

Vacinas

A vacinação é o processo de estimulação da resposta imune adaptativa protetora contra microrganismos pela exposição a formas não patogênicas ou componentes dos microrganismos. O desenvolvimento de vacinas contra infecções tem sido um dos grandes sucessos da imunologia. A única doença humana intencionalmente erradicada da terra é a varíola, e isso foi conseguido por um programa de vacinação em todo o mundo. É provável que a poliomielite seja a segunda doença e muitas outras doenças têm sido em grande parte controladas pela vacinação.

Vários tipos de vacinas estão em uso e sendo desenvolvidos.

- Algumas das vacinas mais eficazes são compostas de microrganismos atenuados, que são tratados para suprimir a sua infectividade e patogenicidade enquanto retêm a sua antigenicidade. A imunização por estes microrganismos atenuados estimula a produção de anticorpos neutralizantes contra antígenos microbianos que protegem indivíduos vacinados contra infecções posteriores. Para algumas infecções, como a poliomielite, as vacinas são administradas por via oral para estimular as respostas de IgA da mucosa, que protegem os indivíduos a partir da infecção natural, que ocorre pela via oral.
- As vacinas compostas por proteínas microbianas e polissacarídeos, chamadas vacinas de subunidades, funcionam da mesma maneira. Alguns antígenos polissacarídeos microbianos (que não podem estimular a ajuda das células T) são quimicamente acoplados a proteínas, de modo que as células T auxiliares são ativadas e os anticorpos de alta afinidade são produzidos contra os polissacarídeos. Estas são chamadas de vacinas conjugadas, e são excelentes exemplos da aplicação prática do nosso conhecimento das interações entre células T auxiliares e células B. A imunização com toxinas microbianas inativadas e com proteínas microbianas sintetizadas no laboratório estimula os anticorpos que se ligam e neutralizam as toxinas nativas e os microrganismos, respectivamente.

Tipo de vacina	Exemplos	Formas de proteção
Bactéria viva atenuada ou morta	BCG, cólera	Resposta de anticorpos
Vírus vivos atenuados	Poliomielite, raiva	Resposta de anticorpos; resposta imune mediada por células
Vacinas de subunidades (antígenos)	Toxoide tetânico, toxoide da difteria	Resposta de anticorpos
Vacinas conjugadas	Infecção por <i>Haemophilus influenzae</i>	Resposta dos anticorpos a antígenos polissacarídicos dependente da célula T auxiliar
Vacinas sintéticas	Vírus da hepatite (proteínas recombinantes)	Resposta de anticorpos
Vetores virais	Ensaio clínico de antígenos de HIV em vetores de varíola dos canários	Respostas imunes celulares e humorais
Vacinas de DNA	Ensaio clínico em andamento para várias infecções	Respostas imunes celulares e humorais

FIGURA 8-15 Estratégias de vacinação.
Resumo dos diferentes tipos de vacinas em uso ou em teste, assim como a natureza das respostas imunes induzidas por essas vacinas. BCG, bacilo de Calmette-Guérin; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

Um dos desafios contínuos na vacinação é o desenvolvimento de vacinas que estimulam a imunidade mediada por células contra microrganismos intracelulares. Os antígenos injetados ou administrados oralmente são antígenos extracelulares, e induzem principalmente as respostas de anticorpos. Muitas abordagens recentes estão sendo julgadas para estimular a imunidade celular através da vacinação. Uma dessas abordagens é a incorporação de antígenos microbianos em vetores virais, que irá infectar as células hospedeiras e produzir os antígenos no interior das células. Outra técnica utilizada é a imunização de indivíduos com DNA que codifica um antígeno microbiano em um plasmídeo bacteriano. O plasmídeo é ingerido por APC do hospedeiro, e o antígeno é produzido dentro das células. Outra abordagem utilizada é ligar antígenos proteicos a anticorpos monoclonais que direcionam os antígenos para as células dendríticas que são particularmente eficientes na apresentação cruzada e podem, assim, induzir a ativação do CTL. Muitas destas estratégias têm sido testadas com sucesso em modelos animais, mas poucas mostraram eficácia clínica até o momento.

Estratégias para o Desenvolvimento de Vacinas

O sucesso da vacinação na erradicação da doença infecciosa depende de várias propriedades dos microrganismos. As vacinas são mais efetivas quando o agente infeccioso não estabelece latência, não sofre variação antigênica e não interfere na resposta imune do hospedeiro. É difícil vacinar efetivamente contra microrganismos como o HIV, que estabelece infecção latente e é altamente variável. As vacinas também são mais efetivas contra infecções que são limitadas aos hospedeiros humanos e não têm reservatórios animais. A maioria das vacinas atualmente em uso atua induzindo imunidade humoral. Os anticorpos são o único mecanismo imune que previne infecções, neutralizando e removendo microrganismos antes que estes conquistem sua base de apoio no hospedeiro. As melhores vacinas são aquelas que estimulam o desenvolvimento de plasmócitos de vida longa produtores de anticorpos de alta afinidade, bem como células B de memória. Esses aspectos das respostas imunes humorais são melhor induzidos pela reação de centro germinativo, que requer ajuda fornecida pelas células T auxiliares CD4 + foliculares antígeno proteico-específicas.

Vacinas Bacterianas e Virais Atenuadas e Inativadas

Algumas das vacinas mais antigas (primeira geração) e mais efetivas são compostas por microrganismos intactos que foram tratados de modo a serem atenuados ou mortos, para assim não mais causarem a doença e, ao mesmo tempo, reterem sua imunogenicidade. A grande vantagem das vacinas microbianas atenuadas é a indução de todas as respostas imunes inatas e adaptativas (tanto humorais como celulares) que o microrganismo patogênico induziria, sendo assim a forma ideal de indução de imunidade protetora. Louis Pasteur demonstrou pela primeira vez que bactérias vivas atenuadas conferem imunidade específica.

As vacinas com bactérias atenuadas ou mortas atualmente em uso em geral induzem proteção limitada e são efetivas somente por curtos períodos. As vacinas com vírus vivos atenuados geralmente são mais efetivas, e três bons exemplos são as vacinas contra poliomielite, sarampo e febre amarela. A primeira abordagem para produção desses vírus atenuados foi a passagem repetida em culturas celulares. Mais recentemente, mutantes termosensíveis e com deleção de genes foram gerados para alcançar a mesma meta. As vacinas virais muitas vezes induzem imunidade específica duradoura, por isso a imunização de crianças é suficiente para conferir proteção por toda a vida. O aspecto mais preocupante das vacinas virais ou bacterianas atenuadas é a segurança. A vacina oral viva e atenuada contra a poliomielite quase erradicou a doença, mas em casos raros o próprio vírus contido na vacina é reativado e causa poliomielite paralítica.

De fato, o êxito da vacinação mundial está criando o problema da doença induzida por vacina que, apesar de rara, poderia se tornar mais frequente do que a doença naturalmente adquirida. Esse problema em potencial pode ter de ser abortado por meio da reversão para a vacina com o vírus morto, a fim de completar o programa de erradicação. Uma vacina inativada amplamente usada de considerável importância em saúde pública é a vacina contra influenza. Vírus influenza cultivados em ovos de galinha são usados em dois tipos de vacinas. A vacina mais comum é uma vacina inativada (morta) trivalente usada na vacinação contra gripe administrada por via intramuscular. Três das cepas de influenza encontradas com mais frequência são selecionadas a cada ano e incorporadas nessa vacina. Um segundo tipo de vacina contra influenza envolve as mesmas três cepas, porém a vacina é feita com vírus vivos atenuados e usada como spray nasal.

Vacinas de Antígenos Purificados (Subunidades)

As vacinas de segunda geração foram produzidas para eliminar as preocupações relacionadas com segurança associadas aos microrganismos atenuados. Essas vacinas contendo subunidades são compostas por antígenos purificados de microrganismos ou toxinas inativadas, e geralmente são administradas com um adjuvante. Um uso efetivo dos antígenos purificados como vacinas é na prevenção de doenças causadas por toxinas bacterianas. As toxinas podem ser tornadas inofensivas sem perder a imunogenicidade, e esses toxoides induzem fortes respostas de anticorpo.

A difteria e o tétano são duas infecções cujas consequências prejudiciais à vida foram amplamente controladas graças à imunização de crianças com preparações contendo toxoide. As vacinas compostas por antígenos polissacarídicos bacterianos são usadas contra pneumococos e Haemophilus influenzae. Como os polissacarídeos são antígenos T-independentes, tendem a deflagrar respostas de anticorpo de baixa afinidade e são fracamente imunogênicas em bebês

(que não montam respostas fortes de anticorpo célula T-independentes). Podem ser geradas respostas de anticorpo de alta afinidade contra antígenos polissacarídicos até mesmo em bebês, **por meio do acoplamento de polissacarídeos a proteínas para formar vacinas conjugadas.** Essas vacinas elicitam células T auxiliares para estimular reações de centro germinativo, as quais não ocorreriam com vacinas de polissacarídeos simples.

Essas vacinas atuam como conjugados hapteno-carreador e são uma aplicação prática do princípio de cooperação celular T-B. As vacinas em uso contra H. influenzae, pneumococos e meningococos são vacinas conjugadas. As vacinas de proteínas purificadas estimulam respostas de células T auxiliares e de anticorpos, mas não geram CTLs potentes. A razão para o fraco desenvolvimento de CTLs está no fato de as proteínas (e peptídeos) exógenas serem inefetivas na entrada da via de apresentação antigênica do MHC de classe I. Como resultado, as vacinas de proteína são reconhecidas de modo ineficiente pelas células T CD8 + restritas ao MHC de classe I.

Vacinas de Antígenos Sintéticos

Uma meta da pesquisa em vacinas tem sido identificar os antígenos ou epítomos microbianos mais imunogênicos, para sintetizá-los em laboratório e usar os antígenos sintéticos como vacinas. **É possível deduzir as sequências proteicas dos antígenos microbianos a partir dos dados da sequência nucleotídica, e preparar grandes quantidades de proteínas através da tecnologia do DNA recombinante.** Vacinas feitas com antígenos derivados de DNA-recombinante atualmente são usadas para o vírus da hepatite B e papilomavírus humanos (HPV, do inglês, human papilloma virus). No caso da vacina contra HPV mais amplamente usada, desenvolvida para prevenir cânceres causados pelo vírus, proteínas virais recombinantes de quatro cepas (HPV 6, 11, 16 e 18) são produzidas em leveduras e combinadas com um adjuvante. HPV 6 e 11 são causadores comuns de verrugas, e o HPV 16 e o 18 são as cepas de HPV mais frequentemente associadas ao câncer cervical.

Vacinas Virais Vivas Envolvendo Vírus Recombinantes

Outra abordagem para o desenvolvimento de vacinas consiste em introduzir genes codificadores de antígenos microbianos em um vírus não citopático e infectar indivíduos com este vírus. **Assim, este vírus serve de fonte de antígeno em um indivíduo inoculado.** A grande vantagem dos vetores virais é que estes, assim como outros vírus vivos, **induzem o complemento integral de respostas imunes, incluindo respostas fortes de CTL.** Essa técnica tem sido usada mais comumente com vetores de vírus da vacínia e, mais recentemente, com vetores virais da varíola dos canários, que não são patogênicos em seres humanos.

A inoculação desses vírus recombinantes em muitas espécies de animais induz imunidade humoral e celular contra o antígeno produzido pelo gene estranho (e, claro, contra o vírus da vacínia também). Um potencial problema com os vírus recombinantes é que os **vírus podem infectar células hospedeiras e, mesmo que não sejam patogênicos, podem produzir antígenos que estimulam respostas de CTL que matam as células hospedeiras infectadas.** Essas e outras preocupações com a segurança têm limitado uso amplamente disseminado dos vetores virais para aplicação de vacinas.

Vacinas de DNA

Um método de vacinação interessante foi desenvolvido com base em uma observação inesperada. **A inoculação de um plasmídeo contendo DNA complementar** (cDNA) codificador de um antígeno proteico **leva a respostas imunes humorais e celulares contra esse antígeno.** É provável que APCs, como as células dendríticas, sejam transfectadas pelo plasmídeo e o cDNA seja então transcrito e traduzido em proteína imunogênica indutora de respostas específicas. Os plasmídeos bacterianos são ricos em nucleotídeos CpG não metilados e são reconhecidos por um TLR9 presente em células dendríticas e outras células, deflagrando assim uma resposta imune inata que intensifica a imunidade adaptativa.

Portanto, as vacinas contendo plasmídeo de DNA poderiam ser efetivas mesmo que fossem administradas sem adjuvantes. A capacidade de armazenar DNA sem refrigeração para uso em campo também torna essa tecnologia promissora. No entanto, as vacinas de DNA não foram tão efetivas quanto o esperado nos estudos clínicos, principalmente porque **a primeira geração dessas vacinas não produziu quantidades adequadas de imunógeno.** Atualmente, estão sendo conduzidos estudos usando vetores mais modernos para vacinação com DNA.

Adjuvantes e Imunomoduladores

A iniciação de respostas imunes dependentes de célula T contra antígenos proteicos requer que os antígenos sejam administrados com adjuvantes. A maioria dos adjuvantes deflagra respostas imunes inatas, com expressão aumentada de coestimuladores e produção de citocinas, como a IL-12, que estimulam o crescimento e diferenciação da célula T. Bactérias mortas pelo calor são poderosos adjuvantes usados comumente em animais de experimentação. Entretanto, a intensa inflamação local que esse tipo de adjuvante induz impede seu uso em seres humanos. Esforços significativos estão sendo dedicados ao desenvolvimento de adjuvantes seguros e efetivos para uso em seres humanos.

Apenas dois estão aprovados para pacientes — hidróxido de alumínio em gel (que parece promover principalmente respostas de célula B) e uma formulação lipídica chamada esqualeno, que pode ativar fagócitos. Uma alternativa aos adjuvantes é a administração de substâncias naturais que estimulam respostas de célula T junto com os antígenos. Por exemplo, a IL-12 incorporada em vacinas promove forte imunidade mediada por células. Como mencionado, o DNA plasmidial apresenta atividades adjuvante-símile intrínsecas, e é possível incorporar coestimuladores (p. ex.: moléculas B7) ou citocinas às vacinas de plasmídeo de DNA. Essas ideias interessantes ainda são experimentais.

Imunização Passiva

A imunidade protetora também pode ser conferida por imunização passiva, por exemplo, pela transferência de anticorpos específicos. Na situação clínica, a imunização passiva é mais comumente usada para o tratamento rápido de doenças potencialmente fatais causadas por toxinas, como o tétano, e para proteção contra raiva e hepatite. Anticorpos contra veneno de cobra podem salvar vidas quando administrados após a picada de serpentes venenosas. A imunidade passiva, empregando as abordagens correntes, tem curta duração, porque o hospedeiro não responde à imunização e a proteção dura apenas enquanto os anticorpos injetados persistirem. Além disso, a imunização passiva não induz memória, por isso um indivíduo imunizado não está protegido contra a exposição subsequente à toxina ou ao microrganismo. Entretanto, com base na identificação bem-sucedida de anticorpos monoclonais humanos amplamente neutralizantes contra patógenos, como o HIV e o vírus da gripe, foram desenvolvidas novas tentativas de imunização passiva de longa duração usando um processo chamado imunoprofilaxia com vetor. Nessa abordagem, vetores virais adeno-associados são usados para introduzir genes das cadeias leve e pesada de Ig humana para um anticorpo neutralizante em seres humanos. A meta é fazer com que os indivíduos injetados sintetizem um anticorpo amplamente neutralizante protetor específico por determinado período de tempo. Os estudos clínicos já foram iniciados.

Debate dos artigos

- Vacina contra patógeno - produzir anticorpos
- Vacina contra câncer - você quer ativar linfócito T
- Vacinação/imunização esterilizante: o patógeno não é produzido de jeito nenhum
- Vacina quer impedir a progressão da doença

- Qual a necessidade de identificar o antígeno e conseguir induzir uma resposta secundária com um co-estimulador? (min 29-32)

R: Pode gerar tolerância. Você precisa de co-estimuladores

Se você isola só o antígeno, pega o vírus nu e cru e aplica, o que acontece, se você não tiver uma estimulação secundária, ao invés de ter uma ação de imunogenicidade você acaba ter uma ação de tolerância.

- Como vão agir com adjuvantes?

R: Super estimulando;

Na entrega do antígeno;

- Vacina no músculo estimula a produção de IgG. (como o covid)

- Virus inativado:

Coadjuvantes – imunidade inata, inflamação

Ele é importante em casos de microrganismos inativados, ou proteínas isoladas dos microrganismos

Microrganismo atenuado, o problema de usar? Ele simula a infecção real, você tem a ativação de todo sistema imune. Logo tem a capacidade reversão de patogenicidade. Porque o vírus tá atenuado e pode voltar a ser virulento.

- Se o antígeno é um polissacarídeo, por que eu faço junção dele com a proteína para ter uma melhor resposta? (59 min)

R: Por causa do MHC. Os linfócitos T são imuno proteico.

Como isso funciona? Quem reconhece o polissacarídeo? O que um conjugado?

Linf B – reconhece o polissacarídeo

Ele funciona como APC, mostra a pro linfócito T

Linf B reconhece pelo BCR e internaliza o poli + proteína, daí ele processa e mostra em forma de MHC de classe 2 que estimula a resposta da célula T. Essa célula T vai ser ativada primeiramente pelo linfócito B

A proteína + o poli ela pode ser fagocitada pela célula dendrítica que vai ativar o linf T

Isso é importante, porque vacinas só de polissacarídeos, sem ser conjugada elas tem uma ativação menor, então elas tem menor resposta imunológica. Elas são poucas produção de IgG, tem uma resposta menos duradoura, resposta fraca, poucas células de memória, pouca produção de plasmócitos e não tem ativação do Linf T auxiliar.

Anticorpo ele reconhece a estrutura 3D do antígeno

- Teste in vitro e teste in vivo

Segundo áudio (Min 5 apx 8 ate o min 15 /20 min)

As formas que pode utilizar a vacina.

- Virus atenuado: quando ele é colocado para crescer em condições não ideais

Vantagem: ele simula o processo infeccioso

Desvantagem: ele pode ter regressão e voltar a ser virulento e causa infecção. Outra desvantagem é porque você precisa cultivar esse microrganismo

- Vírus inativado: o vírus morto

Ele perdeu sua estrutura de vírion. Nessa inativação eu posso perder estruturas que são importantes e eu não vou ter uma resposta completa. E como ele não tá “vivo” eu vou precisar que tenha outro estímulo para ativar o sistema imunológico.

- Além da estrutura inteira dos microrganismos eu posso usar estruturas isoladas. Daí eu posso ter proteínas recombinantes;

Aí o que acontece: eu posso identificar a proteína e produzir ela fora do meu organismo. Quando aplicar no indivíduo você aplica SÓ a proteína

Vantagem: risco de infecção zero, você delimita bem o que você quer alvejar.

- As vacinas de DNA e de RNA tem muita vantagem, porque eu posso produzir elas sem precisar de um organismo vivo, eu vou produzir várias dela em pouco tempo. Nesses modelos eu simulo o processo infeccioso.

Esse DNA/RNA ele entra na célula → Induz produção de proteína → parece processo infeccioso. Como ele parece um processo infeccioso eu consigo montar uma resposta muito melhor.

Desvantagem: em vacinas que é o vírus que carrega esse DNA, eu tenho que manter esses vírus viáveis, eu preciso construir esses vírus. Ou seja é mais lento

Desvantagem em vacina RNA. O RNA é muito instável, ele precisa ser armazenado congelados, até -80° e não é todo lugar que tem esses ultra freezer.

Vantagem da vacina DNA é muito estável, a molécula de DNA é muito estável. Ai falta muito os testes de segurança, ainda faltam muitos testes de segurança.