

# vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

## Erradicou a varíola, mas como?

Pesquisadores estão reunindo pistas a respeito da proteção proporcionada pela vacina antivariólica, o padrão ouro das vacinas.  
Por *Andreas von Bubnoff*

UMA CHARADA COM A QUAL SE DEPARAM ATUALMENTE os pesquisadores é a identificação de tipos de respostas imunes que uma vacina contra a Aids precisaria induzir para proporcionar proteção contra o HIV. Eles estão longe de estar sozinhos nesta busca. Para muitas vacinas, as respostas imunes responsáveis por proporcionar proteção contra um patógeno, conhecidas como correlatos imunológicos de proteção, escapam aos pesquisadores mesmo depois de a vacina estar em uso há décadas (ver o artigo *Entendendo correlatos imunológicos de proteção, Partes I e II* na seção *Básicas* do VAX de novembro e dezembro de 2006).

Assim que os pesquisadores descobrem uma vacina que funciona, há pouco interesse em descobrir os motivos. No entanto, existem benefícios em entender como uma vacina eficaz proporciona proteção. “Deveríamos realmente saber como as coisas que funcionam, funcionam”, diz Shane Crotty, professor associado para a descoberta de vacinas do Instituto de Alergia e Imunologia La Jolla.

Considere a varíola, uma doença desfigurante, e muitas vezes fatal, causada por um poxvírus. A Dryvax, uma vacina que oferece proteção contra esse vírus, levou à erradicação da doença no fim da década de 70. Crotty refere-se à vacina contra a varíola como o padrão ouro, pois é a única até hoje que levou à erradicação de uma doença. Mesmo assim, por diversas razões, os correlatos imunológicos de proteção da vacina contra a varíola continuam desconhecidos. Quando a varíola foi erradicada, muitos dos métodos modernos

empregados pelos pesquisadores para medir as respostas imunes ainda não estavam disponíveis (ver o artigo *Entendendo como as respostas imunes às vacinas candidatas contra a Aids são medidas* na seção *Básicas* do VAX de fevereiro de 2009). Naquela época, os pesquisadores não conseguiam medir as respostas das células T, diz Mark Slifka, professor associado da Universidade de Saúde e Ciência de Oregon. A maior parte dos dados sobre como a vacina contra a varíola funciona foi coletada em estudos observacionais. Como não existem mais infecções de varíola que ocorrem naturalmente, seria impossível realizar hoje em dia um estudo clínico randomizado de uma vacina contra a varíola para estudar os correlatos imunológicos de proteção.

No entanto, existe agora um interesse renovado em tentar entender como a vacina contra a varíola funciona. Esse interesse é, em parte, fomentado pela necessidade de desenvolver uma nova vacina, com menos efeitos colaterais, que possa ser usada para proporcionar proteção contra um possível ataque de bioterrorismo, diz Crotty. Segundo D. Huw Davies, cientista de projetos da Universidade da Califórnia em Irvine, a Dryvax pode causar efeitos colaterais graves em pessoas com sistemas imunológicos debilitados, incluindo indivíduos com Aids. A ACAM2000, outra vacina contra a varíola aprovada recentemente, é uma versão mais segura da Dryvax, mas também causa efeitos colaterais em pessoas com sistema imunológico debilitado, diz Davies. Portanto, os pesquisadores estão tra-

balhando para desenvolver outra vacina contra a varíola, o que os levou a tentar descobrir como a Dryvax consegue proporcionar uma proteção tão forte e duradoura.

Embora a identificação precisa de correlatos imunológicos de proteção da vacina contra a varíola talvez não seja possível, os pesquisadores estão agora começando a reunir pistas sobre a maneira através da qual ela proporciona proteção a partir do estudo de indivíduos vacinados e de pessoas que sobreviveram uma infecção, assim como usando modelos animais. Até o momento, descobriram que a vacina contra a varíola funciona primariamente ao induzir anticorpos neutralizantes contra o vírus. Essas moléculas em forma de Y conseguem se ligar ao vírus e desativá-lo, ou neutralizá-lo, antes que tenha oportunidade de infectar suas células-alvo (ver o artigo *Entendendo anticorpos neutralizantes* na seção *Básicas* do VAX de fevereiro

### TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

#### NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Iniciativa de Vacinas Contra a Aids do Quênia completa 10 anos

#### BÁSICAS

- ▶ Entendendo como insertos para vacinas candidatas são concebidos

## GERENTE EDITORIAL

Kristen Jill Kresge

## REDATOR DE CIÊNCIA SÊNIOR

Andreas von Bubnoff, PhD

## REDATORA DE CIÊNCIA

Regina McEney

## GERENTE DE PRODUÇÃO

Nicole Sender

## EDITOR GERAL

Simon Noble, PhD

## 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](http://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](http://www.iavireport.org) ou [www.giv.org.br](http://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 pelo 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 trabalhe para garantir que uma futura vacina seja acessível a todos que dela necessitem. Para obter mais informações, acesse [www.iavi.org](http://www.iavi.org).

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



de 2007). As respostas dos anticorpos são consideradas um componente crucial da proteção proporcionada pela maioria, se não por todas, as vacinas atualmente em uso. Os pesquisadores observaram que as respostas dos anticorpos induzidas pela primeira vacina contra a varíola são surpreendentemente variáveis e redundantes. Eles estão agora tentando identificar certos marcadores na resposta dos anticorpos que, segundo esperam, os ajudarão a prever se uma vacina alternativa mais segura também consegue proporcionar proteção.

É improvável que os mecanismos aprendidos a partir de uma vacina contra a varí-

ola possam ser aplicados diretamente ao desenvolvimento de uma vacina contra a Aids, mas, pelo menos, a investigação minuciosa da proteção vitalícia proporcionada pela vacina contra a varíola serve para ilustrar o papel crucial que os anticorpos desempenham na proteção mediada por vacinas.

## Em busca dos correlatos

“Há muito tempo que se pensa que a vacina contra a varíola tem seu funcionamento baseado em anticorpos neutralizantes, mas foi apenas há alguns anos que isso foi demonstrado diretamente”, diz Crotty, mencionando um estudo concluído em 2005 que apresentou evidência em experimentos com animais de que a proteção proporcionada pela vacina contra a varíola requer a ação de anticorpos. “O experimento não deixou dúvidas”, diz Crotty.

No estudo, os pesquisadores vacinaram macacos com a vacina contra a varíola humana e depois inibiram suas respostas imunes celulares ou de anticorpos para determinar qual delas era necessária para proporcionar proteção contra a versão sêmica do vírus da varíola. Descobriram que inibir a resposta dos anticorpos eliminava o efeito protetor da vacina.

Embora as respostas imunes celulares, ou seja, as células T, auxiliem na proteção contra a varíola, diz Slifka, uma resposta dos anticorpos pode ser quase que completamente suficiente para proporcionar proteção contra a infecção pelo vírus que causa a varíola. Ele está agora estudando as respostas imunes celulares e dos anticorpos em uma coorte de sobreviventes da varíola e pessoas que foram vacinadas contra a varíola para ver se a vacina induz uma resposta imune semelhante à que ocorre na infecção natural.

Davies e Crotty descobriram que as respostas de anticorpos à vacina contra a varíola são surpreendentemente variáveis entre as pessoas vacinadas. As respostas de anticorpos também parecem ser redundantes, sugerindo que não existe um só mecanismo ou um anticorpo mágico necessário para proporcionar proteção contra a varíola. Parece que, desde que os anticorpos que são induzidos pela vacina cubram a superfície do vírus, eles conseguem neutralizá-lo e, assim, protegem contra a infecção. “[É como] jogar uma rede sobre o vírus”, diz Crotty.

## Previsão da proteção

Os pesquisadores também estão usando experimentos com animais para identificar marcadores na resposta de anticorpos que possam ajudá-los a prever o grau de proteção que seria proporcionado por novas vacinas candidatas contra a varíola. Eles usarão esses marcadores para avaliar amostras de um estudo clínico de Fase I de uma nova vacina contra a varíola que utiliza um vírus da vacina Ankara modificada (MVA) como vetor para ver se a candidata baseada em MVA consegue proteger tão bem quanto a Dryvax e, portanto, oferecer uma alternativa mais segura que esta vacina já existente. Os pesquisadores de vacinas contra a Aids também estão investigando vacinas candidatas baseadas em MVA.

Agora que a resposta imune gerada pela vacina contra a varíola foi descrita claramente, diz Crotty, a próxima pergunta importante a ser respondida é como proporciona uma proteção tão duradoura. “Por que é possível, com uma única imunização com essa vacina, obter uma resposta de anticorpos que proporciona uma proteção fantástica que dura a vida toda?”, pergunta ele.

## Lições para vacinas contra a Aids?

Existem muitas diferenças entre o vírus da varíola e o HIV, incluindo seus tamanhos. Uma única proteína cobre a superfície do HIV, à qual a maioria dos anticorpos se ligaria, e o vírus é composto de nove genes. Comparativamente, o vírus da varíola é muito grande, com cerca de 200 genes e dezenas de proteínas na superfície. No entanto, o HIV é um patógeno mais complicado para combater devido à sua capacidade quase insuperável de mudar ou sofrer mutações para evitar as respostas imunes organizadas contra ele.

Dadas estas diferenças, entender como a vacina contra a varíola funciona pode não ser o melhor exemplo para nortear o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids. “Temos aplicado as regras da vacinologia convencional ao HIV desde que surgiu em 1983”, diz Davies, “mas isso, em grande parte, não produziu resultados positivos.” Embora os anticorpos sejam igualmente importantes para a proteção contra a varíola e contra o HIV, uma vacina muito diferente das convencionais precisa ser desenvolvida contra o HIV, um vírus em rápida evolução, acrescenta Davies.

Mesmo assim, existem algumas lições gerais a serem aprendidas. Se existe algo que pode ser aprendido com o entendimento de como a vacina contra a varíola funciona, “é que os anticorpos neutralizantes são extremamente importantes para a proteção”, diz Crotty. “É mais outra informação que sugere

**Por que é possível, com uma única imunização com essa vacina, obter uma resposta de anticorpos que proporciona uma proteção fantástica que dura a vida toda? – Shane Crotty**

que é provavelmente necessário produzir anticorpos neutralizantes.”

As vacinas candidatas contra a Aids testadas em estudos clínicos até hoje foram, em grande parte, incapazes de induzir anticorpos amplamente neutralizantes contra o HIV. Para desenvolver candidatas com maior probabilidade de gerar uma resposta de anticorpos, os pesquisadores estão agora cada vez mais con-

centrando seus esforços na procura por novos anticorpos amplamente neutralizantes em indivíduos infectados pelo HIV e estudando os poucos anticorpos que já foram identificados. O grande desafio é descobrir como conceber imunógenos (fragmentos não infecciosos do HIV incluídos nas vacinas candidatas) que possam induzir estes anticorpos em seres humanos (ver *Básicas*, nesta edição). ■

**Novo website**  
[www.iavireport.org](http://www.iavireport.org)

O IAVI Report lançará um novo e aperfeiçoado website em abril. Não deixe de visitar o novo site para acessar recursos adicionais não disponíveis na versão impressa.

## NOTÍCIAS MUNDIAIS *por Regina McEnery*

### Iniciativa de Vacinas Contra a Aids do Quênia completa 10 anos

FOI HÁ 10 ANOS que a Iniciativa de Vacinas Contra a Aids do Quênia (KAVI) se envolveu na busca por uma vacina contra a Aids. No entanto, as sementes desta organização, cuja sede fica na Universidade de Nairóbi e que foi criada por pesquisadores locais com financiamento da IAVI e da Unidade de Imunologia Humana da Universidade de Oxford, ligada ao Medical Research Council (Conselho de Pesquisa Médica), foram plantadas muito antes. No início da década de 80, vários cientistas quenianos, em parceria com pesquisadores da Universidade de Manitoba, começaram a notar que uma pequena porcentagem de profissionais do sexo continuava não infectada pelo HIV com o passar do tempo, apesar de sofrer exposição repetida ao HIV (ver o artigo *Armadura individual contra o HIV* na seção *Em foco* do VAX de setembro de 2008).

Três cientistas quenianos de renome envolvidos nesta pesquisa ajudaram a estabelecer a KAVI em 1999: o professor Omu Anzala, diretor de programas da KAVI; o professor Walter Jaoko, diretor adjunto de programas da KAVI; e o falecido professor Job Bwayo, co-fundador da KAVI, cuja morte trágica aconteceu em 2007. “Antes da KAVI, a pesquisa de vacinas nunca havia sido realizada neste país”, diz Anzala. “A KAVI de fato ampliou a conscientização na comunidade para que as pessoas entendessem que as vacinas simplesmente não caem dos céus.”

Segundo Anzala, quando a KAVI foi estabelecida, algumas pessoas não acreditavam que uma instituição deste tipo no Quênia conseguiria alcançar os “níveis e padrões” necessários para realizar testes clínicos. Mas ele diz que a KAVI não apenas alcançou tais padrões, mas elevou o patamar, tanto no âmbito científico quanto no ético.

A KAVI tem sido uma parceira produtiva na pesquisa e no desenvolvimento de vacinas, realizando quatro estudos de Fase I e um estudo de Fase IIa de uma vacina candidata em regime primária-reforço baseada em HIV-DNA e vírus da vacina de Ankara modificada subtipo A no Hospital Nacional Kenyatta (KNH), em Nairóbi. A KAVI também está participando em um projeto patrocinado pela IAVI conhecido como Protocolo G, que visa identificar anticorpos amplamente neutralizantes (moléculas em formato de Y que conseguem se ligar ao HIV e neutralizá-lo) em indivíduos infectados pelo HIV.

Para marcar seu aniversário de 10 anos, a KAVI realizou um fórum científico, “Emerging Vaccines: A Public Health Priority” (Vacinas Emergentes: Uma Prioridade de Saúde Pública), em 26 de março. O fórum destacou os esforços para desenvolver vacinas contra o HIV/Aids, tuberculose, malária e vírus do papiloma humano. Entre os principais convidados estavam Seth Berkley, presidente da IAVI, Andrew McMichael, diretor do Instituto Weatherall de Medicina Molecular de Oxford, e Adrian Hill, investigador do Instituto Jenner de Oxford. A KAVI também vai reconhecer publicamente a importância da participação comunitária no seu trabalho através de evento no Dia Mundial da Vacina Contra a Aids, observado anualmente em 18 de maio.

Embora a meta principal seja testar vacinas candidatas contra a Aids, Anzala diz que a KAVI também tem capacidade para testar vacinas preventivas contra a malária e a tuberculose, e espera que a KAVI possa ampliar sua área de atuação para incluir mais pesquisa básica. Anzala diz que há negociações em andamento para estabelecer um programa de mentoria para investigadores jovens irem trabalhar na KAVI. “O vírus está aqui”, diz Anzala. “Precisamos também começar a nos envolver em pesquisa básica.”



▲ A Iniciativa de Vacinas Contra a Aids do Quênia (KAVI), lançada há 10 anos, tem sido uma protagonista importante na pesquisa clínica de vacinas candidatas contra a Aids. Acima, o falecido professor Job Bwayo, co-fundador da KAVI, discursando em um evento do Dia da Conscientização sobre Vacinas Contra a Aids, em Nairóbi, em 2004.



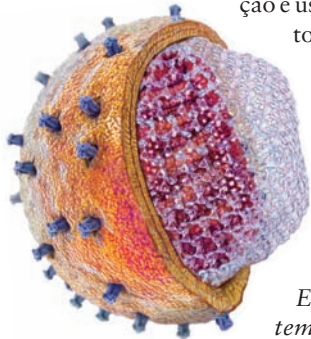
# Entendendo como insertos para vacinas candidatas são concebidos

Que estratégias estão sendo exploradas para desenvolver melhores insertos para inclusão em vacinas candidatas contra a Aids? Por Regina McEnergy

MUITAS VACINAS CONTÊM uma forma intencionalmente enfraquecida ou atenuada do patógeno contra o qual a vacina foi concebida para proporcionar proteção. A vacina contra a influenza (gripe) é um exemplo. Ela contém um vírus da influenza vivo, mas não tem capacidade de causar dano, pois os pesquisadores anulam proposadamente partes do vírus. Apesar de não fazer com que as pessoas fiquem doentes, o vírus atenuado da gripe aciona o sistema imunológico para gerar respostas imunes a ele. Algumas dessas respostas imunes são armazenadas no corpo como células de memória. Se o sistema imunológico detectar o mesmo vírus da gripe no futuro, as células de memória se “lembram” do vírus e podem agir rapidamente para destruí-lo antes de uma infecção ser estabelecida e a doença ocorrer.

Para treinar o sistema imune, algumas vacinas usam uma versão inativada ou inócua do patógeno contra o qual são concebidas para proporcionar proteção. A vacina contra o vírus da hepatite A, por exemplo, contém um vírus inteiro, mas inócua. Infelizmente, a natureza do HIV, incluindo sua capacidade de mudar ou sofrer mutação rapidamente, faz com que o uso de uma versão atenuada ou inócua do HIV em uma vacina seja impraticável e possivelmente perigoso. Os pesquisadores preocupam-se com a possibilidade de uma versão atenuada do HIV poder sofrer mutação e recuperar sua capacidade de causar a doença. Usar uma versão inócua do HIV em uma vacina candidata também é impraticável porque é difícil provar que o vírus está completamente inativado. Isso levou os cientistas a procurar por estratégias melhores e mais seguras para desenvolver uma vacina contra a Aids.

Um método sob investigação é usar apenas fragmentos do material genético do HIV em vez de o vírus inteiro para tentar gerar respostas celulares (células T) e de anticorpos (células B) contra o HIV (ver o artigo *Entendendo o sistema imunológico e as*



*estratégias das vacinas contra a Aids* na edição especial do VAX de julho de 2008). Ao usar apenas uma pequena parte do material genético do vírus, os cientistas podem ter certeza de que a vacina candidata não consegue causar a infecção pelo HIV. Os fragmentos de HIV incluídos nas vacinas candidatas são conhecidos como antígenos. Esses antígenos podem ser introduzidos no corpo de diversas maneiras, incluindo por meio de um vetor viral (um vírus diferente do HIV intencionalmente atenuado para que não cause doença (ver o artigo *Entendendo vetores virais* na seção *Básicas* do VAX de setembro de 2004). O objetivo é fazer com que o sistema imunológico reconheça o antígeno do HIV, assim como faz com outras substâncias estranhas, e gere uma resposta imune contra ele. Os antígenos que conseguem induzir respostas imunes são conhecidos como imunógenos.

Uma das principais questões a ser respondida é: quais antígenos do HIV induzirão respostas imunes potentes, incluindo células de memória T e B de longa vida que serão cruciais para proporcionar proteção induzida por vacina contra o HIV no futuro. Os cientistas estão empregando várias estratégias diferentes para tentar conceber tais imunógenos.

## Pistas de indivíduos infectados pelo HIV

Uma estratégia envolve analisar os não progressores de longo prazo (LTNPs): indivíduos infectados pelo HIV que conseguem controlar o vírus sem a ajuda de terapia antiretroviral. Os pesquisadores descobriram que as respostas imunes celulares estão geralmente envolvidas no controle do HIV nestes indivíduos. Estas respostas imunes celulares se concentram em regiões específicas do HIV, conhecidas como epítopos. Ao estudar quais epítopos do HIV as células T dos LTNPs são direcionadas a combater, os pesquisadores esperam conseguir identificar os fragmentos de HIV que podem ser os melhores antígenos para inclusão em uma vacina candidata que possa induzir primariamente respostas das células T.

## Construção de um antígeno mosaico

Os pesquisadores também estão tentando conceber antígenos do HIV que pos-

sam lidar com a imensa diversidade do HIV. Devido ao fato de o HIV sofrer mutações com tanta rapidez, existe uma tremenda variação entre os diversos vírus em circulação na população, e mesmo em um único indivíduo. Os cientistas no Laboratório Nacional de Los Alamos, nos EUA, gerenciam um enorme banco de dados que cataloga as características ou sequências genéticas de muitas das versões do HIV atualmente em circulação. A partir deste banco de dados, eles conseguem identificar as regiões do HIV que estão presentes ou são conservadas em muitos vírus diferentes. Os pesquisadores podem então combinar essas regiões conservadas em um único antígeno, a que eles se referem como mosaico. Até o momento, as vacinas candidatas com antígenos do HIV de tipo mosaico só foram testadas em estudos com animais.

## Antígenos para induzir anticorpos

Outra estratégia também está sendo usada para desenvolver antígenos do HIV que possam induzir anticorpos neutralizantes contra o vírus (ver o artigo *Entendendo anticorpos neutralizantes* na seção *Básicas* do VAX de fevereiro de 2007). Os anticorpos que conseguem neutralizar muitas formas diferentes de HIV são chamados de anticorpos neutralizantes de atuação ampla. Apenas um punhado de anticorpos amplamente neutralizantes foi identificado até hoje.

Os pesquisadores estão agora usando raios X para estudar com atenção e precisão em qual local no HIV alguns desses anticorpos amplamente neutralizantes se ligam. Um fragmento de HIV do local de ligação poderia ser usado como antígeno que, se incluído em uma vacina candidata, poderia possivelmente induzir este anticorpo amplamente neutralizante.

Não conhecer quais antígenos do HIV induzirão as respostas imunes necessárias é um grande obstáculo ao desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a Aids. Os pesquisadores estão investigando ativamente maneiras de conceber melhores antígenos para colocar em vacinas candidatas, mas também estão explorando vetores virais diferentes e outras técnicas para injetar imunógenos do HIV no corpo. ■