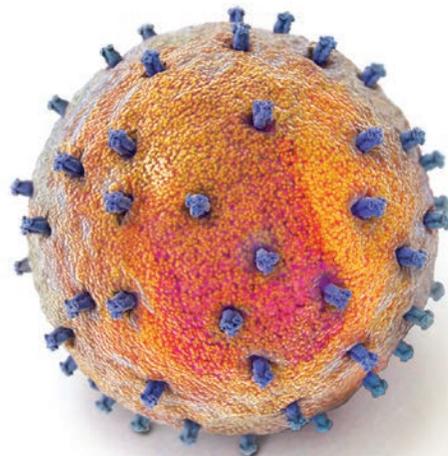


vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Pesquisadores se mobilizam em torno da PrEP

Depois de dois estudos de eficácia que mostraram que antiretrovirais podem prevenir a infecção pelo HIV, debates sobre esta estratégia de prevenção dominaram a conferência anual sobre retrovírus *Por Regina McEnerly*

A XVIII CONFERÊNCIA SOBRE RETROVIRUS e Infecções Oportunistas (CROI), realizada de 27 de fevereiro a 2 de março em Boston, transformou-se em um evento de ativismo pela PrEP.

Três das seis palestras em plenário lidaram com aspectos relacionados à profilaxia pré-exposição (PrEP)—a administração de antiretrovirais (ARVs) oral ou topicamente antes da exposição ao HIV para proteger contra a infecção—e os pesquisadores discutiram e debateram novas evidências de estudos clínicos e pré-clínicos sobre a PrEP, bem como os desafios para a implementação desta estratégia.

A força da PrEP já estava em evidência na XVIII Conferência Internacional sobre Aids, realizada em julho passado em Viena, onde pesquisadores relataram resultados do estudo CAPRISA 004 de 889 mulheres sul-africanas sob alto risco de infecção que mostrou que um gel candidato a microbicida vaginal com 1% do antiretroviral tenofovir (TDF) conseguiu reduzir a incidência de HIV em 39% (ver o artigo *Microbicidas, Um gel finalmente garante lugar de destaque em Viena* na seção *Em foco* do VAX de setembro de 2010). Isto foi seguido, em novembro, pelos resultados do iPrEx, um grande estudo internacional de quase 2.500 homens que fazem sexo com homens e mulheres transgênero, que revelou que a administração de TDF combinada com o ARV emtricitabina (FTC) foi 44% eficaz na prevenção da infecção pelo HIV (ver o artigo *Preparação para*

o futuro na seção *Em foco* do VAX de janeiro de 2011).

Na CROI, Robert Grant, principal investigador do iPrEx e professor associado de medicina da Universidade da Califórnia em San Francisco, apresentou outros seis meses de dados de seguimento do estudo iPrEx que revelaram que o regime diário de TDF/FTC resultou em uma eficácia ligeiramente menor, mas ainda estatisticamente significativa, de 42%. “Não creio de modo algum que a eficácia seja modesta”, diz Grant. As novas infecções de HIV que ocorreram durante os seis meses adicionais de monitoramento foram entre os voluntários que não usaram as drogas constantemente. “O regime proporcionou proteção quando usado e não a proporcionou quando não usado”, diz Grant. “Nossos dados revelam que 50% [dos voluntários] tomaram a pílula quase todos os dias. Isto é notável.”

Mas o enfoque agora é na outra metade dos voluntários do estudo, que não aderiram constantemente ao regime diário de PrEP. A adesão foi um dos principais tópicos de discussão em um fórum comunitário sobre prevenção baseada em ARV realizado em 1º de março, copatrocinado pela Fenway Health, de Boston, e pela AVAC, organização de Nova York em prol da pesquisa de métodos de prevenção. Grant contestou a noção de que a adesão sempre será mais elevada em um estudo clínico e disse que suspeita que a adesão à PrEP provavelmente será maior quando os voluntários souberem que estão recebendo as drogas de PrEP e não

um placebo, e que há comprovação que elas somente proporcionam proteção contra o HIV quando usadas de acordo com o regime prescrito. “A adesão é um problema que tem solução”, diz Grant.

Para entender melhor os fatores que influenciam a adesão, Grant diz que o grupo do estudo iPrEx fará um estudo aberto do qual todos os participantes do estudo iPrEx não infectados pelo HIV poderão participar. O objetivo do estudo aberto é medir a eficácia da PrEP e o grau de adesão ao regime diário quando os participantes sabem que estão usando uma droga que pode protegê-los contra a infecção pelo HIV. O estudo também continuará a avaliar a segurança de longo prazo do regime TDF/FTC em indivíduos saudáveis.

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Fundador e CEO da IAVI deixará o cargo em junho para comandar a Aliança GAVI
- ▶ Ensaio de Fase I de regime inovador de vacinas começa na África

BÁSICAS

- ▶ Entendendo a proteína do envelope do HIV

Além disso, os pesquisadores também apresentaram relatórios com mais dados de segurança sobre PrEP oral a partir de uma subanálise do estudo iPrEx e de um estudo não relacionado de 400 homens que fazem sexo com homens (HSH) não infectados pelo HIV nos EUA. Os dois estudos revelaram uma queda pequena, mas estatisticamente significativa, na densidade mineral óssea—um indicador de fraturas ósseas—entre homens não infectados pelo HIV que receberam ARVs para prevenção, comparados com os que não receberam. O início do uso de TDF foi associado a diminuições na densidade mineral óssea em pessoas infectadas pelo HIV, mas seu impacto nas pessoas não infectadas não era conhecido. Nenhum dos estudos revelou aumento no índice de fraturas ósseas entre os voluntários que recebem regimes de PrEP, mas é necessário examinar mais dados de longo prazo para avaliar plenamente este efeito colateral, dizem os pesquisadores.

“Celebramos o fato de agora termos prova de conceito por meio dos estudos iPrEx e

Caprisa 004, mas os estudos em andamento continuam sendo cruciais para fornecer dados adicionais sobre a segurança, eficácia, adesão e resistência”, disse Connie Celum, diretora do Centro de Pesquisa Clínica Internacional da Universidade de Washington, durante sua palestra. Outras análises do estudo iPrEx apresentadas na CROI revelaram que não havia presença detectável de vírus resistente a drogas em nenhum dos voluntários que não estavam infectados no início do estudo e que foram infectados pelo HIV, apesar de receberem drogas PrEP.

Os Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA esperam em breve divulgar diretrizes sobre o uso de PrEP entre HSH e a Gilead (fabricante da Truvada, uma combinação de TDF/FTC) diz que pretende protocolar um pedido de licença de nova droga suplementar em regime de investigação junto à Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA para uso da Truvada para prevenção. Ao mesmo tempo, estudos de eficácia de PrEP estão sendo realizados em outras populações, incluindo usuários de drogas injetáveis, casais sorodiscordantes e mulheres heterossexuais com alto risco de infecção pelo HIV.

Embora a adesão possa ser um grande desafio, o custo da PrEP também é alto, particularmente em países de baixa e média renda onde somente cerca de um terço das 15 milhões de pessoas infectadas pelo HIV qualificadas para receber tratamento o estão recebendo. Agora, os pesquisadores estão usando modelos matemáticos para avaliar em quais grupos sob alto risco ou contextos a PrEP pode ser mais custo-eficaz.

Os pesquisadores também apresentaram dados na CROI que revelam que algumas mulheres preferem usar gel microbicida à base de ARV a tomar PrEP via oral. Quando foi concluído um estudo de Fase II que comparou a administração oral de TDF com a aplicação de um gel microbicida com TDF em 144 mulheres sexualmente ativas não infectadas pelo HIV da África e dos EUA, pesquisadores da Universidade Johns Hopkins descobriram que, embora 100% das mulheres africanas tivessem dito que usariam a PrEP em forma de pílula ou de gel se fosse eficaz, elas comunicaram sentir maior satisfação sexual ao usar o gel. Em contraste, 72% das mulheres americanas disseram preferir a pílula. Este estudo revelou que a concentração de TDF no tecido vaginal era muito maior após a aplicação tópica. Mesmo assim, não se sabe que concentração da droga está associada com a eficácia protetora, portanto não está claro se maiores concentrações são necessárias.

Embora a maioria dos ensaios clínicos de PrEP em andamento esteja testando o TDF ou Truvada, outros ARVs também estão sendo investigados em regime pré-clínico para avaliar a sua capacidade para prevenir a infecção pelo

HIV. Novos dados apresentados na CROI pelos CDC sugerem que outro ARV pode desempenhar um papel na prevenção da infecção pelo HIV se administrado vaginalmente logo após a exposição ao vírus, uma estratégia conhecida como profilaxia pós-exposição, ou PEP. Resultados de um estudo em primatas não humanos revelaram pela primeira vez que a administração de gel vaginal com raltegravir—um ARV conhecido como inibidor de integrase porque bloqueia a enzima do HIV que integra o DNA do vírus no genoma das células humanas—preveniu a infecção pelo HIV em cinco entre seis macacas do tipo rabo-de-porco quando aplicado topicamente três horas depois de os animais serem expostos ao SHIV (uma combinação de HIV e vírus da imunodeficiência símia, o equivalente ao HIV em macacos). As macacas que receberam o gel permaneceram livres de infecção depois de expostas 20 vezes ao subtipo de SHIV usado no estudo, enquanto quatro animais que receberam um gel placebo foram infectados depois de uma média de 10 exposições ao SHIV.

O fato de o gel com raltegravir conseguir proteger as macacas quando aplicado logo após a exposição ao SHIV, fez com que os pesquisadores acreditassem que também pode conseguir bloquear a infecção em adultos quando usado logo antes ou depois da exposição ao HIV.

Os pesquisadores também comunicaram conclusões de um estudo de Fase I de um gel microbicida com 1% de TDF, a mesma fórmula usada como microbicida vaginal no estudo CAPRISA 004, quando aplicado retalmente em homens e mulheres. O estudo envolveu 18 homens e mulheres não infectados pelo HIV em dois sítios nos EUA. Os participantes do estudo de microbicida retal receberam primeiro uma dose simples de TDF oral. Duas semanas depois, foram randomizados para receber uma dose retal de 1% de gel de tenofovir ou um gel placebo. Duas semanas mais tarde foram solicitados a usar o gel de tenofovir ou o gel placebo uma vez por dia, durante sete dias.

Peter Anton, professor de medicina da UCLA que liderou o estudo, diz que três dos 18 participantes tiveram oito eventos adversos de grau três, considerados graves, depois de usar o microbicida retal, principalmente diarreia, câibras e desconforto gastrointestinal.

Os pesquisadores coletaram mais de 2.000 amostras de tecido do cólon e retal dos participantes do estudo e expuseram as amostras ao HIV em um laboratório. Os pesquisadores constataram que as amostras dos participantes que receberam o gel TDF mostraram inibição significativa do HIV, sugerindo que esta abordagem pode ser útil para bloquear a transmissão retal. Outros estudos serão necessários para mostrar se o microbicida retal consegue realmente bloquear a infecção pelo HIV. ■

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEneary

GERENTE DE PRODUÇÃO E WEBSITE

Nicole Sender

SUPERVISÃO DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

Alexandre Menezes

COLABORAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL

Grupo de Incentivo à Vida

ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura GRÁTIS do VAX por e-mail, para alterar as informações de sua assinatura ou receber cópias impressas do VAX para distribuir e/ou usar em seus programas, visite o site www.iavireport.org e clique no link **Subscribe** (Assinar).

O VAX é um boletim mensal do IAVI Report, um periódico sobre a pesquisa de vacinas contra a Aids publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI). O boletim está atualmente disponível nos idiomas inglês, francês, espanhol e português na forma de um arquivo PDF, que pode ser baixado pela Internet ou recebido por meio de um boletim eletrônico.

A IAVI é uma organização global sem fins lucrativos que trabalha para acelerar a busca por uma vacina para a prevenção da infecção por HIV e da Aids. Fundada em 1996 e atuando em 24 países, a IAVI e a sua rede de parceiros pesquisam e desenvolvem vacinas candidatas. A IAVI também luta para que a descoberta de uma vacina seja uma prioridade global e trabalha para garantir que uma futura vacina seja acessível a todos que dela necessitem. Para obter mais informações, acesse www.iavi.org. No Brasil o VAX é impresso e distribuído em parceria com o Grupo de Incentivo à Vida (GIV), uma ONG baseada em São Paulo. Para mais informações, acesse: www.giv.org.br



Fundador e CEO da IAVI deixará o cargo em junho para comandar a Aliança GAVI



EM JUNHO, SETH BERKLEY deixará o cargo de presidente e principal executivo da IAVI depois de passar 15 anos no comando da organização que fundou em 1996. Berkley passará a ser o principal executivo (CEO) da Aliança GAVI, uma parceria de saúde global, sediada em Genebra, lançada em 2000 para aumentar o acesso às imunizações - um assunto que o toca de perto.

A decisão, que Berkley descreve como “a mais difícil da minha vida”, ocorre em um momento em que o campo de pesquisa de vacinas contra a Aids recebeu uma injeção de ânimo com a primeira evidência da eficácia da vacinação em humanos (do estudo RV144, na Tailândia) e uma onda de descobertas de novos anticorpos que os cientistas consideram como pistas para o desenvolvimento de vacinas. “É a época mais empolgante que já tivemos no campo de pesquisa de vacinas contra a Aids”, diz Berkley. Mesmo assim, ele achou que era a hora certa para fazer essa mudança. “Eu sei que a IAVI e o campo de pesquisa serão bem-sucedidos.”

Quando a IAVI foi criada, o panorama da pesquisa de vacinas contra a Aids era muito diferente do atual. “A IAVI foi iniciada porque havia pouco interesse em vacinas contra a Aids por parte dos setores público e privado. Tínhamos uma convicção fundamental de que a ciência poderia resolver o problema”, diz ele. Em 1993, menos de USD 160 milhões eram gastos em âmbito mundial na pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a Aids. Em 2009, o investimento mundial chegou a USD 868 milhões. A IAVI e Berkley, cujo entusiasmo é inabalável, merecem parte do crédito pela diferença.

Nos últimos 17 anos, Berkley batalhou incansavelmente para manter a pesquisa de vacinas contra a Aids na agenda. E a IAVI, que tem mais de 200 funcionários e um orçamento anual de aproxi-

madamente USD 87 milhões, ajudou a promover a pesquisa e o processo de desenvolvimento por meio de sua própria rede de laboratórios, consórcios e colaborações.

As raízes de Berkley na Aids remontam ao fim da década de 80. Trabalhando como epidemiologista no Ministério da Saúde em Uganda, Berkley ajudou a caracterizar o alcance da epidemia naquele país e a estruturar seus programas de Controle Nacional da Aids.

Margaret McCluskey, consultora sênior da Agência Norte-Americana para o Desenvolvimento Internacional, chamou Berkley de líder “visionário e corajoso”. “Seth teve o insight de realmente estabelecer uma parceria com os cientistas e os demais atores em cada país”, diz ela, “e a visão para dizer que temos o dever de mobilizar e informar os formuladores de políticas públicas, a longo prazo.”

McCluskey também credita Berkley e a IAVI por tentarem eliminar as lacunas deixadas pelo trabalho das agências de pesquisa governamentais e da indústria farmacêutica. “Ele entende os benefícios das vacinas no âmbito da saúde pública mundial”, diz McCluskey, acrescentando que seu trabalho na GAVI “só facilitará o acesso a novas vacinas, incluindo, por fim, uma vacina contra o HIV.” Segundo a Organização Mundial da Saúde, a Aliança GAVI financiou imunizações para mais de 288 milhões de crianças, salvando um total estimado de cinco milhões de vidas. “O desafio é divulgar esta história e obter financiamento para este tipo de iniciativa”, diz Berkley. “Os outros dois aspectos são tentar diminuir o preço das vacinas e também fazer com que os governos dêem mais prioridade à imunização.” Pelo menos inicialmente, isso provavelmente exigirá que Berkley acumule ainda mais milhas em viagens depois que se mudar para Genebra com a mulher e os dois filhos, de quatro e seis anos de idade, em agosto. —*Kristen Jill Kresge*

Ensaio de Fase I de regime inovador de vacinas começa na África

UM ENSAIO CLÍNICO DE FASE I conhecido como B002, iniciado em fevereiro, testará a segurança e as respostas imunes induzidas por duas vacinas candidatas contra o HIV administradas sequencialmente, em um regime primária-mais-reforço, ou simultaneamente. Uma das candidatas baseia-se em um vetor de adenovírus subtipo 35 (Ad35) não infeccioso usado como veículo para fornecer fragmentos não infecciosos de HIV ao sistema imune. A outra candidata consiste em uma proteína administrada junto com um adjuvante cujo objetivo é aumentar as respostas imunes.

As vacinações já começaram em um centro de pesquisas clínicas administrado pela Iniciativa de Vacinas Contra a Aids do Quênia (KAVI), em Nairóbi. A IAVI, patrocinadora do estudo e responsável pelo desenvolvimento da candidata Ad35, também requereu aprovação regulatória para conduzir braços adicionais do estudo B002 em Lusaka, na Zâmbia, e em Entebbe e Masaka, na Uganda, e planeja recrutar aproximadamente 140 voluntários não infectados pelo HIV, na faixa etária de 18 a 40 anos. O estudo está sendo conduzido em parceria com a

GlaxoSmithKline (GSK; a companhia farmacêutica que desenvolveu e fabricou a vacina candidata à base de proteína), a KAVI e outros parceiros na África.

Os pesquisadores medirão as respostas imunes em amostras de sangue de voluntários, bem como em fluidos das mucosas genital e oral coletados de voluntários que concordarem a fornecer tais amostras. O trabalho de coleta das amostras será feito no centro de pesquisas clínicas em Nairóbi, diz Patricia Fast, diretora médica da IAVI.

Estudos de Fase I anteriores revelaram que, separadamente, as candidatas Ad35 e à base de proteína têm perfis de segurança aceitáveis e induzem respostas imunes contra o HIV. O estudo B002 é a primeira vez que essas duas vacinas candidatas serão testadas combinadas. “Existe muito interesse em combinar vetores e proteínas depois do sucesso do RV144”, diz Fast, mencionando o estudo realizado na Tailândia que revelou que um regime primária-mais-reforço (baseado em outro vetor e proteína) proporcionou uma proteção modesta de 31% contra a infecção pelo HIV. —*Andreas von Bubnoff*

Entendendo a proteína do envelope do HIV

Quais são os desafios para entender a estrutura desta proteína e como revelá-la pode influenciar a concepção de possíveis vacinas candidatas contra o HIV? *Por Regina McEney*

NOS ÚLTIMOS DOIS ANOS pesquisadores isolaram aproximadamente duas dúzias de novos anticorpos que combatem o HIV, a partir do sangue de indivíduos infectados (ver o artigo *Pesquisa de vacinas ganha força* na seção *Em foco* do VAX de outubro de 2009). Quando testados no laboratório, estes anticorpos são capazes de desativar ou neutralizar muitos dos subtipos de HIV atualmente em circulação e são, portanto, conhecidos como anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs). Muitos desses bNAbs também conseguem neutralizar o HIV em concentrações relativamente baixas, sugerindo que são muito potentes.

Agora, os cientistas estão usando esses anticorpos para criar vacinas candidatas que, idealmente, conseguiriam induzir anticorpos semelhantes nas pessoas antes de elas serem expostas ao HIV, protegendo-as assim contra a infecção (ver o artigo *Entendendo se os anticorpos amplamente neutralizantes são a resposta* na seção *Básicas* do VAX de maio de 2010). No entanto, existem diversos desafios significativos para conceber uma vacina capaz de gerar tais bNAbs.

Concepção de imunógenos

O ponto de partida dos pesquisadores é entender como esses anticorpos conseguem se ligar ao HIV e neutralizá-lo. Todos os bNAbs ligam-se à proteína do envelope do HIV, ou Env na forma abreviada, que é a proteína que se salienta na superfície do vírus em protusões que se assemelham a espinhos (ver imagem à direita). Ao estudar como se ligam ao HIV, os pesquisadores esperam identificar as partes não infecciosas do vírus que podem inserir em uma vacina candidata para induzir o sistema imune do corpo a gerar anticorpos semelhantes. As partes do vírus usadas em uma vacina para provocar uma resposta imune são conhecidas como imunógenos. Os anticorpos se ligam aos “espinhos” do envelope do HIV que estão na superfície do vírus, portanto os imunógenos serão provavelmente fragmentos desta proteína.

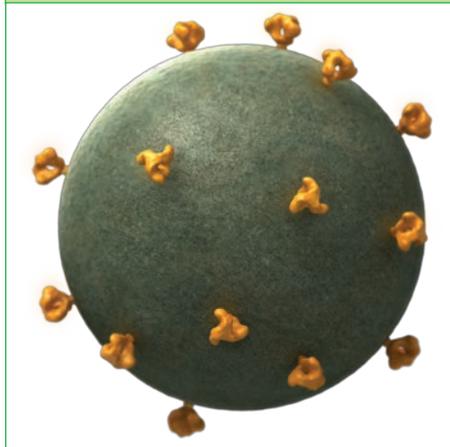
No entanto, o processo de seleção das partes do envelope do HIV a serem colocadas em uma vacina candidata é dificultado pelo fato de esta proteína ser muito instável. O

envelope do HIV, também conhecido como gp160, é composto de duas proteínas diferentes com fraca ligação entre elas. Uma das proteínas, conhecida como gp120, forma o “espinho” e a outra proteína, conhecida como gp41, forma a haste do “espinho”. Para complicar ainda mais, cada um dos “espinhos” do envelope do HIV é composto de três proteínas gp120/gp41 idênticas interligadas. Esta estrutura de proteína de três pontas é conhecida como trímero.

Espinhos do envelope do HIV

Imagem tridimensional do HIV mostrando os “espinhos” do envelope do HIV na superfície do vírus. Esses “espinhos” fazem contato com as células humanas que o vírus infecta. As imagens desses espinhos, que são na verdade estruturas com três braços conhecidas como trímeros, foram criadas usando uma técnica chamada de tomografia de elétrons, que também forneceu insights sobre como sua forma muda depois que o HIV faz contato com uma célula alvo humana.

Imagem cortesia de Sriram Subramaniam e Donald Bliss dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA.



O trímero do envelope do HIV é que faz a ligação com as células humanas, permitindo que o vírus as infecte. Para infectar as células humanas, os “espinhos” do trímero precisam conseguir passar por mudanças complexas em sua conformação e, portanto, são muito flexíveis. Consequentemente, a proteína tri-

mérica é instável, tornando difícil aos pesquisadores entender plenamente a estrutura do envelope do HIV e ver como alguns bNAbs se ligam a ele. A instabilidade e a flexibilidade do trímero do envelope do HIV têm sido uma barreira difícil de ser superada pelos pesquisadores. A incapacidade de estabilizar o trímero, por sua vez, tem prejudicado o desenvolvimento de vacinas candidatas contra a Aids.

Cristalografia de raio X

Tipicamente, para estudar a estrutura das proteínas, os pesquisadores usam um método conhecido como cristalografia de raio X. Este método envolve enviar um fecho de raio X através de uma estrutura sólida cristalina da proteína. Isto permite que os pesquisadores determinem o arranjo preciso dos diferentes átomos que compõem a proteína e depois determinem como eles interagem com outras proteínas, como os anticorpos. A cristalografia de raio X tem sido usada para revelar a estrutura de várias enzimas importantes que o HIV usa para infectar as células e se reproduzir.

Para usar a cristalografia de raio X a fim de estudar o trímero do envelope do HIV, os pesquisadores precisam primeiro conseguir desenvolver uma estrutura cristalina estável do trímero ligada a um dos bNAbs. Isto tem sido incrivelmente difícil porque o trímero é muito instável e move-se no espaço. Os pesquisadores tentaram diversos métodos diferentes para estabilizar o trímero, incluindo a adição de pedaços de proteína sintética na estrutura para “calçá-lo” e impedir que se movimente. No entanto, até agora, nenhuma dessas tentativas conseguiu estabilizar o trímero o suficiente para permitir a obtenção de um cristal puro dele ligado a um anticorpo.

Entretanto, os pesquisadores conseguiram cristalizar uma única proteína gp120/gp41 do HIV, conhecida como monômero. Alguns dos bNAbs que foram identificados se ligam ao monômero do HIV, e outros se ligam somente à estrutura trimérica do envelope do HIV. Isto, além do fato de a forma trimérica do envelope do HIV ser a que existe naturalmente, faz da busca pela obtenção de uma estrutura de cristal do trímero uma meta importante. ■