

V1 - ANÁLISE DA IMUNOGENICIDADE E GRAU DE PROTEÇÃO DE UMA VACINA INATIVADA PARA FEBRE AMARELA EM MODELO MURINO

Renata Carvalho Pereira¹, Andréa Nazaré M. Rangel¹, Marta Cristina de O. Souza¹, Marisol Simões¹, Luciane P. Gaspar¹, Elena Caride¹, Ricardo Galler¹

¹Programa de Vacinas Virais, Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ 21045-900, Brazil.

Objetivos

Este trabalho teve como objetivo analisar a imunogenicidade e o grau de proteção em camundongos C57BL/6, de uma vacina inativada para febre amarela-cepça 17DD. O desenvolvimento desta nova abordagem vacinal, além de contemplar pessoas que residem ou viajam para áreas endêmicas, também pode ser administrada em pessoas nas quais a vacina atenuada é contraindicada.

Metodologia

A vacina foi desenvolvida a partir do cultivo de células Vero em biorreatores em meio livre de soro, purificada por cromatografia e inativada por agente químico. A análise da imunogenicidade e do nível de proteção foi realizada em camundongos C57BL/6 e a resposta imune humoral avaliada por PRNT, considerando o ponto de corte de 794 mUI/mL. Para o estabelecimento da melhor concentração de antígeno, os camundongos foram imunizados com três doses de 100 µl da vacina inativada clarificada com 7.88 µg/dose, 3.94 µg/dose ou 1.97 µg/dose de proteína. Para a determinação do número mínimo de doses, os animais foram inoculados com uma, duas ou três doses da vacina inativada purificada, na concentração previamente estabelecida e na presença ou ausência do adjuvante hidróxido de alumínio. Os animais foram desafiados através da inoculação intracerebral de 100 DL50 do vírus 17DD. Para determinar o perfil isotípico das imunoglobulinas envolvidas na resposta humoral, foi realizado ELISA para subtipagem de IgG1 e IgG2a nos soros coletados 40 dias após a imunização. Foram considerados positivos soros com densidade óptica (450nm) > 0,3.

Resultados

Os resultados quanto ao estabelecimento da melhor concentração do antígeno demonstraram que, as três concentrações testadas foram capazes de induzir similarmente uma resposta mensurável de anticorpos neutralizantes, com concentrações de 3551 mUI/mL (7.88 µg/dose), 2496 mUI/mL (3.94 µg/dose) e 1901 mUI/mL (1.97 µg/dose). Diante disto, optou-se por escolher a concentração de 2 µg/dose da vacina inativada para darmos continuidade aos ensaios. Os resultados da determinação do número mínimo de doses indicaram que apenas os animais que receberam 3 doses da vacina inativada formulada com adjuvante apresentaram títulos de anticorpos neutralizantes acima do ponto de corte considerado positivo para febre amarela e taxa de sobrevivência de 100% após o desafio. Os resultados quanto à subtipagem destes anticorpos mostraram que todos os animais imunizados com a vacina inativada foram negativos para o isotipo IgG2a. No entanto, todos os animais foram positivos para o isotipo IgG1, apresentando maiores concentrações nos grupos que receberam 3 doses da vacina inativada.

Conclusões

A imunização com três doses de 2 µg/dose da vacina de vírus inativado contendo o adjuvante hidróxido de alumínio foi capaz de elicitar altos títulos de anticorpos neutralizantes, principalmente do isotipo IgG1. Além disto, protegeu 100% dos camundongos C57BL/6 após o desafio, apresentando perfil de proteção similar à vacina de vírus vivo atenuado administrada em dose única.