

MALÁRIA: UMA REVISÃO SOBRE AS DESCOBERTAS HISTÓRICAS ATÉ A ORIGEM DA RTS,S/AS01

Sergio Cesar Cordeiro Neto
scc.neto@gmail.com

Sergio Augusto Mayer
Beatriz Essenfelder Borges
Lúcia de Fátima Amorim

Introdução: A malária é uma doença endêmica no Brasil, portanto, qualquer novidade na esfera científica é de interesse nacional. Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2020 foram estimados 241 milhões de casos de malária em 85 países, um aumento comparado a 2019. Ademais, em 2020, a doença matou cerca de 627 mil pessoas mundialmente. No Brasil, segundo o último boletim epidemiológico (05/2022), publicado pelo Ministério da Saúde, em 2021, foram registrados um total de 139.211 casos. Desses, 99% são transmitidos dentro do país, sendo: 17% por *P. falciparum* e malária mista; e 83% por *P. vivax* e outras espécies. Os números de *P. falciparum* e malária mista representam uma preocupação, pois são os casos mais agressivos da doença e aumentaram 38,6% nos dois últimos anos. Destarte, o ciclo do parasito começa com a picada da fêmea *Anopheles*, inoculando os esporozoítos das glândulas salivares na corrente sanguínea. Assim, esporozoítos penetram nos hepatócitos, onde amadurecem à esquizontes e lisam a célula liberando merozoítos. Esses infectam os eritrócitos, se multiplicam e formam trofozoítos. Posteriormente, alguns trofozoítos se transformam em gametócitos (ingeridos pelo mosquito) e outros continuam o ciclo eritrocítico, formando novos merozoítos. No estômago do vetor, os gametócitos formam zigotos, depois occinetos e por fim oocistos, que se rompem em esporozoítos, migrando para as glândulas salivares. Esse trabalho objetiva ressaltar a importância de descobertas científicas para erradicar a malária, que culminaram na criação da nova vacina.

Percorso teórico: baseado em boletins epidemiológicos e revisão de artigos entre 2016 e 2022 encontrados na base de dados do PubMed e Scielo, selecionando 11 artigos de acordo com a atualidade do tema em questão. Os critérios de exclusão foram duplicidade e os que não estavam de acordo com o escopo da revisão. O ponto de partida foi, através dos dados, demonstrar a importância do assunto no combate à malária. Depois, relembrou-se dos avanços obtidos até o momento que contribuíram para a formulação da nova vacina: cientistas tentaram compreender a função das proteínas no parasita, que mostraram ser distintas nas diferentes etapas de vida dentro da hemácia e no mosquito. Em 2012, pesquisadores publicaram no *Journal of Pineal Research* a descoberta de uma série de genes no *Plasmodium falciparum*, cuja expressão era influenciada pelo hormônio melatonina, produzido pelo organismo do hospedeiro. Esse hormônio interfere na proteína quinase 7 que, através da transdução de sinal, auxilia no controle do ciclo do parasita. Os principais genes descobertos e influenciados foram o SEA-1, que expressa uma proteína no estágio de esquizonte em hemácias e sua inibição diminui a replicação do parasita por inibir a ruptura dos esquizontes; e a CAF1, que regula diversos outros genes durante o estágio de desenvolvimento intra-eritrocítico, assim modifica proteínas que interferem na saída e invasão de novas células hospedeiras. Essas descobertas oportunizaram outros estudos, como o publicado na *Genes&Cancer*, em que foi usado o AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), um segundo mensageiro importante na via de sinalização da melatonina. Esse, influencia na expressão de genes como a NEK3, RPA1, SEA1, NDK

e do fator de transcrição myb2, os quais participam da replicação do DNA e interferem no ciclo do parasito, principalmente nas fases de trofozoíto e esquizonte. Outro exemplo envolve o oocineto no intestino médio do inseto sofre replicações formando esporozoítos, que migram para as glândulas salivares onde serão liberados durante o hematofagismo. Nesse trajeto, a cápsula que envolve os oocistos precisa ser rompida. Então, a descoberta de um estudo publicado na *Nature Communications*, mostrou que, em oocistos sem as proteínas, denominadas ORP1 e ORP2, a ruptura não ocorreu. Logo, são proteínas essenciais para a transmissão da malária por mosquitos. Esses estudos demonstram que essas proteínas são importantes para o bloqueio do ciclo do protozoário no eritrócito. Ademais, foram fundamentais para o entendimento da comunidade científica na criação de uma vacina. A OMS anunciou (06.10.2021) a aprovação da vacina RTS,S/AS01 (mosquirix), primeiro imunizante contra a malária, para crianças em situações de risco na África. Assim, descobriu-se, uma nova proteína, que recobre o parasita e é fundamental para a ativação do sistema imunológico, a circunsporozoíta principal (CS). Assim, usaram-se esporozoítos atenuados por irradiação e fizeram a produção da proteína CS como proteína recombinante (rCS) juntamente com outra proteína viral da hepatite B na vacina, que estimula a produção de anticorpos anti-CS. Essa recombinação permite que a mosquirix atue induzindo uma resposta de proteção imunológica contra o esporozoíto, primeiro estágio do parasita presente no sangue, assim inibindo-o antes que tenha a possibilidade de chegar aos hepatócitos e impedindo que inicie sua reprodução. Como a vacina atua somente no início da infecção, ela não diminuirá a taxa de transmissão do parasita, pois os anticorpos criados pela imunização não combatem os gametócitos - responsáveis por infectar o mosquito no consumo do sangue. Assim, a RTS,S diminui em 35% a chance de crianças vacinadas desenvolverem casos graves da doença, apesar de seu período de imunização não ser longo. Não há informações suficientes sobre a eficácia dessa em adultos. A vacina é preconizada para o *P. falciparum*, como a prevalência de malária no país é pela *P. vivax*, ela ainda não demandou urgência de chegar ao Brasil. **Conclusão:** Destarte, a vacina se mostra importante para os avanços na diminuição dos impactos da doença e sua erradicação. Embora a eficácia da RTS,S possa parecer baixa, a diminuição da mortalidade infantil é relevante e, a descoberta desse imunizante, é modelo para a criação de novas vacinas, inclusive para o cenário brasileiro com a *P. vivax*.

PALAVRAS-CHAVE: Malária; Vacinas Antimaláricas; Malária *Falciparum*

REFERÊNCIAS

Boletim epidemiológico: Malária, 2021 - **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2021/boletim_epidemiologico_especial_malaria_2021.pdf. Acesso em: 12 mar 2022.

Contribuição brasileira para a vacina da malária - **Unicamp**. Disponível em: <https://www.unicamp.br/unicamp/ju/artigos/luiz-carlos-dias/contribuicao-brasileira-para-vacina-da-malaria>. Acesso em: 24 ago 2022.

CURRÀ, C. GESSMAN, R. PACE, T. PICCI, L. PERUZZI, G. MAMTSI. V. V. SPANOS, L. GARCIA, C. R. S. SCAPACCELO, R. PONZI, M. KIAMOS, I. S. Release of Plasmodium sporozoites requires proteins with histone fold dimerization domains. **Nature Communications**, 2016

LANGHORNE, J. NDUNGU, F. M. SPONAAS, A. M. MARSH, K. Immunity to malaria: more questions than answers. **National Immunol**, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18563083/>. Acesso em: 03 set 2022

LIMA, W. R. ALMEIDA, G. T. ROZANSKI, A. PARREIRA, K. S. MORAES, M. S. MARTINS, D. C. HASHIMOTO, R. F. GALANTE, P. A. F. GARCIA, C. R. S. Signaling transcript profile of the asexual intraerythrocytic development cycle of Plasmodium falciparum induced by melatonin and cAMP. **Genes & Cancer**, vol 7, 2016

Malaria - **World Health Organization**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Acesso em: 24 ago 2022.

RILEY, E. M. STEWART, V. A. Immune mechanisms in malaria: new insights in vaccine development. **Nat. Med**, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nm.3083>. Acesso em: 03 set 2022.

TRAN, T. M. LI, S. DOUMBO, S. DOUMTABE, D. HUANG, C. Y. DIA, S. BATHILY, A. SANGALA, J. KONE, Y. TRAORE, A. NIANGALY, M. DARA, C. KAYENTAO, K. ONGOIBA, A. DOUMBO, O. K. TRAORE, B. CROMPTON, P. D. An intensive longitudinal cohort study of Malian children and adults reveals no evidence of acquired immunity to Plasmodium falciparum infection. **Clinical Infections Dis**, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3669526/> Acesso em: 03 set 2022.

Vacina contra malária recomendada pela OMS para crianças da África é a primeira que protege humanos de um parasita - **Biblioteca Virtual em Saúde: Ministério da**

Saúde. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/vacina-contr-a-malaria-recomendada-pela-oms-para-criancas-da-africa-e-a-primeira-que-protege-humanos-de-um-parasita/>. Acesso em: 24 ago 2022.

WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk - **World Health Organization.** Disponível em: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk>. Acesso em: 24 ago 2022

ZAVALA, F. RTS,S: the first malaria vaccine. **The Journal of Clinical Investigation**, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981788/>. Acesso em: 24 ago 2022