



VACINA UNIVERSAL

Pesquisadores tentam desenvolver um imunizante de amplo espectro que proteja contra todos os tipos de coronavírus e suas variantes

Frances Jones

O sucesso da primeira geração de vacinas contra o Sars-CoV-2, vírus causador da Covid-19, conseguiu alterar o curso da pandemia em várias regiões do planeta, mas não demoveu cientistas de outro objetivo: o desenvolvimento de um imunizante de amplo espectro, ou universal, contra o coronavírus. A ideia é garantir múltiplas proteções: contra as variantes que alimentam a atual epidemia; que combata as mutações que certamente surgirão enquanto a transmissão do vírus não for reduzida drasticamente em nível global; e que seja eficaz contra eventuais cepas ainda desconhecidas de múltiplos coronavírus, capazes de infectar humanos, vindos de hospedeiros animais como aves e morcegos e trazendo a ameaça de novas pandemias. Universidades, institutos de pesquisa, farmacêuticas e empresas de biotecnologia de diversas regiões do mundo abraçaram projetos nesse sentido e os mais avançados, em boa parte nos Estados Unidos, conseguiram provocar fortes respostas imunes em camundongos e macacos contra mais de um coronavírus. A próxima etapa são os ensaios clínicos em humanos.

“É difícil dizer o quão distante estamos de uma vacina como essa até de fato criarmos uma”, afirmou a *Pesquisa FAPESP* o biólogo estrutural Jason McLellan, da Universidade do Texas, em Austin, nos Estados Unidos. Há também diferentes níveis de sucesso. “O primeiro deles seria uma proteção contra todos os coronavírus do tipo Sars [relacionados à Síndrome Respiratória Aguda Grave, SRAG], também conhecidos como sarbecovírus”, diz. O segundo nível é a

proteção contra todos os betacoronavírus, que incluem a totalidade de vírus Sars, além do Mers (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) e dos coronavírus do resfriado comum. “O terceiro conseguiria proteger contra todos os possíveis coronavírus”, explicou o pesquisador. O grau de dificuldade para o desenvolvimento aumenta a cada nível, segundo McLellan, que atualmente trabalha no desenho de proteínas da espícula (*spike*) para usar como antígeno vacinal.

Principal alvo das atuais vacinas, as proteínas *spike* envolvem cada uma das partículas virais dos coronavírus e são responsáveis por enganar as células saudáveis do corpo, pois a ponta delas parece uma molécula humana comum de sinalização celular. Todos os coronavírus têm essa estrutura proteica, semelhante a uma coroa e que dá nome à família dos Coronaviridae. É por meio dela que alguns conseguem entrar nas células humanas.

Mas essas proteínas podem ser mais ou menos diferentes conforme as variantes, gêneros e subgêneros dos coronavírus. A subfamília Orthocoronavirinae da grande família dos coronavírus tem quatro gêneros: alfa, beta, gama e delta. Dentro do gênero betacoronavírus, há cinco subgêneros e um deles é o dos sarbecovírus, ao qual pertence o novo coronavírus, responsável pela pandemia. As vacinas atuais, desenvolvidas a partir do código genético da cepa original encontrada em Wuhan, na China, ensinam o sistema imune a reconhecer a proteína *spike* do Sars-CoV-2. Por enquanto, funcionam bem, inclusive com as novas linhagens que vêm surgindo.

Os cientistas temem, no entanto, que novas mutações favoreçam o apareci-

mento de variantes do Sars-CoV-2 que sejam diferentes a ponto de não serem reconhecidas pelo sistema imune mesmo de pessoas vacinadas, tornando os imunizantes de primeira geração ineficazes. “Quando surgiu uma primeira variante do Reino Unido, ouvi: ‘Ah, mas a Moderna em três meses faz uma vacina’. Fazer em três meses é uma coisa, produzir e distribuir é outra. Estamos vendo no Brasil o tempo que demora”, afirma a infectologista Nancy Bellei, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). “Não dá para fazer uma nova vacina a toda hora. O ideal é termos uma universal.”

Especialista em vírus respiratórios, ela defende que talvez seja mais fácil desenvolver uma vacina universal contra os coronavírus do que um imunizante com a mesma proposta contra influenza, vírus causador da gripe, que circula há muito mais tempo entre os humanos e cuja taxa de mutação é bem superior à do Sars-CoV-2. Todos os anos, diz ela, é preciso escolher, entre as mais de 10 mil cepas de influenza em circulação, as quatro que serão usadas no imunizante. O Centro para Política e Desenvolvimento contra Doenças Infecciosas (Cidrap), da Universidade de Minnesota, nos Estados Unidos, informa que há 110 candidatas a vacina universal contra influenza em desenvolvimento no mundo, usando seis plataformas tecnológicas diferentes. Vinte e uma estão na etapa de ensaios clínicos. Nenhuma foi aprovada para uso até agora.

“A primeira vacina de influenza é de 1940. Nesses mais de 80 anos, não houve avanço em termos de plataforma como o que tivemos em um ano com a Covid. O imunizante mais distribuído no mundo é de um modelo da década de 1940, produzido em ovos embrionados”, informa

Bellei. Embora as plataformas tenham evoluído, a alta taxa de mutação do vírus da gripe dificulta o trabalho de seleção do material genético a ser incluído na vacina. A pesquisadora diz que o Sars-CoV-2 ainda está se adaptando à espécie humana, mas tende a ser muito mais estável do que o vírus da gripe por ter uma enzima que corrige erros de replicação – e isso é positivo, pois o coronavírus sofre menos mutações. Segundo ela, não há atualmente uma vacina universal para doenças infecciosas com mais de um subtipo viral.

Em março deste ano, a Coalizão para Inovações para Prevenção de Epidemias (Cepi) lançou uma chamada de propostas de US\$ 200 milhões para apoiar o desenvolvimento de vacinas que forneçam proteção contra o Sars-CoV-2 e outros betacoronavírus. Antes da emergência da Covid-19, as doenças prioritárias da organização incluíam os vírus chikungunya, ebola, entre outros. Fruto de uma parceria entre entidades públicas e privadas, a Cepi foi criada em 2017 na cidade suíça de Davos para apoiar o desenvolvimento de imunizantes para barrar futuras epidemias.

“Estima-se que a atual pandemia terminará por custar entre US\$ 8 trilhões e US\$ 16 trilhões globalmente, cerca de 500 vezes mais do que o necessário para evitar a próxima pandemia”, escreveram Wayne Koff, diretor-executivo do Projeto Vacinas Humanas, e Seth Berkley, diretor-executivo da Aliança Global por Vacinas e Imunização (Gavi), em editorial na *Science* de fevereiro, defendendo esforços conjuntos para o desenvolvimento de uma vacina universal contra o coronavírus. “O Sars-CoV-2 está rapidamente se adaptando aos humanos e outros novos coronavírus estão sofrendo mutações, recombinando e replicando em morcegos e outras espécies animais, prestes a fazer o salto entre espécies em algum momento no futuro. Se escolhermos esperar a emergência de um próximo coronavírus, pode ser tarde demais, assim como foi com a Covid-19.”

Empenhados em resolver essa questão, pesquisadores da Escola de Medicina da Universidade Duke e do Departamento de Epidemiologia da Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill, nos Estados Unidos, obtiveram resultados animadores em testes em macacos e camundongos com duas plataformas diferentes. Uma delas, semelhante à das vacinas da BioN-

Tech/Pfizer e Moderna, usou RNA mensageiro, mas com sequências genéticas de diversos vírus; a outra baseou-se no uso de nanopartículas de ferritina, que funcionaram como base para entregar proteínas de um segmento específico da proteína *spike*. Ambas levaram à produção de anticorpos neutralizantes contra diferentes sarbecovírus, mostrou estudo publicado em maio na *Nature*.

“Mostramos que a nossa vacina funciona em macacos e protege contra o Sars-CoV-2; em ratos, foi eficaz contra vírus de morcegos. O próximo passo é produzi-la para um ensaio clínico de fase 1, em humanos, que levará ao menos um ano. Depois disso, um ensaio para verificar a segurança e o estudo do nível de anticorpos neutralizantes levará outro ano, mais ou menos”, afirmou por e-mail o imunologista Barton Ford Haynes, da Escola de Medicina da Universidade Duke, autor principal do artigo. “No momento, estamos aguardando financiamento para produzir a vacina para os ensaios em humanos.”

Em abril, a Agência de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) deu o aval para o Instituto de Pesquisa do Exército Walter Reed iniciar ensaios clínicos de fase 1 também usan-

DIFERENTES ESTRATÉGIAS

Pesquisas para a vacina universal contra os coronavírus empregam duas tecnologias principais

RNA MENSAGEIRO

É uma abordagem semelhante à das vacinas da BioNTech/Pfizer e Moderna, só que em vez de incluir no RNA mensageiro o código para apenas uma cepa, os cientistas produzem um RNA mensageiro quimérico, combinando códigos para diferentes variantes e coronavírus.



QUEM DESENVOLVE Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill (EUA) e Universidade Duke (EUA)

RESULTADOS Em testes com camundongos, a vacina conseguiu produzir anticorpos contra o Sars-CoV-1, Sars-CoV-2, incluindo a variante beta (B.1.351), e outros vírus do subgênero sarbecovírus

PRÓXIMOS PASSOS Teste em primatas. Se os resultados forem promissores, a vacina será testada em humanos, em um pequeno ensaio de fase 1

NANOPARTÍCULAS

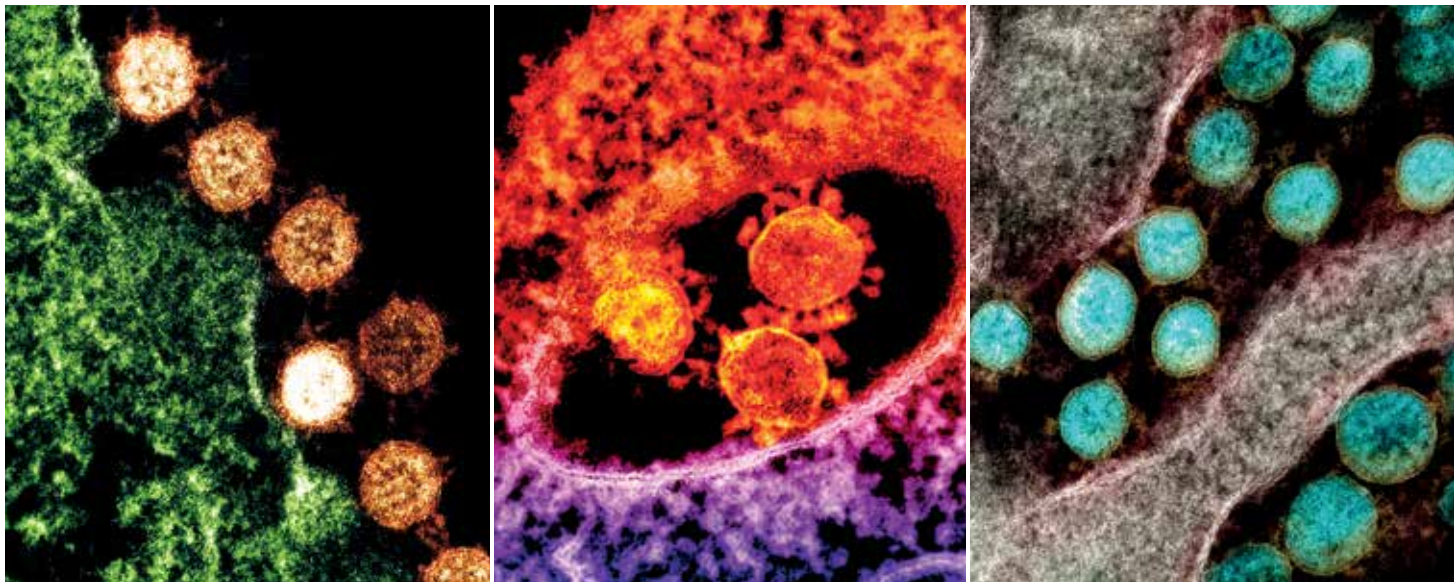
Diferentes iniciativas apostam no uso de nanopartículas para ensinar o corpo a reconhecer as proteínas dos coronavírus. Em uma delas, nanopartículas de ferritina que imitam partículas virais são conjugadas a nanopartículas de um segmento da proteína *spike*, reunidas em forma de mosaico.



QUEM DESENVOLVE Instituto de Tecnologia da Califórnia (Caltech-EUA), Universidade Duke (EUA), Instituto de Pesquisa do Exército Walter Reed (EUA), Instituto de Pesquisa Scripps (EUA), farmacêutica GlaxoSmithKline (Reino Unido) e Osivax (França e Bélgica), uma empresa de biotecnologia

RESULTADOS Testes em camundongos, hamsters, macacos, cavalos e tubarões mostraram forte resposta imune contra a cepa original do Sars-CoV-2 e três de suas variantes, além de anticorpos contra a Sars

PRÓXIMOS PASSOS Testes de fase 1 em humanos



Imagens de microscopia eletrônica dos vírus Sars-CoV-1 (à esq.), Mers (centro) e Sars-CoV-2

do a plataforma com nanopartículas de ferritina. Os testes, iniciados no dia 6 daquele mês, terão a participação de 72 pessoas não vacinadas e que não tenham sido previamente infectadas com o vírus. O esquema previsto é de duas doses com intervalo de um mês entre elas.

Kayvon Modjarrad, diretor do programa para doenças infecciosas emergentes do instituto e coordenador do ensaio, espera que a vacina funcione para todas as variantes do Sars-CoV-2 e também para o Sars-CoV-1, responsável pela primeira epidemia de Sars, ocorrida em 2002 e 2003, que não chegou ao Brasil. “Até o momento, tudo parece correr bem em termos de segurança. Com relação à resposta imune, teremos informações dos primeiros 25 voluntários nas próximas semanas”, afirmou Modjarrad a *Pesquisa FAPESP*. “Até pensamos em aplicar uma terceira dose, mas nossos estudos mostraram uma resposta muito forte com duas doses.” Os participantes do estudo serão seguidos por 18 meses.

“O problema em desenvolver uma vacina mais universal que proteja não apenas contra o Sars-CoV-2, mas também contra os coronavírus dos resfriados comuns como 229E, OC43, NL63 e o HKU1, é que esses vírus são muito diferentes entre si e do Sars-CoV-2. Isso torna tudo mais difícil. Estamos trabalhando em estudos de prova de conceito para demonstrar se será ou não possível”, disse à reportagem o cientista David Martinez, da Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill.

No ponto oposto dos Estados Unidos, na costa oeste, uma equipe do Instituto de Tecnologia da Califórnia (Caltech) adotou outra abordagem – nanopartículas em mosaico, com diferentes versões da parte da *spike* que se liga às células humanas – que conseguiu estimular a produção de anticorpos neutralizantes em camundongos contra o sarbecovírus, mas não contra o causador da Mers. “Estamos iniciando estudos para avaliar a proteção contra os vírus Sars-CoV-1 e Sars-CoV-2 em primatas vacinados versus não vacinados”, informou à reportagem a coordenadora do estudo, a bioengenheira Pamela Bjorkman. “Se tivermos sucesso, o próximo passo serão os ensaios clínicos em humanos.”

Ana Marisa Chudzinski-Tavassi, diretora do Centro de Desenvolvimento e Inovação (CDI) do Instituto Butantan, explica que diversos grupos de pesquisa buscam a mesma coisa com estratégias diferentes. “Todos procuram sequências virais que sejam comuns e de baixa mutação em diversos vírus, que sabidamente podem estar em reservatórios animais e passar para os humanos”, esclarece. Os projetos do CDI estão focados no desenvolvimento de uma vacina multiantigênica, formulada com diferentes antígenos, aproveitando o conhecimento obtido a partir de um imunizante composto de peptídeos qui-

méricos, que o grupo vem trabalhando há mais de três anos.

“Desde o início da pandemia, estamos fazendo análises computacionais para entender como as diversas possibilidades de estruturas proteicas podem ser capazes de induzir respostas imunogênicas amplas”, diz Chudzinski-Tavassi. Essas análises incluem a avaliação de possíveis mutações, ou seja, regiões com alta taxa mutacional; segmentos do vírus sem mutações até o momento; e locais onde as mutações já se fixaram. “Nossas análises avaliam a capacidade de diferentes apresentações de antígenos quiméricos em estimular uma resposta imune desejada”, diz. “Com a análise computacional relativa a epítopos [regiões do antígeno ao qual o anticorpo se liga] escolhidos e às possíveis variações das proteínas *spike* e nucleocapsídeo, por exemplo, podemos colocar tudo isso numa plataforma proteica, que já desenvolvemos, a fim de obter, na forma de proteína recombinante, um antígeno vacinal que favoreça um maior reconhecimento das diversas variantes do Sars-CoV-2 e, quiçá, de outros vírus.” ■

Artigos científicos

COHEN, A. A. *et al.* Mosaic nanoparticles elicit cross-reactive immune responses to zoonotic coronaviruses in mice. *Science*. 12 fev. 2021.

SAUNDERS, K. O. *et al.* Neutralizing antibody vaccine for pandemic and pre-emergent coronaviruses. *Nature*. 10 mai. 2021.

MARTINEZ, D. R. *et al.* Chimeric spike mRNA vaccines protect against Sarbecovirus challenge in mice. *Science*. 22 jun. 2021.