

vax



Boletim Sobre a Pesquisa de Vacinas Contra a Aids

[EM FOCO]

Inovação para combater a estagnação...

O campo de vacinas contra a Aids considera maneiras de incentivar a inovação e recrutar novos talentos *Por Regina McEnergy*

PETER KWONG LEMBRA-SE CLARAMENTE do dia em que um seminário ajudou a nortear o caminho de sua carreira para o campo de pesquisa de vacinas contra a Aids. Foi em 1991, e Kwong, que cursava doutorado em biologia na Universidade de Colúmbia, fazia parte de um grupo de 25 estudantes que se reuniu para ouvir Peter Coleman, o pioneiro biólogo australiano, descrever como havia utilizado a técnica relativamente nova de biologia estrutural – um ramo da biologia molecular que examina a arquitetura e a forma das moléculas – para estudar o vírus da influenza.

A pesquisa pioneira de Coleman levaria, por fim, a uma nova classe de drogas antivirais contra o vírus da influenza. No entanto, no início da década de 90, ainda era uma conjuntura se a cristalografia – que depende primariamente de raios X para determinar a forma e a estrutura das proteínas – viria a ser útil para a indústria farmacêutica. Kwong ficou impressionado com a abordagem, e um dia começou a imaginar se a biologia estrutural e a cristalografia também poderiam ser úteis na concepção de vacinas, especialmente contra o HIV.

Ele decidiu esclarecer esta dúvida e, agora, como chefe da Seção de Biologia Estrutural do Centro de Pesquisa de Vacinas (VRC) do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), parte dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, está usando a cristalografia de raios X para decifrar um entre um punhado de anticorpos – proteínas em forma de Y que se ligam a vírus e impedem que infectem células humanas –

capaz de neutralizar uma ampla variedade de variantes do HIV. O anticorpo que está sendo estudado por Kwong é conhecido como b12. “Basicamente, estamos fazendo mágica”, diz ele. “Aliás, tudo o que existe na ciência é mágica, até ser decifrado.”

Não se sabe se o trabalho de Kwong possibilitará aos pesquisadores desenvolver vacinas candidatas que possam induzir este anticorpo nas pessoas. No entanto, a pesquisa realizada por ele é uma das muitas abordagens inovadoras sendo utilizadas para superar diversos desafios desencorajadores no que diz respeito ao desenvolvimento de vacinas contra a Aids. Depois de alguns reveses recentes, mais notavelmente o fracasso da vacina candidata contra a Aids da Merck no estudo STEP, o campo de desenvolvimento de vacinas contra a Aids está tentando revitalizar os esforços de pesquisa buscando novas maneiras de atrair pesquisadores mais jovens, como Kwong, e incentivar o raciocínio mais inovador.

Entretanto, a busca por sangue novo e idéias originais enfrenta vários obstáculos práticos. A porcentagem de investigadores, não apenas no campo de pesquisa de vacinas contra a Aids, mas no meio acadêmico, que competem pelo seu primeiro financiamento de pesquisa geral – conhecido como RO1 – diminuiu de 35%, em 1965, para 25% em 2003. Ao mesmo tempo, segundo Jose Esparza, consultor sênior sobre vacinas contra o HIV da Fundação Bill e Melinda Gates, a idade média dos investigadores principais aumentou de 35-40, em 1983, para 50 em 2003.

Esparza e outros argumentam que, com um número menor de pesquisadores jovens, menos estabelecidos, competindo por financiamento para o início de carreira, o ritmo de descobertas científicas como, por exemplo, uma vacina contra a Aids, sofrerá uma desaceleração considerável. Para assegurar que isso não aconteça, as agências e fundações que financiam pesquisas de vacinas contra a Aids estão criando novas maneiras de incentivar os jovens cientistas a entrar no campo e estão desenvolvendo novos fluxos de financiamento para incentivar o raciocínio mais inovador.

A busca pela inovação

O NIAID, que alocou USD 497 milhões de seu orçamento para HIV/Aids de USD 1,5 bilhões à pesquisa de vacinas em 2008 e estabeleceu como prioridade máxima o desenvolvimento de uma vacina contra a Aids, lidera o esforço para gerar inovação nesta área. Em março do ano passado, devido aos resultados do estudo STEP, o

TAMBÉM NESTA EDIÇÃO

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ▶ CDC, PEPFAR e UNAIDS terão novos líderes

BÁSICAS

- ▶ Entendendo a charada da ativação imunológica frente à infecção pelo HIV/Aids

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 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 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 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.



NIAID realizou uma reunião de cúpula de um dia que contou com a presença de 200 pesquisadores para debater as mudanças nas prioridades no campo de pesquisa de vacinas contra a Aids e os inúmeros desafios ainda enfrentados pelos esforços de desenvolvimento de uma vacina (veja o artigo *Equilibrando o orçamento destinado a vacinas contra a Aids* da seção *Em foco* do VAX de abril de 2008).

Depois da reunião de cúpula, o NIAID anunciou dois novos financiamentos para gerir abordagens criativas à descoberta e ao desenvolvimento de vacinas. O programa de apoio à pesquisa Basic HIV Vaccine Discovery Research (Pesquisa Básica para Descoberta de Vacina contra o HIV) reservará 10 milhões de dólares para financiar de 20 a 30 projetos, enquanto o programa Highly Innovative Tactics to Interrupt Transmission of HIV (Táticas Altamente Inovadoras para Interromper a Transmissão do HIV) (HIT-IT) destinará US\$ 4,5 milhões para 5 a 10 projetos. Os dois programas de financiamento, que serão financiados este ano, foram criados para tratar de algumas das questões mais urgentes que os pesquisadores de vacinas enfrentam atualmente, incluindo melhorar o nosso entendimento de como o sistema imune reage à infecção natural e à vacinação, novos mecanismos e caminhos que possam ser alvo das vacinas e desenvolver melhores modelos animais para avaliar vacinas contra a Aids candidatas, bem como muitas outras áreas.

No ano passado, a Fundação Gates, a maior financiadora privada de pesquisa do HIV/Aids, financiou projetos de USD 100 000 ao longo de cinco anos para 105 pesquisadores por meio de seu programa Grand Challenges Explorations (Explorações dos Grandes Desafios). Esses financiamentos destinam-se a indivíduos com idéias inovadoras que abrangem diversas áreas, incluindo a pesquisa de vacinas contra a Aids e, como o HIT-IT, concentram-se em propostas de alto risco não convencionais que, tradicionalmente, teriam dificuldade em atrair financiamentos dos setores privado e público.

A IAVI, por sua vez, tem um Fundo de Inovação que existe há dois anos que fornece o capital inicial para trazer tecnologias novas em estágio inicial ao campo da pesquisa de vacinas contra a Aids. O Fundo da Inovação, apoiado parcialmente por um financiamento da Fundação Gates, apoiou seis projetos desde que foi criado, em agosto de 2007. A expectativa é que mais nove financiamentos sejam concedidos nos próximos dois anos.

Embora o Fundo da Inovação considere e financie projetos de pesquisadores acadêmicos, o programa é primariamente direcionado à identificação de novas tecnologias no setor, diz Kalpana Gupta, diretora de novas alianças e iniciativas da IAVI.

No entanto, este novo caminho rumo à inovação está sendo percorrido em uma época de grande incerteza econômica. Uma desaceleração acentuada na economia mundial e a possibilidade de ocorrer uma recessão profunda e longa lançaram uma sombra de incerteza sobre um ambiente de pesquisa que já enfrenta dificuldades com orçamentos estagnados e maior concorrência pelos financiamentos. Embora Anthony Fauci, diretor do NIAID, não preveja cortes nos gastos com a pesquisa de Aids no futuro próximo, ele também não antecipa novas fontes de financiamento. Mesmo assim, declarou que os 14,5 milhões de dólares prometidos para os programas HIT-IT e Basic HIV Vaccine Discovery Research (Pesquisa Básica de Descoberta de Vacina contra o HIV) estão garantidos. Ademais, ele disse que a agência está “comprometida a não apenas manter, mas ampliar a pesquisa de vacinas contra o HIV”, particularmente na área de ciência básica. Fauci diz que isso significa redirecionar dinheiro de outras áreas “menos urgentes” do orçamento de Aids do NIAID.

“Obviamente, existe muito interesse na pesquisa de vacinas contra o HIV”, diz Fauci. “Grande parte do interesse vem de grupos filantrópicos. No entanto, com a economia em queda livre, a dúvida que paira é se as pessoas ficarão mais relutantes em doar dinheiro a grupos filantrópicos ou não.” Outro motivo de preocupação é a possibilidade de a crise econômica causar redução no apoio filantrópico a projetos de alto risco que possivelmente produzam mais resultados vagos do que tiros certos.

A próxima geração

Outra maneira de estimular a inovação é incentivar um número maior de investigadores no início de suas carreiras a se envolver com a pesquisa de vacinas contra a Aids. Os pesquisadores jovens têm uma certa curiosidade que fomenta a exploração, por isso estão, em geral, mais dispostos a adotar abordagens novas para tratar de questões que têm causado perplexidade em seus mentores.

A Global HIV Vaccine Enterprise, uma aliança internacional de pesquisadores e financiadores, está se concentrando na identificação de possíveis alternativas para melhor atrair e reter jovens cientistas para o campo de pesquisa de vacinas contra a Aids por meio da iniciativa Investigadores Jovens e em Início de Carreira (YECI - Young and Early Career Investigators).

Os profissionais que trabalham na área de investigação perceberam que precisarão passar a tocha para a próxima geração. Os problemas científicos os esperam e será necessário contar com investigadores jovens, talentosos e criativos para solucioná-los.

— Dan Barouch

“Não somos financiadores”, diz Alan Bernstein, diretor executivo da Enterprise. “Não é nossa responsabilidade nem nossa missão tratar desses aspectos diretamente, mas acredito que nosso trabalho neste caso é destacar um problema ou oportunidade e apresentar possíveis maneiras de abordá-lo e, em seguida, apresentar nossas conclusões aos responsáveis pelo financiamento.”

Dan Barouch, professor associado de medicina do Beth Israel Deaconess Medical Center em Boston, e Thumbi Ndung'u, professor associado de Pesquisa de HIV/AIDS na Universidade de KwaZulu Natal, em Durban, África do Sul, foram nomeados para presidir o comitê da YECI estabelecido pela Enterprise.

O Centro de Imunologia de Vacinas contra o HIV/Aids (CHAVI) e a Rede de Ensaio de Vacinas contra o HIV (HVTN), ambos financiados pelo NIAID, também estão fazendo trabalho de base junto a cientistas no início da carreira, mais especificamente aqueles interessados na pesquisa com primatas não humanos. No ano passado, o CHAVI e a HVTN começaram a solicitar propostas de estudos pilotos de pesquisadores jovens que “fortaleçam os elos entre os estudos com primatas não humanos e a pesquisa com humanos ao tratar das principais questões na busca por uma vacina segura e eficaz.”

Barouch disse que, ironicamente, as conclusões do estudo STEP proporcionaram aos pesquisadores jovens uma enorme oportunidade. “O futuro nunca pareceu tão promissor porque o fracasso da [vacina candidata] da Merck mostra que existe muita pesquisa a ser feita”, diz Barouch, imunologista molecular que está estudando vacinas baseadas nas células T. “Os profissionais que trabalham na área de investigação perceberam que precisarão passar a tocha para a próxima geração. Os problemas científicos os esperam e será necessário contar com investigadores jovens, talentosos e criativos para solucioná-los.”

No entanto, para enfrentar estes desafios, particularmente nos países mais afetados pela epidemia, será necessário haver investimento a longo prazo para evitar a evasão de talentos que tem impedido muitos países africanos de desenvolver suas próprias infraestruturas de pesquisa e manter os cientistas no país, diz Ndung'u, virologista formado em Harvard cujo instituto de pesquisa, em Durban, foi construído em grande parte com financiamento da Fundação Doris Duke.

“Demora para construir uma boa instituição de pesquisa”, diz Ndung'u. “Em muitos dos financiamentos concedidos a investigadores para trabalharem na África,

acredito que os beneficiários não foram estimulados a garantir que haja um caminho para a pesquisa que seja desenvolvido e sustentado.”

Nos países em desenvolvimento com boa infraestrutura de pesquisa, o dinheiro está simplesmente ficando mais escasso. “Está ficando cada vez mais difícil acessar os grandes laboratórios, pois eles não têm o dinheiro necessário”, reconhece Galit Alter, cujo mentor foi Marcus Altfeld, imunologista de Harvard, diretora do programa de imunidade inata do Partners AIDS Research Center, e que tem seu próprio laboratório lá.

“Na minha opinião, a coisa mais importante que a cúpula do NIAID fez foi incentivar os investigadores a não desistirem”, diz Alter. “Apesar das limitações em termos de financiamentos, existe um motivo para continuar. É a sobrevivência do mais apto. Aqueles que sobreviverem serão os criadores.”

Bernstein diz que espera que as recomendações do Comitê da YECI proporcionem um estímulo ao âmbito do desenvolvimento de vacinas contra a Aids e além desta esfera. “Estas questões não são exclusivas à pesquisa de vacinas contra o HIV”, diz Bernstein. “Atualmente, os jovens têm desafios específicos na pesquisa biomédica. Se não nos renovarmos como uma comunidade científica, teremos problemas.” ■

NOTÍCIAS MUNDIAIS *Por Regina McEnergy*

CDC, PEPFAR e UNAIDS terão novos líderes

MUITAS mudanças aconteceram recentemente em relação a cargos e políticas com um impacto nos campos da saúde e do HIV/Aids, incluindo diversas nomeações políticas em agências governamentais dos EUA, que coincidiram com a posse do presidente Barack Obama, em 20 de janeiro.

O governo Obama nomeou Richard Besser, pediatra e autoridade em programas de socorro a catástrofes, para assumir o cargo de diretor em exercício da principal agência de saúde pública do governo do país, os Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Um diretor permanente será escolhido pelo secretário de Serviços Humanos e de Saúde de Obama. Besser substitui Julie Gerberding, médica especializada em Aids que renunciou ao cargo em 20 de janeiro, depois de seis anos como diretora dos CDC.

Outra mudança importante na administração da saúde pública dos Estados Unidos ocorreu este mês com a renúncia de Mark Dybul, Coordenador das ações dos Estados Unidos para o combate global à Aids e que liderou o Plano Emergencial de Assistência à Aids do Presidente Americano (PEPFAR) para o ex-presidente George W. Bush. O Departamento de Estado dos Estados Unidos, que tem autoridade sobre o cargo de Coordenador para o combate global à Aids, confirmou que Dybul foi solicitado a apresentar a sua renúncia. Um representante do Departamento de Estado disse que não sabia quanto tempo demoraria para a nomeação do substituto de Dybul. O PEPFAR, que conquistou reconhecimento amplo, tem apoiado

o fornecimento de tratamento com drogas antirretrovirais (ARV) a 1,7 milhões de pessoas infectadas nos países em desenvolvimento. O programa, anunciado em 2002 por Bush, foi reautorizado no ano passado com um orçamento de 45 bilhões de dólares, incluindo 9 bilhões de dólares para financiar programas de combate à malária e à tuberculose (veja o artigo PEPFAR aprovado na seção *Notícias mundiais* do VAX de agosto de 2008).

Essas mudanças nas agências e departamentos americanos coincidem com uma mudança recente na liderança no Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS). No início de dezembro, a agência nomeou Michel Sidibé, até então seu Diretor Executivo Adjunto de Programas, para liderar o UNAIDS, substituindo Peter Piot, médico belga que ajudou a criar o UNAIDS e, desde 1995, é seu diretor. Sidibé, que nasceu em Mali, trabalha há muito tempo no sistema das Nações Unidas, incluindo 14 anos com a UNICEF.

Piot ocupa atualmente a presidência do conselho de diretores da Global HIV Vaccine Enterprise e também está atuando como principal assessor de saúde junto à Fundação Bill e Melinda Gates, função que exercerá por cinco meses. Depois disso, planeja lançar um instituto mundial de saúde no Imperial College de Londres que será dedicado a combater a Aids, a tuberculose, a malária e outras doenças mortais que afligem os países pobres. ■

Entendendo o impasse da ativação imunológica na infecção pelo HIV/Aids

Por que a ativação crônica do sistema imunológico durante a infecção pelo HIV leva à progressão da doença?

Por Regina McEnery e Kristen Jill Kresge

NA MAIORIA DAS CIRCUNSTÂNCIAS, a ativação do sistema imunológico do corpo (tanto a imunidade inata quanto a adquirida) permite que este sistema vença um patógeno invasor (veja o artigo *Entendendo o sistema imunológico e as estratégias das vacinas contra a Aids* na edição especial do VAX de julho de 2008). No entanto, o HIV é singular pelo fato de atacar diretamente as células do sistema imunológico, desmantelando aos poucos as defesas do corpo. Assim que o sistema imunológico adquirido é alertado a respeito de uma infecção pelo HIV, reage produzindo células T CD4⁺ específicas ao HIV, que orquestram a função das células T CD8⁺, também conhecidas como células T assassinas devido à capacidade que têm de matar células infectadas por vírus. Embora estas células T sejam benéficas para suprimir o HIV, também são alvos preferenciais para o vírus e costumam ser destruídas por ele. Quanto mais células T CD4⁺ são geradas em resposta à presença do HIV, mais células existem para o vírus infectar e matar, estabelecendo um ciclo destrutivo.

Assim que o vírus destrói um número crucial destas células imunes, a capacidade do corpo de controlar o HIV é gravemente minada. Uma pessoa é diagnosticada com Aids quando o número de células T CD4⁺ presentes em seu corpo cai abaixo de um nível específico (menos de 350 células em um milímetro cúbico de sangue, segundo diretrizes brasileiras). Quando o sistema imunológico é comprometido até este ponto, a pessoa também fica sujeita a muitas outras infecções bacteriais e virais. Em uma pessoa com Aids, estas infecções são conhecidas como infecções oportunistas.

Muitas células T são perdidas durante o processo de infecção pelo HIV porque são infectadas diretamente e mortas pelo vírus. No entanto, os pesquisadores suspeitam

que o HIV também usa outros mecanismos para induzir a disfunção imune. Estes mecanismos não são totalmente entendidos, mas alguns cientistas acreditam que a presença do HIV

estimula em excesso o sistema imunológico. O HIV é uma infecção crônica e há pouquíssima ou nenhuma evidência de que um indivíduo infectado pelo HIV tenha conseguido eliminar totalmente o vírus do corpo. Desde que o HIV esteja presente, o sistema imunológico estará em um estado constante de ativação ou alto alerta – se esforçando para produzir respostas imunes que possam controlar o rápido alastramento do vírus. Existe um consenso amplo entre os pesquisadores de que este estado crônico de ativação imune contribua para a capacidade do vírus de causar a doença, uma idéia conhecida como patogênese. No entanto, embora existam algumas hipóteses sobre como o HIV causa a ativação imune crônica, os mecanismos precisos ainda estão sendo investigados.

Pistas em primatas não humanos

Estudos em primatas não humanos infectados pelo vírus da imunodeficiência símia (SIV), o equivalente do HIV em macacos, sugere que a ativação imune crônica pode desempenhar um papel crucial na patogênese. Os macacos rhesus, que são os mais usados na pesquisa de vacinas contra a Aids, desenvolvem uma doença semelhante à Aids depois de serem infectados pelo SIV. No entanto, existem algumas espécies de primatas não humanos, incluindo mangabeis e macacos verdes africanos, que não desenvolvem sintomas semelhantes aos da Aids nem consequências deletérias depois de serem infectados pelo SIV (ver o artigo *Entendendo o controle da reprodução viral* na seção *Básicas* do VAX de setembro de 2008). Embora os mangabeis infectados pelo SIV tenham altos níveis de vírus em circulação no sangue, conseguem manter níveis normais de células T CD4⁺. O que é interessante é que os pesquisadores também observaram que os sistemas imunológicos de mangabeis infectados pelo SIV não são ativados cronicamente, o que acontece com macacos rhesus infectados pelo SIV e indivíduos infectados pelo HIV. Isso pode ser parte do motivo de conseguirem evitar o desenvolvimento da Aids. Os pesquisadores planejam realizar outros estudos para verificar se um aumento artificial do nível de ativação imunológica nesses animais desencadearia a progressão da doença.

Causas da ativação imunológica

Estudos em seres humanos infectados pelo HIV demonstraram que, durante os primeiros estágios da infecção, o vírus infecciona e mata rapidamente as células T nos tecidos de mucosa. A maior redução de células T CD4⁺ ocorre no intestino (veja o artigo *Entendendo os estágios iniciais da infecção pelo HIV* na seção *Básicas* do VAX de abril de 2006). Na maioria das pessoas, as numerosas células imunes presentes no intestino perdidas no início da infecção nunca são restauradas, mesmo depois do início de tratamento com drogas antirretrovirais altamente ativas. Alguns pesquisadores sugerem que esta enorme perda de células T no intestino permite que bactérias causadoras de doenças que normalmente vivem no intestino saiam daquela região e circulem mais amplamente no corpo, aumentando ainda mais o fardo imposto sobre o sistema imunológico. Os pesquisadores acreditam que há possibilidade de que este seja um fator que contribua para o alto nível de ativação imunológica em indivíduos infectados pelo HIV.

O HIV também pode interferir com o funcionamento de um subconjunto de células T responsável por limitar as respostas imunes e manter o sistema imunológico sob controle. Estas células, denominadas células T reguladoras, desempenham um papel importante na supressão das respostas imunes assim que uma infecção é eliminada, e também evitam que o sistema imunológico fique superprotetor e ataque as células do próprio corpo. Pouco se sabe a respeito da função das células T reguladoras na infecção pelo HIV, mas esta é uma área com investigações ativas que pode fornecer insights adicionais a respeito do papel da ativação imunológica na patogênese do HIV.

Embora a meta ideal seja desenvolver uma vacina contra a Aids que possa evitar totalmente a infecção pelo HIV, uma vacina parcialmente eficaz que consiga controlar o vírus nos primeiros dias da infecção pode ajudar a evitar que ocorram danos graves ao sistema imunológico e permitir que o corpo controle melhor o HIV. Isto poderia aliviar algumas das causas da ativação imunológica crônica e poderia ajudar a atrasar a progressão da doença nas pessoas que, apesar de vacinadas, são infectadas pelo HIV devido à exposição natural ao vírus. ■

