

Vem aí a vacina quatro em uma

Coquetel imuniza animais contra tuberculose, difteria, tétano e coqueluche

Pela primeira vez, em meio a tentativas em curso pelo mundo, cientistas brasileiros fizeram com que proteínas fabricadas pelas bactérias que provocam difteria, tétano e coqueluche fossem expressas num microrganismo – a micobactéria BCG, usada como vacina contra a tuberculose –, abrindo caminho para uma vacina contra essas quatro doenças.

“Conseguimos produzir uma resposta imune nos camundongos que conferiu proteção aos animais vacinados”, revela a química Luciana Cerqueira Leite, coordenadora do projeto desenvolvido no Instituto Butantan. Ela é pós-doutorada pelo Instituto Pasteur, da França, onde estudou a possibilidade de se ter uma vacina

contra o HIV (vírus que provoca a Aids) baseada em BCG recombinante e de onde trouxe algumas das ferramentas usadas no desenvolvimento da vacina quádrupla.

O BCG (bacilo de Calmette-Guérin) resulta do trabalho de atenuação do *Mycobacterium bovis*, que Albert Calmette (1863-1933) e Camille Guérin (1872-1961) conduziram por 13 anos no Instituto Pasteur, no início do século 20. Depois de testes com animais e de ter comprovada a ação contra infecções posteriores, tanto

por *M. bovis* como por *M. tuberculosis*, o BCG foi usado pela primeira vez como vacina em 1921. Em 1927, a Liga das Nações recomendava sua aplicação generalizada e, hoje, é a vacina mais usada no mundo.

BCG recombinante - Muito seguro – os poucos efeitos colaterais não põem em risco o paciente –, o BCG tem qualidades para servir de base a outra vacina: é uma micobactéria, cujas paredes têm componentes que lhe dão uma resistência muito gran-

BCG expressasse proteínas dos outros três agentes – os que provocam difteria, coqueluche e tétano – foi maior do que se estivesse sendo usado um microrganismo mais conhecido, como a *Escherichia coli*. “O primeiro BCG recombinante foi feito em 1990, mas nos últimos anos se avançou bastante nessa área”, diz a pesquisadora. Chamada de BCG recombinante-DPT, a vacina quádrupla é formada por micobactérias BCG contendo pedaços não-tóxicos de proteínas das bactérias que pro-

vocam as outras três doenças – difteria (o D da sigla), coqueluche ou pertussis (P) e tétano (T). Para fazer o BCG produzir essas proteínas foi preciso usar vetores de expressão – as tais ferramentas que Luciana trouxe do Pasteur de Paris.

Vetores de expressão são pedaços de DNA circular chamados plasmídeos e contêm tudo o que é preciso para fazer o BCG produzir proteínas de outros patógenos (agentes causadores de

doenças). Essas proteínas são os antígenos, que no corpo da pessoa vacinada induzem a resposta imune do organismo – por exemplo, a produção de anticorpos. “Os plasmídeos são construídos com pedaços de DNA de vários microrganismos, e a seleção desses pedaços de DNA é feita de acordo com a necessidade de cada experimento. Cada um constrói o plasmídeo como precisa”, diz.

Então, as micobactérias BCG da vacina quádrupla receberam um pedaço não-tóxico da toxina tetânica,

Como funciona o BCG recombinante

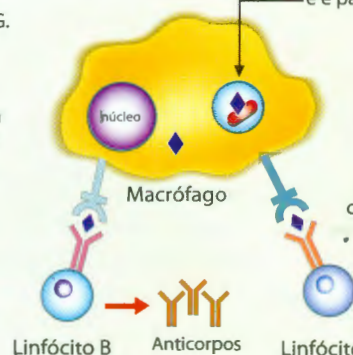
O bacilo com proteínas de outras bactérias estimula a ação de células de defesa e a produção de anticorpos

1. Macrófagos, um tipo de células de defesa, engolfam o bacilo BCG.

2. Parte dos bacilos morre e é parcialmente digerida.

4. Componentes do bacilo que chegam ao espaço intracelular também são levados à superfície e podem ser reconhecidos pelos linfócitos do tipo B, que vão produzir anticorpos específicos contra o bacilo e as proteínas que transporta.

3. Suas proteínas digeridas se ligam a outras, são levadas para a superfície da célula e apresentadas aos linfócitos T citotóxicos, que destroem células infectadas por vírus, bactérias e parasitas.



Fonte: Luciana Cezar de Cerqueira Leite/Instituto Butantan

SÍMIO J. E. CANÇADO

uma toxina diftérica – com uma mutação que a torna inativa – e dois antígenos da coqueluche ou tosse comprida. Um desses antígenos é a toxina pertussis, com mutação que a torna atóxica, e o outro é um fragmento não-tóxico da hemaglutinina, componente da bactéria que ajuda a provocar sua adesão ao organismo. Luciana explica que a bactéria tem de colonizar o organismo para começar a crescer e ser tóxica. Se na vacina é colocado

um componente que ajuda na adesão, então o organismo vai produzir, em resposta, um anticorpo contra essa adesão, o que impede a bactéria de colonizar o corpo imunizado.

Genes patenteados - Dois genes usados na pesquisa, o antígeno da difteria e o da coqueluche, vieram do laboratório de pesquisas italiano Biocine, associado à empresa farmacêutica americana Chiron. Os genes são de propriedade dessa associação e, se a vacina comprovar sua eficácia e segurança em humanos, será necessário discutir patentes.

Para Luciana, isso não deve deter os estudos: “A discussão sobre patentes é mundial, muito controversa e não está fechada. Além disso, a filosofia do projeto é criar uma vacina que facilite o processo de imuniza-



Luciana: novos projetos enquanto testes da vacina prosseguem

ção. Com apenas uma vacina, aplicada no recém-nascido num momento em que quase todas as mulheres – mesmo das regiões mais afastadas e rurais do país – têm acesso a um hospital ou posto de saúde, que é a hora do parto, imunizaríamos as crianças contra quatro doenças”. A medida geraria economia no custo imenso de campanhas de vacinação e evitaria as doses de reforço, algo que pessoas do meio rural e com muitos filhos nem sempre conseguem cumprir.

A pesquisadora resume seus propósitos numa frase: “A tentativa com BCG-DPT é fazer uma vacina eficaz e barata, com menos efeitos colaterais, que alcance uma proporção maior da população”. Ela explica que o componente contra a coqueluche é um pouco reatogênico (provoca uma reação local) e já existe em países desenvolvidos outro tipo de vacina contra a coqueluche, só que muito mais cara que a utilizada no Brasil. A vacina de BCG recombinante seria mais segura e sem custo adicional.

Eliminar resistência - Terminada com sucesso a primeira etapa, que expressou no BCG antígenos de outras bactérias e produziu resposta imune em camundongos, a próxima será verificar se a vacina continua eficiente contra a própria tuberculose, como

EDUARDO CESAR

se espera. Para isso já se fazem testes, juntamente com pesquisadores da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo.

Outra tarefa é eliminar do BCG recombinante os genes de resistência a antibióticos, que em vacina viva sempre trazem o perigo de um dia transferir essa resistência a outro microrganismo invasor. No laboratório montado para o projeto no Butantan, já se busca uma técnica para eliminar esses

genes. O laboratório tem biossegurança de nível II, exigência da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio) para trabalho com esse tipo de bactéria, que tem grau de risco relativo. O risco da tuberculose, por exemplo, é maior. O Butantan bancou o prédio, enquanto a FAPESP pagou o sistema de ar condicionado e os equipamentos.

Novos projetos - Além de tentar eliminar os genes de resistência no próprio Butantan, com a colaboração de um pesquisador da Universidade de Pelotas (RS), Luciana mantém entendimentos com um laboratório de Nova York, onde funciona um sistema de BCG recombinante sem gene de resistência a antibiótico.

Vencidas essas etapas, haverá novos testes em camundongos ou cobaias, depois possivelmente em macacos, até se chegar aos humanos. Só então a vacina estará pronta para produção. O processo é longo e exige vários anos de pesquisa. Por isso, Luciana já toca dois novos projetos: um temático que inclui uma vacina de BCG recombinante contra pneumonia, também financiado pela FAPESP, e outro de uma vacina veterinária, que é um projeto para a União Européia. Ela acha que as ferramentas desenvolvidas nesses novos estudos poderão apressar a conclusão da vacina quádrupla. •

O PROJETO

Desenvolvimento de Vacinas de BCG Recombinante - DPT

MODALIDADE

Linha regular de auxílio à pesquisa

COORDENADOR

LUCIANA CEZAR DE CERQUEIRA LEITE - Instituto Butantan da Secretaria de Saúde do Estado

INVESTIMENTO

R\$ 124.000,00 e US\$ 55.000,00