

DIFICULDADES NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA O HIV

Data de aceite: 02/01/2024

Maria Laura Santana

Centro Universitário UnifavipWyden –
UNIFAVIPIWYDEN, Caruaru-PE

Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

Universidade Federal Rural de
Pernambuco – UFRPE, Recife-PE
<https://orcid.org/0000-0001-7177-0561>

Cristiane Gomes Lima

Centro Universitário UnifavipWyden –
UNIFAVIPIWYDEN, Caruaru-PE

RESUMO: Introdução: A AIDS é uma doença sem cura que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Embora tenham sido feitos avanços significativos na compreensão do vírus e no tratamento da doença, a vacinação continua sendo a melhor estratégia para prevenir a infecção pelo HIV. No entanto, o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV tem sido um desafio para os cientistas. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa da literatura científica sobre as dificuldades no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o HIV. A coleta de dados foi realizada em bancos de dados científicos: PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar,

livros, revistas especializadas, documentos governamentais e outros recursos relevantes, atendendo critérios de inclusão.

Resultados: As principais dificuldades enfrentadas pelos cientistas na busca por uma vacina eficaz contra o HIV incluem a variabilidade genética do vírus, a falta de modelos animais adequados para testes pré-clínicos e a complexidade do sistema imunológico humano. No entanto, novas tecnologias e abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas para superar esses desafios e acelerar o progresso na área. **Considerações Finais:** É importante continuar investindo em pesquisas sobre a biologia do HIV e a resposta imunológica do organismo, a fim de compreender melhor as interações entre o vírus e o sistema imunológico e identificar novos alvos terapêuticos. Além disso, é necessário aprimorar as estratégias de vacinação existentes e desenvolver novas abordagens terapêuticas para o tratamento da AIDS.

PALAVRAS-CHAVE: HIV, VACINA, PROFILAXIA

DIFFICULTIES IN DEVELOPING HIV VACCINES

ABSTRACT: Introduction: AIDS is an

incurable disease that affects millions of people worldwide. Although significant advances have been made in understanding the virus and treating the disease, vaccination remains the best strategy for preventing HIV infection. However, the development of an effective HIV vaccine has been a challenge for scientists. **Methodology:** A narrative review of the scientific literature on the challenges in the development of prophylactic HIV vaccines was conducted. Data collection was carried out in scientific databases, including PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar, as well as through reference to books, specialized journals, government documents, and other relevant sources that met inclusion criteria. **Results:** The main difficulties faced by scientists in the quest for an effective HIV vaccine include the genetic variability of the virus, the lack of suitable animal models for pre-clinical studies, and the complexity of the human immune system. However, new technologies and therapeutic approaches are being developed to overcome these challenges and expedite progress in the field. **Final Considerations:** It is crucial to continue investing in research on HIV biology and the immune response of the human body to gain a better understanding of the interactions between the virus and the immune system and to identify new therapeutic targets. Additionally, it is essential to improve existing vaccination strategies and develop new therapeutic approaches for AIDS treatment. **KEYWORDS:** HIV, VACCINE, PROPHYLAXIS

INTRODUÇÃO

Em 1981, a descoberta do primeiro retrovírus capaz de infectar seres humanos, ligado à alta replicação de células T, coincidiu com o surgimento do primeiro diagnóstico da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). A semelhança na função e no número de células T afetadas na síndrome levou à suspeita de que um retrovírus com afinidade por células T poderia ser o agente causador da AIDS. No entanto, apenas em 1983, a equipe de Luc-Montagnier, do Instituto Pasteur, isolou um retrovírus nas células T de um paciente com sintomas que antecediam a AIDS, caracterizando-o como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).

O HIV pertence à classe dos lentivírus, que se destacam por causar infecções crônicas de progressão lenta. O genoma do retrovírus consiste em duas fitas de RNA e codifica proteínas que desempenham funções distintas para direcionar o vírus às células alvo. Existem dois tipos principais de HIV, sendo o HIV-1 o mais prevalente na pandemia, enquanto o HIV-2 é mais comum na África do Sul.

Em 1987, o AZT, um medicamento antirretroviral, foi licenciado, proporcionando melhorias temporárias na saúde dos pacientes com HIV. Posteriormente, a terapia antirretroviral combinada (TARV) se tornou altamente eficaz, suprimindo a replicação viral e melhorando a qualidade de vida dos pacientes, além de prevenir a transmissão do vírus a parceiros sexuais não infectados. A introdução da profilaxia pré-exposição (PrEP) também contribuiu significativamente para a prevenção.

Entretanto, a adesão dos pacientes ao tratamento continua sendo um desafio, devido

à complexidade da TARV e aos efeitos colaterais. Em 2020, a prevalência do HIV ainda era significativa, reforçando a necessidade de uma vacina eficaz. O desenvolvimento de uma vacina contra o HIV é complexo devido à alta taxa de mutação do vírus, variabilidade genética e falta de modelos animais apropriados. Diversas abordagens foram tentadas ao longo dos anos, com ênfase em respostas imunes humorais e mediadas por células, mostrando progresso promissor.

É importante destacar que as pesquisas em busca de uma vacina contra o HIV também beneficiaram o desenvolvimento das vacinas contra o SARS-CoV-2, contribuindo para uma resposta global eficaz na produção de vacinas contra a COVID-19 em tempo recorde. Assim o objetivo desta revisão é integrar sobre o desenvolvimento de vacinas contra o HIV, com o objetivo de analisar e avaliar as direções e estratégias criadas na produção de uma vacina preventiva o vírus, e fornecer informações atualizadas sobre o estado atual da pesquisa em vacinas contra o HIV.

MÉTODOLOGIA

Este artigo apresenta uma revisão narrativa sobre os desafios no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o vírus HIV. A revisão tem como objetivo analisar a virologia do HIV, a descoberta do vírus, o histórico do desenvolvimento de vacinas, tratamentos da AIDS e as novas tecnologias envolvidas no desenvolvimento de vacinas para o HIV.

A coleta de dados será realizada por meio de uma busca sistemática em bancos de dados científicos, incluindo, mas não se limitando a PubMed, Scopus, Web of Science e Google Scholar. Além disso, serão consultados livros, revistas especializadas, documentos governamentais e outros recursos relevantes para a revisão. Serão incluídos na revisão artigos e documentos que atendam aos seguintes critérios de inclusão: Conteúdo relacionado à virologia do HIV, informações sobre a descoberta do vírus HIV, documentação histórica sobre o desenvolvimento de vacinas contra o HIV, informações sobre tratamentos da AIDS, discussões acerca das novas tecnologias envolvidas no desenvolvimento de vacinas para o HIV, Serão excluídos da revisão documentos que não apresentem os conteúdos mencionados nos critérios de inclusão, bem como artigos que não estejam disponíveis na íntegra ou não estejam escritos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola.

O período de análise dos artigos, livros, documentos e outros materiais utilizados como base para esta revisão de literatura abrangerá o intervalo de anos compreendido entre 1990 e 2023. Essa janela temporal foi selecionada para permitir uma análise abrangente das dificuldades enfrentadas no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o vírus HIV ao longo das últimas décadas.

A seleção dos artigos e documentos seguirá um processo em várias etapas. Primeiramente, serão realizadas buscas nas bases de dados usando palavras-chave relacionadas ao tema da revisão. Em seguida, os títulos e resumos dos artigos serão

examinados para determinar a relevância. Os documentos que atenderem aos critérios de inclusão serão recuperados na íntegra e submetidos a uma análise mais detalhada.

Os dados coletados serão analisados de forma qualitativa por meio de uma revisão narrativa. Os principais tópicos relacionados às dificuldades no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o HIV serão identificados e discutidos no artigo, proporcionando uma visão abrangente do estado atual da pesquisa e dos desafios enfrentados nessa área.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Vírus HIV

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um agente patogênico com um genoma de RNA de 9,8kb e é capaz de infectar células humanas que expressam o receptor CD4, juntamente com co-receptores CCR5 ou CXCR4, incluindo células T helper e células microgлияis (Rossi, 2021). A infecção inicia-se com a ligação do vírus à célula hospedeira através de uma entrada mediada por receptor, o que resulta na entrada do núcleo viral no citoplasma da célula hospedeira. O capsídeo do vírus, composto pela proteína CA, desempenha um papel fundamental em várias etapas do ciclo de vida do HIV-1 (ROSSI, 2021).

O envelope do vírus é composto por proteínas GP41 e GP120, que revestem a membrana derivada do hospedeiro, e internamente, pela proteína da matriz (ROSSI, 2021). A fusão das membranas celulares e virais marca o início da replicação viral, e a singularidade do envelope viral, composto pela membrana da célula-alvo, torna desafiador o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o HIV (WILEN, 2012) (LIMA, 2022). A ligação do vírus à célula-alvo pode ocorrer de maneira específica, envolvendo receptores como CD4 e outros co-receptores, ou de forma não específica, através da ligação da proteína de envoltório viral (Env) a proteoglicanos de heparana na superfície celular. A escolha do co-receptor, CCR5 ou CXCR4, classifica as diferentes cepas do HIV (WILEN, 2012).

Pesquisas recentes indicam que o HIV utiliza rotas intracelulares para atingir locais críticos para a infecção, explorando a maquinaria das células hospedeiras. A fusão da membrana é coordenada pelas proteínas do envelope, permitindo a entrada do vírus no citoplasma da célula hospedeira e a continuação do ciclo de infecção (WILEN, 2012). A busca por uma vacina eficaz contra o HIV é desafiadora devido à complexidade da interação do vírus com as células-alvo e sua variabilidade (Cruz, 2015). Ao longo dos anos, mais de 200 ensaios de vacinas foram conduzidos, com abordagens variadas, incluindo a indução de anticorpos neutralizantes e respostas de células T citotóxicas (ESPARZA, 2013) (Plotkin, 2010). As primeiras tentativas de vacinas se concentraram nas glicoproteínas do envelope viral, como gp120 e gp160, responsáveis pela ligação do vírus às células-alvo (ESPARZA, 2013).

Apesar de várias iniciativas, poucos ensaios foram concluídos com sucesso, sendo que o ensaio RV144 se destacou com uma eficácia de 31,2%. Outros ensaios, como VAX004 e VAX003, não obtiveram resultados positivos, mas contribuíram para o acúmulo de conhecimento sobre o desenvolvimento de vacinas contra o HIV. Pesquisas continuam em andamento, explorando diferentes abordagens e antígenos, na incessante busca por uma vacina eficaz contra o HIV (CRUZ, 2015).

Vacinas em Desenvolvimento para a Prevenção da Infecção por HIV

A busca por uma vacina eficaz contra o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) tem sido um desafio duradouro no campo da imunização. Entre as diversas abordagens em desenvolvimento, destacam-se duas vacinas notáveis: AIDSVAX e ALVAC-CARNARYPOX.

AIDSVAX

A vacina AIDSVAX, criada pela VaxGen, pioneiramente avançou para a fase III dos testes clínicos, embora tenha apresentado uma eficácia global de apenas 3,8% (HARRIS, 2003). Esta vacina bivalente consiste em gp120 recombinante de dois tipos de HIV:

AIDSVAX B/E: Desenvolvida para combater subtipos de HIV comuns no Sul e Sudeste Asiático e na Orla do Pacífico, passou por ensaios de Fase III na Tailândia.

AIDSVAX B/B: Esta versão tem como alvo a produção de anticorpos contra subtipos predominantes do HIV nas Américas, Europa, Caribe e Austrália. Derivada da vacina anterior MNrgp120, sua finalidade era proporcionar proteção abrangente contra diversos subtipos do HIV.

Abordagem ALVAC-CARNARYPOX - Ensaios HVTN100 e RV144

A pesquisa de vacinas contra o HIV incorpora a ALVAC, uma vacina que utiliza o vetor canarypox. Estudos, como HVTN100 e o emblemático RV144, avaliaram a ALVAC-HIV (vCP1521) em combinação com a AIDSVAX B/E. Esta nova geração de vetores ALVAC tem como objetivo induzir respostas imunes mais abrangentes, não se limitando apenas à proteína do envelope do HIV. A ALVAC-HIV demonstrou a capacidade de estimular respostas imunes na mucosa através de administração sistêmica, representando um avanço significativo no desenvolvimento de vacinas contra o HIV. Além disso, foi identificada uma conexão entre as respostas imunes celulares da ALVAC-HIV e os alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) associados a resultados positivos na infecção natural pelo HIV. Entretanto, estudos adicionais são necessários para aprimorar a eficácia das vacinas (ESPARZA, 2013).

Estudo RV144

O estudo RV144, conduzido entre 2003 e 2009, revolucionou a pesquisa de vacinas contra o HIV ao combinar as vacinas recombinantes prime-boost ALVAC e AIDSVAX B/E, reduzindo o risco de infecção pelo HIV em 31,2% em 3,5 anos. Este marco demonstrou a viabilidade da imunização por vacinas no controle do HIV, realçando a importância da indução de anticorpos. O estudo representou um avanço significativo na pesquisa de vacinas contra o HIV (RERKS-NGARM, 2009; BEKKER, 2018; ESPARZA, 2013).

Estudo HVTN 100

O estudo HVTN 100, realizado após o RV144, empregou a emulsão MF59 baseada em escaleno como adjuvante para aprimorar a eficácia da vacina. Com foco no clado C do HIV, os resultados mostraram respostas imunes duradouras após 12 meses, representando avanços na busca por uma vacina contra o HIV (Bekker, 2018). Evidenciou-se uma maior persistência das respostas relacionadas em comparação com o RV144 (DIEFFENBACH, 2020). Este estudo envolveu as vacinas ALVAC-HIV (vCP2438) e uma vacina bivalente com gp120 e MF59, direcionada ao subtipo C do HIV, demonstrando segurança geral após o reforço realizado após 12 meses e aumento das respostas imunológicas (LAHER, 2020).

ADENOVÍRUS

Na pesquisa de vacinas contra o HIV, os vetores adenovirais desencadeiam respostas imunes específicas, apesar de enfrentar desafios relacionados a respostas imunes vigorosas. Originalmente desenvolvidos para tratar doenças genéticas, esses vetores adenovirais enfrentam limitações na terapia de substituição genética de longo prazo devido à sua tendência a ativar respostas imunes intensas e eliminar rapidamente células geneticamente modificadas por AdV (BAROUCH, 2010; LASARO, 2009). Entretanto, sua capacidade como veículos de vacinas tem sido notável. Os adenovírus são complexos e vão além de meros portadores de antígenos de vacinas estranhos, com diferentes sorotipos que possuem propriedades biológicas distintas que afetam sua segurança, imunogenicidade e potencial como vetores vacinais (ESPARZA, 2013).

Estudo STEP e PHAMBILI

O Estudo STEP (2003-2007) evidenciou desafios com vetores adenovirais e questionou sua eficácia. Avaliou a vacina rAd5 contra o HIV-1 da Merck, mas foi interrompido devido à falta de eficácia e a um aumento nas infecções entre os vacinados (ESPARZA, 2013). Apesar desse contratempo, o estudo inspirou avanços na pesquisa de vacinas contra o HIV, sublinhando a necessidade de aprofundar a compreensão das respostas imunes e da prevenção eficaz do HIV. Também apontou que os vetores Ad baseados em sorotipos comuns em humanos, como o sorotipo 5, podem não ser ideais para veicular

vacinas (BAROUCH, 2010; LASARO, 2009). Conduzido principalmente nos EUA e na Austrália, o estudo STEP explorou a vacina candidata rAd5 contra o HIV-1 da Merck, enfatizando a importância de uma abordagem mais ampla na pesquisa, incluindo estudos pré-clínicos e clínicos (BAROUCH, KORBER, 2010). A vacina testada combinou vetores Ad5 recombinantes expressando genes do subtipo B do HIV e demonstrou segurança e imunogenicidade na fase I dos ensaios clínicos (Esparza, 2013). Entretanto, tanto o estudo STEP quanto seu equivalente na África do Sul, o estudo Phambili (2007-2007), foram abruptamente encerrados em setembro de 2007. Isso ocorreu devido à falta de eficácia da vacina e ao fato surpreendente de que mais infecções por HIV ocorreram entre os vacinados do que no grupo de controle, principalmente em homens com anticorpos neutralizantes de Ad5 e que não eram circuncidados (ESPARZA, 2013; GRAY, ALLEN, 2011; BUCHBINDER, 2008; DUERR, 2012).

AMP

Os Anticorpos de Amplo Espectro de Neutralização (bNAbs) desempenham um papel crucial na pesquisa de vacinas e terapias contra o HIV-1. Avanços na identificação, caracterização, produção e isolamento desses anticorpos monoclonais humanos renovaram o interesse em sua aplicação clínica. Eles têm a capacidade de neutralizar múltiplas cepas do HIV-1, tornando-os promissores para testes clínicos em seres humanos. Além disso, os bNAbs não se limitam à prevenção e ao tratamento do HIV, desempenhando um papel fundamental na busca por uma cura e no desenvolvimento de uma vacina eficaz. No entanto, um desafio crucial é a necessidade de aprimorar a afinidade desses anticorpos para direcionar epítopos profundamente inseridos na proteína do envelope do HIV, que é altamente glicosilada e variável (PEGU, 2017).

Os Ensaios de Prevenção Mediada por Anticorpos (AMP) marcaram um avanço na avaliação da eficácia da infusão de anticorpos bnAb VRC01 na prevenção da infecção pelo HIV-1. Embora os resultados dos ensaios AMP não tenham alcançado proteção completa, eles são promissores quando combinados com outras estratégias, como a PrEP. Além disso, forneceram insights valiosos sobre a imunogenicidade dos bNAbs e seu potencial no tratamento de pessoas já infectadas (REEVES, 2020) (WALKER, 2021) (COREY, 2021).

Os bNAbs demonstraram eficácia dependente da dose na prevenção da infecção em modelos animais, bem como atividade antiviral em pessoas vivendo com HIV. A pesquisa continua para desenvolver imunógenos que possam direcionar a produção de anticorpos neutralizantes contra várias cepas do HIV. A combinação de diferentes bNAbs e o ajuste das doses específicas para as cepas circulantes podem se tornar estratégias-chave no futuro (DIEFFENBACH, 2020).

O caminho à frente envolve esforços contínuos na pesquisa e desenvolvimento de bNAbs, bem como a exploração de terapias combinadas que possam ampliar a proteção

contra o HIV-1, incluindo o uso de imunógenos direcionados a alvos específicos no vírus para induzir respostas imunes mais eficazes (BRODER, 2021).

ENSAIOS ATUAIS 2023

O estudo Mosaico, uma parte essencial da estratégia computacional de desenvolvimento de vacinas, visa projetar antígenos que otimizem a cobertura de potenciais epítomos de células T (BAROUCH, KORBER, 2010). Os antígenos mosaicos são uma abordagem inovadora que compreende coquetéis polivalentes de proteínas sintéticas, destinados a maximizar a cobertura teórica de epítomos de células T para um tamanho específico de coquetel (FISCHER, 2006).

Os estudos Imbokodo (HVTN 705/HPX2008) da fase 2b e Mosaico (HVTN 706/HPX3002) da fase 3 têm como objetivo avaliar a eficácia de um esquema de vacina heteróloga utilizando a plataforma Adenovirus-26 e proteína de envelope Clade C gp140, adjuvada com fosfato de alumínio, na prevenção da infecção pelo HIV. O estudo Mosaico envolve mulheres soronegativas para o HIV, enquanto o estudo Imbokodo engloba homens soronegativos para o HIV e pessoas transgênero que fazem sexo com homens (PRUDDEN, 2023).

Uma característica distintiva do estudo Mosaico foi a restrição à inscrição de participantes que estavam utilizando PrEP no início do estudo, visando manter um grupo de placebo “verdadeiro” para avaliar a eficácia da vacina. No entanto, após a primeira vacinação, os participantes puderam optar por iniciar a PrEP, caso assim o desejassem. O engajamento ativo da comunidade e das partes interessadas desempenhou um papel fundamental na aceitação dessa abordagem, e a confiança na disponibilidade de PrEP fora do estudo foi um fator determinante para a decisão dos participantes (PRUDDEN, 2023).

Além disso, o estudo PrEPVacc, liderado pela África e apoiado pela Parceria de Ensaios Clínicos da Europa e dos Países em Desenvolvimento (EDCTP), avalia duas candidatas a vacinas contra o HIV incorporando a administração de PrEP em seu desenho. Os regimes vacinais envolvem plasmídeos DNA-HIV-PT123 ou CN54gp140 seguidos por reforços específicos. Todos os grupos do estudo PrEPVacc recebem PrEP oral diariamente durante o período de vacinação para proteger contra infecções intercorrentes, eliminando a necessidade de um grupo de placebo tradicional (PRUDDEN, 2023; KIM, 2021).

A abordagem do estudo Mosaico, com sua restrição à inscrição de participantes já em uso de PrEP, visa avaliar a eficácia da vacina em um ambiente que simula a realidade da população em risco, onde a PrEP não está disponível para todos. Isso é crucial para entender como a vacina se encaixa em cenários do mundo real (PRUDDEN, 2023).

O estudo PrEPVacc, por sua vez, adota uma estratégia inovadora ao fornecer PrEP a todos os participantes durante o período de vacinação. Isso garante a proteção contra infecções intercorrentes, eliminando a necessidade de um grupo de placebo, e ao mesmo

tempo, permitindo a avaliação eficiente de diferentes regimes vacinais (PRUDDEN, 2023; KIM, 2021).

O envolvimento ativo da comunidade e a adaptação das estratégias de estudo desempenham um papel crucial nesse processo contínuo de descoberta. À medida que os avanços científicos se combinam com a participação da comunidade, há uma esperança renovada de que um dia possamos superar a epidemia de HIV e oferecer proteção eficaz a todas as pessoas em risco (PRUDDEN, 2023).

NOVAS ABORDAGENS PARA A VACINA

A pesquisa no desenvolvimento de vacinas contra o HIV está em constante evolução, com a exploração de diferentes vetores virais sendo um dos focos principais para melhorar a eficácia das vacinas. Estratégias que empregam vetores Ad26 têm mostrado resultados promissores, estimulando respostas imunes humorais e celulares robustas. Um aspecto crucial é que anticorpos pré-existentes contra esses vetores não afetam a segurança ou imunogenicidade das vacinas (BADEN, 2012; KIM, 2021).

Uma abordagem inovadora utiliza o citomegalovírus humano (CMV) como vetor para o desenvolvimento de vacinas contra o HIV. Estudos em primatas não humanos demonstraram resultados altamente promissores, estimulando respostas persistentes de células T de memória específicas para o vírus. Essas vacinas conduziram ao controle eficaz e duradouro da infecção por SIV em 50% dos primatas não humanos vacinados, com destaque para as respostas das células T CD8 (KIM, 2021; DIEFFENBACH, 2020; HANSEN, 2013).

O estudo clínico HIVCORE 005/6, atualmente na fase 1, busca avaliar a eficácia de três vacinas experimentais que utilizam diferentes vetores virais. Uma dessas vacinas utiliza o vetor ChAdOx1, o mesmo vetor da vacina AstraZeneca COVID-19. Essa abordagem de “prime-boost” envolve a administração inicial do vetor de adenovírus de chimpanzé ChAdOx1.tHIVconsV1, seguido por duas doses de vetores MVA não replicantes, MVA.tHIVconsV3 e MVA.tHIVconsV4. O objetivo principal do estudo é avaliar a segurança e a capacidade dessas vacinas experimentais em induzir respostas imunológicas (KIM, 2021).

Para promover respostas de anticorpos neutralizantes amplamente eficazes (bNAb), grupos de pesquisa estão avançando com imunógenos de envelope conhecidos como trímeros semelhantes aos nativos. Esses imunógenos foram projetados para imitar múltiplos epítomos bNAb na espícula de Env do HIV-1. Exemplo notável é o trímero BG505 SOSIP.664, que apresenta maior pureza e estabilidade térmica em comparação com imunógenos de proteína do HIV utilizados anteriormente. A intenção é induzir a produção de anticorpos amplamente neutralizantes capazes de combater várias cepas do HIV-1 em circulação (KIM, 2021; SANDERS, 2017; SOK, 2014).

Além disso, a plataforma de RNA mensageiro (mRNA) está ganhando destaque no

desenvolvimento de vacinas, após o sucesso das vacinas de mRNA contra o SARS-CoV-2. O mRNA utiliza células hospedeiras para produzir imunógenos proteicos, provocando a produção de anticorpos potentes e respostas celulares (KIM, 2021; PARDI, 2020; PARDI, 2018). Também está sendo explorado o potencial do mRNA auto-amplificador (saRNA) que codifica regiões altamente conservadas do genoma do HIV (Gag, Pol) (KIM, 2021; MU, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A importância da pesquisa contínua no desenvolvimento de vacinas profiláticas contra o HIV. Embora tenham sido feitos progressos significativos na compreensão do vírus e no tratamento da AIDS, a vacinação continua sendo a melhor estratégia para prevenir a infecção pelo HIV.

As dificuldades enfrentadas pelos cientistas na busca por uma vacina eficaz incluem a variabilidade genética do vírus, a falta de modelos animais adequados para testes pré-clínicos e a complexidade do sistema imunológico humano. No entanto, novas tecnologias e abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas para superar esses desafios e acelerar o progresso na área.

Portanto, é importante continuar investindo em pesquisas sobre a biologia do HIV e a resposta imunológica do organismo, a fim de compreender melhor as interações entre o vírus e o sistema imunológico e identificar novos alvos terapêuticos. Além disso, é necessário aprimorar as estratégias de vacinação existentes e desenvolver novas abordagens terapêuticas para o tratamento da AIDS. Com esses esforços contínuos, é possível avançar na luta contra o HIV e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas pela doença.

REFERÊNCIAS

VAN WIJHE, Maarten; A MCDONALD, Scott; MELKER, Hester e de; POSTMA, Maarten J; WALLINGA, Jacco. Effect of vaccination programmes on mortality burden among children and young adults in the Netherlands during the 20th century: a historical analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 592-598, maio 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)00027-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(16)00027-x).

BAROUCH, Dan H.; KORBER, Bette. HIV-1 Vaccine Development After STEP. **Annual Review Of Medicine**, [S.L.], v. 61, n. 1, p. 153-167, 1 fev. 2010. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.med.042508.093728>.

BAROUCH, Dan H. Novel adenovirus vector-based vaccines for HIV-1. **Current Opinion In Hiv And Aids**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 386-390, set. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/coh.0b013e32833cfe4c>.

WILEN, C. B.; TILTON, J. C.; DOMS, R. W.. HIV: cell binding and entry. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, [S.L.], v. 2, n. 8, p. 6866-6866, 10 abr. 2012. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a006866>.

ESPARZA, José. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. **Vaccine**, [S.L.], v. 31, n. 35, p. 3502-3518, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.018>.

HARRIS, J; EVANS, B. AIDSvax trial disappointing. **Weekly Releases (1997–2007)**, [S.L.], v. 7, n. 9, p. 1-1, 27 fev. 2003. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). <http://dx.doi.org/10.2807/esw.07.09.02170-en>.

FRANCIS, Dr Donald P. *et al.* Outline Images Download Cite Share Favorites Permissions EDITORIAL REVIEW Candidate HIV/AIDS vaccines lessons learned from the World's first phase III efficacy trials. **Aids**, Brisbane, v. 2, n. 17, p. 147-156, 24 jan. 2003.

CRUZ, Miguel Oliveira. Vacinas contra o HIV. **Ffuc**, Coimbra, v. 0, n. 0, p. 1-1, set. 2015.

BEKKER, Linda-Gail; MOODIE, Zoe; GRUNENBERG, Nicole; LAHER, Fatima; TOMARAS, Georgia D; COHEN, Kristen W; ALLEN, Mary; MALAHLEHA, Mookho; MNGADI, Kathryn; DANIELS, Brodie. Subtype C ALVAC-HIV and bivalent subtype C gp120/MF59 HIV-1 vaccine in low-risk, HIV-uninfected, South African adults: a phase 1/2 trial. **The Lancet HIV**, [S.L.], v. 5, n. 7, p. 366-378, jul. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(18\)30071-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(18)30071-7).

RERKS-NGARM, Supachai; PITISUTTITHUM, Punnee; NITAYAPHAN, Sorachai; KAEWKUNGWAL, Jaranit; CHIU, Joseph; PARIS, Robert; PREMSRI, Nakorn; NAMWAT, Chawetsan; SOUZA, Mark de; ADAMS, Elizabeth. Vaccination with ALVAC and AIDSvax to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 361, n. 23, p. 2209-2220, 3 dez. 2009. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0908492>.

DIEFFENBACH, Carl W; FAUCI, Anthony s. The search for an HIV vaccine, the journey continues. **Journal Of The International Aids Society**, [S.L.], v. 23, n. 5, maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25506>.

LAHER, Fatima; MOODIE, Zoe; COHEN, Kristen W.; GRUNENBERG, Nicole; BEKKER, Linda-Gail; ALLEN, Mary; FRAHM, Nicole; YATES, Nicole L.; MORRIS, Lynn; MALAHLEHA, Mookho. Safety and immune responses after a 12-month booster in healthy HIV-uninfected adults in HVTN 100 in South Africa: a randomized double-blind placebo-controlled trial of alvac-hiv (vcp2438) and bivalent subtype c gp120/mf59 vaccines. **Plos Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 1003038, 24 fev. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003038>.

LASARO, Marcio O; ERTL, Hildegund Cj. New Insights on Adenovirus as Vaccine Vectors. **Molecular Therapy**, [S.L.], v. 17, n. 8, p. 1333-1339, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/mt.2009.130>.

GRAY, Glenda; BUCHBINDER, Susan; DUERR, Ann. Overview of STEP and Phambili trial results: two phase iib test-of-concept studies investigating the efficacy of mrk adenovirus type 5 gag/pol/nef subtype b hiv vaccine. **Current Opinion In Hiv And Aids**, [S.L.], v. 5, n. 5, p. 357-361, set. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/coh.0b013e32833d2d2b>.

GRAY, Glenda e; ALLEN, Mary; MOODIE, Zoe; CHURCHYARD, Gavin; BEKKER, Linda-Gail; NCHABELENG, Maphoshane; MLISANA, Koleka; METCH, Barbara; BRUYN, Guy de; LATKA, Mary H. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili Study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomised, placebo-controlled test-of-concept phase 2b study. **The Lancet Infectious Diseases**, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 507-515, jul. 2011. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70098-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70098-6).

REEVES, Daniel B.; HUANG, Yunda; DUKE, Elizabeth R.; MAYER, Bryan T.; CARDOZO-OJEDA, E. Fabian; BOSHIER, Florencia A.; SWAN, David A.; ROLLAND, Morgane; ROBB, Merlin L.; MASCOLA, John R.. Mathematical modeling to reveal breakthrough mechanisms in the HIV Antibody Mediated Prevention (AMP) trials. **PLoS Computational Biology**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 1007626-1007626, 21 fev. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007626>.

GILBERT, Peter B; JURASKA, Michal; DECAMP, Allan C.; KARUNA, Shelly; EDUPUGANTI, Sripatha; MGODI, Nyaradzo; DONNELL, Deborah J; BENTLEY, Carter; SISTA, Nirupama; ANDREW, Philip. Basis and Statistical Design of the Passive HIV-1 Antibody Mediated Prevention (AMP) Test-of-Concept Efficacy Trials. **Statistical Communications In Infectious Diseases**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-1, 1 jan. 2017. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/scid-2016-0001>.

FISCHER, Will; PERKINS, Simon; THEILER, James; BHATTACHARYA, Tanmoy; YUSIM, Karina; FUNKHOUSER, Robert; KUIKEN, Carla; HAYNES, Barton; LETVIN, Norman L; WALKER, Bruce D. Polyvalent vaccines for optimal coverage of potential T-cell epitopes in global HIV-1 variants. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 100-106, 24 dez. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1461>.

PRUDDEN, Holly J.; TATOUD, Roger; JANES, Holly; WALLACE, Stephaun; MILLER, Veronica; BEKKER, Linda-Gail; DONNELL, Deborah. Perspectives on Design Approaches for HIV Prevention Efficacy Trials. **Aids Research And Human Retroviruses**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 1-1, 4 set. 2023. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/aid.2022.0150>.

HANNAH, Stacey; CHINYENZE, Kundai; SHATTOCK, Robin; YOLA, Ntando; WARREN, Mitchell. HIV vaccines in 2022: where to from here?. **Journal Of The International Aids Society**, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 1-1, maio 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25923>.

SHEPHERD, Brittany Ober; CHANG, David; VASAN, Sandhya; AKE, Julie; MODJARRAD, Kayvon. HIV and SARS-CoV-2: tracing a path of vaccine research and development. **Current Hiv/Aids Reports**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 86-93, 28 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11904-021-00597-4>.

ROSSI, Eric; MEUSER, Megan E.; CUNANAN, Camille J.; COCKLIN, Simon. Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. **Life**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 100, 29 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/life11020100>.

PLOTKIN, Stanley A.. Correlates of Protection Induced by Vaccination. **Clinical And Vaccine Immunology**, [S.L.], v. 17, n. 7, p. 1055-1065, jul. 2010. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cvi.00131-10>.

ARTHUR, L O; PYLE, S W; NARA, P L; BESS, J W; A GONDA, M; KELLIHER, J C; GILDEN, R V; ROBEY, W G; BOLOGNESI, D P; GALLO, R C. Serological responses in chimpanzees inoculated with human immunodeficiency virus glycoprotein (gp120) subunit vaccine. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 84, n. 23, p. 8583-8587, dez. 1987. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.84.23.8583>.

RUSCHE, J R; LYNN, D L; ROBERT-GUROFF, M; LANGLOIS, A J; LYERLY, H K; CARSON, H; KROHN, K; A RANKI,; GALLO, R C; BOLOGNESI, D P. Humoral immune response to the entire human immunodeficiency virus envelope glycoprotein made in insect cells. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 84, n. 19, p. 6924-6928, out. 1987. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.84.19.6924>.

THONGCHAROEN, Prasert; SURIYANON, Vinai; PARIS, Robert M; KHAMBOONRUANG, Chirasak; SOUZA, Mark s de; RATTO-KIM, Silvia; KARNASUTA, Chitraporn; POLONIS, Victoria R; BAGLYOS, Lynn; HABIB, Raphaelle El. A Phase 1/2 Comparative Vaccine Trial of the Safety and Immunogenicity of a CRF01_AE (Subtype E) Candidate Vaccine. **J AIDS Journal Of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 48-55, 1 set. 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/qai.0b013e3181354bd7>.

A MAROVICH, Mary. ALVAC-HIV vaccines: clinical trial experience focusing on progress in vaccine development. **Expert Review Of Vaccines**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 99-104, ago. 2004. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.3.4.s99>.

LYNCH, Joseph; FISHBEIN, Michael; ECHAVARRIA, Marcela. Adenovirus. **Seminars In Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 32, n. 04, p. 494-511, ago. 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1283287>.

WALKER, Bruce D.. The AMP Trials — A Glass Half Full. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 11, p. 1068-1069, 18 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejme2101131>.

PEGU, Amarendra; HESSELL, Ann J.; MASCOLA, John R.; HAIGWOOD, Nancy L.. Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. **Immunological Reviews**, [S.L.], v. 275, n. 1, p. 296-312, jan. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12511>.

HAYNES, Barton F.; BURTON, Dennis R.; MASCOLA, John R.. Multiple roles for HIV broadly neutralizing antibodies. **Science Translational Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 516, p. 1-1, 30 out. 2019. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz2686>.

BRODER, Gail; KARUNA, Dra. Shelly. Perguntas e respostas sobre os resultados dos Estudos de Prevenção Mediada por Anticorpos (AMP): HVTN 703/HPTN 081 e HVTN 704/HPTN 085. **Community Compass**, ., v. 21, n. 1, p. 5-7, jul. 2021.

LIMA, Thiago de. Uma revisão sistemática sobre o panorama histórico e direções futuras da vacina contra o HIV. **Repositório Científico do Instituto Politécnico do Porto**, ., v. 1, n. 1, p. 1-74, nov. 2022.

KOŁMRLJ, Andrej; READ, Elizabeth L.; QI, Ying; ALLEN, Todd M.; ALTVELD, Marcus; DEEKS, Steven G.; PEREYRA, Florencia; CARRINGTON, Mary; WALKER, Bruce D.; CHAKRABORTY, Arup K.. Effects of thymic selection of the T-cell repertoire on HLA class I-associated control of HIV infection. **Nature**, [S.L.], v. 465, n. 7296, p. 350-354, maio 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature08997>.

JENSEN, Björn-Erik Ole; KNOPS, Elena; CORDS, Leon; LÜBKE, Nadine; SALGADO, Maria; BUSMAN-SAHAY, Kathleen; ESTES, Jacob D.; HUYVENEERS, Laura E. P.; PERDOMO-CELIS, Federico; WITTNER, Melanie. In-depth virological and immunological characterization of HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 583-587, 20 fev. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-023-02213-x>.

BAGASRA, Omar; BAGASRA, Alexander u; SHERAZ, Muhammad; PACE, Donald Gene. Potential utility of GB virus type C as a preventive vaccine for HIV-1. **Expert Review Of Vaccines**, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 335-347, jan. 2012. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1586/erv.11.191>.

COREY, Lawrence; GILBERT, Peter B.; JURASKA, Michal; MONTEFIORI, David C.; MORRIS, Lynn; KARUNA, Shelly T.; EDUPUGANTI, Srilatha; MGODI, Nyaradzo M.; DECAMP, Allan C.; RUDNICKI, Erika. Two Randomized Trials of Neutralizing Antibodies to Prevent HIV-1 Acquisition. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 11, p. 1003-1014, 18 mar. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2031738>.

KIM, Jiae; VASAN, Sandhya; KIM, Jerome H.; AKE, Julie A.. Current approaches to HIV vaccine development: a narrative review. **Journal Of The International Aids Society**, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 1-1, nov. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jia2.25793>

BADEN, Lindsey R.; WALSH, Stephen R.; SEAMAN, Michael S.; TUCKER, Robert P.; KRAUSE, Kathleen H.; PATEL, Alka; JOHNSON, Jennifer A.; KLEINJAN, Jane; YANOSICK, Katherine E.; PERRY, James. First-in-Human Evaluation of the Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Serotype 26 HIV-1 Env Vaccine (IPCAVD 001). **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 207, n. 2, p. 240-247, 2 nov. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis670>.

HANSEN, Scott G.; SACHA, Jonah B.; HUGHES, Colette M.; FORD, Julia C.; BURWITZ, Benjamin J.; SCHOLZ, Isabel; GILBRIDE, Roxanne M.; LEWIS, Matthew S.; GILLIAM, Awbrey N.; VENTURA, Abigail B. Cytomegalovirus Vectors Violate CD8+T Cell Epitope Recognition Paradigms. **Science**, [S.L.], v. 340, n. 6135, p. 1-1, 24 maio 2013. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1237874>.

SANDERS, Rogier W.; MOORE, John P.. Native-like Env trimers as a platform for HIV-1 vaccine design. **Immunological Reviews**, [S.L.], v. 275, n. 1, p. 161-182, jan. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12481>.

SOK, Devin; VAN GILS, Marit J.; PAUTHNER, Matthias; JULIEN, Jean-Philippe; SAYE-FRANCISCO, Karen L.; HSUEH, Jessica; BRINEY, Bryan; LEE, Jeong Hyun; LE, Khoa M.; LEE, Peter S.. Recombinant HIV envelope trimer selects for quaternary-dependent antibodies targeting the trimer apex. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 111, n. 49, p. 17624-17629, 24 nov. 2014. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1415789111>.

PARDI, Norbert; HOGAN, Michael J.; NARADIKIAN, Martin S.; PARKHOUSE, Kaela; CAIN, Derek W.; JONES, Letitia; MOODY, M. Anthony; VERKERKE, Hans P.; MYLES, Arpita; WILLIS, Elinor. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. **Journal Of Experimental Medicine**, [S.L.], v. 215, n. 6, p. 1571-1588, 8 maio 2018. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20171450>.

PARDI, Norbert; HOGAN, Michael J.; WEISSMAN, Drew. Recent advances in mRNA vaccine technology. **Current Opinion In Immunology**, [S.L.], v. 65, p. 14-20, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.008>.

MU, Zekun; HAYNES, Barton F.; CAIN, Derek W.. HIV mRNA Vaccines—Progress and Future Paths. **Vaccines**, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 134-135, 7 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9020134>.

BUCHBINDER, Susan P.; MEHROTRA, Devan V.; DUERR, Ann; FITZGERALD, Daniel W.; MOGG, Robin; LI, David; GILBERT, Peter B.; LAMA, Javier R.; MARMOR, Michael; RIO, Carlos del. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 372, n. 9653, p. 1881-1893, nov. 2008. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61591-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61591-3).

DUERR, A.; HUANG, Y.; BUCHBINDER, S.; COOMBS, R. W.; SANCHEZ, J.; RIO, C. del; CASAPIA, M.; SANTIAGO, S.; GILBERT, P.; COREY, L.. Extended Follow-up Confirms Early Vaccine-Enhanced Risk of HIV Acquisition and Demonstrates Waning Effect Over Time Among Participants in a Randomized Trial of Recombinant Adenovirus HIV Vaccine (Step Study). **Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 206, n. 2, p. 258-266, 4 maio 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jis342>.