

vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Primeira evidência de eficácia em estudo de grande escala de vacinas contra a Aids

Resultados de um estudo na Tailândia revelam que a combinação de duas vacinas candidatas proporciona um certo grau de proteção contra a infecção pelo HIV *Por Regina McEnery e Kristen Jill Kresge*

OS RESULTADOS DE UM ESTUDO de vacina contra a Aids conhecido como RV144 com mais de 16.000 participantes da Tailândia revelam que uma combinação de duas vacinas candidatas, administradas sequencialmente em um regime primária-mais-reforço, reduziu o índice de incidência de infecção pelo HIV em cerca de 31%. Esta é a primeira vez que uma vacina candidata contra a Aids mostrou algum grau de eficácia na prevenção da infecção pelo HIV, o que deixou muitos pesquisadores empolgados.

“Para ser claro, o grau de eficácia demonstrado por esta vacina é modesto. No entanto, é a primeira vez que vemos um sinal positivo de eficácia em um teste de uma vacina contra o HIV em seres humanos. É um resultado bem-vindo e empolgante em um campo que, há mais de duas décadas, tem sido caracterizado por muitas decepções”, diz Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA, a organização que pagou pela maior parte do estudo, que custou USD 105 milhões. A US Army Surgeon General (o departamento médico do Exército Americano) foi a patrocinadora oficial do estudo e o exército financiou os demais custos do teste. “Este estudo representa uma grande realização científica e é o resultado de uma extraordinária colaboração internacional entre organizações, envolvendo

muitos parceiros dos governos tailandês e americano, empresas privadas, organizações sem fins lucrativos e voluntários tailandeses”, diz Eric Schoomaker, responsável pelo departamento médico do exército americano.

Entre os 8.198 voluntários que receberam injeções de um placebo inativo, 74 tornaram-se infectados pelo HIV ao longo dos três anos do estudo mediante exposição natural ao vírus. Entre os demais voluntários que receberam a combinação primária-mais-reforço das duas vacinas candidatas, 51 tornaram-se infectados pelo HIV. Estatísticos podem fazer múltiplos cálculos, incluindo um teste de significância estatística, para determinar a importância da diferença entre grupos que receberam vacinas e grupos que receberam placebos. Neste caso, a diferença de 23 infecções entre os dois grupos foi estatisticamente significativa, o que indica que, se o estudo foi concebido e realizado corretamente, existe somente uma pequena chance (3,9%) de a eficácia real das vacinas candidatas ser zero.

Até o momento, os dados dos relatórios dos investigadores do estudo têm sido limitados. “Tudo o que temos no momento é um número”, diz Mitchell Warren, diretor executivo da Coalizão para a Defesa da Vacina Contra a Aids. “Os ativistas, assim como os cientistas, querem e precisam saber mais para tomar decisões estratégicas sobre o que deve

acontecer a seguir.” Os investigadores dizem que os dados do estudo RV144 estão sendo preparados para publicação em um importante periódico médico e também serão apresentados na Conferência de Vacinas Contra a Aids de Paris (19 a 22 de outubro). Provavelmente, isto estimulará mais debate a respeito de como esses resultados podem influenciar a direção futura da pesquisa de vacinas contra a Aids. “Um sinal positivo como este pode causar mudanças significativas neste campo de pesquisa”, diz Seth Berkley, presidente e principal executivo da IAVI.

Na ausência de dados adicionais, muitos pesquisadores estão pedindo cautela na interpretação dos resultados. “Creio que a postura a adotar é a de otimismo cauteloso”, diz Alan Bernstein, diretor executivo da Global HIV

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

BÁSICAS

▶ Entendendo os vírus de desafio

PRÓXIMA EDIÇÃO

▶ Mais dados do estudo RV144 e análise do campo

Vaccine Enterprise. No entanto, para um campo de pesquisa que vem tentando prevenir o alastramento de um vírus que infecta 2,7 milhões de pessoas por ano, os resultados deste estudo são energizantes. “É uma enorme injeção de otimismo neste campo”, diz Warren. “É a primeira evidência oriunda de um estudo clínico que indica a possibilidade de uma vacina.”

A interpretação dos resultados exigirá tempo, e os pesquisadores concordam que há muito trabalho ainda a ser realizado para tentar decifrar como este regime de primária-mais-reforço conseguiu proporcionar algum nível de proteção. “O RV144 é o maior estudo de vacina contra o HIV até hoje [mas] é somente o primeiro passo em uma jornada mais longa rumo a uma vacina contra o HIV com eficácia mundial”, diz Jerome Kim, diretor adjunto de ciência do Programa de Pesquisa de HIV das Forças Armadas dos Estados Unidos (MHRP).

A busca de pistas

Sem dúvida alguma, o estudo RV144 pode

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO

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



Impresso em tinta de soja em papel certificado pela FSC. Copyright 2009.

ter levantado mais dúvidas do que esclarecimentos. O regime primária-mais-reforço avaliado no RV144 foi composto de seis aplicações de duas vacinas candidatas ao longo de um período de seis meses. Foram aplicadas quatro injeções da vacina primária, conhecida como ALVAC HIV (vCP1521), que utilizou um vírus de ave modificado que não pode causar doença em seres humanos como vetor para transportar fragmentos não infecciosos do HIV no corpo (ver o artigo *Entendendo vetores virais* na seção *Básicas* do VAX de setembro de 2004). O reforço foi uma versão de uma das proteínas da superfície do HIV produzida em laboratório, conhecida como AIDSVAX B/E.

“A pergunta é: por que a vacina funcionou?”, diz Stanley Plotkin, especialista em vacinas e consultor da empresa Sanofi Pasteur, que desenvolveu a ALVAC. “No momento, ninguém tem a resposta.”

A premissa da combinação primária-mais-reforço era que poderia estimular os dois braços do sistema imunológico, gerando respostas imunes que poderiam matar as células infectadas pelo HIV e desencadeando a produção de anticorpos, proteínas em forma de Y que poderiam se ligar ao HIV e impedi-lo de infectar as células. Pensava-se que as respostas imunes celulares fossem induzidas primariamente pela ALVAC e os anticorpos primariamente pela AIDSVAX. No entanto, estas duas vacinas candidatas foram testadas antes e as respostas imunes que induziram não foram tão robustas, pelo menos de acordo com os testes que os pesquisadores usam atualmente para avaliar o estímulo de respostas imunes por vacinas candidatas.

Em múltiplos estudos clínicos de Fase I e II, a ALVAC induziu somente um nível moderado de respostas imunes celulares contra o HIV. A AIDSVAX B/E foi testada anteriormente em dois ensaios clínicos de Fase III e, embora induzisse anticorpos contra o HIV, a vacina candidata não surtiu efeito sobre os índices de infecção pelo HIV em estudos que envolveram primariamente homens que fazem sexo com homens (HSH) ou usuários de drogas injetáveis (UDIs). Portanto, alguns pesquisadores estão intrigados com o fato de a combinação dessas duas vacinas candidatas ter produzido um índice de eficácia de 31%.

Outra observação enigmática é que o regime primária-mais-reforço conseguiu impedir a infecção, mas não teve efeito sobre o “set point” da carga viral. A carga viral—uma quantidade de HIV em circulação no sangue de uma pessoa infectada—aumenta rapidamente logo depois de a infecção ocorrer. Mas assim que o sistema imunológico entra em ação, a carga viral geralmente se estabiliza em um nível muito menor, conhecido como “set point” da carga viral. Geralmente, a carga viral permanece neste nível de “set

point” mais baixo durante muitos anos, até que o sistema imunológico da pessoa, já desgastado e exaurido pelo vírus que se multiplica continuamente, perde a capacidade de controlar o HIV.

Muitas vacinas candidatas contra a Aids que passaram por testes nos últimos anos, incluindo a ALVAC, foram concebidas para gerar imunidade mediada por célula (IMC). O objetivo é que uma vacina candidata que induza IMC possa ajudar a reduzir o “set point” da carga viral ainda mais do que o sistema imunológico consegue por conta própria. O “set point” da carga viral é um indicador importante da progressão da doença em indivíduos infectados pelo HIV. Tipicamente, quanto mais baixo o “set point”, mais tempo demora para a pessoa desenvolver Aids. Por que a ALVAC não afetou a carga viral no estudo RV144 é um mistério.

“A ausência de efeito sobre a carga viral sugere que [este efeito protetor] não se deve à imunidade celular”, diz Plotkin. Ele, entre outros, sugere que a proteção proporcionada pela combinação primária-mais-reforço foi, mais provavelmente, mediada por anticorpos, que é a maneira como se acredita que todas as vacinas atualmente aprovadas para uso funcionem. Se forem os anticorpos, isso levanta outra questão intrigante. Em 1994, o NIAID recusou-se a financiar um teste de vacina de larga escala de uma versão anterior da AIDSVAX depois que experimentos revelaram que os anticorpos acionados pela vacina, embora eficazes em termos de neutralização das cepas de HIV desenvolvidas em laboratório, não conseguiram neutralizar as cepas em circulação naquela ocasião.

“Meu palpite é que foi, de alguma forma, a combinação [das duas vacinas candidatas]”, diz Plotkin. Outros recusam-se a especular antes da divulgação de mais dados. “É muito cedo”, diz Dennis Burton, professor de imunologia e biologia molecular do Instituto de Pesquisa Scripps. “Em termos de anticorpos, não sabemos o suficiente para comentar.”

A análise dos dados do estudo RV144 para tentar responder todas essas perguntas passará a ser o principal enfoque. Os investigadores do MHRP e do NIAID já estabeleceram múltiplos comitês de especialistas para analisar amostras deste estudo, bem como realizar estudos correlatos em modelos animais. Independentemente de o RV144 ser comprovado como a chave que ajuda os pesquisadores a desvendar os mistérios da proteção imunológica contra o HIV, ele oferece uma pista importante; na verdade, 8.000 pistas. “Esperamos poder aprender algo de útil com isso”, diz Burton.

A chave para a proteção

Uma das metas será tentar determinar os correlatos de proteção—as respostas imunes presentes nos voluntários vacinados que conseguiram repelir o HIV (ver o artigo *Enten-*

endo correlatos imunológicos de proteção, Parte I na seção Básicas do VAX de novembro de 2006). Uma vacina eficaz produz resultados ao treinar o sistema imunológico a reconhecer e eliminar um patógeno específico (um vírus ou uma bactéria) ao qual uma pessoa pode vir a ser exposta no futuro. Para uma vacina contra o HIV dar resultado, precisa induzir respostas imunes específicas ao HIV, ou seja, anticorpos, respostas celulares (célula T CD4+ ou CD8+) ou outras respostas imunes naturais. Tipicamente, um subconjunto destas respostas imunes é o que é necessário para obter proteção. Os pesquisadores denominam estas respostas imunes específicas de correlatos imunológicos de proteção.

Se for possível identificar os correlatos de proteção do RV144, os pesquisadores poderiam utilizar esta informação para conceber novas vacinas candidatas aperfeiçoadas. “Isso seria um enorme incentivo para este campo de pesquisa, muito mais do que os resultados do estudo”, diz Peggy Johnston, diretora do programa de pesquisa de vacinas da divisão de Aids do NIAID. Mark Feinberg, vice-presidente responsável pelo departamento médico e de políticas públicas da Merck concorda. “Isso colocaria o campo em um lugar totalmente diferente do que já esteve até hoje.”

No entanto, os pesquisadores têm amostras limitadas de células do RV144 com as quais trabalhar, e isso pode limitar sua capacidade de decifrar os correlatos de proteção. “Não houve muito material coletado para realizar estudos suplementares”, diz Louis Picker, diretor associado do Instituto de Vacinas e Terapia Genética da Universidade de Saúde e Ciência de Oregon. No entanto, Picker diz que pode ser possível usar estudos em primatas não humanos para ajudar a revelar os correlatos de proteção com este regime de primária-mais-reforço. “Seria interessante tentar duplicar os resultados no modelo símio. Isso permitiria a implementação de modificações com mais rapidez”, acrescenta Plotkin. No entanto, Plotkin e outros também apontam que este estudo revela a importância da realização de ensaios clínicos. “Só é possível mostrar coisas importantes em seres humanos, em seres humanos”, diz Plotkin. Berkley concorda. “Isto valida a importância da pesquisa clínica.”

Nelson Michael, diretor do MHRP, diz que o número de amostras de células do RV144 foi limitado porque os investigadores revisaram o protocolo do estudo para coletar menos amostras dos voluntários quando cientistas de renome no campo colocaram em dúvida se o estudo deveria ou não ser realizado. “Isso corresponde à falta de entusiasmo que marcou o início deste estudo”, diz Michael.

No início de 2004, logo depois do lançamento do RV144, 22 pesquisadores de vacinas

contra a Aids de renome (incluindo Burton, Feinberg e Picker, que foram entrevistados para este artigo) publicaram um artigo no fórum de políticas públicas da revista *Science* que questionou a justificativa científica para a realização de um estudo de grande escala destas vacinas candidatas quando outras que, na opinião deles, ofereciam maior esperança de sucesso estavam passando por testes clínicos de fase inicial. As preocupações dos cientistas estavam fundamentadas no desempenho da ALVAC e da AIDSVAX em ensaios clínicos anteriores. Em 2003, a Rede de Ensaios de Vacinas contra o HIV (HVTN) cancelou planos para realizar um estudo de Fase III de concepção semelhante ao RV144 nos EUA porque as respostas imunes que induziu foram consideradas muito fracas.



O principal investigador, Supachai Nerks-Ngarm, chegou a confessar ter certa hesitação quanto a prosseguir com o RV144. Portanto, muitas pessoas foram pegadas de surpresa quando este regime experimental proporcionou um certo grau de proteção contra a infecção pelo HIV. “Fiquei abismado”, diz Michael Johnston concorda. “Minha expectativa é que se houvesse algum resultado, seria uma carga viral diferente, não uma prevenção da infecção [pelo HIV]. Portanto, quando vi os dados... fiquei muito feliz e surpresa.”

Os resultados do estudo, que foi realizado pelo Ministério da Saúde Pública da Tailândia, foram anunciados em 24 de setembro na Tailândia e transmitidos por vídeo às províncias de Rayong e Chon Buri, onde estão localizados os centros de pesquisa clínica.

No início da década de 90, a Tailândia concentrou-se em um esforço colaborativo para desenvolvimento de uma vacina contra o HIV e, no prazo de uma década, emergiu como uma protagonista crucial no teste de vacinas candidatas. Durante este mesmo período, o

país também realizou uma campanha multifacetada de prevenção do HIV, promovendo o uso de camisinha entre profissionais do sexo em todas as relações sexuais. O índice de prevalência do HIV do país caiu de 2,4% em 1993 para 1,9% em 2003, quando o RV144 começou. Segundo o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), os dados mais recentes disponíveis sugerem que o índice de prevalência do HIV é de cerca de 1,5%.

Os voluntários que participaram do RV144 foram recrutados entre a população geral e não especificamente entre grupos considerados de alto risco em termos de infecção pelo HIV. “Este [estudo] inclui pessoas que apresentam maior risco e pessoas que apresentam risco muito baixo ou nenhum risco”, diz Kim. Isto pode influenciar a rota de transmissão do HIV—embora alguns HSH e UDIs tenham sido recrutados, a maioria dos voluntários era homens e mulheres heterossexuais—bem como a quantidade de vírus à qual as pessoas estavam expostas. “Uma das hipóteses apresentadas para o êxito deste estudo é que a intensidade de exposição [ao HIV] pode ter sido menor”, acrescenta Kim.

Todos os voluntários receberam aconselhamento sobre como se proteger contra a infecção pelo HIV durante o estudo. Os indivíduos que foram infectados pelo HIV durante o estudo receberam cuidados e tratamento para o HIV e estão sendo acompanhados em um estudo simultâneo, o RV152, que continuará a coletar informações dos voluntários. Enquanto isso, os patrocinadores do estudo começaram a informar todos os voluntários do estudo se receberam as vacinas candidatas ou o placebo.

“Havia negatividade antes de o estudo começar, portanto fiquei entusiasmado com os resultados”, disse Nimit Thien-Udom da AIDS Access Foundation, um grupo ativista da Aids de Bancoc. “Mas temos muitas perguntas.” Thien-Udom diz que será importante conhecer os comportamentos de risco específicos dos voluntários no estudo e educar os voluntários e a comunidade em geral sobre o significado real dos resultados. “Ainda precisamos aconselhar as pessoas a usarem camisinhas”, diz ele. ■

Andreas von Bubnoff contribuiu na redação deste artigo.

É a primeira vez que vemos um sinal positivo de eficácia em um teste de uma vacina contra o HIV em seres humanos.

—Anthony Fauci

Entendendo os vírus de desafio

Como a escolha do vírus de desafio afeta o resultado dos estudos de vacinas em primatas não humanos? *Por Regina McEnergy*

ANTES DE UMA VACINA CANDIDATA poder ser testada em seres humanos, é primeiro avaliada extensivamente em testes de laboratório e modelos animais. Os modelos animais ajudam os cientistas a obter informações importantes sobre doenças humanas e como preveni-las. Os pesquisadores também utilizam modelos animais para ajudar a determinar se uma vacina candidata é segura para aplicação em seres humanos.

No campo de pesquisa de vacinas contra a Aids, o modelo animal mais relevante é constituído por primatas não humanos (PNHs), especialmente uma espécie específica conhecida como macacos rhesus. Nenhum animal pode ser infectado com o HIV, pois é um patógeno específico a seres humanos. No entanto, os macacos rhesus podem ser infectados com certos tipos de vírus da imunodeficiência símia (SIV), o equivalente ao HIV em macacos, ou vírus conhecidos como SHIV que são elaborados em laboratório e contêm partes do SIV e do HIV.

A semelhança entre o SIV e o HIV permite que os cientistas imitem a transmissão e a infecção do HIV em PNHs. Fazem isso ao infectar proposadamente os macacos com “lotes” do vírus, conhecidos como vírus de desafio.

Os pesquisadores também podem avaliar possíveis vacinas candidatas aplicando primeiro a vacina candidata nos macacos e depois expondo-os a um dos vírus de desafio. Estudar as respostas imunes induzidas nos macacos depois da vacinação e que grau de proteção elas podem proporcionar contra o vírus de desafio pode ajudar os pesquisadores a decidir quais vacinas candidatas contra a Aids são melhores para avaliar em testes clínicos (ver o artigo *Entendendo modelos animais da infecção pelo HIV* na seção *Básicas* do VAX de outubro de 2008).

Tipos diferentes, resultados diferentes?

Existem vários tipos diferentes de vírus de desafio e muitas variações são usadas em experimentos que avaliam as vacinas candidatas contra a Aids. Existem diferenças notáveis entre estes tipos de vírus. Isto causa preocupação entre os cientistas quanto à validade da comparação dos resultados de estu-

dos realizados com tipos de vírus de desafio diferentes. Esta preocupação levou alguns pesquisadores a se concentrarem na caracterização mais completa de muitos dos tipos de vírus símios atualmente em uso para entender melhor as diferenças entre eles. No entanto, alguns pesquisadores acreditam que apenas conhecer as diferenças entre vários vírus de desafio não é suficiente, e sugerem que todos os estudos de vacinas candidatas contra a Aids deveriam ser realizados com um vírus de desafio padronizado para assegurar que os resultados possam ser comparados. Assim, apenas as candidatas com melhor desempenho poderiam passar para a fase de teste em seres humanos.

A origem dos tipos de vírus de desafio

A maioria dos tipos de vírus de desafio atualmente usada em pesquisas de vacinas contra a Aids origina-se de uma cepa de SIV que infectou naturalmente uma espécie de primata não humano conhecida como mangabeis. Embora, tipicamente, os mangabeis não adoçam quando são infectados pelo SIV, macacos rhesus infectados com o SIV de mangabeis desenvolvem uma doença semelhante à Aids em seres humanos.

A quantidade de vírus isolada diretamente de um animal infectado naturalmente é limitada, portanto os pesquisadores precisam propagar ou “gerar” maiores quantidades do vírus. Geralmente, isso é feito em um laboratório. Os pesquisadores podem adicionar o SIV a células isoladas de um PNH. Os vírus se reproduzem naturalmente quando expostos a células animais ou humanas, portanto os pesquisadores podem usar este procedimento para produzir maiores quantidades do vírus. Embora esta técnica solucione o problema de suprimento, cria outro problema em potencial. A propagação do SIV no laboratório pode alterar suas propriedades. Novos lotes de SIV cultivados no laboratório podem apresentar diferenças genéticas e biológicas. As condições também podem variar entre diferentes laboratórios que produzem vírus, o que também pode contribuir para a variabilidade. Portanto, apesar de alguns vírus de desafio terem o mesmo nome, podem se comportar de maneira diferente biologicamente,

afetando os resultados dos estudos que avaliam vacinas candidatas.

Os pesquisadores observaram algumas diferenças práticas entre diversos tipos de vírus de desafio. Alguns tornam-se mais patogênicos depois de serem cultivados em laboratório, o que significa que causam doença em PNHs com muito mais rapidez do que o vírus de desafio original. Por outro lado, outros vírus tornam-se mais suscetíveis a anticorpos, proteínas que podem se ligar ao vírus e impedir que cause danos, depois de terem sido cultivados em laboratório. De qualquer modo, estes novos lotes de vírus podem influenciar a avaliação das vacinas candidatas.

Embora ainda não se saiba quão significativo é o efeito destas diferenças genéticas ou biológicas nos tipos de vírus sobre os resultados dos estudos que envolvem vacinas candidatas contra a Aids, alguns cientistas acreditam que podem ser problemáticas. Sendo assim, os pesquisadores defendem o desenvolvimento de um vírus de desafio padronizado que todos os que atuam no campo possam usar para avaliar vacinas candidatas contra a Aids em PNH. No entanto, mesmo que isso seja endossado pelos pesquisadores, ainda existe um certo grau de discórdia quanto ao que seria o melhor padrão.

Enquanto isso, os pesquisadores também estão em busca de novos subtipos de vírus de desafio cujas propriedades biológicas sejam mais semelhantes às do HIV do que os que estão em uso atualmente em estudos em PNHs. Por exemplo, um subtipo de SIV agora amplamente usado em PNHs é mais difícil de neutralizar do que o HIV, dificultando o teste de vacinas candidatas que possam induzir anticorpos neutralizantes. Portanto, os pesquisadores têm realizado experimentos com subtipos de SIV e SHIV que possam ser neutralizados com mais facilidade.

Por fim, melhorar a comparabilidade dos estudos de vacinas candidatas contra a Aids em PNHs ajudará os pesquisadores a priorizar as candidatas que devem ser testadas em seres humanos. ■

