

Imunologia aplicada a vacinas

Reinaldo Menezes Martins
Consultor Científico
Bio-Manguinhos/Fiocruz

Perguntas

- Como é a resposta(s) imunológica básica aos diferentes tipos de vacinas (polissacarídicas, conjugadas, proteicas, virais vivas)?
- Como se mede essa resposta?

Algumas referências

- Kuby Immunology, 7th ed, 2013 (inclusive imagens)
- Abbas, Immunology, 7th ed, 2012
- Roitt, Immunology, 2013
- Outras, referidas na apresentação

Imunidade

Passiva

- **Inespecífica: Anticorpos passivos de origem materna, imunoglobulina padrão.**
- **Específica: Soros, imunoglobulinas hiperimunes**

Ativa

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

Patamares da resposta imune

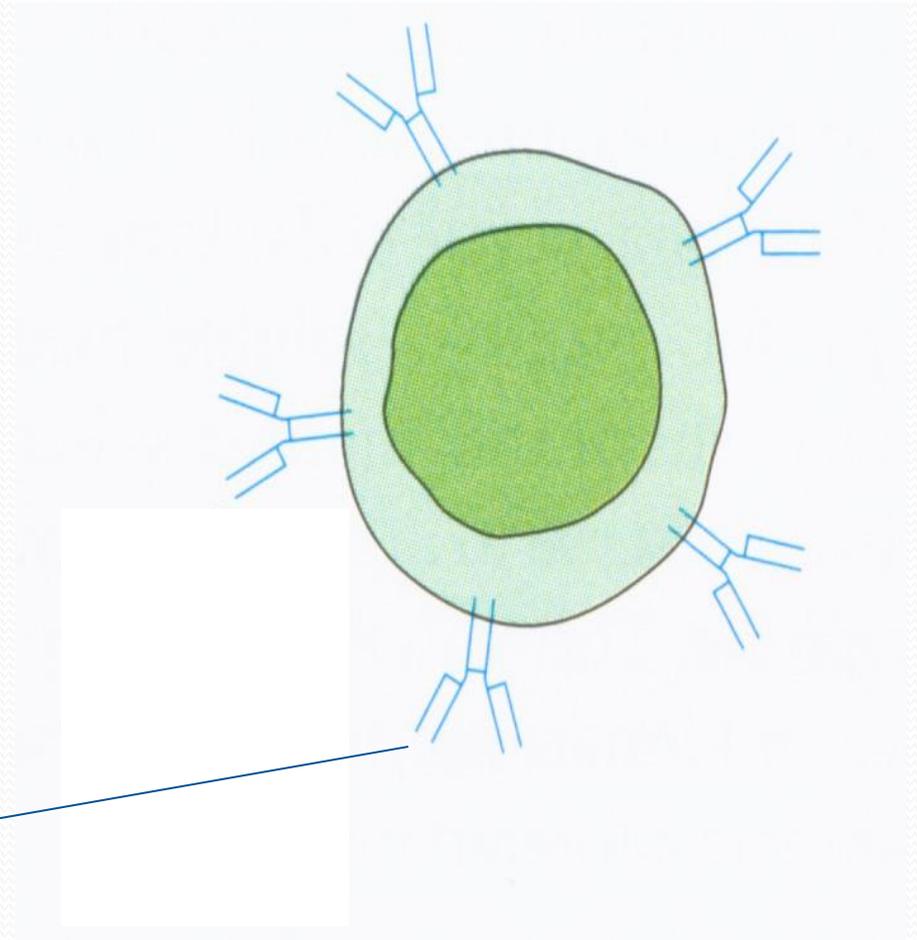
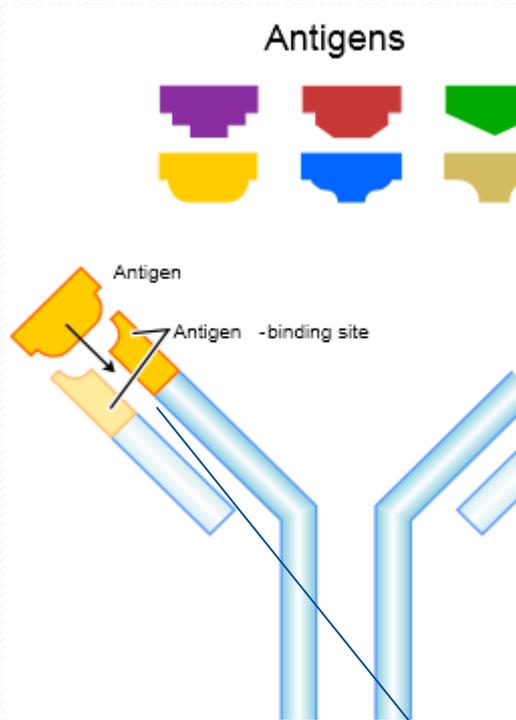
- **Imunidade celular inespecífica: PMN, Macrófagos, Linfócitos *natural killer***
- **Imunidade humoral inespecífica: complemento**
- **Imunidade humoral específica: anticorpos**
- **Imunidade celular específica (linfócitos T_C)**

- ***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 ao sistema imune?

O Linfócito B pode reconhecer antígenos diretamente



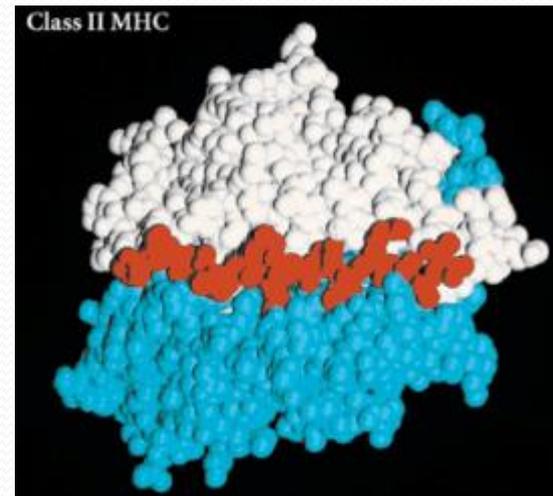
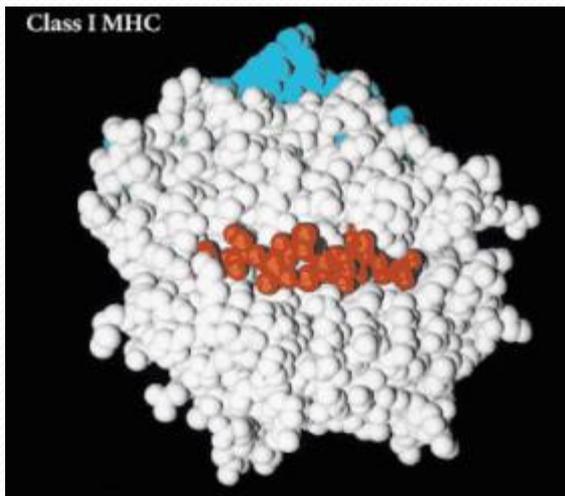
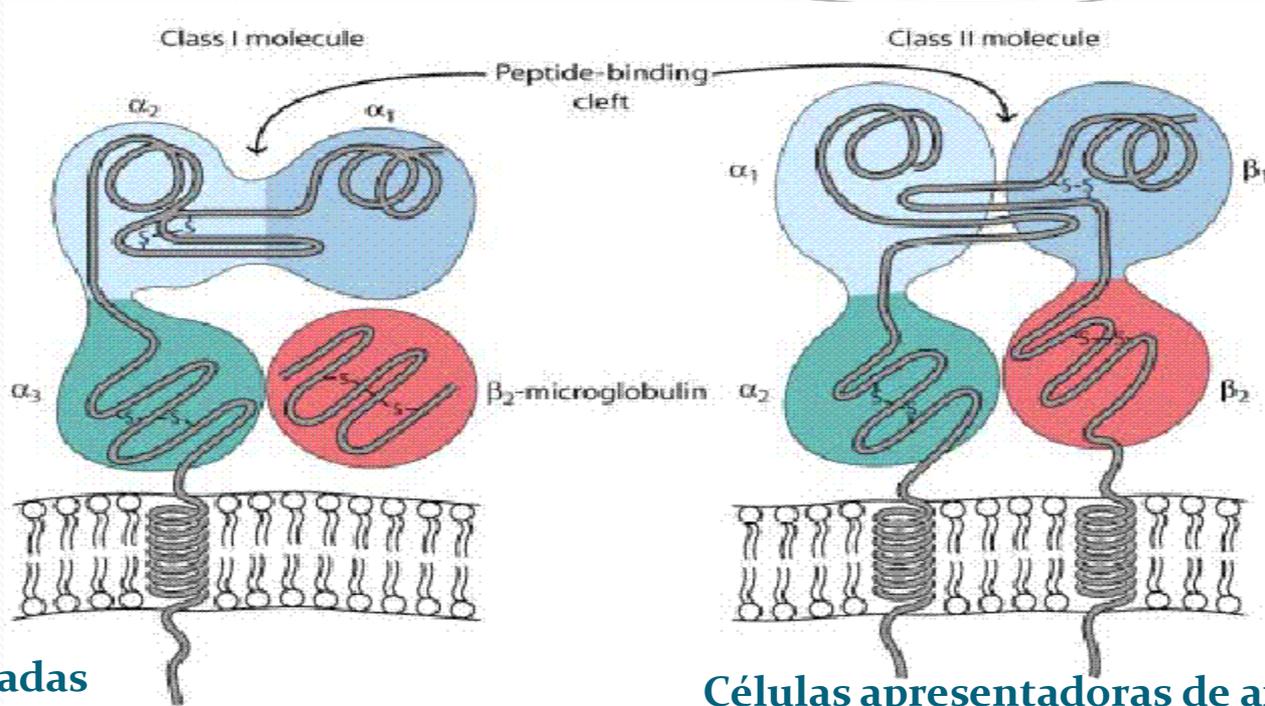
Receptor de antígenos
(Imunoglobulinas)



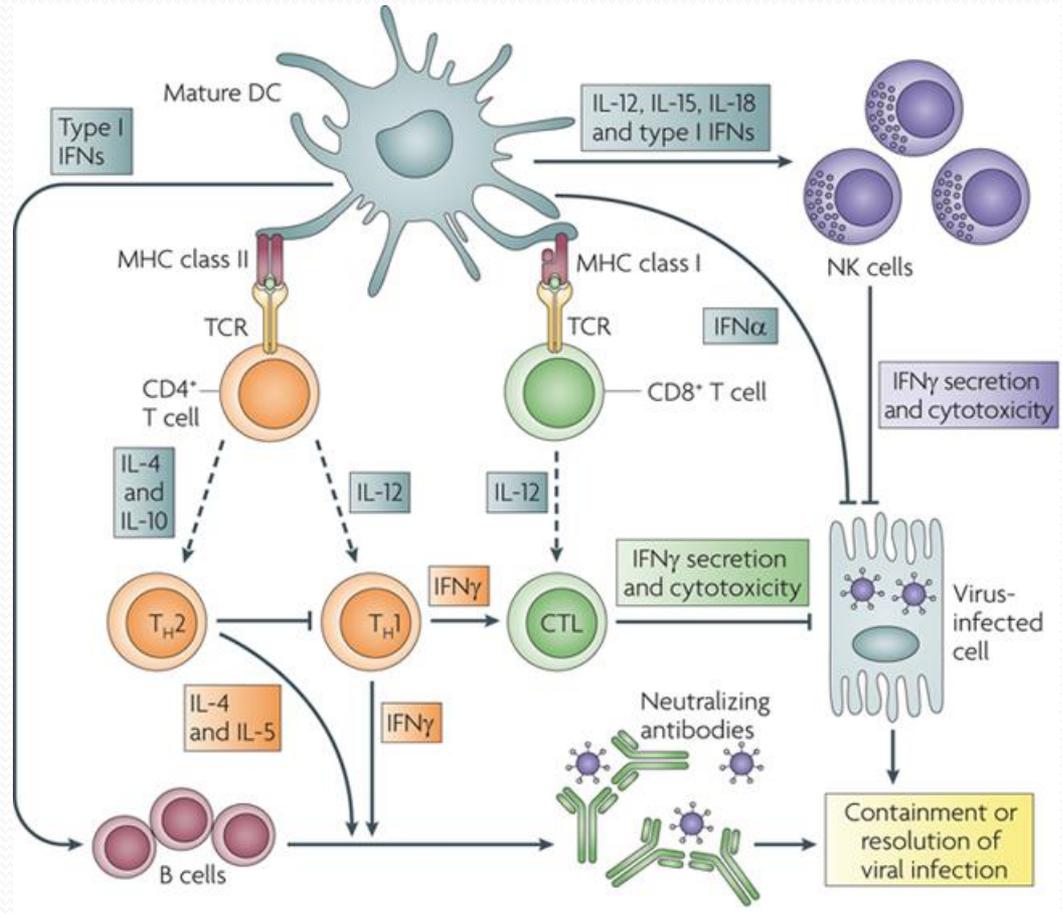
Linfócitos T precisam de intermediação para reconhecer os antígenos, envolvendo células e complexos de histocompatibilidade

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



Resposta de células dendríticas a vacinas virais vivas

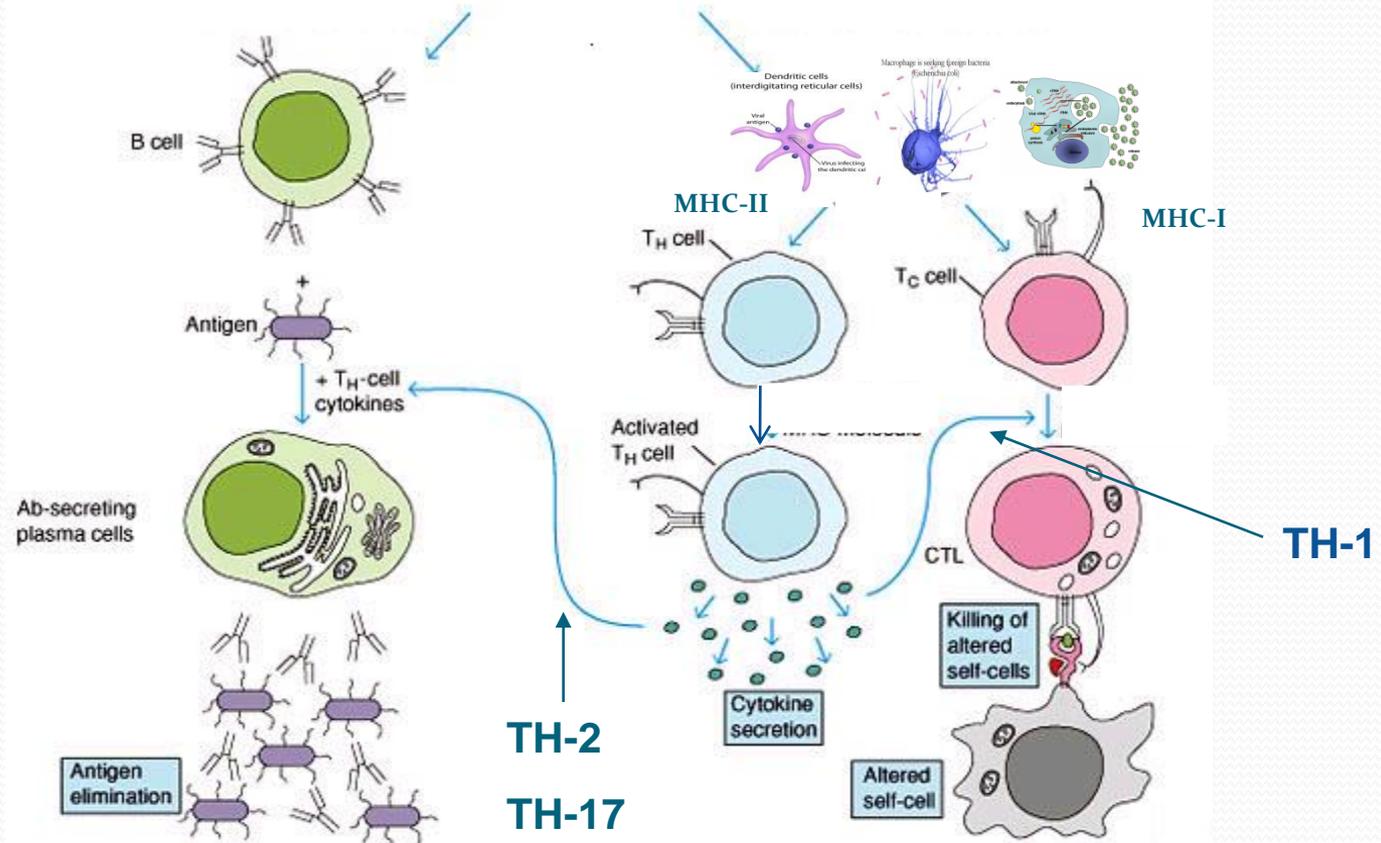


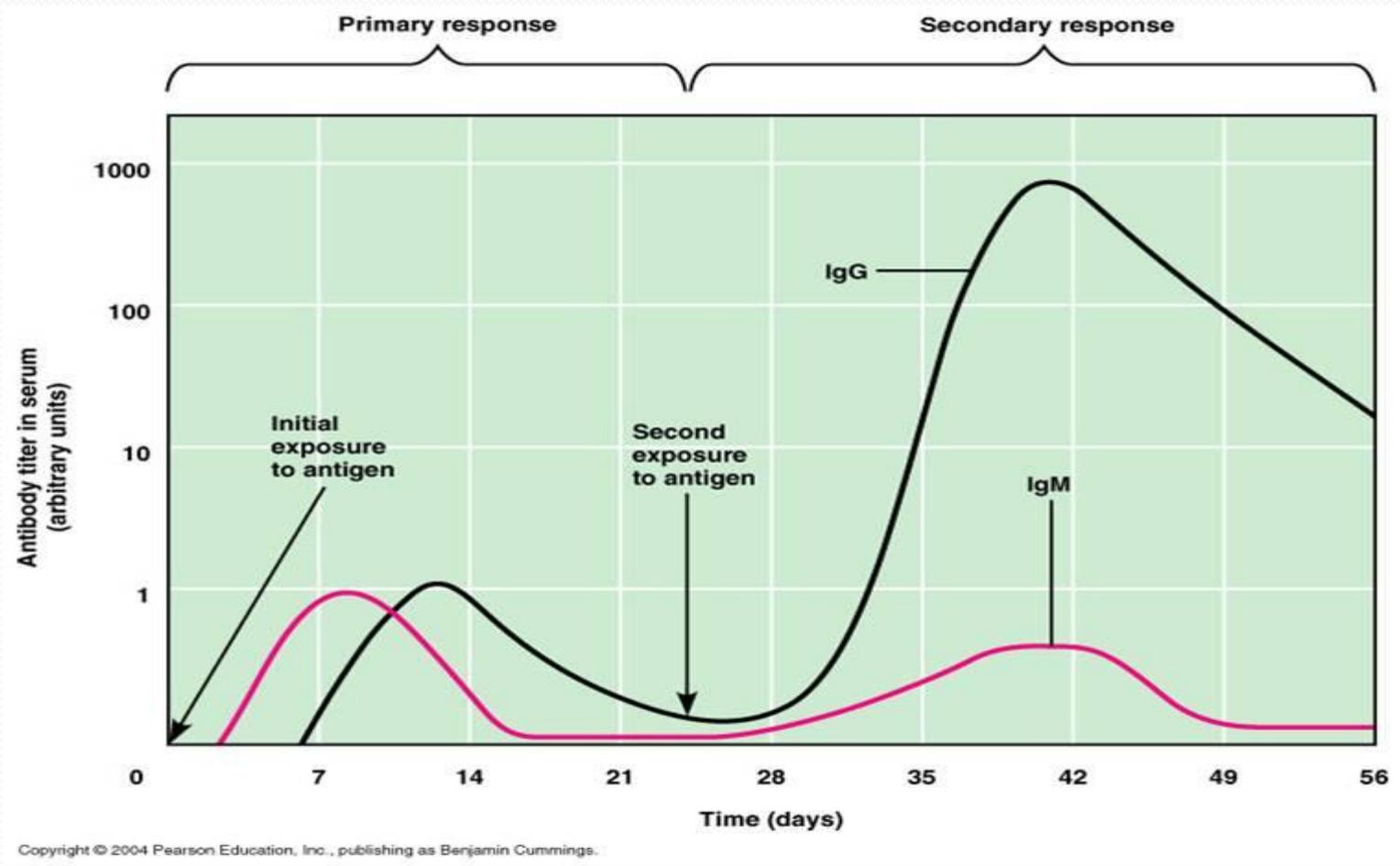
Resposta imune timo-dependente

Resposta humoral

Vacinação

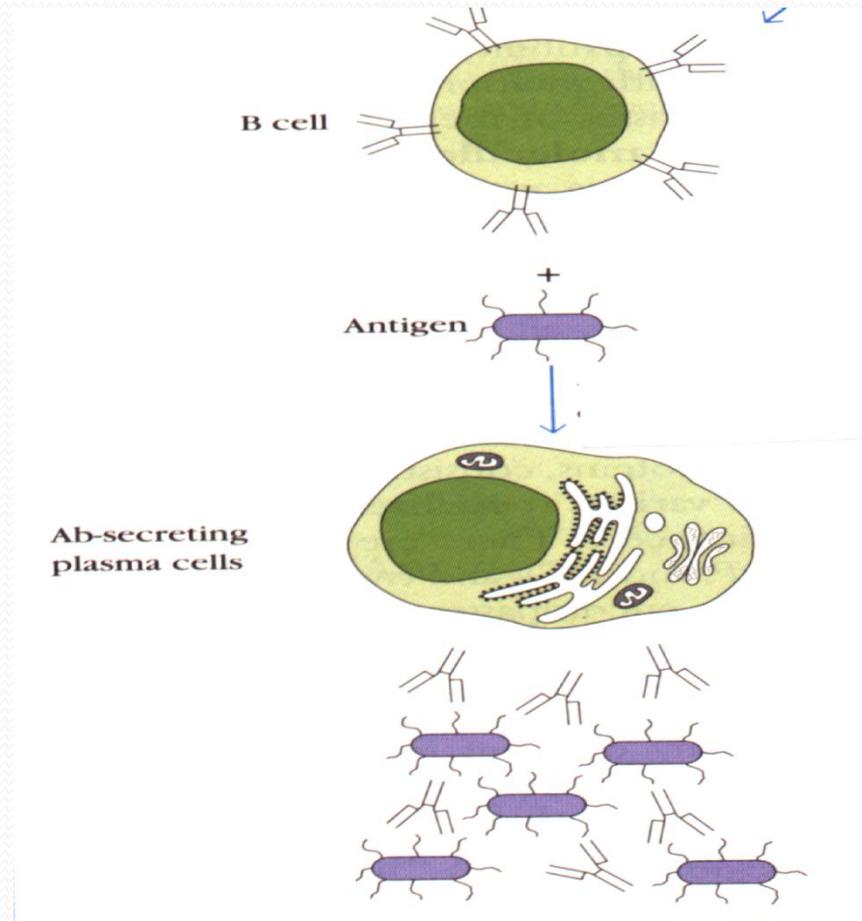
Resposta celular





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

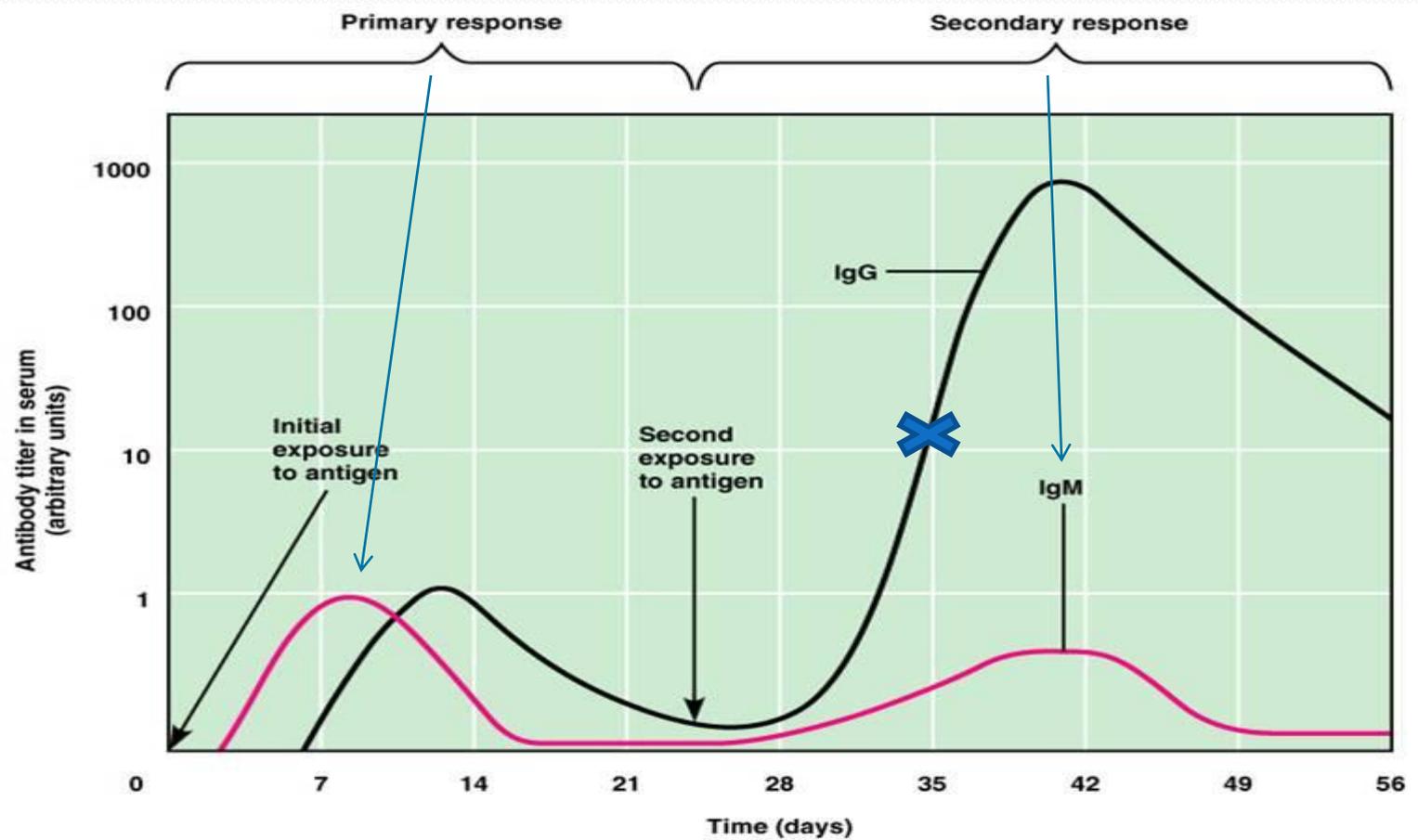
Antígeno T independente



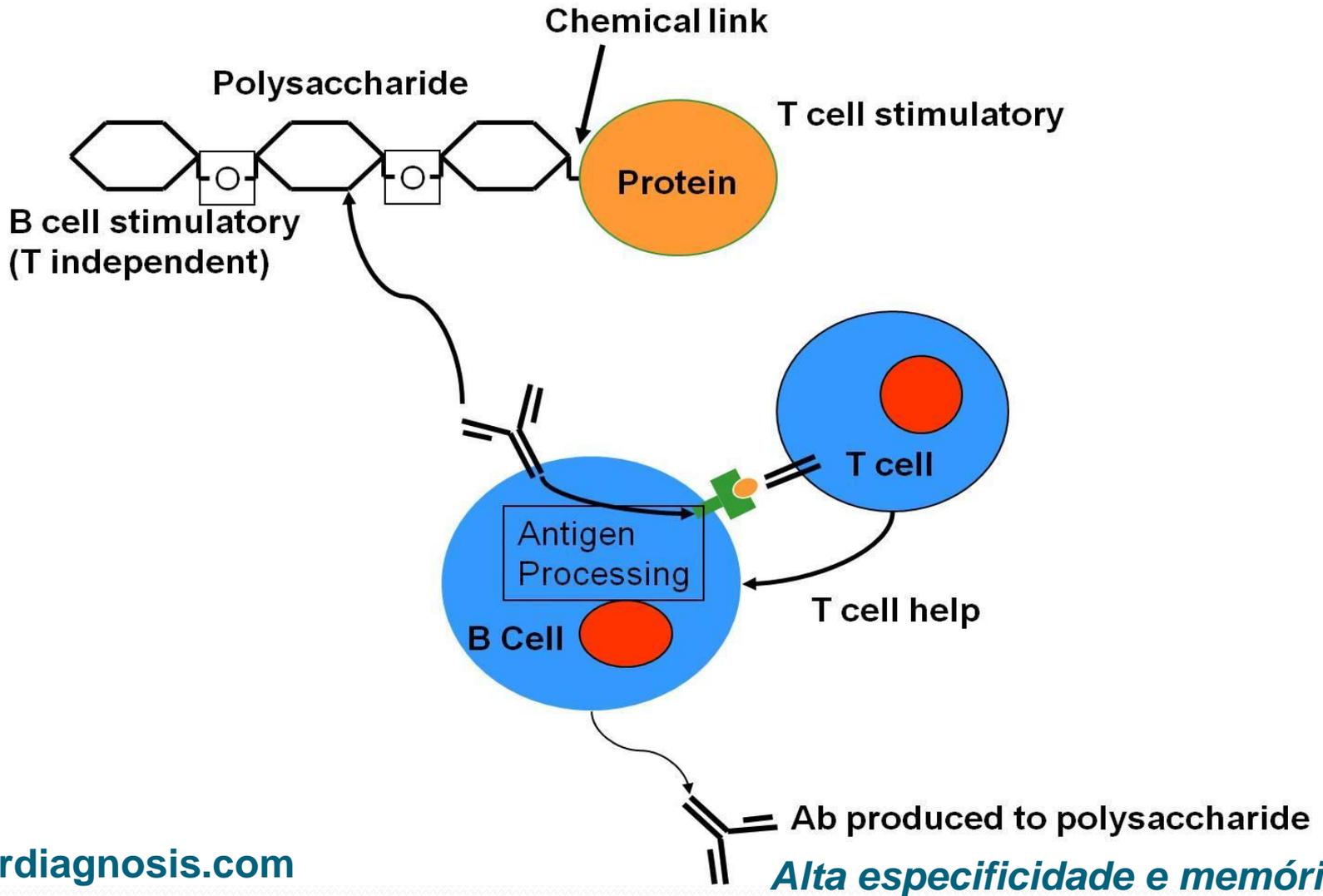
Sem a
participação de
Li T auxiliares

Resposta imune
fraca e...

...sem memória (IgM)



Conjugação



VACINAS POLISSACARÍDICAS NÃO CONJUGADAS

**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 VIVAS E NÃO-VIVAS, PROTEICAS OU CONJUGADAS

Células
apresentadoras
de antígenos
expostas a
antígenos

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 antígenos de procedência extracelular através de células apresentadoras de antígenos e MHC-II

VACINAS VIVAS

Células nucleadas (inclusive as apresentadoras de antígenos) infectadas por vacinas vivas, p. ex., tríplice viral)

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

Vacinas vivas

Anticorpos
séricos e
secretórios



Imunidade
celular

Resposta
imune

Vacinas não-vivas

Anticorpos
séricos



Resposta
imune

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, ou polissacarídicas conjugadas, estimulam a imunidade humoral com participação de células apresentadoras de antígenos e Li T CD₄. Induzem anticorpos séricos de alta afinidade e especificidade**
- **As vacinas virais vivas estimulam a imunidade humoral e celular, com participação das células apresentadoras de antígenos e Li T CD₄ e CD₈. Induzem anticorpos séricos e secretórios e linfócitos citotóxicos 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
 - ASO₄ (adjuvant system O₄): Sais de Alumínio + Monofosforil Lipídio A, MPL: Vacina de papiloma e HB de GSK
 - Compostos de esqualeno: influenza Novartis (MF59) e GSK (ASO₃)
- Configuração espacial também pode aumentar a imunogenicidade: VLPs, virossomos, nanopartículas

Duas classes

- **Formas de envio do antígeno ao sistema imune (p. ex, sais de alumínio, MF59, virossomos, VLPs)**
- **Imunopotenciadores: ativam diretamente as células do sistema imune (p. ex, MPL)**

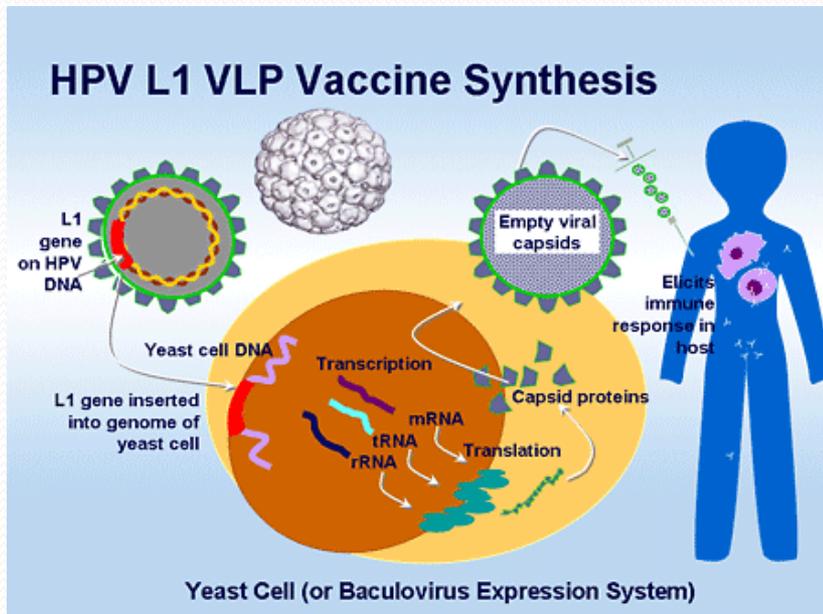
- **Permitem utilizar vacinas em menor dose e assim aumentar a sua disponibilidade (influenza)**
- **Maior imunogenicidade cruzada (influenza)**
- **Permitem direcionar a resposta imune para TH₁ (imunidade celular , p. ex, ASO₃, MF59) ou TH₂ (imunidade humoral, sais de alumínio), ou podem ser usados de forma combinada (p. ex, ASO₄)**
- **Uso em mal-respondedores, idosos, ou imunodeficientes**

Preocupações

- Doenças autoimunes (p. ex, narcolepsia, vacina de influenza H₁N₁ de GSK com o adjuvante ASO₃)
- Maior reatogenicidade



Configuração espacial 3D



Vacina de Papiloma:

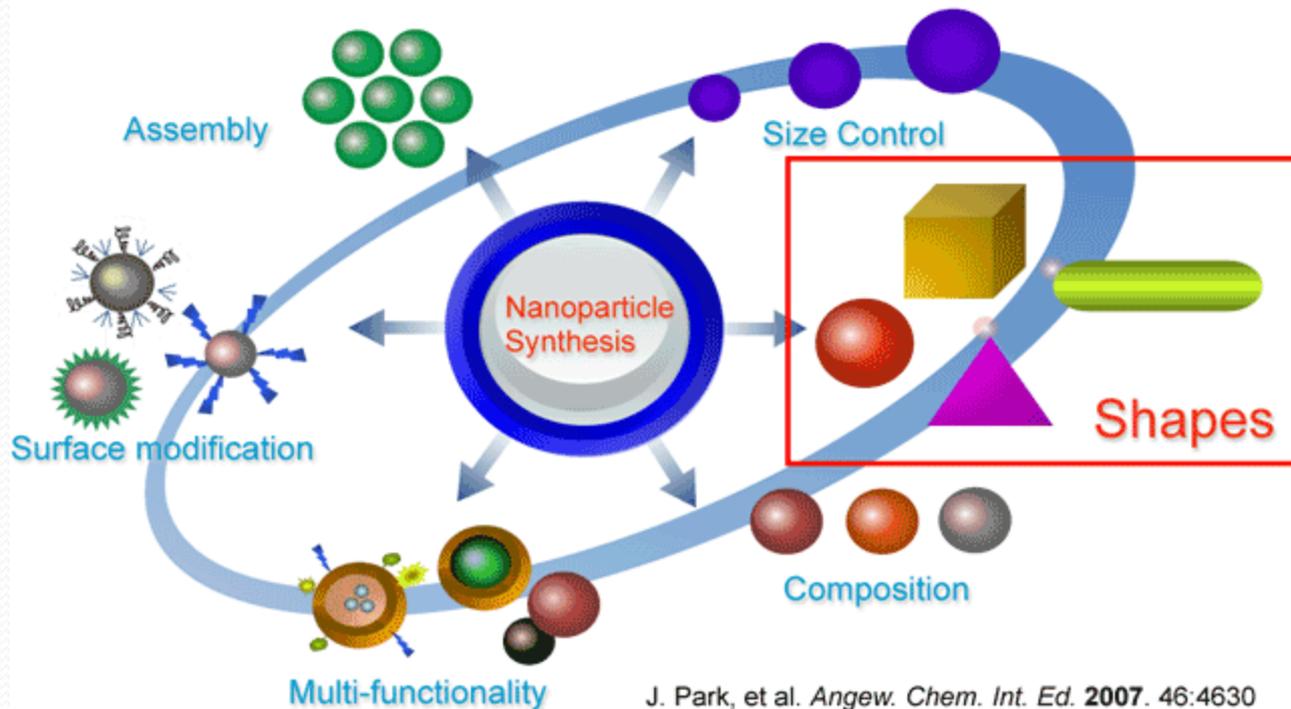
A proteína L₁ do gene do papilomavírus é cortada
 O gene L₁ é inserido no DNA de outro vírus, por exemplo, baculovírus, ou em levedo
 Replicação do baculovírus ou levedo produz a proteína L₁
 A proteína L₁ se auto-agrega (“auto-assemble”) e adquire a forma do vírus original, mas sem material genético;
 A VLP é vazia, mas altamente imunogênica, por sua conformação espacial

Vacina hepatite B



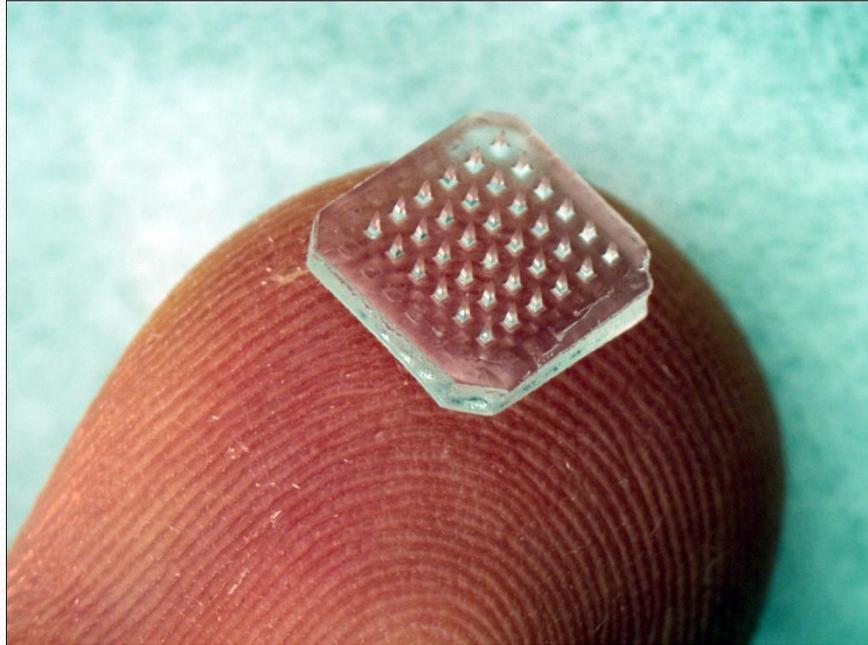
Novas vias e formas de administração

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!