

Portugueses criam vacina contra a malária com 95% de protecção

Publicados dois artigos científicos sobre vacinas contra a malária que já foram testadas em humanos mostrando que são seguras. Equipa de cientistas portugueses lidera um dos projectos

Malária Andrea Cunha Freitas

Há novidades na velha luta contra a malária. Os resultados de dois projectos diferentes aparecem na edição de ontem da revista *Science Translational Medicine*, um deles é de uma equipa de investigadores internacional liderada por Miguel Prudêncio, no Instituto de Medicina Molecular (IMM), em Lisboa. Nos dois casos, os cientistas que procuram vacinas contra a malária usaram parasitas para a imunização e passaram os testes de segurança na primeira fase de ensaios clínicos. Os resultados são animadores, com as diferentes estratégias usadas a mostrar sinais de eficácia nos voluntários testados, mas ainda é muito cedo para dizer que a dura missão de encontrar uma vacina contra a malária será cumprida com sucesso com estas fórmulas.

A batalha dos cientistas por uma vacina 100% eficaz contra a malária já tem praticamente meio século, sem nunca conseguir um final feliz, mas também sem nunca fazer com que os investigadores se rendam. Nesta luta houve já algumas importantes batalhas que os investigadores ganharam nos laboratórios onde se testa o resistente parasita transmitido por uma picada de mosquito e que continua a matar milhares de pessoas todos os anos. A malária é uma doença causada por parasitas *Plasmodium*. As vítimas somam-se ano após ano e só em 2018 causou a morte a 400 mil pessoas.

Entre outros progressos, o PÚBLICO tem vindo a acompanhar uma história de sucesso nesta área que é protagonizada por investigadores portugueses. Esta incrível viagem começou em 2010 e tem avançado com êxito, completando agora a fase inicial de ensaios clínicos que envolveu 24 voluntários saudáveis.

No passo anterior, a equipa contou com um financiamento garantido pela Fundação Bill & Melinda Gates

(BMGF, na sigla em inglês) de mais de três milhões de euros. “Os financiamentos da BMGF permitiram-nos realizar um conjunto de experiências pré-clínicas em modelos de ratinho, coelho e macaco para demonstrar a prova de conceito da nossa abordagem”, contava Miguel Prudêncio ao PÚBLICO em 2017. Parte das experiências, todas coordenadas pela equipa portuguesa, foram também realizadas em Espanha, nos Estados Unidos e na Holanda. Nessa altura já se anunciavam os testes que seriam realizados em breve em humanos e o cientista confessava-se “razoavelmente optimista”, adiantando que se a sua estratégia conseguisse uma protecção de 50% dos voluntários já seria um bom resultado. Agora sabemos que conseguiu bem mais do que isso. A equipa não teve o resultado perfeito de 100%, mas logrou ficar bem perto, provando que a imunização reduziu a carga de parasitas no fígado (onde a infecção começa nos humanos) em 95%.

A estratégia tem algumas características especiais. Os investigadores usaram um parasita da malária que afecta os roedores e não causa a doença em humanos (o *Plasmodium berghei*) e mascararam-no com uma proteína importante da versão do parasita que causa a forma de malária mais grave nos humanos (o *Plasmodium falciparum*). Disfarçado, o parasita dos roedores entra no fígado do hospedeiro sem causar sintomas, mas leva consigo uma “peça” importante da versão que causa a doença nos humanos, fazendo “disparar” a necessária resposta imunitária.

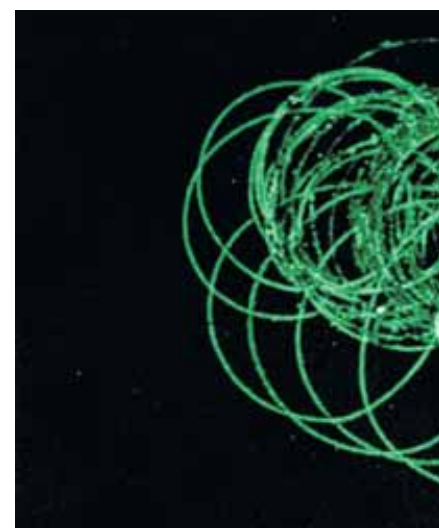
O recurso à versão dos roedores tem vantagens, segundo defende o líder da equipa portuguesa. Por um lado, o parasita usado não é patogénico para os humanos, o que reforça a segurança nos testes e, por outro, é bastante versátil, permitindo facilmente incorporar outras proteínas. Por fim, ainda tem a vantagem de implicar custos de produção mais reduzidos, uma vez que as regras



Caixas onde ficam os mosquitos que transportam o parasita geneticamente modificado que foi usado para im



Os investigadores António Mendes, Miguel Prudêncio e Helena Nunes Cabaço; e esporozoítos do parasita *Pl*





A imunização leva à produção de anticorpos altamente funcionais

Helena Nunes Cabaço
Investigadora

Outra estratégia com um parasita enfraquecido

Andrea Cunha Freitas

A equipa com investigadores portugueses está longe de ser a única a tentar chegar ao objectivo ambicionado de uma vacina contra a malária 100% eficaz e com uma duração da protecção a longo prazo. Além do trabalho com parasita *P. berghei* que afecta os roedores numa versão geneticamente modificada, a revista *Science Translational Medicine* publica um outro artigo que relata bons resultados de um outro ensaio clínico liderado por investigadores da Universidade de Leiden e Radboud, na Holanda. Neste caso, os investigadores recorreram a uma vacina baseada no parasita *P. falciparum* atenuado.

A vacina tem o pouco apelativo nome de PfSPZ-GA1. “A imunização com esporozoítos [a fase do parasita quando se instala no fígado] de *Plasmodium* atenuados pode induzir protecção contra a infecção da malária, como mostrado pelos esporozoítos de *Plasmodium falciparum* (Pf) atenuados por radiação em vários ensaios clínicos”, explicam os autores no artigo. Nesta fase ini-

para a sua utilização e manipulação são menos rigorosas por não se tratar de um agente patogénico para os humanos.

Foi esta versão geneticamente modificada do parasita *Plasmodium berghei* que a equipa rotulou como “PbVac” que foi administrada a 24 voluntários humanos saudáveis. O grupo com os melhores resultados incluía 12 voluntários que receberam quatro sessões de 75 picadas de mosquito com este parasita geneticamente modificado. Por incrível que pareça, a imunização é feita sujeitando os participantes a picadas de mosquito, algo que pode parecer estranho, mas que nos projectos de investigação de malária é comum.

“Mostrámos que a vacina era segura, que os voluntários toleraram bem as imunizações e não mostraram efeitos secundários relevantes”, diz Miguel Prudêncio. Mas os resultados também dão sinais promissores da eficácia desta estratégia, que parece ter sido capaz de bloquear a invasão do parasita nas células hepáticas. “Reduziu a quantidade de parasita no fígado e atrasou o tempo que ele demora a sair para o sangue e, pelas fórmulas que temos, calculamos que o impacto que teve na carga parasitária foi de 95% nos voluntários imunizados quando comparados com os indivíduos no grupo de controlo, não imunizados”, anuncia.

Estes resultados “extremamente promissores” foram observados no grupo de 12 voluntários que recebeu a dose mais elevada da vacina, ou seja, 75 “picadas” de mosquito com o parasita mascarado em cada das quatro sessões separadas por quatro ou oito semanas. Depois foram alvo de mais cinco picadas de mosquitos infectados com a versão humana do parasita, o *Plasmodium falciparum*. Helena Nunes Cabaço, do grupo de Miguel Prudêncio e primeira autora do trabalho juntamente com o investigador António Mendes, que está neste projecto desde o início, avaliou a resposta imunitária nos indivíduos imunizados. “Mostrámos que a imunização com o PbVac leva à produção de anticorpos altamente funcionais que reconhecem *P. falciparum* e inibem significativamente a sua capacidade de infectar as células do fígado. Estes resultados demonstram o potencial do PbVac como agente de imunização eficaz contra a malária”, refere num comunicado do IMM.

Robert Sauerwein, cujo grupo liderou a avaliação clínica do PbVac na Universidade de Radboud (na Holanda), avisa: “Estes resultados mostram que o princípio do PbVac funciona, mas que a composição da vacina ou a sua dose podem ser ajustadas.”

Esse é o próximo passo, confirma ao PÚBLICO Miguel Prudêncio. Aumentar a dose administrada para conseguir um efeito mais robusto e, eventualmente, juntar mais algumas proteínas do parasita que infecta os humanos na receita desta versão geneticamente modificada. “Será também necessário avaliar a durabilidade da protecção, caso se alcance os ambicionados 100%”.

No entanto, aumentar a dose até aos níveis desejados com o mesmo método significaria submeter os participantes a uma violenta sessão com mais de mil picadas de mosquito, o que não é sequer permitido e é fácil perceber porquê. Assim, é preciso encontrar uma forma de colocar o PbVac no interior de uma seringa, para uma administração única “tradicional” e, segundo Miguel Prudêncio, só há uma empresa capaz de fazer esta tarefa e que, aliás, já o faz para os seus projectos na malária com a versão humana do parasita (vivo ou atenuado) *P. falciparum*.

Apesar de saberem por onde têm de ir e terem já alguém capaz de os ajudar a continuar esta viagem que começou já há uma década, falta o essencial ingrediente de sempre: o financiamento. A equipa anda já a tentar encontrar aliados para esta nova aventura e Miguel Prudêncio acredita que a administração de uma dose mais elevada do PbVac pode ser o bastante para dar o salto dos 95% para os “perfeitos” 100% que se quer de uma vacina contra a malária. A ideia seria tentar colocar na injeção o equivalente a mil a três mil picadas de mosquito para a imunização com este parasita disfarçado, como se faz quando se testa o efeito de vacinas com o *P. falciparum* atenuado. E quem sabe introduzir nesta “receita” novas proteínas do *P. falciparum* incorporadas para a reforçar ou outros ingredientes capazes de combater outras estirpes do parasita ou mesmo outras espécies, como o *P. vivax*, que também afecta os humanos nalgumas regiões do mundo. Quem sabe? Saberemos em breve.

acfreitas@publico.pt

cial dos testes em humanos, os cientistas testaram várias doses da vacina em 19 voluntários e os resultados confirmaram que a vacina era bem tolerada e segura.

A equipa imunizou 39 voluntários com PfSPZ-GA1 ou uma vacina “placebo” três vezes ao longo de 24 semanas e depois expôs os voluntários a picadas controladas de mosquitos infectados com *P. falciparum* do tipo selvagem. “Três voluntários mostraram protecção completa, enquanto outros exibiram sinais de protecção e atrasaram infecções por malária em comparação com nove indivíduos que receberam a vacina placebo”, refere o resumo do trabalho. “Embora não se possa tirar uma conclusão definitiva sobre a força potencial da eficácia protectora da vacina PfSPZ-GA1, o perfil de segurança favorável e as respostas imunitárias induzidas pela vacina PfSPZ-GA1 justificam uma avaliação clínica adicional.” Assim, tal como o projecto que conta com a participação de investigadores portugueses, também este plano de ataque ao perigoso parasita que causa a malária vai continuar.

DR



Mosquito anófeles que transmite o parasita da malária aos humanos

ANTÓNIO MENDES/IMM



Imunizar os voluntários do ensaio

FANTÓNIO MENDES/IMM



Plasmodium berghei