

Imunologia aplicada a vacinas

Reinaldo Menezes Martins
Consultor Científico
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Algumas referências

- Kuby Immunology, 6th ed, 2007 (inclusive imagens)
- Abbas, Immunology, 7th ed, 2012
- Outras, referidas na apresentação

Imunidade

Ativa

- Natural ou inespecífica
- Adquirida ou específica ou adaptativa: anticorpos e linfócitos T citotóxicos

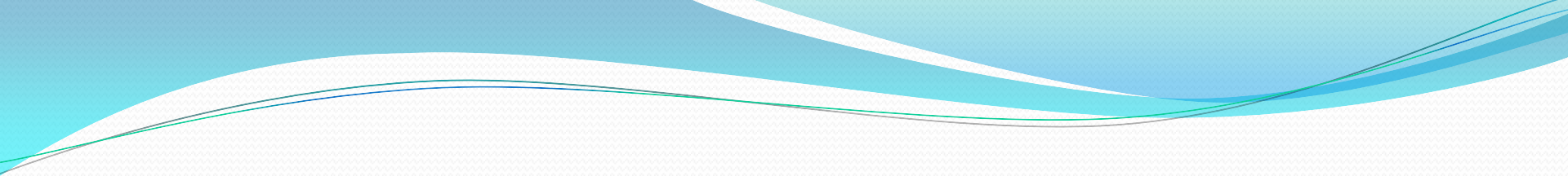
Passiva

- Inespecífica: Anticorpos passivos maternos, imunoglobulinas *standard*.
- Específica: Soros, imunoglobulinas hiperimunes

Patamares da resposta imune

- **Imunidade celular inespecífica: PMN, Macrófagos**
- **Imunidade humoral inespecífica: complemento**
- **Imunidade humoral específica: anticorpos**
- **Imunidade celular específica (linfócitos T_C)**

- *Antígeno* – qualquer substância capaz de provocar (induzir) uma resposta imune. Também chamado imunógeno
- *Antígeno completo* – induz resposta imune e reage fortemente (alta afinidade) com os anticorpos
- *Antígeno incompleto (hapteno)* – resposta imune ausente ou incompleta mas pode ser transformado em antígeno completo se for conjugado a um carreador proteico

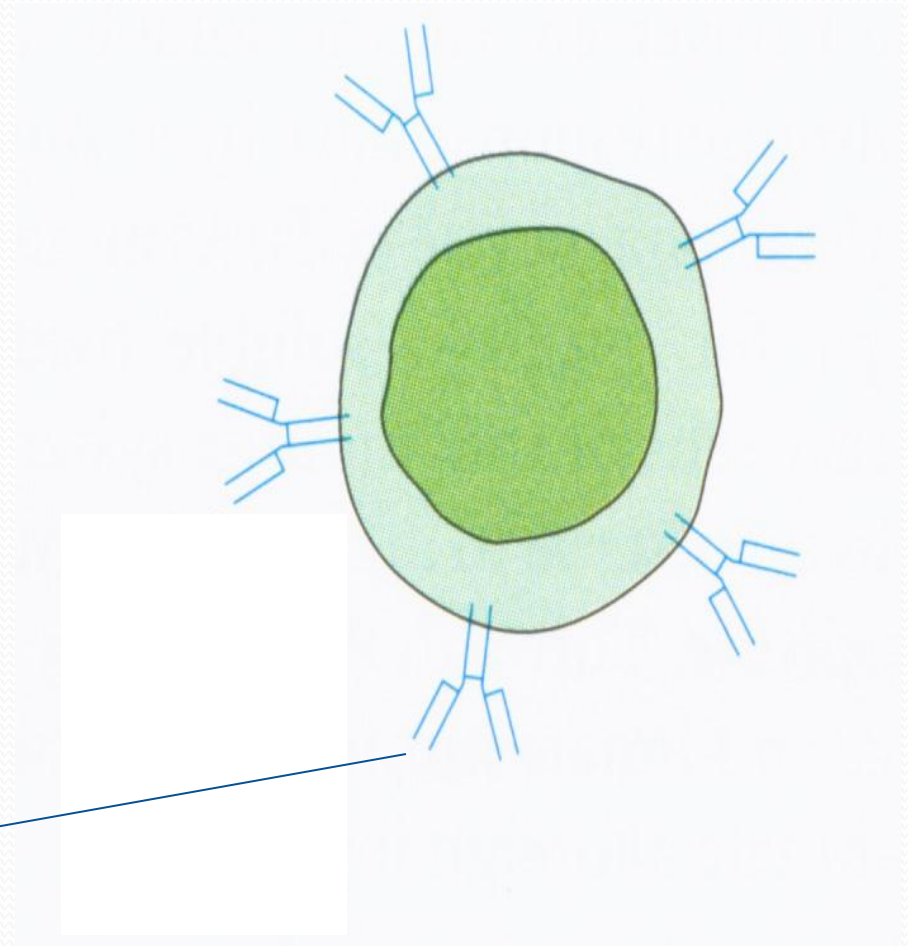


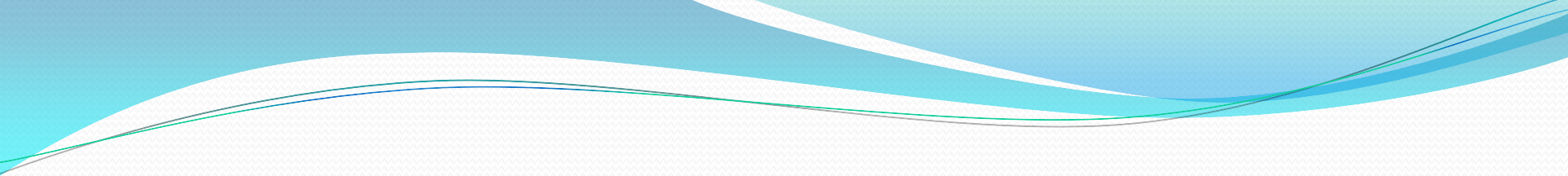
**Como é a apresentação de antígenos para o
sistema imune?**

O Linfócito B pode reconhecer antígenos diretamente



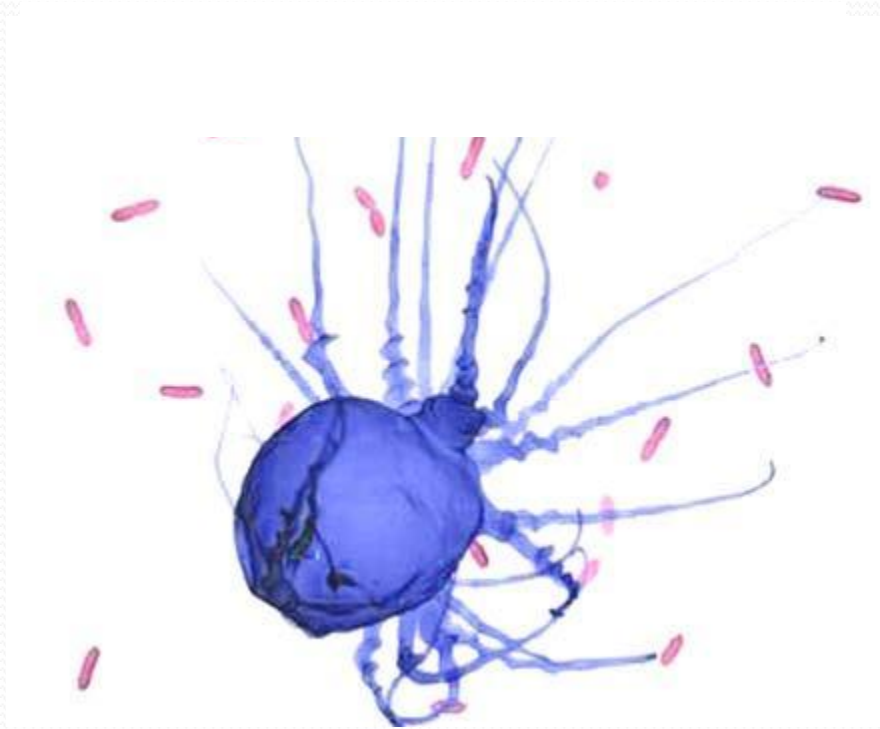
**Receptor de antígenos
(Imunoglobulinas)**





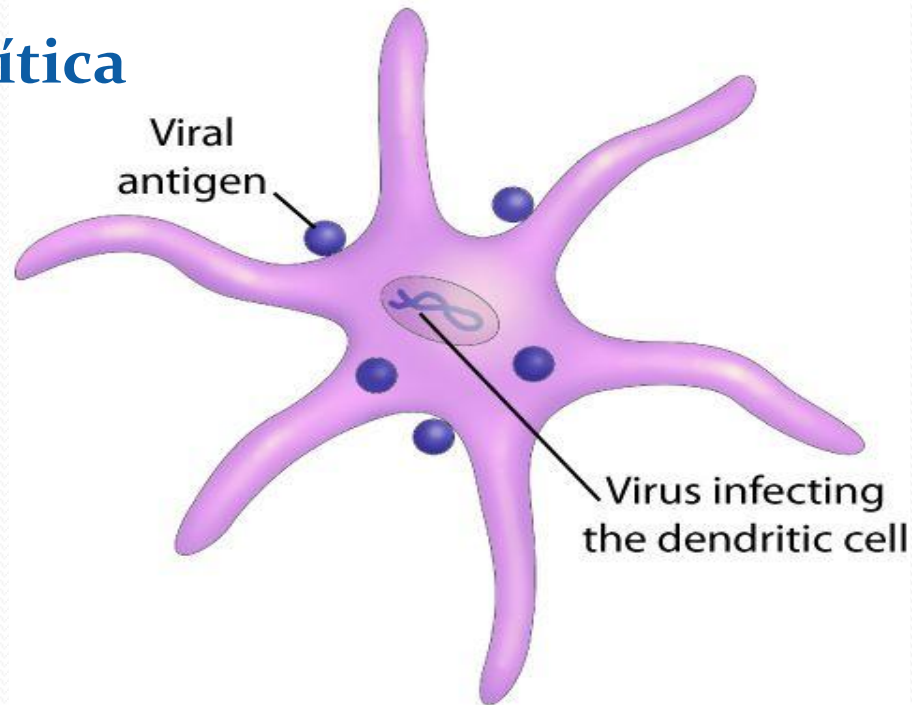
Linfócitos T precisam de intermediação para reconhecer os antígenos, envolvendo células e complexos de histocompatibilidade

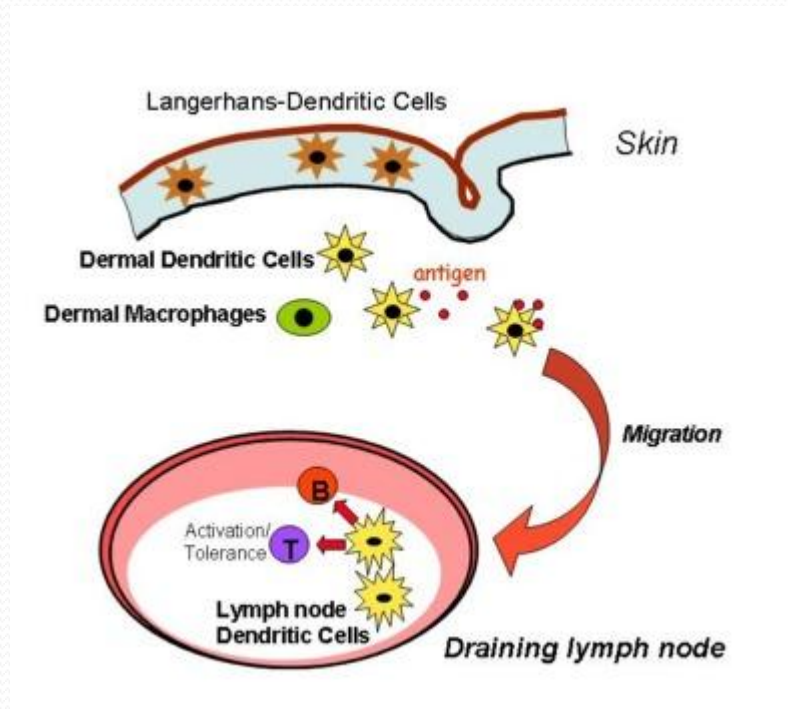
Macrófago



Immunomedic.com

Célula dendrítica

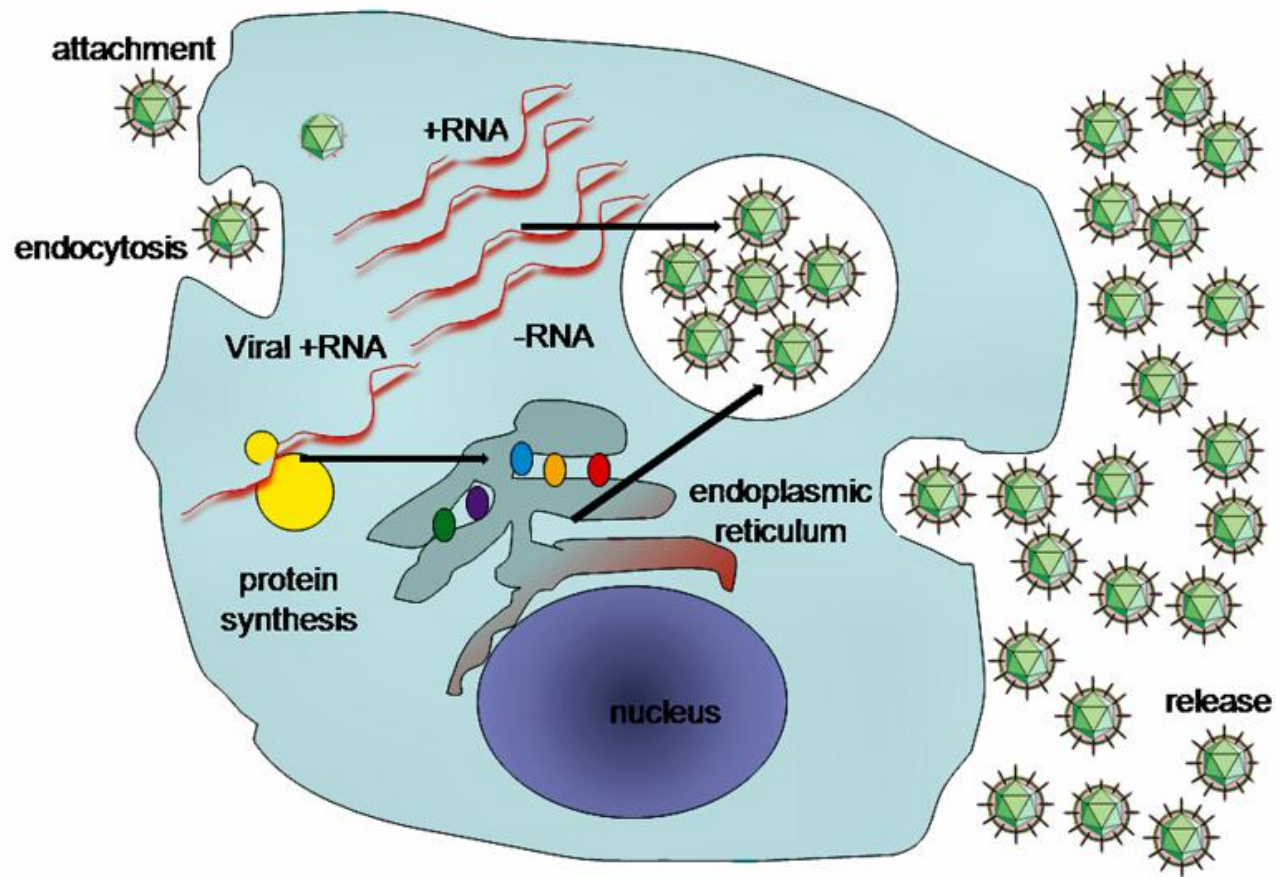




Os macrófagos e células dendríticas infectados migram para os gânglios linfáticos e interagem com Li T e B

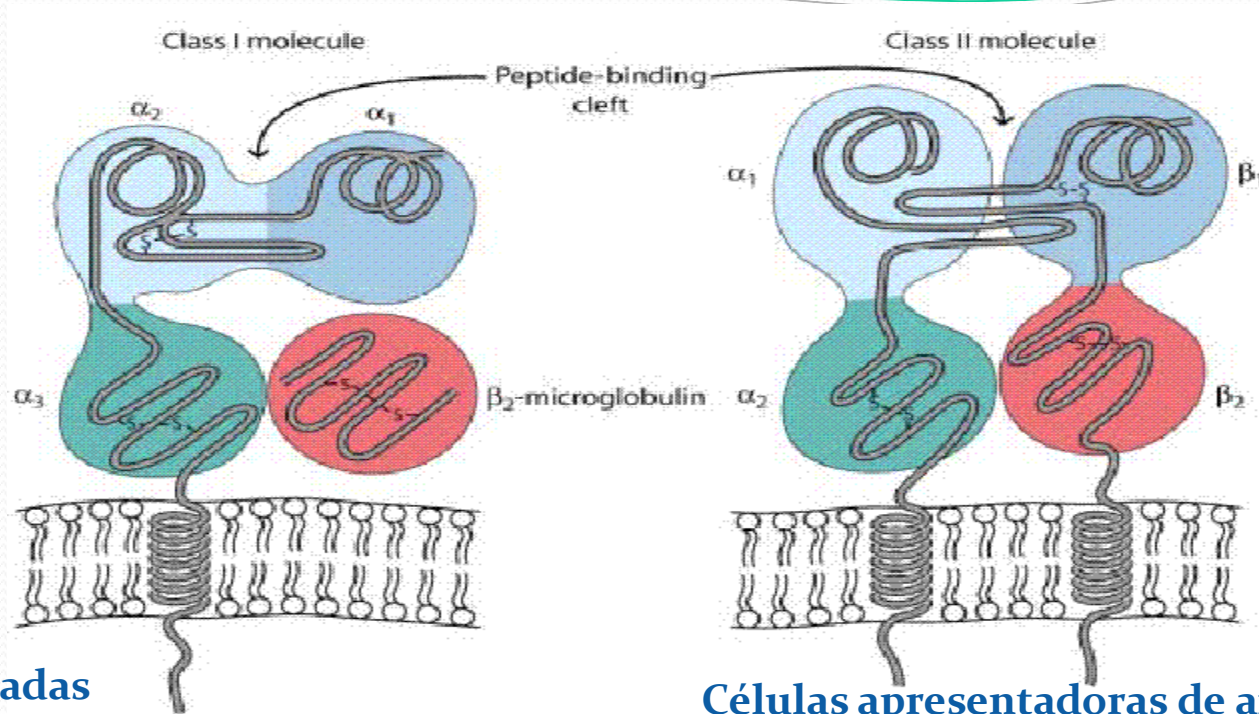
www-ibmc.u-strasbg.fr/.../dendritic_cells.shtml

Célula infectada por vírus



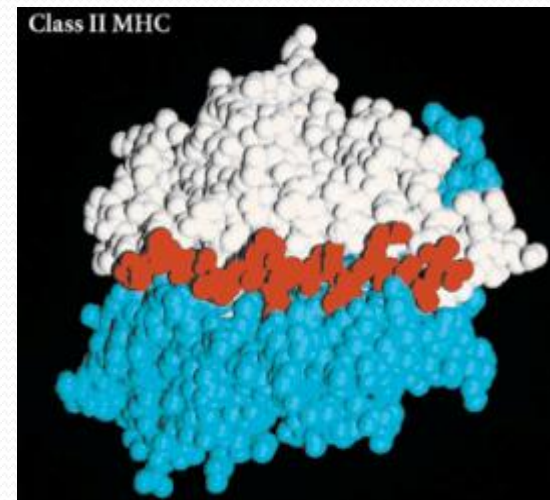
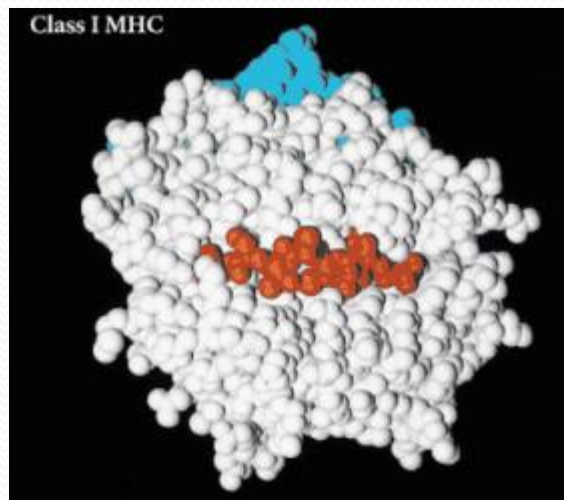
Complexo maior de histocompatibilidade

- *MHC* – é o sítio (locus) do cromossomo 6 que codifica antígenos de histocompatibilidade de classe I (MHC-I) e de classe II (MHC-II)
- *Moléculas de histocompatibilidade* – proteínas presentes nas membranas das células e que as identificam como “eu” (“self”). É a carteira de identidade das células. Podem ser de classe I (MHC-I) e de classe II (MHC-II)
- *As proteínas MHC-I e MHC-II* desempenham papel importante na imunidade específica, apresentando antígenos aos linfócitos T

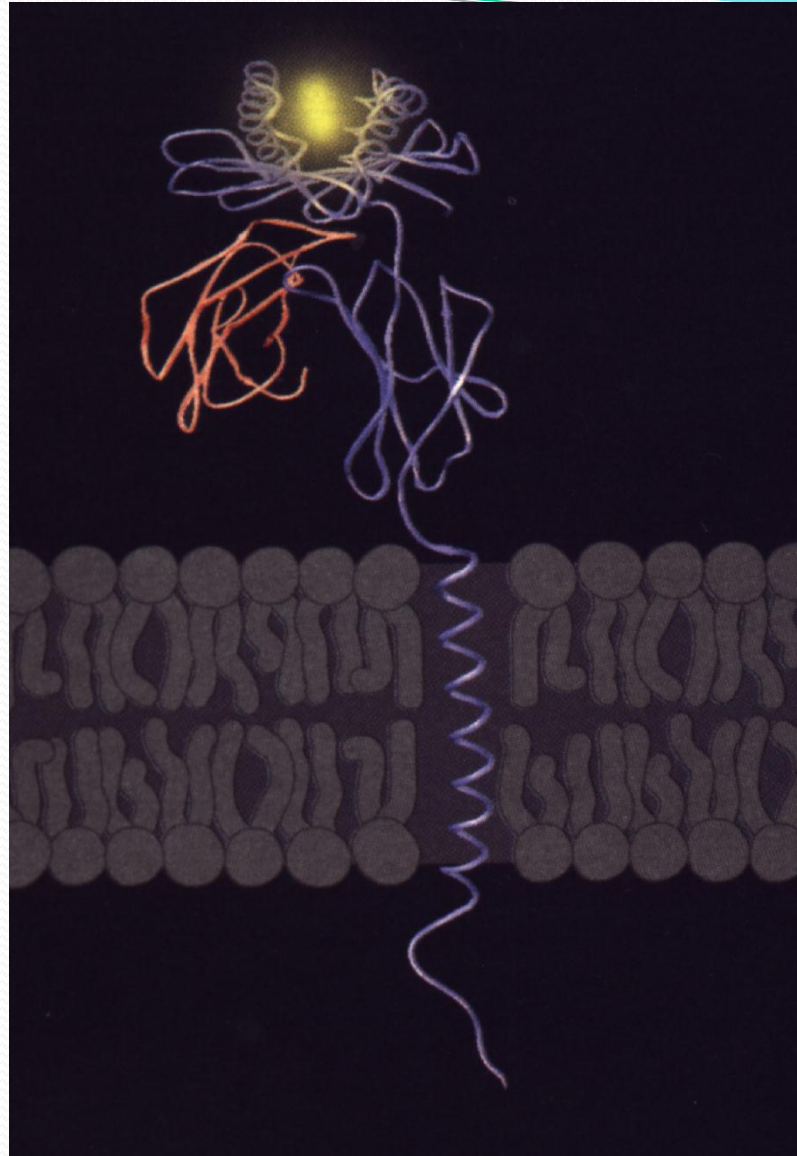


Células infectadas

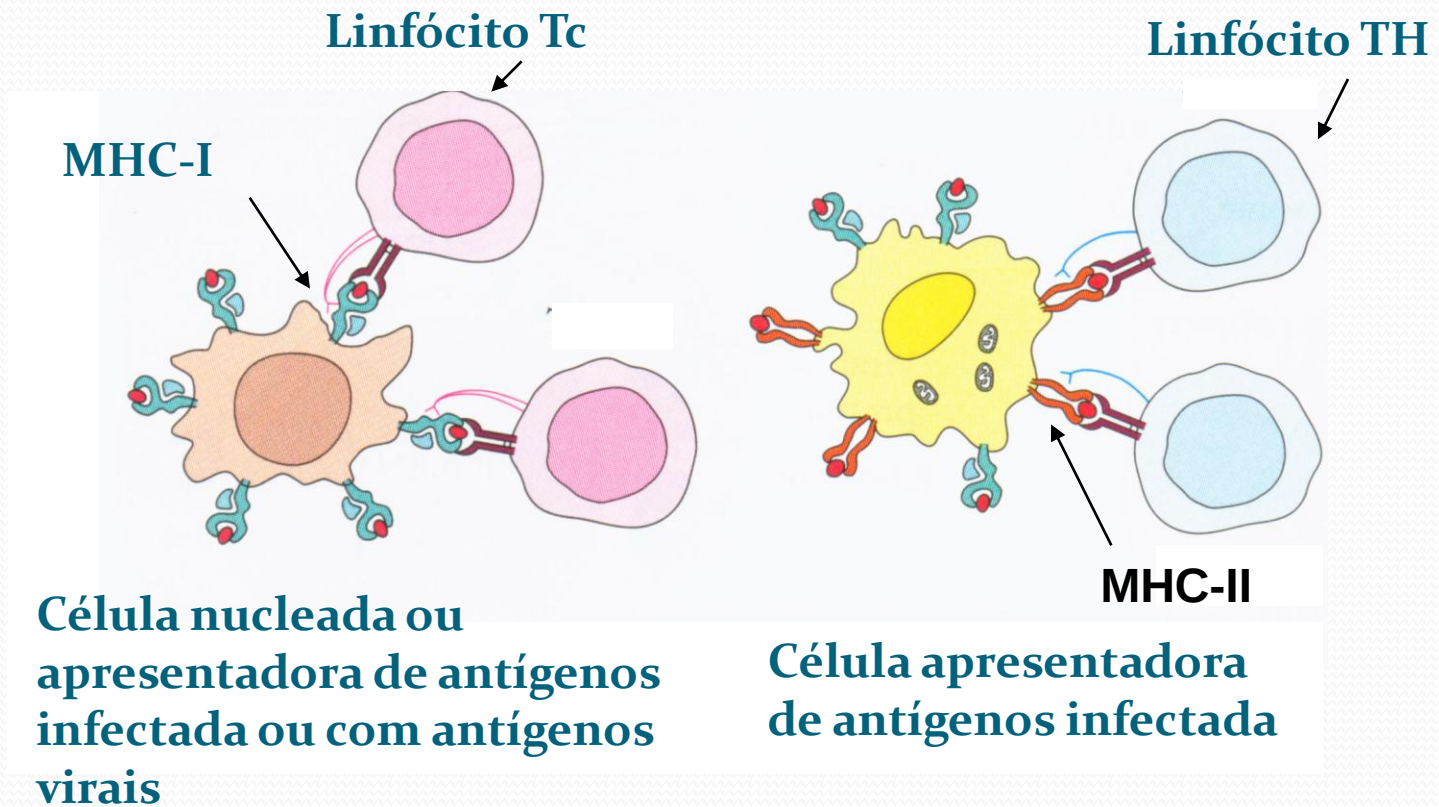
Células presentadoras de antígenos



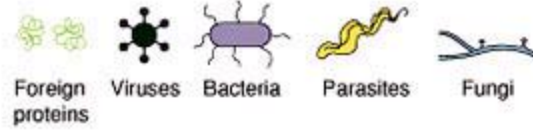
MHC – Classe I



Apresentação de antígenos pelos MHC-I e MHC-II



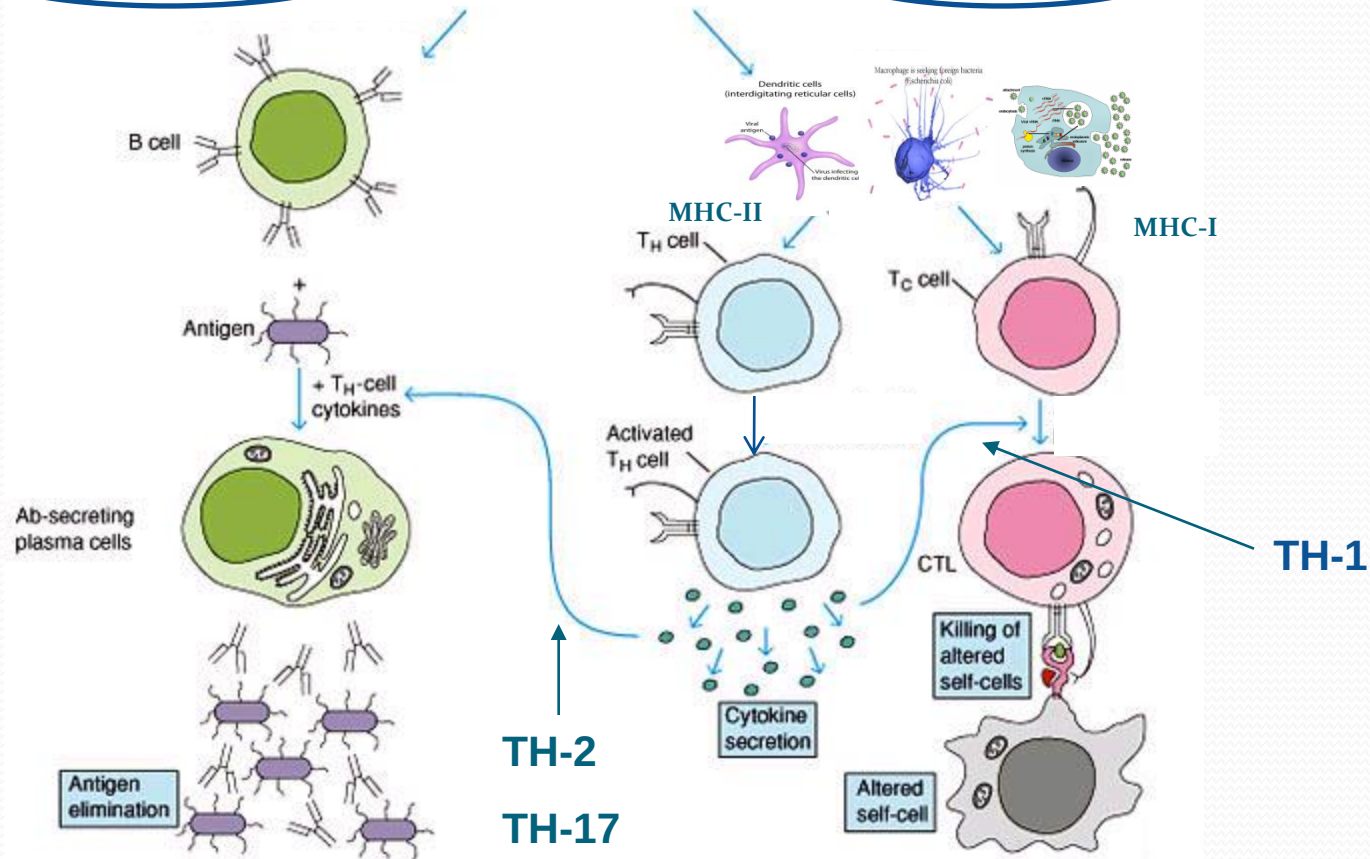
Antigens



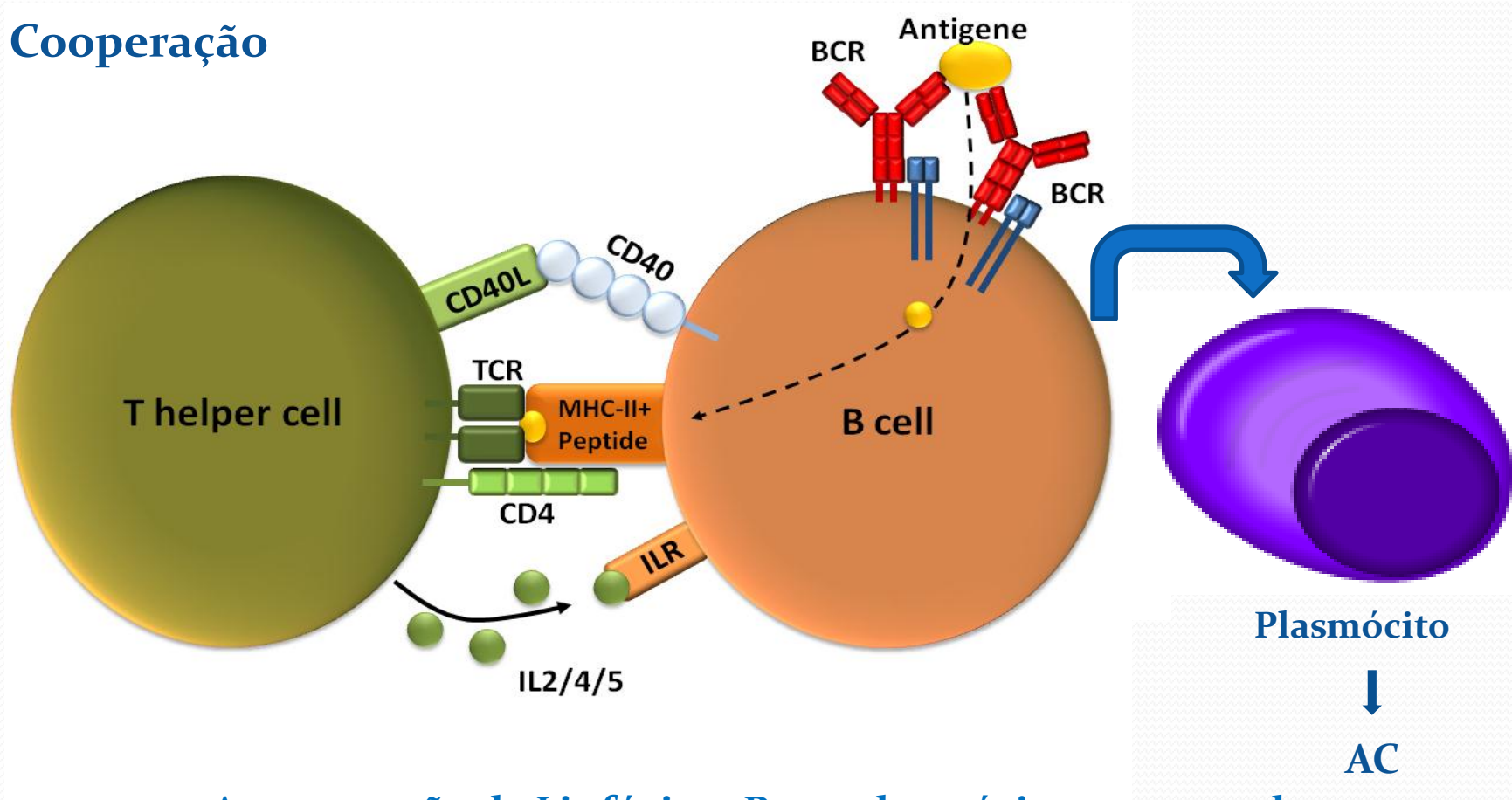
Resposta humoral

Infecção

Resposta celular



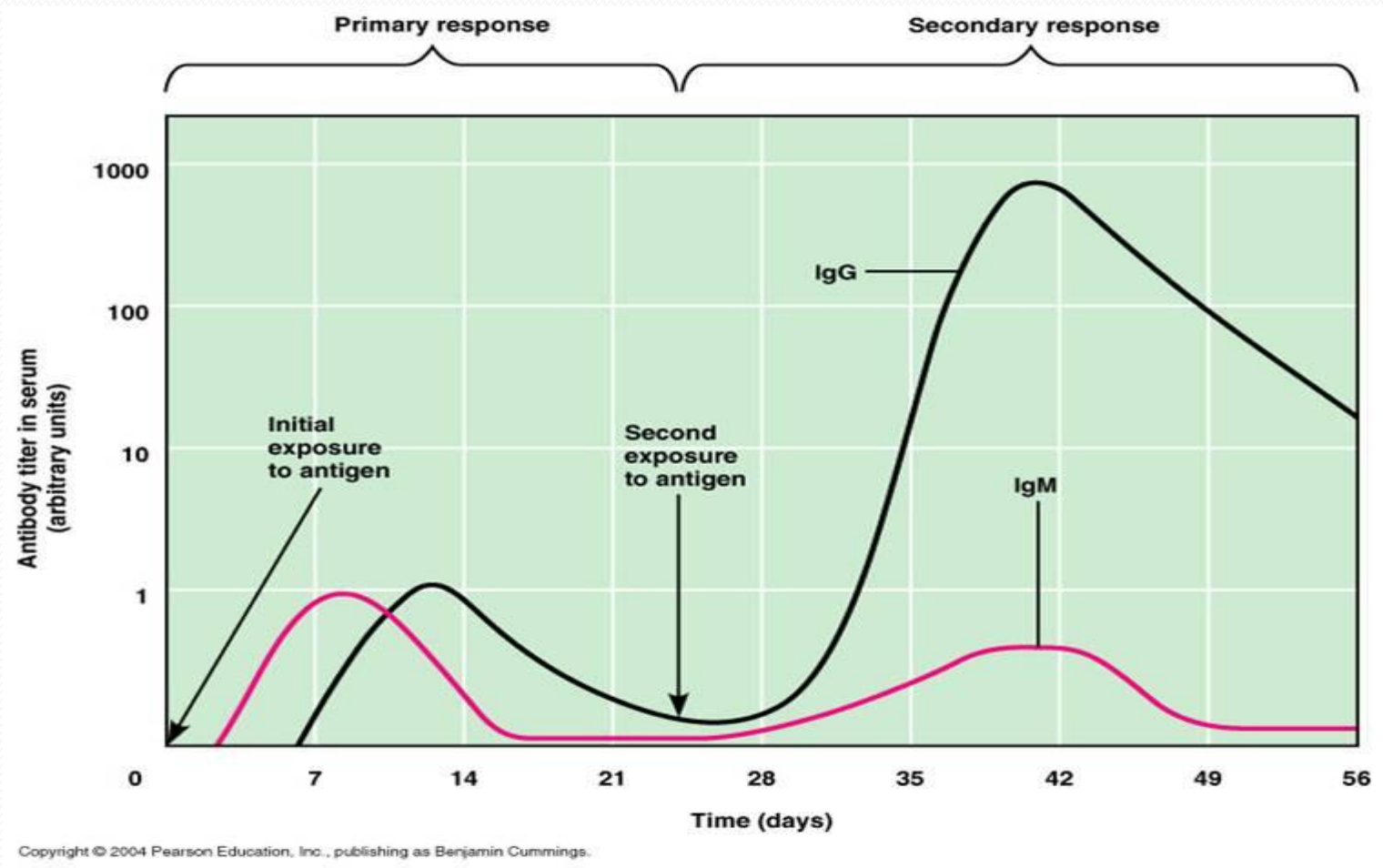
Cooperação



A maturação de Linfócitos B em plasmócitos capazes de gerar anticorpos de alta afinidade e com memória precisa da interação com linfócitos tímicos (T helper)

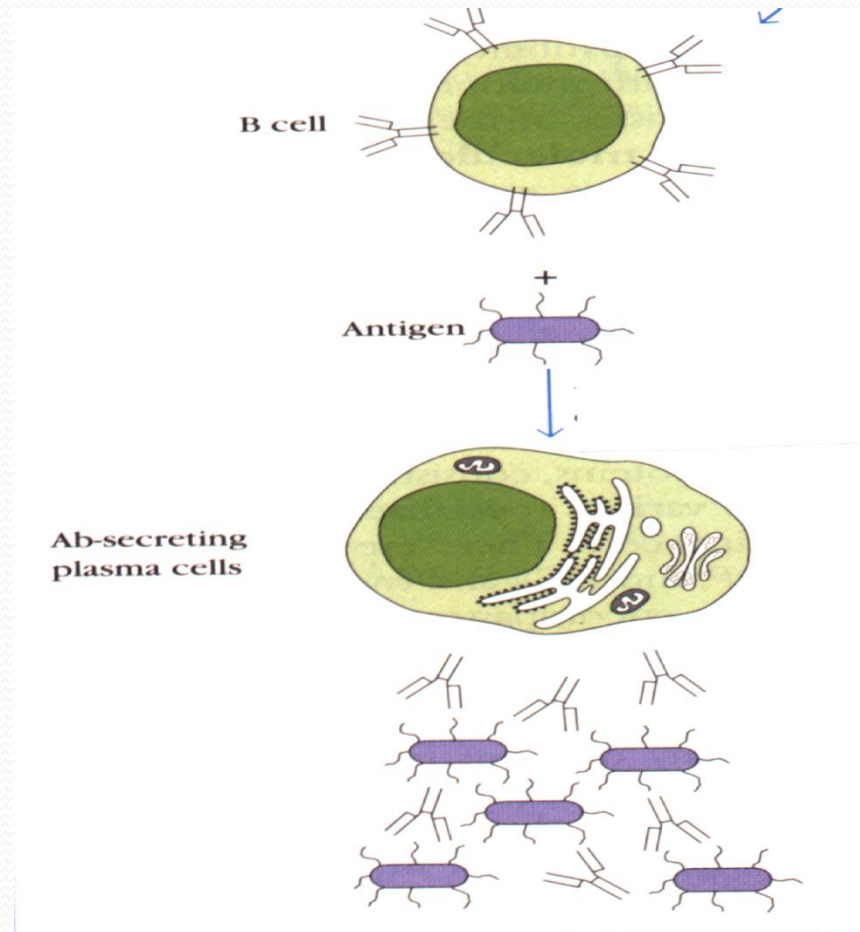
Algumas citocinas da resposta imune T-dependente

Citocinas	Diferenciação de células T	Resposta imune
IFN- γ , IL-12	TH-1	Celular específica
IL-4, IL-5, IL-13	TH-2	▪Humoral específica ▪Alérgica
IL-17, IL-21	TH-17	▪Humoral específica ▪Celular inespecífica



Resposta imune robusta, com alta afinidade de anticorpos, e com memória (IgG)

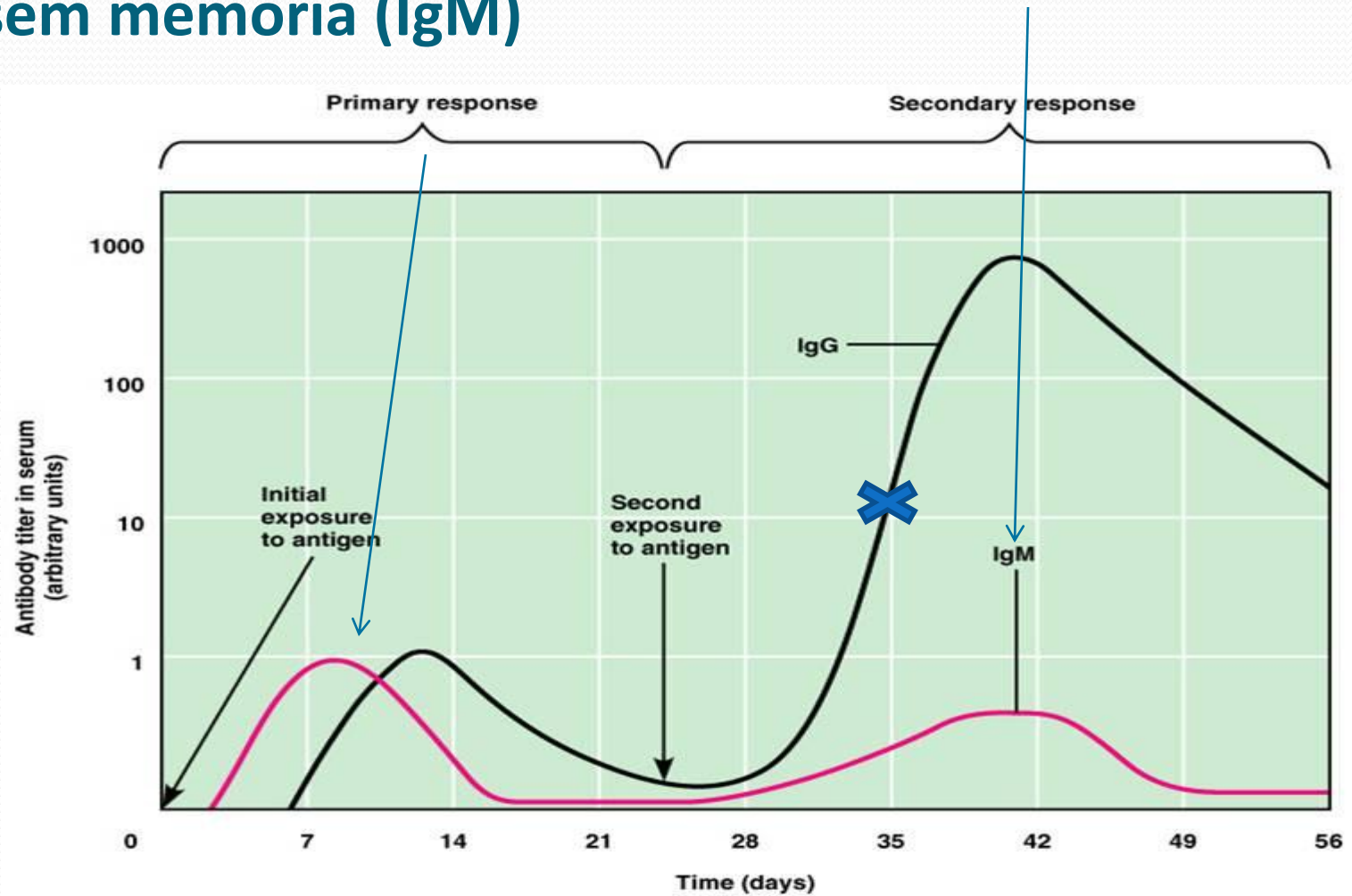
Antígeno T independente

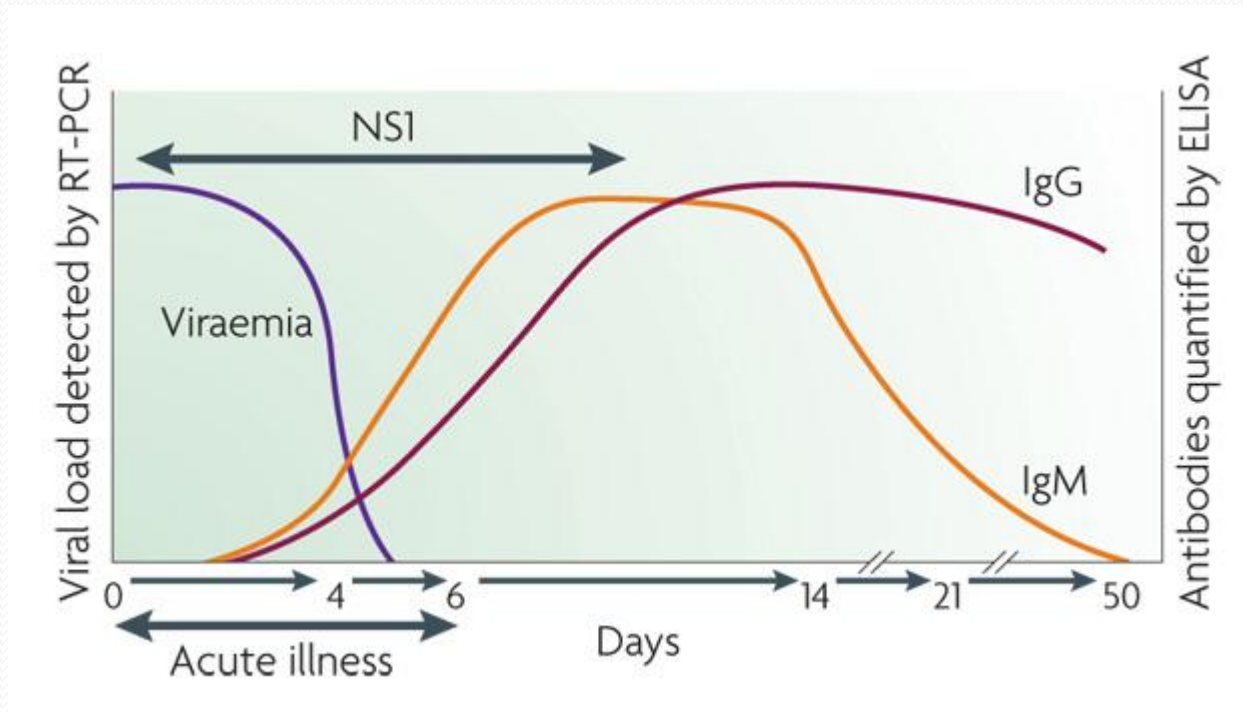


Sem a
participação de
Li T auxiliares

Resposta imune
fraca e...

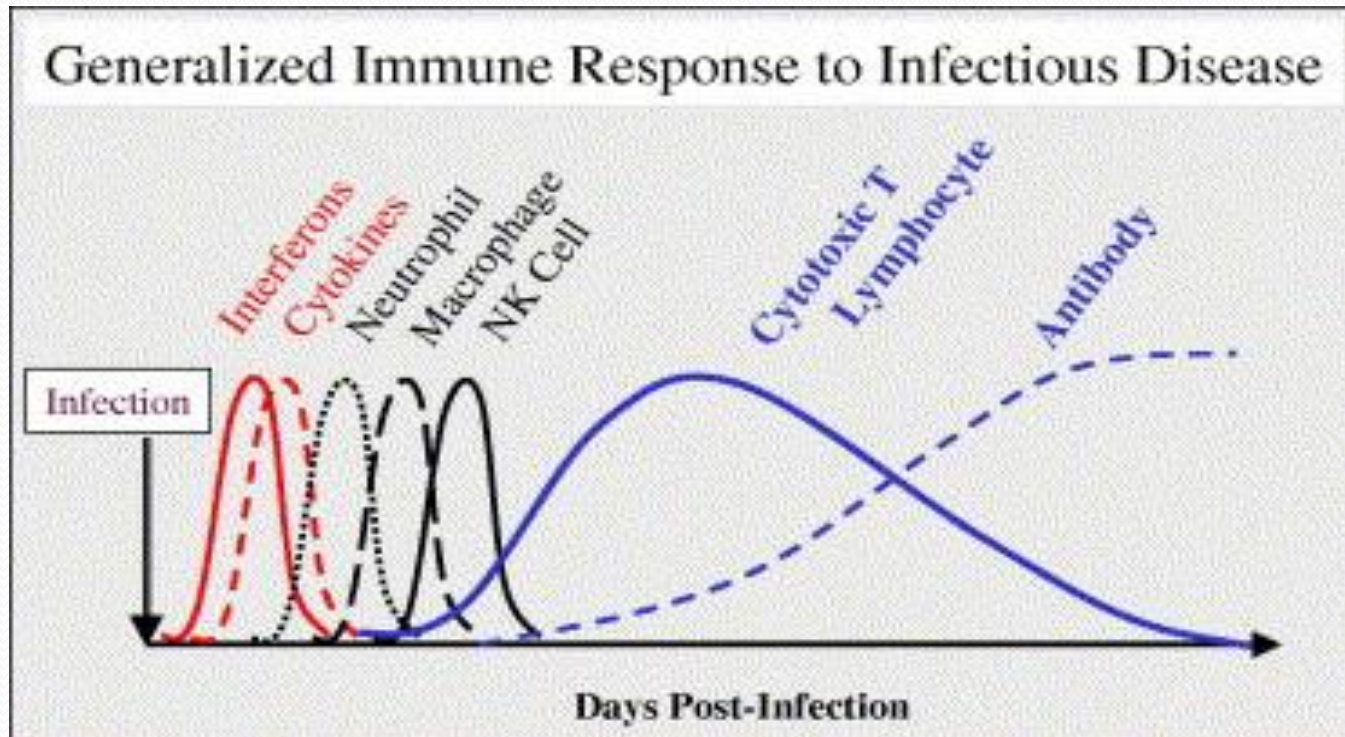
...sem memória (IgM)





www.nature.com (education)

Cooperação



VACINAS POLISSACARÍDICAS

Antígeno timo-
independente
(p. ex., polissacarídeo
de pneumococo)

Ativação de linfócitos B
sem a participação de
linfócitos T_H

Linfócitos B ativados
transformam-se em
plasmócitos para
produção de anticorpos
IgM de baixa afinidade
e sem memória.

Processamento imunológico de antígenos timo-independentes

VACINAS NÃO-VIVAS

VACINAS VIVAS

Células nucleadas e apresentadoras de antígenos infectadas por germes de procedência extracelular
(p. ex., pneumococo)

Os peptídeos são apresentados junto com o MHC-II pelas células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T_H

Os linfócitos T_{H2} e T_{H17} produzem citocinas que estimulam a imunidade humoral

Linfócitos B ativados transformam-se em plasmócitos para produção de anticorpos com alta afinidade e especificidade para os antígenos.
Memória

Processamento imunológico de germes de procedência extracelular através de células apresentadoras de antígenos e MHC-II

VACINAS VIVAS

Células nucleadas (inclusive as apresentadoras de antígenos) infectadas por germes de procedência intracelular (por ex., vírus)

Os peptídeos são apresentados junto com o MHC-I pelas células infectadas aos linfócitos T_c

Os linfócitos T_c e os macrófagos são ativados

Os linfócitos T_c transformam-se em citotóxicos e matam todas as células alvo que apresentam o mesmo complexo peptídeo-MHC-1 em sua membrana celular (imunidade celular específica)
Memória

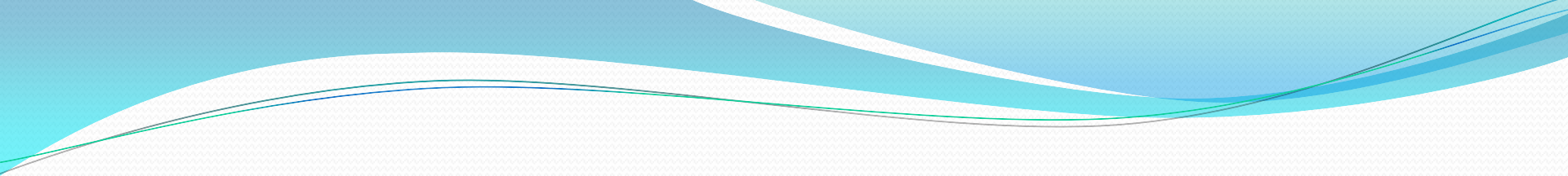
Processamento imunológico de germes de procedência intracelular pelo MHC-I. Imunidade citotóxica e secretória

Resumo

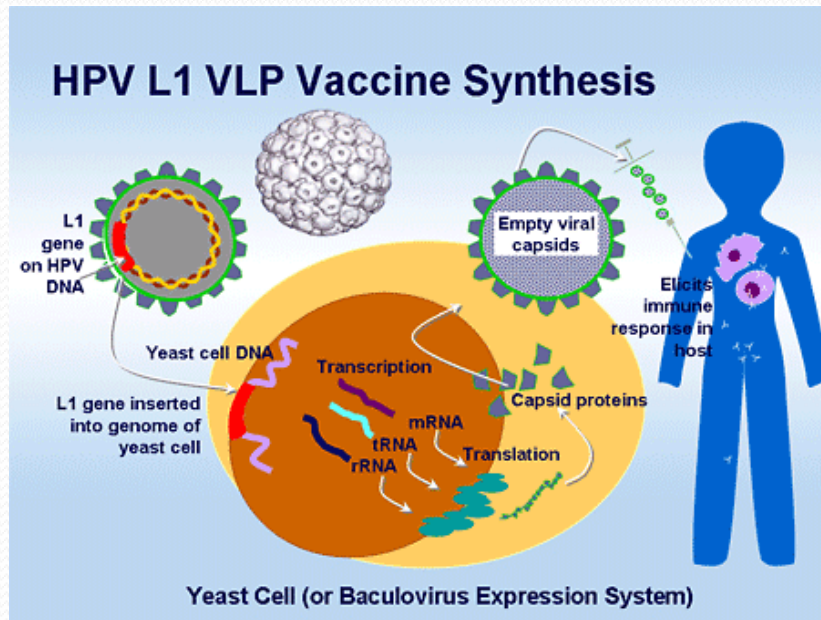
- As vacinas polissacarídicas estimulam somente a imunidade humoral, sem participação de Li T. Induzem anticorpos séricos de baixa afinidade e especificidade
- As vacinas não vivas, proteicas, estimulam a imunidade humoral com participação de células apresentadoras de antígenos e Li T. Induzem anticorpos séricos de alta afinidade e especificidade
- As vacinas virais vivas estimulam a imunidade humoral e celular, com participação de todas as células infectadas, das células apresentadoras de antígenos, e de Li T. Induzem anticorpos séricos e secretórios de alta afinidade e especificidade

Adjuvantes

- São substâncias que, misturadas com antígeno, aumentam a sua imunogenicidade. Exemplos:
 - Hidróxido ou Fosfato de alumínio: Penta, DTP/Hib, DTP, dT, pneumococos, vacina de papiloma da Merck
 - Sais de Alumínio + ASO₄ (Monofosforil Lipídio A, MPL): Vacina de papiloma e HB de GSK
 - Compostos de esqualeno: influenza Novartis (MF59) e GSK (ASO₃)



Configuração espacial 3D



Vacina de Papiloma:

A proteína L1 do gene do papilomavírus é cortada

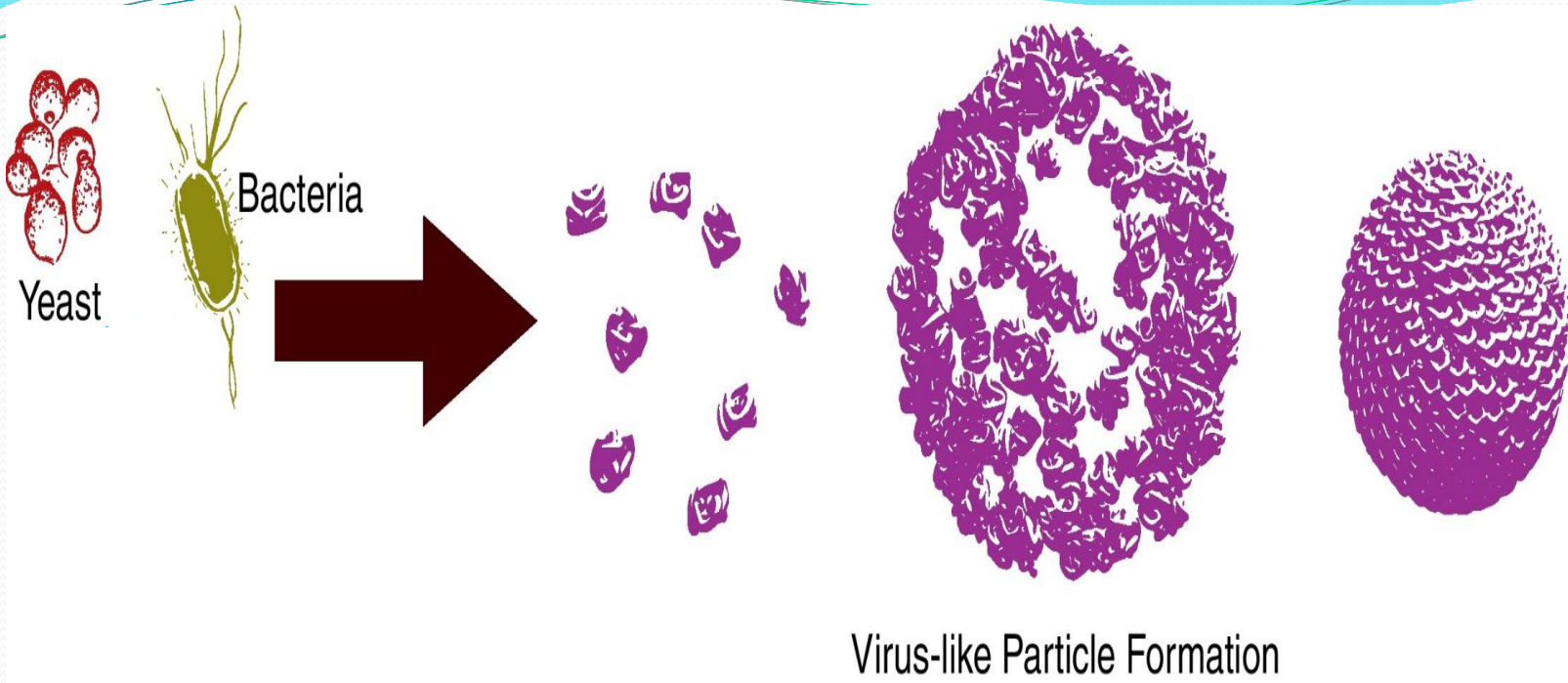
O gene L1 é inserido no DNA de outro vírus, por exemplo, baculovírus, ou em levedo

Replicação do baculovírus ou levedo produz a proteína L1

A proteína L1 se auto-agrega (“auto-assemble”) e adquire a forma do vírus original, mas sem material genético

A VLP é vazia, mas altamente imunogênica, por sua conformação espacial

Vacina hepatite B



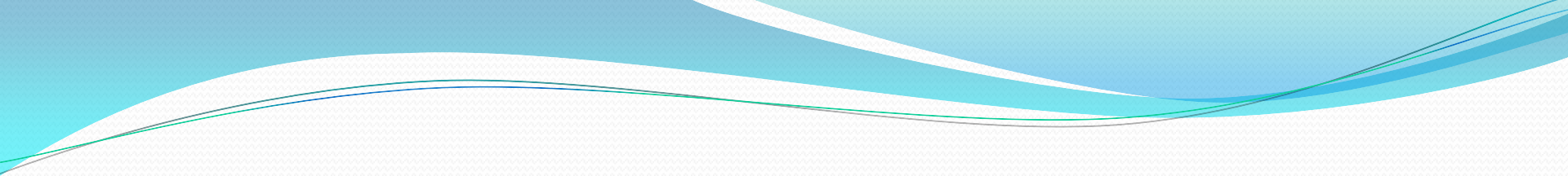
Induzem resposta imune humoral e citotóxica

William A Rodríguez-Limas , Karthik Sekar , Keith EJ Tyo

Virus-like particles: the future of microbial factories and cell-free systems as platforms for vaccine development

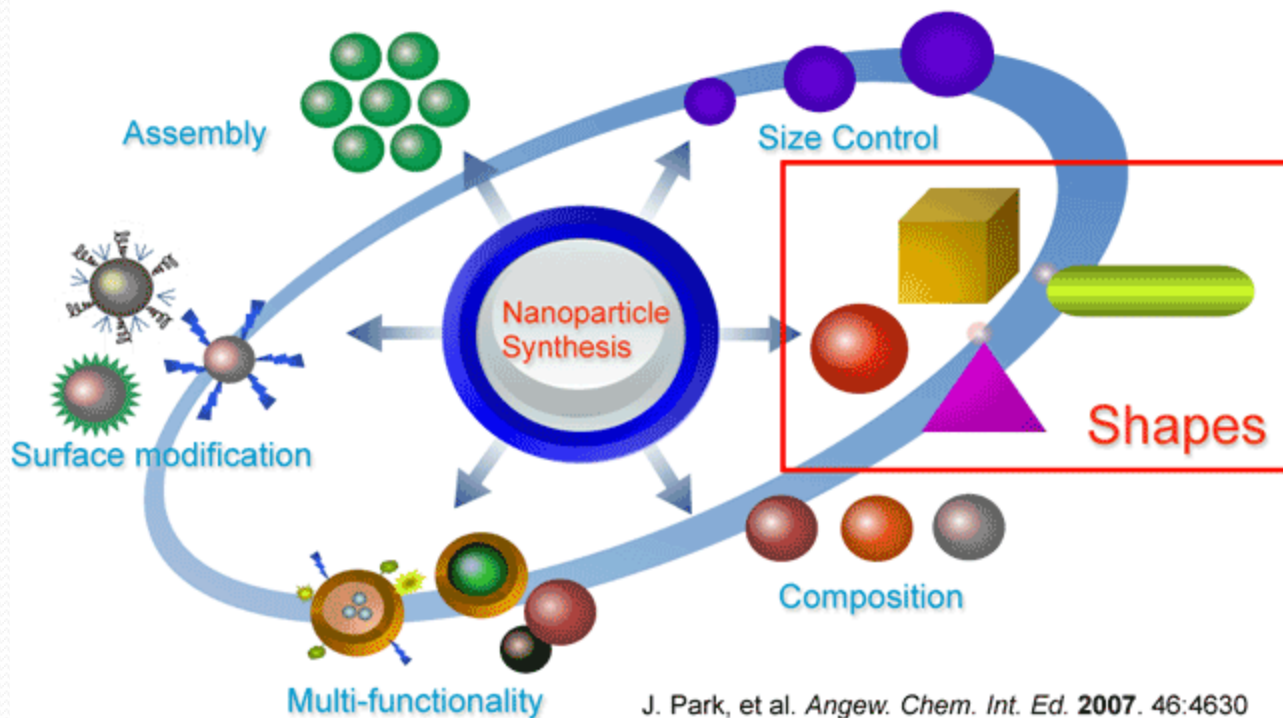
Current Opinion in Biotechnology null 2013 null

<http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2013.02.008>



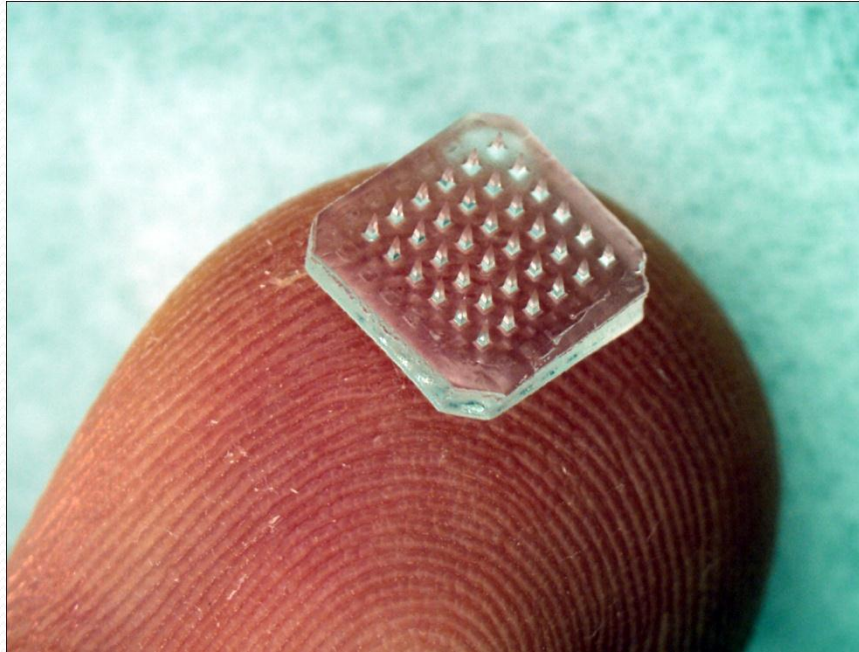
Novas vias e formas de administração

Nanoparticle Properties

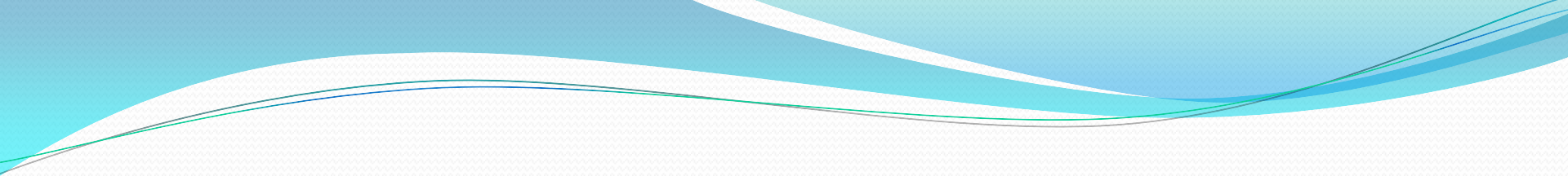


J. Park, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46:4630
S. Kwon & T. Hyeon *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41:1696

Micro-agulhas em “patches”, que se dissolvem ao penetrar na pele



O National Institutes of Health (NIH) doou US \$10 milhões ao Georgia Institute of Technology, Emory University e PATH para desenvolverem um patch para vacinar contra influenza



Obrigado pela atenção!