

## Leishmaniose visceral: vacina europeia traz fórmula inovadora

Em entrevista à Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT), Dr. Javier Moreno fala sobre a **vacina contra leishmanioses** (<http://www.ideal.es/jaen/20140212/mas-actualidad/ciencia/europa-impulsa-vacuna-contra-201402121152.html>) que está sendo desenvolvida no contexto do projeto europeu. Sua fórmula inovadora combina dois antígenos do parasita, um da saliva do transmissor (flebótomo) e um adjuvante de última geração, em partículas virossomais para aumentar a sua eficácia. Esta vacina é direcionada primeiramente às pessoas em risco e contrair leishmaniose visceral. Dr. Javier ressalta que a leishmaniose é considerada uma doença dos pobres entre os pobres e que uma vacina efetiva resultaria, neste caso, não só uma ferramenta de saúde pública, mas também de desenvolvimento para estas populações mais desfavorecidas.

**SBMT:** Quem compõe a Rede de Doenças Tropicais Pesquisa (RICET)? Como funciona? Qual a vantagem da Rede?

**J.M:** A RICET é uma Rede de Investigação em Doenças Tropicais, na qual participam diferentes grupos de pesquisa de universidades e centros públicos espanhóis, assim como os grupos clínicos de vários hospitais. Essa Rede funciona mediante a realização de projetos colaborativos entre os diferentes grupos, de forma a promover a colaboração entre grupos de investigação básica, aplicada e clínica, com a finalidade de transferir os resultados adquiridos no “bench” na prática clínica real. A RICET faz parte de um conjunto de redes temáticas selecionadas e mantidas economicamente pelo Ministério de Inovação Espanhol.

Seu objetivo principal é dar apoio ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) no diagnóstico, tratamento e controle das doenças tropicais e esquecidas, mediante a investigação e formação. Desta maneira, fomentam-se entendimento entre os diferentes grupos de investigação, facilitando o uso de recursos compartilhados e pessoal associado, dando um valor agregado às investigações. Entre os objetivos específicos do programa de investigação da RICET estão o de melhorar o diagnóstico; procurar novas fórmulas terapêuticas, tanto a nível fármaco-químico como no desenvolvimento de novas vacinas e imunoterapias; estudar e recomendar medidas de controle; e aprofundar o estudo das relações entre agente etiológico da doença e os fatores que as transmitem.

Em relação ao projeto de desenvolvimento da vacina contra a leishmaniose (Mulevaclin) que está financiado pela União Europeia, são os grupos da RICET que intervêm nele: A Unidade de

Leishmanioses e Doença de Chagas do Instituto de Saúde Carlos III, que é o Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde (OMS) para leishmanioses, é dirigido por mim, que também sou coordenador científico do projeto e do laboratório do Dr. José Mara Requena, no Centro de Biologia Molecular Severo Ochoa, da Universidade Autónoma de Madrid.

**SBMT:** O que essa vacina tem de diferente das demais descobertas feitas até hoje? Ela seria recomendada para todos os infectados por leishmaniose?

**J.M:** A vacina que vai ser desenvolvida no contexto do projeto europeu pretende elaborar uma fórmula inovadora em que se combinam dois antígenos do parasita, um antígeno da saliva do transmissor (flebotomo) e um adjuvante de última geração, em partículas virossomais para aumentar a sua eficácia. Esta vacina é direcionada primeiramente às pessoas em risco e contrair leishmaniose visceral.

**SBMT:** Por que esta vez será uma realidade?

**J.M:** O projeto, que acaba de começar, tem duração de cinco anos. É um projeto multinacional que se inicia de uma série de moléculas do parasita que provoca a doença (antígenos) e também de uma molécula do inseto transmissor (flebotomo).

Uma parte muito importante das possibilidades de êxito real que foi valorizado na UE neste projeto, reside nas companhias e grupos de pesquisa que se juntaram para o desenvolvimento e que fazem com que seja criado com verdadeiras possibilidades que a vacina em humanos se transforme em realidade.

O coordenador do projeto é Etna Biotech, uma empresa italiana que habitualmente trabalha com a produção de vacinas e imunoterapias para as doenças infecciosas, e que entendeu que uma vacina contra a leishmaniose humana pode ter interesse comercial. Até o momento essa vacina era vista como possível caso chegasse a ser desenvolvida a partir dos poderes públicos, uma vez que as indústrias farmacêuticas não estavam interessadas na sua distribuição e comercialização.

A leishmaniose é uma doença desatendida. Inicialmente o interesse comercial se centraria principalmente na Índia e no Brasil. São países que representam as economias emergentes e onde faz alguns anos era impossível, mas agora com o crescimento econômico dos sistemas nacionais de saúde, é possível pagar este tipo de tratamento. A vacina, considerada uma ferramenta de saúde pública, permitirá o controle da doença, ainda que de início não chegue a ser

erradicada.

Ate agora a única instituição que havia dado passos significativos no desenvolvimento da vacina contra leishmanioses, com possibilidades reais de aplicação em pessoas, era o Instituto de Pesquisa de Doenças Infecciosas de Seattle e que aportará uma das moléculas que formam parte da nova vacina, assim como o coadjuvante.

A dimensão do projeto vem validada pelo resto de parceiros que o integram. A AMVAC, empresa Sueca orientada para o desenvolvimento de vacinas, se responsabilizará pela logística e produção industrial, atendendo aos controles de qualidade necessários. O Instituto Superiore di Sanità (ISS) se ocupará do controle de qualidade. A partir do Instituto de Biologia Molecular e Celular de Portugal se desenvolverão estudos pré-clínicos em ratos. Na Espanha, os grupos do Centro Nacional de Microbiologia e Centro de Biologia Molecular "Severo Ochoa" – pertencentes a RICET –, o primeiro realizará a avaliação da vacina em humanos, enquanto o segundo, para outras moléculas, levará a cabo os testes com os ratos, o Swiss Tropical and Public Health Institute (STPI) realizará os testes de fase I/II em pessoas e a empresa tcheca Meditox desenvolverá os estudos de toxicidade em animais.

**SBMT:** Qual a relevância da possibilidade de uma vacina para leishmaniose? Em que ela mudaria a vida de quem tem a doença? Quais as vantagens?

**J.M:** As Leishmanioses constituem um problema de saúde pública emergente em vários países como consequência de fatores como: as diferenças demográficas; o aquecimento global; condições sociais, como a desnutrição; e pelas condições de imunodepressão devido à infecção por HIV/Aids. Estes fatores contribuem para o aumento do número de casos e a extensão geográfica da doença. O tratamento nem sempre é eficaz e em alguns casos nem todos os doentes têm acesso a ele, por isso a vacina é considerada a melhor aproximação custo-benefício para controlar a doença em humanos, e permitirá reduzir enormemente a mortalidade por conta das leishmanioses.

Deve-se levar em conta que a leishmanioses é considerada uma doença dos pobres entre os pobres, uma vacina efetiva resultaria neste caso não só uma ferramenta de saúde pública, mas também uma ferramenta de desenvolvimento para estas populações mais desfavorecidas.

**SBMT:** Já que existe a possibilidade de se fabricar a vacina, por que até hoje não foi testada clinicamente? O que falta para que isso ocorra?

**J.M:** A vacina não está totalmente testada, ainda está em desenvolvimento. Realizar os testes clínicos que permitam confirmar a sua efetividade custa muito caro, imensamente caro, esse é o principal obstáculo para desenvolver uma vacina, por isso, muitas das que parecem boas ficam na fase pré-clínica, porque não há dinheiro para continuar. Por este motivo é necessário estabelecer uma parceria público-privada para realizar os testes clínicos de fase I e II, como é o caso do projeto Mulevaclin. Além do econômico, outro fator importante é ter evidências diretas e indiretas de que a vacina é eficiente em humanos.

**SBMT:** Por que existe essa falta de investimento em uma solução que poderia salvar tantas vidas? Qual a expectativa?

**J.M:** Porque as prioridades das companhias são outras e passam a investir em medicamentos e vacinas que sejam rentáveis, uma vacina contra a leishmaniose visceral humana ainda não seria rentável, porque a população que iria ser direcionada ou os governos, não poderiam pagar. Neste momento o desenvolvimento econômico dos países endêmicos para as leishmanioses, como Brasil ou a Índia, permitem pensar que uma vacina contra a leishmaniose visceral poderia ter um mercado ou então ser incluída nos programas nacionais de imunização destes países.

### **O ponto crítico da investigação**

O ponto crítico deste projeto são os testes em fase I e II. São testes de toxicidade e de imunogenicidade que se realizam em pessoas, e para fazê-lo é necessário apontar as evidências experimentais de que a vacina funciona. Se nesse projeto não fizéssemos a vacina do zero, teríamos de recorrer a todas essas evidências desde o início e não nos daria tempo, seriam necessários entre 10 e 15 anos de desenvolvimento, como os outros medicamentos inovadores. Mas partimos de três moléculas que já demonstraram resultados positivos.

### **As fases do projeto**

O trabalho que vai ser desenvolvido nos próximos cinco anos passará pelas seguintes fases:

- Testes de dosagem e formulação em roedores;
- Padronização da produção industrial dos antígenos e da formulação;
- Aspectos de qualidade de produção;
- Testes toxicológicos em roedores e coelhos;
- Avaliação clínica em pessoas (3º, 4º e 5º ano).

**O que haverá dentro de cinco anos que não temos agora?**

Nascer com possibilidades e converter em uma realidade é o que permite a uma companhia farmacêutica apostar em uma vacina e investir grandes quantidades de dinheiro em um teste Fase III, ou seja, ir até a população real e vacinar duas mil ou três mil pessoas de uma zona e ver com o tempo qual a quantidade de proteção diante da doença se conseguiu. O custo disso não é em nada baixo. Dentro de cinco anos haverá o teste para avaliar se uma vacina contra a leishmaniose em pessoas é tóxica, capaz de induzir uma resposta protetora frente ao parasita e, além disso, se é possível produzi-la em larga escala.