

Ácidos nucleicos versus vectores virais, duas das estratégias

Ainda não há no mercado nenhuma vacina de ácidos nucleicos, ao contrário de (algumas) vacinas de vectores virais, como as que se destinam ao ébola

Teresa Firmino

As investigadoras portuguesas Ana Cadete e Marta Germano trabalham em empresas que procuraram dois caminhos inovadores no desenvolvimento de uma vacina contra o coronavírus SARS-Cov-2, muito diferentes das estratégias tradicionais das vacinas. Com uma pandemia como a covid-19, com mais de 14 milhões de infectados pelo mundo, chegou a hora de novas estratégias, como as de ácidos nucleicos da empresa Moderna e de vectores virais da empresa Janssen Vaccines, mostrarem tudo o que valem.

As vacinas de ácidos nucleicos baseiam-se em ADN (ácido desoxirribonucleico) ou ARN (ácido ribonucleico). No caso das vacinas de ARNm, a molécula que transfere a informação contida no ADN sobre a produção de proteínas até ao local do seu fabrico nas células, o que os cientistas fazem é criar uma versão sintética de um pedaço do ARNm do vírus a combater, por exemplo do novo coronavírus. A versão sintética desse pedacinho de ARNm, usado pelo vírus para produzir uma das suas proteínas, é protegida por uma cápsula minúscula de lípidos. Já as vacinas de vectores virais servem-se de um vírus modificado – como o adenovírus do tipo 26 (Ad26) – que entre-

ga nas células um fragmento do próprio material genético com que (neste caso) o coronavírus comanda o fabrico de uma das suas proteínas.

Em ambos os tipos de vacinas, são as nossas células que, recebendo essas instruções genéticas, fabricam uma proteína que imita uma proteína do vírus, para suscitar, a partir daí, um mecanismo de defesa.

“A diferença desta vacina para as tradicionais é que não temos de ter o vírus para criar uma resposta imunitária, que é um processo longo e demorado”, salienta Ana Cadete a propósito da vacina de ARNm desenvolvida pela empresa onde trabalha, a Moderna, nos EUA. “Em vez disso, é a informação do vírus que é injectada numa pessoa, fazendo com que seja o indivíduo a produzir a sua própria vacina”, completa.

“As vacinas tradicionais são compostas pelo vírus, atenuado ou com partes do antigénio [pedaço do vírus que provoca uma resposta imunitária] inactivo. Esta produção é longa, lenta e dispendiosa, exigindo o crescimento do vírus em meios de cultura celulares, a sua extracção, inactivação e purificação”, enumera Ana Cadete. Embora as grandes empresas farmacêuticas tenham experiência de fabricar milhões de vacinas por ano para vírus conhecidos, como o da gripe,

“não têm maneira de acelerar este processo”. Têm, porém, outros aspectos a seu favor. “A maior vantagem das vacinas tradicionais é o sucesso que têm desde há muitos anos.”

E no mercado?

Embora o processo de fabrico das vacinas de ácidos nucleicos possa ser mais rápido, elas têm ainda um calcanhar de Aquiles. Não há nenhuma no mercado. “São desenvolvidas com base numa tecnologia nova e não estão comercializadas, apesar dos muitos ensaios clínicos positivos de fase 2”, reconhece Ana Cadete. Esta pandemia é, portanto, a sua prova de fogo. De resto, a Moderna tem várias vacinas com esta tecnologia em ensaios clínicos (para o vírus sincicial respiratório ou o Zika).

Sobre a colaboração sem precedentes na indústria farmacêutica a propósito da pandemia da covid-19, Ana Cadete menciona as parcerias entre empresas e equipas de cientistas a trabalhar em novas tecnologias e empresas com larga experiência de produção de vacinas. Por exemplo, a Moderna fez uma parceria com a multinacional suíça Lonza; a Universidade de Oxford com a empresa farmacêutica AstraZeneca; a empresa alemã de biotecnologia bioNTech com a gigante norte-americana Pfizer.

Ainda que grandes empresas farmacêuticas tenham anos de experiência em vacinas, a tecnologia dos vectores virais tem poucos exemplos de vacinas humanas para doenças infecciosas aprovadas, embora esta tecno-



Vacina da empresa alemã BioNtech, que é baseada em ácidos nucleicos

logia tenha uma história longa de investigação em terapia genética. A primeira é de 2010 para a encefalite japonesa, a segunda é de 2015 para a febre da dengue (ambas usam como vector o vírus da febre-amarela).

Para o ébola, há uma da empresa chinesa CanSino Biologics (usa o adenovírus de tipo 5) e outra da Merck (usa o vírus da estomatite vesicular). E a Janssen acaba de ver ser-lhe concedida no início do mês a autorização de venda da sua vacina contra o ébola. É a única no mercado que usa um vector viral que não permite ao vírus replicar-se no nosso organismo e na qual trabalharam “intensamente” Marta Germano e a sua colega portuguesa na empresa Rute Lau.

Ainda assim, a experiência no desenvolvimento de vacinas de vectores virais para humanos é maior do que as vacinas de ácidos nucleicos. “Já foram vacinadas mais de 50 mil pessoas com vectores Ad26, no âmbito dos ensaios clínicos de vacinas candidatas da Janssen contra o ébola, o Zika, o vírus sincicial respiratório e o VIH”, destaca Marta Germano, directora científica do Departamento de Desenvolvimento Analítico da empresa Janssen Vaccines, nos Países Baixos. “Que eu saiba, para doenças infecciosas, não há nenhum produto como este no mercado”, acrescenta a cientista, sobre a tecnologia de vectores virais não-replicantes da sua empresa.

“Estou optimista em que, dentro de um ano, haverá vacinas

Maria João Amorim
Virologista



Data: 20.07.2020

Título: Ácidos nucleicos versus vectores virais, duas das estratégias

Pub:

Tipo: Jornal Nacional Diário

QuickCom
comunicação integrada

Secção: Nacional

Pág: 4;5

PERGUNTAS E RESPOSTAS CINCO PERGUNTAS SOBRE AS (MUITAS) VACINAS EXPERIMENTAIS DA COVID-19

Quais as principais estratégias das vacinas da covid-19?

Há vacinas que utilizam o próprio SARS-Cov-2 (enfraquecido ou inativado); vacinas de vectores virais (replicantes ou não-replicantes); vacinas de ácidos nucleicos (de ADN ou ARN); e vacinas à base de proteínas (de subunidades proteicas ou de partículas semelhantes a vírus). A China está a apostar em várias destas estratégias.

Quais as grandes incógnitas?

As vacinas experimentais podem até induzir uma resposta imunitária, por exemplo, através da produção de anticorpos contra o SARS-Cov-2. A questão é se essa resposta será suficiente para nos proteger de uma infecção. Outra das incógnitas é se as infecções deste vírus que conhecemos só desde Dezembro de 2019 vão ser sazonais, como a do vírus da gripe, e, nesse caso, a vacina só daria uma protecção sazonal. Também não se sabe ao certo se a parte do vírus em que se baseiam muitas das vacinas, para “espicaçar” uma reacção imunitária, é suficientemente estável. Ou se, pelo contrário, sofrerá muitas mutações genéticas, pelo que uma vacina tendo por base essa parte não conferiria grande protecção.

As mutações podem afectar a eficácia de uma vacina?

“Quando nos lembramos da dificuldade de obter vacinas, lembramo-nos frequentemente do que se tem passado em relação ao VIH, um vírus para o qual tem sido muito difícil conseguir uma vacina, em grande medida devido à alta taxa de mutações que este vírus mantém, até mesmo dentro do próprio indivíduo”, responde o imunologista Luís Graça, do Instituto de Medicina Molecular de Lisboa. Mas a velocidade com que surgem novas mutações do novo coronavírus “não tem paralelo com aquilo

que se passa com o VIH”. “Por essa razão, é pouco provável que estas mutações que têm vindo a ser observadas [no SARS-Cov-2] tenham um impacto significativo na eficácia das vacinas que estão a ser desenvolvidas.”

Também a virologista Maria João Amorim, do Instituto Gulbenkian de Ciência, lembra que, “por norma, os coronavírus não se alteram tanto como, por exemplo, o vírus da gripe, que se altera todos os anos”: “Há a hipótese teórica de que [as mutações] possam ter alguma influência na eficácia de uma vacina, mas isso é facilmente ultrapassado fazendo um *boost* com vacinas diferentes, tal como fazemos na vacinação anual da gripe”, diz a virologista, que cita dois estudos publicados, um da farmacêutica Pfizer com a empresa alemã BioNTech, outro da empresa americana Moderna:

“Parecem indicar que há uma boa resposta das pessoas sujeitas a ensaios clínicos. O que se espera é que a pessoa fique efectivamente protegida da infecção e os dados parecem indicar, quer em estudos em animais, nomeadamente em macacos, quer em pessoas, que pode haver, em alguns casos, protecção completa e, noutros, uma sintomatologia mais ligeira.” Em suma, os dois cientistas estão confiantes.

“Estou optimista em que, dentro de um ano, haverá vacinas”, diz Maria João Amorim. “A história das vacinas para outros vírus semelhantes a este do SARS-Cov-2 não era uma história de sucesso. Mas houve um investimento e um esforço no desenvolvimento de vacinas novas”, frisa Luís Graça. “Agora estou muito confiante em que, provavelmente no início do próximo ano, vamos ter uma ou mais vacinas eficazes porque os resultados dos ensaios são muito

promissores.”

Que estudos há publicados?

Há o estudo da Moderna, publicado na última terça-feira na revista *The New England Journal of Medicine* a dar conta dos resultados dos ensaios clínicos de fase 1 em 45 pessoas, etapa em que só se avalia a segurança de uma vacina e se verifica se provocava alguma reacção no nosso sistema imunitário. Diz-se que esta vacina de ácidos nucleicos (ARN-mensageiro) não teve efeitos secundários graves e conduziu à produção de anticorpos contra o coronavírus SARS-Cov-2, além de ter activado linfócitos T, células importantes na criação de imunidade. Há ainda o estudo da BioNTech em associação com a Pfizer, que apresentou parte dos resultados de ensaios de fase 1 em 45 pessoas numa teleconferência a 1 de Julho, dia em que publicou um artigo no medRxiv, onde se reúnem pré-publicações científicas ainda não revistas pelos pares. “Temos níveis elevados de anticorpos, mas não sabemos se serão suficientes para induzir protecção”, disse na teleconferência Ugur Sahin, presidente da BioNTech, cuja vacina é também de ARN-mensageiro.

Não são os únicos estudos publicados. A empresa chinesa CanSino Biologics já o fez, em Maio, na revista médica *The Lancet*, para uma vacina da covid-19 em ensaios de fase 1, testada em 108 pessoas. Sem grandes reacções adversas, houve resposta imunitária, resumiu Wei Chen, do Instituto de Biotecnologia de Pequim, responsável pelo estudo desta vacina que usa como vector o adenovírus de tipo 5. “Porém, estes resultados devem ser interpretados com cautela. Os desafios no desenvolvimento de uma vacina da covid-19 não têm precedentes e a capacidade de desencadear estas respostas imunitárias não indica necessariamente que a

Área: 927cm² / 49%

Tiragem: 72.253

FOTO

Cores: 4 Cores

ID: 6899154



Data: 20.07.2020

Titulo: Ácidos nucleicos versus vectores virais, duas das estratégias

Pub: 

 QuickCom
comunicação integrada

Tipo: Jornal Nacional Diário

Secção: Nacional

Pág: 4;5

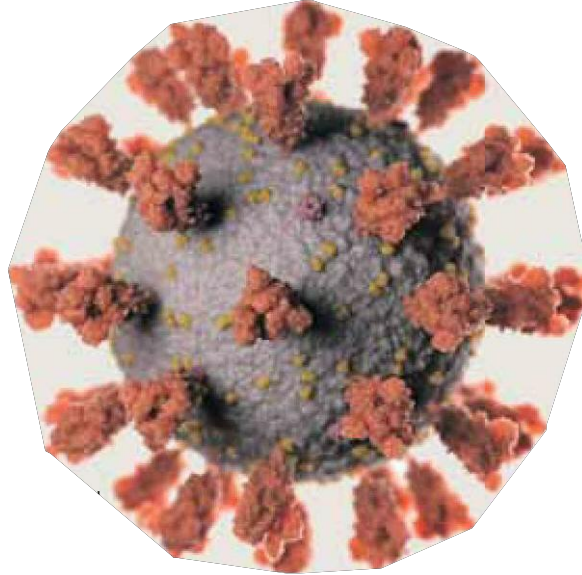
vacina irá proteger os humanos da covid-19”, disse em comunicado da *Lancet*.

Quantas vacinas estão na fase 3 dos ensaios clínicos?

Embora os resultados que estão a sair em revistas científicas sejam ainda relativos só à fase inicial de ensaios clínicos, pelo menos duas vacinas já chegaram à fase 3, a etapa mesmo antes do lançamento no mercado, se os resultados forem positivos. Uma dessas vacinas é da Universidade de Oxford (de vectores virais), em testes no Brasil e África do Sul; a outra é da empresa chinesa Sinovac (de vírus inactivado), em testes em quase nove mil pessoas no Brasil. Outras duas vacinas

preparam-se para começar, no final de Julho, esta fase em que se testa um fármaco já em milhares de voluntários: a da

empresa Moderna e a da BioNTech em conjunto com a Pfizer. **Teresa Firmino e Filipa Almeida Mendes**



Área: 927cm² / 49%

Tiragem: 72.253

FOTO

Cores: 4 Cores

ID: 6899154