

Avanços e desafios no desenvolvimento de uma vacina contra Doença de Chagas

Bárbara Cristina M. F. Paes; Beatriz Villani Cleante; Deivid Mazzi; Fabiana Paiva Moreira; Fernando Cesar Barbosa; Pablo Diego Moço; Talison Chaves Lucas; Verônica Tredinnick Delacalle, Karina Alves Toledo*

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”- Campus de Assis. Departamento de Ciências Biológicas. Av. Dom Antônio, 2100. Parque Universitário. CEP 19806-900, Assis, SP. * karinalves@assis.unesp.br

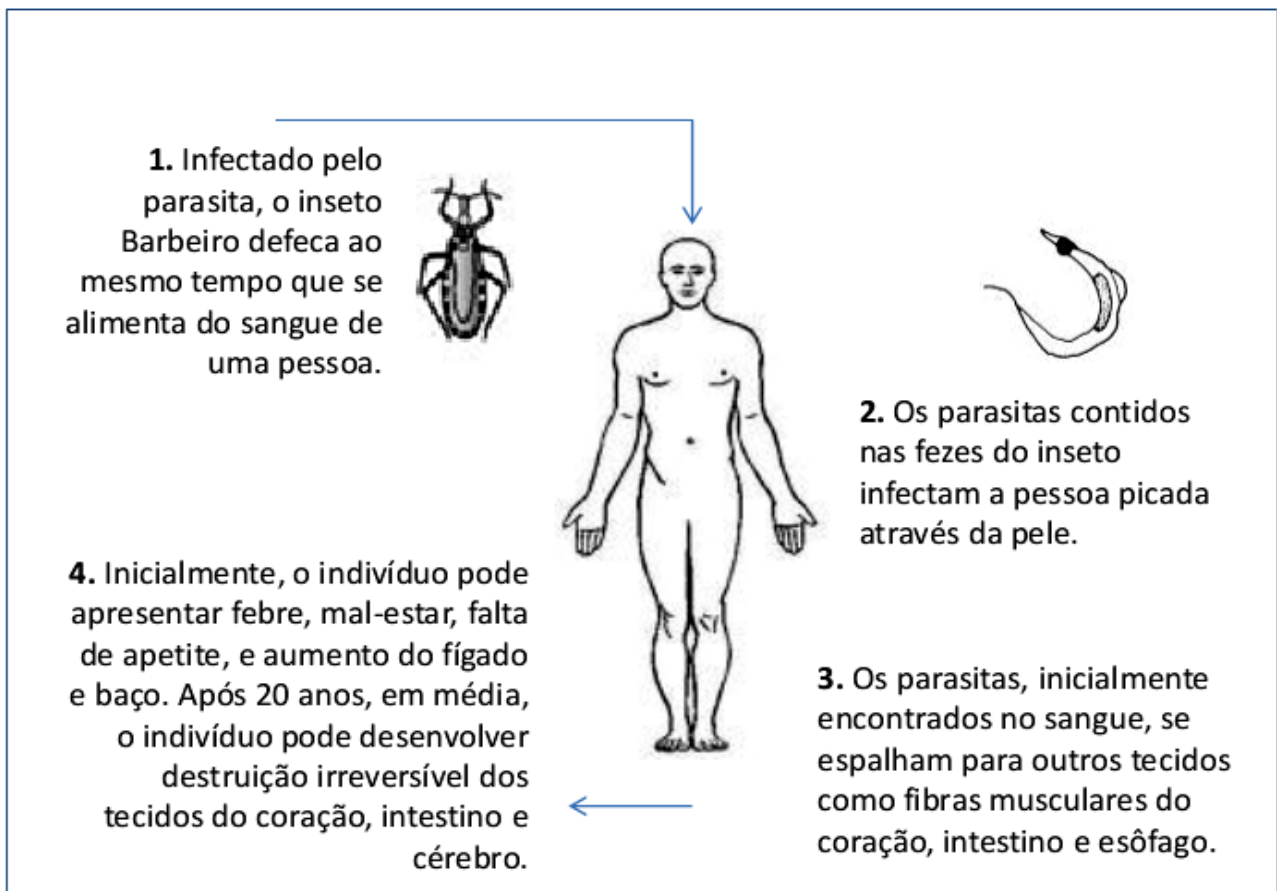
Palavras-chave: imunidade, parasita, terapia, *Trypanosoma cruzi*, vacina

A doença de Chagas, descrita pelo médico brasileiro Carlos Chagas (1878-1934), é causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi* que é transmitido por um inseto conhecido como “barbeiro” (Figura 01). Aproximadamente, 10 milhões de pessoas no mundo apresentam a doença e manifestam alterações cardíacas que podem resultar em morte de 20-40% dos pacientes portadores do parasita. Hoje em dia, é possível o tratamento e a cura para a Doença de Chagas quando detectada precocemente, no entanto, muitas pessoas apresentam reações tóxicas ao tratamento, e por outras vezes, estão infectadas com parasitas resistentes ao medicamento. Tais fatos justificam o desenvolvimento de uma vacina, ou seja, uma formulação farmacêutica que iniba a replicação do parasita em indivíduos infectados.

Desde 1991, diferentes vacinas foram desenvolvidas e testadas por pesquisadores nacionais e internacionais, dentre as quais, muitas delas apresentaram uma eficácia média ou alta no controle do parasita. No entanto, nenhuma delas apresentou 100% das características de uma vacina segura como sugerido pela Instituição Fiocruz (2012): (1) impedir a replicação do parasita no indivíduo

infectado, (2) que esta característica esteja presente na maior porcentagem possível nos indivíduos vacinados, (3) que o indivíduo vacinado não desenvolva nenhuma outra doença em decorrência do uso da vacina e (4) que o desenvolvimento da formulação tenha sido realizado em animais de laboratório. Estes animais, uma vez infectados, devem apresentar sintomas semelhantes a um humano infectado para que o modelo seja válido.

Figura 01. CICLO DE VIDA DO T. CRUZI NO SER HUMANO



A tabela abaixo lista uma pequena variedade de vacinas específicas para Doença de Chagas que foram desenvolvidas e testadas nos últimos anos. Note que os cientistas adotaram diferentes estratégias vacinais na busca por uma formulação eficaz e segura, dentre elas:

- 1) Vacina de Subunidade: feita a partir de pequenos fragmentos (proteínas, açúcares ou lipídios) do próprio parasita;

- 2) Vacina de DNA: vacina contendo um fragmento de DNA específico do parasita e que irá induzir a produção de moléculas do parasita (antígenos) em nosso organismo;
- 3) Vacina vetorizada: contém uma bactéria ou um vírus que carrega consigo um fragmento de DNA específico do parasita;
- 4) Vacinação *Prime-boost*: neste tipo de vacinação você imuniza a pessoa duas vezes e em cada uma delas você usa um tipo de vacina diferente;
- 5) Microrganismo vivo: a imunização é feita com o próprio microrganismo que foi tratado previamente para não induzir a doença.

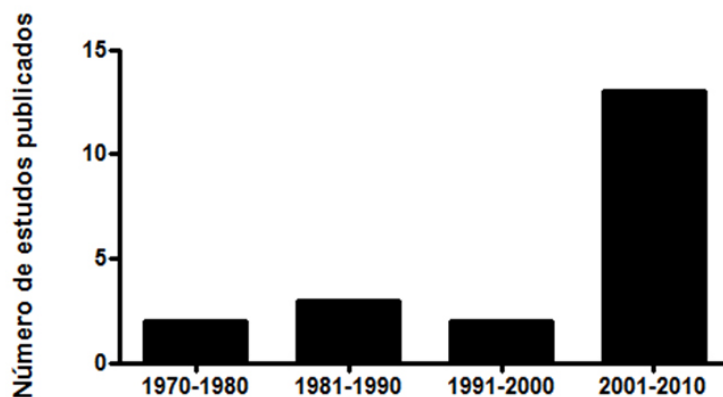
Tabela 1. Tipos de vacinas preventivas desenvolvidas para *T. cruzi* em camundongos.

Ano	Tipo de vacina	Proteção	Segurança	Referência
1991	Subunidade	alta	média	Araujo & Morein
1998	DNA	alta	não testada	Wizel et al.
2004	DNA	média	não testada	Dumonteil et al.
2005	Vetorizada	alta	não testada	Miyahira et al.
2008	Vetorizada	alta	não testada	Cazorla et al.
2010	Subunidade	média	baixa	Giddings et al.
2011	<i>Prime-boost</i>	média	não testada	Rigato et al.
2012	Microrganismo vivo	alta	média	Marini et al.

Embora nenhuma destas vacinas tenha sido aprovada até o momento para uso em humanos, é evidente que as pesquisas nacionais e em colaboração com laboratórios internacionais em busca de uma vacina e/ou terapia contra Doença de Chagas se intensificaram na última década (Figura 2).

Figura 2. Número de estudos científicos visando o desenvolvimento de uma vacina contra Doença de Chagas que foram publicados em revistas internacionais

Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>



Todo o esforço científico empregado auxilia num melhor entendimento da doença e dá novas perspectivas sobre os muitos desafios que ainda deverão ser enfrentados, incluindo (i) investimento em pesquisas científicas que melhorem as tecnologias disponíveis no desenvolvimento de vacinas, (ii) questões éticas quanto ao uso de animais de experimentação e procedimentos de teste em seres humanos e (iii) questões de logística que abrangem planejamento de produção, distribuição, meio de transporte, temperatura de armazenamento, treinamento de profissionais qualificados, dentre outros.

Referências Bibliográficas

Araujo, F.G; Morein, B. 1991. Immunization with *Trypanosoma cruzi* epimastigote antigens incorporated into iscoms protects against lethal challenge in mice. **Infection and Immunity**, 59(9): 2909-2914.

Cazorla, S.I.; Becker, P.D.; Frank, F.M., Ebensen, T. 2008. Oral vaccination with *Salmonella enterica* as a Cruzipain-DNA Delivery System confers protective immunity against *Trypanosoma cruzi*. **Infection and Immunity**, 73(11): 324-333.

Dumonteil, E.; Ortegon, J.E.; Rodriguez, N.R.; Torres, A.A.; Sierra, M.J.R. 2004. Immunotherapy of *Trypanosoma cruzi* infection with DNA vaccines in mice. **Infection and Immunity**, 72(1): 46-53.

Fiocruz. **Doença de Chagas.** Disponível em:
<<http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?tpl=home>> Acesso em: 15 jun. 2012.

Giddings, O.K.; Eickhoff, C.S.; Sullivan, N.L.; Hoft, D.F. 2010. Intranasal vaccinations with the *trans*-Sialidase Antigen plus CpG Adjuvant induce mucosal immunity protective against conjunctival *Trypanosoma cruzi* challenges. **Infection and Immunity**, 78(3): 1333-1338.

Marini, V.; Moretti, E.; Bermejo, D.; Basso, B. 2011. Vaccination with *Trypanosoma rangeli* modulates the profiles of immunoglobulins and IL-6 at local and systemic levels in the early phase of *Trypanosoma cruzi* experimental infection. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 106(1): 32-37.

Miyahira, Y.; Takashima, Y.; Kobayashi, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, T.; Hara, M.O.; Yoshida, A.; Ohwada, A.; Akiba, H.; Yagita, H.; Okumura, K.; Ogawa, H. 2005. Immune responses against a single CD8⁺-T-Cell Epitope induced by virus vector vaccination can successfully control *Trypanosoma cruzi* infection. **Infection and Immunity**, 73(11): 7356-7365.

Rigato, P.O.; Alencar, A.C.; Vasconcelos, J.R.C.; Dominguez, M.R.; Araújo, A.F.; Machado, A.V.; Gazzinelli, R.T.; Romero, O.B.; Rodrigues, M.M. 2011. Heterologous plasmid DNA Prime-Recombinant Human Adenovirus 5 Boost vaccination generates a stable pool of protective long-lived CD8⁺ T Effector Memory Cells Specific for a human parasite, *Trypanosoma cruzi*. **Infection and Immunity**, 79(5): 2120-2130.

Wizel, B.; Garg, N.; Tarleton, L. R. 1998. Vaccination with Trypomastigote Surface Antigen 1-Encoding Plasmid DNA confers protection against lethal *Trypanosoma cruzi* infection. **Infection and Immunity**, 66(11): 5073-5081.