

HIV/AIDS Vax

UM BOLETIM DA IAVI
em português

www.iavi.org

VAX é um boletim mensal que apresenta versões resumidas de artigos do "IAVI Report", um periódico sobre pesquisa em vacinas, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids ("International AIDS Vaccine Initiative"). VAX está disponível como um boletim eletrônico e como arquivo que pode ser obtido em formato PDF. 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.

A reedição e a redistribuição dos artigos do VAX, na sua totalidade, são bem-vindas, com a inclusão da seguinte frase de crédito: *esse artigo foi reimpresso do número (mês/ano) do VAX, publicado pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (www.iavi.org/iavireport).*

SETEMBRO DE 2003
Volume 1 - Número 2

Nesta edição

PESQUISA E ENSAIOS

- ◆ A África do Sul aprova o seu primeiro ensaio de vacina contra o HIV
- ◆ Teste clínicos em andamento na África

NOTÍCIAS MUNDIAIS

- ◆ O Programa Africano de Vacina contra a Aids realiza encontro na Etiópia
- ◆ União Européia lança programa de ensaios clínicos na África

EM FOCO

- ◆ Os subtipos do HIV são importantes para as vacinas?

BÁSICAS

- ◆ Compreendendo a diversidade viral

PESQUISA E ENSAIOS

- ◆ A África do Sul aprova seu primeiro ensaio de vacina contra o HIV

Em junho de 2003, o Conselho Sul-Africano para Controle de Medicamentos ("Medicines Control Council" – MCC) aprovou o primeiro ensaio sul-africano de uma vacina contra o HIV (denominado HVTN 040). Esse ensaio deverá testar uma vacina experimental conhecida como AVX101, desenvolvida pela AlphaVax nos EUA. O HVTN 040 será realizado por cientistas norte-americanos e sul-africanos, no âmbito da Rede Norte-Americana de Ensaios de Vacinas contra o HIV ("US HIV Vaccine Trials Network" – HVTN).

Em agosto o MCC aprovou um segundo ensaio. Esse ensaio deverá usar uma combinação de vacinas conhecida como HIVA.MVA, que foi desenvolvida por cientistas da Universidade de Nairóbi (Quênia) e da Universidade de Oxford (Reino Unido). O estudo será conduzido por uma equipe internacional, patrocinada pela Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids (IAVI).

Os ensaios da AVX101 e da HIVA.MVA serão separados, porém realizados nos mesmos sítios sul-africanos; um em Soweto e o outro em Durban. O HVTN 040 deverá envolver um total de 96 voluntários na África do Sul e nos Estados Unidos e deverá testar três doses diferentes da vacina para verificar a segurança e a resposta imune. Os testes terão início nos Estados Unidos e prosseguirão na África do Sul quando a segurança da vacina for definida.

O ensaio da HIVA.MVA financiado pela IAVI está planejado para acontecer em sítios na África do Sul e na Europa e deverá envolver um total de 111 voluntários, incluindo aproximadamente 50 sul-africanos. A vacina usada nesse ensaio também está sendo estudada no Quênia, Uganda e no Reino Unido.

Cada ensaio deverá testar um sistema diferente de administração da vacina, ou vetor, que carregue pequenas porções do HIV. Nenhum desses fragmentos causa infecção pelo HIV. Os dois ensaios usam vacinas baseadas em diferentes subtipos do HIV (ver: Básicas). A HIVA.MVA é baseada no subtipo A que é comum no leste da África. A AVX101 é baseada no subtipo C que é o mais

comum na África do Sul.

Ambos os ensaios estão agendados para ter início no final de 2003. A África do Sul está se unindo a outros três países africanos, Uganda, Quênia e Botsuana, que já iniciaram os ensaios ou obtiveram aprovação para iniciá-los ainda este ano.

■ **Para saber mais sobre a Iniciativa de Vacinas contra a Aids da África do Sul:** <http://www.saavi.org.za>

- ◆ Testes clínicos em andamento na África

Atualmente, há seis ensaios de vacinas contra o HIV aprovados ou em andamento na África. Todos os ensaios atuais são estudos iniciais de segurança (denominados de Fase I ou Fase I/II). Esses ensaios em geral envolvem menos de 100 voluntários e os monitoram para quaisquer efeitos colaterais ou reações adversas. Esses estudos não irão fornecer informações sobre a proteção da vacina contra o HIV. Para verificar se a vacina protege contra o HIV, são necessários ensaios maiores (Fase III), em geral com milhares de voluntários. Os ensaios de Fase III são conduzidos uma vez que tenha sido estabelecida a segurança da vacina. A lista abaixo indica os ensaios de vacinas aprovados e em andamento na África:

• ÁFRICA DO SUL

Vaccina (subtipo): AVX101 (C)
Sítios: África do Sul (2), EUA (4)
Patrocinador do ensaio;
Fabricante: HVTN; AlphaVax
Situação atual: Aprovado

Vaccina (subtipo): HIVA.MVA (A)
Sítios: África do Sul (2), Europa
Patrocinador do ensaio;
Fabricante: IAVI; Cobra/IDT
Situação atual: Aprovado

• BOTSUANA

Vaccina (subtipo): EP HIV-1090 DNA (B)
Sítios: Botsuana (2), EUA (1)
Patrocinador do ensaio;
Fabricante: HVTN ; Epimmune (EUA)
Situação atual:
Em andamento

UMA PUBLICAÇÃO DO IAVI REPORT

[Periódico da Iniciativa Internacional de Vacinas contra a Aids]

• QUÊNIA

Vaccina (subtipo): HIVA.DNA e/ou HIVA.MVA (A)

Sítios: Quênia (1), Reino Unido (1)

Patrocinador do ensaio:

Fabricante: Fabricante: IAVI, Iniciativa Queniana da Vacinas contra a Aids, Conselho de Pesquisas Médicas (Reino Unido); Cobra/IDT

Situação atual: Em andamento

Vaccina (subtipo): HIVA.MVA (A)

Sítios: Quênia (1)

Patrocinador do ensaio:

Fabricante: IAVI, Iniciativa Queniana da Vacinas contra a Aids, Conselho de Pesquisas Médicas (Reino Unido); Cobra/IDT

Situação atual: Em andamento

• UGANDA

Vaccina (subtipo): HIVA.DNA e/ou HIVA.MVA (A)

Sítios: Uganda (1)

Patrocinador do ensaio:

Fabricante: IAVI, Instituto de Pesquisas Viroológicas de Uganda; Cobra/IDT

Situação atual: Em andamento

■ *Para baixar na Internet um quadro com todos os ensaios de vacinas contra o HIV que estão em andamento, acesse: <http://www.iavi.org/iavireport>*

NOTÍCIAS MUNDIAIS

◆ Nova proposta para um empreendimento global em prol de uma vacina contra a Aids

No período de 13 a 16 de junho de 2003, aproximadamente 200 cientistas, investigadores envolvidos em ensaios, autoridades nacionais e representantes da comunidade (atuando na África e em outras partes do mundo), se reuniram para o segundo encontro do Programa Africano de Vacinas contra a Aids ("African AIDS Vaccine Programme" – AAVP). O tema do encontro foi *Estratégias para o Desenvolvimento de Sítios para Ensaios de Vacinas contra a Aids na África: Desafios e Oportunidades*.

"O AAVP representa uma oportunidade única para os pesquisadores africanos liderarem os avanços científicos no continente. Esse encontro reúne pessoas fundamentais para a pesquisa de

vacinas contra a Aids na África e no mundo, que compartilham experiências e constroem uma plataforma de ação acelerada," disse Pontiano Kaleebu, vice-presidente do AAVP e investigador principal do ensaio da IAVI-UVRI no Instituto de Pesquisas Viroológicas de Uganda. Muitas pessoas no encontro falavam sobre a nova onda de ensaios de vacinas na África (ver: **Pesquisa e Ensaios**). Foram também discutidos em detalhe temas cruciais, tais como: a assistência à saúde que deve ser dispensada aos voluntários dos ensaios e às suas comunidades e a participação de mulheres e adolescentes.

Houve também a disponibilização de informações atualizadas sobre as atividades do AAVP. Desde a sua criação em 2000, o AAVP tem ajudado a organizar o treinamento dos laboratórios africanos nas técnicas usadas nas pesquisas de vacinas contra a Aids; a mobilizar um grupo de trabalho comunitário organizado e ativo; e a desenvolver um documento de consenso sobre subtipos na região (ver: **Em Foco**). Em 2002, o AAVP também avaliou os comitês éticos africanos. Painéis que revisam os ensaios propostos para garantir que eles estão de acordo com padrões éticos locais e internacionais. No futuro, o AAVP planeja desenvolver manuais de orientação para países que queiram desenvolver um plano nacional de apoio ao desenvolvimento de vacinas contra a Aids.

■ *Para saber mais sobre AAVP e acessar o boletim informativo do AAVP: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hiv/aavp/en*

EM FOCO

◆ Os subtipos do HIV são importantes para as vacinas?

O HIV é o vírus geneticamente mais variável que se conhece (ver: Básicas). Atualmente seus subtipos se subdividem em nove grupos distintos. Os subtipos podem ser considerados como os galhos de uma árvore genealógica. Além disso, o HIV é o vírus que se multiplica mais rapidamente, se comparado com outros vírus que se conhece atualmente. As altas taxas de **mutação** e de **recombinação** estão, freqüentemente, dando origem a novas versões ou variantes virais.

A grande diversidade do HIV gera um dos maiores desafios científicos para

os pesquisadores dedicados ao desenvolvimento de vacinas contra a Aids: Será possível a obtenção de uma única vacina universal contra todas as versões possíveis do HIV? Ou será necessário fazer várias vacinas diferentes, direcionadas para as versões mais comuns do vírus em uma dada região? Ou será ainda que isso poderia significar que será necessário produzir uma nova vacina a cada ano, como acontece com as vacinas contra a gripe?

As respostas a essas questões irão influenciar a velocidade do desenvolvimento e da distribuição mundial de uma vacina contra a Aids. Será um enorme desafio produzir e distribuir uma vacina única que venha a ser aprovada. Fazer isso então com várias vacinas diferentes, ou repetir a tarefa a cada ano, pode ser um pesadelo.

O tema da diversidade do HIV também é importante no planejamento dos ensaios de vacinas. Os subtipos são agrupados, de forma aproximada, por regiões geográficas. Todos os patrocinadores dos ensaios, cientistas e políticos já se perguntaram se faz sentido realizar ensaios com vacinas candidatas que não possuam o subtipo principal do país de realização do ensaio.

Nesse momento, não há uma resposta clara para a seguinte pergunta: os subtipos são importantes para as vacinas contra a Aids? Uma das razões para essa dúvida é que a classificação em subtipos, que é baseada em seqüências genéticas do vírus, é apenas uma maneira possível de classificar os vírus. Outra opção é classificar os tipos HIV de acordo com a resposta imune que induzem. Essa abordagem é denominada classificação dos vírus com base no tipo de imunidade. Versões diferentes do HIV induzem respostas imunes diferentes nas pessoas. Essas respostas podem controlar o vírus temporariamente e é por isso que, a maioria das pessoas infectadas com o HIV não ficam doentes imediatamente após a infecção.

Essa abordagem pode ser importante pois a resposta imune é o que de fato importa no uso das vacinas.

Educadores em vacinas no distrito pesqueiro de Rakai, Uganda, lançam mão da seguinte explicação: tipos diferentes de redes são usados para pegar diferentes tipos de peixe, de acordo com o tamanho. O agrupamento dos peixes (vírus) pela cor (subtipos) nem sempre

fornece a informação sobre a melhor rede (vacina) para pegá-los.

Há outros obstáculos para responder à questão da diversidade. As novas abordagens para seqüenciamento dos genes do HIV ajudaram a esclarecer aspectos da diversidade viral para além das categorias mais amplas dos subtipos.

Por exemplo, há locais do mundo onde o vírus mais comum é uma forma recombinante, um mosaico genético de dois diferentes subtipos. Pesquisas em andamento na Tanzânia estão estudando em mais detalhes vírus isolados de mulheres que trabalham bares e que tem um alto nível de exposição. Os cientistas Francine McCutchan (Fundação Henry M. Jackson, EUA) e Michael Hoelscher (Universidade de Munique, Alemanha) encontraram dados que indicam que muitas mulheres carregam novos vírus recombinantes. Algumas dessas mulheres parecem ter se infectado com mais de um vírus.

Portanto, como poderemos saber se os subtipos ou outras formas de diversidade viral são importantes para as vacinas? Na prática, isso significa estudar a mesma vacina em grupos que correspondem ao subtipo empregado na vacina e em grupos nos quais predomina outro subtipo, para verificar se há diferença na proteção. Essa é a única maneira de resolver definitivamente o problema.

Mas há também outras pistas para serem reunidas ao longo do caminho. Por exemplo, cientistas estão testando a habilidade da resposta imune gerada por uma vacina em “reconhecer” fragmentos de vírus de outro subtipo. Para fazer isso, os pesquisadores coletam amostras de sangue contendo respostas imunes de voluntários dos ensaios que tenham recebido uma vacina experimental contra o HIV baseada em um subtipo particular. Depois, no laboratório, essas respostas imunes são expostas a fragmentos de vírus de outros subtipos e a atividade imune é avaliada. (Experimentos similares foram feitos usando-se amostras de indivíduos infectados com o HIV).

Usando essa técnica, os cientistas estão encontrando algumas razões para que se tenha esperança: as respostas induzidas pelas vacinas freqüentemente reconhecem pelo menos algumas versões do HIV de outros subtipos, embora a atividade seja diferente daquela observada quando o subtipo é o mesmo. Até o momento, esse fato tem sido observado para um dos tipos de imunidade, a resposta imune celular, mas não para o

outro tipo, a produção de anticorpos. Para alguns, esses dados são encorajadores. Mas muitas questões permanecem: Será que a proteção cruzada contra diferentes subtipos, observada em laboratórios, se manterá também no mundo real? Há outras maneiras de agrupar os vírus que mereçam ser investigadas? Qual a melhor maneira de escolher fragmentos virais ou “imunógenos” para se obter uma vacina que confira uma proteção ampla, contra as diversas versões do HIV?

Talvez, a pergunta mais importante seja: Será que os diferentes países e regiões que abrigam testes de vacinas estarão tão disponíveis para os ensaios de vacinas que não sejam baseados nos subtipos locais, quanto estão para testes com vacinas que utilizam os subtipos predominantes na região? As respostas parecem ser positivas nesse sentido. A África possui vários ensaios clínicos em andamento, incluindo alguns com subtipos “não predominantes” no local do respectivo teste. Esses ensaios podem ajudar nos avanços para que, nos próximos anos, tenhamos uma resposta para o problema dos subtipos. O Programa Africano de Vacinas contra a Aids (ver: Notícias Mundiais) liberou recentemente um documento recomendando uma combinação de ensaios na África, alguns com os subtipos “predominantes” e outros com subtipos “não-predominantes” nos países que abrigarão os testes. “Eu vejo uma grande mudança”, disse Jose Esparza, coordenador da Iniciativa de Vacinas contra o HIV da OMS-UNAIDS. “Há um consenso na África de que a questão da diversidade precisa ser testa-

Mutação: Uma mudança no material genético. Pode ocorrer em um único ponto (um único nucleotídeo) ou pode envolver uma perda parcial ou um ganho de segmentos de material genético.

Recombinação: O processo de leitura do material genético, que é composto de unidades básicas denominadas nucleotídeos. O seqüenciamento revela a ordem dos nucleotídeos em uma cadeia e mostra a “impressão digital” do vírus.

Seqüenciamento: O processo de leitura do material genético, que é composto de unidades básicas denominadas nucleotídeos. O seqüenciamento revela a ordem dos nucleotídeos em uma cadeia e mostra a “impressão digital” do vírus.

da com rigor por meio de ensaios bem planejados tanto em locais cujo subtipo circulante seja o mesmo da vacina, quanto em locais cuja epidemia é caracterizada por um subtipo diferente.”



EDITORES Simon Noble, Emily Bass

PRODUÇÃO Michael Hariton

SUPERVISÃO DA EDIÇÃO EM PORTUGUÊS
Alexandre Menezes

TRADUÇÃO John Penney

PROJETO GRÁFICO
DESIGNdeFrancesco.com

O conteúdo esta edição do VAX é baseado nos artigos de Mark Boaz, Patricia Kahn e Emily Bass, originalmente publicados nas edições de março - agosto de 2003 no *IAVI Report*.

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 vax@iavi.org



IAVI é uma organização científica fundada em 1996, cuja missão é garantir o desenvolvimento de vacinas preventivas seguras, eficazes e acessíveis contra o HIV, para serem usadas em todo o mundo. IAVI tem como foco quatro áreas principais: aceleração do progresso científico; educação e promoção de políticas adequadas; garantia de acesso à vacina e criação de um ambiente mais favorável para a participação da indústria no desenvolvimento de uma vacina contra o HIV.

Todos os direitos reservados © 2003

Em todo o mundo, mais de 40 milhões de pessoas estão infectadas com o HIV. A grande maioria dessas pessoas apresenta sintomas similares. As pessoas que têm acesso ao tratamento apresentam, de uma forma ampla, respostas semelhantes aos regimes de drogas prescritos. No que diz respeito a esses aspectos, todas as pessoas “HIV-positivas” carregam o mesmo vírus. Mas isso não significa que todos estejam infectados com a mesma versão do vírus. Na verdade, há muitas versões diferentes do HIV. Podemos pensar em membros de uma grande família: cada membro é diferente, porém, relacionado com os outros. O termo mais geral para esse fenômeno é diversidade viral.

A maneira mais usual dos cientistas observarem essa diversidade entre diferentes linhagens do HIV é examinando seu genoma, ou código genético. Todas as versões do HIV possuem genomas similares, porém distintos. Os cientistas podem comparar diferentes amostras de HIV, de diferentes partes do mundo, usando a técnica chamada de seqüenciamento que, em essência, “lê” o genoma viral. O genoma consiste de uma fita, parecendo uma corrente, composta de unidades básicas chamadas “nucleotídeos”. Há quatro tipos diferentes de nucleotídeos e as longas cadeias desses nucleotídeos compõem o genoma. O genoma do HIV possui toda a informação necessária para infectar uma célula, fazer milhões de cópias de si mesmo e causar doença. A seqüência de nucleotídeos em uma fita permite a identificação do vírus, como se fosse uma impressão digital.

Por meio do seqüenciamento de pedaços de milhares de genomas virais, os pesquisadores foram capazes de fazer a “árvore genealógica” do HIV. Na base da árvore, há três “grupos”, denominados M, N e O. O grupo M é responsável pela pandemia atual de Aids.

De onde vieram esses grupos? A resposta está na própria origem do HIV. O HIV é parente de um vírus denominado SIV (*vírus da imunodeficiência simia*), encontrado em primatas não-humanos, como chimpanzés e macacos. Os pesquisadores acham que, em algum momento na primeira metade do século XX, o SIV passou de primatas não-humanos para os seres humanos, talvez através de uma mordida de um chimpanzé ou da ingestão de carne desses animais. Assim, o vírus cruzou a barreira das espécies, passando de chimpanzés para humanos. Ele foi capaz de se adaptar ao corpo humano e se transformou no vírus hoje chamado HIV. A transmissão de animal para humano parece ter ocorrido várias vezes, em diferentes localidades. O grupo atual provavelmente emergiu desses diferentes eventos de transmissão cruzada entre espécies.

Com o passar do tempo, foram surgindo variações genéticas adicionais dentro de cada grupo. Os vírus na Ásia se desenvolveram de forma diferente daqueles da África. Esses subgrupos regionais são chamados subtipos. Vírus de um mesmo subtipo possuem seqüências genéticas que são mais similares entre si do que em relação a outros subtipos. O grupo M é dividido em 9 subtipos. Esses subtipos apresentam padrões específicos de distribuição geográfica. O subtipo C circula no sul da África, Índia e partes da China. Os subtipos A e D são mais comuns no leste da África e o B é comum na América do Norte, América Latina e Europa ocidental.

A diversidade do HIV ainda está aumentando devido a vários fenômenos. Um dos fenômenos é chamado

mutação. O HIV se multiplica (ou replica) em uma pessoa infectada fazendo mais cópias do seu genoma. Quando ele copia seu genoma, pequenos erros acontecem e são chamados de mutações. As mutações são a principal razão pela qual a população viral de cada pessoa é um pouco diferente, até mesmo do HIV com o qual ela se infectou originalmente.

O outro processo, a recombinação, pode acontecer se uma pessoa estiver com duas versões diferentes do HIV. Isso é possível no caso de pessoas que se expõem repetidamente à infecção com mais de um vírus, incluindo vírus de diferentes subtipos. Em algumas regiões geográficas, há um subtipo predominante e uma proporção menor de outros subtipos. Esses vírus podem, algumas vezes, intercambiar porções dos seus genomas para formar um novo vírus “recombinante”, que possui parte dos genes de cada vírus parental. As linhagens recombinantes podem passar de uma pessoa para outra. Em algumas regiões, a forma circulante predominante do HIV é um vírus recombinante.

Isso é um problema para as vacinas?

A diversidade viral impõe desafios para o desenvolvimento de uma vacina. As vacinas contra o HIV são construídas a partir de pequenos pedaços do vírus, denominados “imunógenos”. Quando uma pessoa recebe uma vacina, esses imunógenos são detectados pelo sistema imune. Isso causa uma resposta imune que gera defesa contra os pedaços do HIV. O objetivo de uma vacina contra a Aids é conseguir que o sistema imune gere uma defesa forte o suficiente para deter a infecção ou a doença, se a pessoa for posteriormente exposta ao vírus completo (HIV).

Uma pergunta chave é: esses fragmentos de um subtipo podem induzir respostas imunes que protejam contra outros subtipos? A mesma pergunta se aplica a vírus de um mesmo subtipo que sofreu mutação e agora é muito diferente do vírus original usado para fazer a vacina candidata.

Os pesquisadores de vacinas estão tentando várias estratégias diferentes para resolver essa questão. Uma abordagem envolve elaborar vacinas que não sejam baseadas em um único vírus. Ao invés disso, centenas de genomas do HIV poderiam ser comparados e uma seqüência do HIV seria criada artificialmente baseada nas características mais comuns de todos os genomas. O resultado é uma seqüência “consensual” do HIV que carrega uma similaridade genética maior com todos os vírus circulantes do que uma amostra de HIV de uma única pessoa. Outra abordagem é fazer uma vacina que inclua genes do HIV de vários subtipos diferentes. Por exemplo, uma vacina candidata que está sendo estudada inclui genes de HIV dos subtipos A, B e C.

Há, atualmente, um debate em curso sobre como organizar melhor, ou classificar, as diferentes versões do HIV. Para a elaboração de uma vacina pode ser que seja mais adequado organizar a diversidade do HIV usando categorias outras, que não os subtipos. Uma abordagem possível consistiria em organizar as diferentes versões do HIV com base na resposta imune que eles induzem nas pessoas. Esse procedimento é denominado organização dos vírus por “imunotipos” e pode dar pistas melhores sobre como gerar respostas imunes potentes contra o HIV.

