

MALÁRIA. DOENÇA MATA SOBRETUDO CRIANÇAS COM MENOS DE 5 ANOS

ESTES MOSQUITOS VÃO

Foram infectados com um parasita animal, disfarçado de parasita humano. A ideia revolucionária

Três voluntários, cinco picadas de mosquito em cada um. Faça o seguinte exercício: consegue adivinhar quantos insectos são necessários para garantir a realização deste teste? Uma dica: não são poucos. Na verdade, a resposta está na ordem das centenas. Para o ensaio clínico, os mosquitos têm de ser infectados 21 dias antes com o parasita usado na vacina – que é a primeira desenvolvida em Portugal contra a malária, que já está a ser testada em pessoas. Para prevenir imprevistos supponhamos que se usam 30 mosquitos, ou seja, que há pelo menos dois para garantir cada picada. “Para isso, eu tenho de infectar se calhar 200 mosquitos. Primeiro, porque muitos morrem entretanto, no final só 70% estarão vivos, depois porque ainda é preciso saber quantos desses estarão mesmo infectados, nem todos serão úteis para o ensaio”, explica à **SÁBADO** o biólogo António Mendes. Agora imagine quantos mosquitos seriam precisos se cada voluntário recebesse 75 picadas.

Não precisa de imaginar, vai acontecer. Mas só daqui a três meses. Dois investigadores portugueses do Instituto de Medicina Molecular lideram um projecto inovador que visa o desenvolvimento de uma vacina contra a malária – doença que, apesar de estar erradicada do mundo ocidental, em 2015 matou 429 mil pessoas, sendo 75% crianças com menos de 5 anos. Os primeiros ensaios clínicos começaram a 6 de junho, uma terça-feira, em Nijmegen, na Holanda. Nesse dia, às 9h da manhã, três voluntárias, estudantes universitárias holandesas, foram trazidas de táxi de Roterdão. Quando chegaram ao Radboud University

▶ O biólogo António Mendes e o bioquímico Miguel Prudêncio (líder do projecto), a dupla de investigadores do Instituto de Medicina Molecular de Lisboa que está a desenvolver uma vacina contra a malária

80% de eficácia

é a protecção que se pretende que esta vacina confira às pessoas, durante um período de mais de um ano

NA TERÇA-FEIRA, 6, TRÊS ESTUDANTES UNIVERSITÁRIAS HOLANDESES RECEBERAM CINCO PICADAS DE MOSQUITO



FOTOS RAQUEL WISE

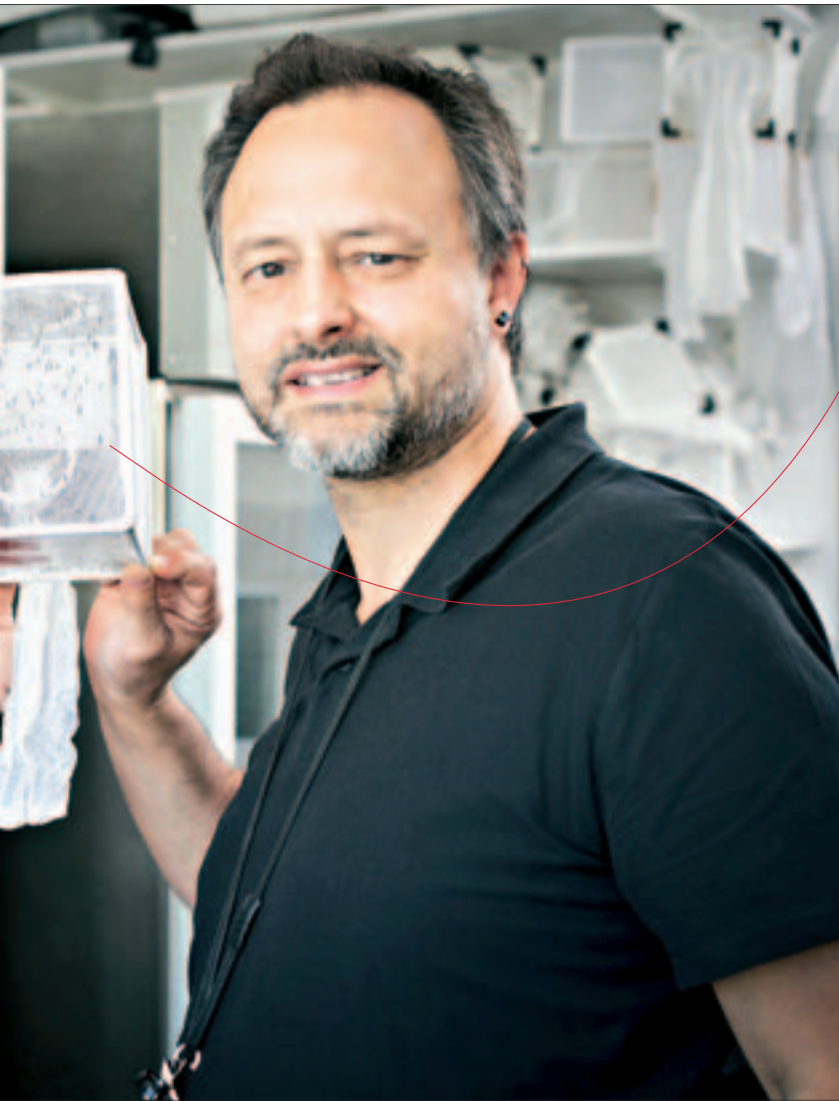
Medical Center, a dupla de investigadores portugueses, Miguel Prudêncio e António Mendes, recebeu-as em conjunto com a equipa clínica.

O laboratório tem diferentes áreas: há uma sala onde são produzidos os mosquitos, que se chama insectário; outra de infecção, onde os mosquitos são infectados com o parasita que se pretende testar; e aquela onde decorrem os testes, em que são precisas apenas mesas e cadeiras. As pi-

cadadas acontecem na última sala. Um dos técnicos responsáveis pelo insectário traz umas caixas pequenas, com uma rede de cada lado, onde os mosquitos circulam livremente. As voluntárias põem os braços paralelos à caixa para serem picados e têm de ficar ali 15 minutos. “Dois minutos, mais três, mais 10”, diz Miguel Prudêncio. “Nestes intervalos, a caixa é agitada para despertar os mosquitos e os incentivar a picar.”

SALVAR 429 MIL VIDAS

a da vacina é de dois portugueses. Os testes com pessoas já começaram. Por **Lucília Galha**



Mosquito

A administração da vacina através da picada do mosquito é a forma mais eficaz. O objectivo é perceber se a vacina funciona. "Portanto, a metodologia tem de ser a ideal", diz Miguel Prudêncio

po de três pessoas que leva cinco picadas [o que aconteceu a 6 de Junho]. Correndo tudo bem, avança-se para mais três que levam 25 picadas. Exactamente a mesma coisa, 25 mosquitos uma vez. E se tudo correr bem novamente, avança-se para um grupo de 12 pessoas que levam 75 picadas", explica o investigador Miguel Prudêncio.

Um parasita com 5.500 genes

Se correr como esperado, o terceiro grupo das 75 picadas continua no ensaio e vai ser sujeito a mais três doses da vacina – que neste caso é administrada através da picada do mosquito, porque é a forma mais eficaz possível. Ou seja, os voluntários levam 75 picadas quatro vezes, com um intervalo de um mês entre cada uma. Só então, e passado mais um mês, é que serão picados com o parasita da malária, em paralelo com outro grupo de pessoas que não foi vacinada, para perceber se a vacina realmente funciona.

"Pode haver três cenários: se só duas pessoas [das 12] ficarem protegidas, considera-se que a vacina falhou; se forem mais do que cinco é um bom resultado. Em caso de uma situação intermédia, entre duas e quatro pessoas, é administrada uma quinta dose da vacina e volta a haver exposição ao parasita três meses mais tarde, para perceber se faz diferença", indica o bioquímico Miguel Prudêncio.

Só daqui a um ano é que se vai saber se os resultados são promissores. Um *timing* que não é invulgar na ciência. O projecto dos investigadores portugueses, que é financiado pelo Malaria Vaccine Initiative – a entidade que coordena o desenvolvimento de vacinas contra a malária a nível mundial –, co-

Ao fim de 15 minutos, os mosquitos são anestesiados e dissecados para confirmar quantos têm sangue no estômago (o que quer dizer que se alimentaram) e também se estavam infectados. Nos 10 dias seguintes, as voluntárias são monitorizadas diariamente e fazem análises, e só ao fim de um mês é que se consegue perceber se a vacina é segura, ou seja, se o parasita aparece no sangue. Se acontecer, não é bom sinal.

A fase do ambicioso projecto que se iniciou recentemente, os testes com pessoas – ao todo 30 estudantes universitários holandeses entre os 18 e os 35 anos –, vai ser longa. Terá duas partes. A primeira destina-se a perceber se a vacina funciona e se não causa efeitos adversos e se é segura. Só depois é que se vai saber se é eficaz contra o parasita que provoca a malária nas pessoas.

"Na primeira fase, temos um gru-

O PROJECTO DOS PORTUGUESES COMEÇOU HÁ SETE ANOS, COM O FINANCIAMENTO DA FUNDAÇÃO GATES

meçou há sete anos, em 2010. Na altura não passava de uma ideia fora da caixa, até “um pouco esta-pafúrdia”, admite Miguel Prudêncio.

Os investigadores lembraram-se de usar um parasita da malária que afecta os roedores, mas que não causa a doença nas pessoas. “É um parasita que está geneticamente alterado, ou seja, é como se mascarássemos o parasita dos roedores de parasita humano para que o nosso sistema imunitário o reconheça e desenvolva uma resposta contra ele”, explica o cientista.

É particularmente difícil desenvolver uma vacina contra a malária. Razão: o parasita que causa a doença é muito complexo, mais do que as bactérias ou os vírus, e passa por dois hospedeiros, o mosquito e os seres humanos. “Por exemplo, o VIH tem nove genes e não há uma vacina contra a sida; o parasita da malária tem à volta de 5.500”, diz à **SÁBADO** António Mendes, o biólogo que tem estado sobretudo ligado à parte experimental do projecto.

A equipa candidatou-se a um programa da Fundação Bill e Melinda Gates, destinado a apoiar ideias inovadoras. O Grand Challenges Explorations é muito competitivo e só 4% das candidaturas conseguem financiamento (100 mil dólares). O projecto dos portugueses conseguiu; neste momento, o investimento ultrapassa os 3 milhões de euros.

Uma ideia fora da caixa

Ao longo dos últimos sete anos, a vacina foi testada em ratos, coelhos e até macacos. O projecto tem funcionado em colaboração com laboratórios internacionais, nomeadamente na Holanda, no Reino Unido, em Espanha e também nos Estados Unidos. O primeiro problema a resolver foi saber se a base utilizada para a vacina (o tal parasita dos roedores) seria segura. “Estou a injectar um parasita numa pessoa para a imunizar, mas não posso causar-lhe doença. Tenho de garantir que o parasita é infeccioso o suficiente para ir para o fígado e espoletar o sistema imunitário, mas que depois não causa dano”, diz António Mendes.

Nas pessoas, o parasita da malária



António Mendes tem desenvolvido a parte do trabalho experimental do projecto. Vai acompanhar todos os testes na Holanda

Tempo

A vacina que a GlaxoSmithKline criou contra a doença, e que está agora em fase de pré-licenciamento, está a ser desenvolvida há 30 anos

FIZERAM-SE TESTES EM RATOS HUMANIZADOS, ALTERADOS GENETICAMENTE PARA SEREM PARECIDOS COM OS HUMANOS

passa por duas fases consecutivas: primeiro, vai para o fígado, onde não há sintomas, e só depois para o sangue e provoca a doença.

Os investigadores pediram a colaboração da GlaxoSmithKline, de Espanha, e fizeram testes em ratos humanizados (roedores alterados geneticamente para serem parecido com os humanos). Usaram dois tipos: ratos com células de fígado humano e ratos com glóbulos vermelhos humanos. “Conseguimos demonstrar que o parasita que usamos não se replica no sangue, ou seja, é seguro”, explica Miguel Prudêncio. E também que este parasita era reconhecido pelo sistema imunitário.

Doença negligenciada Último caso de malária em Portugal é de final dos anos 50

No início do século XX, havia um grande interesse em eliminar a malária. “Criou-se uma droga eficiente, a cloroquina, e com o DDT (pesticida) acabou a doença no mundo ocidental”, diz António Mendes. O **último caso** em Portugal é de 1959. Depois houve um desinteresse. Nos anos 90, o investimento era só 10 a 20% daquele em VIH. “E a quantidade de pessoas que morriam era similar, até superior em crianças.”

Segundo problema: perceber se o parasita também seria eficaz na imunização, o pressuposto de qualquer vacina. “Se desenvolve uma resposta imunitária no organismo que identifique e combata o parasita que nos provoca a malária”, diz o investigador. Para isso, foi usada novamente uma ideia pouco convencional. Os investigadores não podiam fazer os testes em ratos, porque o parasita usado para a vacina infecta os roedores. Então, tiveram de pensar noutro animal, o coelho.

“Lembrei-me de um artigo muito antigo, de 1940 e qualquer coisa, do Instituto Pasteur da Argélia, e pensei que pudesse funcionar. Não era óbvio porque toda a gente usa ratinhos nestas coisas”, admite o biólogo António Mendes. Os ensaios foram realizados em Portugal.

Antes de avançar para os testes com pessoas ainda se experimentou a vacina em macacos, na Holanda (em Portugal não se utiliza este animal em ensaios clínicos). “Os macacos não tiveram a doença, portanto, garantimos ao máximo tudo o que podíamos antes de avançarmos para os humanos”, explica o investigador.

Pressupondo que tudo continua a correr bem, nos ensaios clínicos que se iniciaram agora, há ainda várias etapas a percorrer até a vacina chegar ao mercado. “Num mundo perfeito, sabendo que isso não existe, nunca em menos de 10 ou 15 anos”, diz Miguel Prudêncio. ■