

The Jordan Report

20th Anniversary

Accelerated Development of Vaccines 2002



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health



National Institute of Allergy and Infectious Diseases

As Dez Descobertas Mais Importantes em Vacinologia Durante as Duas Últimas Décadas

Stanley A. Plotkin, M.D.

VACINA ACELULAR CONTRA PERTUSSIS

A idéia de extrair antígenos protetores de organismos pertussis vem dos anos 60. Os trabalhadores nos Estados Unidos e Japão tiveram êxito no isolamento de toxina pertussis purificada e hemaglutinina filamentosa no início dos anos 80. Entretanto, as vacinas acelulares apenas conseguiram seu reconhecimento nos anos 90.

O sucesso das vacinas acelulares tem tido vários subprodutos benéficos. Primeiro, a substituição de vacinas acelulares para as de célula inteira na maioria dos países desenvolvidos tem eliminado a irritação constante de uma vacina que era altamente reatogênica, mesmo se as seqüelas permanentes devido à vacina eram muito excessivamente raras. Por exemplo, os episódios hipotônicos hiporresponsivos eram ameaçadores, causando insatisfação com a vacina apesar da ausência de seqüela. Segundo, os resultados de testes mostraram que os antígenos purificados poderiam proteger os vacilados, como também as suspensões de bactéria Bordetella, ou mais precisamente poderia reconstituir proteção usando proteínas definidas. As vacinas contendo um a cinco antígenos mostraram proteção comparada com placebo, porém esses dados levantaram uma controvérsia exaltada, alimentada por interesses comerciais, como para a importância relativa das vacinas. É verdadeiro que apenas a vacina com cinco componentes, que continha todos os fatores protetores conhecidos, foi estatisticamente provada para atender a proteção proporcionada por uma boa vacina de célula inteira, porém não obstante, todas as vacinas acelulares eram eficazes. Terceiro, o sucesso das vacinas acelulares forneceram uma plataforma para a combinação de vacinas pediátricas baseadas nas proteínas pertussis purificadas, al invés de uma mistura de bactéria pertussis.

COMBINAÇÃO DE VACINAS

A segunda recente descoberta importante foi como combinar as vacinas pediátricas. Pode parecer estranho nominar combinações como uma recente descoberta, considerando que Ramon combinou os toxóides diftérico e tetânico na década de 20 e os toxóides diftérico e tetânico e a célula inteira de pertussis (DTP) é propriamente uma combinação de vacina. Entretanto, combinações mais inclusivas são um principal avanço em vacinologia, removendo o obstáculo de injeções múltiplas e abrindo espaço para valências mais novas no esquema pediátrico.

Recentemente, duas companhias licenciaram vacinas contendo os toxóides diftérico, tetânico, o pertussis, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), poliovírus inativado (VIP) e hepatite B na Europa. Apesar do problema de interferência entre as vacinas acelulares contra pertussis e a Hib, essas combinações são aparentemente de êxito. Uma outra combinação, usada no Canadá, não mostra problemas de interferência. Espera-se que todas essas combinações serão licenciadas nos Estados Unidos.

A combinação de vacinas tem facilitado o restabelecimento da VIP. A ocorrência prognosticável de casos de poliomielite parálitica associada à vacina (PPAV) após a vacina oral contra pólio (VOP) tem se tornado um problema, mesmo em países em desenvolvimento. A PPAV pode ser evitada usando VIP. A inclusão de VIP

concentrada, purificada em combinações pediátricas de vacinas reduz os custos da aquisição da vacina e administração em grau significativo.

VACINA CONTRA VARICELA

A vacina contra varicela levou 20 anos para ser desenvolvida e finalmente alcançou uso amplo no meado dos anos 90. O licenciamento da vacina contra varicela é significativo em dois aspectos. Primeiro, oferece controle do último principal exantema da infância, o qual embora usualmente autolimitado, contribui significativamente para a sépsis estreptocócica com ameaça de vida, encefalite e pneumonia. Segundo, é a primeira vacina licenciada para um vírus do grupo do herpes humano, oferecendo a prevenção ou moderação da doença primária e talvez a prevenção de infecção reativada na forma de zoster, o vírus responsável pelo “cobreiro” (herpes zoster).

LIVE INFLUENZA VACCINE

Mais uma vez, esta é uma vacina com vias profundas na história. A idéia de usar vírus mutantes atenuados administrada por via intranasal tem sido discutida por algumas vezes e foi usada na antiga União Soviética e Japão. Entretanto, anterior aos dados a respeito da efetividade foram de baixa qualidade e não convincente. Mais recentemente, as cepas desenvolvidas por adaptação ao fio e métodos e recombinação têm sido submetidos a mais testes, com excelentes resultados.

Os experimentos em crianças têm mostrado alta eficácia e os experimentos em adultos têm, mostrado um efeito sinérgico de vacina viva sobre a imunogenicidade do vírus morto. O potencial da vacina viva é enorme. A vacinação universal de lactentes poderia controlar o reservatório da influenza em crianças escolares, conseqüentemente oferecendo proteção a irmãos jovens e avós idosos. Se eles também recebem vacina viva, os próprios avós poderiam se beneficiar de um aumento na eficácia da vacina morta, o que nem sempre é alta quando uma cepa epidêmica difere daquela da vacina.

Se a vacina viva pode ser produzida em quantidade suficiente, ela oferece a melhor esperança de abortar uma pandemia causada por uma nova cepa de influenza. As cepas sementes contendo genes hemaglutinina de todos os 15 tipos devem ser preparadas e estocadas.

VACINA CONTRA ROTAVÍRUS

Pode ser surpresa escolher o que pode parecer ser uma falha da vacina como uma das dez mais importantes descobertas recentes em vacinologia. Não obstante, existem duas razões contraditórias para a inclusão da vacina contra rotavírus. Primeiro, apesar da complicação de intuscepção, que causou a retirada do mercado da vacina contra rotavírus baseada na cepa do macaco rhesus, o fato é que esta vacina oral se mostrou altamente efetiva contra esta doença desidratante, grave. A proteção conferida é na mesma ordem que aquela após a infecção natural repetida, de forma que pode ser esperado que qualquer replicação da vacina do rotavírus também será protetora. Assim, a segunda geração de vacinas contra rotavírus atualmente em testes clínicos baseada nas cepas bovinas e humanas são também prováveis de serem eficazes. Se isto for verdadeiro, se elas induzem ou não raras intuscepções, a perspectiva para licenciamento em países desenvolvidos e em desenvolvimento são boas. Segundo, a vacina contra rotavírus marca a primeira ocasião desde que o incidente Cutter que uma vacina foi colocada no mercado e então retirada do mercado devido a uma reação adversa. Isto sugere que talvez deva existir um intervalo após o licenciamento para coleta de dados antes de ser feita uma recomendação para o uso universal de uma vacina em crianças.

POLISSACÁRIDES BACTERIANOS CONJUGADOS A POLISSACÁRIDES

As vias desta descoberta vão a época pré Segunda Guerra Mundial, porém a exploração do efeito imunológico da conjugação de polissacárides bacterianos com proteínas tem acontecido apenas recentemente. A década de 80 assistiu a aplicação dessa tecnologia como vacina Hib, como primeiro conjugado sendo licenciado para lactentes em 1990; Um lembrete não é necessário para o sucesso espetacular da vacina Hib, que promete erradicar a doença e talvez também o organismo.

Parece que o sucesso espetacular também atenderá a vacina conjugada contra pneumococo. A doença invasiva com bacteremia causada por sorotipos na vacina é provável ser prevenida quase que completamente. A doença localizada como a meningite e pericardite também deve desaparecer.

Além disso, o teste da vacina revelou alta eficácia contra pneumonia com consolidação no raios-X, sugerindo que a pneumonia pneumocócica seja mais comum em crianças que se suspeite. A aplicação da vacina no mundo em desenvolvimento poderia assim ter grandes conseqüências sobre a mortalidade, enquanto a aplicação no mundo desenvolvido poderia reduzir o problema de pneumococo resistente a antibiótico. Entretanto, o efeito da vacinação na epidemiologia dos sorotipos pneumocócicos e a possibilidade de substituição por sorotipos não vacinais terá que ser observado cuidadosamente.

Os polissacárides meningocócicos conjugados a proteínas ainda estão em estágios iniciais, porém os resultados com o conjugado do Grupo C no Reino Unido já sugere que uma grande parte das meningites meningocócicas e doença fulminante pode ser prevenida.

ENGENHARIA GENÉTICA

Sem dúvida os historiadores rememorarão a engenharia genética como uma das maiores descobertas do século XX. Para os vacinologistas, esta descoberta significa que se alguém isolar a codificação para um antígeno protéico protetor, aquele gene pode ser inserido em células de bactérias, levedura ou de origem animal, que então produzirão a proteína em grande quantidade. O resultado mais importante desta descoberta até aqui é levedura recombinante que produz o antígeno de superfície para a hepatite B, porém a mesma técnica já produziu antígenos em bactérias para as vacinas contra a doença de Lyme, pertussis e cólera.

VETORES ATENUADOS

Na década de 80, os pesquisadores determinaram que certos organismos atenuados naturalmente ou artificialmente poderiam carregar a informação genética de patógenos e que durante a replicação em um animal, eles poderiam transcrever, traduzir e apresentar aquelas informações para o sistema imunológico do hospedeiro. Assim, o campo da vetorologia nasceu. Entre as bactérias, os vetores mais populares são o Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) e a salmonela atenuada, enquanto que entre os vírus, a atenção tem se voltado para os poxvírus, adenovírus e alfavírus, embora outros agentes como os vírus do herpes simples, os associados ao adeno, e mesmo retrovírus, têm seus defensores.

O estudo dos vetores tem despertado o conceito de primeiro reforço. Isto é porque embora os antígenos vetoriados tenham por si próprios raramente dado uma resposta suficiente de células B, a inoculação serial de vetores seguida por vacinas de proteínas

ou de DNA de plasmídeo tem induzido, respectivamente, respostas fortes de célula T e B.

As réplicas de alfavírus e poxvírus servirão como ilustração. Os poxvírus incluem mutantes da vaccinia, como o MVA e NYVAC, como também poxvírus animais atenuados naturalmente. Os recombinantes são preparados de recombinação de eventos que ocorrem em células juntamente infectadas com vírus e trans-infectadas com o gene de interesse. O Canarypox é um exemplo de um vírus que replica apenas abortivamente em humanos. Com respeito à produção de anticorpo, a habilidade dos vetores poxvírus em se preparar para a resposta de anticorpo tem sido demonstrada pelo canarypox recombinante do envelope do HIV, enquanto a habilidade dos poxvírus em estimular imunidade celular forte tem sido demonstrada pelo canarypox-CMV. Os Alfavírus como vetores dependem da habilidade de inserir genes estranhos no genoma, os quais são refletidos em pseudovirions produzidos durante a replicação abortiva. O genoma dos alfavírus contém genes não estruturais necessários para a replicação e os genes estruturais. Se os genes estruturais são substituídos por genes estranhos, a replicação de pseudopartículas pode ser induzida por auxiliares construtores contendo os genes estruturais porém incapazes de fazer o RNA viral. As proteínas estruturais irão se acumular juntas com as proteínas estranhas.

VEGETAIS TRANSGÊNICAS E VÍRUS VEGETAIS

O uso de frutas ou vegetais administrados via oral contendo antígenos de vacina poderia também ser considerado um exemplo de vetorização. Entretanto, a idéia de distribuir vacinas na cadeia alimentar é suficientemente diferente de dar a ela seu próprio lugar. Existem dois caminhos para fazer vacinas em vegetais: Os vegetais transgênicos para a codificação de genes para as proteínas de vacinas, ou vírus quiméricos vegetais contendo os mesmos genes. Testes clínicos têm mostrado respostas a uma variedade de antígenos produzidos em vegetais, incluindo a toxina lábil da *Escherichia coli*, antígenos de superfície da hepatite V e glicoproteína rábica.

Os desenvolvimentos nos campos continuam a ser promissores e já têm iniciado a alterar idéias sobre a imunologia do trato gastrointestinal. Se puder ser descoberto como estimular a imunidade para os antígenos de patógenos sem quebrar a tolerância contra os antígenos de alimentos, os vegetais ou vírus vegetais recombinantes podem se tornar estratégias de vacinas efetivas.

Isto exigirá considerável ação imunológica, porém minha grande esperança para o novo século é que os imunologistas farão mais contribuições para a vacinologia. Sabemos pouco sobre os mecanismos de domínio antigênico, adjuvantes, interferência, preparação e muitos outros aspectos da estimulação imunológica que poderia ser usada.

DNA DESPROTEGIDO

DNA desprotegido é um termo de linguagem especializada para a informação genética estranha inserida em um plasmídeo bacteriano que é expresso em injeção na pele ou músculo do hospedeiro. O antígeno é produzido na célula muscular, porém o antígeno deve ser processado em células da medula óssea para alcançar uma resposta imunológica. Em animais, respostas magníficas têm sido geradas após injeção intramuscular de gen, porém os resultados em humanos têm até aqui sido algo desapontador quando o DNA é usado isoladamente.

Se uma vacina de DNA será licenciada depende na resposta a várias questões:

1. A administração intradérmica ou transcutânea de DNA resultará em uma boa resposta de anticorpo em humanos?
2. Um adjuvante será encontrado para reduzir a quantidade de DNA necessária para se obter a resposta?
3. As combinações de reforço principal de DNA com outras formas de vacinação darão uma resposta imunológica completa, ou seja, respostas celulares fortes e de anticorpos quando necessárias?

As respostas a essas questões são prováveis de virem precocemente dos estudos das vacinas contra o HIV e a malária.

Mesmo se o DNA nunca alcançar o estado de uma vacina para uma infecção particular, já tem tido tremendo valor como uma ferramenta para a identificação de antígenos protetores. Quanto mais patógenos forem seqüenciados, seus genes podem ser identificados e testados para proteção em modelos animais. Isto simplificará a seleção de antígenos protetores que poderiam ter escapado da atenção de outra forma. Esta estratégia já tem se provado de utilidade para o desenvolvimento de vacinas experimentais contra o meningococo do Grupo B e a *Chlamydia pneumoniae*.

OS PRÓXIMOS 10 ANOS

Após olhar o passado, alguns prognósticos sobre a próxima década incluem:

1. Uma nova vacina contra rotavírus será licenciada.
2. Uma vacina contra meningococo do Grupo V baseada na mistura de proteínas da membrana externa será licenciada.
3. A influenza será controlada pelo uso de vacinas vivas e mortas.
4. Uma vacina contra o HIV mostrará eficácia parcial, porém as ações para usá-la serão reduzidas por fatores sociais.
5. As vacinas orais contra a *E. coli* e *Shigella* enterotoxigênicas estarão disponíveis para os viajantes.
6. As mulheres adolescentes serão imunizadas contra alguns tipos de papilomavírus, citomegalovírus e herpes simples do tipo 2.
7. Uma vacina profilática será usada para aqueles em alto risco genético de pelo menos uma doença crônica.
8. A vacina contra varicela será dada a adultos para modificar a gravidade do herpes zoster.
9. Os pacientes de alto risco com doenças crônicas serão imunizados contra alguma patógenos nosocomiais, como o estafilococo e a pseudomonas.
10. A vacina acelular contra pertussis será recomendada para lactentes recém-nascidos e adolescentes.

Fontes:

Belshe, R. B., Gruber, W. C., Mendelman, P. M., et al. (2000). Efficacy of vaccination with live attenuated cold-adapted, trivalent, intranasal virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *Journal of Pediatrics*, 136, 168-175.

Black, S., Shinefield, H., Fireman, B., et al. (2000). Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Group. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 19, 19/87-195.

Excler, J. L., & Plotkin, S. A. (1997). The prime-boost concept applied to HIV preventive vaccines. *AIDS*, 11(A), S127-S137, 1997.

Leitner, W.W., Ying, H., & Restifvo, N. P. (2000). DNA and RNA-based vaccines: Principles, progress and prospects. *Vaccine*, 18, 765-777.

Tacket, C. O., Mason, H. S., Losonsky, G., et al. (1998). Immunogenicity in humans of a recombinant bacterial antigen delivered in a transgenic potato. *Nature Medicine*, 4, 607.

Tubulekas, I., Berglund, P., Fleeton, M., et al. (1997). Alphavirus expression and their use as recombinant vaccines: A minireview. *Gene*, 190, 191-195.

Bibliografia do Autor

Stanley A. Plotkin, M.D



Atualmente Consultor Médico e Científico do Aventis Pasteus, Dr. Plotkin é o inventor da vacina contra a rubéola que é atualmente a única em uso nos Estados Unidos e na maior parte do mundo. Ele tem trabalhado em outras vacinas, incluindo contra pólio, raiva, varicela, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e citomegalovírus. Enquanto no Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC), ele investigou em 1957 o último surto de inalação do antraz nos Estados Unidos, anterior a 2001 e auxiliou a demonstrar a eficácia da atual vacina contra antraz.

Dr. Plotkin tem servido como Diretor do Comitê de Doenças Infecciosas e Força Tarefa contra AIDS da Academia Americana de Pediatria. Ele foi membro convidado do Comitê Consultivo em Práticas de Imunizações e Diretor do Comitê de Pesquisa em Doenças Infecciosas e Microbiologia do Instituto Nacional de Saúde e detém o título de “Pai Fundador” da Sociedade de Doenças Infecciosas Pediátricas.

Dr. Plotkin recebeu a Medalha Bruce em Medicina Preventiva do Colégio Americano de Clínicos, a Distinção Clínica da Sociedade de Doenças Infecciosas Pediátricas e Medalha Honorária da Legião Francesa.

Mais de 500 artigos são listados na bibliografia de Dr. Plotkin e ele tem editado vários livros, incluindo *Vaccines*.