

vax

Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Cápsulas de Keystone

Um conjunto abrangente de atualizações no simpósio deste ano contribuiu para nortear o desenvolvimento de futuras vacinas candidatas contra a Aids *Por Kristen Jill Kresge*

MUITA NEVE CAIU em Keystone, no Colorado, na semana de 22 a 27 de março, em um evento que trouxe uma enxurrada de atualizações apresentadas por pesquisadores reunidos nos simpósios combinados de Keystone sobre os temas “Imunobiologia do HIV: da Infecção ao Controle Imune” e “Prevenção do HIV/Aids”.

A reunião deste ano marcou o 25º aniversário da primeira reunião sobre HIV/Aids da Keystone Symposia, realizada em 1984, três anos depois de as primeiras infecções pelo HIV serem descritas. Os palestrantes da sessão de abertura da conferência não deixaram dúvidas de que, 28 anos mais tarde, ainda há muito a fazer para tratar da pandemia da Aids. “Provavelmente nos livramos do iceberg, mas sob a água existe uma massa de gelo: a epidemia da Aids”, disse Didier Trono, da Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, em seu discurso de introdução. Françoise Barré-Sinoussi, do Instituto Pasteur e vencedora do Prêmio Nobel, disse que os desenvolvimentos recentes no campo de vacinas contra a Aids ilustram a necessidade de novas direções em termos de pesquisa. “Precisamos voltar à ciência básica”, disse ela.

Se a superabundância de conclusões apresentadas na conferência deste ano for uma indicação, os pesquisadores já ouviram seu apelo. Um conjunto abrangente de atualizações, desde estudos de vacinas candidatas em modelos animais até análises continuadas dos resultados de testes clínicos, deve servir para nortear o desenvolvimento de futuras vacinas candidatas.

STEP, passo a passo

Susan Buchbinder, a investigadora principal do estudo STEP, apresentou outra atualização a respeito deste agora notório ensaio de Fase IIb para teste de conceito da vacina candidata baseada no adenovírus subtipo 5 (Ad5) da Merck, a MRKAd5. Alguns voluntários que tomaram a MRKAd5 apresentaram maior susceptibilidade à infecção pelo HIV, especificamente homens que fazem sexo com homens (HSH) não circuncidados que tinham imunidade pré-existente ao vírus Ad5, usado para injetar fragmentos de HIV no sistema imunológico. Na forma em que circula naturalmente, o Ad5 é a causa do resfriado comum, mas a MRKAd5 não causa infecções pelo HIV nem pelo Ad5.

Em Keystone, Buchbinder descreveu os esforços para abordar algumas das possíveis teorias para o maior risco aparente de infecção pelo HIV entre este grupo de voluntários vacinados.

Uma conclusão de interesse foi que os voluntários no estudo STEP que receberam um placebo inativo, em vez da MRKAd5, e que apresentavam os níveis mais elevados de imunidade pré-existente ao vetor Ad5, apresentaram o menor risco de infecção pelo HIV entre todos os voluntários que participaram do estudo. Esta observação levou à sugestão de que, talvez, algum fator desconhecido faça com que os indivíduos com alta imunidade ao Ad5 fiquem menos suscetíveis à infecção pelo HIV. Contudo, com base em várias análises, Buchbinder disse que esta associação não parece ser verdadeira.



Outro fator em consideração foi se os voluntários que receberam a MRKAd5 apresentavam maior risco de infecção pelo HIV porque estavam infectados pelo vírus do herpes simples (HSV)-2, outro vírus transmitido sexualmente. A infecção pelo HSV-2 estava associada a um aumento de aproximadamente duas vezes no risco de infecção pelo HIV entre todos os participantes do STEP, mas não explicou o maior risco de infecção entre os voluntários que receberam apenas a vacina.

Buchbinder revelou, a seguir, novos dados obtidos mediante acompanhamento mais amplo dos participantes do STEP, de outubro de 2007 a janeiro de 2009, o período depois de os voluntários terem sido informados se

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ CAVD comunica progresso rumo ao desenvolvimento de uma vacina contra a Aids
- ▶ Pesquisadores registram o HIV em filme
- ▶ Uma história viva da pesquisa de vacina contra a Aids

BÁSICAS

- ▶ Entendendo o vírus transmitido

havam recebido a MRKAd5 ou o placebo (um processo conhecido como desvendamento). No início, os pesquisadores estavam preocupados com a possibilidade de os voluntários alterarem seus comportamentos assim que o estudo fosse desvendado, causando com que os dados coletados deixassem de ser confiáveis. Buchbinder disse que, embora tenha havido uma pequena queda em atividades sexuais de alto risco logo depois de o estudo ser desvendado, elas voltaram rapidamente ao nível previamente observado durante o estudo.

O índice de infecção pelo HIV entre HSH continuou elevado, com a ocorrência de 48 novas infecções durante este período, sendo 26 entre os voluntários que receberam a vacina candidata e 22 entre os que receberam o placebo. Buchbinder mostrou que o maior risco de infecção pelo HIV entre as pessoas que recebe-

ram a vacina parece estar desaparecendo com o passar do tempo. No entanto, Buchbinder enfatizou que, embora esta conclusão possa proporcionar certo grau de confirmação de que o efeito é limitado pelo tempo, os resultados devem ser interpretados com cautela devido aos números reduzidos de voluntários nestes grupos. Buchbinder também informou que 12 infecções adicionais ocorreram entre as voluntárias (apenas uma havia ocorrido quando os resultados do primeiro ensaio foram anunciados), sendo seis entre o grupo que recebeu a MRKAd5 e seis entre o que recebeu o placebo.

Novos alvos dos anticorpos

Dennis Burton, professor no Instituto de Pesquisa Scripps, apresentou resultados de um esforço por parte da IAVI e do Consórcio de Anticorpos Neutralizantes (NAC), o qual ele lidera, para identificar novos anticorpos amplamente neutralizantes (ver o artigo *Entendendo anticorpos neutralizantes* na seção *Básicas* do VAX de fevereiro de 2007). Como parte de seu estudo de pesquisa, conhecido como protocolo G, a IAVI está coletando amostras de indivíduos que foram infectados pelo HIV há pelo menos três anos. Os pesquisadores submetem as amostras a triagens no laboratório, utilizando diversos tipos de vírus, e isolam os anticorpos presentes nelas. Em seguida, testam os anticorpos para verificar se conseguem neutralizar uma ampla diversidade de variantes do HIV em laboratório.

Até o momento, dois anticorpos neutralizam o HIV particularmente bem, mesmo comparados aos quatro anticorpos amplamente neutralizantes identificados previamente. “Existe um grande interesse nestes anticorpos”, disse Burton. Análises mais aprofundadas revelarão precisamente como estes anticorpos conseguem neutralizar o HIV e podem gerar alvos adicionais para vacinas candidatas.

Vacina de DNA deixa a desejar

Dan Barouch, professor associado de medicina do Beth Israel Deaconess Medical Center, relatou os resultados de um estudo realizado em macacos rhesus que testou uma combinação de uma vacina de DNA e uma vacina candidata baseada no vetor de adenovírus.

A vacina candidata de adenovírus de Barouch, conhecida como Ad5HVR48 é quase totalmente composta de Ad5, exceto

por uma de suas proteínas, que foi trocada pela proteína correspondente de outra cepa de adenovírus (Ad48), muito menos prevalente em âmbito mundial que o Ad5.

O estudo envolveu 30 macacos rhesus, divididos igualmente em cinco grupos, e cada um deles foi submetido a um regime de vacinação diferente. Em seguida, todos os animais foram injetados com uma alta dose de vírus da imunodeficiência símia (SIV), o equivalente ao HIV em macacos. Imediatamente depois de serem expostas ao SIV, as respostas das células T foram muito mais elevadas nos animais que receberam a combinação DNA primária/Ad5HVR48 reforço em comparação com os que receberam apenas a Ad5HVR48. No entanto, Barouch ficou surpreso em descobrir que o resultado final foi, na verdade, diferente. Os animais que receberam apenas a Ad5HVR48 apresentaram, em média, níveis muito menores de vírus em circulação no sangue do que os que foram submetidos ao regime combinado.

Depois de 500 dias, quatro dos 12 animais nos grupos DNA/Ad5HVR48 estavam vivos, comparado com 10 dos 12 animais nos grupos que receberam apenas a Ad5HVR48 e um dos seis macacos que receberam uma injeção de placebo.

O regime combinado testado por Barouch é semelhante às vacinas candidatas de DNA/Ad5 desenvolvidas no Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC) marcadas para serem testadas em um estudo de Fase II de 1.200 pessoas denominado HVTN 505. Este estudo, uma versão menor do estudo de teste de conceito de Fase IIb proposto previamente, conhecido como PAVE 100, está atualmente sendo examinado pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos. Scott Hammer, principal investigador do estudo, salientou que estes resultados não podem ser diretamente extrapolados para o regime primária-mais-reforço DNA/Ad5 do VRC. Existem várias diferenças entre as vacinas candidatas, e outros estudos com macacos com o regime primária-mais-reforço do VRC produziram resultados diferentes deste estudo realizado por Barouch e colegas. ■

Este artigo foi adaptado de um artigo redigido por Andreas von Bubnoff e Richard Jefferys na edição de março-abril de 2009 do IAVI Report.

vax

GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEnery

GERENTE DE PRODUÇÃO

Nicole Sender

ASSINATURAS GRATUITAS:

Para obter uma assinatura GRÁTIS do VAX por e-mail, ou para alterar as informações de sua assinatura, visite o site www.iavireport.org e clique no link apropriado na caixa amarela no canto esquerdo superior. Se quiser receber várias cópias impressas do VAX para distribuição e/ou uso em seus programas, envie seu pedido usando os mesmos links de assinatura. Para obter mais informações, acesse www.iavireport.org ou www.giv.org.br.

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.

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



Provavelmente nos livramos do iceberg, mas sob a água existe uma massa de gelo: a epidemia da Aids atual.

– Didier Trono

CAVD comunica progresso rumo ao desenvolvimento de uma vacina contra a Aids

O TRABALHO DESENVOLVIDO PELA COLLABORATION for AIDS Vaccine Discovery (CAVD), uma rede de pesquisa internacional criada em 2006 pela Fundação Bill & Melinda Gates para acelerar o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids, foi destacado em um exame cumulativo inédito. O relatório, disponível no site www.cavd.org, apresenta uma visão geral do progresso científico e operacional (jurídico e comercial) realizado pela rede CAVD, que agora inclui 400 investigadores em 21 países, nos últimos dois anos e meio. O financiamento total destinado à CAVD ultrapassa atualmente US\$327 milhões, representando a maioria do apoio da Fundação para a pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a Aids.

A CAVD apóia as metas da Global HIV Vaccine Enterprise, conforme descritas em seu Plano Científico Estratégico, apresentado pela primeira vez em 2003 por vários pesquisadores do HIV e formuladores de políticas públicas como uma maneira de promover abordagens multidisciplinares e colaborativas para gerar e testar vacinas candidatas. Quando foi criado, o modelo da CAVD incluía 16 instituições financiadas. Desde então, foi ampliado para incluir 19 beneficiários principais que trabalham junto com várias outras instituições colaboradoras no mundo inteiro. Além disso, dois beneficiários financiados por meio do programa Grandes Desafios em Saúde Global da Fundação Gates estão agora colaborando com a CAVD.

Uma história viva da pesquisa de vacina contra a Aids

O IAVI REPORT ESTÁ LANÇANDO, este mês, uma série especial a respeito da história da pesquisa e desenvolvimento de vacinas contra a Aids, narrada por alguns dos cientistas e formuladores de políticas públicas mais atuantes neste campo. Cada capítulo na *História Viva da Pesquisa de Vacina Contra a Aids* contará com um podcast de vídeo, que pode ser visto ou baixado no site www.iavireport.org, bem como artigos nas versões impressa e online do *IAVI Report*.

O primeiro segmento desta série conta com a participação de Anthony Fauci, diretor do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infeciosas dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA. Como um dos pioneiros da pesquisa da Aids e um protagonista crucial no desenvolvimento da vacina desde a descoberta do HIV, Fauci oferece uma perspectiva exclusiva sobre os momentos marcantes na história que nortearam a pesquisa para a descoberta de uma vacina contra a Aids,

Pesquisadores registram o HIV em filme

USANDO EQUIPAMENTOS DE REGISTRO DE IMAGENS tridimensionais de alta velocidade e uma versão do HIV com uma proteína verde fluorescente, uma equipe de virologistas e físicos conseguiu recentemente rastrear e filmar em tempo real o processo pelo qual uma célula infectada pelo HIV transfere o vírus para outras células. O filme rastreou uma das proteínas do HIV, conhecida como Gag, à medida que o HIV foi transmitido de uma célula T CD4⁺ já infectada para outra célula T CD4⁺ alvo (<http://www.youtube.com/GreenVSLab>).

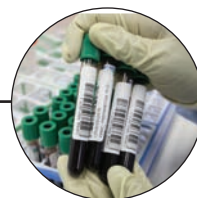
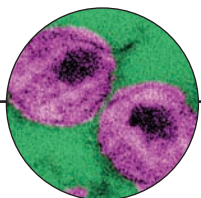
Em cores fluorescentes, estes filmes ilustram o que acontece quando células infectadas pelo HIV colidem com células normais e mostram a rapidez com que as proteínas Gag—com a ajuda de contatos adesivos denominados sinapses virológicas formados na junção das células T CD4⁺—passam da célula infectada para a célula normal.

Juntos, virologistas da Escola de Medicina Mount Sinai da cidade de Nova York, que criaram a versão fluorescente do HIV, e físicos da Universidade de Califórnia-Davis, que contribuíram com o conhecimento sobre imagens de alta velocidade, produziram 12 filmes que detalham o processo. Alguns mostram apenas alguns segundos no ciclo de vida do vírus, enquanto outros—com a ajuda de fotografia acelerada—abrange vários dias. Embora estes filmes curtos não sejam concorrência para os sucessos de Hollywood, depois de uma semana no YouTube, um deles foi visto mais de 150.000 vezes.

Benjamin Chen, virologista do Mount Sinai que criou o HIV fluorescente, disse que um microscópio de vídeo de alta velocidade capaz de capturar imagens tridimensionais das células infectadas aproximadamente a cada segundo, mostrou que a proteína Gag do HIV junta-se rapidamente na sinapse virológica, tomando a forma de um botão. Em seguida, o filme mostra as proteínas virais sendo conduzidas ao endossoma da célula alvo, um compartimento fixado à membrana que muitos outros vírus usam para obter acesso às células, mas que pensava-se não ser um meio muito favorecido pelo HIV.

Chen diz que o filme que mostra a transferência do HIV entre as células pode proporcionar insights valiosos para novas estratégias para o desenvolvimento de vacinas e drogas contra a Aids.

bem como reflexões a respeito do rumo a ser tomado por este campo de investigação. As versões online e impressa deste capítulo inaugural da série estão disponíveis na edição de março-abril do *IAVI Report*. Outros capítulos se concentrarão em áreas específicas da pesquisa de vacinas e serão apresentados nos próximos meses.



“Estamos passando por uma das pandemias mais devastadoras já enfrentadas pela civilização humana” —Anthony Fauci

Entendendo o vírus transmitido

O que os pesquisadores estão aprendendo a respeito do inimigo que uma vacina preventiva contra a Aids precisaria bloquear: o vírus que é transmitido e que causa a infecção? *Por Regina McEnery*

EMBORA MUITOS FATORES TENHAM dificultado o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids, o impressionante grau de diversidade do HIV continua sendo um dos maiores obstáculos. Para colocar em perspectiva a diversidade do HIV, considere estes fatos: A diversidade *mundial* da influenza A, o vírus que causa a gripe, a cada ano é aproximadamente equivalente à diversidade do HIV em um único indivíduo depois de seis anos de infecção. Com 33 milhões de pessoas no mundo inteiro atualmente infectadas pelo HIV, o grau de diversidade existente é assombroso.

Conceber e desenvolver uma vacina contra a Aids para combater o grau de diversidade viral existente pode parecer uma meta irrealizável, portanto os pesquisadores voltaram a atenção ao estudo do inimigo que uma vacina contra a Aids precisaria bloquear— o vírus que é transmitido e que causa a infecção.

Detecção precoce

No entanto, estabelecer com precisão os primeiros eventos no ciclo da infecção pelo HIV é uma proposta delicada. Por um lado, o HIV é, na maioria das vezes, uma infecção transmitida sexualmente. Isso torna impossível que os cientistas estudem o evento infeccioso em si. Além disso, a maioria dos indivíduos não reconhece nem toma conhecimento imediatamente que estão infectados pelo HIV, por isso é difícil que os pesquisadores obtenham amostras deles logo depois de serem infectados.

Para superar este obstáculo, os cientistas têm coletado amostras com maior frequência de coortes de indivíduos não infectados em risco de serem infectados pelo HIV. Casais discordantes, nos quais um parceiro está infectado pelo HIV e ou outro não, são um grupo particularmente útil para se estudar. Os casais discordantes são singularmente úteis

porque permitem que cientistas estudem o vírus que estabelece a infecção no parceiro recém infectado, bem como a população do vírus em circulação no parceiro transmissor.

Coortes grandes de casais discordantes foram estabelecidas em Ruanda e na Zâmbia e a coleta frequente de amostras—todos os meses em vez de a cada três meses—de parceiros não infectados nestas coortes ajudou os pesquisadores a identificar novas infecções pelo HIV muito mais próximas do ponto de transmissão. Os testes e a coleta de amostras mais frequentes também ajudam a reforçar as mensagens de aconselhamento para redução dos riscos e a promover o uso de camisinhas entre os casais.

À medida que um melhor entendimento a respeito do vírus que é transmitido de pessoa a pessoa é alcançado, surgem notícias animadoras para os pesquisadores de vacinas.

Avanços técnicos também estão ajudando os pesquisadores a coletar informações a respeito da transmissão do HIV. Os pesquisadores conseguem agora analisar amostras históricas de sangue que foram coletadas de um único indivíduo e voltar no tempo, usando modelos que preveem a evolução do vírus, para determinar com alto grau de certeza as características do vírus que estabeleceu inicialmente a infecção.

O vírus transmitido

À medida que um melhor entendimento a respeito do vírus que é transmitido de pessoa a pessoa é alcançado, surgem notícias animadoras para os pesquisadores de vacinas. Evidências sugerem que o vírus que é transmitido e estabelece uma nova infecção não é nem de longe tão diverso quanto o HIV em um indivíduo que foi infectado há algum tempo.

Quando os pesquisadores analisaram amostras de um pouco menos de 200 indivíduos que haviam sido infectados pelo HIV recentemente, descobriram que na maioria (81%) deles um único vírus foi responsável pela infecção. Esta observação foi confirmada

posteriormente em um grupo de casais discordantes—em 20 casais discordantes estudados, 90% das infecções foram iniciadas por um único vírus, apesar do fato de o parceiro transmissor ter múltiplas variantes do HIV em circulação no corpo.

Isto levou os pesquisadores a propor que existe um gargalo na transmissão do HIV: apesar da presença de muitas variantes do HIV em um indivíduo infectado, somente certas variantes conseguem ser transmitidas e estabelecer uma infecção. Este gargalo na transmissão efetivamente limita o número de variantes do HIV em um indivíduo recém infectado.

Estas observações podem ter implicações importantes para a concepção de uma vacina contra a Aids, pois podem indicar que uma vacina preventiva somente precise combater um número bem pequeno de variantes virais para impedir a ocorrência de uma infecção. No entanto, considerando-se que o vírus que estabelece a infecção sofre rápida mutação e varia, ainda existe um curto período de tempo no qual uma vacina preventiva deve agir, antes de a diversidade do vírus se tornar um problema.

Algumas exceções

Apesar do gargalo que parece existir durante a transmissão sexual, os pesquisadores acreditam que, um quarto das vezes, dois ou mais vírus conseguem estabelecer a infecção em um indivíduo recém infectado. Ao estudar estes casos, os pesquisadores descobriram uma associação entre a presença de infecções genitais e o número de vírus transmitidos que estabelecem a infecção em um único indivíduo, sugerindo que outras infecções transmitidas sexualmente podem alterar o gargalo da transmissão.

Novos dados também sugerem que o número de variantes virais que são transmitidas e que estabelecem a infecção pode variar muito dependendo do modo de transmissão. Por exemplo, em coortes de usuários de drogas injetáveis ou homens que fazem sexo com homens, os pesquisadores observaram que, em média, um número muito maior de variantes virais é responsável por estabelecer a infecção do que o que é observado na transmissão heterossexual.

Agora, os pesquisadores estão analisando geneticamente as propriedades do vírus que é transmitido e que estabelece a infecção para procurar por pistas adicionais que possam nortear a concepção de vacinas. ■

