

Cultivo de células no desenvolvimento e produção de vacinas

(0:01) Saudações, mais um podcast Ciência Ativa na Educação. Vamos falar sobre cultivo de células (0:07) no desenvolvimento e produção de vacinas. E para falar sobre esse tópico, nós chamamos a doutora (0:13) Letusa Albrecht e doutora Priscilla Wowk.

E para a gente começar a falar sobre esse tópico, eu vou (0:19) começar com a pergunta mais básica, que é como que o cultivo de células, ela contribui para o (0:25) desenvolvimento e a produção de vacinas de forma mais eficiente. Bom, o cultivo de células é a base (0:32) para o desenvolvimento de qualquer vacina. Então, tudo começa com linhagens celulares, né, células (0:39) que são imortalizadas e que a gente consegue cultivar e congelar por bastante tempo no laboratório.

E a (0:45) gente pode usar essas células para duas vertentes principais. Eu vou falar primeiro do processo de (0:54) obter os patógenos que podem ser utilizados para fazer algumas vacinas. Por exemplo, a vacina da (1:01) BCG, que é a vacina que a gente tem contra a tuberculose.

Ela é uma bactéria, certo, que foi (1:07) desenvolvida por cultivo in vitro por 200 passagens seguidas de cultura. Então, os pesquisadores ficaram (1:14) por 10 anos cultivando essa bactéria, que na verdade é o *Mycobacterium bovis*, e com essas (1:20) passagens essa bactéria foi atenuada, então ela perdeu alguns segmentos gênicos que poderiam ser (1:26) patogênicos, e ela atenuada, então, pode ser usada como a vacina da BCG, que a gente tem hoje. E a (1:34) produção dela, basicamente, é um cultivo in vitro, né, é para expandir essas bactérias e poder fazer (1:42) a formulação vacinal no final.

Então, a gente pode usar também células para, por exemplo, propagar (1:48) vírus, que a gente vai também inativar para algumas vacinas, né, mas essas células vão poder ser (1:54) usadas também como ferramentas, que a Letusa vai contar um pouco para vocês. (1:59) Então, para a produção de uma vacina, muitas vezes a gente precisa isolar um determinado antígeno, e para a (2:04) gente isolar esse determinado antígeno, nós utilizamos diferentes linhagens celulares para (2:10) propagar esse determinado antígeno que a gente escolher como um bom alvo vacinal e, assim, (2:17) conseguir uma massa grande de proteína ou de antígeno, no caso, para ser utilizado como uma parte de uma (2:27) formulação vacinal. Então, para isso, a gente utiliza uma série de linhagens celulares eucarióticas e (2:33) procarióticas para a produção desses antígenos, então, mais como uma ferramenta.

(2:40) E vocês conseguiriam pontuar as principais vantagens em utilizar o cultivo de células para essa (2:46) produção de vacinas ou a pesquisa de vacinas? (2:49) Bom, como eu disse, muitas dessas linhagens celulares, elas são imortalizadas, então a gente consegue manter esses (2:55) cultivos em laboratório por muito tempo, né, fazendo a propagação dessa célula, então tem (3:01) linhagens celulares que são usadas há mais de 30, 40 anos. Uma célula clássica é a célula HeLa, né, que (3:10) talvez vocês já tenham ouvido falar, que foi isolada de um carcinoma de útero, se eu não me engano, da (3:17) Henrietta Lacks, por isso que ela chama HeLa, né, e a vantagem é que a gente consegue miniaturizar esses ensaios, (3:27) a gente consegue, com uma pequena quantidade de células in vitro, manter condições constantes, estáveis, (3:34) então isso diminui a variabilidade dos resultados, a gente pode aumentar também a reprodutibilidade (3:41) desses dados, então mesmo com uma produção de lotes diferentes, sendo com células de linhagem, sendo (3:47) feitos in vitro, o resultado vai ser sempre muito semelhante e isso também diminui muito o custo da produção, (3:55) então por isso que eu falo que o cultivo celular é essencial na produção das vacinas, desde esse início de (4:03) obtenção dos patógenos, dos antígenos recombinantes, mas também essas células podem ser usadas para os primeiros

(4:09) testes dessas vacinas. É tudo muito controlado, né, então você consegue ter o controle de todos os processos, (4:18) desde contaminantes que poderiam ou não estar presentes, desde a variabilidade, como a Priscilla falou, de lotes (4:26) diferentes de células, de lotes diferentes de meios de cultivo, de soro que possa ser utilizado no cultivo dessas (4:33) células, então a gente tem um controle muito preciso de tudo que está nessa determinada formulação, é muito mais fácil.

(4:42) E essas células vão ser também importantes para os primeiros ensaios funcionais, né, para testar se o nosso (4:50) antígeno, se o nosso produto é tóxico, se ele ativa essas células de alguma forma, se altera o metabolismo da célula-alvo, (5:00) então, como eu disse, faz parte de todo esse processo fundamental. (5:05) Preciso me pontuar as vantagens, mas agora eu quero saber os desafios e as limitações no uso de cultivos para esse tipo de abordagem. (5:13) O principal desafio são também os benefícios, que é essa limitação, quando a gente tem um cultivo celular, (5:21) como eu falei, a gente geralmente usa células de linhagens, então é um cultivo de uma única população celular, (5:29) de uma única linhagem, então a gente não tem um sistema complexo como é um microorganismo, (5:36) então a gente pode transpassar um pouco isso usando células primárias, como, por exemplo, células do sangue, né, (5:43) de doadores humanos, ou células primárias de animais também, mas a gente não consegue ter essa estrutura 3D (5:52) que um sistema em vivo nos fornece.

Então, por exemplo, a gente que trabalha com vacina, a gente está muito interessada (5:59) na resposta imunológica frente a essas vacinas, e in vitro a gente não consegue simular esse microambiente, (6:07) mesmo a gente colocando citocinas recombinantes, misturando diferentes populações celulares, (6:13) ou, por exemplo, usando, como eu falei, células do sangue, onde eu tenho diferentes populações, diferentes leucócitos, (6:19) eu não consigo mimetizar a estrutura 3D e toda a complexidade de ter um sistema linfático, um sistema circulatório junto. (6:27) Então, conforme a gente avança no desenvolvimento de uma vacina, a gente acaba precisando, sim, usar modelos animais, né? (6:35) É, acho que é bem por aí mesmo. A gente precisa de um modelo mais completo, muitas vezes, para validar aquilo que a gente vê na célula.

(6:43) A célula é um modelo fantástico para muitas coisas, mas ela tem uma limitação muito grande, porque ou é uma célula ou poucas células (6:50) envolvidas, enquanto quando a gente pensa num sistema animal, existem muitos tecidos e células envolvidas, (6:58) então a gente tem uma complexidade muito maior, acho que essa é, certamente, a principal desvantagem. (7:02) Toda a regulação hormonal também, né? Mas vale destacar que, assim, você tá avançando muito para tentar melhorar, né? (7:13) Os cultivos 3D, né? (7:16) Transpassar essa dificuldade, né? Como a Letusa falou, os cultivos 3D, organóides, né? (7:22) Cada vez tá se tentando mimetizar, de forma mais fidedigna, o processo in vitro que a gente tem em vivo. (7:31) E vocês poderiam me dizer, de repente, os principais tipos de células que são utilizadas nessa abordagem? (7:38) Acho que nós, as principais para a produção dos antígenos recombinantes, por exemplo, nós utilizamos (7:44) muitas células de ovário de hamster chinês, as famosas células CHO.

A gente usa muito as células (7:51) Hek293 para a produção também desses mesmos antígenos, pensando em linhagens eucarióticas mais complexas, né? (7:58) Nós utilizamos muitas bactérias para a produção também de antígenos recombinantes, células de insetos, (8:04) como a SF9, por exemplo, para a produção de antígenos. Acho que essas são as principais, mas (8:10) utilizamos também células para cultivo dos patógenos, né? Então, ali a gente vai ter as células Vero, (8:19) qual mais que a gente utiliza, deixa eu pensar... BHK, que é bastante utilizada. (8:25) Então,

dependendo da abordagem... (8:26) Dependendo daquilo que você for abordar, se é o patógeno ou o antígeno recombinante, você vai utilizar (8:34) um tipo de linhagem ou outro tipo de linhagem.

Mas, em geral, são modelos que são super bem estabelecidos. (8:41) E, por exemplo, como eu falei, a gente está muito interessado na resposta imune, né? A gente pode usar (8:46) linhagens, por exemplo, de monócitos, como a célula THP1, que ela pode ser diferenciada em vitro para macrófagos, né? (8:55) A gente tem a linhagem das células JURKAT também, que são linfócitos TCD4, que podem ser utilizados (9:02) para alguns ensaios de resposta. Existem linhagens de célula B. Nesse cultivo celular também a gente pode (9:09) produzir os anticorpos monoclonais, que vão servir como ferramentas aí para muitas coisas, né? (9:16) Então, depende muito da nossa pergunta biológica, como a Patrícia comentou.

(9:23) Mas, se a gente pudesse trabalhar com célula primária sempre, a gente teria um viés um pouco menor (9:31) em relação a esse controle das condições em vitro, mas aí a gente passa a ter um novo desafio, que é a variabilidade (9:41) do doador, principalmente se a gente pensar em trabalhar com células humanas, né? (9:45) Cada um de nós tem um background genético diferente, que vai fazer também com que as nossas células sejam (9:51) ativadas e respondam de forma diferente. (9:54) É bem lembrado essa questão da variabilidade mesmo, né? E você ter uma linhagem, você tem algo um pouco mais (9:59) descontrolado para obter pelo menos as primeiras respostas, né? (10:02) Sim. (10:03) Bom, eu agradeço Letusa e Priscilla por essa nossa conversa, agradecemos também aos ouvintes e nos encontramos (10:09) novamente no próximo podcast Ciência Ativa na Educação.

Audiotranscrição por TurboScribe