disease	Estimated annual mortality	Estimated annual incidence
Malaria	1.1 million	300–500 million
Schistosomiasis	15,000	No numbers available
Worm infestation	22,000	No numbers available
Tuberculosis	1.64 million	8 million
Diarrheal disease	4–6 million	4–5 billion
Respiratory disease	3.9 million	~360 million
HIV/AIDS	3.1 million	5 million
Hepatitis C	46,000	~170 million †

Figure 12-8 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

Tendências

Vacinas multivalentes/combinadas

Difteria, tétano, pertussis, hep. B, polio, *H. influenza b*

Estímulo da RI inata e adquirida

novos adjuvantes, formulações, DNA+CPG

Vacinas terapêuticas

vacinas contra TB, HIV, HPV

Novas vias de imunização

Intranasal, aerosol, oral, “patches”

Imunologia reversa

Tempo mais curto para P&D de vacinas

Tendências

Vacinas contra doenças não-infecciosas

Arteriosclerose, Alzheimer, drogas de abuso

Vacinas contra câncer

Vacinas tolerizantes contra auto-antígenos

diabetes, esclerose múltipla

Vacinas contra bioterrorismo

**ANTÍGENOS
IMUNODOMINANTES**

ADJUVANTES

**MODELO
EXPERIMENTAL**

VACINA IDEAL ?

**MECANISMOS
DE PROTEÇÃO**

CUSTO/BENEFÍCIO

**POLIMORFISMO
MHC**

OBRIGADO!!!



FMRP e HC-RP