

# vax

Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a AIDS

[EM FOCO]

## Contato direto na CROI

Estratégias de prevenção do HIV geram empolgação em reunião científica recente *Por Kristen Jill Kresge e Regina McEnery*

NA SESSÃO DE ABERTURA da 16ª Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas (CROI), que foi realizada este ano, de 8 a 11 de fevereiro em Montreal, no Canadá, o enfoque das duas palestras de abertura foi, pelo menos parcialmente, no sucesso das drogas antiretrovirais (ARVs) no tratamento do HIV/AIDS. Na verdade, atualmente, parece que grande parte da esperança no combate ao HIV repousa nas drogas antiretrovirais, quer seja em termos de expansão do acesso a elas entre os indivíduos infectados pelo HIV em âmbito mundial, desenvolvimento de géis microbicidas baseados em drogas antiretrovirais existentes ou de usá-las antes da exposição ao vírus como meio de profilaxia pré-exposição (PrEP) para bloquear a infecção pelo HIV.

Sem dúvida, ainda há muito a ser feito para realizar qualquer uma dessas metas, mas a CROI deste ano apresentou alguns resultados promissores de ensaios clínicos e estudos com animais que avaliaram microbicidas (baseados em drogas antiretrovirais e no microbicida candidato não específico PRO 2000) e PrEP, gerando uma explosão de entusiasmo quanto a novas estratégias de prevenção do HIV. Também foram apresentados dados sobre estudos relacionados ao controle das infecções pelo HIV que podem ajudar a nortear futuras concepções de vacinas.

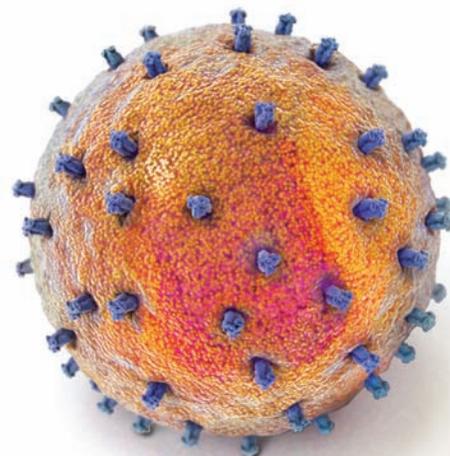
### Primeiro indício de eficácia dos microbicidas

Alguns dos dados mais animadores na CROI vieram de estudos clínicos e com prima-

tas não humanos que empregaram novas estratégias de prevenção do HIV. O primeiro estudo, conhecido como HPTN 035, avaliou a segurança e a eficácia do microbicida candidato PRO 2000, um gel de uso tópico constituído de um composto sintético não especificamente concebido para bloquear a adesão do HIV às células hospedeiras e, portanto, evitar a infecção.

Este estudo de Fase IIB, financiado pelos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA e realizado pela Rede de Ensaios de Prevenção do HIV e pela Rede de Ensaios Microbicidas, recrutou 3.099 mulheres em sete centros de testes clínicos na África e nos EUA, e avaliou a eficácia do PRO 2000, bem como um segundo microbicida de uso tópico chamado BufferGel, cuja função é aumentar a acidez natural da vagina na presença do fluido seminal. O estudo também teve dois grupos de controle: um recebeu um gel placebo e o outro, não-cego, recebeu apenas camisinhas e nenhum gel. Um braço que não recebeu gel foi incluído no estudo devido a preocupações de que o gel placebo poderia ter propriedades antimicrobiais que poderiam ter efeito protetor contra o HIV.

O estudo revelou que as mulheres que receberam aleatoriamente o gel PRO 2000 e camisinhas apresentaram um índice de infecção pelo HIV 30% menor que as que usaram o gel placebo e camisinhas. Quando este estudo de três anos foi concluído, haviam 36 infecções pelo HIV entre as mulheres no grupo do PRO 2000, em comparação com 54 no grupo do BufferGel, 51 no grupo do gel placebo e 53 no grupo que não usou gel.



No entanto, Salim Abdool Karim, especialista em doenças infecciosas que liderou o estudo, reiterou que os resultados do PRO 2000 não eram estatisticamente significativos comparados com o grupo que recebeu o gel placebo ou o grupo que não recebeu gel. “Isso pode ser causado pelo acaso”, disse ele. Portanto, é necessário mais evidências para “determinar conclusivamente se o PRO 2000 é um microbicida eficaz”, disse Karim.

Os pesquisadores também analisaram os dados baseados na frequência que as mulheres no estudo do PRO 2000 informaram que usaram o gel. Entre as que disseram que aplicaram o microbicida candidato na relação sexual mais recente que tiveram pelo menos 85% das vezes, houve uma redução geral de 44% no índice de infecção pelo HIV em comparação ao grupo que usou o gel placebo. Entre as mulheres que informaram usar o gel com tal frequência, sem usar regularmente camisinhas, houve uma redução de 78% no índice de

### TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

#### NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ Doação de US \$100 milhões cria novo instituto de pesquisa de vacinas contra a Aids
- ▶ Dois estudos de Fase I lançados

#### BÁSICAS

- ▶ Entendendo como as respostas imunes às vacinas candidatas contra a Aids são medidas

## 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.



infecção pelo HIV em comparação às usuárias do gel placebo.

Quando a apresentação de Karim foi concluída, havia um grau de entusiasmo evidente entre os presentes, muitos dos quais procuraram rapidamente os microfones para parabenizar os pesquisadores pela realização e pelos resultados do estudo. Karim disse entender o motivo de tanta empolgação, considerando os resultados de estudos com dois outros microbicidas candidatos. Não constatou-se efeito algum do Carraguard, feito de um derivado de algas, sobre a infecção pelo HIV em um estudo de Fase III de três anos realizado com

3.200 mulheres na África do Sul. E um estudo de Fase III de sulfato de celulose, que recrutou 1.333 mulheres, foi interrompido em dezembro de 2007, depois que os primeiros dados sugeriram que o candidato poderia estar contribuindo para um maior risco de infecção pelo HIV.

“Estamos no fim de uma série de decepções”, disse Karim. “Precisamos de algo que nos dê esperança. Os resultados do estudo HPTN 035 representam esta esperança.” Um estudo de Fase III do PRO 2000, envolvendo 9.000 mulheres, está prestes a ser concluído na África do Sul, Tanzânia, Uganda e Zâmbia, e a expectativa é que os resultados do estudo sejam divulgados mais adiante este ano.

## Novos dados de animais sobre PrEP

Outro motivo de entusiasmo veio de dois estudos independentes com macacos rhesus, realizados pelos Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA, que forneceram evidência adicional da eficácia da PrEP. Um estudo comparou o uso intermitente de uma PrEP oral, uma estratégia conhecida como iPrEP, com dosagem diária.

Os pesquisadores administraram doses de Truvada oral—uma combinação de duas drogas antiretrovirais, tenofovir e emtricitabina (FTC) em forma de pílula—equivalentes às humanas em várias ocasiões antes e depois da exposição retal a um vírus híbrido composto do vírus da imunodeficiência símia (SIV)/HIV, conhecido como SHIV. Todos os animais foram expostos ao SHIV semanalmente ao longo de um período de 14 semanas. Foram necessárias, em média, duas exposições para infectar um grupo de 32 animais de controle não tratados. No entanto, três dos seis animais que receberam Truvada duas horas antes e 22 horas depois da exposição ao SHIV continuaram não infectados e três dos seis macacos que receberam as drogas sete dias antes e duas horas depois da exposição ao SHIV ficaram protegidos contra a infecção.

Os melhores resultados foram observados no grupo que recebeu Truvada 22 horas antes e duas horas depois, ou três dias antes e duas horas depois da exposição ao SHIV. Nestes dois grupos, cinco dos seis animais ficaram completamente protegidos contra a infecção durante todo o período de realização do estudo.

Todos os estudos clínicos de PrEP em andamento estão testando a eficácia de uma

dose diária de Truvada ou tenofovir, mas também há interesse em iPrEP devido à preocupação de que o grau de adesão possa vir a ser um grande obstáculo à eficácia desta intervenção. O uso intermitente também diminuiria o custo da administração de PrEP.

Também foram apresentados resultados de outro estudo, que comparou a eficácia de dois géis PrEP de uso tópico. Dois grupos de seis macacos do tipo rabo-de-porco receberam um gel tenofovir ou um gel composto de combinação de tenofovir/FTC. Esses grupos, bem como dois animais que não receberam gel e nove que receberam um gel placebo, foram, em seguida, expostos a SHIV vaginal de baixa dose, duas vezes por semana. Os dois animais que não receberam gel foram infectados e oito dos nove animais que receberam o gel placebo foram infectados, depois de uma média de quatro exposições ao SHIV. No entanto, os dois grupos de seis animais que receberam gel tenofovir ou gel com combinação de tenofovir/FTC ficaram completamente protegidos contra infecção pelo SHIV durante todo o período de 10 semanas de realização do estudo.

Atualmente, existem seis estudos clínicos de PrEP que envolvem quase 21.000 voluntários. Um desses estudos, conhecido como VOICE, que envolve 4.200 mulheres na África, está comparando a segurança e a aceitabilidade de PrEP oral a uma fórmula microbica de uso tópico. Os primeiros dados sobre a eficácia de PrEP oriundos de estudos clínicos estarão disponíveis em 2010. “É uma época empolgante no campo da prevenção”, disse Sharon Hillier, vice-presidente do departamento de obstetrícia, ginecologia e ciências reprodutivas da Universidade de Pittsburgh.

## Pistas de controladores

Em um simpósio intitulado “Learning from Negative Trials” (Aprendendo a partir de ensaios negativos), Eric Hunter, pesquisador da Universidade Emory, declarou que o estudo STEP—o estudo de Fase IIb da vacina candidata baseada no adenovírus subtipo 5 da Merck realizado recentemente que revelou que a candidata não oferecia proteção contra o HIV—proporcionou uma oportunidade para explorar a base para esta falta de proteção, o que poderia ajudar a nortear a concepção de futuras vacinas candidatas.

Os pesquisadores também estão analisando atentamente não progressores de longo prazo (LTNPs) e, mais especificamente, controladores de elite—pessoas que conseguem controlar a infecção pelo HIV, mantendo-a indetectável por testes padrão durante um maior período de tempo sem tratamento com

**Estamos no fim de uma série de decepções. Precisamos de algo que nos dê esperança. Os resultados do estudo**

**HPTN 035 representam esta esperança.**

— Salim Abdool Karim

drogas antiretrovirais—para procurar por pistas que possam indicar os tipos de respostas imunes que uma vacina candidata deveria induzir. David Heckerman, pesquisador da Microsoft Research, em colaboração com Bruce Walker, diretor do recém-formado Instituto Ragon, e Florencia Pereyra, pesquisadora de Aids de Harvard, analisaram um grupo de LTNPs e mapearam as regiões específicas no HIV que foram alvo de suas respostas imunes celulares.

Em seguida, eles analisaram um subgrupo de voluntários vacinados do estudo STEP que foram infectados pelo HIV devido à exposi-

ção natural ao vírus, apesar de vacinados, para ver se indivíduos com respostas imunes dirigidas a essas mesmas regiões do vírus conseguiram controlar melhor a infecção pelo HIV. Heckerman informou que foi exatamente isso que descobriram. Quando as respostas imunes nos voluntários do estudo STEP tinham como alvo uma das seis regiões do vírus identificadas como cruciais por Heckerman, houve correlação com níveis mais baixos de HIV em suas correntes sanguíneas.

Isso sugere que essas regiões “alvo” no vírus podem ser importantes para gerar uma resposta imune que consiga controlar a infecção

pelo HIV e poderiam ser usadas na concepção de futuras vacinas candidatas contra a Aids.

Diversos outros estudos também foram apresentados sobre as características exclusivas que levam ao controle da infecção pelo HIV. Mark Connors, chefe da Seção de Imunidade Específica ao HIV dos Institutos Nacionais de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA declarou que, em sua estimativa, é provável que testes clínicos produzam evidência no futuro próximo de que as vacinas candidatas podem induzir respostas de células T semelhantes às observadas nos controladores de elite. ■

## NOTÍCIAS MUNDIAIS *por Regina McEnergy*

### Doação de US\$ 100 milhões cria novo instituto de pesquisa de vacinas contra a Aids

O INSTITUTO PHILLIP T. E SUSAN M. RAGON, uma colaboração singular de engenheiros, biólogos e médicos, foi recentemente estabelecido no Hospital Geral de Massachusetts (MGH), em Boston, com um financiamento de US\$ 100 milhões de Phillip Ragon, o magnata da tecnologia, para investigar como o sistema imunológico combate doenças, com enfoque inicial no desenvolvimento de uma vacina contra a Aids. A doação é inédita para o MGH. O recém-criado Instituto Ragon será liderado por Bruce Walker, imunologista e diretor do Partners AIDS Research Center, que agora faz parte do Instituto Ragon.

Ragon, formado em física pelo MIT, foi atraído ao campo de vacinas contra a Aids depois de conhecer Walker e ouvir a respeito de sua pesquisa. Há dois anos, Walker sugeriu que Ragon visitasse clínicas de tratamento da Aids na África do Sul, e isso o afetou profundamente. “Comecei a conversar com Bruce a respeito do que eu poderia fazer para ajudar”, diz Ragon.

“Esse dinheiro significa que podemos iniciar imediatamente novas colaborações em novas áreas com pessoas com novos pontos de vista”, diz Walker. O financiamento será usado para atrair pesquisadores do MGH, bem como da Universidade de Harvard e do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT). “Conseguiremos atrair muitas pessoas de talento e dar a elas liberdade com financiamento flexível; liberdade para serem inovadoras e criativas e tentarem novas abordagens ambiciosas.”

O Instituto Ragon também está estabelecendo uma parceria com a IAVI para realizar avaliações pré-clínicas e clínicas de conceitos de vacinas contra a Aids desenvolvidos no Instituto.

### Dois estudos de Fase I lançados

O CONSELHO INDIANO DE PESQUISA MÉDICA E A IAVI lançaram um estudo de Fase I para testar a segurança e as respostas imunes geradas por duas vacinas candidatas contra a Aids, sequencialmente, em um regime primária-reforço. O estudo, conhecido como P001, recrutará 32 voluntários em centros de testes clínicos em Pune e Chennai para avaliar doses e regimes de vacinação diferentes das vacinas candidatas. Uma candidata, a TBC-M4, utiliza um vetor de vírus da vaccínia de Ankara modificado para injetar fragmentos não infecciosos do HIV na esperança de induzir uma resposta imune contra o HIV. A candidata foi desenvolvida em colaboração com o Instituto Nacional de Cólera e Doenças Entéricas, na Índia, e foi testada previamente em um estudo de Fase I realizado em Chennai. Neste estudo, a administração de TBC-M4 será precedida de uma vacinação primária com ADVAX, uma vacina candidata de DNA desenvolvida no Centro de Pesquisa da Aids Aaron Diamond, na cidade de Nova York, em colaboração com a Universidade Rockefeller e a IAVI. Nenhuma das candidatas testadas neste estudo podem causar infecção pelo HIV.

A IAVI também está planejando começar a recrutar voluntários em um estudo de Fase I de sua vacina candidata baseada no adenovírus subtipo 35 (Ad35). O estudo recrutará 42 voluntários no Centro Médico da Universidade de Rochester que serão selecionados aleatoriamente para receber duas injeções intramusculares da vacina candidata baseada no Ad35 ou placebo em três doses diferentes. Os clínicos administrarão primeiro a dose menor e examinarão os dados de segurança antes de prosseguir para a próxima dose mais elevada.

O Ad35 é um subtipo ou cepa do vírus do resfriado comum que os pesquisadores estão usando como vetor de vacina nesta candidata para transportar fragmentos não nocivos do HIV subtipo A, que é a cepa predominante em circulação no leste da África. A prevalência do Ad35 que circula naturalmente é muito menor em âmbito mundial do que a prevalência do adenovírus subtipo 5, que foi o vírus usado como vetor na vacina candidata contra a Aids da Merck que foi testada no estudo STEP. Ao usar o Ad35, pode ser possível contornar as questões que envolvem a imunidade preexistente ao vetor viral (ver o artigo *Entendendo a imunidade preexistente* na seção *Básicas* do VAX de fevereiro de 2005).

# Entendendo como as respostas imunes às vacinas candidatas contra a Aids são medidas

Quais são as limitações dos métodos atuais usados para analisar as respostas imunes às vacinas candidatas contra a Aids e que novas estratégias estão sendo investigadas? *Por Regina McEnery*

PESQUISADORES NÃO MEDEM a eficácia de uma vacina candidata (sua capacidade real de proteger contra a infecção pelo HIV ou controlar a progressão da doença em indivíduos que são infectados a despeito de serem vacinados) até que a candidata seja testada em estudos de grande porte que envolvem milhares de voluntários expostos a possíveis riscos de infecção pelo HIV. Em vez da eficácia, durante os estágios iniciais da avaliação clínica, os pesquisadores avaliam principalmente a segurança da candidata, bem como sua capacidade de gerar uma resposta imune contra o HIV. A capacidade de uma vacina candidata de induzir respostas imunes é denominada imunogenicidade. Avaliar a imunogenicidade é uma maneira de os pesquisadores determinarem quais candidatas valem a pena investigar em estudos maiores.

Os pesquisadores utilizam testes diferentes, conhecidos como ensaios, para determinar a imunogenicidade das vacinas candidatas contra a Aids e tipos diferentes de ensaios são usados para medir tipos diferentes de respostas imunes. A maneira mais comum de medir os anticorpos, proteínas em forma de Y que se fixam ao vírus e impedem que infectem células humanas, é usar um ensaio ELISA, ou ensaio de imunoabsorção enzimática (para obter mais informações sobre como o ELISA funciona, ver o artigo *Entendendo a imunogenicidade* na seção *Básicas* do VAX de agosto de 2007).

No entanto, muitas das vacinas candidatas que estão atualmente sendo submetidas a testes clínicos induzem primariamente respostas imunes celulares (células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>) contra o HIV, e não anticorpos. Os pesquisadores medem e categorizam as respostas imunes celulares induzidas por uma vacina candidata de muitas maneiras diferentes.

## Secreção de citocinas

Para estudar respostas de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> específicas ao HIV, os pesquisadores isolam estas células de amostras de sangue tiradas de voluntários em pesquisas de vacinas contra a Aids que receberam a vacina candidata. Em seguida, eles expõem as células ao fragmento de HIV, ou antígeno, que foi incluído na vacina candidata. Isso estimula algumas das células imunes e faz com que secre-

tem certas proteínas, conhecidas como citocinas, que podem, então, ser medidas.

Existem muitas citocinas diferentes que desempenham papéis importantes na resposta imune contra um vírus ou bactéria. Algumas têm atividade antiviral direta, enquanto outras trabalham mais indiretamente ao ativar outros tipos de células imunes.

O ensaio ELISPOT é usado para detectar secreção de uma única citocina por células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> que são induzidas por uma vacina candidata. Seu uso mais comum é para medir a liberação de uma citocina específica chamada interferon-gama (IFN- $\gamma$ ; ver o artigo *Entendendo a imunogenicidade* na seção *Básicas* do VAX de agosto de 2007).

## Medição de múltiplas citocinas

Outro ensaio que pode medir a capacidade das células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> de secretar uma grande variedade de citocinas é conhecido como citometria de fluxo de múltiplos parâmetros. Como sugere o nome, a citometria de fluxo de múltiplos parâmetros tem uma vantagem distinta sobre os ensaios ELISPOT, pois pode medir a secreção de várias citocinas simultaneamente. Isso ajuda os pesquisadores a definirem com mais precisão as respostas imunes celulares induzidas por uma vacina candidata.

Na citometria de fluxo, as células, ou partes das células, são marcadas com sondas fluorescentes que, em seguida, fluem através de um fecho de luz, geralmente um laser. As células com características diferentes espalham a luz de maneiras diferentes, permitindo que sejam analisadas e classificadas com base em suas respectivas capacidades de secretar citocinas diferentes.

## Limitações

Embora os ensaios ELISPOT e de citometria de fluxo forneçam dados úteis, eles não são ferramentas perfeitas. Existem algumas indicações, com base nos resultados de testes

Os pesquisadores medem e categorizam as respostas imunes celulares induzidas por uma vacina candidata de muitas maneiras diferentes.

clínicos, que a capacidade de uma vacina candidata de induzir as células que secretam citocinas não é necessariamente um previsor preciso da possível eficácia de uma vacina candidata contra a Aids. Por exemplo, no estudo STEP, realizado recentemente, que testou a vacina candidata baseada no adenovírus subtipo 5 da Merck, a análise do ensaio ELISPOT revelou que a candidata induzia altos níveis de células T a secretar a citocina IFN- $\gamma$ . Mesmo assim, constatou-se que a vacina não era eficaz para prevenir nem controlar a infecção pelo HIV.

## Ensaio funcionais

Outro ensaio atualmente avaliado em testes clínicos mede a função específica das células imunes induzidas em resposta a uma vacina candidata contra a Aids, em vez da secreção de citocinas, que é apenas um sinal da ativação imune. Um desses ensaios denominados funcionais é conhecido como ensaio de inibição da replicação viral. Ele mede se as células T CD8<sup>+</sup> “assassinas” tiradas de amostras de sangue de voluntários que receberam uma vacina candidata contra a Aids em um teste clínico conseguem realmente realizar sua função e matar as células infectadas pelo HIV. Os pesquisadores isolam as células T CD8<sup>+</sup> do sangue de um voluntário do estudo vacinado e as combinam com células infectadas pelo HIV no laboratório para ver se conseguem inibir o vírus. Esta abordagem está apenas começando a ser utilizada em testes clínicos de vacinas candidatas contra a Aids.

Os pesquisadores não sabem precisamente que respostas imunes contra o HIV ajudarão a controlar o vírus ou impedir que ocorra a infecção, portanto é importante estudar vários ensaios diferentes para inferir o máximo possível a respeito das respostas imunes induzidas por vacinas candidatas. ■

