

Vax

EM PORTUGUÊS
UM BOLETIM DA IAVI

www.iavi.org

VAX é um boletim mensal que apresenta versões resumidas de artigos do "IAVI Report", um periódico sobre pesquisas em vacinas, publicado pela Iniciativa Internacional para Vacinas contra a Aids ("International AIDS Vaccine Initiative"). VAX está disponível em inglês, francês, espanhol e português como um boletim eletrônico e como arquivo que pode ser obtido em formato PDF (www.iavi.org/iavireport). Se você deseja receber VAX por e-mail por favor, envie uma mensagem para: vax@iavi.org indicando o idioma de preferência. Para receber a versão impressa de VAX em Português entre em contato com o Grupo de Incentivo à Vida, através do e-mail: giv@giv.org.br.

A reedição e a redistribuição dos artigos do VAX, na sua totalidade, são bem-vindas, com a inclusão da seguinte frase de crédito: "Este artigo foi reimpresso do número (mês/ano) do VAX, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (www.iavi.org/iavireport)". Um modelo gráfico do VAX também está disponível para grupos que desejem produzir edições próprias, combinando artigos do VAX com conteúdos locais. Para mais informações, envie um e-mail para: vax@iavi.org

FEVEREIRO 2004
Volume 2 - Número 1

Nesta edição

PESQUISA E ENSAIOS

- ◆ IAVI e seus parceiros iniciam dois ensaios de Fase I para vacinas contra a AIDS
- ◆ Chiron inicia um ensaio de Fase I para vacina contra a AIDS
- ◆ ® Vacinas na Conferência de Retrovírus de 2004

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ◆ Novo financiamento para pesquisa de vacina contra a tuberculose

EM FOCO

- ◆ Como outras doenças podem afetar os ensaios de vacinas contra a AIDS?

BÁSICAS

- ◆ Compreendendo o sistema imunológico

PESQUISA E ENSAIOS

- ◆ IAVI e seus parceiros iniciam dois ensaios de Fase I com vacinas contra a AIDS

A IAVI, em parceria com a indústria e com centros acadêmicos de pesquisa, iniciou, em dezembro de 2003, dois ensaios distintos de vacinas contra a AIDS em humanos. Os ensaios estão testando duas vacinas candidatas diferentes, que tentarão prevenir a infecção pelo HIV. O primeiro ensaio é uma colaboração entre a IAVI e o Centro Aaron Diamond de Pesquisa em AIDS (*Aaron Diamond AIDS Research Center* – ADARC), afiliado à Universidade de Rockefeller, Nova Iorque. A vacina em teste é uma nova vacina de DNA denominada ADVAX e contém fragmentos sintéticos do material genético do **subtipo C** do HIV. Nenhum dos componentes da vacina causa infecção pelo HIV. O subtipo C do HIV é o mais comum no mundo e é encontrado na China, Índia e na África sub-Sahariana. Quarenta e cinco homens e mulheres saudáveis e não infectados pelo HIV irão participar desse estudo que vai testar a segurança e **imunogenicidade** da vacina.

O segundo ensaio é uma colaboração entre a IAVI, a empresa *Targeted Genetics* e o *Instituto Columbus de Pesquisa Pediátrica*, e será testada na Alemanha e na Bélgica. Esse é o primeiro ensaio de vacina que acontecerá na Alemanha. A vacina que está sendo testada é denominada tgAAC09 AAV e contém fragmentos do material genético do subtipo C do HIV dentro do envoltório externo de um vírus denominado vírus adeno-associado (*adeno-associated virus* – AAV). Apenas o envoltório externo foi obtido do AAV e o vírus real não é usado na vacina. Nenhum dos componentes da vacina pode causar infecção pelo HIV. Em conjunto, o estudo deve envolver a participação de até 50 voluntários.

Subtipo: Agrupamento de formas do HIV com características genéticas comuns. Os subtipos, em geral, têm padrões de distribuição geográfica. Por exemplo, os subtipos A e D são mais frequentes no leste da África. O subtipo B do HIV é encontrado em amostras de sangue de voluntários da América do Norte, Europa e Brasil.

Imunogenicidade: A intensidade da resposta imune produzida por uma vacina. Essas respostas imunológicas são medidas por meio de testes laboratoriais em amostras de sangue de voluntários.

- ◆ Chiron inicia um ensaio de Fase I de vacina contra a AIDS

Em dezembro de 2003, a Chiron Corporation iniciou o seu primeiro ensaio de uma vacina contra a AIDS envolvendo uma estratégia preventiva. A Chiron está co-patrocinando o ensaio em conjunto com o Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos EUA (*US National Institute of Allergy and Infectious Diseases*). O ensaio será realizado pela Rede de Ensaios com Vacinas contra o HIV do EUA (*US HIV Vaccine Trials Network* – HVTN) e vai envolver a participação de 168 voluntários em 10 sítios nos EUA. O ensaio deverá testar a segurança e imunogenicidade de uma combinação de duas vacinas ministradas em momentos diferentes. Essa estratégia é denominada "imunização com reforço". Espera-se que essa estratégia produza um espectro mais amplo de resposta imune do que aquele produzido por cada uma das vacinas isoladas. A primeira vacina é chamada DNA/PLG e contém fragmentos sintéticos do material genético do subtipo B do HIV. A segunda vacina é chamada gp140. Ela é uma cópia de parte do envelope ou envoltório externo do HIV. Nenhuma das duas vacinas contém material que possa causar infecção pelo HIV.

- ◆ Vacinas na Conferência de Retrovírus de 2004

A 11a Conferência sobre Retrovírus e Infecções Oportunistas aconteceu em São Francisco, de 8 a 11 de fevereiro, e contou com a participação de mais de 3500 pesquisadores e ativistas de todo o mundo. O foco principal do encontro anual é a pesquisa básica dos retrovírus (uma família de vírus que inclui o HIV), e o tratamento e a assistência para portadores do HIV. Mas esse ano houve também várias sessões que abordaram o estado atual da pesquisa sobre vacinas contra a AIDS. Os pesquisadores apresentaram dados sobre uma variedade de temas, incluindo: os desafios para o

UMA PUBLICAÇÃO DO IAVI REPORT

[Periódico da Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids]

desenvolvimento de uma vacina que promova uma produção intensa de **anticorpos neutralizantes** contra o HIV (ver BÁSICAS); as lições aprendidas com os ensaios de larga escala com vacinas contra a AIDS realizados até o momento; e como otimizar o uso dos recursos disponíveis para a pesquisa de uma vacina contra a AIDS.

Stephen Lewis, enviado especial das Nações Unidas à África, fez uma apresentação chave em que disse: “é importante notar que atualmente há mais vacinas potenciais sendo pesquisadas do que jamais existiu antes”. Lewis continuou, dizendo que “uma vacina contra a AIDS também é um assunto que diz respeito às mulheres”, pois uma vacina efetiva daria às mulheres “a proteção máxima contra a infecção pelo HIV sem que o parceiro masculino precise ter qualquer participação”. Lewis ressaltou o trabalho da IAVI e disse que precisamos de “muito mais” esforços por parte indústria farmacêutica e das instituições de pesquisa governamentais.

Anticorpos neutralizantes: defesas imunológicas presentes no sangue que encobrem a superfície dos invasores externos, como o HIV. Através deste processo, os anticorpos neutralizantes impedem que o invasor se multiplique ou infecte as células.

NOTÍCIAS MUNDIAIS

◆ Novo financiamento para pesquisa de vacina contra a tuberculose

Em fevereiro, a Fundação Bill & Melinda Gates anunciou a liberação de um recurso no valor de 82.9 milhões de dólares americanos para financiar a busca por uma vacina para prevenir a tuberculose (TB). O recurso é o maior que já existiu para pesquisa de vacina contra a tuberculose e foi doado à *Aeras Global TB Vaccine Foundation*, uma organização de pesquisa, localizada nos EUA, que está desenvolvendo duas vacinas candidatas contra a TB. Atualmente, a única vacina disponível contra a TB, denominada BCG, protege primariamente bebês e crianças pequenas contra a tuberculose severa. Ela não funciona bem para adultos. A busca de uma vacina contra a TB tem sido lenta devido à falta de recursos e à falta de envolvimento por parte das principais com-

panhias farmacêuticas. Alguns desses fatores também atrasaram as pesquisas das vacinas contra a AIDS. A tuberculose é uma das principais causas de morte das pessoas infectadas pelo HIV e é necessário que se desenvolva com urgência uma vacina. O Dr. Jerald Sadoff, presidente da Aeras, diz que serão necessários de oito a dez anos para avaliar essas vacinas candidatas e torná-las disponíveis, caso seja provado que elas são efetivas.

EM FOCO

◆ Como outras doenças podem afetar os ensaios de vacinas contra a AIDS?

A AIDS é a ameaça à saúde mais séria do mundo atual. Entretanto, existem muitas outras doenças que consistem em graves problemas de saúde em regiões severamente afetadas pela epidemia de Aids, incluindo a África subsaariana, a Ásia e América Latina. Outras doenças amplamente difundidas incluem verminoses (também conhecidas como infecções helmínticas ou parasitoses intestinais), tuberculose, malária, e outras doenças sexualmente transmissíveis que não a infecção por HIV. Para ser efetiva, uma vacina contra a AIDS deverá fornecer proteção para pessoas que estejam ou tenham estado afetadas por outras doenças. Essa é uma das razões para que esses ensaios de vacinas sejam realizados nessas regiões do mundo em desenvolvimento. Esses ensaios fornecerão informações valiosas sobre como outras doenças podem afetar os ensaios de vacinas contra a AIDS.

Essa é uma nova abordagem em qualquer campo da pesquisa sobre vacinas. Muitas das vacinas atuais, incluindo aquelas contra a pólio e o sarampo, foram aprovadas com base em resultados de grandes ensaios nos Estados Unidos e Europa, onde os sistemas de assistência à saúde geralmente são efetivos e doenças como a tuberculose são relativamente raras. Depois de aprovadas, essas vacinas foram finalmente distribuídas em todo o mundo e chegaram à pessoas vivendo em áreas de poucos recursos. Foi apenas nesse estágio que os pesquisadores começaram a reunir as informações sobre como as pessoas em países em desenvolvimento respondiam às vacinas.

Vacinas mais recentes, como aquelas contra o *Streptococcus pneumonia* (que causa pneumonia e meningite) e a hepatite B, foram avaliadas em países em

desenvolvimento, incluindo a África do Sul e a Tailândia. Mas o campo de vacinas contra a AIDS é o primeiro a incluir países em desenvolvimento em todos os estágios dos testes de vacinas, desde pequenos estudos de segurança, até ensaios de eficácia de larga escala. Há várias razões para essa abordagem. Em primeiro lugar, algumas das taxas mais altas de novas infecções pelo HIV por ano, ocorrem nos países em desenvolvimento. Os ensaios de eficácia das vacinas contra a AIDS precisam ser realizados em locais com altas taxas de infecção pelo HIV, se pretenderem fornecer respostas rápidas sobre a capacidade de fornecer proteção ou não. Esses ensaios testam uma vacina comparando o número de infecções pelo HIV (através de contato de alto risco como por exemplo o sexo desprotegido) em um grupo de voluntários que recebem a vacina com o mesmo número em um grupo que recebe uma substância inativa, denominada **placebo**. Essa comparação pode ser feita mais rapidamente onde existe um alto número de novas infecções pelo HIV por ano.

Em segundo lugar, esses ensaios irão fornecer informação sobre como as vacinas candidatas contra a AIDS vão funcionar naqueles locais onde elas são mais necessárias: países em desenvolvimento onde a pobreza, a falta de assistência à saúde e as altas taxas de outras doenças são parte da vida diária de muitas pessoas.

Essa é uma informação importante a ser coletada, pois há evidências de que algumas vacinas funcionam de maneira diferente em pessoas nos países em desenvolvimento, quando comparadas às pessoas nos países desenvolvidos. Em alguns pequenos estudos com vacinas contra a cólera, o BCG (que protege contra a tuberculose), o toxóide tetânico e a vacina oral contra a pólio, as pessoas vivendo em países em desenvolvimento apresentaram resposta imune menor a essas vacinas, do que às pessoas viven-

Placebo: uma substância inativa dada a alguns participantes dos ensaios de vacinas contra a AIDS, enquanto outros recebem a vacina experimental.

Sistema imunológico: um complexo de células e substâncias que funcionam em conjunto para proteger o corpo de infecções e doenças.

do no mundo industrializado que receberam o mesmo produto. Uma possível explicação para essas diferenças está no fato de o sistema imunológico gerar respostas específicas para cada infecção que ocorre no organismo (ver BÁSICAS). Respostas imunes preexistentes para outras infecções podem afetar a habilidade das pessoas em gerar respostas para essas vacinas.

Isso não significa que essas vacinas não funcionam em países em desenvolvimento. De acordo com esses estudos, um aumento na dose das vacinas ministradas em pessoas nos países em desenvolvimento, em geral, ativa a resposta imune. No entanto, isso significa que os ensaios com vacinas contra a AIDS devem estudar outras infecções preexistentes nas pessoas que participam dos ensaios, ou que algum dia venham a usar as vacinas licenciadas.

A Unidade de Avaliação de Vacina de Soweto, no Hospital Chris Hani Baragwaanath da África do Sul, conduziu recentemente um estudo onde eles testaram mais de 100 potenciais voluntários de ensaios de vacinas contra a AIDS em relação às infecções helmínticas. Alguns estudos mostraram uma relação entre infecção com esses e outros vermes e resposta reduzidas às vacinas como o toxóide tetânico, BCG e a vacina oral contra a cólera.

“As infecções helmínticas e a exposição a outros tipos de vermes ocorrem com maior frequência na África do que nos países desenvolvidos. Estamos interessados em saber quantos adultos de Soweto têm tais infecções”, diz o Dr. Guy De Bruyn, um dos cientistas sul-africanos realizando o estudo.

De Bruyn diz que se o estudo em Soweto encontrar altos índices de infecção helmíntica, o sítio poderá testar os futuros participantes dos ensaios de vacinas contra a AIDS para os vermes e, se necessário, fornecer medicação contra verminose antes da administração da vacina candidata.

Saúde e participação em ensaios

Todos os voluntários de ensaios com vacinas contra a AIDS fazem um teste para a detecção da infecção prévia pelo HIV quando o ensaio é iniciado. Os voluntários não devem estar infectados pelo HIV no início da pesquisa. Os outros componentes do processo de triagem de saúde variam, dependendo do tipo de ensaio. Estudos pequenos de Fase I são planejados para confirmar que a vacina é completamente segura para uso em humanos.

Esses ensaios também medem as respostas imunes às vacinas. Todos os voluntários de ensaios de Fase I passam por um longo processo de avaliação das condições de saúde. Esse processo inclui uma análise de amostra de sangue dos voluntários, de tal forma que a equipe do ensaio tenha uma boa noção da resposta imune dos voluntários e do seu estado de saúde antes de iniciar o ensaio. Os participantes de Fase I são monitorados de perto, durante todo o estudo e a equipe do ensaio faz diagnósticos precisos de quaisquer problemas de saúde que ocorram entre os voluntários. Por exemplo, um paciente febril oriundo de uma comunidade que possui altas taxas de infecção por malária, terá o seu sangue testado para confirmar uma infecção por malária, embora o médico pudesse prescrever uma medicação contra malária com base apenas nos sintomas. Determinando a causa de todas as doenças pré-existentes nos ensaios de Fase I, os produtores de vacinas podem fazer afirmações confiáveis sobre a segurança das vacinas candidatas.

No próximo estágio de ensaios maiores (Fase II e Fase III) os voluntários passam por uma avaliação mais curta. Os voluntários ainda são testados para o HIV e outras doenças severas, mas eles podem não ser testados para doenças brandas ou assintomáticas das quais não estejam cientes, tais como: malária assintomática, verminoses e anemia. Testando a vacina nessa população, os produtores de vacinas têm uma idéia mais clara dos impactos de algumas condições comuns nos trabalhos com vacinas.

Se uma vacina mostrar eficácia em ensaios de Fase II e de Fase III, então os responsáveis pelo seu desenvolvimento realizarão estudos de acompanhamento para obter mais informações sobre como a vacina funciona em pessoas com problemas de saúde mais graves. Os responsáveis pelo estudo só irão buscar uma aprovação de comercialização para a vacina depois desse processo longo, porém importante, ter sido concluído. Até o momento, nenhuma vacina candidata contra a AIDS atingiu esse estágio.

EDITOR

Simon Noble, PhD

REDATORA PRINCIPAL

Emily Bass

PRODUÇÃO

Michael Hariton

EDITOR DA VERSÃO ONLINE

Roberto Fernandez-Larsson, PhD

SUPERVISÃO DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS

Alexandre Menezes

COLABORAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL

Grupo de Incentivo à Vida

O artigo da sessão “Em Foco” dessa edição do VAX é baseado em um artigo de Emily Bass que apareceu originalmente na edição de Setembro de 2003 – Janeiro de 2004 do *IAVI Report*. Todos os artigos são de autoria de Emily Bass.

IAVI. International AIDS Vaccine Initiative



VAX é um boletim mensal do *IAVI Report*, o periódico sobre pesquisa de vacinas contra a AIDS, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a AIDS (IAVI). Disponível em inglês, francês, espanhol e português em formato pdf (www.iavi.org/iavireport) ou como um boletim eletrônico que pode ser enviado por e-mail. Se você deseja receber o VAX por e-mail, por favor, encaminhe uma solicitação, incluindo a preferência de idioma, para: vax@iavi.org Para receber cópias impressas de VAX em português, entre em contato com o Grupo de Incentivo à Vida em

IAVI é uma organização internacional, que trabalha para acelerar o desenvolvimento e a distribuição de vacinas preventivas contra a AIDS. A IAVI tem como foco quatro áreas principais: a aceleração do progresso científico; a educação e promoção de políticas; a garantia de acesso à vacina e a criação de um ambiente mais favorável para a participação da indústria no desenvolvimento de uma vacina contra o HIV.

O sistema imunológico e a proteção contra doenças

O sistema imunológico é o conjunto de defesas do corpo que nos protege contra as doenças. Ele é formado de muitos tipos diferentes de células e substâncias, que trabalham juntas para ajudar na nossa recuperação quando somos feridos, na cura quando estamos doentes e ainda a evitar o desenvolvimento de algumas doenças.

O sistema imunológico pode fazer isso porque ele é capaz de reconhecer, lutar contra e se lembrar de invasores externos como bactérias e vírus, que causam doenças quando entram em nosso corpo. Tais invasores são chamados “patógenos”. Um resfriado comum é causado por um patógeno, o vírus do resfriado. O HIV é o patógeno que causa a AIDS.

Quando um novo patógeno entra no corpo, o sistema imunológico usa uma variedade de defesas para controlar ou se livrar dele. Uma das primeiras respostas vem das células B. Essas células podem reconhecer os invasores depois de eles terem entrado no corpo, mas antes de eles terem infectado as células. Muitos patógenos, incluindo o HIV, entram na célula e as infectam para que possam se multiplicar.

As células B produzem anticorpos que cobrem a superfície do patógeno para impedi-lo de se multiplicar ou infectar células. Esse processo é chamado de neutralização. Os anticorpos também marcam o patógeno para que outras defesas imunes possam reconhecê-lo e atacá-lo.

Outra resposta inicial vem de células do sistema imunológico denominadas células dendríticas e macrófagos. Essas células patrulham o corpo e atacam os patógenos. Elas podem carregar o patógeno para os nódulos linfáticos, que são estruturas centrais do sistema imunológico. Os nódulos linfáticos podem ser encontrados embaixo da mandíbula, embaixo dos braços, no abdome e na virilha. Quando nós começamos a ficar doentes, nossos nódulos linfáticos em geral ficam aumentados ou doloridos, pois as células do sistema imunológico se tornam muito ativas nesses nódulos e lutam contra a infecção.

Nos nódulos linfáticos, as células patrulhadoras mostram ou “apresentam” o patógeno às células T CD4+. Essas células T CD4+ auxiliadoras coordenam as atividades de um conjunto de células T citotóxicas (“células assassinas”) denominadas células T CD8+. As células T CD4+ e CD8+ trabalham em conjunto para eliminar células que tenham sido infectadas por patógenos.

O HIV infecta e mata as células CD4+, por isso os médicos fazem um exame para contar essas células quando as pessoas estão infectadas com o HIV. Nosso sistema imunológico tenta debelar o HIV enviando células T CD8+ para matar as células T CD4+ infectadas pelo HIV. Infelizmente, o sistema imunológico não pode eliminar o HIV do corpo. Depois de um certo período de tempo, a infecção pelo HIV esgota as defesas imunes do corpo. Isso deixa as pessoas infectadas pelo HIV vulneráveis a uma variedade de outras infecções. O tratamento com os medicamentos anti-retrovirais pode suprimir a multiplicação do vírus no corpo e, assim, reduzir as doenças relacionadas ao HIV, prolongando a vida da pessoa infectada com o vírus. Mas esse tratamento não tem a capacidade de livrar o corpo completamente do HIV.

A memória imune

Embora o sistema imunológico não possa controlar o HIV, ele pode controlar ou se livrar de muitas outras infecções. É por isso que nós ficamos bem depois de muitas doenças. Depois que um patógeno é controlado, desaparece a maior parte das células do sistema imunológico e dos anticorpos que lutaram contra a

infecção. Entretanto, um pequeno grupo de células do sistema imunológico permanece no corpo. Essas células de memória já lutaram antes contra o patógeno e, portanto, se esse patógeno voltar a entrar no corpo novamente, elas podem muito rapidamente iniciar uma resposta imunológica forte. As células de memória “armam” o corpo contra as futuras infecções com o mesmo patógeno. Há algumas infecções, como catapora e sarampo, que geralmente nós pegamos apenas uma vez. Isso porque as células de memória da primeira infecção lutam de maneira efetiva contra esses patógenos quando somos expostos a eles novamente.

Vacinas e a memória imune

A memória imune é o fato fundamental que permite que as vacinas nos protejam das doenças. Uma vacina efetiva apresenta, com segurança, o sistema imunológico a um patógeno que ele nunca viu antes. A vacina “arma” o sistema imunológico para que ele possa controlar efetivamente o patógeno caso algum dia o corpo entre em contato com ele. As vacinas utilizam formas seguras ou fragmentos dos patógenos para imitar o patógeno real e enganar o corpo, permitindo que ele desenvolva as defesas. Os fragmentos ou formas seguras do patógeno que são usados nas vacinas são denominados “imunógenos”. Essa palavra reflete o fato de que as vacinas induzem uma resposta imune e não a doença.

Quando a vacina entra no corpo, o sistema imunológico vê o imunógeno e responde a ele da mesma forma que faz com qualquer substância estranha. As células T e B reagem à vacina. Algumas dessas células se tornam células de memória. Essas células estão prontas para responder ao patógeno real, se algum dia ele vier a penetrar no corpo.

Todas as vacinas contra a AIDS que estão em desenvolvimento atualmente usam pequenos fragmentos do HIV como seus imunógenos. Esses fragmentos não causam a infecção pelo HIV. A meta dessas vacinas experimentais contra a AIDS é produzir células de memória que montem uma resposta imunológica rápida e forte contra o HIV, caso uma pessoa venha a se expor ao HIV intacto e ativo por meio de um contato de risco como, por exemplo, o sexo desprotegido.

Atualmente, o desafio para os estudiosos de uma vacina contra a AIDS é identificar os melhores imunógenos para criar respostas celulares fortes e anticorpos que protejam contra a infecção pelo HIV e contra a doença.

■ Para mais informações:

Textos, vídeos e ilustrações explicando o sistema imunológico:

www.hivresearch.org

A Ciência das vacinas contra HIV/AIDS: uma introdução para grupos comunitários:

www.icaso.org/icaso/vaccines.htm

ou por e-mail:

icaso@icaso.org

Essa é a primeira de uma série de BÁSICAS sobre o sistema imunológico. As BÁSICAS futuras discutirão os tipos de resposta imune que podem controlar o HIV e os desafios na elaboração de vacinas que produzam essas respostas.

BÁSICAS
COMPREENDENDO
O
sistema
imunológico