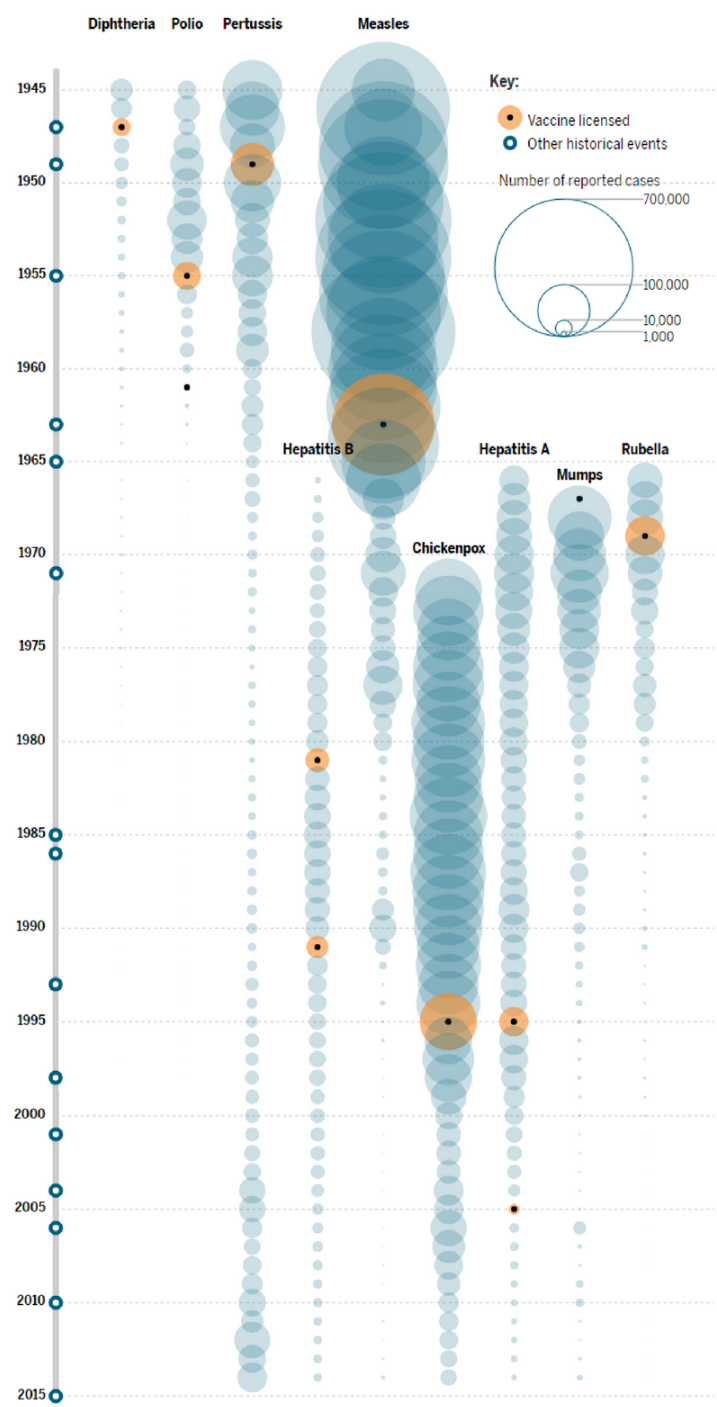


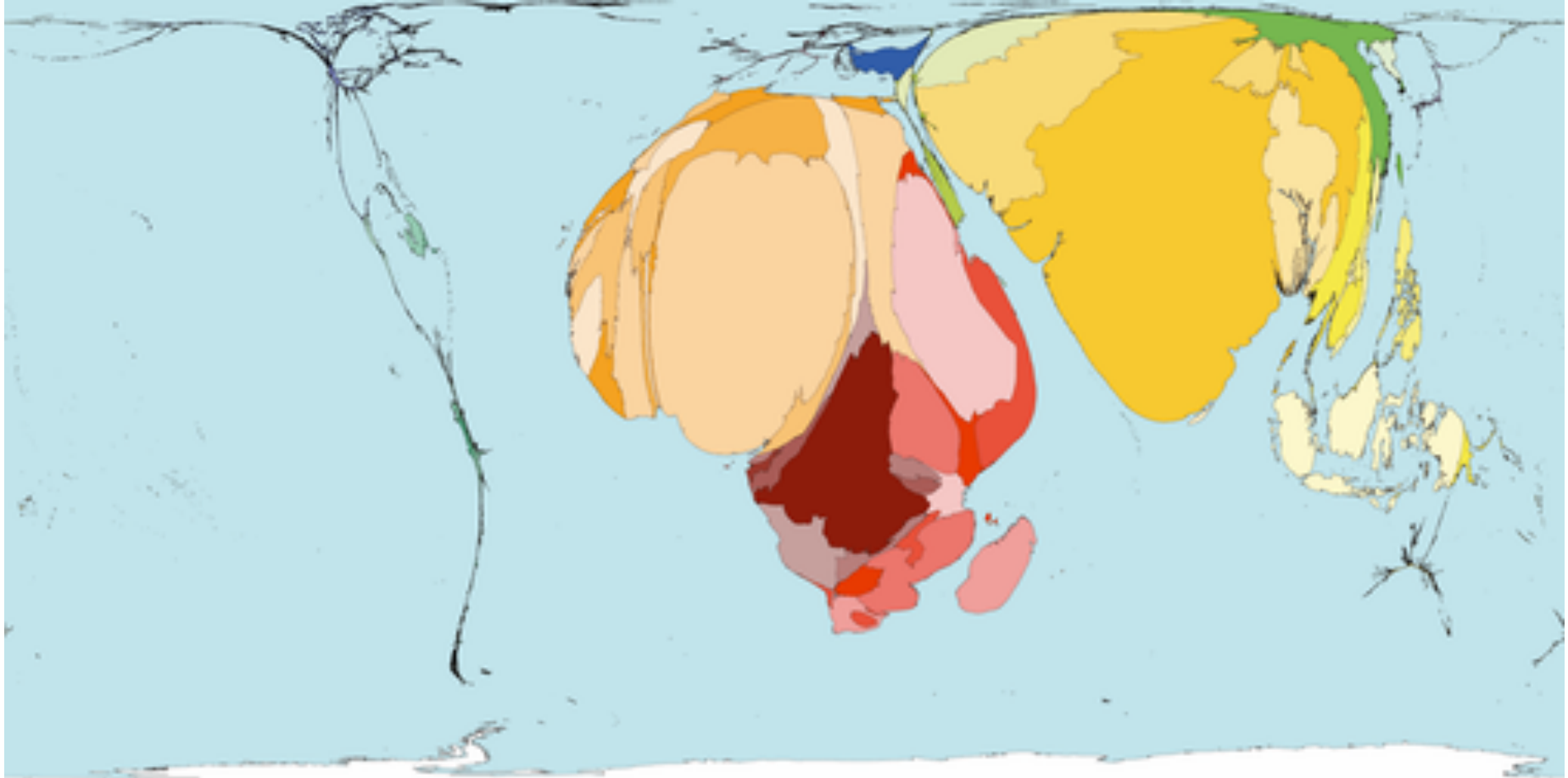


A história das vacinas

<https://youtu.be/dStjqW9lgFs>



Mapa Mundi de acordo com número de mortes por doenças preveníveis por vacinação em 2002 (~1.120.000 mortes)



(fonte Worldmapper)

Some diseases for which effective vaccines are not yet available

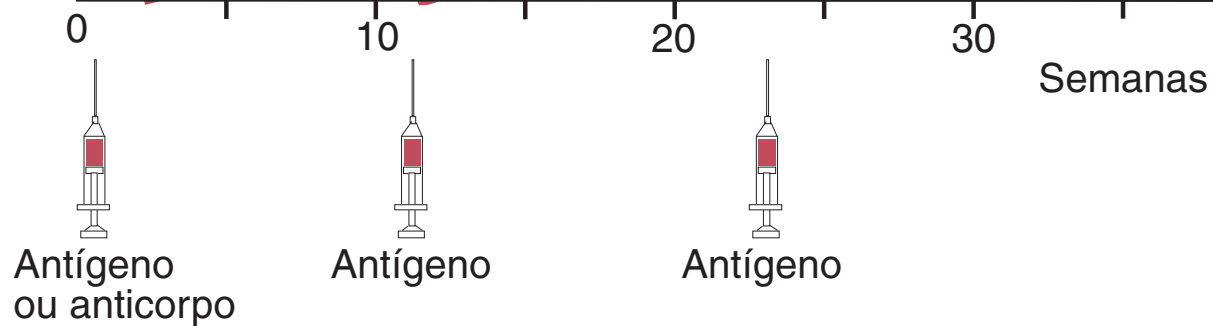
Disease	Estimated annual mortality	Estimated annual incidence
Malaria*	1,124,000	300–500 million
Schistosomiasis	15,000	no numbers available
Worm infestation	12,000	no numbers available
Tuberculosis	1,644,000	~8 million
Diarrheal disease	2,001,000	~4,100 million
Respiratory disease	3,947,000	~362 million
HIV/AIDS	2,866,000	~2 million
Measles†	745,000	~44 million

Figure 14-22 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Grau de
proteção (título
de anticorpos)

Anticorpo homólogo
de administração passiva

Anticorpo induzido
de forma ativa

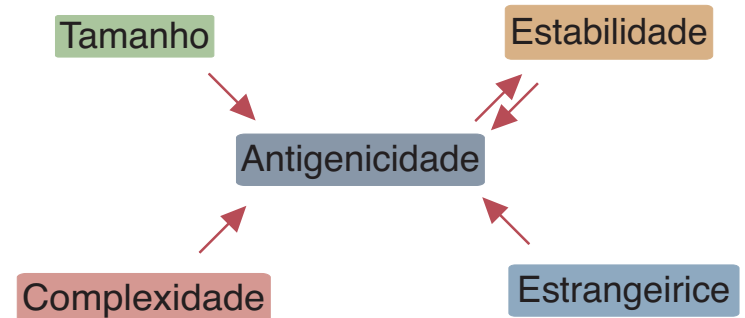


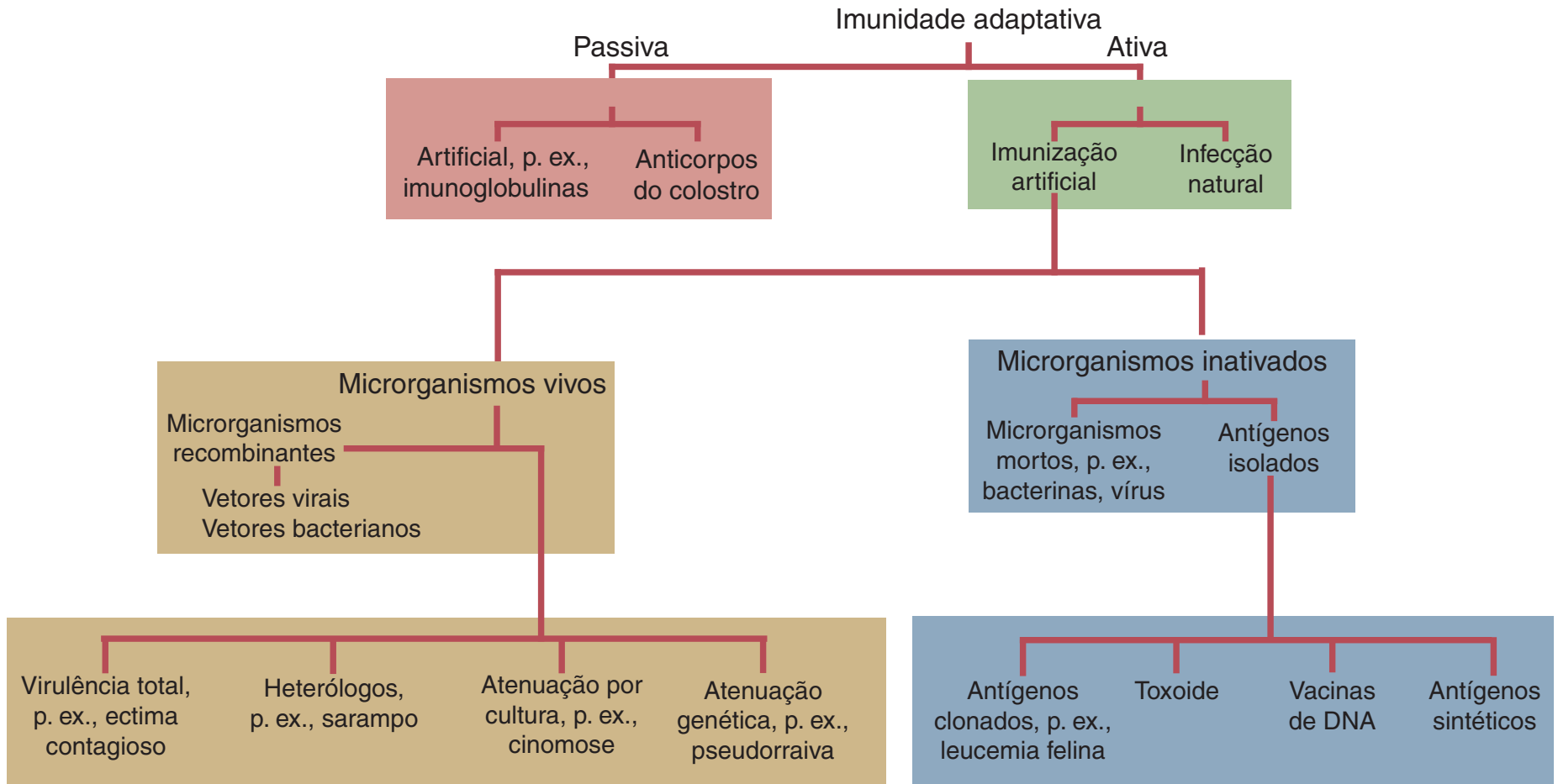
Features of effective vaccines	
Safe	Vaccine must not itself cause illness or death
Protective	Vaccine must protect against illness resulting from exposure to live pathogen
Gives sustained protection	Protection against illness must last for several years
Induces neutralizing antibody	Some pathogens (such as poliovirus) infect cells that cannot be replaced (eg, neurons). Neutralizing antibody is essential to prevent infection of such cells
Induces protective T cells	Some pathogens, particularly intracellular, are more effectively dealt with by cell-mediated responses
Practical considerations	Low cost per dose Biological stability Ease of administration Few side-effects

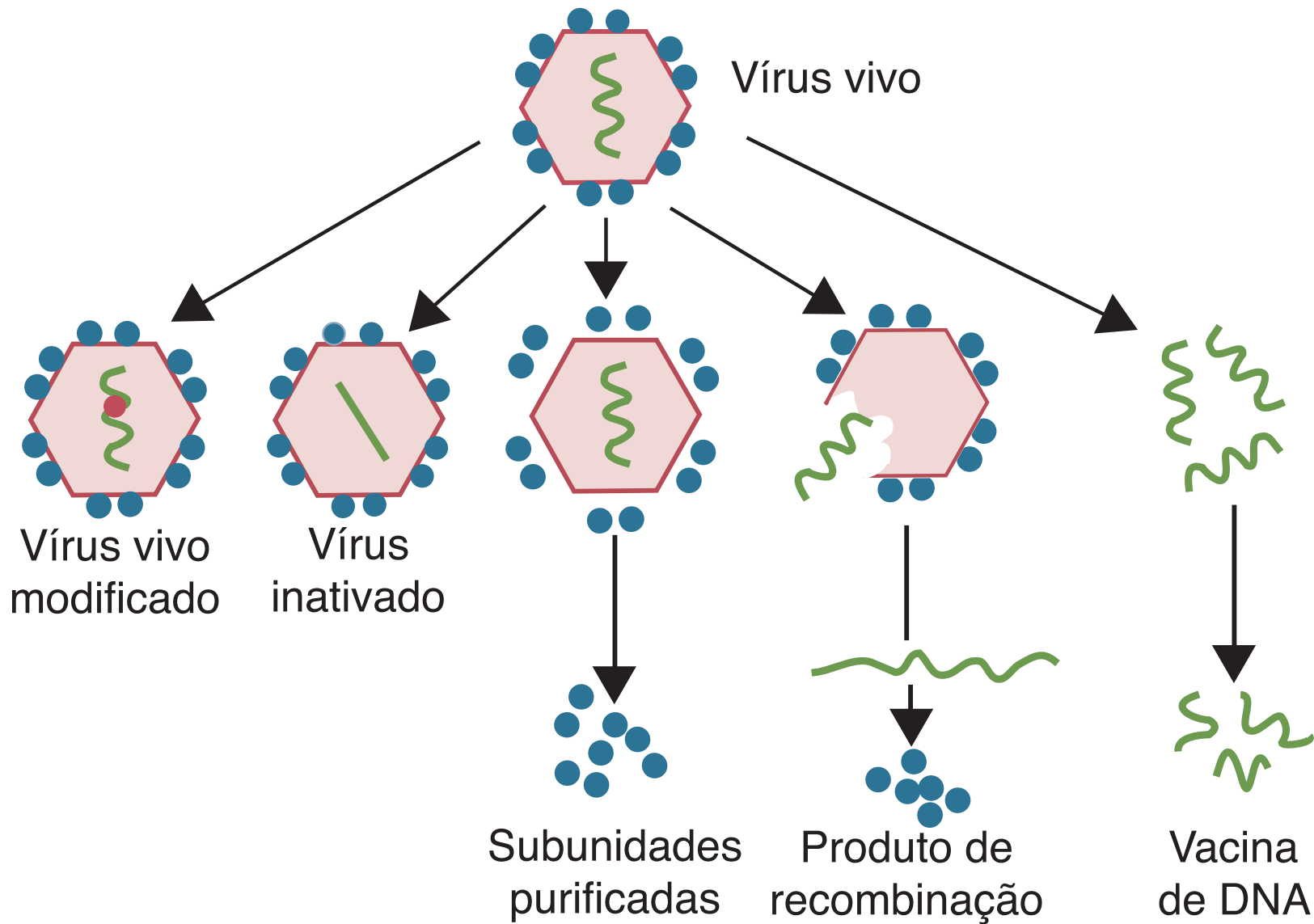
Figure 14-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

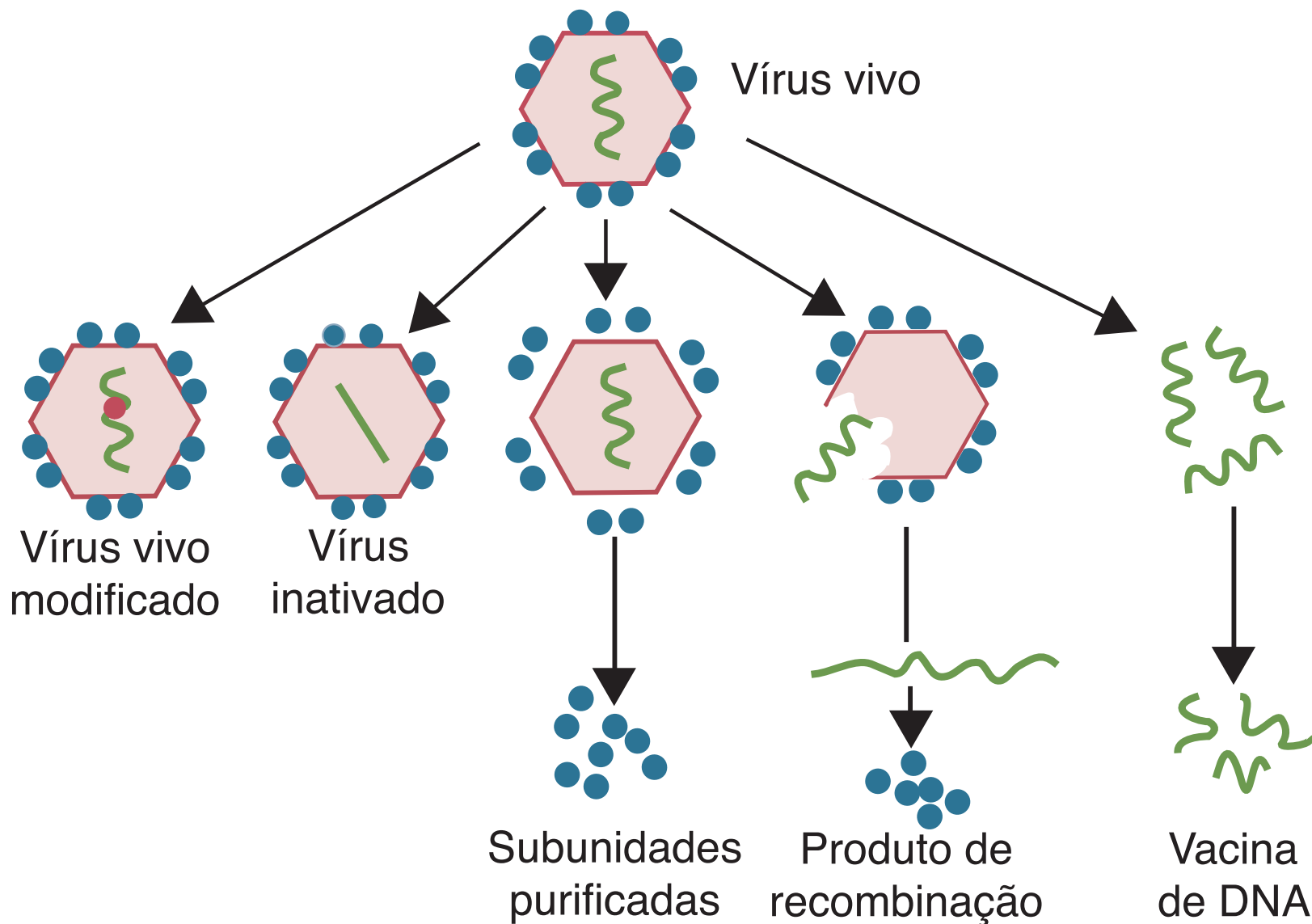
Factors that influence the immunogenicity of proteins		
Parameter	Increased immunogenicity	Decreased immunogenicity
Size	Large Small (MW<2500)	
Dose	Intermediate	High or low
Route	Subcutaneous > intraperitoneal > intravenous or intragastric	
Composition	Complex	Simple
Form	Particulate	Soluble
	Denatured	Native
Similarity to self protein	Multiple differences	Few differences
Adjuvants	Slow release	Rapid release
	Bacteria	No bacteria
Interaction with host MHC	Effective	Ineffective

Figure A-2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



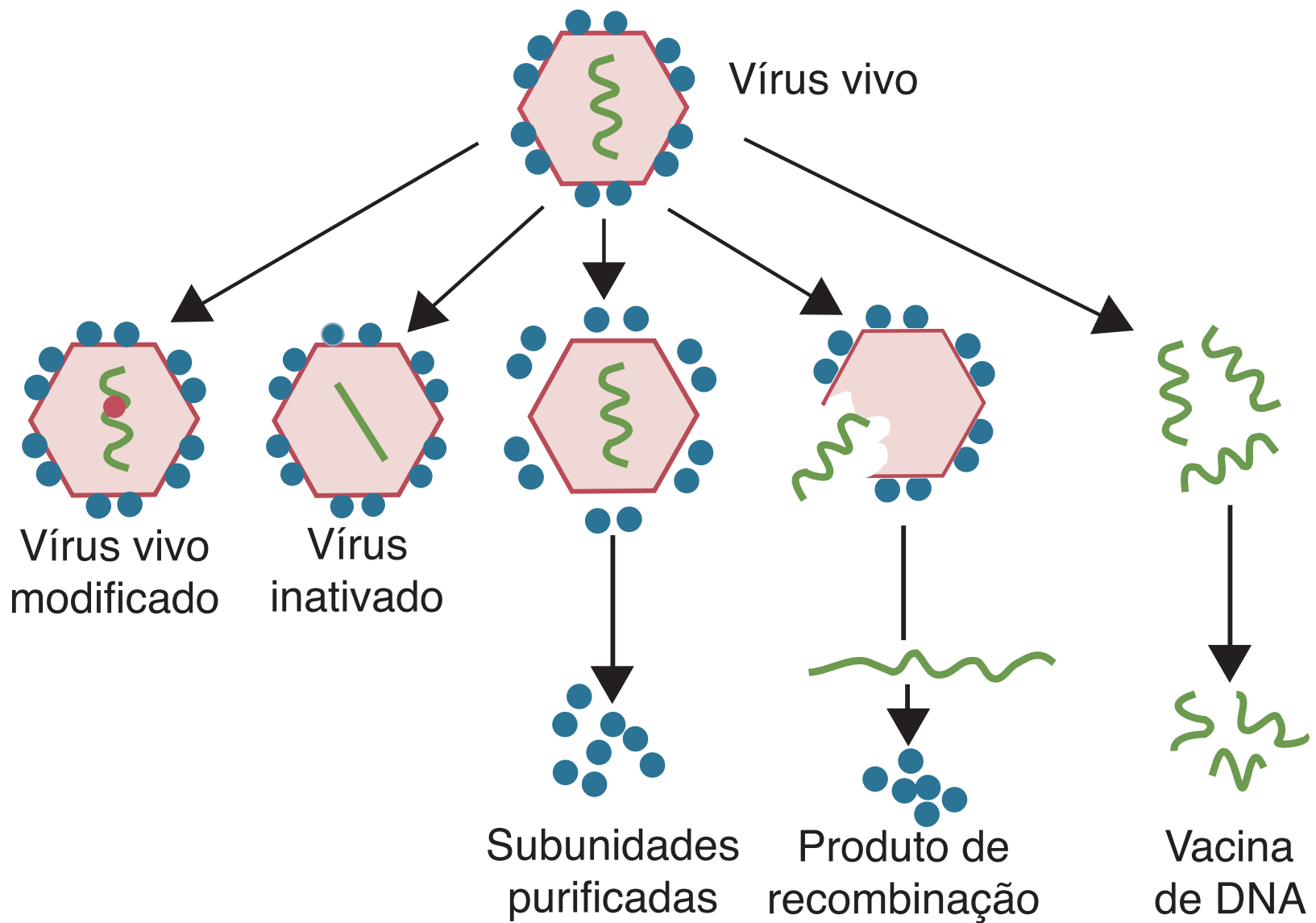






segurança

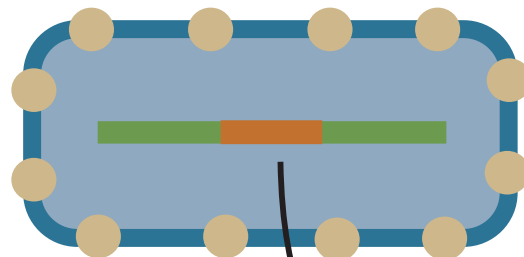




segurança

eficácia

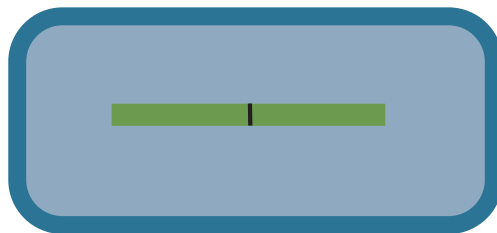
Vírus atenuado
(eng. genética)



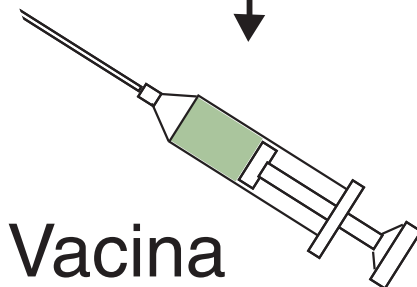
Microrganismo
patogênico com
gene para fator
de virulência



Remoção
do gene de
virulência



Microrganismo
avirulento sem
gene de fator
de virulência



Vacina

Vírus atenuado (por passagem em cultura)

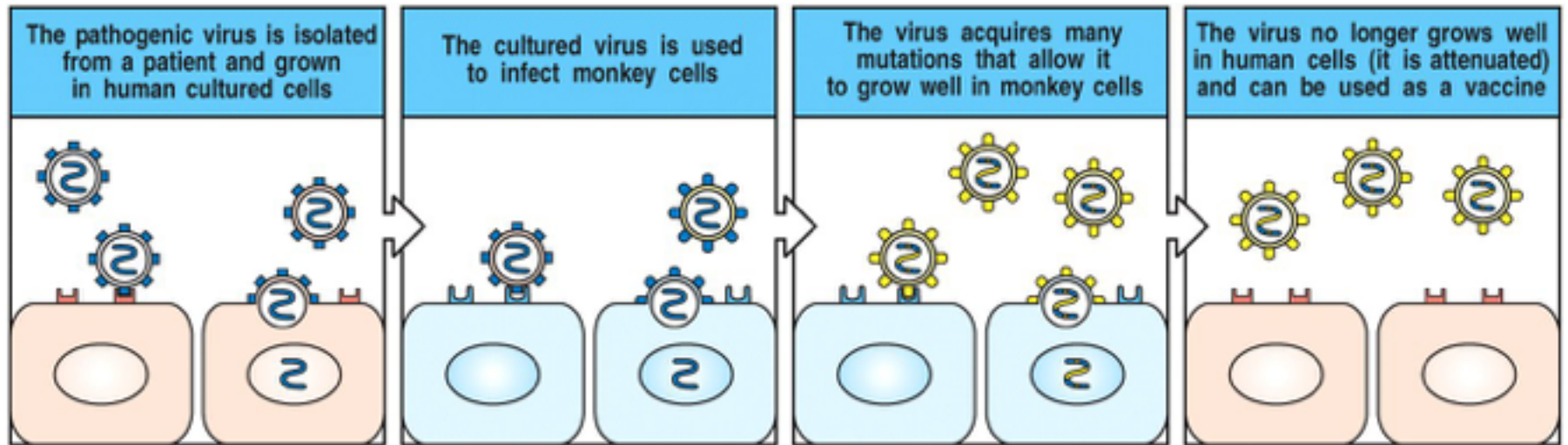
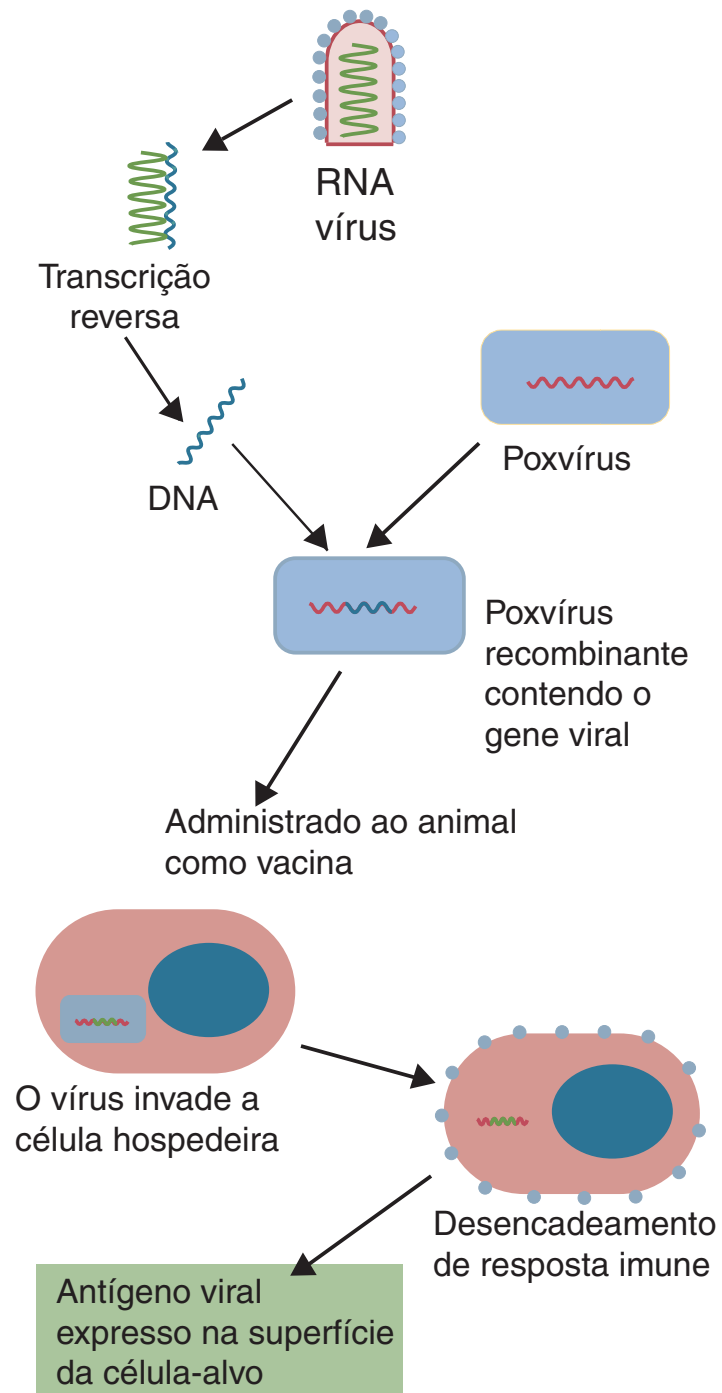
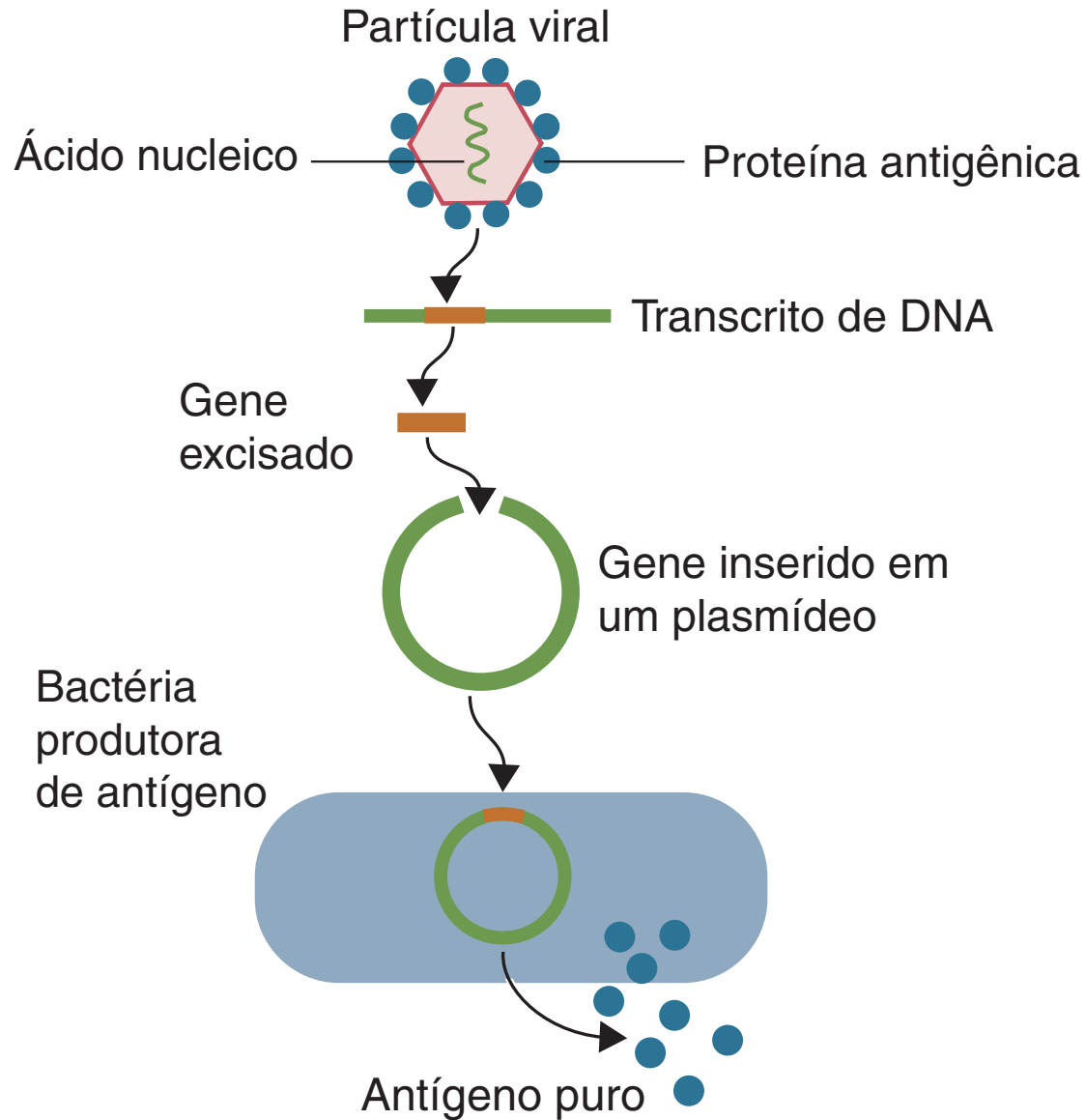


Figure 14-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Vírus recombinante



Proteínas recombinantes



Peptídios recombinantes

+ ISCOM (immune stimulatory complex)

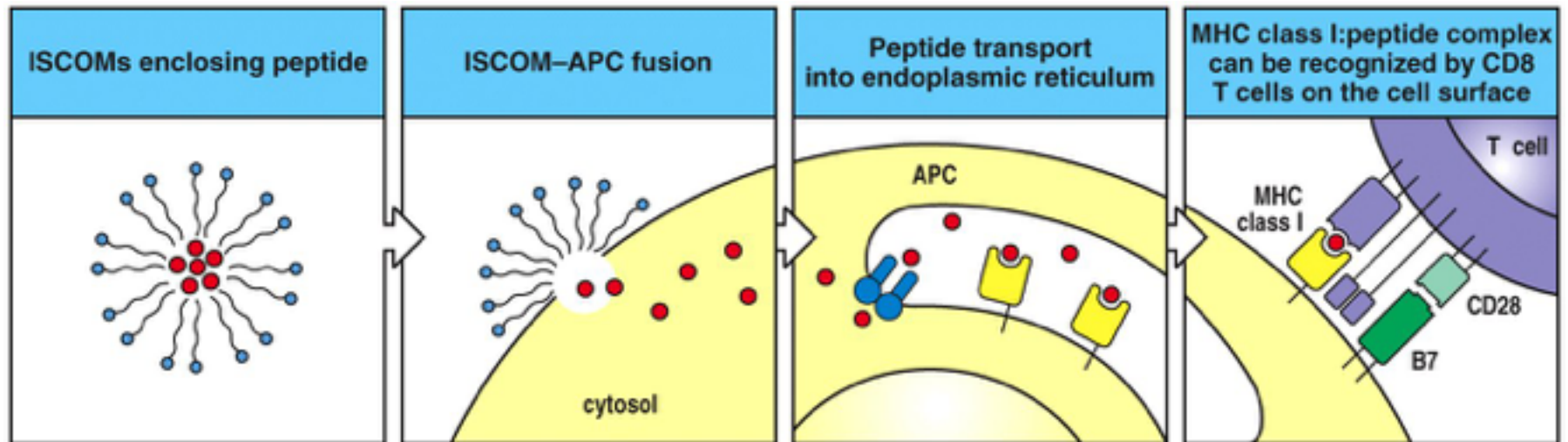


Figure 14-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Vacinologia Reversa

Análise computadorizada do
genoma microbiano completo



Antígenos protetores previstos



Triagem dos antígenos
protetores



Segurança/eficácia da vacina



Produção da vacina

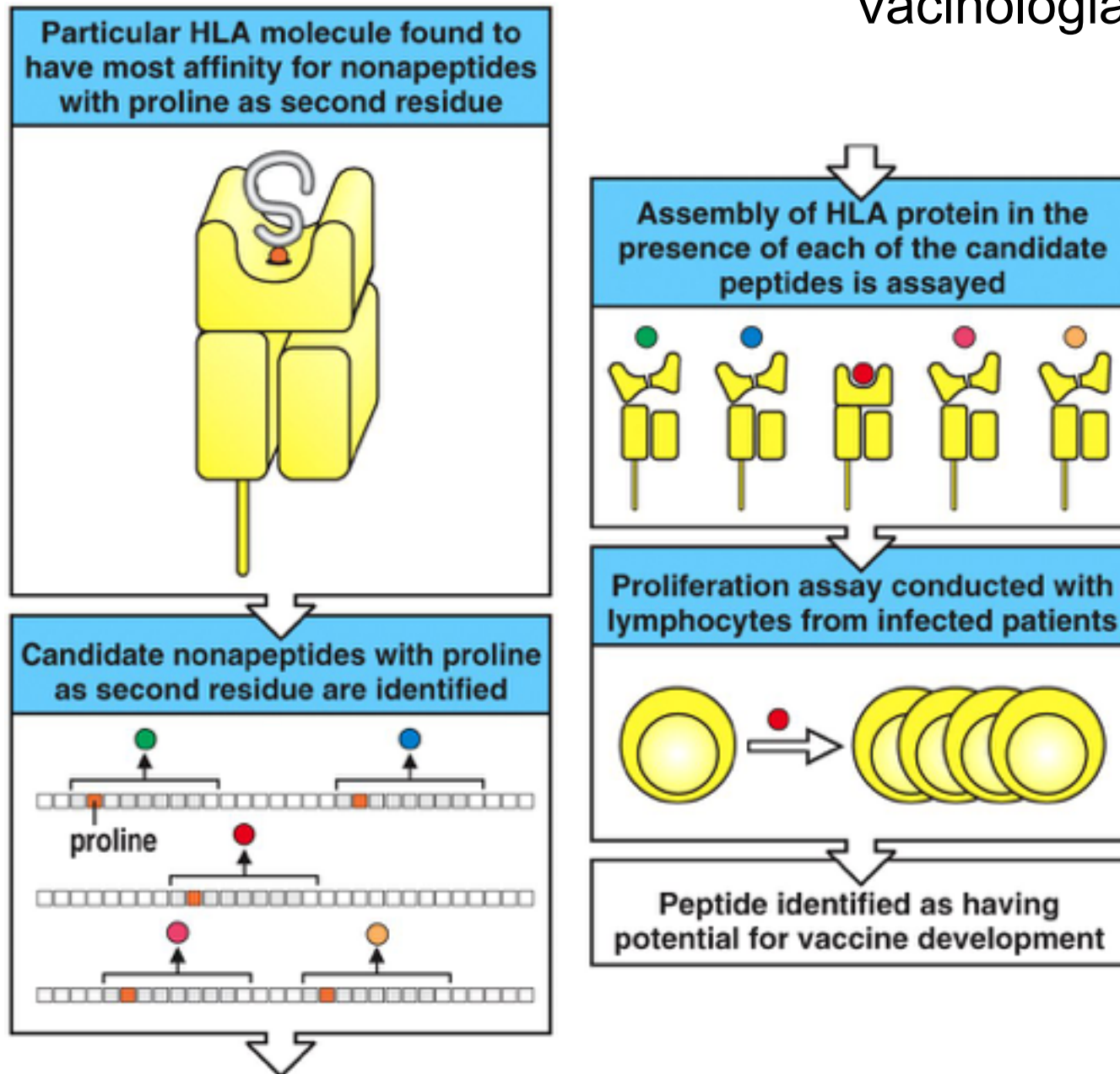
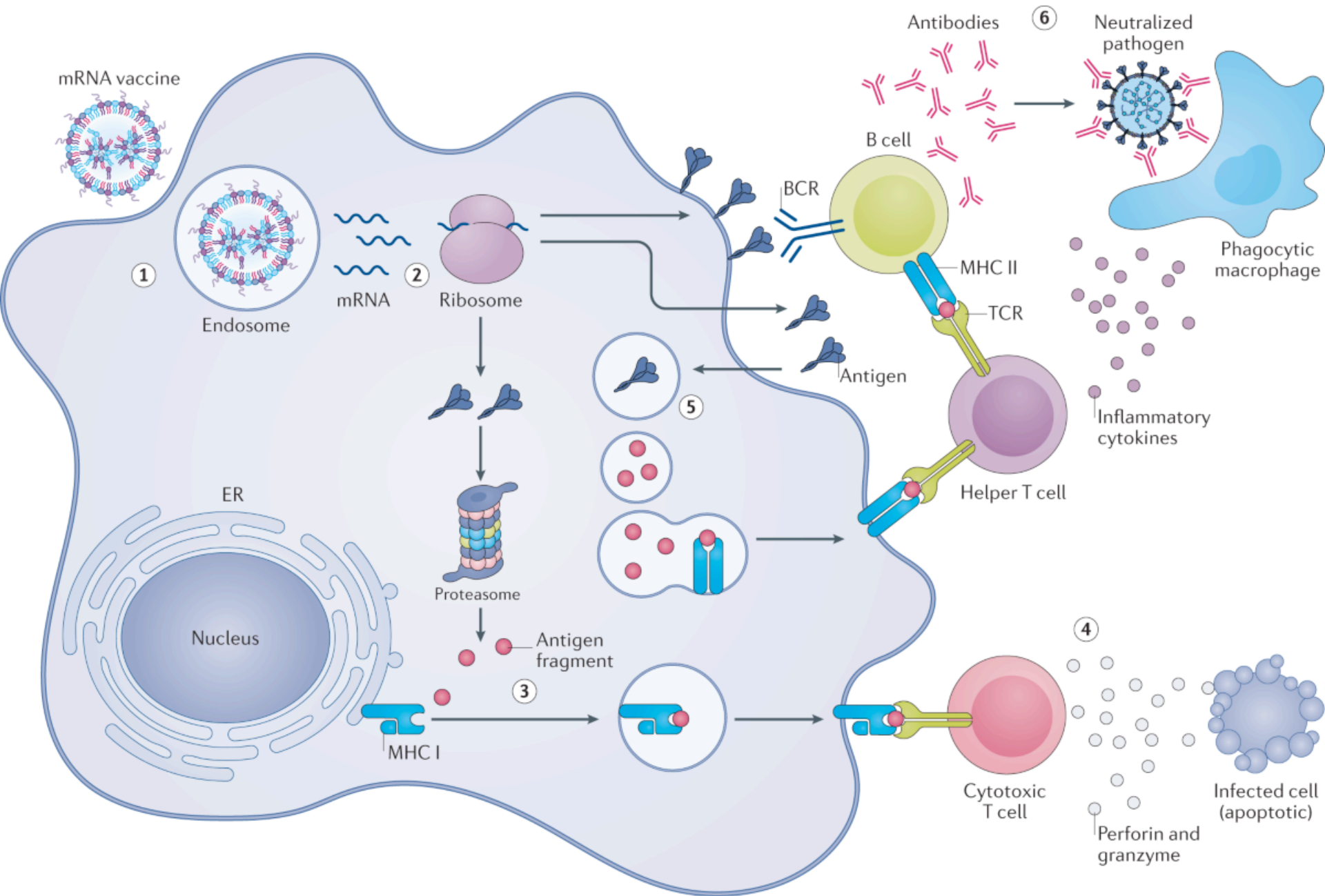


Figure 14-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Vacina de mRNA



Como são desenvolvidas as vacinas?

https://youtu.be/2t_mQwTY4WQ

Charles Janeway Jr. (1943-2003)

e o “segredinho sujo dos imunologistas”



Charles Janeway Jr. (1943-2003)

e o “segredinho sujo dos imunologistas”



“... antígenos estranhos são insuficientes para iniciar a resposta imune adaptativa e assim, os imunologistas precisam temperar os experimentos com extratos brutos como **óleo mineral**, **micobactérias**, ou **hidróxido de alumínio**, para fazer com que as células T e B façam seu trabalho.”

Charles Janeway Jr. (1943-2003)

e o “segredinho sujo dos imunologistas”



“... antígenos estranhos são insuficientes para iniciar a resposta imune adaptativa e assim, os imunologistas precisam temperar os experimentos com extratos brutos como **óleo mineral, micobactérias, ou hidróxido de alumínio**, para fazer com que as células T e B façam seu trabalho.”

ADJUVANTES

óleo mineral, BCG, hidróxido de alumínio (alumen), LPS, bactérias mortas, CpG, etc.

Três principais grupos de adjuvantes

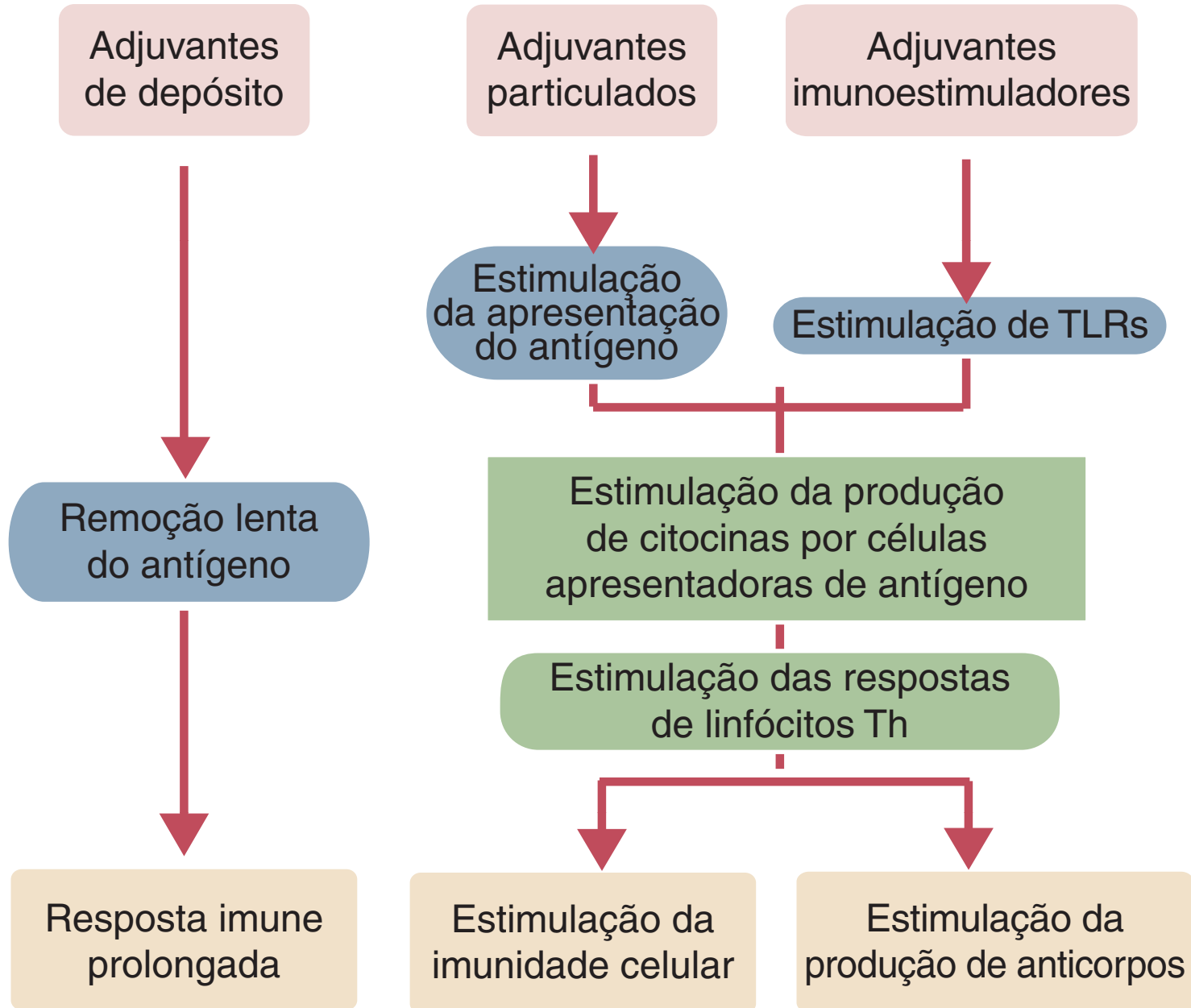
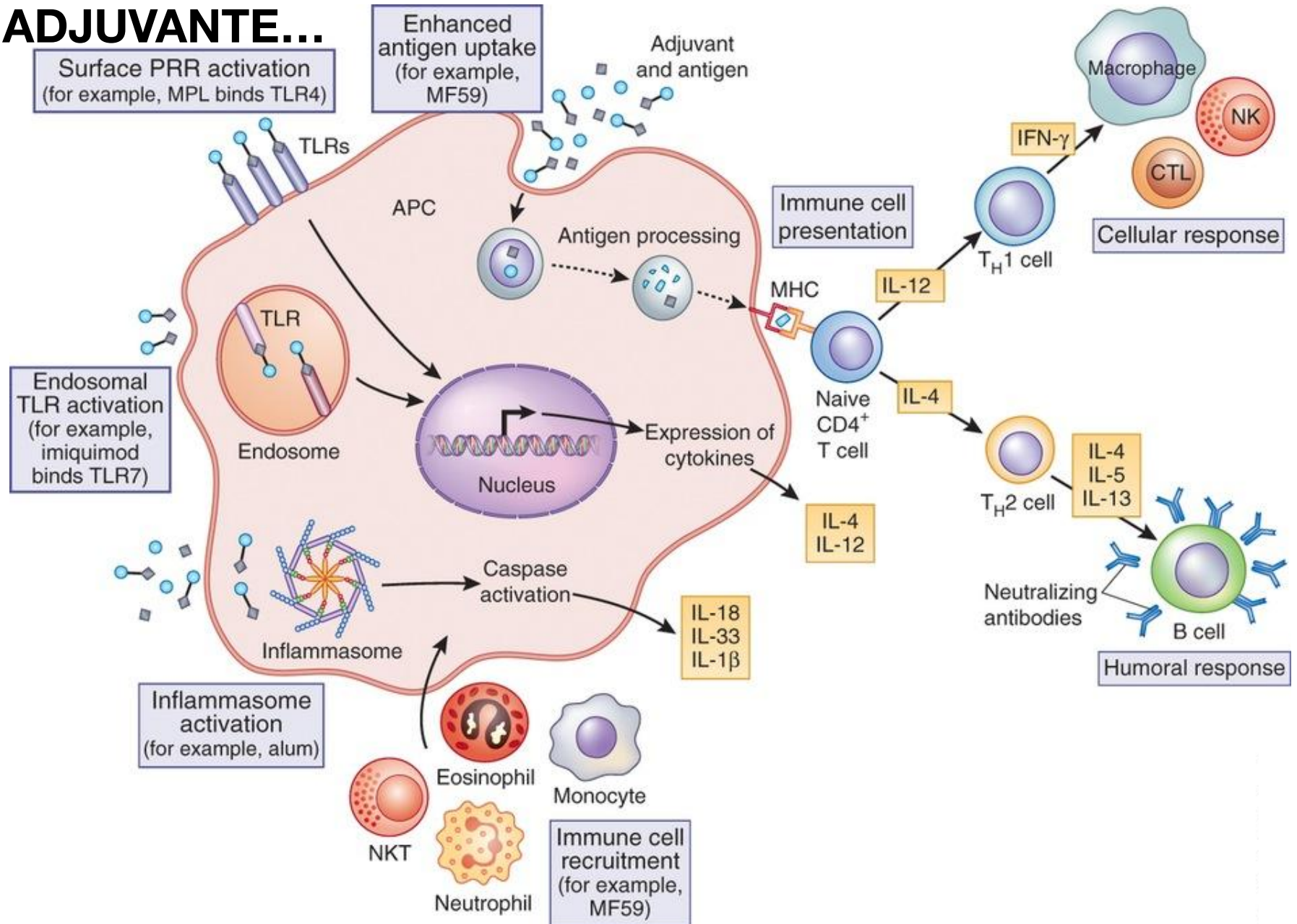


TABELA 24.3 Alguns Adjuvantes Comuns

Tipo	Adjuvante	Modo de Ação
Adjuvantes de depósito	Fosfato de alumínio	Depósito de liberação lenta do antígeno?
	Hidróxido de alumínio	Depósito de liberação lenta do antígeno?
	Alúmen	Ativação de DAMPs
	Adjuvante incompleto de Freund	Depósito de liberação lenta do antígeno
Adjuvantes microbianos	Corinebactérias anaeróbicas	Estimulador de macrófagos
	BCG	Estimulador de macrófagos
	Muramil dipeptídeo	Estimulador de macrófagos
	<i>Bordetella pertussis</i>	Estimulador de linfócitos
	Lipopolissacarídeo	Estimulador de macrófagos
Estimuladores imunes	Saponina	Estimula o processamento de antígenos
	Lisolecitina	Estimula o processamento de antígenos
	Detergentes plurônicos	Estimula o processamento de antígenos
	Glucanas	Estimulador de macrófagos
	Dextran sulfato	Estimulador de macrófagos
Sistemas de liberação	Lipossomos	Estimula o processamento de antígenos
	ISCOMs	Estimula o processamento de antígenos
	Micropartículas	Estimula o processamento de antígenos
Adjuvantes mistos	Adjuvante completo de Freund	Depósito mais estimulação imune

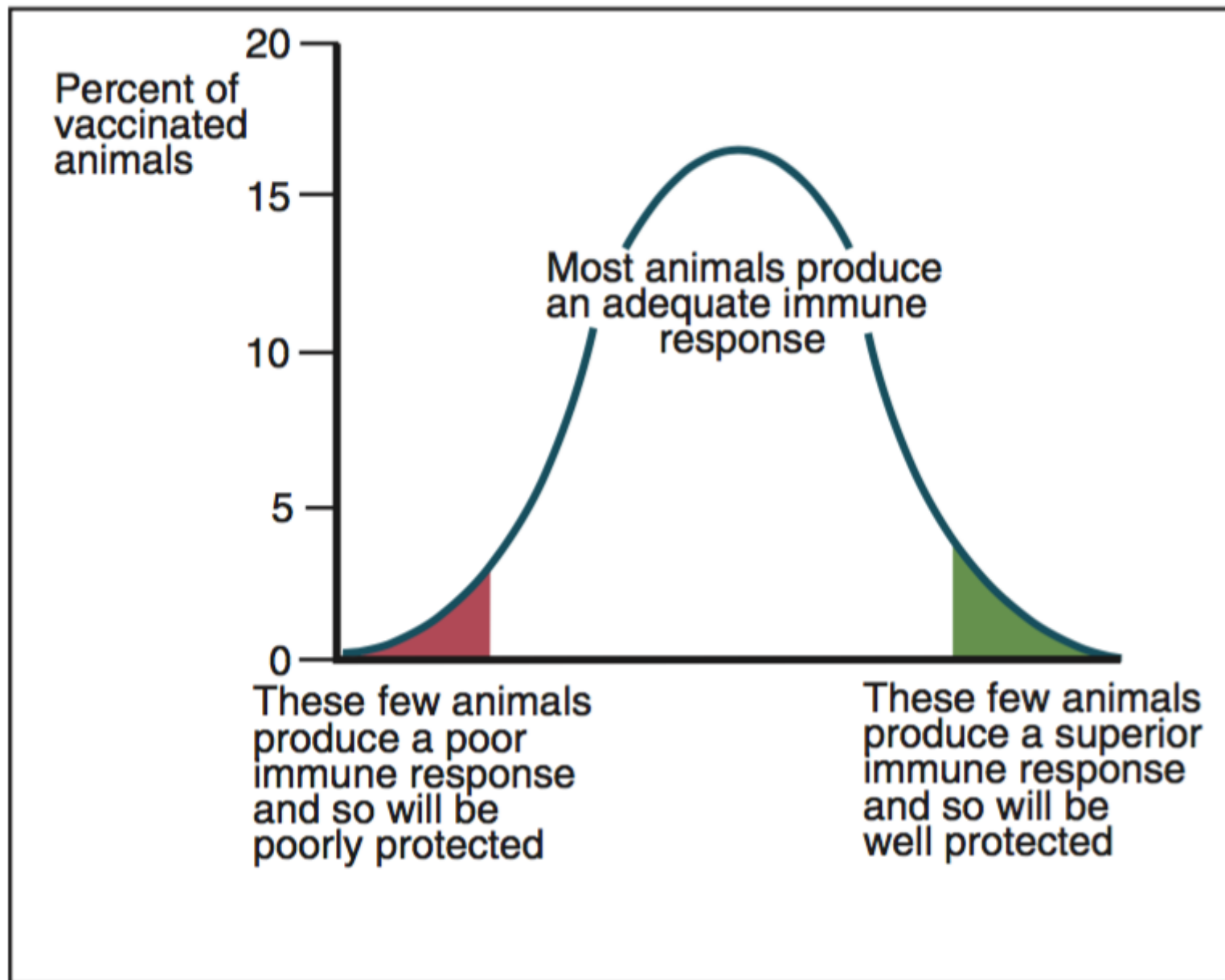
BCG, Bacilo de Calmette-Guérin; *DAMPs*, padrões moleculares associados à lesão; *ISCOMs*, complexos imunoestimulantes.

COM ADJUVANTE...

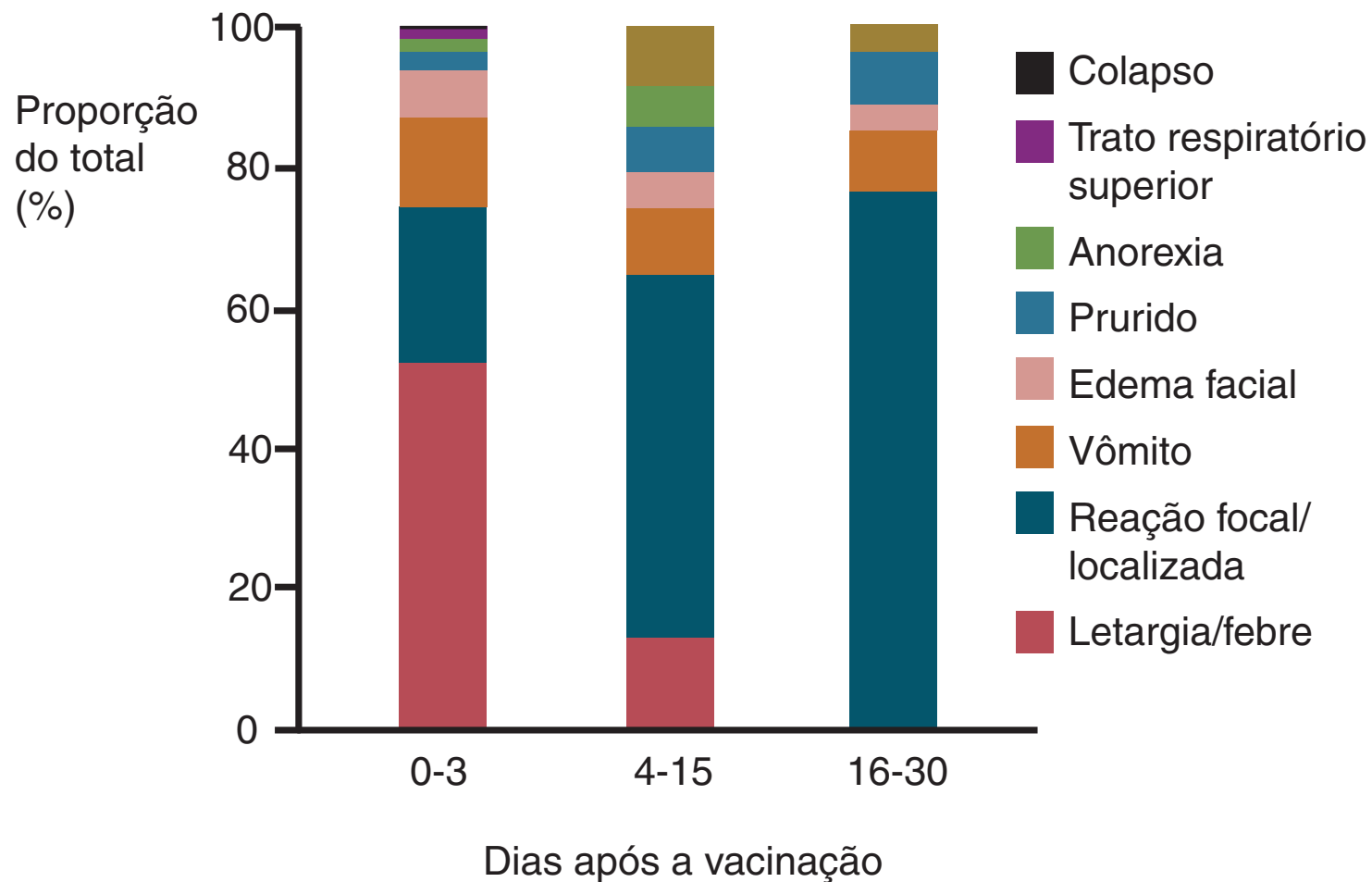


Distribuição normal das respostas imunes protetoras em uma população vacinada.

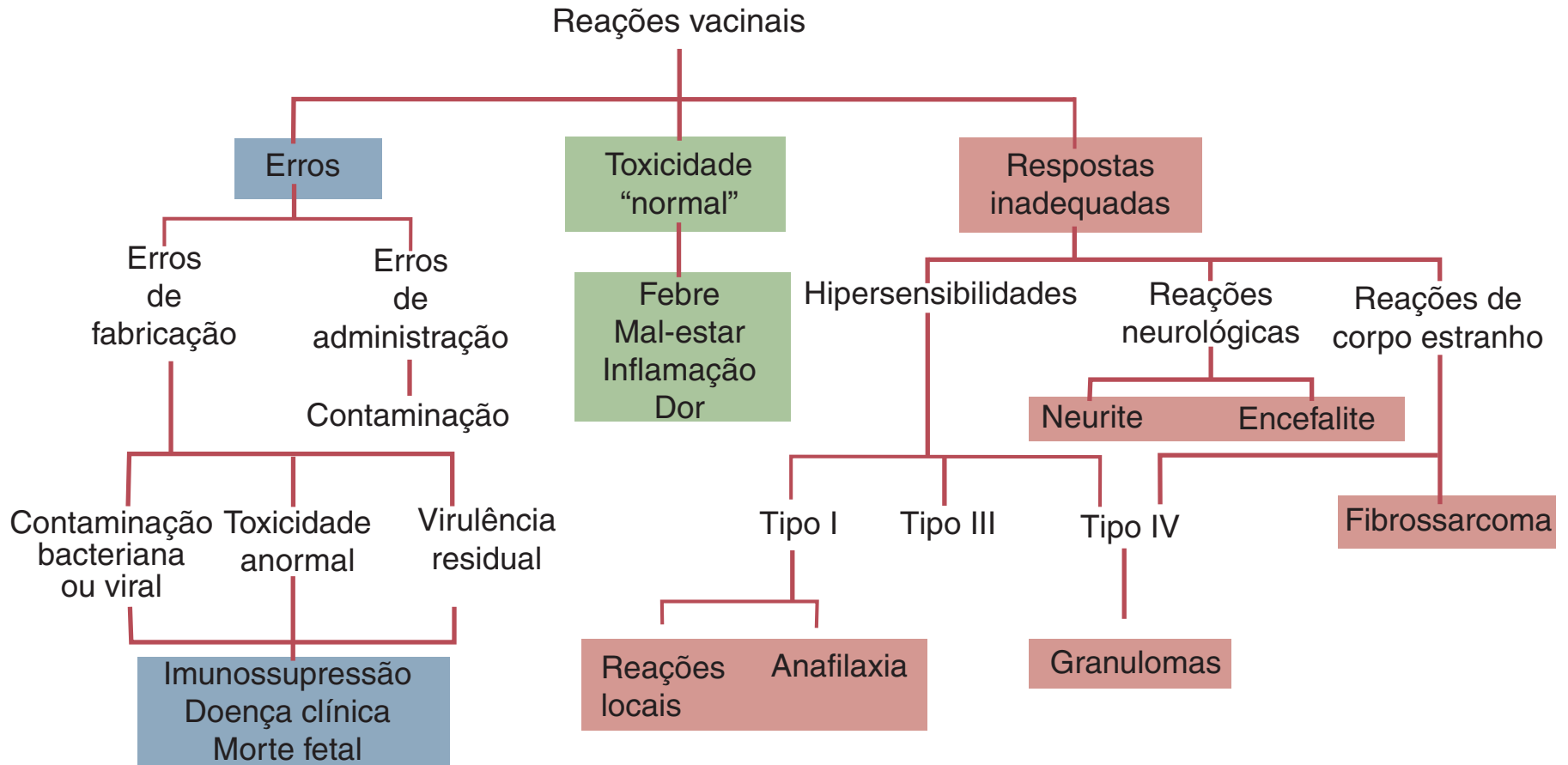
Não se pode esperar que nenhuma vacina proteja 100% de uma população.



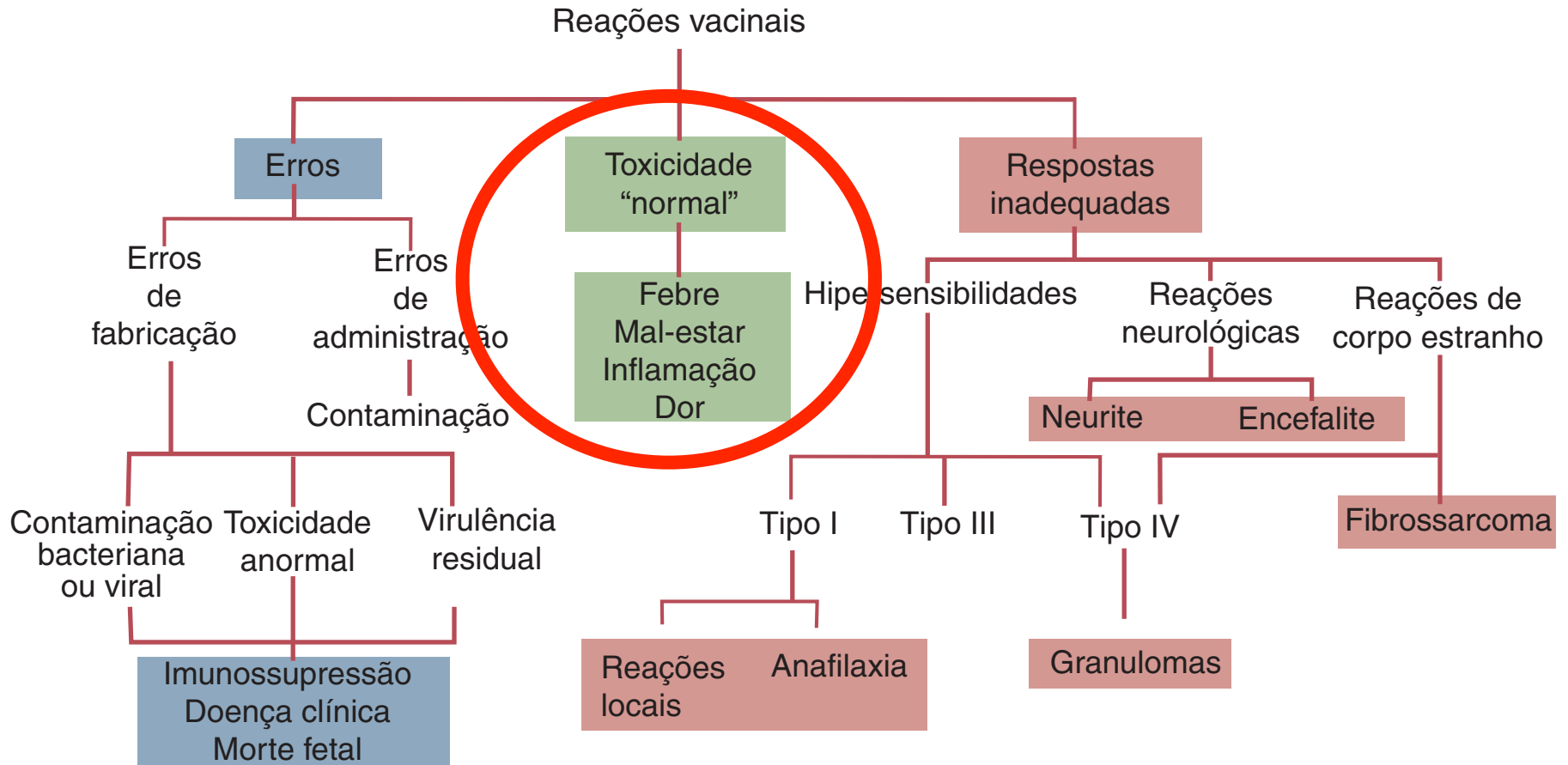
Distribuição dos tipos de eventos adversos associados à vacina



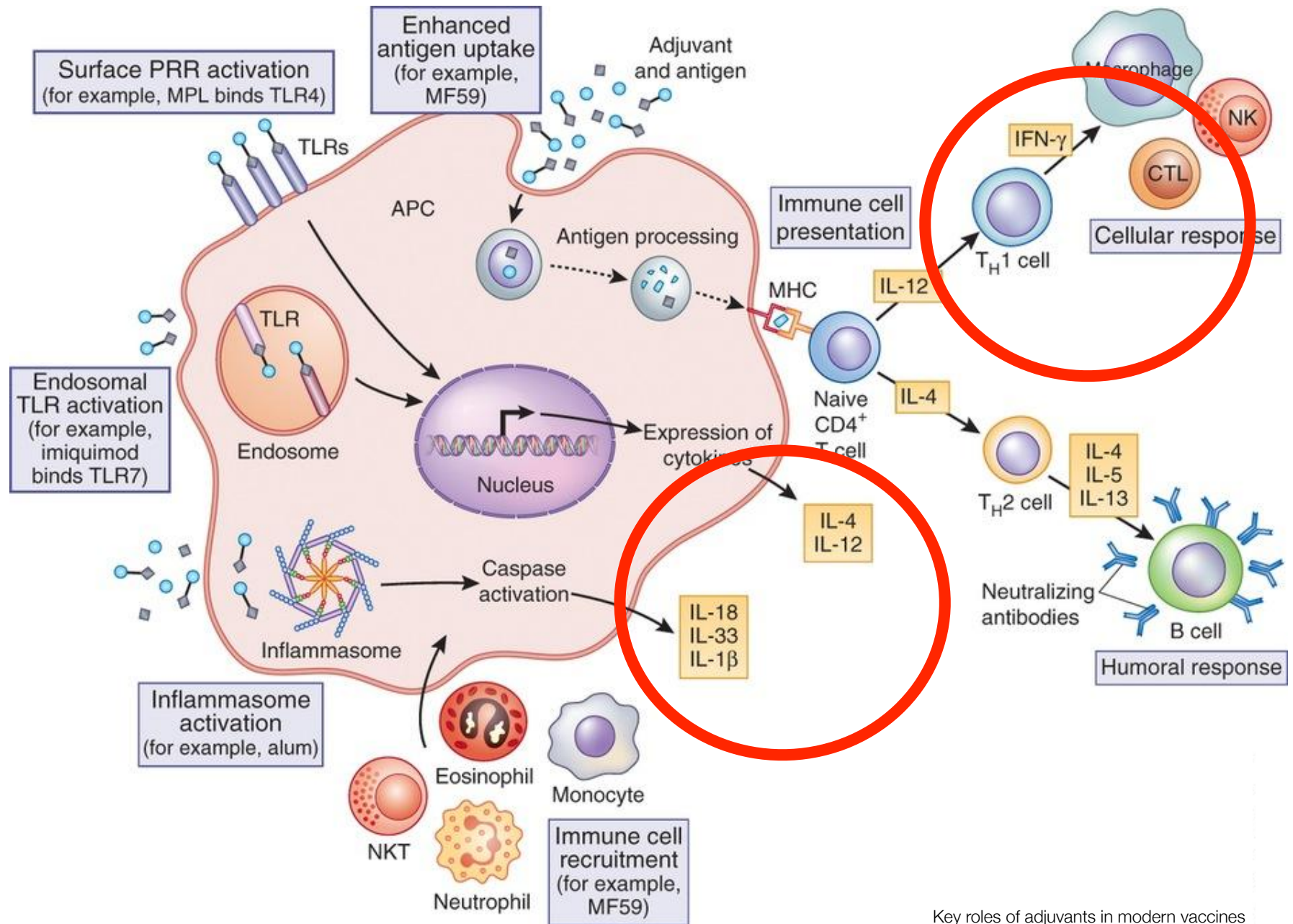
Efeitos colaterais das vacinas



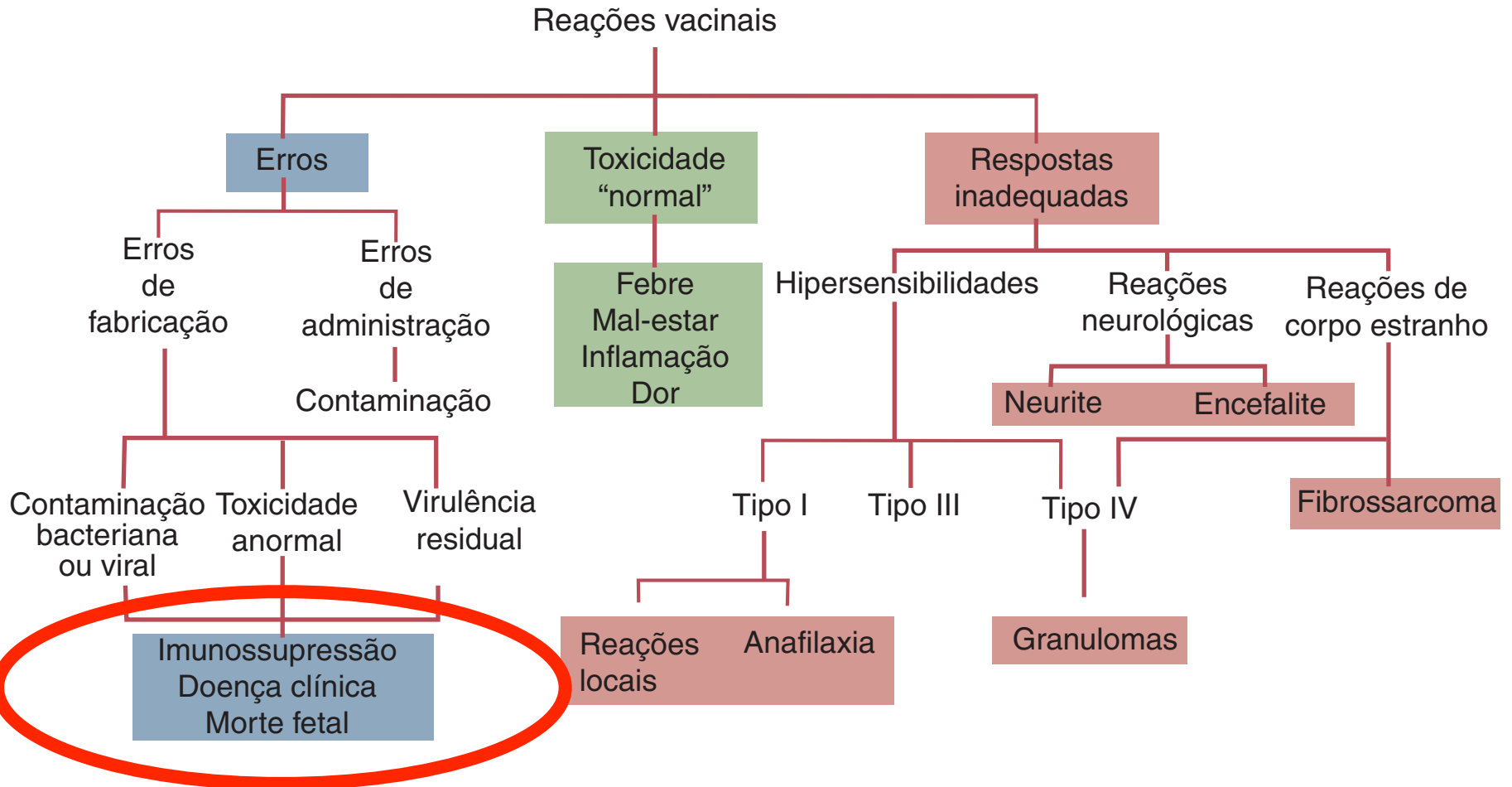
Efeitos colaterais das vacinas



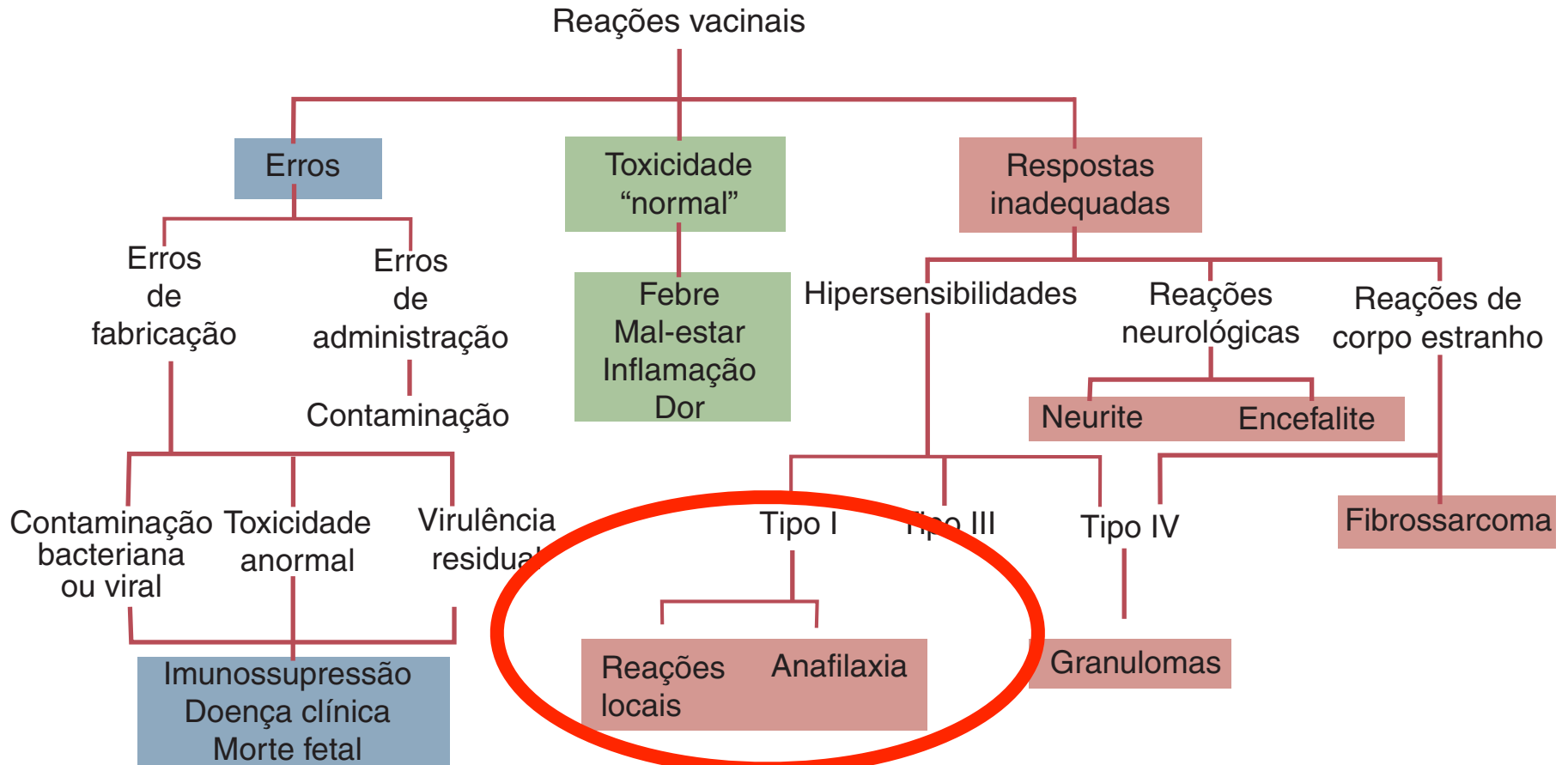
VIVO ou ADJUVANTE



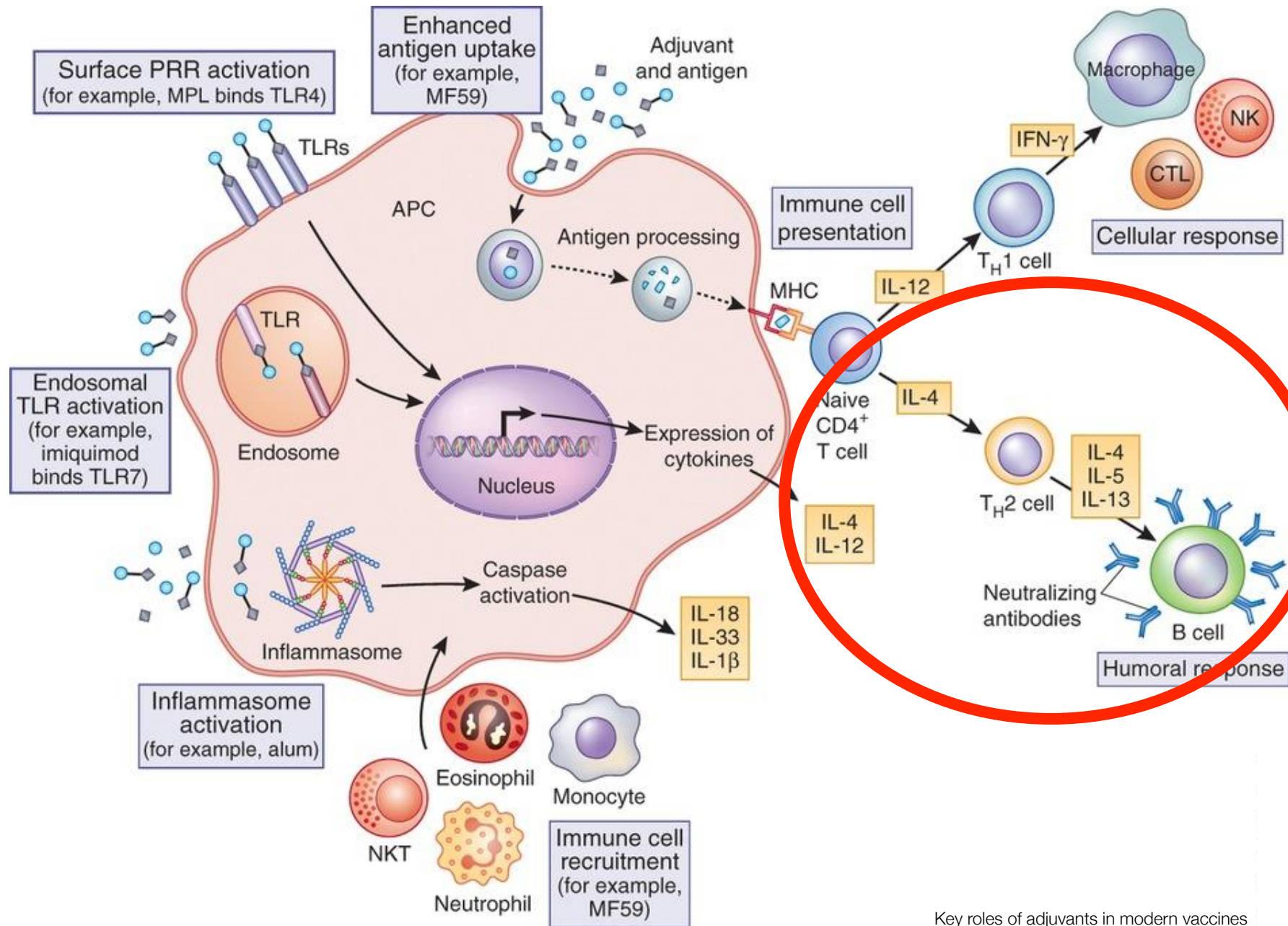
Efeitos colaterais das vacinas



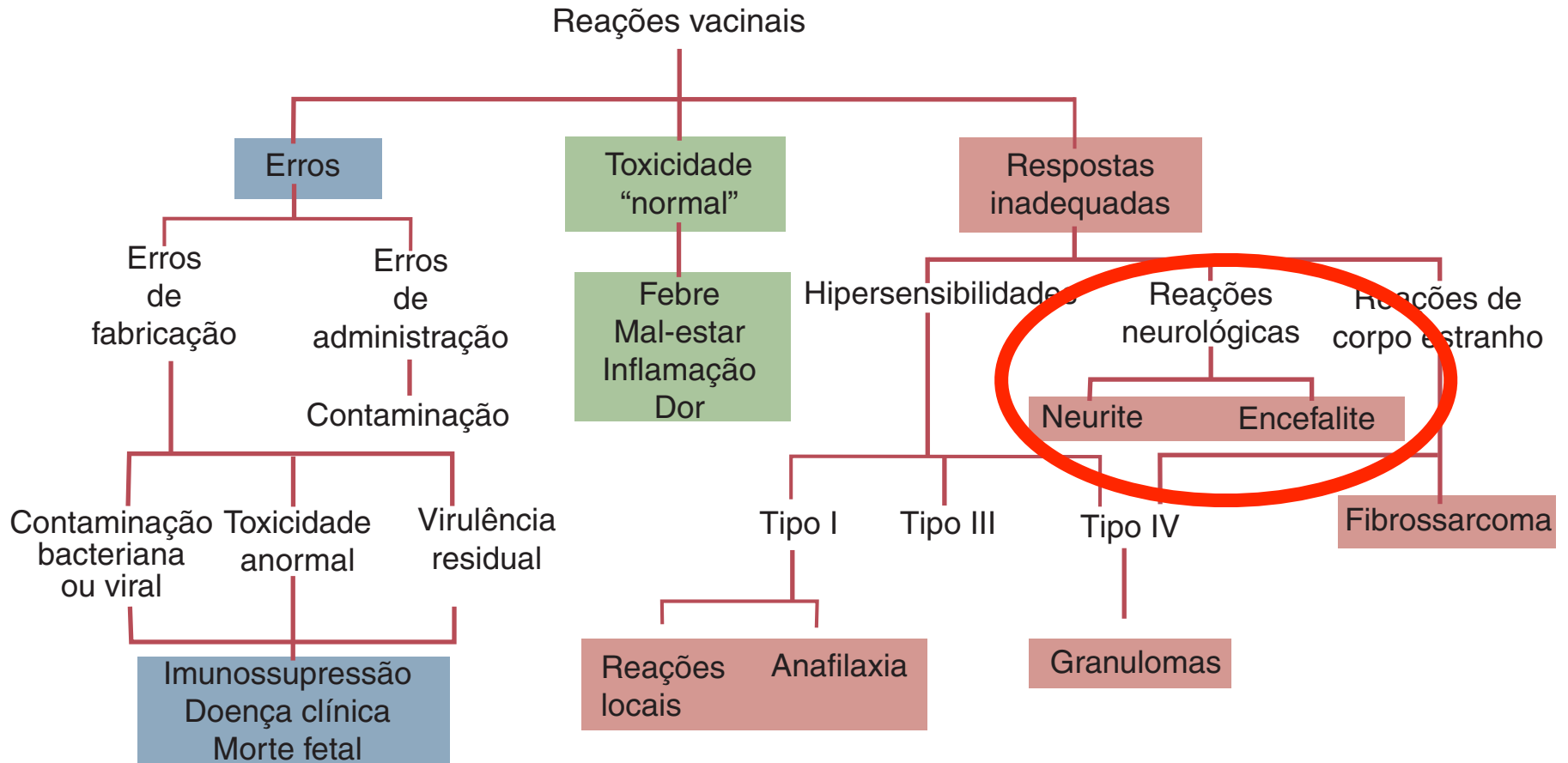
Efeitos colaterais das vacinas

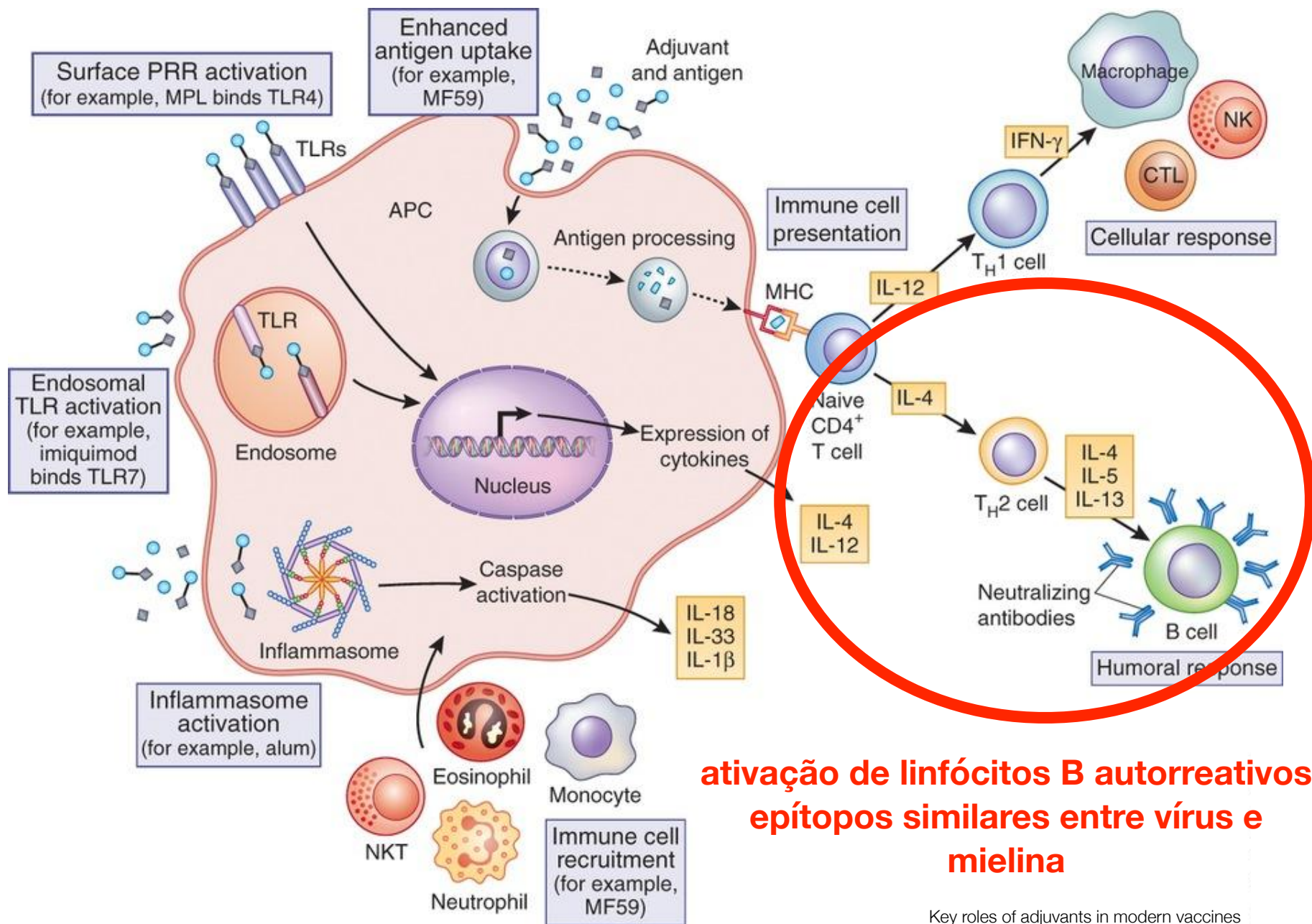


VIVO ou ADJUVANTE

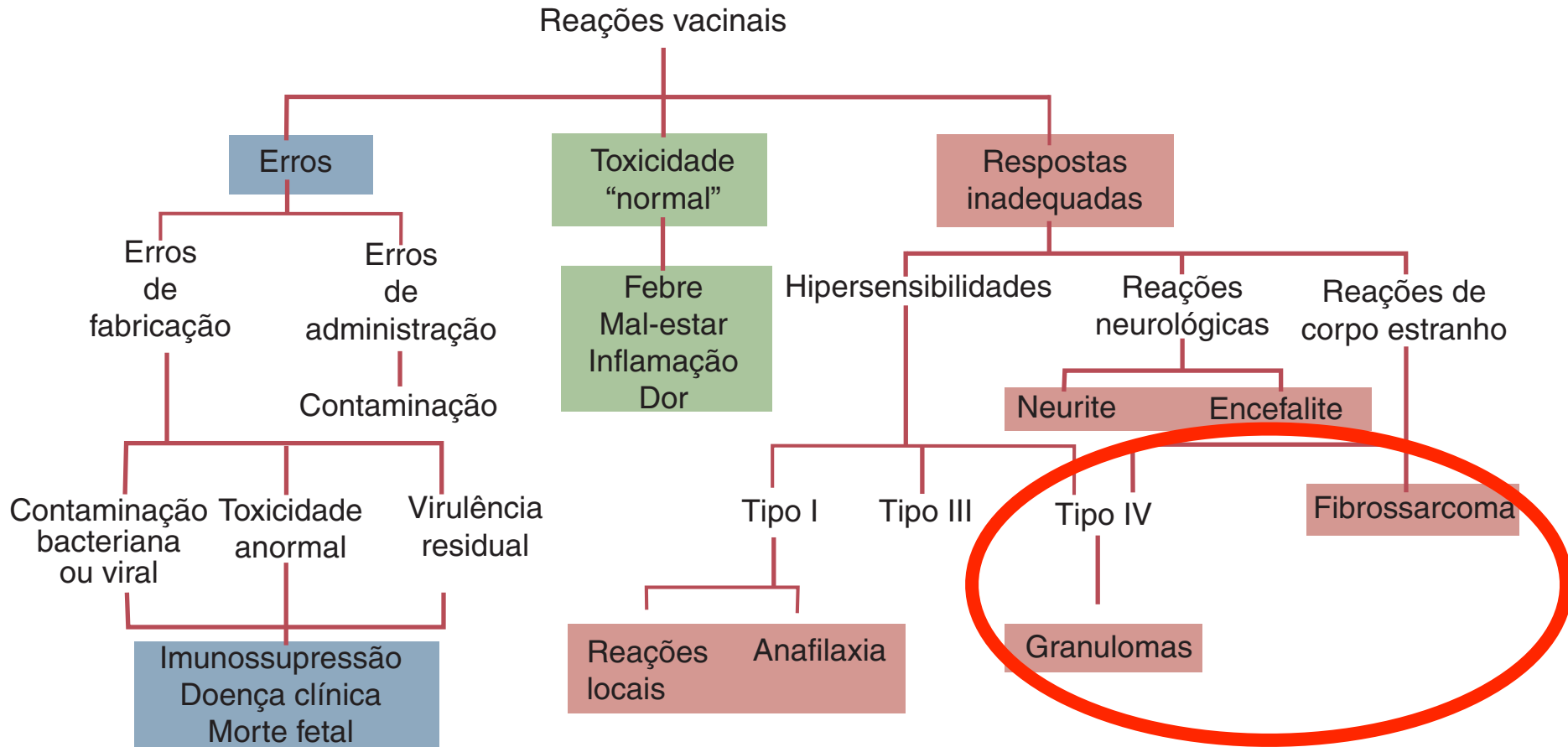


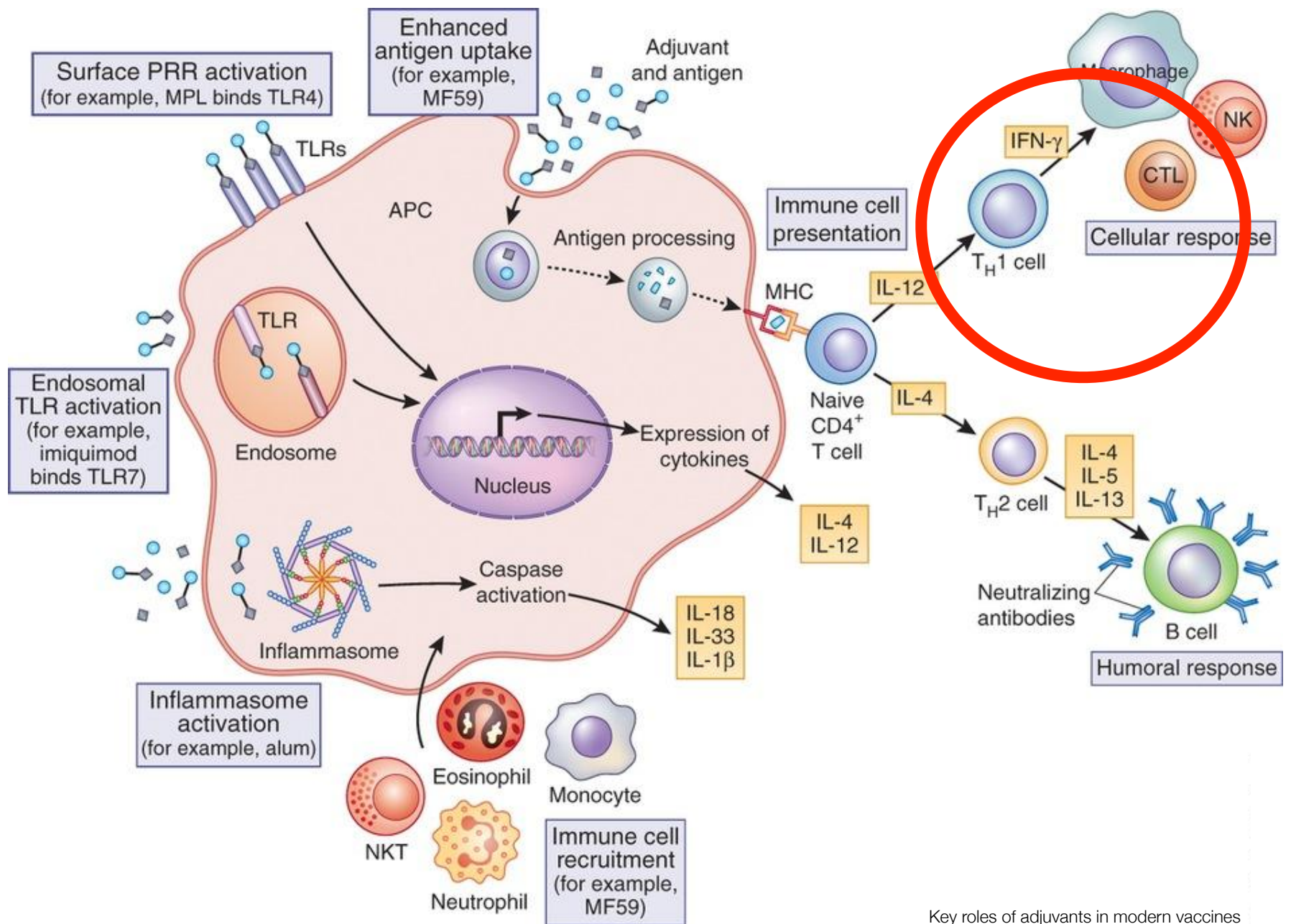
Efeitos colaterais das vacinas



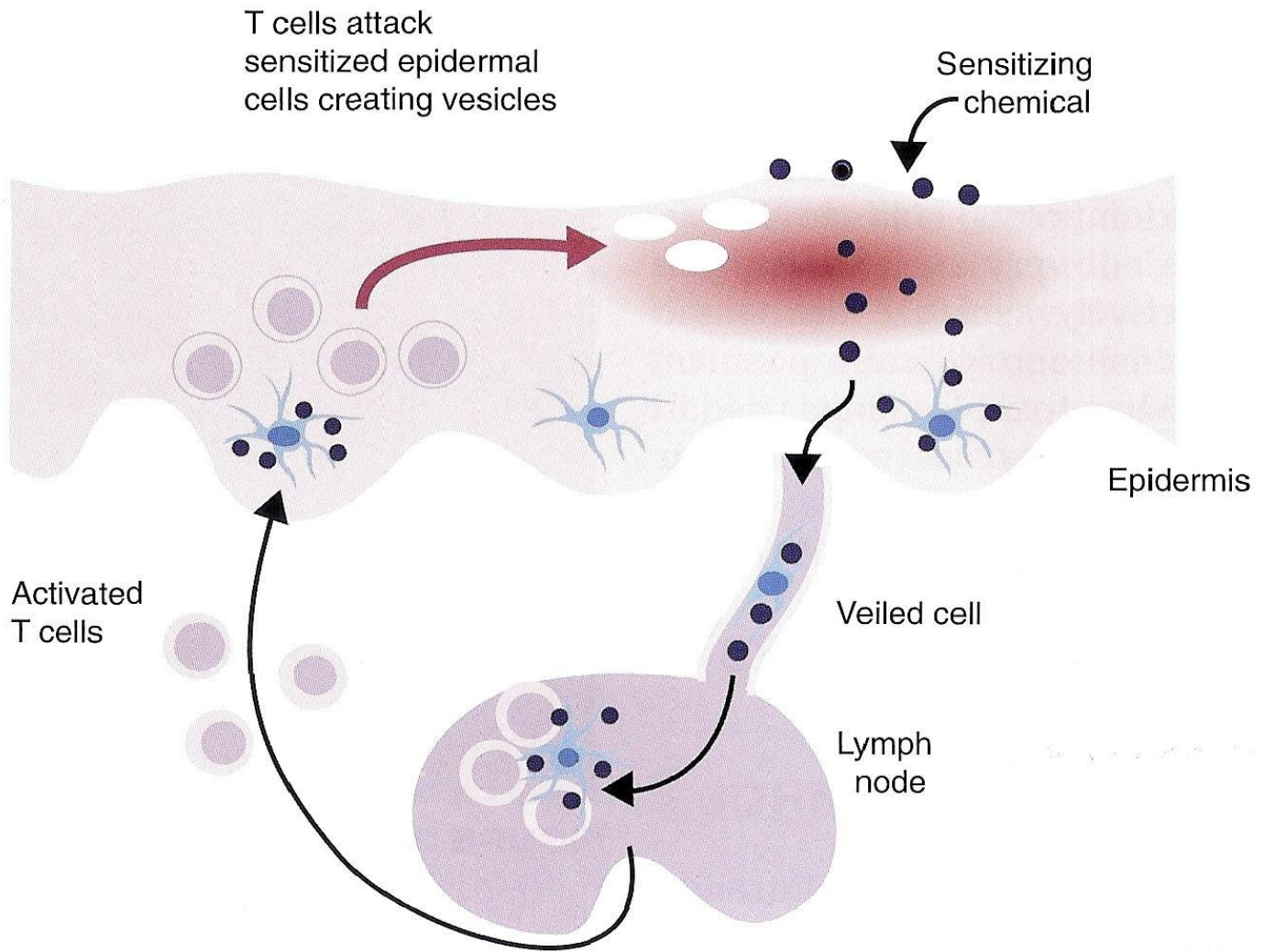


Efeitos colaterais das vacinas





Hipersensibilidade Tipo IV - Tardia

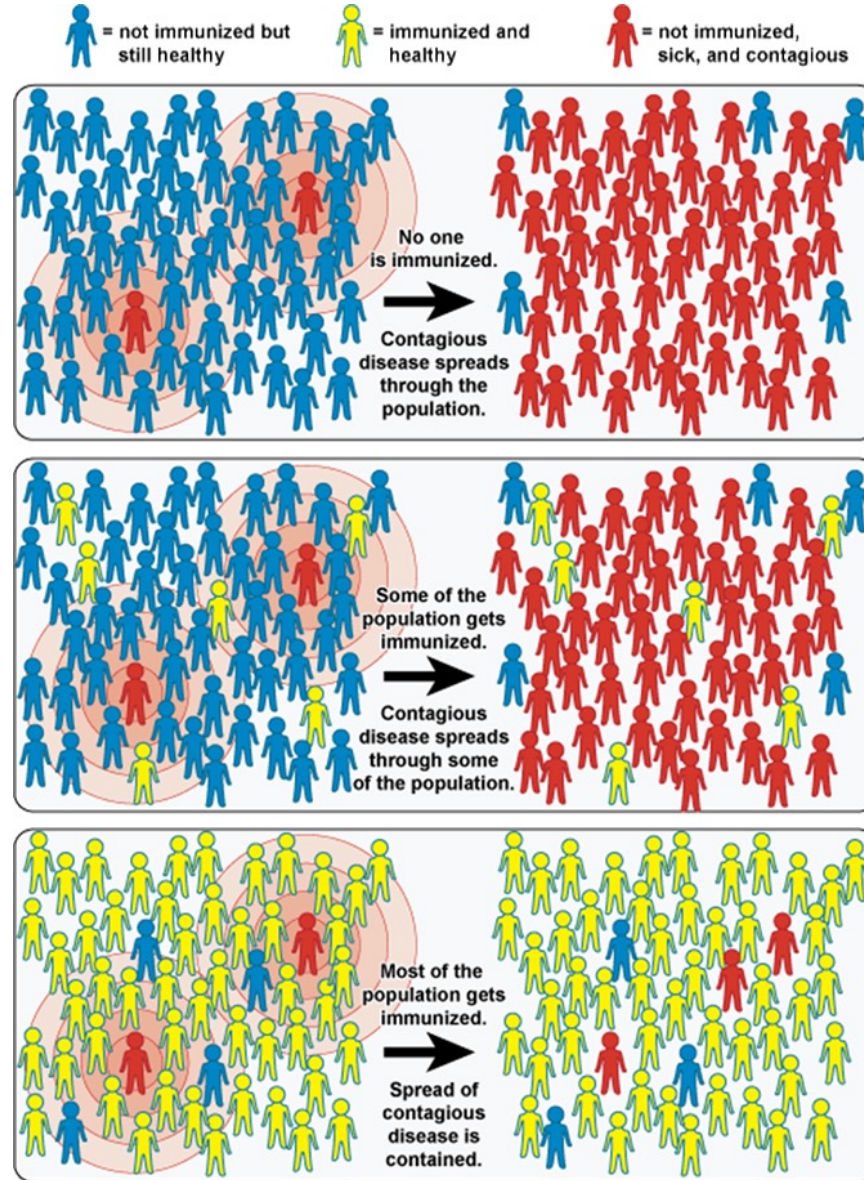


- formação de granuloma
- dermatite alérgica de contato

TABELA 24.1 Os Méritos Relativos das Vacinas Vivas e Inativadas

Vacinas Vivas	Vacinas Inativadas
O número de doses pode ser menor	Estabilidade ao armazenamento
Não há necessidade de uso de adjuvantes	Baixa probabilidade de doença por virulência residual
Menor chance da hipersensibilidade	Não há replicação no receptor
Indução de interferon	Baixa probabilidade de contaminação por microrganismos
Custo relativamente baixo	Não há disseminação para outros animais
A dose pode ser menor	Seguro em pacientes imunodeficientes
A administração pode ser feita pela via natural	Armazenamento mais fácil
Estimulação de respostas celulares e humorais	Menor custo de desenvolvimento
Proteção mais prolongada	Não há risco de reversão

Efeito Rebanho



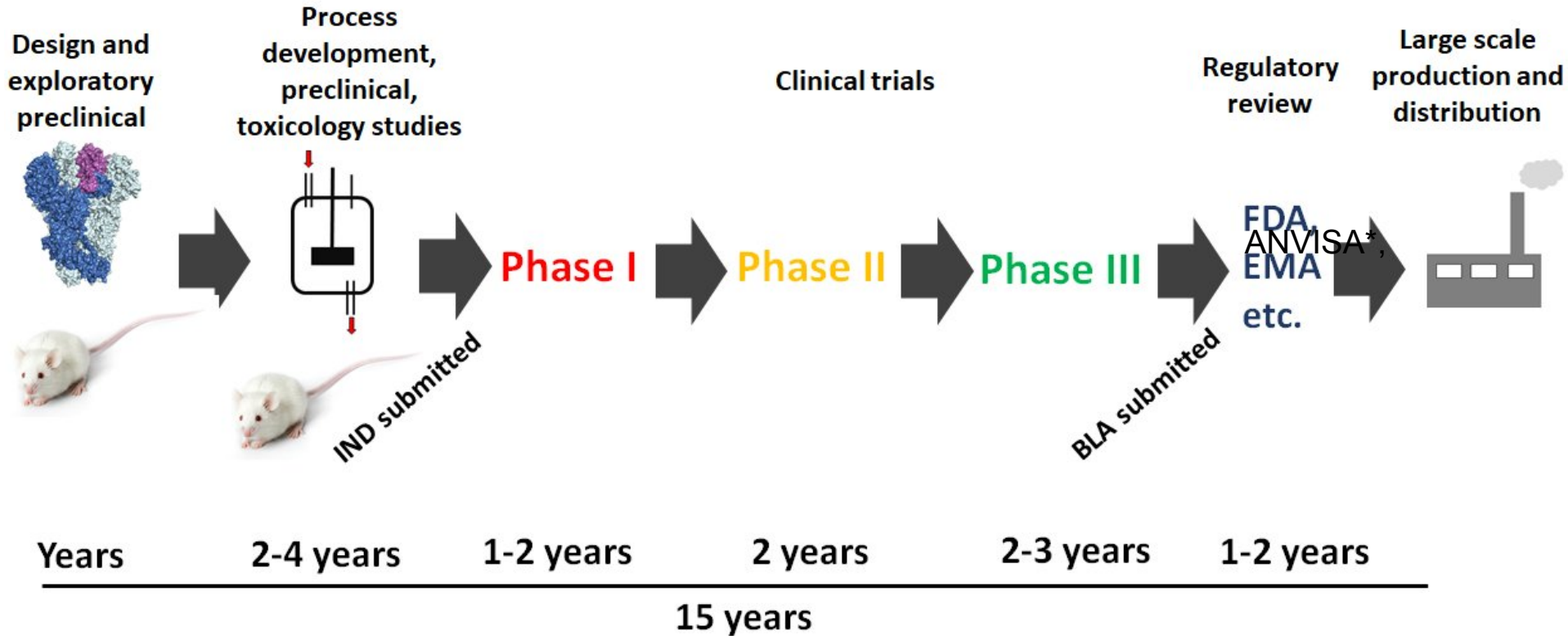
Efeitos colaterais das vacinas - Quão grande é o risco?

<https://youtu.be/zBkVCpbNnkU>

Resumo VACINAS

<https://youtu.be/4SKmAlQtAj8>

Traditional development



* A ANVISA licencia vacinas para uso humano. Vacinas para uso animal são licenciadas pelo MAPA (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento).

THE COST AND TIME OF VACCINE R&D AND MANUFACTURING

15/20

VACCINE RESEARCH AND DEVELOPMENT TIMES 15 - 20 YEARS

+6.4

+ 6.4 EXTRA YEARS ON AVERAGE FOR POPULATION ACCESS AFTER MARKETING AUTHORISATION



CLINICAL TESTING UP TO 15 TO 20 TIMES AS MANY SUBJECTS AS FOR OTHER PHARMACEUTICAL DRUGS



UP TO US \$ 900 MILLION COST PER VACCINE PRODUCTION UNIT

6/24

6 TO 24 MONTHS TO MANUFACTURE



70% OF MANUFACTURING TIME CONSISTING OF QUALITY CONTROL

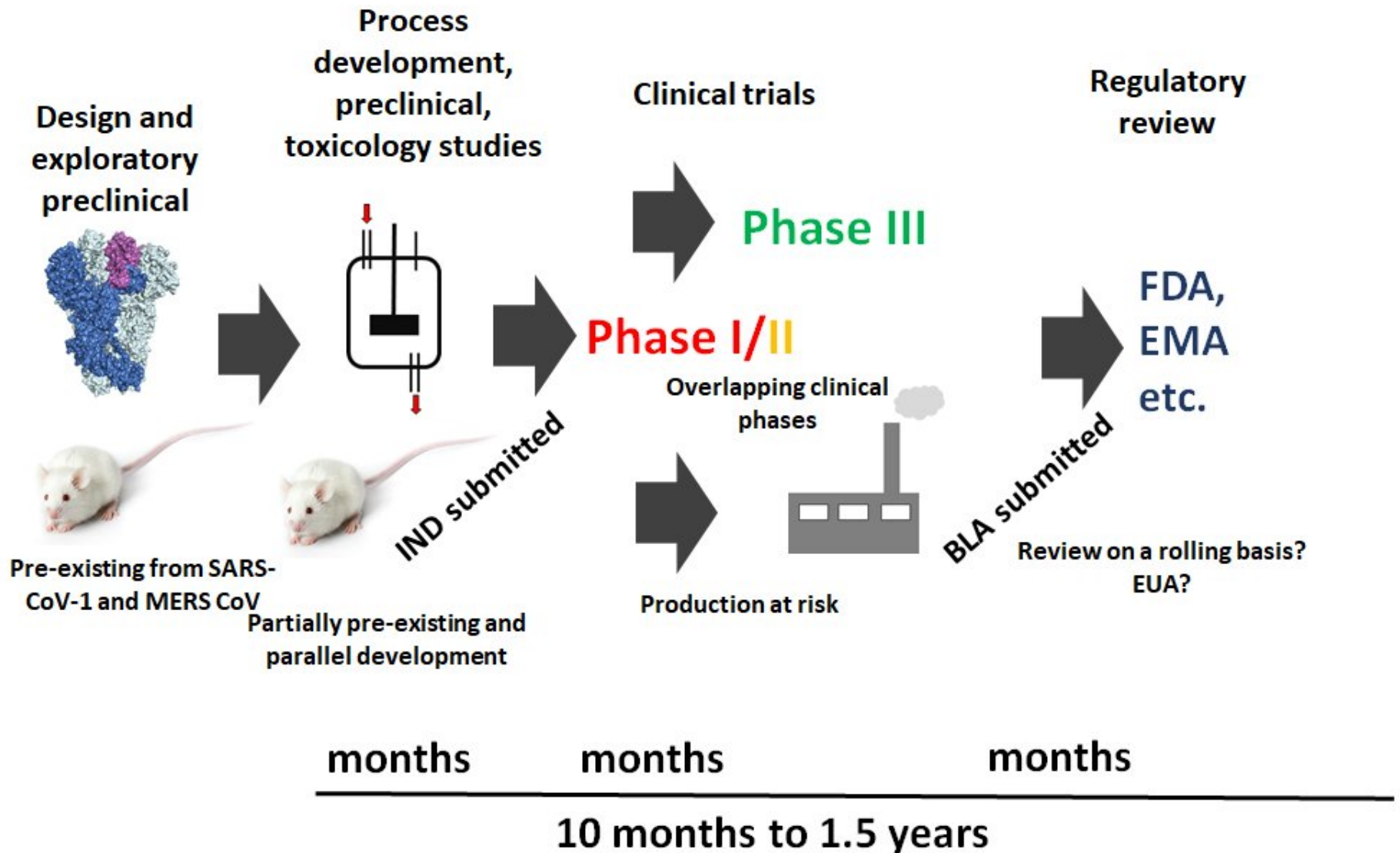
+5

MORE THAN 5 YEARS TIME TO OPEN AND QUALIFY A NEW PRODUCTION FACILITY



UP TO US \$ 900 MILLION COST PER VACCINE PRODUCTION UNIT

COVID-19 vaccine development



—> Vacina contra SARS-CoV2 da Zoetis para uso em animais silvestres em zoológicos e santuários

“Para destruir qualquer nação não é necessário usar bombas atômicas ou mísseis de longo alcance. Basta apenas reduzir a qualidade da educação e permitir que os estudantes ‘colem’ nos exames.”

Pacientes morrem nas mãos de tais médicos.
Edifícios desabam nas mãos de tais engenheiros.
Dinheiro perde-se nas mãos de tais economistas e contabilistas.
A humanidade morre nas mãos de tais eruditos religiosos.
A justiça se perde nas mãos de tais juízes.

O colapso da educação é o colapso da nação.