



DEPARTAMENTO DE
MICroBiologia
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Vacinas contra agentes virais

Enrique Boccardo

Depto. de Microbiologia

ICB/USP.

eboccardo@usp.br

UM POUCO DE HISTÓRIA...



- A varíola era endêmica na China
- 1000 AC
- Aplicação da “variolation”

UM POUCO DE HISTÓRIA...



- O 14 de Maio de 1796 Edward Jenner utilizou material infectado com “cowpox” (da mão de Sarah Nemes) para vacinar James Phipps (8 anos)
- O 1º de Julio de 1796, Jenner inoculou James com material obtido apartir de um caso de varíola.
- James não foi infectado

A vacinação contra a varíola foi adotada quase universalmente no século XIX

VACINAS

Definição de **Imunização**:

- procedimento através do qual se induz a resistência imune do corpo contra uma doença específica. Pode ser **passiva** ou **ativa**.
- Na imunização **passiva** o organismo não é “desafiado”. Acontece pela administração de soro ou imunoglobulinas de um indivíduo imune (ex., tétanos, sarampo, ebola, mordidas de cobra, raiva, etc.).
- A imunização passiva natural acontece pela transferência de anticorpos maternos antes de após o nascimento.

VACINAS

A imunização **ativa** acontece pela ativação do sistema imune. Assim, o organismo adquire resistência contra doenças específicas ativação da **resposta imune adquirida** (humoral e celular).

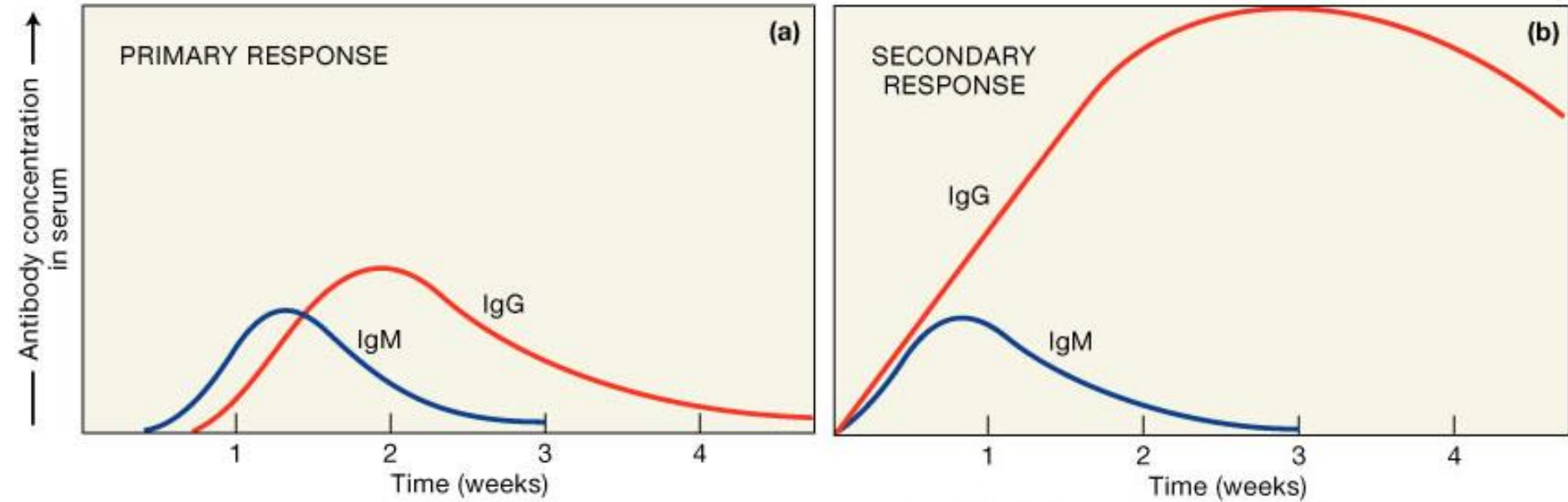
A imunização **ativa** pode acontecer de maneira natural ou artificial (vacinas).

Definição de **vacina** (uma das possíveis):

- preparação antigénica, que inoculada (administrada) num indivíduo induz uma resposta imunitária protetora específica de um ou mais agentes infecciosos.

Resposta imune: **Adquirida**

Resposta humoral



Resposta imune: **Adquirida**

Resposta humoral

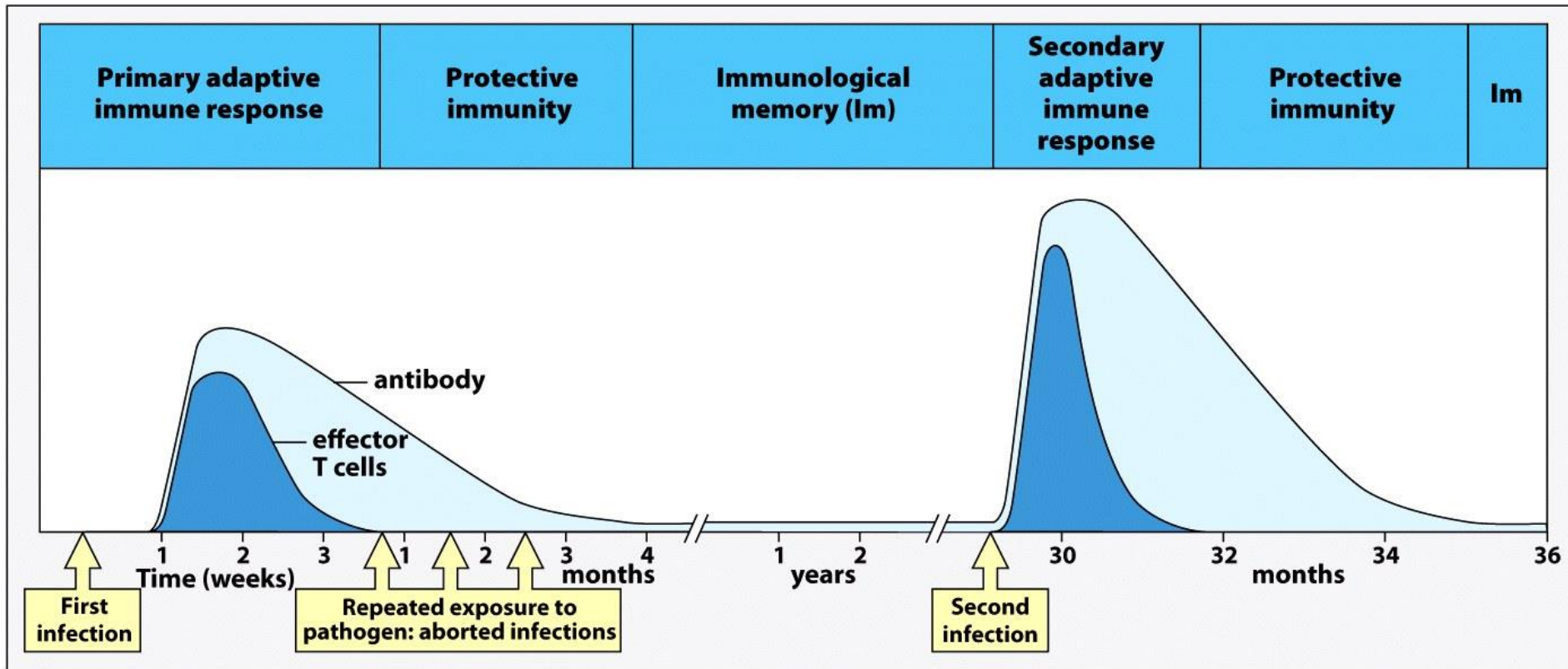
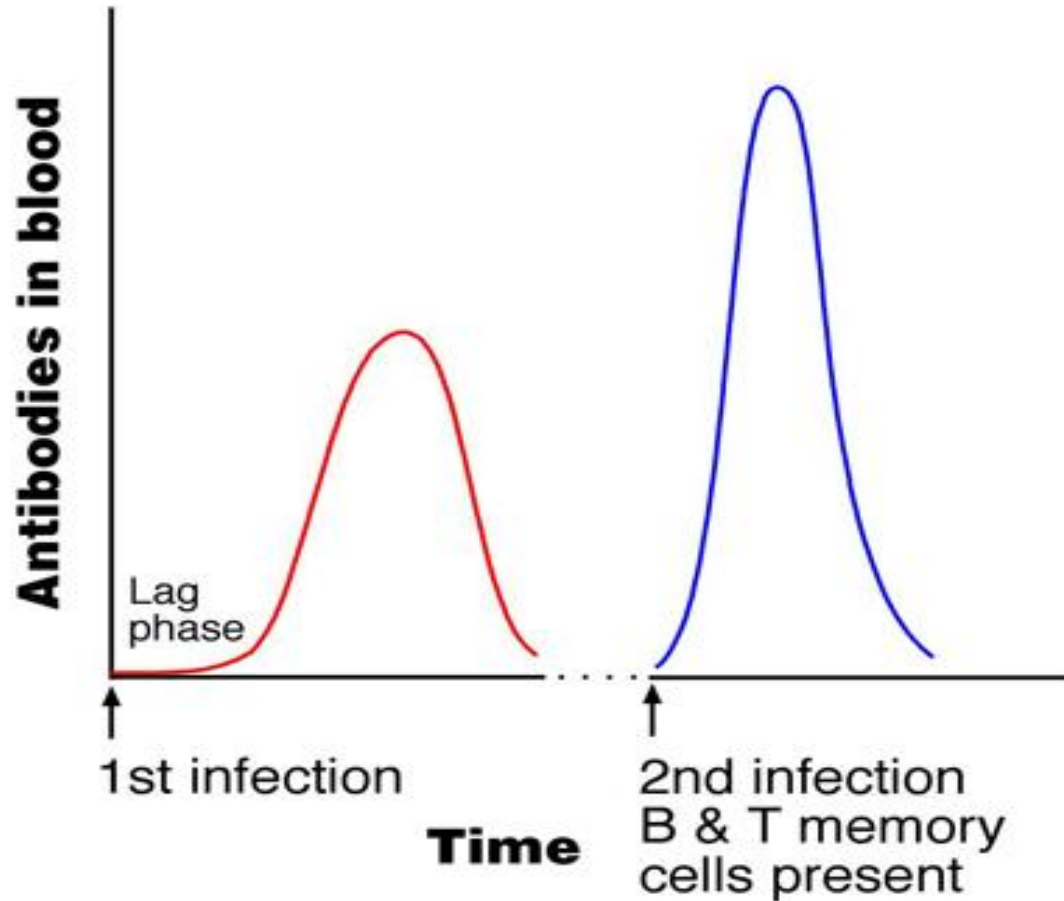


Figure 10.18 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

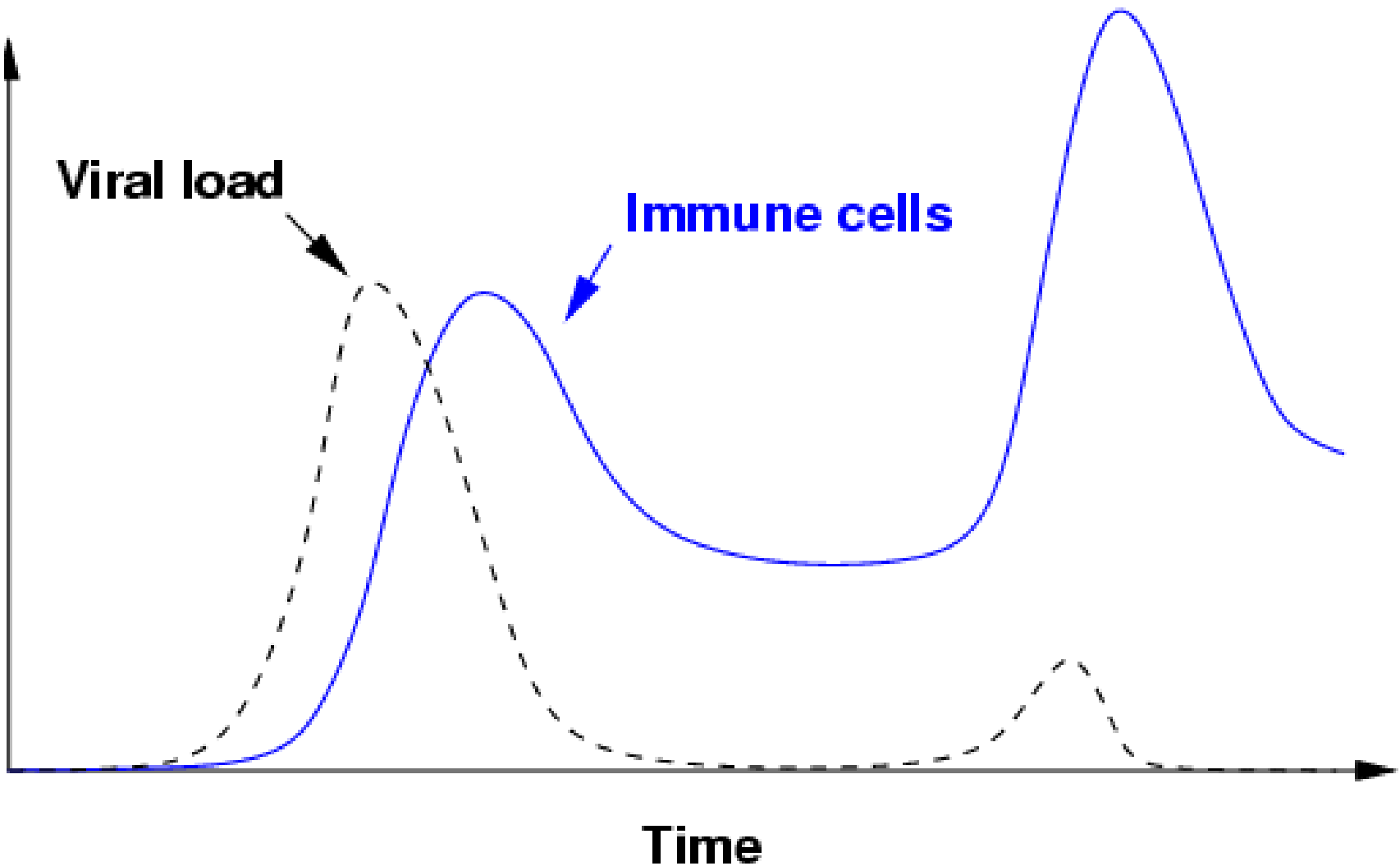
Resposta imune: **Adquirida**

Resposta humoral



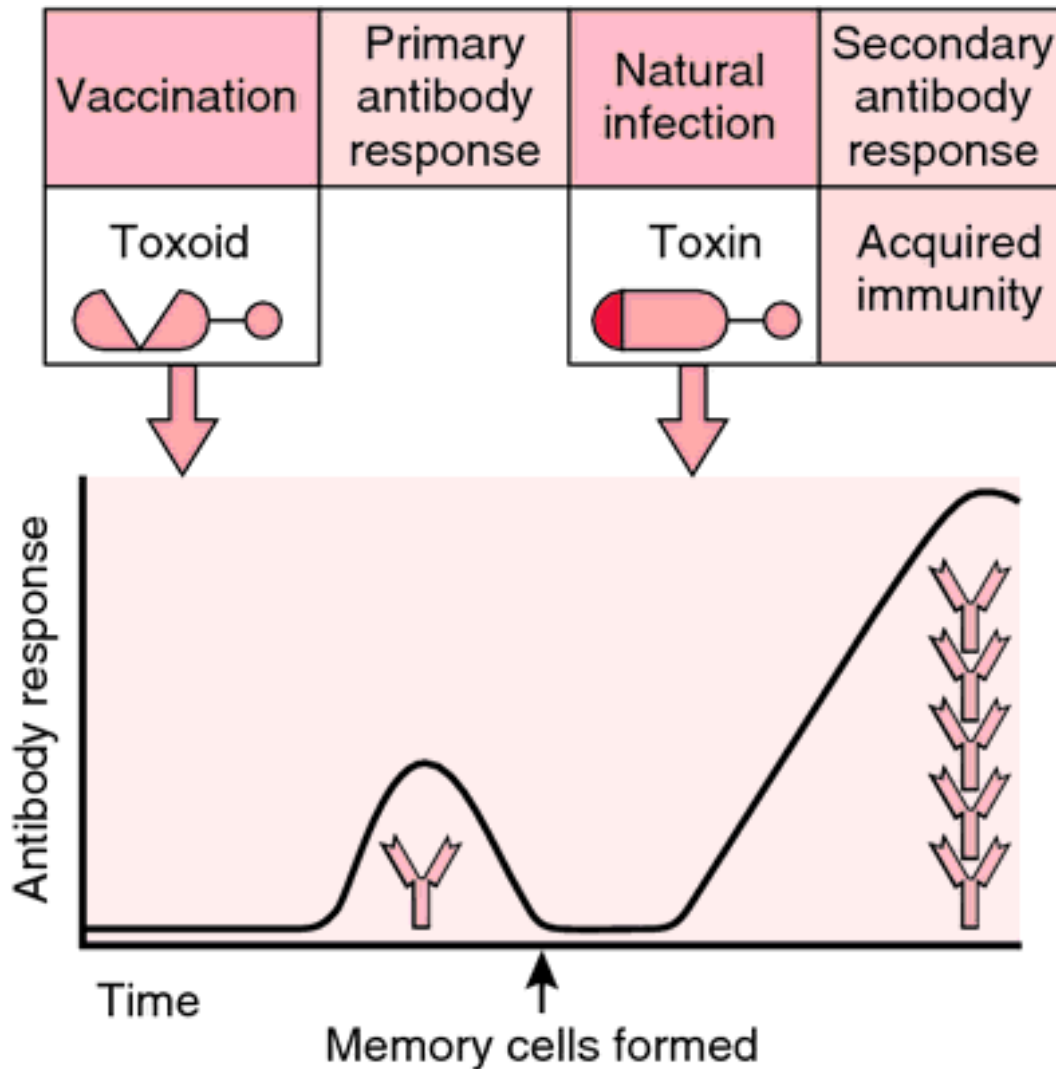
Resposta imune: **Adquirida**

Resposta humoral



Resposta imune: **Adquirida**

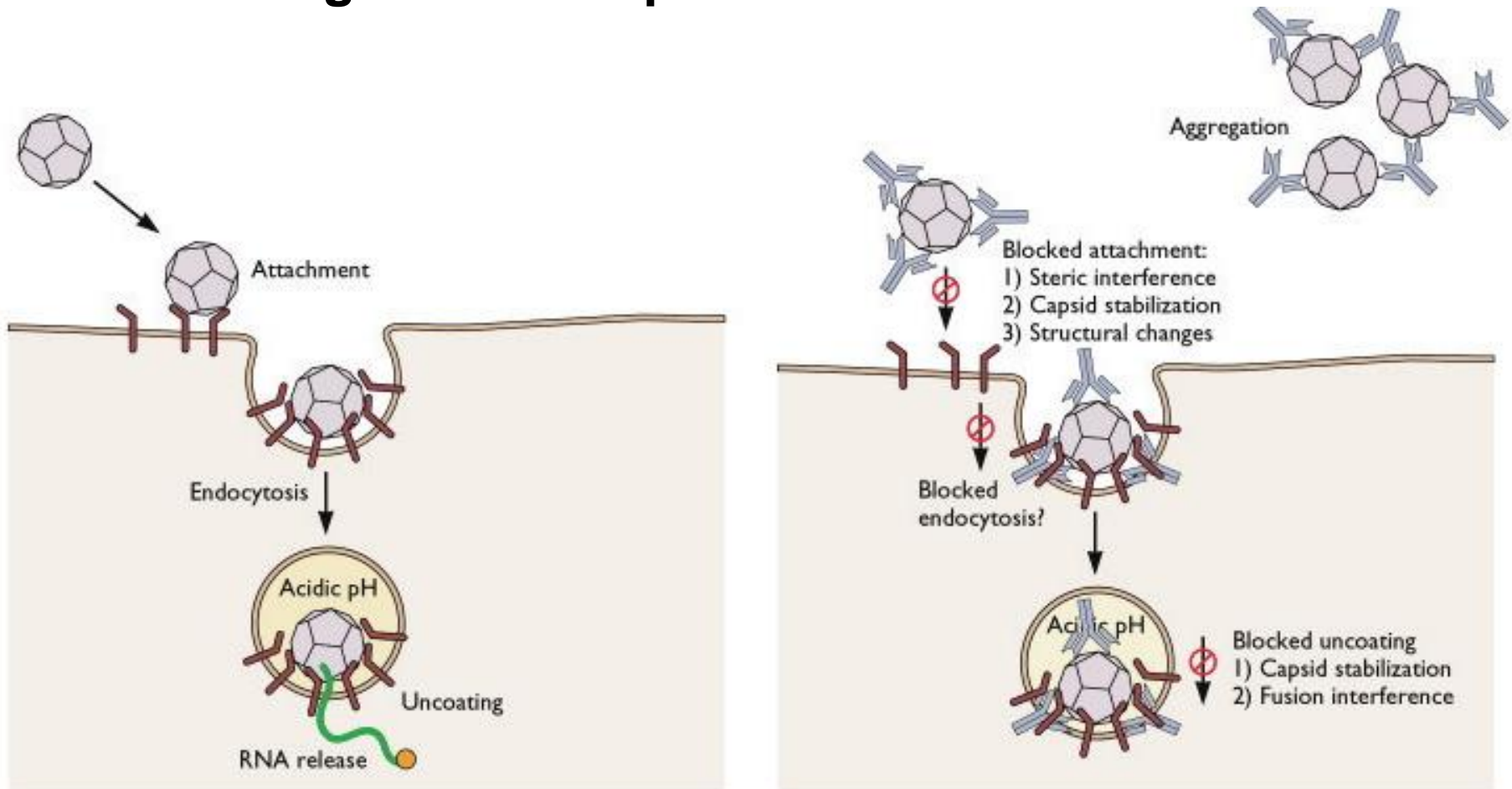
Resposta humoral



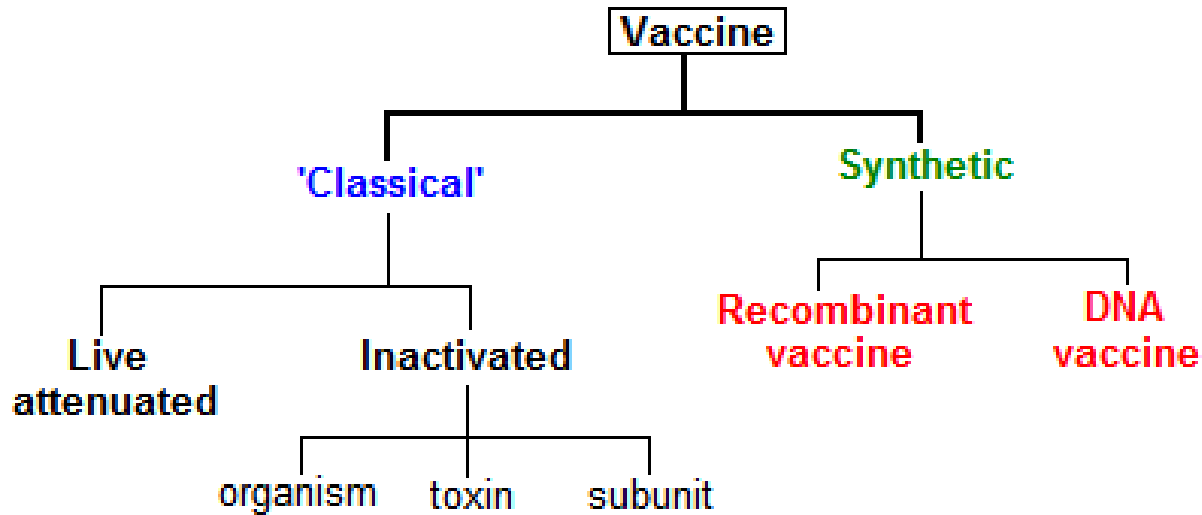
Resposta imune: **Adquirida**

Resposta humoral

Alguns anticorpos são neutralizantes

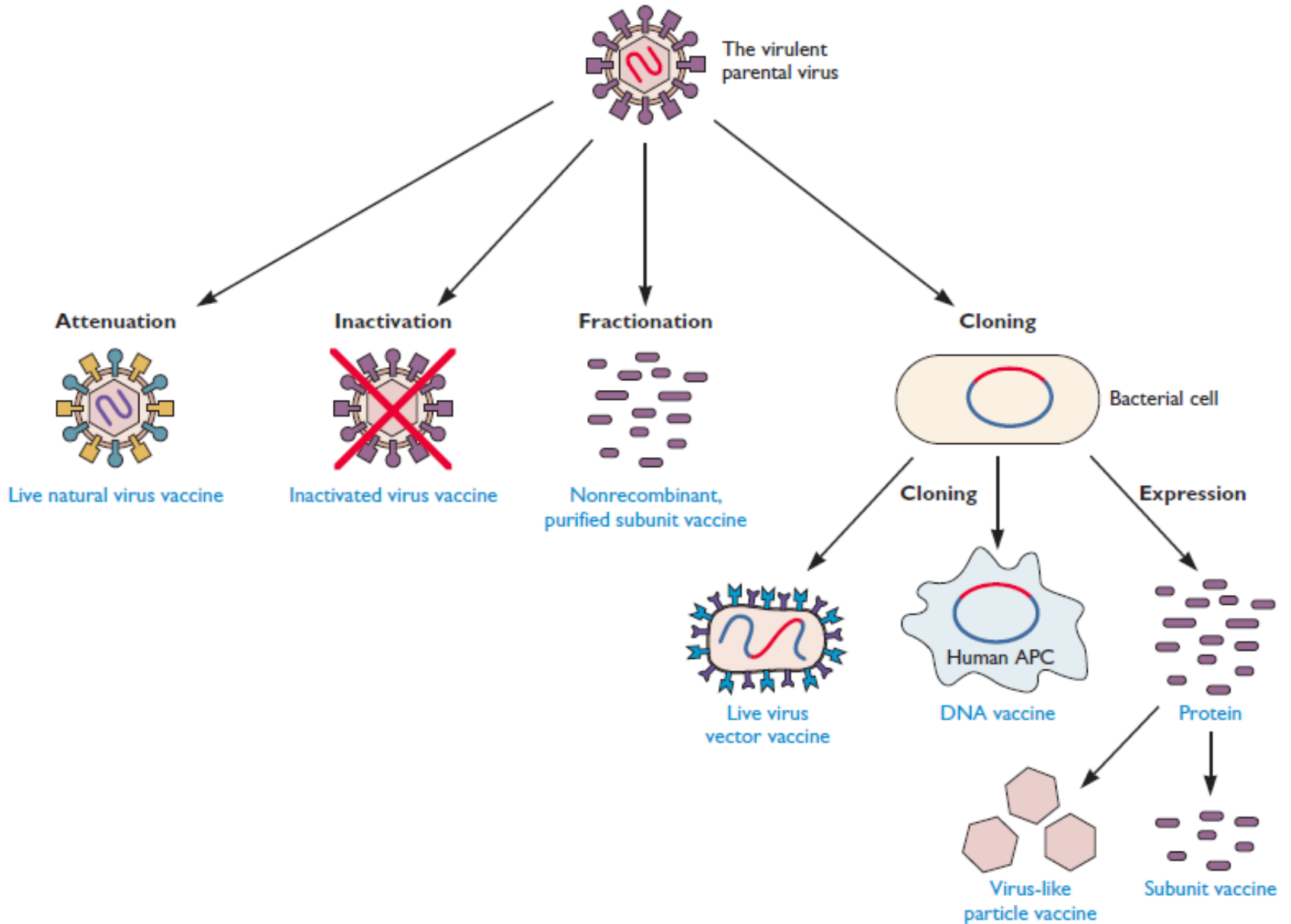


TIPOS DE VACINAS



- Vacinas vivas atenuadas
- Vacinas inativadas
- Vacinas baseadas em subunidades
- Vacinas de toxóides
- Vacinas conjugadas
- Vacinas de DNA
- Vacinas de vetores recombinantes

TIPOS DE VACINAS



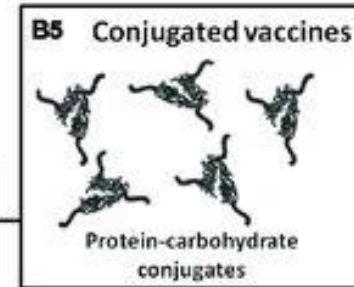
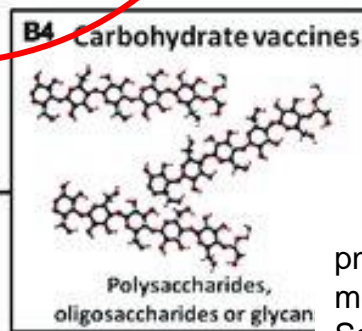
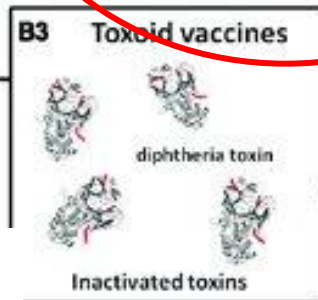
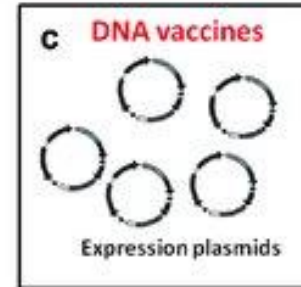
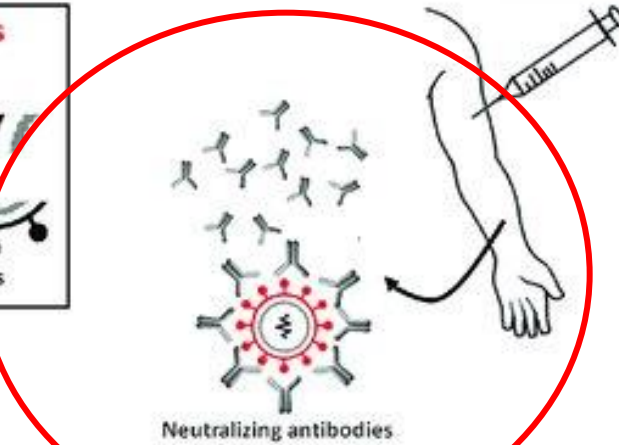
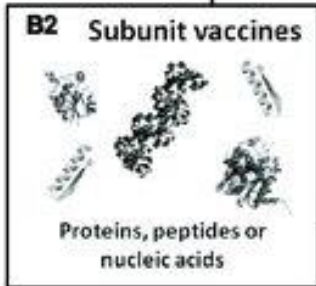
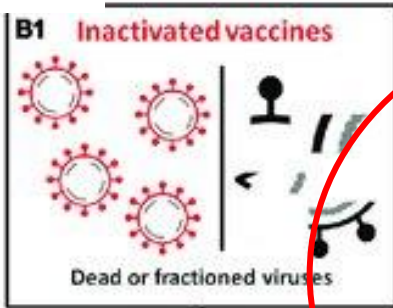
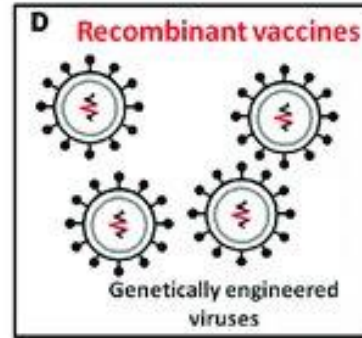
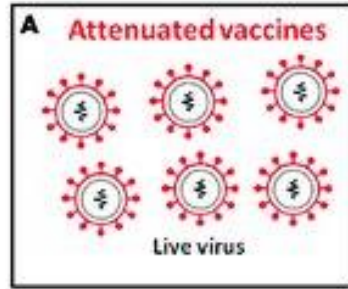
TIPOS DE VACINAS

- Vacinas vivas atenuadas
 - VZV, OPV, YFV
 - “heterólogas” ex., Variola
- Vacinas inativadas
- Vacinas baseadas em subunidades
- Vacinas de toxóides
- Vacinas conjugadas
- Vacinas de DNA
- Vacinas de vetores recombinantes

TIPOS DE VACINAS

Sarampo, caxumba, rubéola, “vaccínia”, catapora, zoster, febre amarela, influenza (intranasal), polio oral.

Polio, hepatite A, raiva, influenza



HPV
HBV

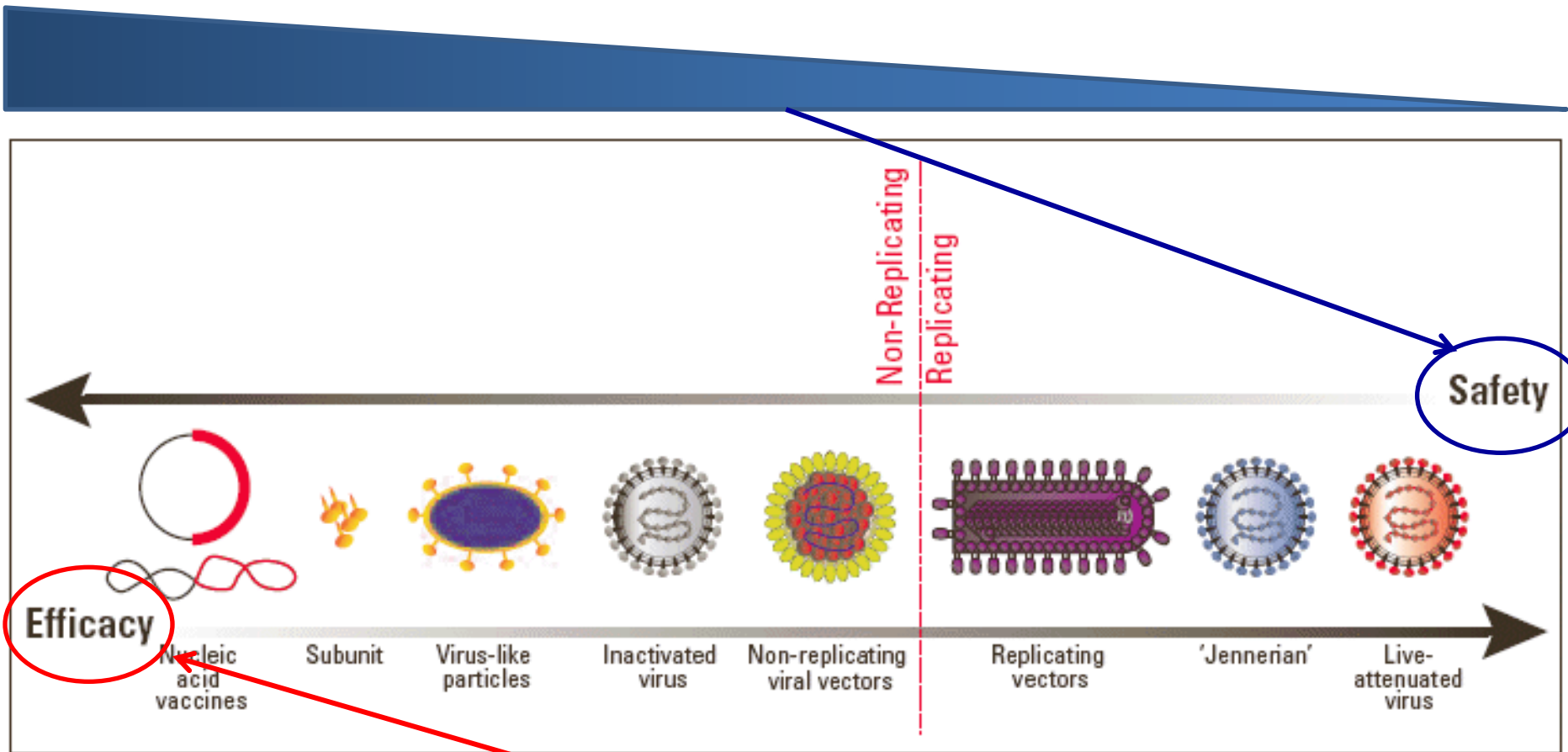
Tétanos
Difteria

pneumococo
meningococo
Salmonella Typhi (Vi)

Haemophilus influenzae tipo b
pneumococo
meningococo

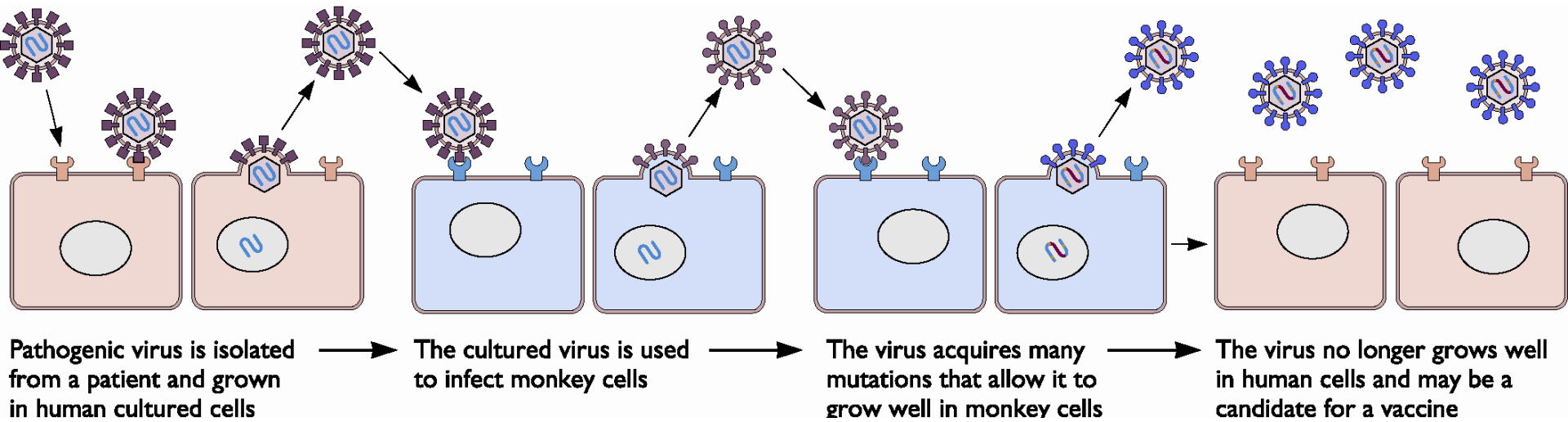
TIPOS DE VACINAS

Vantagens e desvantagens



TIPOS DE VACINAS

Vacinas vivas atenuadas



TIPOS DE VACINAS

Vacinas vivas atenuadas

Vantagens ---- **Ótima resposta imune**

- O patógeno atenuado é capaz de infectar alguns tipos celulares e replicar.
- Estímulo antigênico contínuo permite gerar memória.

Desvantagens ---- **Menos Seguras**

- Existe a possibilidade de reversão da atenuação.
- Problema potencial para indivíduos imunossuprimidos.
- Infecção persistente.
- Contaminação das culturas celulares.
- Problemas de preservação.
- Em geral não aplicadas em grávidas.

TIPOS DE VACINAS

Vacinas inativadas

Vantagens ---- Estáveis

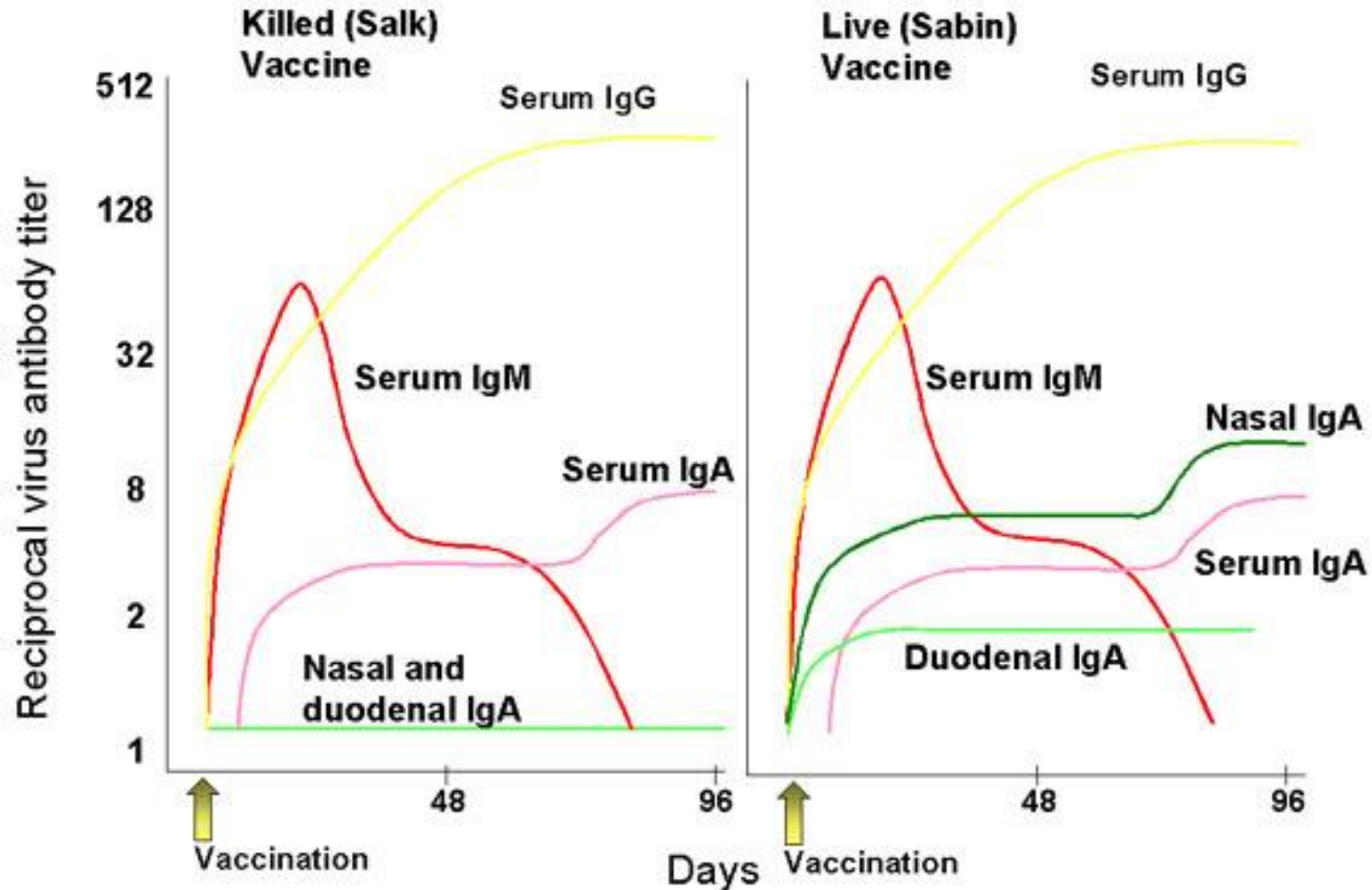
- Sem componentes vivos (sem risco)
- Mais seguras e estáveis.

Desvantagens ---- Resposta imune menos intensa

- Podem não induzir imunidade na primeira dose.
- Imunidade pode ser menos duradoura e requerer várias doses.

TIPOS DE VACINAS

Vantagens e desvantagens



TIPOS DE VACINAS

Vacinas de subunidades

Vantagens ---- Estáveis

- Sem componentes vivos (sem risco)
- Mais seguras e estáveis.

Desvantagens ---- Resposta imune menos intensa

- Precisa determinar a combinação de propriedades antigênicas produzirá a resposta imune efetiva.
- A resposta pode ser montada, porém sem garantia de imunidade para futuras exposições ao agente.

Vacinas vs. Medicamentos (antivirais)

	Vacina	Medicamento
Ação	Preventiva	Terapêutica
Benefício	Individual e coletivo O efeito não é perceptível (não contrai a doença)	Individual O efeito é visível (normalmente ocorre melhora)
Indivíduos	Saudáveis	Doentes

Características de uma vacina eficaz

Segura	Não deve causar doença
Poucos efeitos colaterais	
Deve induzir uma resposta imune protetora	Proteger aos vacinados Gerar memória
Aspectos práticos	Custo!!! Biologicamente estável!!! De fácil administração.

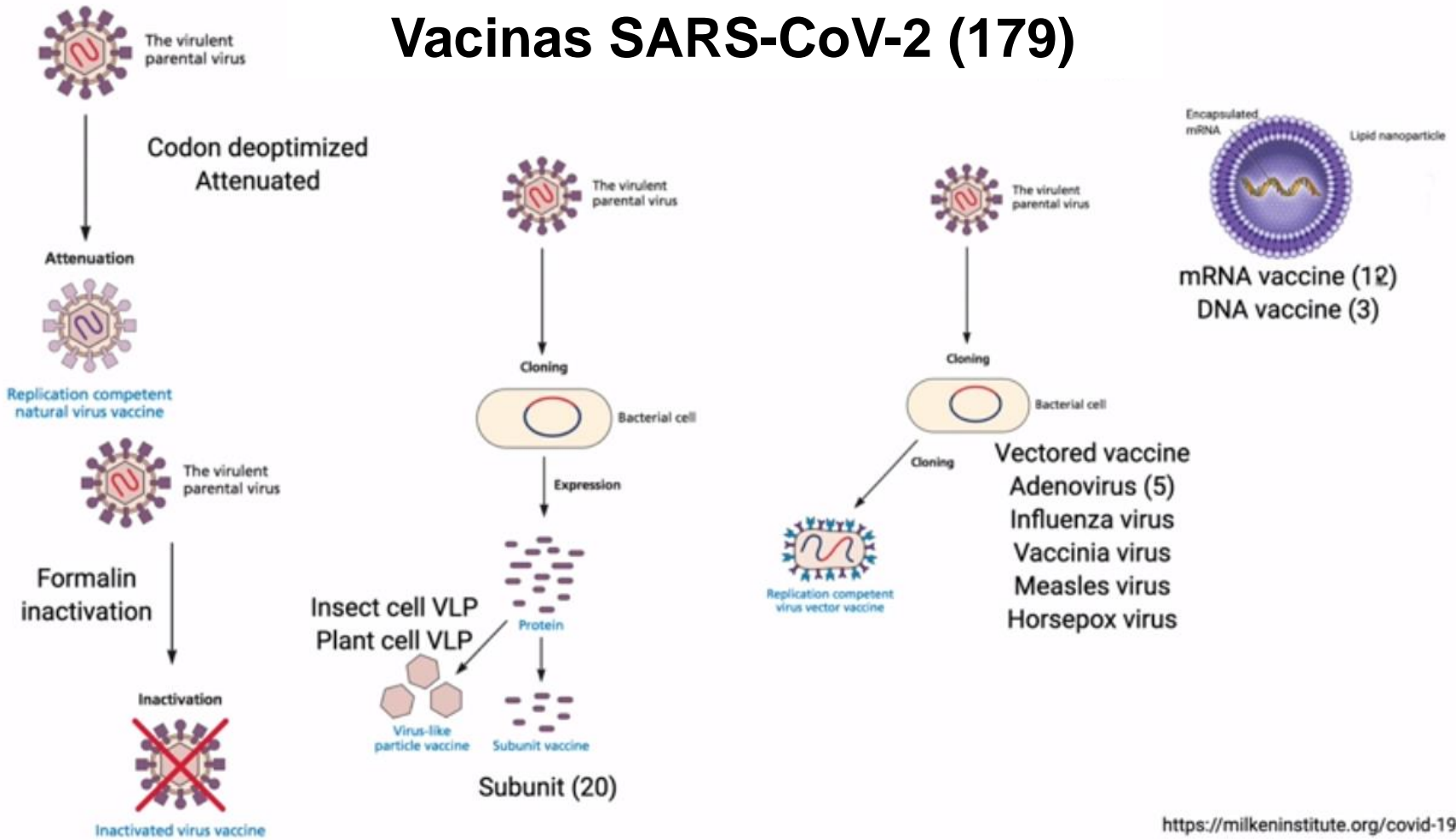
Vacinas licenciadas nos Estados Unidos

Table 8.3 Viral vaccines licensed in the United States

Disease or virus	Type of vaccine	Indications for use	Schedule
Adenovirus	Live attenuated, oral	Military recruits	One dose
Hepatitis A	Inactivated whole virus	Travellers, other high-risk groups	0, 1, and 6 mo
Hepatitis B	Yeast-produced recombinant surface protein	Universal in children, exposure to blood, sexual promiscuity	0, 1, 6, and 12 mo
Influenza	Inactivated viral subunits	Elderly and other high-risk groups	One dose seasonally
Influenza	Live attenuated	Children 2–8 yr old, not previously vaccinated with influenza vaccine	Two doses at least 1 mo apart
		Children 2–8 yr old, previously vaccinated with influenza vaccine	One dose
		Children, adolescents, and adults 9–49 yr old	One dose
Japanese encephalitis	Inactivated whole virus	Travelers to or inhabitants of high-risk areas in Asia	0, 7, and 30 days
Measles	Live attenuated	Universal vaccination of infants	12 mo of age; 2nd dose, 6 to 12 yr of age
Mumps	Live attenuated	Universal vaccination of infants	Same as measles, given as MMR
Papilloma (human)	Yeast- or SF9-produced virus-like particles	Females 9–26 yr old	Three doses
Rotavirus	Live reassortant	Healthy infants	2, 3, and 6 mo or 2 and 4 mo of age depending on vaccine
Rubella	Live attenuated	Universal vaccination of infants	Same as measles, given as MMR
Polio (inactivated)	Inactivated whole viruses of types 1, 2, and 3	Changing: commonly used for immunosuppressed where live vaccine cannot be used	2, 4, and 12–18 mo of age, then 4 to 6 yr of age
Polio (live)	Live, attenuated, oral mixture of types 1, 2, and 3	Universal vaccination; no longer used in United States	2, 4, and 6–18 mo of age
Rabies	Inactivated whole virus	Exposure to rabies, actual or prospective	0, 3, 7, 14, and 28 days postexposure
Smallpox	Live vaccinia virus	Certain laboratory workers	One dose
Varicella	Live attenuated	Universal vaccination of infants	12 to 18 mo of age
Varicella-zoster	Live attenuated	Adults 60 yr old and older	One dose
Yellow fever	Live attenuated	Travel to areas where infection is common	One dose every 10 yr

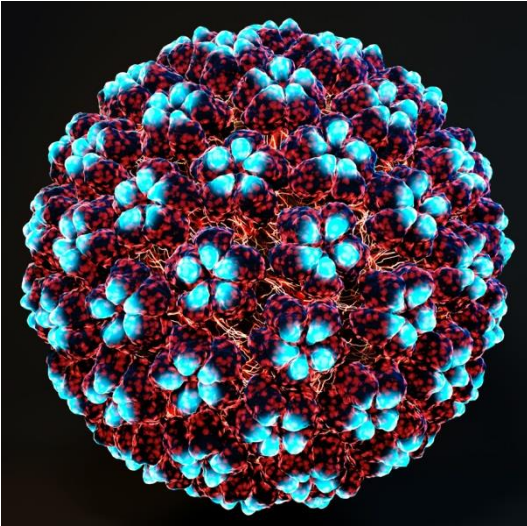
Novas Vacinas...

Vacinas SARS-CoV-2 (179)



Exemplo do Papilomavírus Humano (HPV)

Papilomavírus Humano (HPV)



- **Família:** *Papillomaviridae*
 - **Gêneros:** α , β ...*Papillomavirus*
-
- Vírus pequenos não envelopados (~50 nm)
 - DNA circular dupla-fita (~8 kpb)
 - Célula alvo: queratinócitos de pele e mucosas

Classificação dos HPV

> 200 tipos de HPV



~ 40 Infectam a região anogenital



Baixo Risco

(HPV 6, 11, 42, 43, 44)



**Lesões de baixo grau
e verrugas genitais**

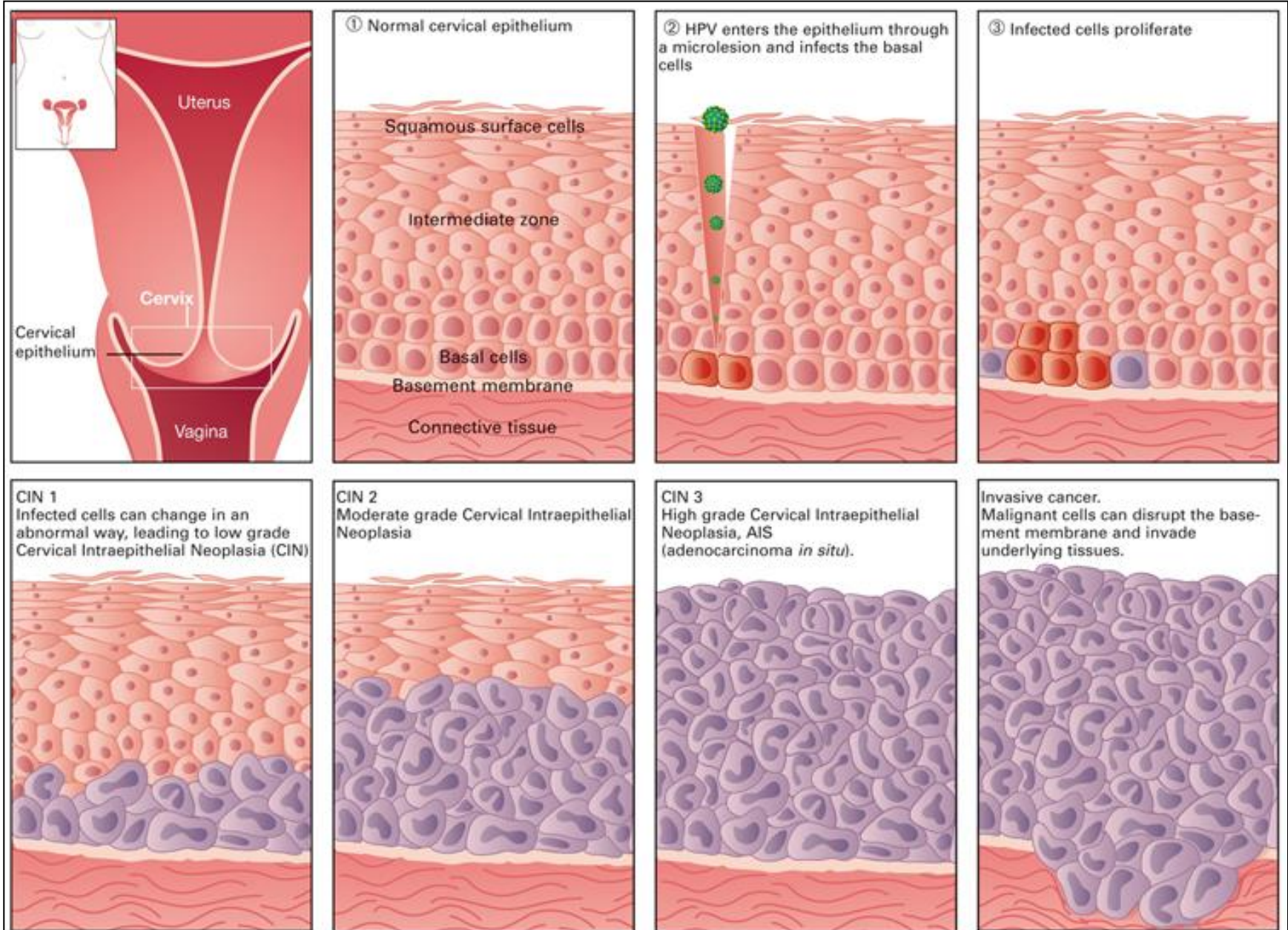
Alto Risco

(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,
52, 56, 58, 59 e 66)



**Lesões de alto grau
Carcinoma invasivo**

Características das Infecções por HPV

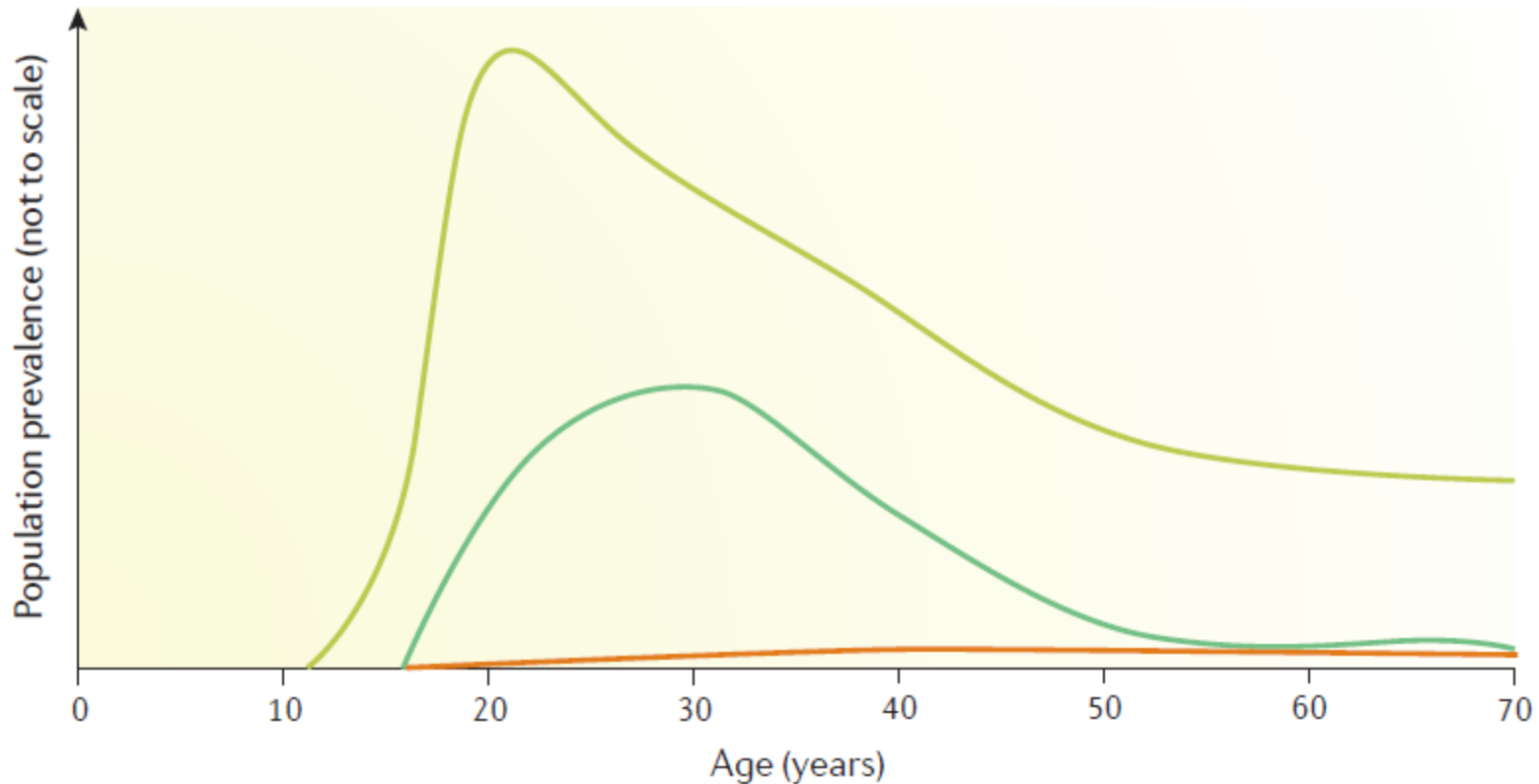
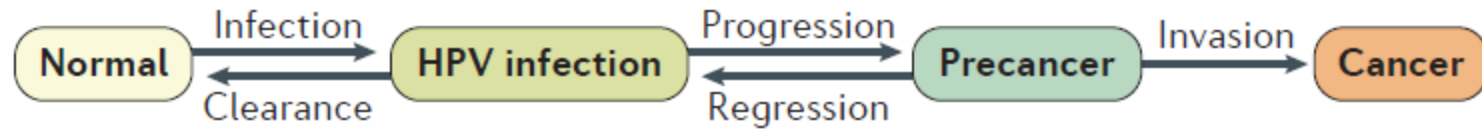


Histological development of cervical cancer

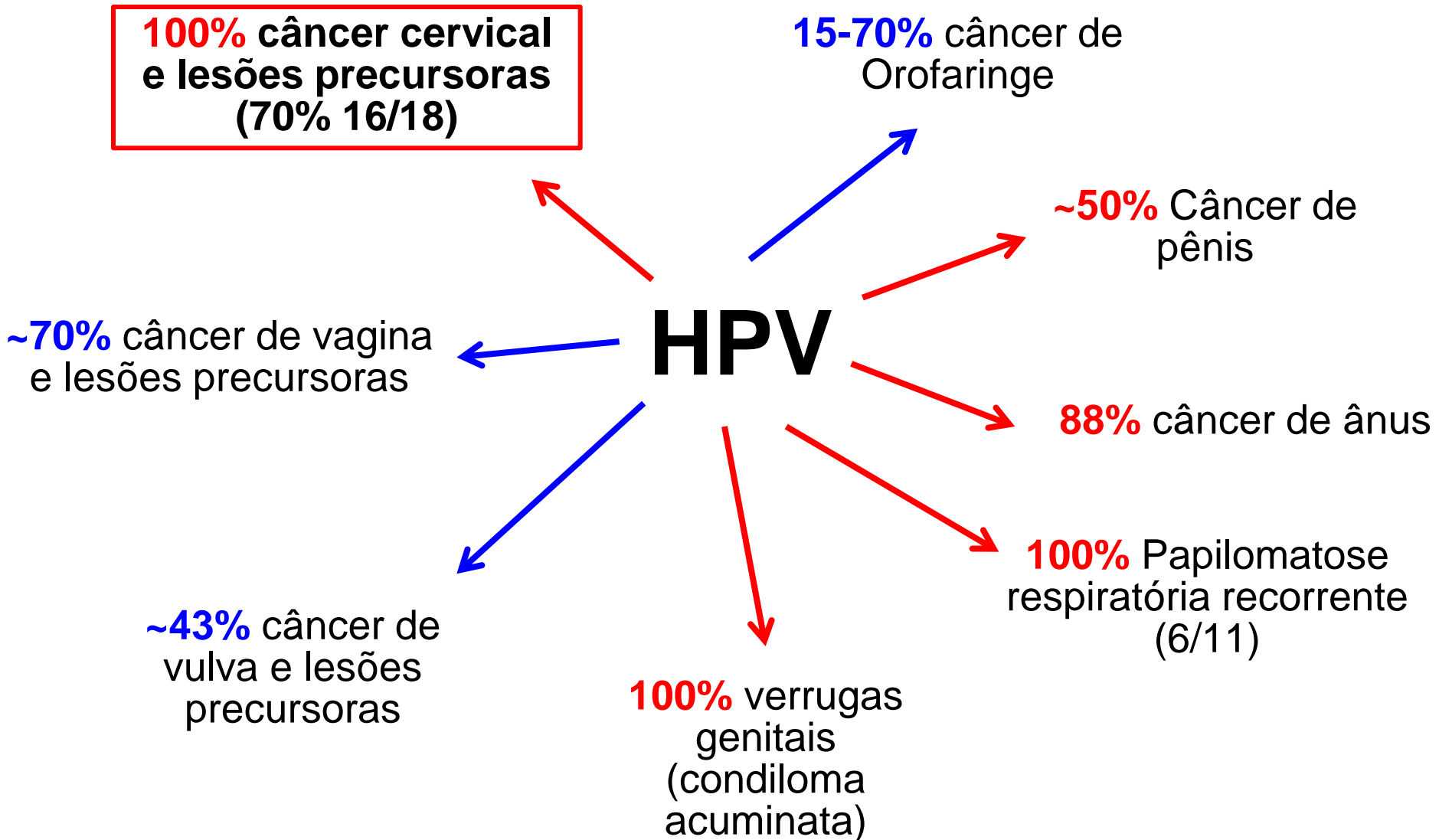
Características das Infecções por HPV

- **A maioria das infecções são assintomáticas. Não ocorre lise celular ou outros efeitos citopáticos.**
- Entre a infecção inicial e o desenvolvimento do tumor podem passar muitos anos.
- A transformação está associada à presença contínua de proteínas virais.
- **A persistência da infecção** (presença do DNA dos vírus de alto risco) é o principal fator para desenvolvimento de doença na região genital.

Curso natural das infecções por HPV (persistência)



Impacto do HPV nas populações



HPV e patologias em mulheres e homens

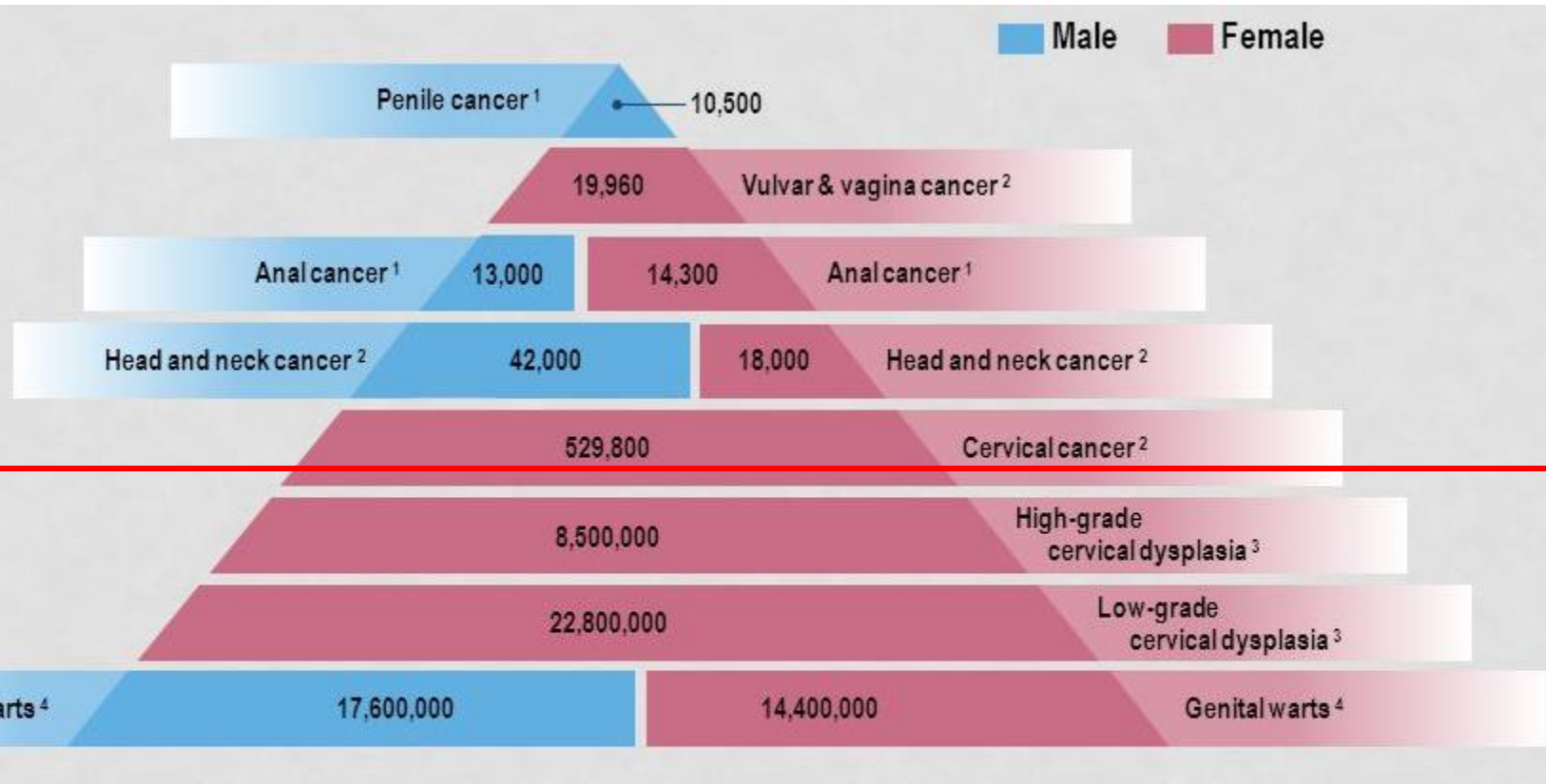
- Estimativa global (2008) de novos casos atribuíveis ao HPV por sítio anatômico.

Anatomic site	Number of new cases in 2008	Number of new cases attributed to HPV	Attributable fraction
Uterine cervix	530.000	530.000	100 %
Vulva	27.000	12.000	43 %
Anal canal	27.000	24.000	88 %
Penile	22.000	11.000	50 %
Vagina	13.000	9.000	70 %
Oropharynx*	85.000	22.000	15-70 %
TOTAL	700.000	610.000	86 %

*includes the tonsil and base of tongue

HPV e patologias em mulheres e homens

Estimativa global de novos casos por ano

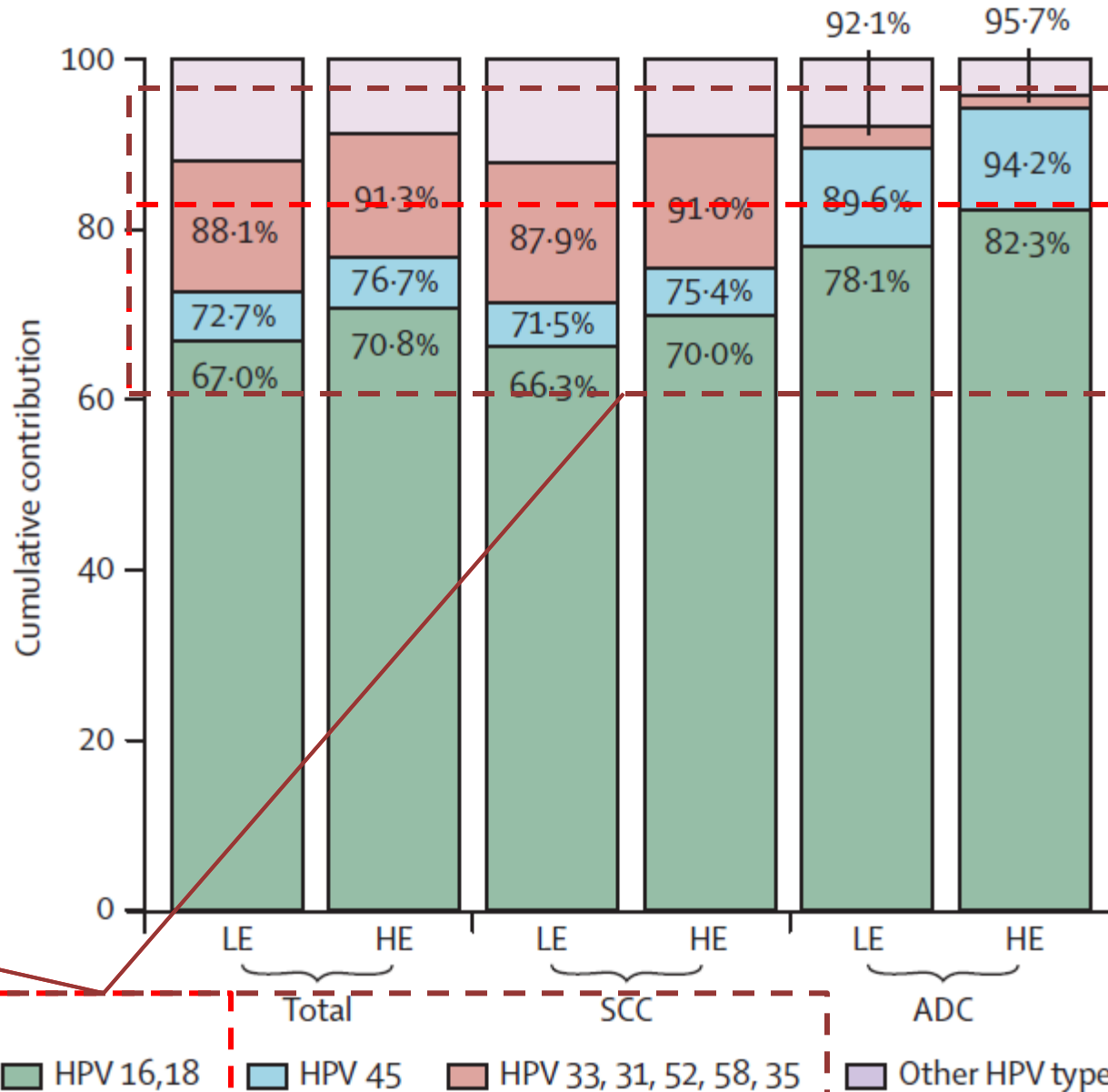


1. Parkin DM et al. Vaccine. 2006;24(Suppl 3):S3/11–S3/25. 2. WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010. 3. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22. 4. World Health Organization (WHO). Executive summary: the state of world health. 1995. http://www.who.int/whr/1995/media_centre/executive_summary1/en/index3.html#. Accessed June 7, 2012.

Impacto do HPV nas populações

- HPVs 16 e 18 são mais oncogênicos e persistem mais do que outros tipos de HPV de alto risco.
- A maioria (>85%) dos casos de câncer de colo uterino acontece em regiões menos desenvolvidas.
- HPVs de alto risco causam uma proporção significativa de cânceres, tanto em mulheres quanto em homens.

Tipos de HPV em cânceres do colo do útero



~90% dos
CCU

Estimativa de casos de câncer para 2012



- A estimativa é que o número de casos de câncer duplique nos próximos 20 anos.
- Países menos desenvolvidos apresentam 57% dos casos e 65% das mortes por câncer.

(21)



- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| 1 Eastern Africa (287,300) | 7 Central America (197,600) |
| 2 Middle Africa (74,100) | 8 South America (807,700) |
| 3 Northern Africa (220,600) | 9 Northern America (1,786,400) |
| 4 Southern Africa (82,900) | 10 Eastern Asia (4,145,000) |
| 5 Western Africa (182,100) | 11 South-Eastern Asia (786,400) |
| 6 Caribbean (90,800) | 12 South-Central Asia (1,514,000) |

FIGURE 1. Estimated Number of New Cancer Cases in 21 World Areas
 *Region estimates do not sum to the worldwide estimate due to calculation method.
 Source: GLOBOCAN 2012.

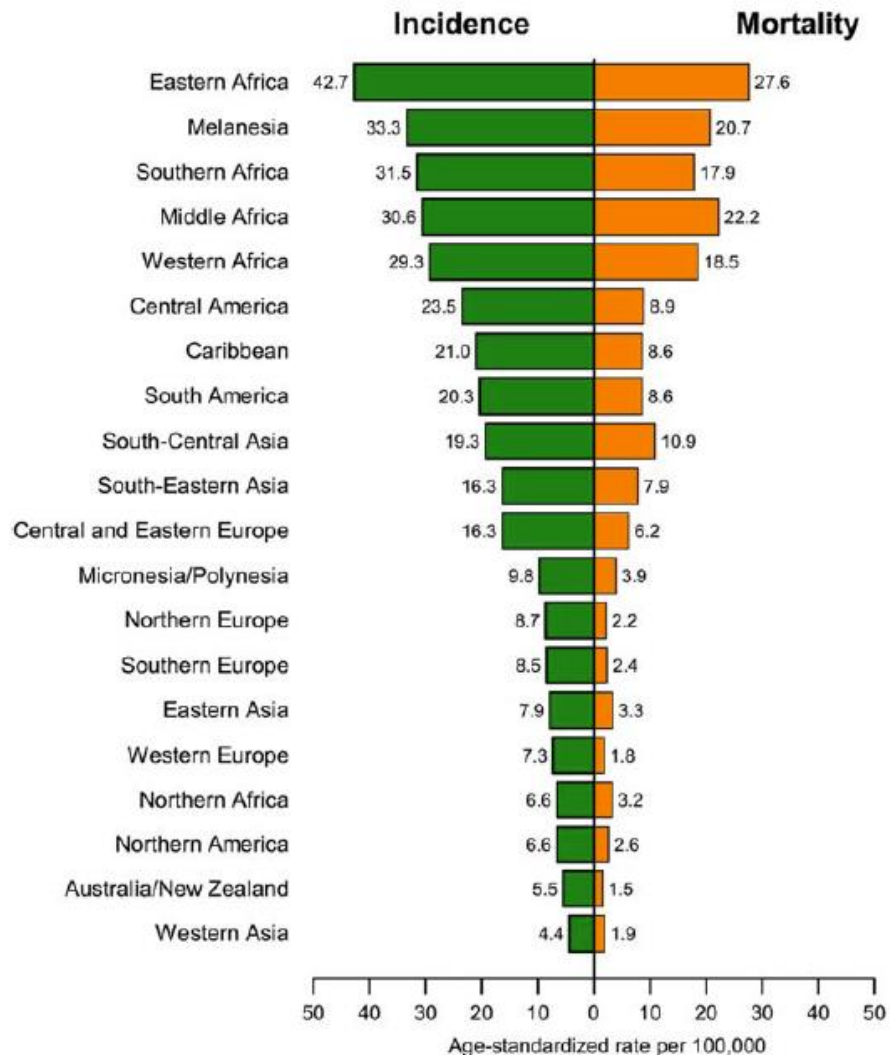
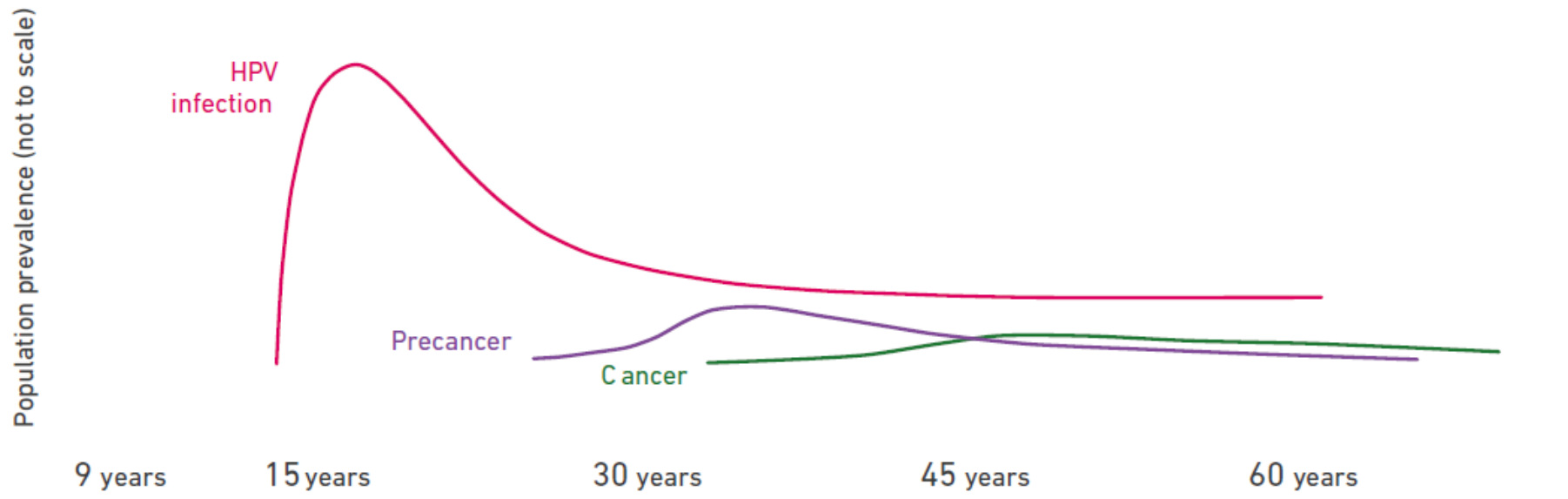


FIGURE 11. Cervical Cancer Incidence and Mortality Rates by World Area.

Como enfrentar o câncer?

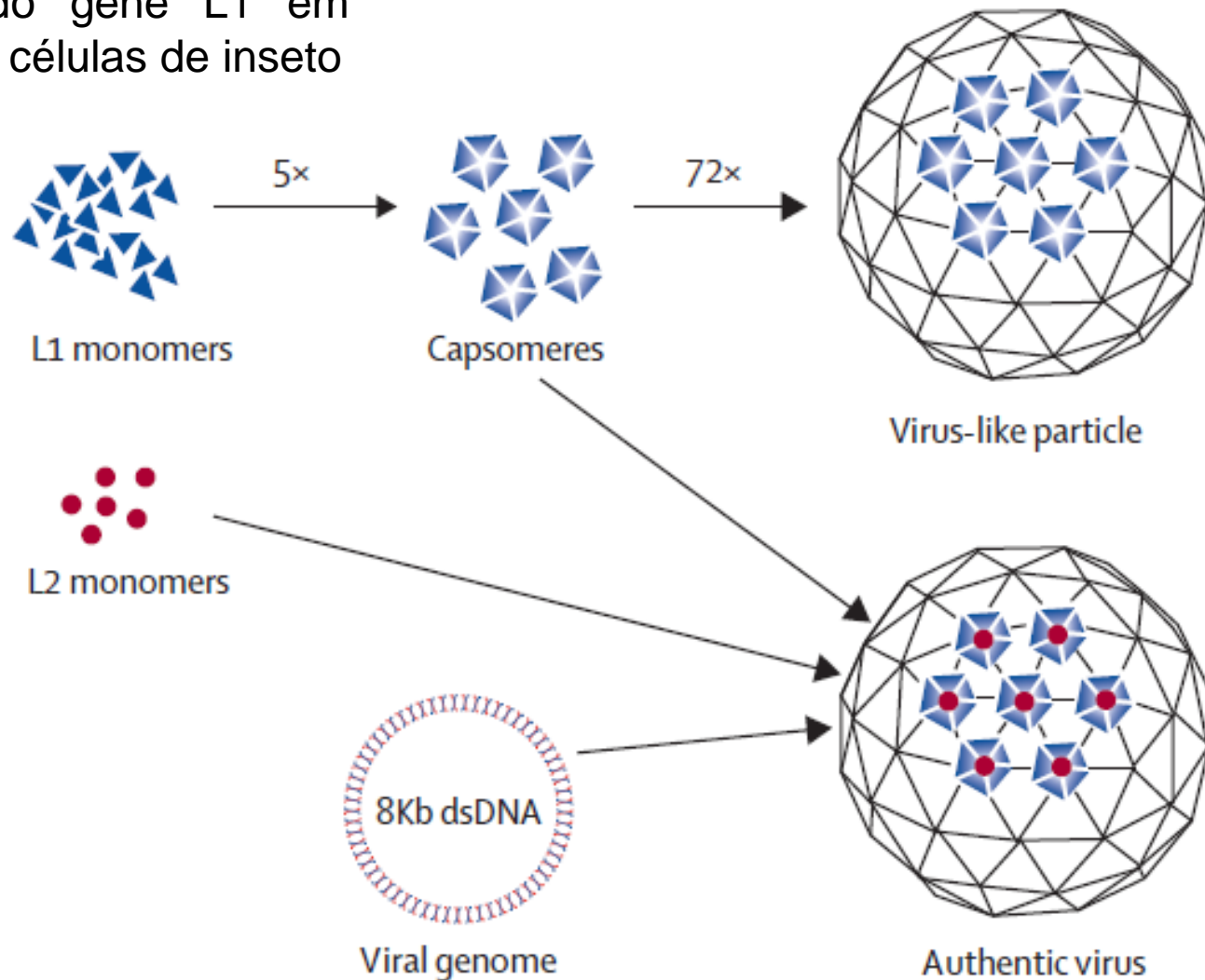
- Apenas o tratamento de câncer não é suficiente para interromper o crescente aumento de casos.
- Prevenção primária e detecção precoce são componentes essenciais no controle global do câncer.

Como enfrentar o câncer de colo uterino?

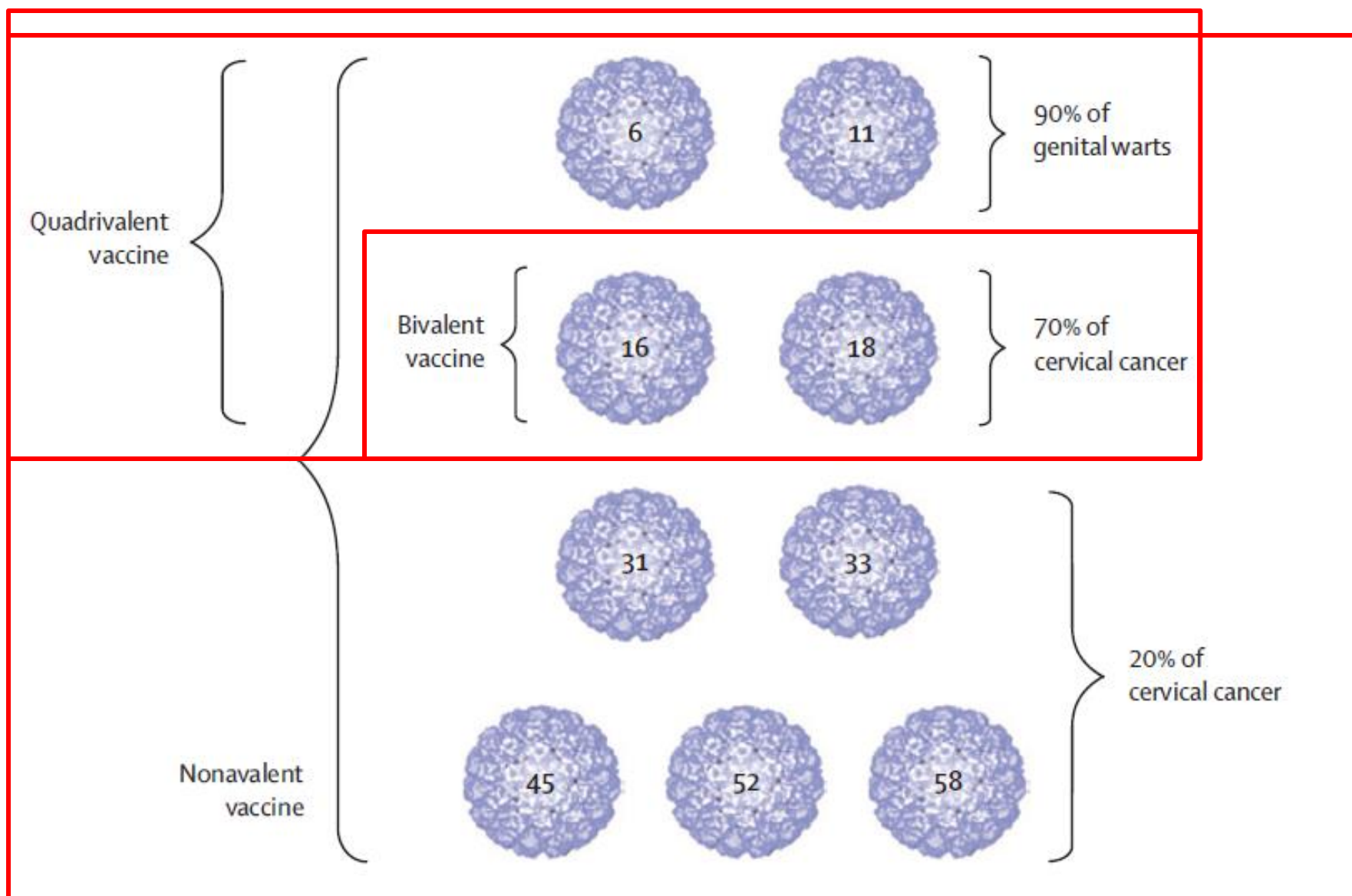


Estratégia para desenvolvimento de vacinas profiláticas: VLPs

- Expressão do gene L1 em leveduras ou células de inseto



Vacinas profiláticas: potencial de proteção



Vacinas profiláticas Licenciadas: Características e potencial de proteção

	2vHPV vaccine	4vHPV vaccine	9vHPV vaccine
Company	GlaxoSmithKline	Merck	Merck
Brand name	Cervarix	Gardasil, Silgard	Gardasil 9
L1 virus-like particle types	HPV- 16/18	HPV-6/11/ 16/18	HPV-6/11/ 16/18/31/33/45/52/58
Cross-protection	HPV-31/33/45	HPV-31	Unknown
Adjuvant	ASO4 (0.5 mg aluminium hydroxide and 50 µg 3-O-desacyl-4"-monophosphoryl lipid A [MPL])	0.225 mg aluminium hydroxyphosphate sulfate	0.5 mg aluminium hydroxyphosphate sulphate

A vacinação interrompe a transmissão do HPV

- Australia (2007): Programa Nacional de Vacinação (4vHPV) de meninas e mulheres (12-26 anos)

Presentations with warts in men and women <21

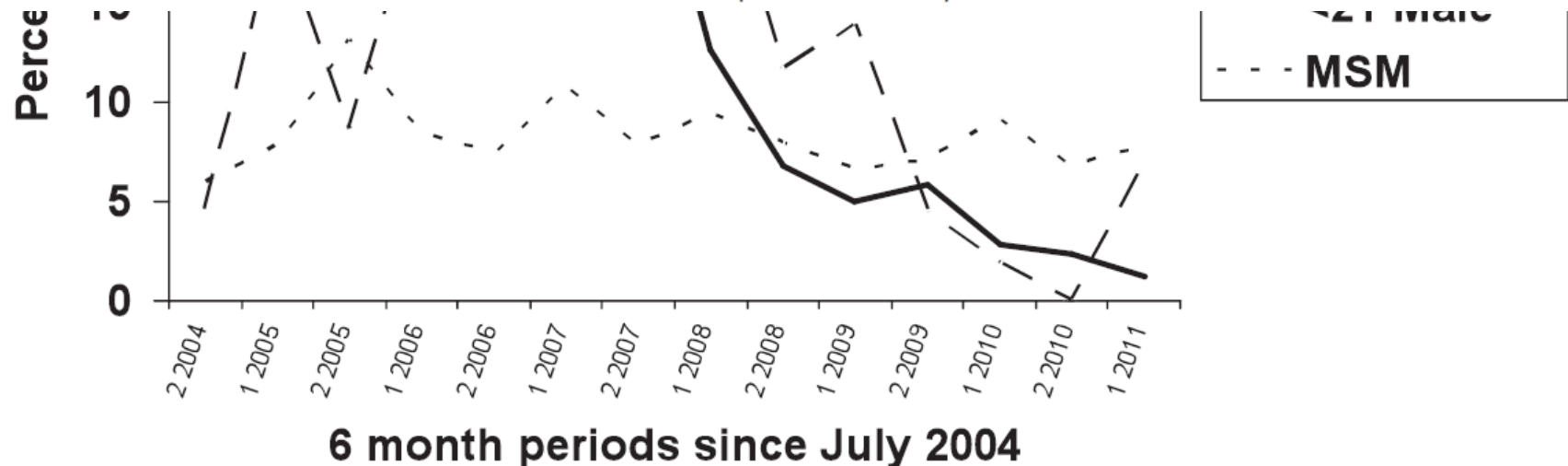
Epidemiology



ORIGINAL ARTICLE

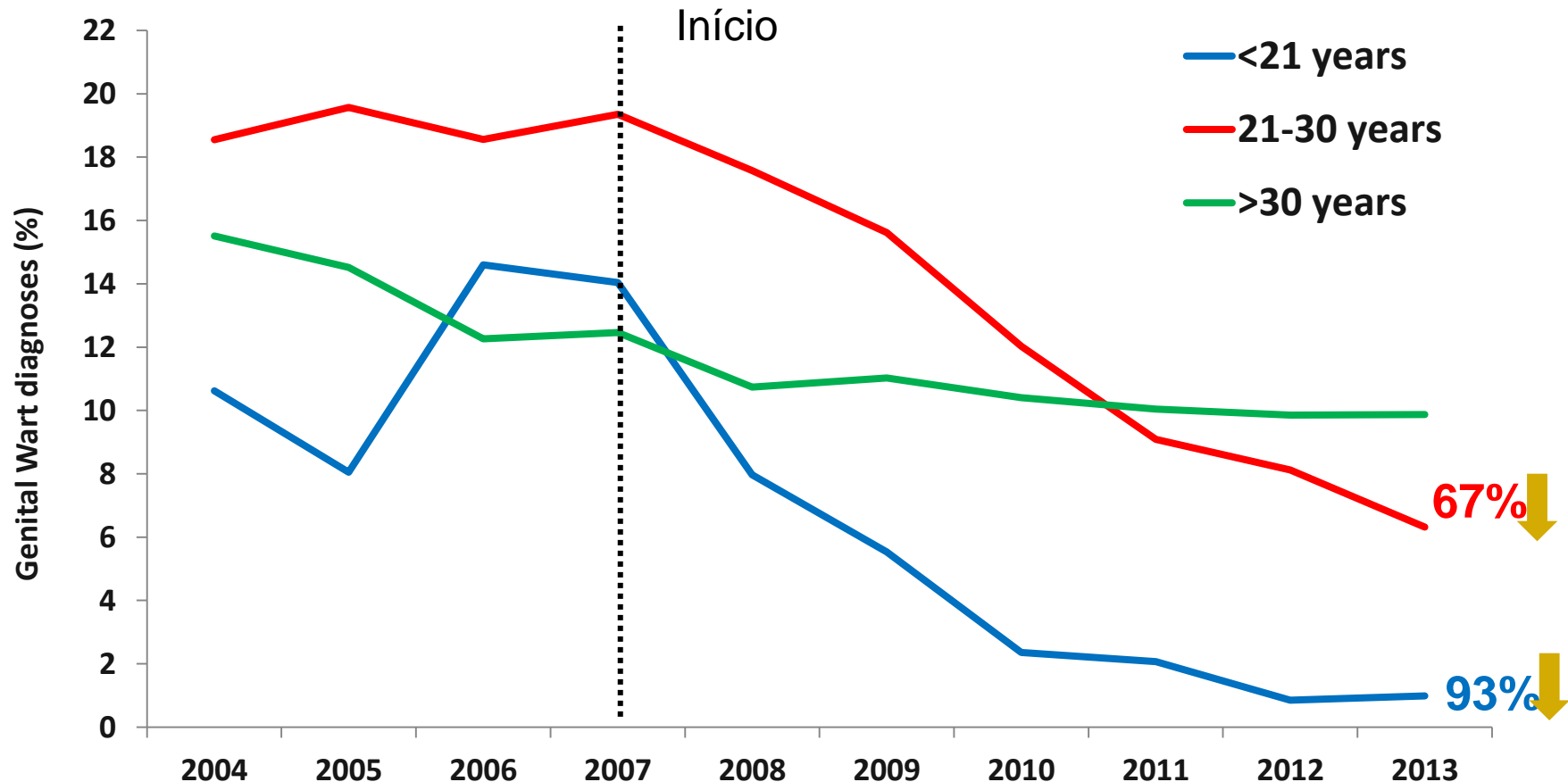
The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme

Tim R H Read,¹ Jane S Hocking,² Marcus Y Chen,¹ Basil Donovan,³
Catriona S Bradshaw,⁴ Christopher K Fairley¹



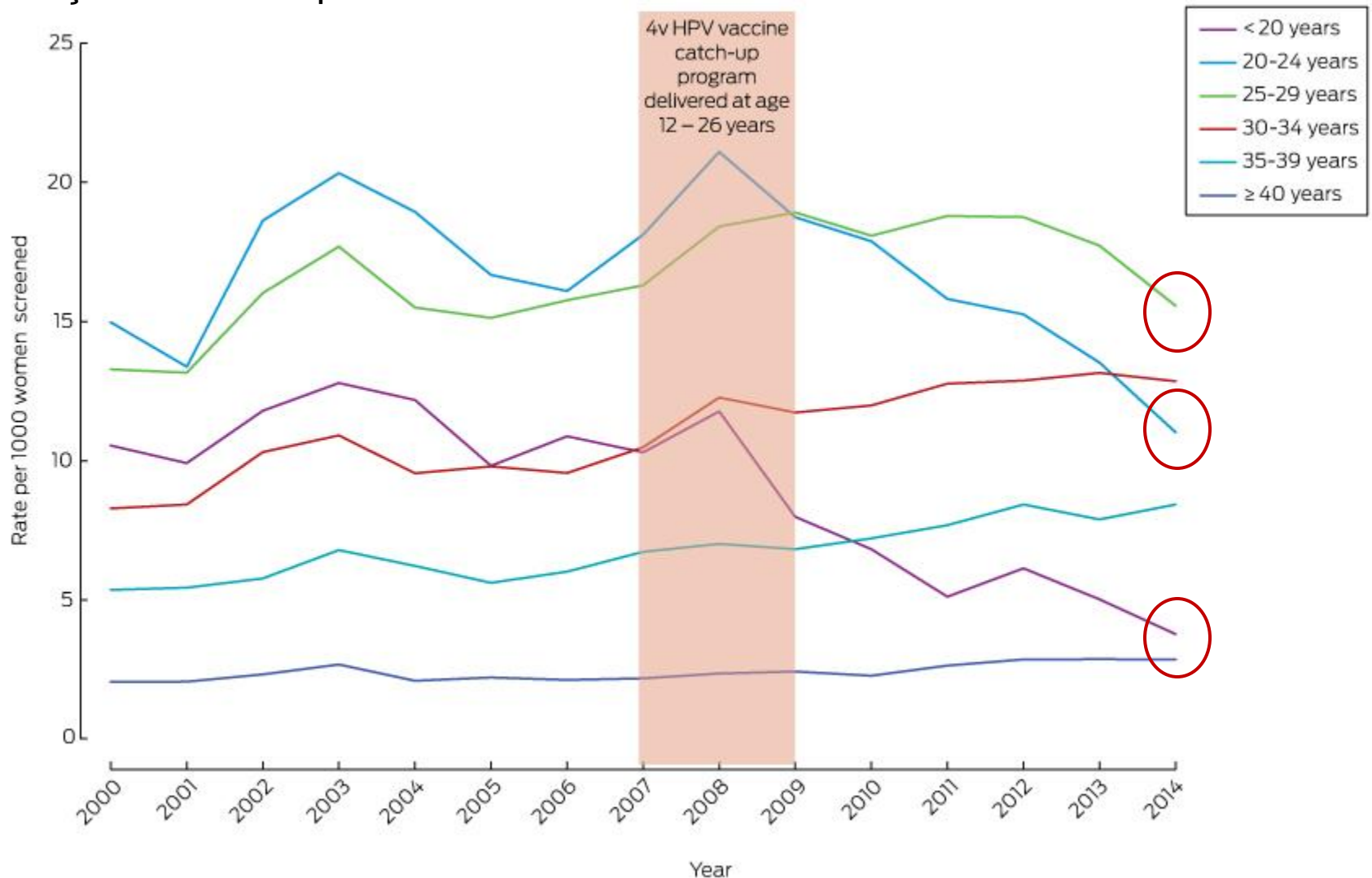
A vacinação interrompe a transmissão do HPV

- Australia (2007): Programa Nacional de Vacinação (4vHPV) de meninas e mulheres (12-26 anos).
- Redução de verrugas genitais em homens heterossexuais australianos.



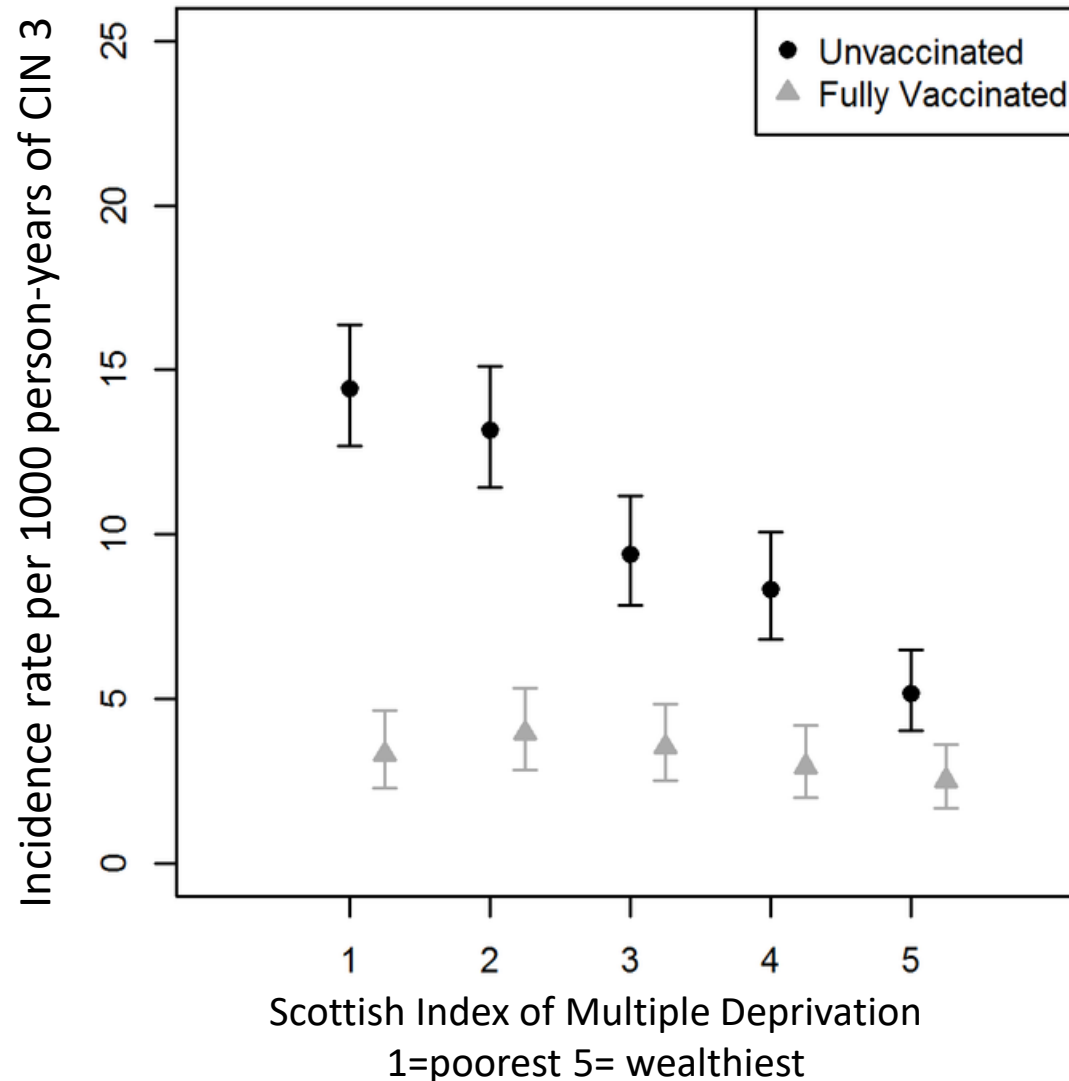
A vacinação interrompe a transmissão do HPV

- Australia (2007): Programa Nacional de Vacinação (4vHPV) de meninas e mulheres (12-26 anos).
- Redução de lesões precursoras do câncer cervical.



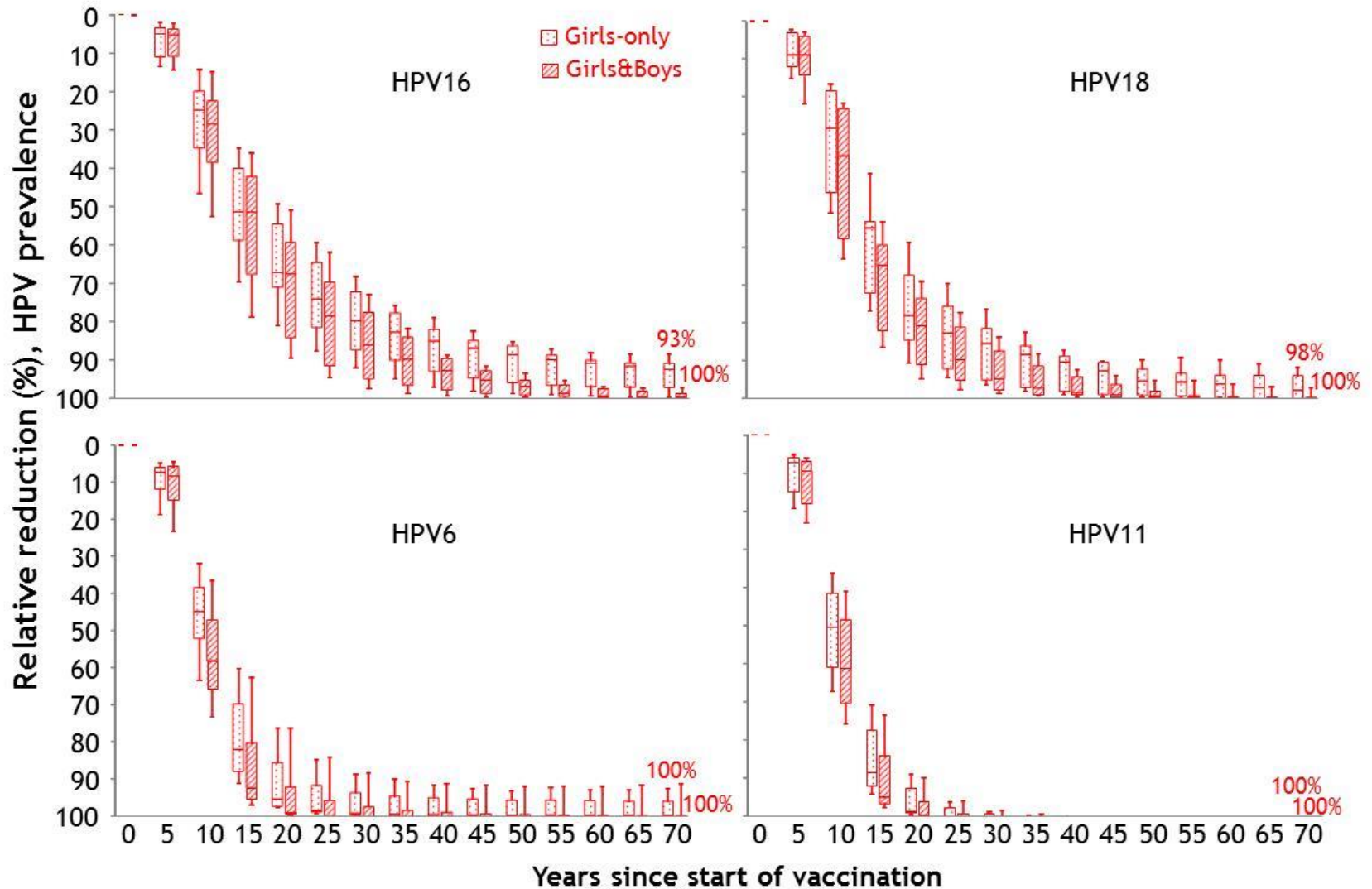
A vacinação interrompe a transmissão do HPV

- Escócia: Vacinação (2vHPV) reduz a incidência de lesões precursoras do câncer cervical. Diminuição da desigualdade.



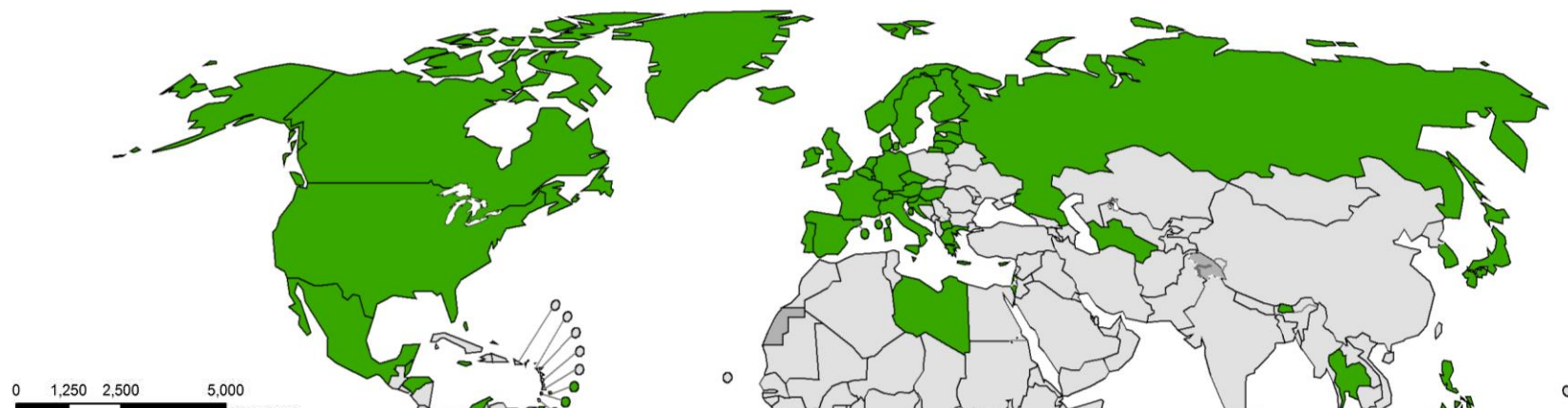
A vacinação interrompe a transmissão do HPV

- É possível a eliminação de HPV16, HPV18, HPV6 e HPV11 se 80% de meninas e meninos forem vacinados.

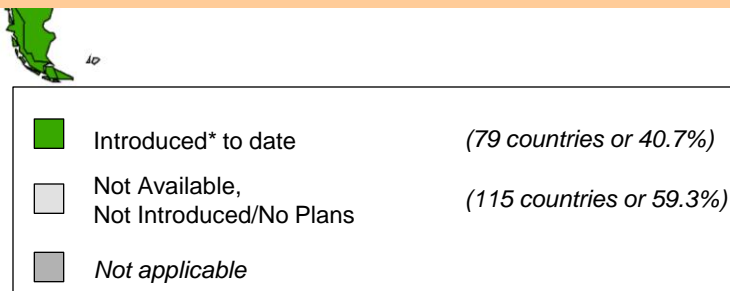


Vacinas profiláticas contra HPV: realidade Mundial

79 Países adotaram vacinas contra HPV em seus programas nacionais de imunização (Janeiro de 2018)



- Apenas 5% da população mundial recebeu a vacina. Isto aconteceu principalmente em países desenvolvidos.



* Includes partial introduction



Vacinas profiláticas contra HPV: situação no Brasil.

Vacinação contra o HPV no Brasil

População elegível para receber gratuitamente a vacinação contra HPV^{1,2}

População	Faixa etária	Número de doses	Intervalo entre doses
Meninos	11-14 anos (2019)*	2 doses	0 e 6 meses
Meninas	9-14 anos	2 doses	0 e 6 meses
Vivendo com HIV/AIDS	Homens e Mulheres 9-26 anos	3 doses	0, 2, 6 meses
Transplantados de órgãos sólidos	Homens e Mulheres 9-26 anos	3 doses	0, 2, 6 meses
Transplantados de medula óssea	Homens e Mulheres 9-26 anos	3 doses	0, 2, 6 meses
Paciente oncológicos	Homens e Mulheres 9-26 anos	3 doses	0, 2, 6 meses

* Até 2020, a faixa etária masculina será ampliada gradativamente para meninos a partir de nove anos de idade



1. Ministério da Saúde amplia vacinação em todas as faixas etárias . Available at

<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/03/Novo-calendario-vacinal-de-2017.pdf> [Accessed 14 March 2017].

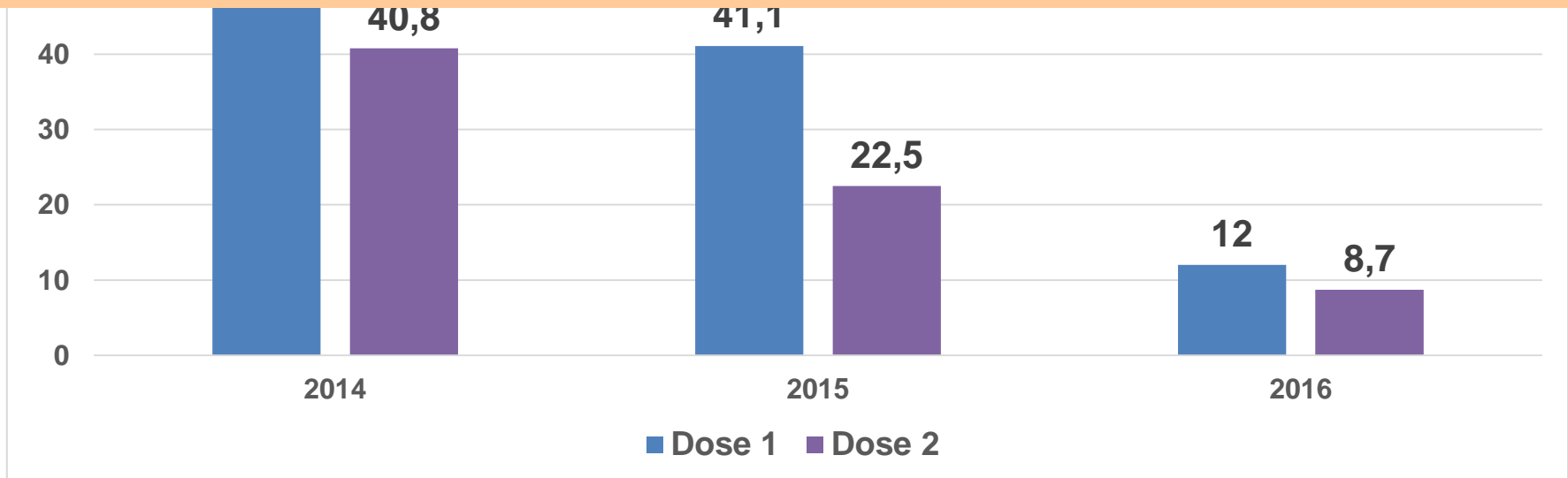
2. MS. Available at <http://www.brasil.gov.br/saude/2017/01/tire-duvidas-sobre-a-vacinacao-contr-o-hpv-para-meninos> [Accessed 14 March 2017].

Cobertura da vacina de HPV no Brasil

(SI-PNI, Ministério da Saúde 2014-2016)



- Em agosto de 2018, apenas 43% das meninas e 17% dos meninos tinham recebido as duas doses da vacina



Resumindo, as vacinas profiláticas contra HPV:

- São eficazes para prevenir a infecção.
- São eficazes para prevenir lesões precursoras.
- São seguras.
- Mas...chegam a quem mais precisa delas?
- Duração da proteção?
- Não substituem programas de rastreamento.

OBRIQADO!!!