

VACINA CONTRA RAIVA PRODUZIDA EM MEIO LIVRE DE SORO

A raiva é uma doença fatal presente em todos os continentes, com exceção do Antártico. Atualmente, segundo dados da OMS, ocorrem no mundo principalmente nos países da Ásia e África, cerca de 55.000 mortes/ano sendo que a maioria é de crianças menores de quinze anos (30 a 50%). Assim, a raiva constitui um grave problema de saúde pública para esses países e outros em desenvolvimento. Ela é causada por um vírus RNA de fita simples, do gênero *Lyssavirus*, pertencente à família *Rhabdoviridae* e à ordem *Mononegavirales*. Atualmente, apesar do surgimento de alguns protocolos para conter a doença após a sua instalação no sistema nervoso central, somente a vacinação e o uso de soro anti-rábico são efetivos para barrar o vírus após o contato do mesmo com uma pessoa. A primeira vacina contra raiva surgiu com Pasteur em 1885 que utilizou cérebro de animal como substrato para multiplicação do vírus. A partir daí essa vacina foi sendo aprimorada no sentido de ser mais pura, apresentar efeitos colaterais brandos e induzir a proteção com um menor número de doses. O Butantan produz a vacina contra raiva desde a década de 50 e tem acompanhado a evolução dessa produção. Na década de 80 a França desenvolveu uma vacina contra raiva na qual se utilizava células Vero como substrato celular. Esse produto foi considerado de boa qualidade e muito superior ao produzido em cérebro de camundongos (desenvolvido na década de 60), por ser mais potente, reduzir o número de doses e causar efeitos colaterais brandos. Atualmente essa vacina por ser um produto de alto custo aproximadamente U\$13.00/dose, é utilizada em quase todos os países ricos e somente em parte dos em desenvolvimento. O Brasil importa, desde o ano de 2002, aproximadamente 1.800.000 doses/ano dessa vacina. O objetivo desse estudo foi desenvolver uma vacina contra raiva em células Vero mais pura, ou seja, sem a presença de proteínas de origem animal (livre da possibilidade de transmitir o príon causador da encefalite espongiforme bovina, a BSE), imunogênica e com baixos custos. Uma nova vacina contra raiva foi desenvolvida na Seção de Raiva do Instituto Butantan. Para obtenção de suspensões virais foi estabelecida uma tecnologia de produção de vírus rábico para larga escala na qual se utilizou células Vero aderidas a microcarregadores infectadas com a cepa de vírus rábico PV (Stock 1 do Instituto Pasteur de Paris), cultivadas no biorreator e mantidas em meio livre de soro (Frazatti-Gallina et al, J Biotecnol 92, 2001). As suspensões virais obtidas dessa maneira foram concentradas por filtração tangencial, purificadas por cromatografia de troca iônica e inativadas pela Beta-propiolactona. Estudos de imunogenicidade em sete lotes dessa nova vacina

e dois lotes de duas outras comerciais francesas (Verorab e HDCV) foram realizados através da imunização de camundongos com três doses de vacina. Foram encontrados títulos anticorpos neutralizantes de 10,30 a 34,60 UI/mL nos lotes da nova vacina e 6,54 e 9,36 UI/mL respectivamente para as vacinas HDSV e Verorab. Segundo a OMS, títulos de anticorpos neutralizantes $\geq 0,5$ UI/mL são considerados protetores. Nos estudos de estabilidade do produto os sete lotes de vacina apresentaram potências satisfatórias ($\geq 2,5$ UI/mL) quando estocados a $2-8^{\circ}\text{C}$ por 14 meses, 37°C durante 30 dias e após 8h de estocagem a 45°C . O uso de meio livre de soro facilitou a purificação do produto, reduziu níveis de DNA residual celular para valores menores de 22,8 pg por dose de vacina (o estabelecido pela OMS é ≤ 100 pg). A efetiva imunogenicidade induzida pela vacina em camundongos, o grau de pureza e a redução de custos devido à facilidade de purificação e rendimento viral no processo de produção de vírus no biorreator indicam que a tecnologia desenvolvida no Instituto Butantan para esse produto é de grande importância para o Brasil e outros países em desenvolvimento nos quais, a raiva representa em grave problema de saúde pública. Essa vacina também demonstrou excelente imunogenicidade quando testada em humanos (Costa WA, et al, Vaccine 25, 2007), foi registrada na ANVISA em 2008 e atualmente está sendo produzida para o Brasil com a possibilidade, devido à nova fábrica construída no Instituto Butantan, de exportação a partir de 2009.

Palavras chaves: Vacina contra raiva. Células Vero. Meio livre de soro.