

DESENVOLVIMENTO DA VACINA CONTRA ESQUISTOSSOMOSE: REVISÃO DE LITERATURA.

GALVARRO, Larissa Caroline Corrêa¹
SILVA, Matheus Ronald de Almeida¹
SOSSIMEIER, Wanyelli Maria Reis¹
HEINEN, Letícia Borges da Silva²

RESUMO

O parasita do gênero *Schistosoma* causa uma doença conhecida como esquistossomose. Apesar de haver um controle da doença com o tratamento com quimioterapia através do praziquantel, a doença persiste em vários países. Desta maneira, o desenvolvimento de uma vacina poderá ser mais eficaz no controle da doença. Ao infectar o homem, este parasito produz ovos que serão posteriormente liberados nas fezes. Este parasito gera uma resposta inflamatória granulomatosa quando os ovos ficam retidos nos capilares da mucosa intestinal, sendo bastante prejudicial para a saúde humana. Nos últimos anos, os estudos com antígenos que possam aumentar a imunidade pela infecção da esquistossomose tiveram grande avanço, especialmente devido aos conhecimentos nos campos da biologia molecular e da imunologia. Alguns antígenos foram selecionados pela Organização Mundial Da Saúde (OMS), a partir da proteína Sm14, no Brasil já está sendo desenvolvida uma vacina para esta doença. Os métodos usados para a purificação do Sm14 foram cromatografia de troca aniônica e cromatografia de interação hidrofóbica. A Sm14 passou pela fase I e está na fase II para ser testada com mais voluntários. Essa vacina tem previsão para ser finalizada em 2020 onde a população terá o benefício de ter uma vacina para essa doença

Palavras-chave: Proteína Sm14; *Schistosoma mansoni*; Vacina antiparasitária.

ABSTRACT

The parasite of the genus *Schistosoma* causes a disease known as schistosomiasis. The diagnosis of clinical disease with praziquantel disease, in the countries. In this way, the development of a vaccine may be more effective in controlling the disease. By infecting man, this parasite produces eggs that are released into the faeces. This parasite generates a granulomatous inflammatory response when the eggs are retained in the capillaries of the intestinal mucosa, being quite harmful for human health. In recent years, antimicrobial studies have increased immunity by schistosomiasis infection have made great progress, especially due to expertise in the fields of molecular biology and immunology. Some antigens were selected by the WHO, from the Sm14 protein, in Brazil a vaccine is already being developed for this disease. The methods used for the purification of Sm14 were anion exchange chromatography and chromatography of the hydrophobic interaction. Sm14 started with phase I and is in phase II for further testing. This vaccine has been finalized by 2020.

Keywords: Protein Sm14; *Schistosoma mansoni*; Antiparasitic vaccine.

¹ Discentes do curso de Biomedicina no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

² Docente do curso de Biomedicina no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose, também conhecida como “barriga-d’água” ou “xistose”, é causada pelo agente etiológico platelminto e hematófago *Schistosoma mansoni*, que possui o caramujo do gênero *Biomphalaria* como hospedeiro intermediário. Segundo os dados da instituição Oswaldo Cruz, essa parasitose é endêmica no Brasil, afetando mais de 2 milhões de pessoas, sendo mais prevalente na região do Nordeste e no Centro-Oeste. É uma doença que atinge diretamente a população que não possui saneamento básico ou de baixa renda, por esse motivo é considerada uma doença negligenciada. O principal tratamento da esquistossomose é o praziquantel, porém não faz o hospedeiro produzir anticorpos deixando suscetível a ser infectada novamente, a importância do saneamento básico tem como importância proteger a população de varias doenças como principalmente a esquistossomose, então mantendo condições sanitárias adequadas e de higiene são fundamental para a diminuição da doença. (PINHEIRO, 2011; BALDI & SANTOS, 2015).

No ciclo biológico deste parasita são passadas pelas seguintes etapas evolutivas: ovos que são eliminados pela urina ou fezes, ao contato com a água irão eclodir e liberar larvas que serão chamadas de miracídios, que irão infectar o caramujo, se multiplicando e se tornando esporocistos. Ao sair do caramujo, em forma de cercárias, forma infectante para o homem, irão penetrar a pele e entrar no organismo em forma de esquistossômulo que percorrerá até o fígado, em seguida migrarão para ao intestino onde irão alcançar a fase adulta, e se reproduzirão dando início a um novo ciclo (TEIXEIRA et al., 2018).

Em 1995 a Organização Mundial Da Saúde (OMS), estabeleceu que seria prioridade a produção de uma vacina contra a esquistossomose, pelo fato de ser uma doença com alto grau de mortalidade e não haver uma forma de combate além do tratamento quimioterápico. Assim foram selecionados alguns antígenos para serem os candidatos para a produção da vacina. As proteínas selecionadas foram: Tetraspaninas, Sm29, SmStoLP-2, Anexina, SmVals, SmLy6 5, Apirase fosfodiesterase e fosfatase alcalina, Smlg e Sm21, 6. Porém não houve publicação sobre os testes feitos, porque não houve um resultado satisfatório na redução da carga parasitária, que seria o objetivo principal (ROFATTO et al., 2011).

Nesse desenvolvimento da vacina, foram produzidos antígenos que estimulam o hospedeiro a liberar anticorpos para lisar o ataque do parasita no corpo humano. O antígeno selecionado para a vacina atualmente é uma proteína denominada *Schistosoma mansoni* 14

(Sm14), que passou pela primeira fase dos ensaios e está na fase dois das análises, em estudos pela Fundação Osvaldo Cruz (ROFATTO et al., 2011).

A produção da vacina para a doença é de grande valia e se deu a partir da reconstrução da proteína Sm14 e foi eficiente para a produção dos anticorpos. O Sm14 desempenha um papel importante para os helmintos, no transporte e absorção de lipídeos. Os helmintos não são capazes de produzir ácidos graxos, mas necessitam de que sejam fornecidos pelo hospedeiro. Sendo assim esse antígeno pertence à família de ácidos graxos e proteínas de ligação. Os lipídios são componentes das membranas, e também têm funções fundamentais no avanço de diferentes estágios do ciclo de vida e na evasão de respostas imunes. A descoberta da vacina trará prevenção e qualidade de vida para a população desses países. (UNASUS, 2014; BALDI, 2015; SANTOS, 2015).

A importância de estudar a produção da vacina se deve ao desconhecimento da população frente a ela, visto que a pesquisa se encontra na fase II de ensaios clínicos e já apresenta capacidade multivalente, produzida com tecnologia de última geração. Além disso, é a primeira vacina para helmintos no mundo e é desenvolvido com pesquisa e tecnologia brasileira, um avanço científico considerável para este país. (UNASUS, 2014; BALDI & SANTOS, 2015; WILSON & COULSON, 2018).

Este estudo tem como objetivo principal demonstrar, por meio de uma revisão bibliográfica, o decorrer dos estudos e a eficiência da vacina adquirida do antígeno Sm14, reconhecendo a proteção e ausência de riscos e a importância ao combate das doenças endêmicas nos países pobres.

2. METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizada uma revisão da literatura dos últimos 4 anos – 2014 a 2019 entre os meses de março a maio, utilizando autores nacionais e internacionais. Foram utilizadas publicações de revistas científicas de notícias sobre o tema principal: o desenvolvimento da vacina da esquistossomose, formas de transmissão do parasita *Schistosoma mansoni* e artigos científicos, em sites de pesquisa como PUBMED, SCIELO e sites de notícias em avanços científicos. Foram utilizados os seguintes descritores: “Proteína Sm14”; “Desenvolvimento da vacina contra esquistossomose”; “*Schistosoma mansoni*”. Os critérios para exclusão foram artigos que se direcionavam a doença, mas não abordavam o tema sobre a vacina e proteína (Sm14).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. PURIFICAÇÃO DO ANTÍGENO

A produção da vacina para a doença é de grande valia e se deu a partir da reconstrução da proteína Sm14 e foi eficiente para a produção dos anticorpos. O Sm14 foi purificado usando dois métodos: cromatografia de troca iônica que envolve a separação de moléculas semelhantes que seriam difíceis de serem separadas com outra técnica por causa da sua carga total, e cromatografia de interação hidrofóbica: método que se baseia nas propriedades hidrofóbicas das proteínas para separá-las, quando as proteínas têm uma menor hidrofobicidade serão paradas primeiro do que as com maior hidrofobicidade. Após os testes em ensaios clínicos iniciais, foi provocada uma resposta de anticorpos sem qualquer reação adversa (DAMASCENO, 2017).

Essa proteína Sm14 do *S. mansoni* também é compartilhada com outros parasitas, como a *Fasciola hepatica*. Sendo assim, o Brasil se tornaria o primeiro país a criar uma vacina contra esquistossomose. Os resultados conclusivos dessa inovação científica serão obtidos a partir de 2020 (UNASUS, 2014).

3.2. FASES DA PRODUÇÃO DA VACINA

A segurança de uma vacina se dá pelos rigorosos processos de avaliação que é realizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que vão analisar com todos os cuidados os resultados obtidos dos testes realizados em pessoas de países diferentes no mundo, garantindo que não causará mal a saúde e que prevenirá uma determinada doença. Na primeira avaliação de uma vacina o principal objetivo é analisar a segurança e se ela produz alguma resposta imunológica, costuma ser pequeno o grupo de voluntários para ser testado, de 20 a 80 pessoas e geralmente são adultos saudáveis (BALLALAI & BRAVO, 2016).

Na fase 1 das análises, a vacina foi usada em seres humanos para observar seu grau de segurança. Foram testados em 20 homens e 10 mulheres com saúde estável no Rio de Janeiro, os resultados foram satisfatórios porque a proteína SM14 mostrou ser eficaz na diminuição da carga parasitaria no hospedeiro e apontaram a transição para a fase seguinte com mais pessoas. A Universidade de Washington e o Instituto de Pesquisa em Doenças Infecciosas (Idri), nos Estados Unidos foram aliados da fundação Oswaldo Cruz na primeira fase dos estudos, realizando a análise da segurança da vacina (FAPESP, 2016).

Na fase 2 da produção de uma vacina, é importante avaliar a eficácia e a segurança mais detalhada, o número de participantes desta fase da vacina é maior do que a primeira fase, e chega a centenas de pacientes. (BALLALAI & BRAVO, 2016).

A fase 2 da vacina do *S. mansoni* teve início no ano de 2016 e está sendo feita com voluntários no Brasil e na África. Segundo a pesquisadora Miriam Tendler do Instituto Oswaldo Cruz, as duas espécies (*Schistosoma haematobium* e o *Schistosoma mansoni*), transmissoras da esquistossomose é predominante na região do Senegal, além disso, é considerada uma área altamente endêmica e por esse motivo foi escolhido para os testes na fase 2 da pesquisa. (FAPESP, 2016; VILLELA, 2016).

Após os testes da fase 2 da vacina ter apresentado os resultados satisfatórios, prosseguirá para a fase 3 que será mais demorada, onde envolverá mais voluntários de diferentes países do mundo. Os principais objetivos de fase 3 será confirmar a eficácia da vacina ou seja, se ela realmente protege da doença, níveis da dosagem, identificar se existem possíveis efeitos colaterais, e identificar grupos de pacientes que não podem ser administrado o tratamento. O número de voluntários nesta fase de testes poderá chegar a milhares (CUNHA, 2017).

O laboratório obterá o registro de autorização para a produção da vacina em todo território nacional logo após ser aprovada pela ANVISA, assim vão determinar que pessoas possam usar o medicamento tendo a segurança nos estudos que foram realizados em todas as fases. Porém o laboratório responsável ainda continuará a monitorar todos os resultados obtidos com o objetivo de corrigir possíveis efeitos adversos (CUNHA, 2017).

3.3. IMPORTÂNCIA DA VACINA PARA ESQUISTOSSOMOSE

Com o avanço da doença, grande esforço vem sendo gasto para produzir uma vacina contra a esquistossomose, que poderá através da imunização impedir que as pessoas sejam infectadas por essa doença. É de grande importância que essa vacina esteja ao alcance da população que se beneficiará principalmente as que estão sempre em contato com águas contaminadas durante trabalho, lazer em locais endêmicos (KATZ, 2017).

Além disso, a vacina diminuirá os gastos públicos em saúde decorrente do agravamento da esquistossomose, que causa sintomas graves e possui significativa mortalidade.

3.4. DIFICULDADES NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS PARA ENTEROPARASIToses

As vacinas em sua grande maioria protegem contra vírus e bactérias, porém a criação de uma vacina para enteroparasitoses enfrenta grande dificuldade pelo fato dos parasitas terem a capacidade de alterar os antígenos, evitando reações imunológicas. Contra os helmintos seria ainda maior a dificuldade por eles serem organismos multicelulares e por ter um ciclo muito complexo (REIS, 2018).

Com tudo a importância da produção da vacina se dá porque elas são essenciais para imunização do organismo contra doença infecciosa, por isso a vacina continua sendo a forma mais segura e eficaz de prevenção. O Sm14 por ter se mostrado eficaz contra outros parasitas como no caso da fascíola hepática, o que a tornará uma vacina bivalente para helmintos também poderá ser um aliado na busca de vacinas para outras doenças que são provocadas por parasitas (PARDINI, 2007). No caso de protozooses, atualmente existe apenas vacina contra *Giardia sp.*, voltada especialmente para imunização de animais domésticos.

4. CONCLUSÃO

Esta revisão bibliográfica teve como principal foco o desenvolvimento da vacina contra esquistossomose, pois a esquistossomose é uma doença considerada negligenciada que causa grande impacto e afeta milhões de pessoas no mundo. A vacina ainda é o melhor meio para imunização, e o antígeno Sm14 se destacou de outros testados pela sua eficácia e se mostrou eficiente.

Embora a vacina tenha se mostrado eficaz e de grande potencial, os resultados conclusivos serão obtidos a partir de 2020. A vacinação mudaria a forma que hoje a doença é tratada. Prevenirá que a humanidade seja infectada por essa parasitose.

Espera-se que a vacina esteja em fase de finalização para que a população se beneficie dos avanços científicos, trazendo assim a melhoria de vida de pessoas de baixa renda e que não possuem saneamento básico, que são mais afetadas por essa doença.

REFERÊNCIAS

BALDI, J.B & SANTOS, L.T.D.S **Avanço no desenvolvimento de vacinas contra esquistossomose** Americana São Paulo 2015. Disponível em: <<http://aplicacao.vestibularfam.com.br:881/pergamumweb/vinculos/000000/0000005d.pdf>> Acesso em: 29 de agosto de 2018.

BALLALAI, I.B & BRAVO, F.B **Imunização, tudo que você sempre quis saber**. Rio de Janeiro 2016. Disponível em: < <https://sbim.org.br/images/books/imunizacao-tudo-o-que-voce-sempre-quis-saber.pdf>> Acesso em: 24 de junho de 2019.

CUNHA J. C **Segurança das vacinas**. São Paulo 2017. Disponível em: < <https://familia.sbim.org.br/seguranca>> Acesso em: 14 de junho de 2019.

DAMASCENO, L.M.D **Process development for production and purification of the Schistosoma mansoni Sm14 antigen** ELSEVIER junho 2017. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1046592816305009?via%3Dihub>> Acesso em: 07 de maio de 2019.

FAPESP, M.D.O **Vacina contra esquistossomose**. Revista pesquisa. Edição 243 mai/2016. Disponível em: <<http://revistapesquisa.fapesp.br/2016/05/19/vacina-contr-esquistossomose>> Acesso em: 29 de agosto de 2018.

KATZ, N.F **Dificuldades no desenvolvimento de uma vacina para a esquistossomose mansoni**; Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Minas gerais 2017. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v32n6/0869.pdf>> Acesso em: 25 de junho de 2019.

PARDINI, H.P **A importância das vacinas nos dias atuais**; Minas gerais 2007. Disponível em< <http://hermespardini.com.br/blog/?p=237>> Acesso em: 24 de junho de 2019.

PINHEIRO, D R. P **Doenças infectocontagiosas, parasitoses**; 2011 Editor-chefe mdsaude.com 2008. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/2011/11/esquistossomose-sintomas.html>> Acesso em: 09 de setembro 2018.

REIS J.R **A vacinação no combate a verminoses**; São Paulo 2018. Disponível em:<<https://www1.folha.uol.com.br/fsp/ciencia/fe14039902.htm>> Acesso em: 23 de junho de 2019.

ROFFATO, Henrique 2011; LEITE Luciana, 2011; TARARAM Cibele, 2011; KANNO Alex, 2011; MONTOYA Bogar, 2011; FARIAS Leonardo, 2011; **Antígenos vacinais contra esquistossomose mansônica: passado e presente**; Revista de Biologia. 6b., p. 54-59, 2011. Disponível em< <http://www.ib.usp.br/revista/system/files/Rofatto%20-%20Ant%C3%ADgenos%20vacinais%20contra%20esquistossomose%20mans%C3%B4nica%20-%20passado%20e%20presente.pdf>> Acesso em: 05 de setembro de 2018.

TEIXEIRA M.G.T.P **Esquistossomose**; Joinvile SC (2018, 2019). Disponível em: < <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/zoonoses/publicacoes/ESQUISTOSSOMOSE.pdf>> Acesso em: 27 de maio de 2019.

UNASUS, **Projeto da Fiocruz de vacina contra a esquistossomose**; 2014 Agencia Brasil. Brasília 11 de fevereiro de 2014. Disponível em: < <https://www.unasus.gov.br/noticia/projeto-da-fiocruz-de-vacina-contr-esquistossomose-e-selecionado-pela-oms>> Acesso em: 15 de setembro de 2018

VILELLA, F.V **Pesquisa e inovação vacina contra esquistossomose.** Rio de janeiro 2016. Disponível em: <<http://agenciabrasil.ebc.com.br/pesquisa-e-inovacao/noticia/2016-08/apos-30-anos-de-pesquisa-vacina-contra-esquistossomose-chega-ao>> Acesso em: 03 de outubro de 2018.

WILSON R.A & COULSON P.S **Vacinas esquistossomas : uma avaliação crítica.** Rio de janeiro 2018. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0074-02762006000900004&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 13 de maio de 2019.