



ANTICORPOS EM VACINAS DE NANOPARTÍCULAS DE HEMAGLUTININA CONTRA INFLUENZA

ALEJANDRO TEJADA ALVES

RESUMO

Introdução: as vacinas contra a gripe atualmente aprovadas se concentram na indução de anticorpos contra a cabeça da hemaglutinina (HA), uma região altamente variável do vírus. No entanto, essa abordagem limita a proteção contra diferentes cepas. A indução de imunidade reativa cruzada, visando a haste HA conservada, pode melhorar a eficácia das vacinas. Este estudo propõe a utilização de uma vacina baseada em nanopartículas de ferritina estabilizadas por HA (H1ssF), com o objetivo de melhorar a resposta imunológica contra a gripe, focando na haste HA conservada. **Objetivos:** o objetivo principal deste estudo foi avaliar a segurança e a tolerabilidade da vacina H1ssF. O objetivo secundário foi analisar as respostas de anticorpos induzidas pela vacina em indivíduos saudáveis. **Metodologia:** este foi um ensaio clínico de fase 1, aberto e de escalonamento de dose (NCT03814720). Cinquenta e dois adultos saudáveis (18-70 anos) participaram do estudo, recebendo 20 µg de H1ssF (5 participantes) ou 60 µg (47 participantes) com reforço administrado após 16 semanas. O estudo avaliou a segurança, a tolerabilidade e a resposta imunológica gerada pela vacina, com ênfase na indução de anticorpos neutralizantes de reação cruzada. **Resultado e discussão:** a vacina H1ssF foi bem tolerada, com reações adversas leves, como dor no local da injeção (19%), dor de cabeça (19%) e mal-estar (12%). A resposta imunológica foi promissora, com a indução de anticorpos neutralizantes contra a haste HA conservada de vírus influenza do grupo 1, mesmo em indivíduos com imunidade pré-existente contra a cabeça da HA do subtipo H1. Além disso, a resposta foi duradoura, com anticorpos detectados mais de um ano após a vacinação. Esses resultados sugerem que a plataforma H1ssF é capaz de induzir uma resposta imunológica robusta e prolongada. **Conclusão:** a vacina H1ssF demonstrou ser segura, bem tolerada e eficaz na indução de anticorpos neutralizantes de reação cruzada contra a gripe. Os resultados obtidos indicam que a plataforma H1ssF tem grande potencial como uma vacina universal contra a gripe, capaz de oferecer proteção mais ampla e duradoura.

Palavras-chave: vírus; imunização; linfócitos B

1 INTRODUÇÃO

Os vírus da gripe causam epidemias sazonais anuais com consequências significativas para a saúde pública, resultando em milhões de casos de doenças, hospitalizações e mortes, principalmente entre populações vulneráveis. Nos Estados Unidos, as complicações relacionadas à gripe levam a 9 a 41 milhões de casos de doença e de 12.000 a 52.000 mortes por ano, refletindo a magnitude do impacto da doença. As vacinas contra a gripe atualmente licenciadas enfrentam desafios devido à constante deriva antigênica das cepas do vírus, exigindo reformulação e imunização anual. A imunodominância da cabeça da hemaglutinina (HA), a principal proteína viral, é a responsável pela alta variabilidade das respostas imunes, limitando a proteção contra novas cepas do vírus.

Em contraste com a cabeça de HA, o tronco da proteína HA, embora menos

imunodominante, apresenta maior conservação entre os subtipos de gripe, oferecendo uma oportunidade para o desenvolvimento de vacinas mais amplas e eficazes, capazes de induzir anticorpos neutralizantes contra diferentes cepas. Essas respostas de anticorpos podem conferir proteção contra uma variedade de subtipos, tornando o tronco da HA um alvo promissor para o desenvolvimento de vacinas universais. A plataforma de vacina baseada em nanopartículas de ferritina tem mostrado um grande potencial para gerar respostas imunológicas robustas, com estudos pré-clínicos demonstrando a indução de anticorpos direcionados ao tronco de HA.

Esse estudo, portanto, visa avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina H1ssF, uma vacina de ferritina de tronco HA estabilizada, em adultos saudáveis.

2 RELATO DE CASO/EXPERIÊNCIA

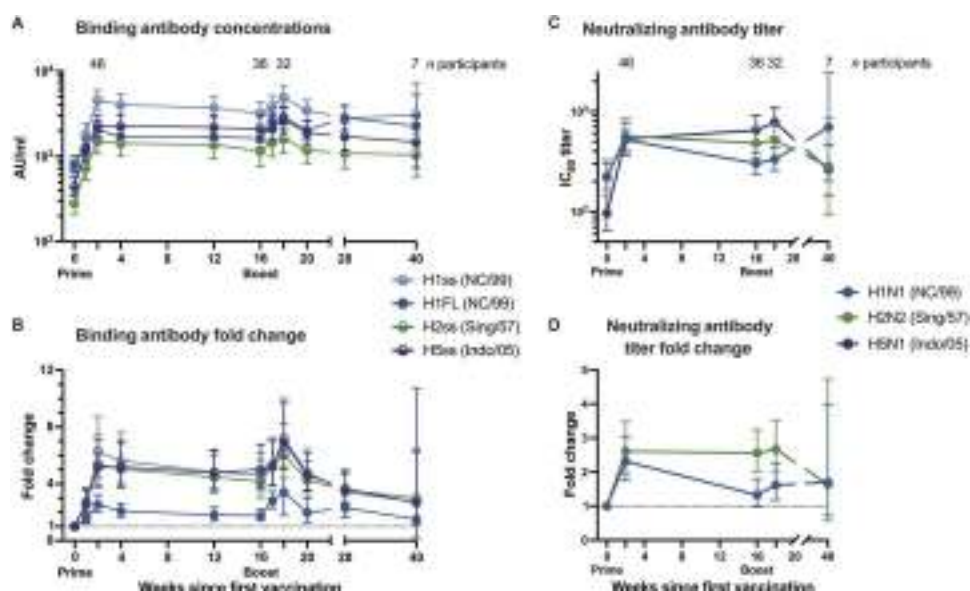
Este estudo clínico de fase 1, aberto e de escalonamento de dose, foi realizado para avaliar a vacina H1ssF em adultos saudáveis (18 a 70 anos) com doses de 20 µg ou duas doses de 60 µg. O estudo incluiu análises de segurança e tolerabilidade, observando sintomas locais e sistêmicos, eventos adversos (EAs), eventos adversos graves (SAEs) e novas condições médicas crônicas. A imunogenicidade foi avaliada pela quantificação de anticorpos específicos de hemaglutinina (HA) induzidos pela vacina.

A vacina H1ssF foi produzida sob boas práticas de fabricação, utilizando nanopartículas de ferritina com o domínio de tronco da proteína HA. A administração foi feita via intramuscular, com observação de 30 minutos pós-vacinação. O escalonamento de doses envolveu inicialmente a administração de 20 µg para três participantes, seguida por doses de 60 µg em coortes etárias (18 a 40, 41 a 50, 51 a 60, 61 a 70 anos), com um intervalo de 16 semanas para reforço.

As avaliações de segurança foram feitas com base em reatogenicidade, exames clínicos e laboratoriais, e eventos adversos não solicitados. A imunogenicidade foi medida por ensaios de ligação de anticorpos, ELISA anti-ferritina e ensaios de microneutralização, incluindo uma análise baseada em vírus repórteres.

A análise estatística foi realizada usando testes t para comparar os dados de anticorpos e neutralização entre os grupos e ao longo do tempo. A significância foi definida por um nível alfa de 0,05. O estudo foi conduzido no NIH Clinical Center, seguindo as diretrizes éticas e regulatórias apropriadas.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO



H1ssF provoca amplas respostas de anticorpos aos antígenos HA do grupo 1 da gripe.

<https://cdn.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/blobs/1e5b/10619166/8a1d2e38834d/nihms-1931211-f0003.jpg>

Os dados indicam que a vacina H1ssF induziu uma resposta robusta de anticorpos tanto contra o H1HA quanto contra HAs do grupo 1, como H5 e H2. Os anticorpos de ligação ao H1HA aumentaram 2,5 vezes após a primeira dose e 2,8 vezes após o reforço, com respostas significativas mantidas até a semana 28. Além disso, os títulos de anticorpos neutralizantes se mantiveram elevados até a semana 68, sugerindo uma resposta duradoura, embora a análise tenha sido limitada pela perda de amostras pós-reforços.

A vacina também gerou anticorpos de reação cruzada contra H5 e H2, com aumentos significativos nos títulos de anticorpos de ligação e neutralizantes após o reforço. As respostas contra H5N1 mantiveram-se elevadas até a semana 40, indicando que a vacina pode proteger contra subtipos do grupo 1. A resposta de anticorpos contra H2 foi maior em indivíduos mais velhos, possivelmente devido à exposição prévia ao subtipo H2.

Uma limitação importante foi a perda de amostras pós-reforço, o que afetou a análise da durabilidade. Além disso, a vacinação sazonal contra a gripe não parece ter influenciado significativamente os resultados. Apesar dessas limitações, os dados sugerem que H1ssF pode induzir respostas imunes amplas e duradouras, sendo um candidato promissor para vacinas universais contra a gripe.

4 CONCLUSÃO

Este estudo avaliou a vacina H1ssF, que se mostrou segura e bem tolerada, com efeitos adversos leves. A vacina induziu anticorpos neutralizantes contra a haste HA de influenza, com respostas duráveis por mais de um ano. Isso demonstra o potencial da H1ssF como uma candidata promissora para uma vacina universal contra a gripe.

Apesar dos resultados positivos, houve limitações, como a perda de amostras após o reforço devido a restrições sanitárias e a pequena amostra de participantes. Além disso, a interação com vacinas sazonais contra a gripe não foi completamente explorada.

Futuras pesquisas devem ampliar a análise da eficácia em diferentes grupos e avaliar a proteção contra uma variedade maior de subtipos de influenza. A vacina H1ssF apresenta um avanço significativo, mas mais estudos são necessários para confirmar seu impacto em larga escala.

REFERÊNCIAS

ANDREWS, S. F. et al. An influenza H1 hemagglutinin stem-only immunogen elicits a broadly cross-reactive B cell response in humans. *Science Translational Medicine*, v. 15, n. 692, p. eade4976, 2023. DOI: 10.1126/scitranslmed.ade4976.

SUN, X. et al. Broadly neutralizing antibodies to combat influenza virus infection. *Antiviral Research*, v. 221, p. 105785, 2024. DOI: 10.1016/j.antiviral.2023.105785.

WIDGE, A. T. et al. An influenza hemagglutinin stem nanoparticle vaccine induces cross-group 1 neutralizing antibodies in healthy adults. *Science Translational Medicine*, v. 15, n. 692, p. eade4790, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ade4790>.