

Entendendo a imunidade inata e o HIV

Qual é a função da resposta imunológica inata na defesa contra a infecção pelo HIV? *Por Regina McEnergy*

OS SERES HUMANOS VIVEM EXPOSTOS a diversos patógenos, incluindo vírus e bactérias. O corpo se defende contra esses patógenos usando uma rede complexa de células, tecidos e órgãos, que juntos formam o sistema imunológico humano (ver o artigo *Entendendo o sistema imunológico e as estratégias das vacinas contra a AIDS* na Edição Especial do VAX de julho de 2008). Há duas divisões do sistema imunológico, inata e adaptativa (ou adquirida), que exercem um grande papel na eliminação de patógenos invasores.

O sistema imunológico inato é a primeira linha de defesa contra os vírus e as bactérias. As células desse sistema detectam o vírus invasor e tentam controlá-lo ou eliminá-lo. As células dendríticas e os macrófagos estão entre as células mais importantes no reconhecimento de vírus invasores como o HIV e podem ser encontradas nos tecidos da mucosa e em outras áreas. Essas células representam a força de segurança permanente do corpo que patrulham constantemente à procura de invasores. Quando entram em contato com os vírus, elas capturam as partículas agressoras com a ajuda de projeções semelhantes a garras. Em seguida, as células dendríticas cortam os vírus em fragmentos pequenos chamados epítopos que ficam dispostos na superfície da célula. Quando essas células dendríticas viajam até os nódulos linfáticos, que são os pontos de comunicação do sistema imunológico, os fragmentos de HIV na superfície delas agem como bandeiras de sinalização, alertando outras células imunes sobre o vírus invasor.

As respostas imunológicas inatas são ativadas assim que uma infecção ocorre, mas elas não são específicas. Assim, seja o inimigo um vírus da gripe ou o HIV, o sistema imunológico inato responde da mesma maneira. Se a

resposta imunológica inata não for capaz de eliminar os vírus ou bactérias, ou se os

patógenos escaparem dessas respostas, a parte adaptativa do sistema imunológico entra em ação. As respostas imunológicas adaptativas, que incluem respostas imunocelulares (células T CD4⁺ e CD8⁺) e anticorpos (proteínas em forma de Y que se fixam aos vírus impedindo que eles infectem suas células-alvo), são específicas aos patógenos e, portanto, demoram mais tempo para serem ativadas, geralmente alguns dias.

Estudando as respostas imunológicas

As respostas imunológicas adaptativas, também chamadas adquiridas, produzidas após a infecção pelo HIV têm sido bastante estudadas e ainda estão sendo descritas por completo. Os pesquisadores de vacinas contra a Aids também conseguem detectar e medir as respostas celulares e de anticorpos induzidas em pessoas que receberam várias vacinas candidatas em testes clínicos.

Entretanto, embora a imunidade inata seja considerada um fator crucial na formação da resposta imunológica do corpo ao HIV, esse tipo de resposta é muito mais difícil de ser estudada. As respostas imunológicas inatas ficam ativas somente por cerca de seis ou sete dias após a transmissão do HIV e, por isso, os pesquisadores teriam que identificar as pessoas recentemente infectadas pelo HIV logo após a infecção para que se pudesse estudar as respostas inatas. Além disso, o HIV é, na maioria das vezes, uma infecção sexualmente transmissível e, por essa razão, as respostas imunológicas inatas, que podem exercer um papel importante durante ou logo após a transmissão, podem ficar escondidas nas regiões da mucosa que são difíceis de estudar. Apesar dessas complicações, alguns esforços já foram iniciados para identificar as pessoas infectadas o mais rápido possível após a transmissão do HIV e para classificar melhor as interações iniciais entre o vírus e o sistema imunológico inato.

Também é provável que o sistema imunológico inato possua uma importante

função na resposta às vacinas candidatas contra a Aids, mas isso ainda não foi completamente entendido. Os pesquisadores envolvidos no estudo de Fase IIb, conhecido como STEP, estão analisando, no momento, os tipos de respostas imunológicas inatas induzidas em voluntários que receberam a vacina candidata da Merck. Essas análises podem oferecer novas pistas sobre o papel da imunidade inata após a vacinação.

Um vírus trapaceiro

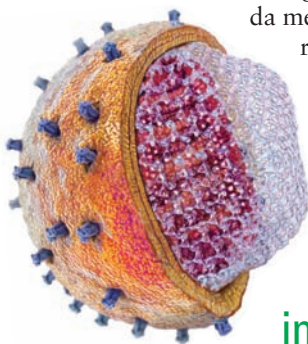
O HIV utiliza diversos truques para escapar das respostas imunológicas organizadas contra ele. Uma das vantagens do vírus é que ele se direciona e infecta, principalmente, células T CD4⁺, um componente vital da resposta imunológica adaptativa contra o HIV. A capacidade do HIV de mudar constantemente também permite que ele escape das respostas dos anticorpos.

Os cientistas, porém, ainda não compreendem totalmente como o HIV manipula o sistema imunológico inato. É possível que os macrófagos e as células dendríticas estejam involuntariamente ajudando o HIV ao entregar partículas de vírus diretamente às células-alvo T CD4⁺, que são, então, infectadas pelo vírus. Também se acredita que o HIV atrapalhe outras funções do sistema imunológico inato, incluindo a capacidade funcional de um subconjunto de células chamadas células NK (assassinas naturais), que normalmente reconheceriam e destruiriam as células infectadas pelo HIV.

Estudo em andamento

Para ajudar a esclarecer o papel misterioso que a imunidade inata exerce na infecção pelo HIV, os pesquisadores estão estudando diferentes grupos de pessoas. Um grupo de interesse são os soronegativos altamente expostos, pessoas que permanecem não infectadas apesar de se submeterem consciente e repetidamente à exposição ao vírus. Estudos anteriores descobriram que algumas mulheres, inexplicavelmente, resistem à infecção pelo HIV embora atuem como trabalhadoras sexuais e tenham sido expostas diversas vezes ao vírus. Alguns cientistas possuem teorias que afirmam que a imunidade inata pode explicar essa suposta capacidade de evitar a infecção pelo HIV. ■

A imunidade inata é considerada um fator crucial na formação da resposta imunológica do corpo ao HIV.



Vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a AIDS

[EM FOCO]

Entrevista com Alan Bernstein

No comando da Global HIV Vaccine Enterprise *Por Kristen Jill Kresge*



Alan Bernstein, PhD, é um pesquisador renomado com uma carreira abrangente que passou por diversas áreas. Bernstein é o autor de mais de 200 publicações científicas e foi o presidente fundador da organização Canadian Institutes of Health Research (CIHR - Institutos Canadenses de Pesquisa em Saúde), que ele ajudou a transformar em um importante órgão de pesquisa com um orçamento anual de US\$ 1 bilhão. Antes disso, Bernstein foi diretor de pesquisa no Hospital Mount Sinai, em Nova York.

Em janeiro de 2008, Bernstein deu início à etapa seguinte de sua carreira, assumindo a direção da *Global HIV Vaccine Enterprise* (Empreendimento Global de Vacinas contra o HIV), como seu primeiro diretor executivo. Sua nomeação veio alguns meses depois que os resultados do estudo de Fase IIb (teste de conceito), conhecido como STEP, demonstraram que a vacina candidata contra a Aids da Merck não conseguiu oferecer qualquer proteção contra o HIV. Isso deu início a um processo de ajustes neste campo de pesquisa e Bernstein, recém-chegado, trouxe sua perspectiva e conhecimento revigorantes de outras áreas de investigação para auxiliar no desenvolvimento de uma vacina contra a Aids.

Como você tomou a decisão de juntar-se à Enterprise como o primeiro diretor executivo?

Minha decisão de trabalhar na Enterprise foi motivada por diversos fatores. Um deles, obviamente, é o tamanho do problema. O HIV e a Aids são o principal desafio da saúde mundial atualmente e é quase impossível dizer não à essa oportunidade de participar. Além disso, os desafios científicos são tão grandes que fiquei fascinado com a chance de contribuir, da forma que eu pudesse, mesmo sendo um estranho a esta área. Tenho que ressaltar também que a singularidade do modelo da Enterprise me interessa muito. Acho que a oportunidade de me envolver com uma organização que representa uma parceria entre os maiores financiadores de pesquisas contra o HIV de todo o mundo, e de poder convocar uma discussão em seu nome — que possa levar ao caminho mais rápido em direção a uma vacina —, foi fascinante, principalmente con-

siderando o meu histórico.

Quando eu pensei em tudo isso e conversei com a minha esposa, ficou óbvio que a minha resposta seria sim. Na realidade, depois de sair da CIHR, eu teria adorado poder dormir por um ano.

Como foi entrar na área de vacinas contra a Aids após o estudo STEP?

Minha nomeação foi anunciada cerca de duas semanas após os resultados do estudo STEP serem divulgados e foi realmente um período interessante. A comunidade científica reagiu de maneira muito negativa aos resultados, todos ficaram decepcionados. Foi muito além do que eu poderia prever. Acho que as expectativas nesta área são tão altas e a pressão para se conseguir uma vacina o mais rápido possível é tanta que todos os cientistas e todos os financiadores, envolvidos, diretamente ou não, ficaram em choque com os resultados do estudo STEP.

Eu acho que isso atesta a grande força desta área, que é o fato de todos quererem uma vacina, tenham eles a desenvolvido ou não, porque eles compreendem o preço alto que a humanidade paga por não se ter uma. No fim, isso é o que realmente importa e o que diferencia esta área. Em áreas que eu conheço bem, como as pesquisas de câncer, a maioria dos estudos não obtém resultados. Quando um

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

► Dois regimes de “imunização seguida de reforço” entram em testes clínicos

BÁSICAS

► Entendendo a imunidade inata e o HIV



estudo de câncer obtém resultados ele ganha a primeira página dos jornais, e não o contrário. Era com isso que eu estava acostumado.

Tem sido um período interessante pra mim, tentar entender o que levou ao estudo STEP e como a ciência deve se posicionar de agora em diante.

Quais outras diferenças você pôde notar entre a pesquisa de câncer e a área de vacinas contra a Aids?

Eu acho que a área de vacinas contra o HIV é vista apenas como desenvolvimento de produtos e não como a necessidade de realizar grandes descobertas científicas, como é o caso da pesquisa de câncer. Eu acredito que essa é uma das razões pelas quais os jovens não conseguem enxergar a função deles neste campo. Estou generalizando, claro, existem muitos jovens na área, mas os números são muito diferentes daqueles que eu lidava na pesquisa de câncer ou em outras áreas. Nós precisamos garantir a renovação da geração atual de ilustres cientistas, já que muitos entraram na área no meio da década de 1980, quando o vírus foi descoberto.

Também existem inúmeras tecnologias novas que foram desenvolvidas como resultado dos avanços na área da genômica que também necessitam ser totalmente integradas à busca por uma vacina contra o HIV, como acontece com a pesquisa de câncer.

O que tem sido feito para incentivar os jovens cientistas a participar da pesquisa de vacinas contra a Aids?

A Enterprise está reunindo um grupo de jovens cientistas de todo o mundo e perguntando o que eles precisam e o que está fal-

tando na área para eles. Existem problemas óbvios que nós identificamos em relação ao financiamento a longoprazo e à relação com potenciais mentores.

Também estamos perdendo muitos pesquisadores jovens e talentosos que receberam treinamento em países desenvolvidos e voltaram para os países em desenvolvimento sem os mesmos recursos para dar continuidade às suas pesquisas, por isso é importante lidar com isso também.

Na sua opinião, quais áreas deveriam ser mais ativamente pesquisadas no campo de vacinas contra a Aids?

Creio que nós precisamos compreender melhor a resposta imunológica de uma pessoa ao HIV. Temos um vírus muito poderoso que ataca o sistema imunológico, mas ainda não documentamos completamente as respostas imunológicas quando alguém se infecta. Por exemplo, existem pessoas com altos níveis do vírus na corrente sanguínea enquanto outras, como controladores de elite, possuem níveis muito baixos do vírus e ainda não entendemos o porquê disso. Precisamos compreender os mecanismos que controlam essas diferenças.

Acho que precisamos de uma integração maior entre a pesquisa de vacinas contra o HIV e as pesquisas em outras áreas. Temos que nos certificar de que todas as novas idéias, quando relevantes, sejam aplicadas no desenvolvimento da vacina.

Quais são as principais áreas de foco da Enterprise?

Uma das nossas principais prioridades no ano que vem será atualizar o Plano estratégico científico criado em 2005. O objetivo do plano é proporcionar uma arcabouço amplo para este campo de pesquisa e isso deve refletir as enormes mudanças que aconteceram na ciência nos últimos cinco anos. O novo plano estratégico identificará oportunidades na área e também os obstáculos, indicando sugestões concretas de como superá-los. Assim poderemos renovar o plano científico anualmente ou a cada dois anos e ver o nosso progresso. Acho que desse modo poderemos contribuir para este campo de trabalho.

No momento, a Enterprise possui quatro áreas de foco: atrair e manter pesquisadores jovens no início de suas carreiras, garantir que a biologia sistêmica faça parte da pesquisa de vacinas contra o HIV, eliminar a lacuna entre as pesquisas de HIV clínica e pré-clínica e incentivar ativamente uma cultura de compartilhamento de

conhecimento e de dados. A Enterprise também criou um Comitê científico que inclui 18 dos mais importantes pesquisadores biomédicos e de HIV do mundo que realizará seu primeiro encontro em janeiro. O objetivo deles será identificar as áreas da pesquisa de vacinas contra o HIV que precisam de mais atenção e recursos e as áreas que devem ser abandonadas.

Você acha que a pesquisa de vacinas contra a Aids precisa de mais financiamentos?

É difícil dizer em qualquer área da ciência se você precisa de mais dinheiro ou não. O que não sabemos, e provavelmente nunca sabemos, é se o fato de ter mais dinheiro investido em pesquisas aceleraria o desenvolvimento de uma vacina. Acredito que ainda há ótimas

idéias a serem utilizadas que não estão sendo financiadas no momento.

Após o estudo STEP, houve muita discussão sobre o equilíbrio entre gastar o dinheiro com testes clínicos e pesquisas básicas. Sem dúvida acredito que precisamos fazer mais pesquisas básicas, mas também acho que devemos fazer mais pesquisas para entender a resposta imunológica humana ao HIV e aos imunógenos do HIV.

Qual é a sua impressão geral da área de vacina contra a Aids e o que você acha que deve ser feito de maneira diferente?

Fiquei muito impressionado com a qualidade dos profissionais que trabalham nesse campo, além das diferentes equipes e redes. O desafio para mim é como agregar valor com o talento

que já está presente nesse campo. Eu sei que tomei a decisão certa em entrar nessa área, principalmente pela maneira como fui recebido por todos na comunidade científica e pelos financiadores.

O que eu acho que precisamos fazer diferente é nos afastar imediatamente da expectativa de que o próximo estudo terá sucesso. Não devemos ficar chocados se um ou outro estudo falhar ou não tiver seguimento. Não é assim que a ciência progride.

Ficamos mal acostumados na área da Aids porque o tratamento demonstrou funcionar extremamente bem. Entretanto, devemos lembrar que essas drogas têm efeitos colaterais, são caras e não curam ninguém da doença, então, na verdade, não resolveremos a questão do tratamento enquanto não resolvermos o problema da prevenção. ■

NOTÍCIAS MUNDIAIS por Regina McEney

Dois regimes de “imunização seguida de reforço” entram em testes clínicos

GeoVax inicia estudo de Fase IIa

Um estudo de Fase IIa avaliando a segurança e imunogenicidade de um regime de imunização inicial seguida de reforço com duas vacinas candidatas desenvolvidas pela GeoVax, com base nos EUA, está recrutando voluntários nos Estados Unidos e no Peru. Esse estudo, conhecido como HVTN 205, iniciado em 1º de dezembro, Dia Mundial de Luta Contra a Aids, terá a participação de 225 voluntários.

Os voluntários selecionados aleatoriamente para receber as vacinas candidatas receberão um regime de imunização primária seguida de reforço, em que serão administradas duas doses de uma vacina candidata de DNA contendo três fragmentos ou imunógenos de HIV, seguidas por duas doses de um vetor do vírus da vacina de Ankara modificado (MVA) contendo os mesmos imunógenos. O vetor MVA não causa a doença e nenhuma das vacinas candidatas causa a infecção pelo HIV.

Harriet Robinson, vice-presidente de pesquisa e desenvolvimento da GeoVax, afirma que as vacinas candidatas demonstraram um “controle impressionante” da infecção com um vírus híbrido que combina partes do HIV e do vírus da imunodeficiência símia (SIV), o equivalente do HIV em macacos, em estudos pré-clínicos em primatas não humanos. O desempenho das candidatas não foi tão bem contra o SIV, mas elas ainda demonstraram uma redução de 10 vezes na carga viral após seis meses em comparação aos animais de controle não vacinados, afirma Robinson.

Início das vacinações no estudo de Fase I da IAVI

A IAVI, em conjunto com o AIDS Trust de St. Stephen e o Hospital de Westminster, no Reino Unido, iniciou um teste clínico de Fase I com 32 voluntários em Londres para avaliar a segurança e as respostas imunológicas induzidas por duas vacinas candidatas contra a Aids administradas em um regime de imunização primária seguida de reforço.

Uma dessas candidatas, chamada TBC-M4, utiliza um vetor

MVA para fornecer fragmentos de HIV não infecciosos na esperança de induzir uma resposta imunológica contra o HIV. Essa candidata, desenvolvida em colaboração com o Instituto Nacional da Cólera e Doenças Entéricas da Índia, foi testada anteriormente em um estudo de Fase I realizado em Chennai, na Índia. Nesse novo estudo, a administração de TBC-M4 será precedida por uma vacina candidata com base de DNA chamada ADVAX, desenvolvida no Centro de Pesquisa sobre a Aids Aaron Diamond, de Nova York, em colaboração com a Universidade Rockefeller e a IAVI. As vacinações de ADVAX serão administradas com um dispositivo sem agulha chamado Biojector 2000 para verificar se esse sistema de administração induz respostas imunológicas mais fortes do que uma injeção com seringa comum.

O estudo no Reino Unido também permitirá que os pesquisadores avaliem os méritos de um novo teste laboratorial conhecido como ensaio de supressão viral para determinar se as células T CD8+, produzidas em resposta às vacinas candidatas, que são isoladas nos voluntários no estudo da vacina, são capazes de inibir o HIV em laboratório. “Nós gostaríamos de observar se, após a vacinação, as células T CD8+ conseguem interromper o crescimento do vírus”, afirma Jill Gilmour, diretora sênior de pesquisa clínica da IAVI.

O ensaio usado neste estudo é uma versão aprimorada de um ensaio desenvolvido por Bruce Walker, diretor do Partners AIDS Research Center do Hospital Geral de Massachusetts, que há muito defende que os pesquisadores usem esse tipo de ensaio para avaliar a função das células imunes produzidas em resposta à vacinação. As respostas imunológicas induzidas por vacinas candidatas em testes clínicos são, na maioria das vezes, avaliadas usando um ensaio ELISPOT. Esse ensaio detecta a quantidade de células T CD8+ que excretam proteínas específicas conhecidas como citocinas, mas não medem a capacidade dessas células de realmente inibir o HIV (ver o artigo *Entendendo a imunogenicidade* na seção *Básicas* do VAX de agosto de 2007).