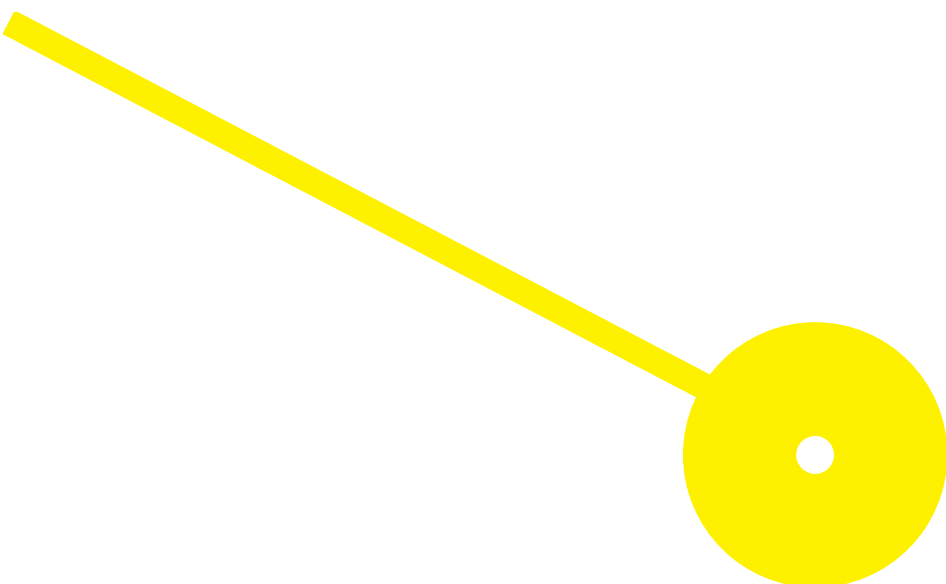




Uma revisão sistemática sobre o Panorama histórico e direções futuras da vacina contra o HIV

Thiago de Lima

10/2022





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

**Uma revisão sistemática sobre o Panorama histórico e
direções futuras da vacina contra o HIV**

Autor

Thiago de Lima

Orientadores

Professora Coordenadora Especialista Maria Manuela Amorim Silva e Sousa, Centro de
Investigação em Saúde e Ambiente (CISA), Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do
Porto

Professor Doutor Jorge Manuel Condeço Ribeiro, Instituto Português do Sangue e da
Transplantação, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Dissertação apresentado para cumprimento dos requisitos
necessários à obtenção do grau de **Mestre em Análises Clínicas e
Saúde Pública** – Ramo em **Imunohemoterapia e Transplantação**
pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

A conclusão deste ciclo só foi possível por conta do foco, dedicação e do propósito em atingir um objetivo pessoal, que era ter o grau de mestre. Contudo, é inevitável que muitas pessoas passaram durante esta minha trajetória e tiveram muita influência para que este sonho fosse possível de realizar. Por isso, quero agradecer a todos que de alguma forma me apoiaram para a execução dessa dissertação.

À minha orientadora institucional Professora Coordenadora Especialista Maria Manuela Amorim Silva e Sousa, por todo o apoio e sugestões concedidas. Desde o início do mestrado me cativou e auxiliou no que era preciso.

Ao Professor Doutor Jorge Manuel Condeço, por todo conhecimento que adquiri em sua aula e pela disposição em me auxiliar nas dúvidas que tinha durante a dissertação.

Aos meus amigos do Brasil, meu país de origem. Ao longo da minha vida tiveram uma influência muito importante, e hoje só estou onde estou, por conta das inúmeras conversas e sonhos que tivemos no passado.

Aos meus amigos de Portugal, que deram todo o suporte e ajuda necessária durante a minha estadia no país.

A minha mãe, Daisy Christiane Santos Angnes, pela forma que me criou e educou, por sempre apoiar em todas as decisões que tomo na vida, mesmo a precisar ficar a inúmeros quilômetros de distância.

Resumo

A infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na atualidade ainda é um problema de saúde que atinge muitos continentes, pelo que a resposta global é importante para a conter, nomeadamente pela continua investigação atuar-se na prevenção, incluindo com a produção de uma vacina que seja eficaz.

O objetivo do estudo é rever estudos de abordagens passadas e presentes para o desenvolvimento de vacinas, e discutir propostas de novas direções e estratégias na elaboração duma vacina preventiva eficaz contra o HIV.

A seleção dos estudos seguiu as orientações PRISMA. Utilizaram-se as bases de dados PubMed, Google Scholar, Clinical trials, MedRxiv e BioRxiv. Dos 1061 registos encontrados, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão, selecionamos 59 estudos, e foram incluídos mais 23 estudos pesquisa livre.

Diversas vacinas candidatas foram estudadas, mas não conseguiram ser licenciadas em humanos, por apresentarem nenhuma ou baixa eficácia contra o vírus. Contudo identificaram aspetos importantes para melhorar a elaboração da vacina, e atualmente estão a decorrer ensaios clínicos para estudar a eficácia, como IAVI W001 e ACTHIVE-001 os quais mostra-se promissores para o vírus HIV.

Existe expectativa de alguma das muitas vacinas que estão atualmente em ensaios de eficácia venha a ser para humanos.

Palavras-chave: Ensaios Clínicos; HIV; Sistema Imunológico; Tecnologia; Vacina.

Abstract

Human Immunodeficiency Infection (HIV) is still a health issue that affects many continents, and a global response is important to contain, namely the investigation continuous in the prevention, including the production of a vaccine that is effective.

The study aimed to review past and present approaches to vaccine development and discuss new directions and strategies for the development of an effective preventive HIV vaccine.

The selection of studies was guide by PRISMA. The following databases were used: PubMed, Google Scholar, Clinical trials, MedRxiv and BioRxiv, yielding 1061 records from which 59 studies were chosen. A free search was also conducted, and 23 additional studies were included.

Several candidate vaccines have been studied, but none have been approved to be licensed for humans, as they have low to no efficacy against the virus. Such studies were critical in understanding what needed to be improved in the vaccine development, and clinical trials are currently ongoing to confirm its efficacy, such as IAVI W001 and ACTHIVE-001, where promising results are expected.

There is an expectation that one of the many vaccines that are currently ongoing in efficacy trials will be for humans.

Keywords: Clinical Trials; HIV; Immune System; Technology; Vaccine.

Índice

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	4
3. Métodos.....	4
3.1. Critérios de Elegibilidade.....	4
3.2. Métodos e Fontes de Pesquisa.....	5
3.2.1. Pubmed.....	5
3.2.2. Ensaio clínico.....	5
3.2.3. Outros bases de dados.....	6
3.3. Seleção dos estudos.....	6
3.4. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	6
4. Resultados e Discussão.....	8
4.1. Contextualização histórica.....	8
4.2. Ensaio clínico concluído HIV.....	10
4.3. Ensaio clínico contra o HIV em curso.....	15
4.3.1. HVTN705/HPX2008 (estudo Imbokodo), HVTN 706/HPX3002 e PrepVacc.....	16
4.3.2. EHVA P01/ANRS VRI08.....	19
4.3.3. WHV138.....	20
4.3.4. HVTN115.....	20
4.3.5. IAVI W001.....	21
4.3.6. ACTHIVE-001.....	22
4.3.7. DAIDS-ES 38763.....	23
4.3.8. HVTN 301.....	23
4.3.9. IAVI G002.....	24
4.3.10. HVTN 302.....	24
4.3.11. HIV-CORE 006 (HIVconsvX).....	25
4.3.12. DC-HIV04.....	26
4.4. Contextualização dos ensaios em curso.....	26
5. Conclusão.....	32
Referências Bibliográficas.....	33

Lista de Abreviaturas

Ad5 – Vetor adenovírus tipo 5 (Ad5)

AHRQ – *Agency for Healthcare Research and Quality*

AIDS – *Acquired immunodeficiency syndrome*

BNAbs – *Broadly Neutralizing Antibodies*

CMV – Citomegalovírus

COVID-19 – Coronavírus

CTL – Linfócitos T citotóxicos

DCs – Células dendríticas

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FDA – *Food and Drug Administration*

HIV – *Human Immunodeficiency Virus*

HTVN – *HIV Vaccine Trial Rede*

IV – Intravenosa

MPLA – lipossomas de monofosforil lipídio A

MVA – Vaccinia Ankara modificada

NIH – Instituto Nacional de Saúde

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RNA – Ácido ribonucleico

SARS-CoV-2 – Síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2

SIDA – Síndrome de ImunoDeficiência Adquirida

SIV – Vírus da Imunodeficiência Símia

TAC – Terapia Antirretroviral Combinada

WHV138 – *Worcester HIV Vaccine*

1. Introdução

No ano de 1981, foi diagnosticado o primeiro caso da Síndrome de ImunoDeficiência Adquirida (SIDA). No mesmo período, foi descoberto que o primeiro retrovírus capaz de infectar humanos, que estava presente nas células T foi associado há um aumento exacerbado na replicação das células. Com a minuciosa anamnese realizada nos doentes e a presença deste retrovírus foi possível correlacionar o retrovírus à SIDA (1). Esta hipótese foi confirmada em 1983, no Instituto Pasteur, em Paris, pela equipe do médico virologista francês Luc Montagnier. Ao isolar células T no nódulo linfático de um doente com sintomas de linfadenopatia e SIDA, detectou-se por técnicas de biologia molecular a presença da enzima transcriptase reversa no meio de cultura das células, observaram que a morfologia era de um retrovírus, o qual foi caracterizado como Vírus da Imunodeficiência humana (HIV, Human Immunodeficiency Virus) (1).

O HIV faz parte do gênero lentivírus que pertence à família retrovírus, onde incorpora o seu material genético do ácido desoxirribonucleico (DNA) do hospedeiro por diversos mecanismos complexos (2). O HIV pode ser classificado em dois tipos, o HIV tipo 1 (HIV-1) e o HIV tipo 2 (HIV-2), onde ambos apresentam manifestações clínicas similares. O HIV-1 é mais frequente na população, enquanto o HIV-2, com menor impacto na pandemia, é mais prevalente no Leste da África (3). A infecção do HIV-1 é classificada em grupos (M, N, O, P) e subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K). Um indivíduo pode ser infectado com dois ou mais subtipos, todavia este registo é visto mais em países africanos. Devido a uma grande variedade viral, é possível haver recombinação entre eles, o que ainda dificulta desenvolver vacinas mais eficazes (4).

Em 2020, 37,6 milhões de pessoas viviam com infecções por HIV, e 1,5 milhão de pessoas adquiriram infecções por HIV durante o ano. Desde o início da epidemia de HIV, 34,7 milhões de pessoas morreram devido a uma doença relacionada, sendo 690000 pessoas só no ano 2020 (5). Estima-se que 85% de todos os casos de HIV são transmitidos sexualmente, e os outros 15% dos casos são transmitidos de agulhas de injeção compartilhadas, transfusões de sangue infectadas ou de mãe para filho (6).

O tratamento das infecções por HIV-1 mudou drasticamente à medida que os fármacos antirretrovirais evoluíram. Isso começou com a Azidotimidina, em 1987, um inibidor da transcriptase reversa viral capaz de diminuir a quantidade de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*) do HIV-1 na corrente sanguínea. Este plano de tratamento foi alterado de um regime de medicamento único para um regime de dois medicamentos mais eficaz. No ano de 1996, foi testado um regime de três drogas, incluindo os inibidores de protease recentemente desenvolvidos, designado de Terapia

Antirretroviral Combinada (TAC) e que se verificou ser muito eficaz (7). No ano de 2012, iniciou-se o uso da TAC como método de prevenção infecciosa pelo vírus HIV-1. Isto foi classificado como profilaxia pré-exposição, no qual o uso de uma única prescrição diária, demonstrou uma eficácia de 99% na prevenção da infecção pelo HIV-1 através da relação sexual. Atualmente, os indivíduos de alto risco de infecção pelo HIV devem receber este tratamento (4).

Embora o desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais eficazes para doentes com infecções por HIV-1 e a sua aplicação como profilaxia para ajudar a prevenir a infecção em pessoas em risco seja um marco importante na história científica, isso não substitui a necessidade de uma vacina eficaz. Dado que os países subdesenvolvidos contemplam aproximadamente 90% das pessoas com infecções pelo HIV-1 e os medicamentos antirretrovirais são inacessíveis para grande parte da população, fica claro que uma vacina é necessária para controlar esta doença (8).

Em 2020, o mundo deparou-se com uma infecção viral pelo SARS-CoV-2 que levou muita da sua população ao óbito quer pela doença causada por este vírus (COVID-19) quer por comorbilidades associadas. Em pouco tempo, este vírus disseminou-se por todos os continentes, sendo declarado pela OMS como pandemia. Até o presente momento, a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 (Coronavírus - COVID-19) ocorre e seria negligente não mencionar o seu impacto na ciência, mediante a produção acelerada de vacinas e procura sistemática de evolução para melhorar a sua eficácia. Ao refletir sobre a evolução da investigação de vacinas contra o HIV, é de suma importância reconhecer a resposta global à epidemia de COVID-19 e citar a variedade de plataformas de vacinas usadas para vacinas candidatas anti-SARS-CoV-2, que têm sua origem na investigação e desenvolvimento de vacinas do HIV. Neste contexto, atualmente espera-se que diversas vacinas sejam produzidas de forma mais rápida e eficaz contra diversos vírus, a incluir o campo da vacina contra o HIV (9).

A biologia do HIV demonstra algumas complexidades, tais como: longo período livre de sintomas da infecção, diversidade da sequência genómica, incorporação do genoma viral nas células hospedeiras, bem como ainda nenhuma pessoa demonstrou ser curada do vírus de forma espontânea. Com isso, é amplamente aceite que uma vacina deve desencadear respostas que são qualitativamente diferentes das respostas imunes à infecção natural (9).

Ao longo dos anos, ensaios clínicos foram conduzidos para combater o vírus, mas nenhuma conseguiu desencadear uma resposta eficaz a longo prazo, para ser aprovado em humanos. Ainda assim, muitos foram relevantes para que os investigadores conseguissem perceber quais as abordagens necessárias precisariam desenvolver para ter uma vacina contra o vírus HIV. Por exemplo, em 2007, o ensaio HVTN 502 (conhecido também por STEP ou Merk V520-023) que

necessário ser interrompido, os seus trabalhos permitiram que outros ensaios fossem melhorados, e outras vacinas candidatas foram priorizadas.

No campo de investigação do HIV o ensaio clínico RV144 ficou comumente conhecido. Decorreu na Tailândia, em 2009, apresentou níveis modestos de eficácia, inferior a 50% que é impulsionada pelo vírus HIV clados AE e B nesta região. Ainda para ser estudado na África Austral, um regime específico do clado C foi desenvolvido (10). A partir deste ensaio clínico, houve mais otimismo por parte dos cientistas e novos ensaios começaram a ser iniciados.

Diversos estudos estão a usar diferentes abordagens e com conceitos mais avançados do que no passado, já que o conhecimento tem vindo a ser mais amplo e com evidencia científica, o que permitiu um maior entendimento da morfologia do vírus e seu mecanismo de fuga do sistema imunológico. Por exemplo, dois estudos em fase II/III estão a ser avaliados: HVTN705/HPX2008 (Imbokodo) em mulheres na África Austral e HVTN706/HPX3002 (Mosaico) em homens e pessoas trans nas Américas e na Europa (11, 12, 13, 14, 15). O estudo demonstrou que a proteção com primatas não humanos estabeleceu respostas qualitativamente diferentes do que foi observado no ensaio RV144. Estes ensaios estão a avaliar imunógenos projetados in silico para apresentar sequências de HIV mais globalmente conservadas para desencadear células T CD8 + quantitativamente superiores nas respostas (11, 16, 17).

Uma outra abordagem, que foi descoberta pelos estudos sobre o HIV, é a produção de anticorpos amplamente neutralizantes desenvolvida pelo sistema imune para combater o vírus HIV. Investigadores verificaram que o organismo humano tinha a capacidade de gerar anticorpos neutralizantes quando o doente infetado estava em um estágio mais avançado, e a partir deste conhecimento novas vacinas começaram a ser elaboradas (11, 18, 19, 20, 21, 21, 22).

A epidemia de HIV em 2022 ainda continua a ser um enorme desafio de saúde global e exerce enorme pressão sobre os recursos de saúde no mundo. A razão global de incidência/prevalência de HIV de 0,05 indica que o número de indivíduos infetados pelo HIV continuará a expandir, a menos que abordagens preventivas mais eficazes sejam desenvolvidas e aplicadas para retardar a transmissão (24).

Assim, produzir uma vacina preventiva contra a doença do HIV que apresente segurança, eficácia, baixo custo e de fácil manutenção e acesso a nível global tem consenso científico de que é a abordagem mais eficaz para controlar e, assim, reduzir a infeção por HIV (12). No entanto, apesar de mais de trinta anos da investigação sobre o HIV e numerosos ensaios para avaliar as vacinas, atualmente ainda não há vacina contra o HIV licenciada no mercado. Coloca-se então a seguinte

questão e problema de investigação: quais são as abordagens existentes até à data para o desenvolvimento de vacinas e ensaios clínicos referentes ao HIV, e quais destas se mostram ser eficazes.

2. Objetivos

O objetivo do estudo é rever estudos de abordagens passadas e presentes para o desenvolvimento de vacinas, e discutir propostas de novas direções e estratégias na elaboração duma vacina preventiva eficaz contra o *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Para tal, pretende-se evidenciar as vacinas que estão em ensaios clínicos para combater o vírus HIV, bem como das tecnologias utilizadas.

3. Métodos

Foi conduzida uma revisão sistemática seguindo os métodos indicados por *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para relatórios de revisões sistemáticas. O conteúdo se alinha e complementa com o *Cochrane Collaboration* e os guias da *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) para revisões sistemáticas (25).

A declaração PRISMA, publicada em 2009, foi projetada para ajudar os revisores sistemáticos a relatar de forma transparente a razão e pertinência da revisão realizada, o método de pesquisa que os autores realizaram e o que encontraram. A metodologia PRISMA orienta os autores a conduzirem esta revisão de forma que garantam escrita científica sobre o tema desenvolvido em revisões sistemáticas e meta-análises (26).

Por sua vez, a *Cochrane Collaboration* é conduzida por uma metodologia pré-definida e explícita, onde é descrito num protocolo com o intuito de minimizar viés no processo, identificar estudos de relevância, correlacionar tais estudos e considerar como critérios de inclusão (27).

3.1. Critérios de Elegibilidade

Os artigos elegíveis foram publicados em artigos de periódicos revisados por pares de 1985 a 2022 no idioma português e inglês, e incluíram uma análise que previu o impacto económico de uma vacina contra o HIV. A elegibilidade foi limitada às atuais vacinas que estão com estudos ativos em

ensaios clínicos, em diversos países, que apresentam tecnologias diferentes, além das vacinas que tiveram um impacto de artigos relevantes para contextualizar o vírus HIV.

3.2. Métodos e Fontes de Pesquisa

A revisão sistemática foi realizada de acordo com itens de relatórios preferidos para revisão sistemáticas e meta-análises (PRISMA) e suas diretrizes, com foco nas bases de dados PubMed, Google Scholar, Clinical Trials, MedRxiv e BioRxiv para pesquisa de artigos e ensaios relevantes. Para tais análises, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Ensaios Clínicos, HIV, Sistema imunológico, Tecnologia e Vacina, Clinical Trials, HIV, Immune System, Technology, Vaccine.

3.2.1. Pubmed

Numa análise preliminar, realizou-se uma pesquisa de artigos científicos publicados no PubMed, cuja palavras-chave utilizadas foram já referidas no ponto 3.2. Com o uso da base de dados MeSH, foi realizado uma restrição para selecionar apenas MeSH como tópico principal e efetuou a seguinte pesquisa:

("Vaccines"[Mesh]) AND ("Technology"[Majr]) AND ("Clinical Trials as Topic"[Majr] OR "Clinical Trial"[Publication Type]) AND ("Immune System"[Mesh]) AND ("HIV"[Majr])

Uma vez que nesta busca, foi obtido zero resultados, tirou-se a restrição e fez-se uma pesquisa simples com as cinco palavras-chave:

("Vaccines"[Mesh]) AND ("HIV"[Mesh]) AND ("Technology"[Mesh]) AND ("Clinical Trials as Topic"[Mesh]) AND ("Immune System"[Mesh])

Com isto, foram obtidos 3 resultados que foram incluídos para posterior triagem no critério de inclusão e exclusão.

Numa segunda recolha de informação na base de dados, efetuou-se uma pesquisa de artigos publicados entre 1990 até 2022, com o uso das seguintes palavras-chave:

("Vaccines"[Mesh]) AND ("HIV"[Mesh]) AND ("Technology"[Mesh])

56 artigos foram encontrados e selecionados para posterior análise.

3.2.2. Ensaios clínicos

Os ensaios clínicos, ou do inglês *Clinical Trials*, permitem obter dados robustos sobre informações importantes, tais como reações adversas, efeitos adversos de outros tratamentos, além de averiguar a eficácia, através de um conjunto de procedimentos de investigação, que visa avaliar uma intervenção médica, cirúrgica ou mesmo comportamental. São imperativos estes ensaios para comprovar se o novo tratamento tem uma maior eficácia e/ou contempla um menor efeito colateral dos tratamentos já realizados (28). Para que uma vacina seja aprovada, precisa passar pelas diferentes fases de ensaios que comprovem a sua eficácia. A elegibilidade foi limitada nas atuais vacinas que estão em estudos a decorrer de carácter experimentais ou intervencionais, em ensaios clínicos; destes 109 estudos foram encontrados.

3.2.3. Outras bases de dados

Uma análise acerca do tema HIV e vacinas foi efetuada na base de dados MedRxiv, onde 61 artigos foram encontrados. Realizou-se também uma busca na base de dados BioRxiv, sendo que desta, foram encontrados 832 artigos. Por fim, fez uma busca livre através do Google *Scholar*, de onde se selecionaram 24 artigos. Estes artigos foram selecionados para posterior análise e aplicação de critérios de inclusão e exclusão.

3.3. Seleção dos estudos

Os artigos identificados por meio de buscas em banco de dados foram incluídos no gerenciador de referências Mendeley e removidos os repetidos. Foram pesquisados e analisados os títulos e resumos de todos os registos identificados, a excluir aqueles que não atenderam aos critérios definidos, a seguir descritos, tendo sido avaliado o texto completo de todos os artigos restantes para elegibilidade.

3.4. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram extraídas características do modelo, métodos, valores de parâmetros e resultados de manuscritos identificados, preenchendo uma tabela padronizada.

Os seguintes elementos foram considerados como critério de inclusão: Artigos publicados em inglês ou português; o tipo de estudo ser de carácter experimental; publicação do estudo entre 1985 até 2022; estudos relacionados a produção de vacinas contra o vírus HIV; estudos que apresentem resultados de ensaios clínicos.

Para uma análise mais concisa, foram definidos e aplicados os seguintes elementos como critério de exclusão: estudo não mencionar o vírus HIV; o estudo não correlacionar com vacina; relacionar a vacina a outro vírus e/ou bactéria; artigos que não estejam disponíveis de forma acesso livre e gratuito; artigos que incluíram outros tipos de tratamentos para o HIV.

Assim, dos 1061 artigos seleccionados, 59 artigos estavam de acordo com os critérios definidos para esta revisão sistemática, critérios de inclusão e de exclusão (Figura 1).

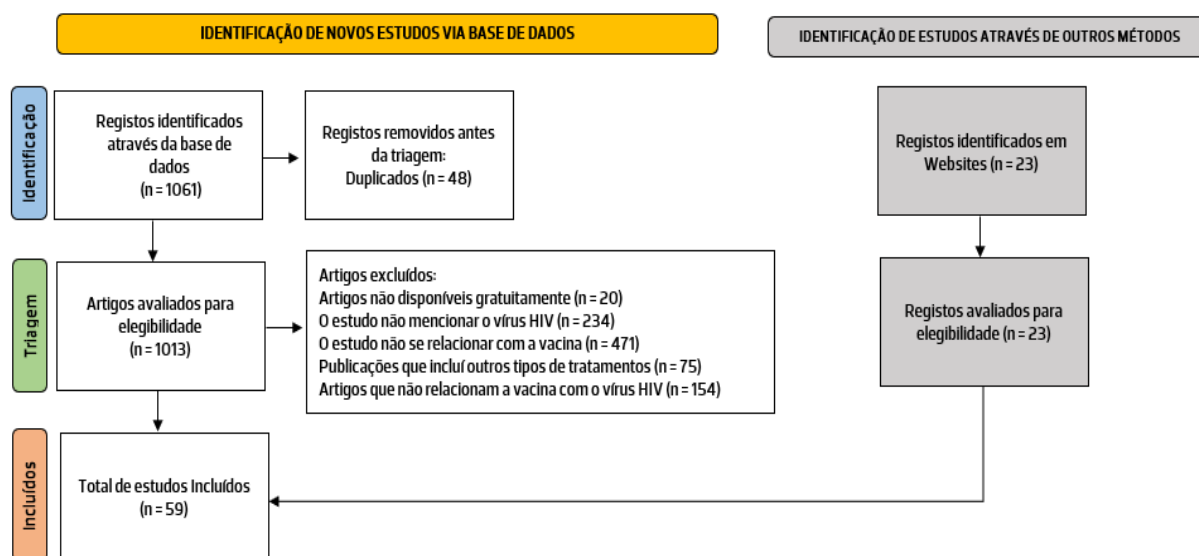


Figura 1. Estudos incluídos após critérios de inclusão e exclusão

4. Resultados e Discussão

Os resultados e discussão deste trabalho, vão ser divididos, a começar pela contextualização histórica, evidenciando-se a estrutura vírica do HIV, uma vez que as vacinas candidatas são criadas com componente do vírus, a ser um peptídeo, proteína ou uma combinação deste, somado a fatores, como adjuvantes específicos, que consigam potencializar o efeito da vacina. Em seguida, serão reportados ensaios clínicos concluídos, que mesmo a ter eficácia nula ou reduzida, tiverem a sua importância para o desenvolvimento de novas vacinas cada vez mais robustas e estruturadas para conseguir criar uma vacina de combate ao vírus HIV. Finalizamos a reportar as vacinas que estão em curso e as tecnologias utilizadas atualmente para conseguir ultrapassar as dificuldades com que o mundo se depara para produzir uma vacina com eficácia para o vírus HIV.

4.1. Contextualização histórica

Inúmeras vidas foram salvas com o uso das vacinas, onde conseguiram prevenir e tratar diversas doenças. São exemplos as doenças como a varíola ter sido erradicado na população após a vacinação, e a poliomielite e sarampo em que se verifica redução da incidência em humanos a nível mundial (29).

Estudos mostram que uma vacina contra o HIV é de notória importância para terminar com a epidemia. Para a sua produção, de acordo com os resultados de investigadores na área ao longo dos anos (Figura 1), mostra que formulações tradicionais de vacinas (patógenos vivos atenuados, inativados, e vacinas de subunidade) não são adequadas contra o HIV (11). Esta observação tem por base que o HIV é composto por duas cadeias de polinucleotídeos de RNA, 15 tipos de proteínas virais e algumas proteínas da última célula hospedeira infetada, todas circundadas por uma membrana de bicamada lipídica. Juntas, essas moléculas permitem que o vírus infete células do sistema imunológico e as force a construir novas cópias do vírus. Cada molécula do vírus desempenha um papel nesse processo, desde os primeiros passos da ligação viral até o processo final de replicação. Também o facto de o vírus contemplar uma camada mais externa (envelope) que é proveniente da membrana da célula hospedeira à medida que o vírus sai para fazer uma membrana para si mesmo, onde estão proteínas essenciais que permitem que o vírus invada outras células do hospedeiro. A proteína, Gp120 contribui o vírus a se ligar ao recetor CD4 da célula hospedeira, enquanto a proteína Gp41, auxilia o vírus a se fundir com a membrana celular e entrar na célula (Gp significa glicoproteína, que é uma proteína com um carboidrato ligado. O número, 41 ou 120, indica o tamanho da proteína)

(30). Ainda, dentro do envelope está a matriz viral. O p17 na matriz (P significa proteína) ajuda a manter as proteínas do envelope gp120 e gp41 para o resto do vírus. Dentro da matriz está o núcleo viral, composto de p24. Inicialmente, muitas das vacinas contra o HIV foram projetadas para atingir principalmente as glicoproteínas do envelope, gp120 ou gp160 como é possível observar na tabela 1 (31).

Uma vez que o envelope do vírus vem da membrana da célula hospedeira, torna-se difícil elaborar uma vacina que funcione para a grande variedade de estirpes do vírus HIV. Por isso, muitos ensaios clínicos estão a ocorrer em paralelo em diferentes continentes. A estirpe encontrada na África, dado o material genético daquela população, difere de pessoas que vivem em países nórdicos, por exemplo. Isso faz com que o envelope do vírus seja diferente e que precise de mais de uma vacina para conseguir combatê-lo.

O núcleo abriga o genoma viral, bem como as enzimas que o vírus precisará para se replicar na célula hospedeira. Como todos os vírus, o HIV não é considerado um ser vivo porque requer uma célula hospedeira para se replicar. Embora o HIV seja dependente de sua célula hospedeira, ele fornece algumas de suas próprias proteínas para replicação (32).

Quando o HIV entra numa célula, uma das primeiras etapas que precisa fazer é a transcrição reversa de seu genoma de RNA. Por norma, naturalmente o DNA é convertido em RNA num processo chamado transcrição. Contudo, o HIV faz isso ao contrário e converte RNA em cDNA. É por este motivo que vem o nome retrovírus – retro, significa para trás. O HIV usa uma das enzimas que traz em sua matriz, chamada transcriptase reversa, para fazer esse trabalho (33).

Deste modo, devido a maquinaria do vírus, vacinas desenvolvidas com subunidade viral não produzem respostas imunes aos níveis necessários para proteção, por isso são importantes novas tecnologias, que estimulem e direcionem as células B precursoras para produzir anticorpos neutralizantes (bNAb), novos vetores virais ou o uso de vacinas combinatórias para potencializar a resposta imunológica (12).

O marco mais significativo no campo da vacina contra o HIV, foi a identificação de bNAbs. Isto porque os investigadores acreditavam no passado que o corpo humano não tinha a capacidade de gerar anticorpos que pudessem neutralizar o HIV, devido a falta de evidência *in vivo*. Este conceito decaiu após a descoberta de soros humanos de indivíduos infectados pelo HIV que tinham a capacidade de neutralizar uma ampla gama de estirpes de HIV-1 adaptadas ao laboratório, que levou ao rápido isolamento e caracterização de bNAbs (11, 34). Atualmente, diversos ensaios estão a decorrer com foco em obter bNAbs, e serão explicadas mais a frente neste projeto.

Muitas vacinas inicialmente desenvolvidas, foram criadas com partículas do vírus, que desencadeariam uma resposta imunológica, onde anticorpos específicos seriam criados e atacariam o vírus HIV presente no organismo. Contudo, devido a sua taxa de mutação elevada, conseguiu-se desviar das vacinas que foram elaboradas no passado, o que impossibilitou uma vacina candidata para combater tal vírus.

4.2. Ensaios clínicos concluídos HIV

Neste trabalho, serão analisados 21 ensaios clínicos concluídos que ocorreram entre 1986 – 2020. Estes ensaios tiveram a sua relevância, mesmo que tenham tido resultado nulo, já que os investigadores conseguiram observar que necessitavam compreender nomeadamente mais da morfologia do vírus e o seu mecanismo de fuga, para então conseguir criar uma vacina que possa ter eficácia.

Existem inúmeras formas de construir uma Vacina contra uma doença viral: 1) Vírus na íntegra, mas sem capacidade replicativa, uma vez que não se encontra mais ativo; 2) com o vírus atenuado, isto é, infeccioso, mas não patogênico; 3) Uso de subunidades proteica do vírus; 4) genes virais que codificam DNA/RNA; 5) vetores de vírus de RNA; 5) Combinação de vacinas; entre outros (9).

Na Tabela 1 estão descritos diversos ensaios clínicos realizados ao longo dos anos. Foi em Zaire (atual República Democrática do Congo) onde foi administrado a primeira vacina com imunização experimental de humanos contra o vírus HIV (V25), em 1986, por Zagury e colaboradores, e a vacina produzida continha um vetor vaccínia (vírus recombinante) que expressava gp160, uma glicoproteína presente no envelope do vírus. O objetivo deste estudo, era observar se após a administração da vacina o sistema imunológico conseguia produzir anticorpos neutralizantes e respostas de linfócitos T citotóxicos (CTL) em indivíduos HIV negativos (35).

Os resultados obtidos para V25, mostraram que a vacina provocou respostas imunes humorais e celulares insuficientes, sendo necessário o reforço com quatro imunizações adicionais para alcançar respostas humorais e celulares, que permaneceram por mais de um ano (36). Os investigadores criaram uma vacina recombinante vírica (V25) a expressar o determinante de HTLV III B env Gp 160 na superfície de células infetadas. Este priming, que induziu uma resposta imune fraca, foi realizado em franceses e zairenses soronegativos para o HIV que viviam no Zaire (Kinshasa) (24). Estes resultados estimularam uma resposta imune primária e foi aplicado em quatro protocolos diferentes: instilação intravenosa lenta com células autólogas fixadas em

paraformaldeído infetadas com V25 (primeiro protocolo), escarificação repetida com V25 no segundo protocolo. O terceiro protocolo utilizou escarificação com o fragmento da proteína Gp120 env e o quarto protocolo utilizou injeção intramuscular de membranas celulares autólogas purificadas infetadas com V25 (36).

Os três últimos protocolos mostraram imunidade mediada por células que não foi significativamente aumentada em comparação com a obtida após o priming V25 sozinho. Ainda assim, os soros mostraram títulos de anticorpos neutralizantes baixos e variáveis um a quatro meses após o reforço. Em contrapartida, o reforço com células fixas infetadas com V25 mostrou uma forte resposta imune humoral e celular. Pela primeira vez, foram observados resultados de resposta imunológica contra o HIV em humanos (35). Esta investigação precursora com vacina experimental contra HIV em humanos, foi um marco importante, pois após este ensaio clínico mais de 250 foram realizados (maioritariamente em fase inicial, fase 1 ou 2). Alguns estudos foram conduzidos em países africanos e Tailândia, mas os Estados Unidos foi o país predominante (aproximadamente 140 ensaios clínicos) (12).

Contudo, os principais ensaios clínicos foram concluídos com resultados insatisfatórios perante a eficácia da vacina na proteção para o vírus HIV. Dos 20 ensaios clínicos após o V25, o RV144 (2003 – 2009) foi o único capaz de obter uma eficácia, mas mesmo assim muito baixa (inferior a 50%) (12).

O ensaio clínico RV144, ocorreu na Tailândia, e testou uma combinação de duas vacinas antigas que falharam quando aplicadas isoladamente (ALVAC e AIDSVAX B/E vacinas). Essa combinação, funciona como *prime-boost* (dose de reforço), um regime de imunização que utiliza o mesmo imunógeno nas doses iniciais, mas no reforço altera para um imunógeno diferente. A adotar esse tipo de estratégia vários outros fatores influenciam no resultado como: seleção de antígenos-alvo, plataformas de entrega, doses de adjuvantes, ordem das injeções do antígeno. Esta estratégia (*prime-boost*) permite obter níveis mais elevados de imunidade e pontencializar seu tempo de funcionalidade (17).

Visto a dificuldade em combater o vírus HIV, muitas vacinas para este patógeno utilizaram desta estratégia. Um outro estudo similar, mas que demonstrou eficácia nula, foi uma colaboração entre AVEG e HIVNET. Nomeada de AVEG 202–HIVNET 014, o ensaio consistia num regime de esforço inicial com o uso do vetor canarypox vCP205, reforçado com rgp120 (SF-2) (49). O resultado obtido na época, parecia promissor, tendo-se observado mínimos efeitos colaterais nos indivíduos, mais de 85% tiveram a capacidade de gerar NAbS contra o vírus homólogo adaptado à linha de células-T e um pouco mais de 25% que receberam a vacina com o vetor canarypox vCP205 desenvolveram respostas de linfócitos T CD8+ específicos para HIV-1 (49).

Tabela 1. Ensaios de vacinas contra o HIV concluídos e documentados

Ano	Vacina Teste	Localização	Grupo alvo	Vacina	Fase	Resposta Imunológica	Resultado	Referência
1986	V25	Zaire e França	Adultos soronegativos	Vacina recombinante gp160	I	Resposta Humoral e Celular indentificados	Sem eficácia	(35)
1987	VaxSyn	Canada (Clado B)	72 adultos	Subunidade de glicoproteína do envelope recombinante (rgp160) do HIV	I	Anticorpos neutralizantes foram detectados	Sem eficácia	(37)
1988	HIVAC-1e	Estados Unidos	35 adultos homens	Vírus vaccinia recombinante projetado para expressar HIV gp160	I	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(38)
1998-2002	Vax004	América do Norte	5.417 homens e 300 mulheres	AIDSVAX B/B gp120 com alúmen	-	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(39)
1999-2003	Vax003	Tailândia	2.545 homens e mulheres	AIDSVAX B/E gp120 com alúmen	-	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(39)
2001	AVEG 202/ HIVNET 014	Estados Unidos	420 adultos	ALVAC-HIV vCP205/SF2 rgp120	II	Linfócitos T detectados	Células T CD8+ em 33% dos voluntários	(40)
2003-2007	Phambili/ HVTN 503 Trial	África do Sul	801 adultos	rAd5 (gag/pol/nef)	IIb	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(31)
2003-2009	RV144	Tailândia	16.402 homens e mulheres em risco comunitário	Vacinas ALVAC-HIV (vCP1521) e AIDSVAX B/E	III	Avidez de anticorpos IgG para Env em receptores de vacina com IgA baixo	31,2% de eficácia da vacina aos 42 meses	(16)
2004-2007	STEP/HVTN 502 trial	América do Norte, Caribe, América do Sul e Austrália	3.000 homens e mulheres heterossexuais	Vacina trivalente MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef	IIb	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(41)
2006-2010	V520	Estados Unidos	259 adultos	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef	II	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(42)
2007	IAVI 010	Leste da África	115 adultos	DNA-HIVA/MVA-HIVA	IIa	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(40)

Tabela 1. Ensaios de vacinas contra o HIV concluídos e documentados

Ano	Vacina Teste	Localização	Grupo alvo	Vacina	Fase	Resposta Imunológica	Resultado	Referência
2008	Merck 023	Estados Unidos	3000 adultos	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef	IIb	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia e infecção transitória de risco	(40)
2009 - 2017	VRC DNA/rAd5	Estados Unidos	2504 homens	VRC-HIVADV014-00-VP	IIb	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(43)
2009-2013	HVTN 505	Estados Unidos	2.504 homens e mulheres trans	Três vacinações com DNA que codifica o clado B gag, pol e nef do HIV, bem como env dos clados A, B e C, seguido por uma vacina baseada em vetor Ad5 que codifica o clado B gag e pol, bem como env dos clados A, B e C	IIb	A vacina foi incapaz de prevenir a infecção ou diminuir a carga viral em voluntários vacinados	Sem eficácia	(44)
2010	ANRS VAC 18	França	156 adultos	LIPO-5	II	Linfócitos T detectados	Células T CD8+ acima de 60% dos voluntários	(40)
2010	RV172	Leste da África	324 adultos	DNA (VRC-HIVDNA016-00-VP)/rAd5(VRC-HIVADV014-00-VP (A, B e C)	I/IIa	células T antígeno-específicas de baixa frequência	baixa eficácia	(40)
2012-2017	HVTN 305	Tailândia (Clado B/E)	162 mulheres e homens	ALVAC-HIV e AIDSVAX B/E	I	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(45)
2013-2020	HVTN 306	Tailândia (Clado B/E)	360 homens e mulheres de 20 a 40 anos	ALVAC-HIV e AIDSVAX B/E	-	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(46)
2012-2013	HVTN 097	África do Sul (Clado B/E)	100 negros africanos (homens e mulheres) com idades entre 18 e 40 anos	ALVAC-HIV (vCP1521) e AIDSVAX B/E	I	Indução de células T CD4+ direcionadas para HIV-1 Env	Sem eficácia	(17)
2015-2018	HVTN 100	África do Sul (Clado C)	252 homens e mulheres	ALVAC-HIV (vCP2438) e subtipo bivalente C gp120/MF59	I/II	Respostas de células T CD4+ e respostas de anticorpos de ligação a gp120	Sem eficácia	(47)
2016-2020	HVTN 702	África do Sul (Clado C)	5.400 homens e mulheres	ALVAC-HIV (vCP2438) e subtipo bivalente C gp120/MF59	II	A vacina foi incapaz de conferir proteção contra o HIV	Sem eficácia	(48)

O ensaio clínico chegou a fase II, com o vetor com capacidade de expressão da glicoproteína 120 (gp120), com a administração a ser efetuada numa dose de 10 de cultura de tecidos infecciosa (TCID50), aplicadas em 0, 1, 3 e 6 meses. Todavia, mesmo sendo bem tolerada, a imunogenicidade mediada pela vacina era ineficiente para combater o vírus HIV (49).

Anos depois, outros investigadores propuseram uma nova vacina para o vírus HIV. A ideia visava o uso do vetor adenovírus tipo 5 (Ad5), sem capacidade para replicação e com expressão de 3 moléculas (gag/pol/nef) proveniente do vírus HIV-1 (50).

Denominada de MRKAd5, a vacina continha 3 partes iguais do Ad5: MRKAd5gag, MRKAd5pol e MRKAd5nef. Para tal, foi deletado uma região do vetor (Região E1), o que impedia o vírus em se propagar em humanos, e no local adicionado o promotor humano do citomegalovírus. No total, dos 259 indivíduos, 257 receberam uma ou mais dose da vacina ou placebo. Devido à baixa reação adversa da vacina, nenhum indivíduo foi descontinuado para a análise. Uma elevada percentagem de participantes obteve uma resposta imune mediada por células contra os antígenos (gag/pol/nef). Mas, apesar de ter sido bem tolerada, o ensaio foi descontinuado devido à falta de evidência de eficácia (50).

Em 2010, na França, foi publicado um estudo onde investigadores da Sanofi Pasteur queriam avaliar a nova vacina desenvolvida por eles, nomeada de ANRS HIV-LIPO-5, cuja estratégia foi baseada na utilização de lipopeptídeos. Constituída por 3 peptídeos do vírus HIV: Gag, Pol e Nef, este ensaio utilizou parte das sequências de aminoácidos de peptídeo (51).

Para o Gag foi utilizado na vacina duas sequências diferentes, Gag (17–35) EKIRLRPGGKKKYKLVHIV e Gag (253–284) NPPIVGEIYKRWIILGLNKIVRMYSPSTILD, três sequências da Pol, Pol (325–353) AIFQSSMTKILEPFRKQNPDIVIYQYMDD, Pol (325–342) AIFQSSMTKILEPFRKQN e Pol (335–355) LEPFRKQNPDIVIYQYMDDL, e duas para Nef, (Nef 66–97) VGFPVTPQVPLRPMTYKAAVDLSHFLKEKGGL e (Nef 116–145) HTQGYFPDWQNYTPGPGVRYPLTFGWVYKLV. Estes peptídeos foram ainda acoplados com ácido palmítico através duma amida ligada ao terminal C de cada peptídeo (51).

Este resultado mostrou-se promissor, uma vez que a vacina tinha a capacidade de induzir respostas de células T CD8+ (acima de 60% dos voluntários) e CD4+ sustentadas específicas do HIV. Contudo, a imunogenicidade gerada foi incerta e impediu conclusões robustas sobre a sua eficácia. Todavia, o seu uso combinado com outras vacinas de proteína de envelope, como a utilizada na Tailândia, poderia alavancar a resposta imune e corroborar num melhor combate à infeção pelo vírus HIV (51).

A partir das conclusões de estudos sobre as vacinas candidatas dos estudos resumidos na Tabela 1, mas que não obtiveram aprovação de licenciamento para utilização em humanos, novas vacinas para o vírus HIV foram elaboradas, inovando novas e diferentes estratégias e tecnologia a ser utilizada. Foi evidente para os investigadores que o desenvolvimento simples duma vacina, só a utilizar uma dose reforço com imunógeno diferente não seria capaz de imunizar com eficácia para este vírus.

No início era difícil prever o resultado, porque muitas vacinas foram elaboradas a partir de métodos simples, quer seja pelo utilização do vírus atenuado, ativo, mas sem capacidade causar patogenicidade, quer por repetições do vírus. No entanto, o vírus HIV apresenta uma alta taxa de mutação, o que difere o material genético inicial, e conseqüentemente as vacinas desenhadas para produzir um anticorpo contra aquela região vírica torna-se de baixa afinidade e ineficaz para combater o vírus.

Estudos mostraram que uma vacina para ser forte candidata de ser aprovada é aquela que consiga atuar contra as diferentes estirpes existentes, preferencialmente a nível global. Por isso, regiões mais conservadas do vírus, que mesmo após inúmeras mutações ainda são iguais, são regiões promissoras, e criar uma vacina, que desencadeie uma resposta imune capaz das células B do corpo humano criar anticorpos específicos para ligarem nesta região, pode ser importante para garantir a sua eficácia e no seu combate.

Na próxima secção será evidenciado as vacinas que estão em curso a nível global, e suas abordagens para conseguir ter eficácia no vírus, como o uso de anticorpos neutralizantes, que foi a maior descoberta e a abordagem mais amplamente utilizada nos tempos atuais para esse vírus e como em paralelo o vírus SARS-CoV-2 contribuiu para que novos ensaios clínicos fossem iniciados a testar a tecnologia do RNAm, para além de outras abordagens.

4.3. Ensaios clínicos contra o HIV em curso

No presente estudo, dos 14 ensaios clínicos que estão a decorrer e que foram evidenciados na Tabela 2, 3 ensaios estão em estágios mais avançados (Fase II e III) e 11 em estágio mais inicial (Fase I). Os ensaios em estágios mais avançados são: HVTN705/HPX2008 (estudo Imbokodo), HVTN 706/HPX3002 (Mosaico) e PrepVacc e serão os primeiros a serem elucidados (12, 13, 14, 52). Por estarem ainda em curso muitos ensaios não apresentam artigos ainda publicados, mas os dados foram extraídos da base de dados *Clinical Trials*.

4.3.1. HVTN705/HPX2008 (estudo Imbokodo), HVTN 706/HPX3002 e PrepVacc

Os estudos de eficácia de Fase IIb e III que estão sendo conduzidos incluem HVTN 705/HPX2008 (estudo Imbokodo), HVTN 706/HPX3002 (Mosaico) e PrepVacc. A *Janssen Pharmaceutical*, junto com laboratórios acadêmicos, está a trabalhar para testar vacinas projetadas para cobrir as diferentes estirpes de HIV encontradas a nível global (12, 13, 14, 52).

O ensaio HVTN 705/HPX2008 (Imbokodo) (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT03060629) iniciou em 2017 e a sua conclusão em 2022. Uma análise preliminar dos dados do estudo mostrou ser uma vacina segura, mas aparentemente sem proteção contra a infecção do vírus HIV. Contudo, participantes com idades entre 31-35 anos demonstraram uma proteção considerada, mas o número foi muito inferior para poder ser conclusivo. Outras análises estão a ser realizadas acerca deste estudo para decidir qual será a sua direção no futuro (12, 13, 15). O ensaio HVTN 705/HPX2008 é um estudo de eficácia de Fase 2b/3, multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego, atualmente a ocorrer em dois centros em 5 países da África Subsaariana. Visa avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade duma dose de reforço pela primeira vez para prevenir a infecção pelo HIV (13, 15).

O estudo mencionado acima recrutou 2600 mulheres saudáveis, sexualmente ativas e livres de HIV entre 18 e 35 anos. Os participantes do estudo foram atribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1 pelos grupos experimentais ou placebo e receberam vacina ou placebo, respetivamente. Este regime inclui uma vacina de vetor de adenovírus tetravalente, denominada Ad26.Mos4.HIV (consiste em Ad26.Mos1.Gag-Pol, Ad26.Mos2.Gag-Pol, Ad26.Mos1.Env e Ad26.Mos2S.Env clade C), e clade C gp140 com adjuvante de fosfato de alumínio e vacina de proteína de HIV gp140 Mosaico (13). Os doentes vacinados receberam injeções intramusculares de Ad26.Mos4.HIV nos meses 0 e 3, seguido de Ad26.Mos4.HIV e clade C gp140 com adjuvante de fosfato de alumínio nos meses 6 e 12, enquanto aqueles no grupo placebo receberam injeções intramusculares de placebo (13). Ou seja, este ensaio clínico utiliza um vetor adenovírus, que não possui o gene de replicação e com isso é possível transportar material genético do HIV. Os genes que codificam tais proteínas, descritos acima, são inseridas no vetor e com isso é possível aplicar como uma vacina em humanos junto com o adjuvante para testar a sua eficácia. Ao entrar na célula, é sintetizado essas proteínas e por serem estranhas, inicia-se uma resposta imunológica. O uso dum vetor tetravalente, potencializa a resposta imunológica que seria esperado fosse mais duradoura e com maior eficácia. Contudo, a conclusão preliminar não foi capaz de demonstrar isso.

Tabela 2. Testes de vacinas contra o HIV em curso.

Ano	Ano estimado de conclusão	Identificador	Estudo ID	Vacina Característica	Localização	Grupo alvo (Estimado)	Fase	Referência
2017	2023	NCT03220724	HVTN 115	EnvSeq-1 e CH505 M5 gp120 Envs Adjuvados com GLA-SE	Estados Unidos	107 adultos	I	(55)
2017	2022	NCT03060629	HVTN 705 (Imbokodo)	Ad26.Mos4.HIV e clade C gp140 com adjuvante e vacina de proteína Mosaico gp140	África Subsaariana	2600 mulheres	IIb	(13)
2018	2023	NCT03699241	IAVI W001	BG505 SOSIP.664 gp140	Estados Unidos, Ruanda, Quênia	61 adultos	I	(56)
2018	2024	NCT03758625	DC-HIV04	Células dendríticas autólogas maturadas com um coquetel otimizado	Estados Unidos	40 adultos	I	(64)
2018	2024	NCT04066881	PrepVacc	DNA/AIDS VAX e DNA/CN54gp140 + MVA/CN54gp140) com PrEP	Moçambique, África do Sul, Tanzânia e Uganda	1668 adultos	IIb	(52)
2019	2023	NCT03961438	ACTIVE-001	ConM SOSIP.v7 gp140, adjuvante com lipossomas MPLA	Países Baixos	24 adultos	I	(19)
2019	2024	NCT03964415	HVTN 706 (Mosaico)	Ad26.Mos4.HIV e clade C gp140 com adjuvante e vacina de proteína Mosaico gp140	Europa, América do Norte e América do Sul	3800 homens, mulheres e pessoas transexuais	III	(14)
2021	2022	NCT04553016	HIV-CORE 006	Mosaico Conservado com vetores de ChAdOx1 e MVA	Ruanda, Quênia, Zâmbia	88 adultos	I	(63)
2021	2023	NCT04927585	WHV138	(A,B,C,A/E)/gag (C) DNA e gp120 (A,B,C,A/E)	Estados Unidos	42 adultos	I	(54)
2021	2023	NCT05001373	IAVI G002	eOD-GT8 60mer RNAm (RNAm-1644) e Core-g28v2 60mer RNAm (RNAm-1644v2-Core)	Estados Unidos	56 adultos	I	(20)
2021	2023	NCT04844775	EHVA P01/ANRS VRI08	Drep-HIV-PT1 e CN54gp140/MPLA-L	-	70 adultos	I	(53)
2021	2025	NCT04985760	DAIDS-ES 38763	Variante de trímero envelope (Env), derivada do clade A (Trimer 4571)	Estados Unidos	32 Adultos	I	(58)
2022	2023	NCT05471076	HVTN 301	426c.Mod.Core-C4b	Estados Unidos	52 adultos	I	(59)
2022	2023	NCT05217641	HVTN 302	BG505 MD39.3, BG505 MD39.3 gp151, e BG505 MD39.3 gp151 CD4KO HIV Trimérico	Estados Unidos	108 adultos	I	(62)

O ensaio clínico HVTN 706/HPX3002 (Mosaico) (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT03964415) teve início no segundo semestre de 2019 e a conclusão está programada para o segundo semestre de 2024. É um ensaio clínico de eficácia de Fase 3, multicêntrico, randomizado, controlado e duplo-cego que está sendo conduzido na Europa, América do Norte e América do Sul e visa avaliar a segurança e a eficácia da vacina. Este ensaio é muito similar com o anterior, mais aqui há uma adição dum segundo componente na vacina proteica (12, 14).

É utilizada uma estratégia por *prime-boosting* (dose reforço) da vacina de proteína Ad26.Mos4.HIV com adjuvante C gp140 e Mosaico gp140, em homens que fazem sexo com outros homens saudáveis, não infectados pelo HIV e pessoas transgênero. Este estudo recrutou aproximadamente 3 800 participantes, com idades entre 18 e 60 anos, e alocados aleatoriamente para receber a vacina ou placebo, conforme descrito no HVTN 705/HPX2008 (12, 15).

O *endpoint* primário é avaliar a eficácia da vacina. Os *endpoints* secundários incluíram eventos adversos locais e sistêmicos solicitados e não solicitados, eventos adversos com acompanhamento médico, frequência e magnitude das respostas imunes humorais e celulares específicas do HIV-Env, títulos de anticorpos para Ad26, comportamento sexual de risco e ingestão de profilaxia pré-exposição. Os resultados preliminares relatados na conferência internacional de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS*) na cidade do México, mostraram evidências de respostas imunes induzidas por vacinas a diferentes estirpes de HIV que circulam a nível global (12, 14).

Finalmente, o PrepVacc (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04066881) com início em 2020 e prevista a sua conclusão para o segundo semestre de 2024, é outro ensaio clínico multicêntrico, randomizado, controlado, duplo-cego de vacina fase 2b atualmente a ocorrer em Moçambique, África do Sul, Tanzânia e Uganda. O estudo procura avaliar a efetividade/eficácia duma combinação de dois esquemas vacinais contra o HIV (DNA/AIDS VAX e DNA/CN54gp140+ MVA/CN54gp140) com profilaxia pré-exposição (PrEPVacc). É o primeiro estudo a ser realizado com este desenho (12, 15, 40).

Espera-se que sejam recrutados 1 668 adultos saudáveis não infectados pelo HIV, entre 18–40 anos e sejam incluídos no estudo, que será randomizado, os participantes serão com número igual (278), atribuídos por seis grupos (ou seja, Grupo A, B, C, D, E e G) para receber o regime de vacina ou placebo com profilaxia pré-exposição. Os *endpoints* primários incluem: avaliação da infecção pelo HIV em indivíduos vacinados e avaliação de eventos adversos associados à implementação do regime de vacinação ou profilaxia pré-exposição que podem levar à descontinuação dos regimes (12, 15, 52).

Além destes três ensaios clínicos, existem outros 11 que estão em estádios mais iniciais, mas que mesmo assim são muito promissores. Uma nova tabela (Tabela 3) foi elaborada para os 11 ensaios a dividir a estratégia a ser utilizada pelos mesmos.

Tabela 3. Estratégias das vacinas em curso (Fase 1)

Estudo ID	Estratégia
EHVA P01/ANRS VRI08	<i>Prime-boost</i>
WHV138	Co-entrega (oposição <i>prime-boost</i>)
HVTN115	Anticorpos amplamente neutralizantes
IAVI W001	
ACTHIVE-001	
DAIDS-ES 38763	
HVTN 301	
IAVI G002	Anticorpos amplamente neutralizantes (Vacinas RNAm)
HVTN 302	
HIV-CORE 006 (HIVconsvX)	Potencializar a resposta das células T
DC-HIV04	Células dendríticas paciente HIV +

As cinco estratégias principais estão a ocorrer para ter uma vacina candidata contra o vírus HIV: *Prime-Boost* (abordagem mencionada nos ensaios passados), um sistema de co-entrega, anticorpos amplamente neutralizantes (com o uso de vacinas habituais e RNAm), uma estratégia para potencializar as respostas das células T e uma com o uso de células dendríticas de pacientes soropositivos.

4.3.2. EHVA P01/ANRS VRI08

O ensaio EHVA/ANRS VRI08 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT04844775) irá avaliar a segurança, visto ser a primeira vez que será testado em humano e também seu tempo de resposta

frente ao sistema imunológico. Contudo, neste ensaio ainda não será avaliado a eficácia da proteção contra o HIV, o qual será realizado mais a frente, dependendo da resposta obtida (53).

Uma das vacinas desse ensaio, Drep-HIV-PT1 A DREP-HIV-PT1, contempla um replicon de DNA baseado em alfa-vírus, onde a sequência codificadora do capsídeo viral e envelope, foram substituídas pelas sequências que codificam o antígeno HIV-1 gp140 (96ZM651) (53).

Ainda, vai ser aplicado nos indivíduos uma segunda vacina contra o vírus, denominada de CN54gp140+MPLA-L. Como o nome indica, CN54gp140 é recombinante e um envelope proteico presente no HIV-1 do clado C e isolado da estirpe 97/CN/54, que compromete a sequência de 634 aminoácidos. Além disso, é acoplado um MPLA isolado da bactéria *Salmonella* Minnesota R595, uma região do lipídeo A do LPS e contempla baixa toxicidade (53). Uma terceira vacina foi incluída nesse ensaio. Com o nome atribuído de DNA-HIV-PT123 HIV, a vacina inclui três DNA que codificam o clado C ZM96 Gag, o clado C ZM96 Env e CN54 Pol-Nef (53). Neste estudo será feita uma mistura, em diferente concentração da vacina Drep-HIV-PT1 e CN54gp140/MPLA-L, bem como DNA-HIV-PT123 e CN54gp140/MPLA-L (53).

4.3.3. WHV138

O estudo WHV138 (Worcester HIV Vaccine) (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT04927585) tem com o intuito avaliar a segurança e imunogenicidade do produto vacinal PDPHV-21401 (Polivalente env (A,B,C,A/E)/gag DNA e gp120 (A,B,C,A/E)). Sua base é os resultados positivos do ensaio HVTN124 de fase 1 que foi dirigido pelo HTVN e visa verificar se a vacina candidata polivalente DNA/gp120 com um esquema de administração simplificado (54).

Diferente do que foi realizado no ensaio HVTN124, o conceito é utilizar um regime de co-entrega em oposição a abordagem de *Prime-boost* (dose reforço). Para isso, o estudo aplicará duas abordagens: um número reduzido de vacinações pela coadministração do DNA e dos produtos Proteína/adjuvante GLA-SE e a outra abordagem implica na mistura de vacinas de DNA e proteína, sem o uso de GLA-SE (54).

4.3.4. HVTN115

Em 2017, investigadores dos Estados Unidos iniciaram um ensaio clínico HVTN 115 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT03220724), para avaliar a segurança e imunogenicidade de EnvSeq-1

(CH505TF gp120, CH505w53 gp120, e CH505w78 gp120), com o uso de adjuvante agonista de TLR4 que está presente na emulsão estável com adjuvante lipídico glucopiranósideo (GLA-SE). O objetivo por trás é mimetizar o processo que ocorre naturalmente após doentes serem infectados pelo HIV-1 e que desenvolvem bnAbs específicos de ligação a CD4 (após muitos meses de infecção), mas em pessoas que ainda não foram infectadas (21, 55).

Este estudo foi dividido em duas partes, onde a parte A já foi concluída, o que possibilitou determinar a dose ideal. No presente momento, está a decorrer a parte B, que tem previsão de término em 2023 e que visa justamente avaliar se EnvSeq-1 tem a capacidade de desenvolver bnAb em pessoas não infectadas (21, 55).

O desenvolvimento pré-clínico de vacinas contra o vírus HIV, é um elo importante entre a descoberta e a produção de vacinas para uso em ensaios clínicos em humanos. Um estudo clínico exploratório a utilizar várias proteínas de envelope gp120 como potencial antígeno da vacina, pode capacitar no desenvolvimento de uma plataforma harmonizada para que haja fabricação eficiente do produto de vacina combinada contra o HIV (21, 55).

Os investigadores conseguiram implementar a plataforma com sucesso para produzir quatro envelopes gp120, denominados: CH505TF, CH505w53, CH505w78, e CH505w100 (21).

4.3.5. IAVI W001

No final do ano de 2018, teve início um ensaio clínico de Fase I IAVI W001 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT03699241), com o intuito de testar uma nova vacina candidata contra o HIV, BG505 SOSIP.664 gp14. Segundo o próprio CEO da IAVI, é um estudo promissor onde o objetivo vai de encontro com o que está sendo realizado no HVTN 115, produzir bnAb (56, 57).

BG505 SOSIP.664 gp140 tem seu fundamento na proteína Env do HIV, que contempla um pico de três pontas. Tal conformação, conhecida como trímero, torna-se um alvo promissor para os anticorpos preparados pelo sistema imunológico humano após a infecção. É um ensaio pioneiro dum trímero Env nativo a ser avaliado em humanos. No passado, foi testado apenas um fragmento da estrutura Env ou outras proteínas que não eram idênticas à estrutura nativa (56, 57).

Estudos já foram feitos com esta vacina em animais, e o resultado mostrou que as células B produziram anticorpos neutralizantes contra o vírus e o mesmo espera-se que seja observado no ensaio que está a decorrer até 2023, em humanos. Contudo, investigadores estão cientes que a

vacina por si só com BG505 SOSIP.664 gp140 será insuficiente, mas o resultado será importante para perceber o que poderá ser necessário para induzir respostas de bNAb (57).

4.3.6. ACTHIVE-001

A vacina em ensaio clínico de Fase 1, ACTHIVE-001 W001 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT03961438), vai avaliar o nível de segurança da vacina criada com envelope HIV- nativa, conM SOSIP.v7 e adjuvante com lipossomas de monofosforil lipídio A (MPLA). Os investigadores visam com esse ensaio determinar a influência da vacina dos vírus neutralizados por anticorpos induzidos e a diversidade da resposta das células B e T (20).

A vacina BG505 SOSIP.664, mencionada anteriormente, foi a primeira que continha imunógeno baseado em Env que induziu excessivamente NABs para combater os vírus resistentes em animais, bem como a imunização com tríplice BG505 de primatas não humanos protegidos contra a aquisição do vírus BG505 (20).

Um grande obstáculo que os cientistas enfrentam durante a elaboração de uma vacina contra o HIV, é a diversidade do vírus, já referida, o que dificulta poder gerar uma enorme proteção por anticorpos que são amplamente neutralizantes (bNAbs) (20).

Alguns estudos, demonstraram que vacinas baseadas numa região consenso, tendem a ser mais flexíveis para impulsionar a magnitude de neutralização. Estão mais eminentes das estirpes virais individuais e uma sequência consenso apresenta um menor determinante antigénico (20).

A ACTHIVE-001 mostra-se promissora, já que estudos não clínicos realizados em animais (coelhos e primatas não humanos) apresentaram segurança com uma elevada resposta imunológica e indução de Nab autólogos, com níveis modestos de neutralização cruzada (20).

O objetivo inicial do ensaio clínico será avaliar a segurança e tolerabilidade da vacina ConM SOSIP.v7 gp140, adjuvada com lipossomas de monofosforil lipídeo A (MPLA), em pessoas saudáveis, não infetadas pelo vírus. Além disso, pretende avaliar se a vacina com o adjuvante, consegue induzir a produção de células B (naive) e direcionar respostas de anticorpos para induzir a magnitude de Nab (20).

A investigação está sujeita em avaliar o efeito de uma redução sucessiva do nível de dose (reforço de dose fracionada). Presume assim que um reforço de dose fracionado ajuda à ligação competitiva

do antígeno nos centros germinativos, a selecionar e expandir células B com anticorpos de superfície de maior afinidade ao antígeno (20).

4.3.7. DAIDS-ES 38763

Investigadores iniciaram um ensaio clínico, DAIDS-ES 38763 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT04985760) com intuito em estimular o desenvolvimento de bNAbs contra o HIV. Por ser ainda experimental, nunca utilizado em humanos, e ainda não é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA (58).

Produzida pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH), a vacina utiliza alumínio como adjuvante, uma vez demonstrado impulsionar a resposta imunológica. Não contempla o vírus total, mas mimetiza o complexo trimérico do envelope HIV-1, que está envolvido em ligar as células e infectar. Este complexo é derivado do subtipo A, estirpe BG505, que foi submetido a métodos de engenharia, sofrendo mutações em regiões específicas e ponte dissulfeto, especificamente reconhecido por bNab e resistente a alteração conformacional gp120 causada pela vinculação CD4 (58).

4.3.8. HVTN 301

O ensaio HVTN 301 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT05471076) tem com o objetivo avaliar dois regimes de vacinas que ativam e induzem a maturação de anticorpos do sítio de ligação CD4, a inserir anticorpos de classe VRC01. Os anticorpos dessa classe têm altamente capazes de induzir via vacina porque são um conjunto de clados de HIV e sua administração passiva mostrou resultados em impedir estirpes de HIV suscetíveis (21, 59).

Através do estudo, será possível observar se as células B que expressam recetores de células B da classe VRC01 propagam após a imunização com um imunógeno Env recombinante direcionado à linhagem germinativa. Ainda, vai avaliar através de uma estratégia de imunização baseada na distribuição de dose fracionada do imunógeno pode impulsionar a maturação dessas células e observar como as doses reforços afetam a ativação das células B (21, 59).

O diferencial desta investigação, é o uso de uma proteína de pequeno peso molecular, ou imunogênico, alterada a nível da engenharia na investigação. Somente este imunógeno não é capaz de impedir a infecção pelo vírus HIV. Se apresentar resultados promissores, será o primeiro de uma série de pelo menos três vacinas parcialmente diferentes (22).

Como muitas outras vacinas candidadas para aprovação já descritas nesse ensaio, o intuito é persuadir o sistema imunológico do corpo a produzir bNAbs. Isto porque, o HIV consegue escapar dos anticorpos devido a sua alta taxa de mutação. Contudo, as mutações necessárias para escapar dos bNAbs podem impactar a existência do próprio vírus, por isso o elevado número de ensaios a ser realizado com a produção de bNAbs (22).

4.3.9. IAVI G002

A IAVI G002 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT05001373), também conhecida por eOD-GT8 60mer – bnAb, é uma vacina de RNA mensageiro conduzida pela instituição sem fins lucrativos, IAVI. Com o advento da tecnologia de RNAm, os investigadores pensam conseguir acelerar de forma significativa o desenvolvimento da vacina contra o HIV (20).

Os vírus HIV contemplam particulares, como já referimos, uma vez que apresentam taxas de mutação elevadas novas estirpes surgem, o que permite escapar do sistema imunológico, dificultando desenvolver vacinas eficazes (11, 20). Por isso, a estratégia é utilizar anticorpos amplamente neutralizantes, conhecidos como bnAbs, que se ligam as proteínas spikes do vírus HIV-1. Essas proteínas são importantes para o vírus conseguir infectar a célula hospedeira, e o intuito é desenvolver anticorpos que se liguem em regiões constantes da proteína spike, que não variem muito entre estirpes. Para indução de bnAbs, é necessário acionar e selecionar corretamente as células B (são células com especiais propriedades em produzir anticorpos) (12, 20, 59).

Assim, o objetivo é avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina candidata eOD-GT8 60mer RNAm (RNAm-1644) e a vacina Core-g28v2 60mer (RNAm-1644v2-Core). Pioneiro em teste em humanos, a hipótese dos investigadores é que uma vacina elaborada por um primer direcionado à linhagem germinativa seguida por imunógenos de reforço direcionais pode impulsionar uma resposta de células B própria e orientar sua maturação precoce para o desenvolvimento de bnAb através duma plataforma de RNAm (20).

4.3.10. HVTN 302

Um novo ensaio clínico, HVTN 302 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT05217641), está a ser conduzido por três Institutos importantes no ramo da vacina: HVTN, NIAID e Moderna, com início

em 2022. O objetivo é avaliar a segurança e respostas do sistema imunológico à recepção de trímeros HIV Env estabilizados entregues via RNAm (60).

Mesmo esses antígenos de vacina experimental, não sendo efetivos sozinhos contra o HIV, podem eventualmente fazer parte duma sequência de antígenos, que capacita produzir bNAbs que impedem o efeito do HIV. Por exemplo, o ensaio IAVI G002, contempla outros antígenos de vacina codificados por RNAm e que poderia integrar na abordagem de vacinação sequencial (23).

Segundo investigadores da Moderna, é difícil obter uma vacina que induza com eficácia níveis protetores de bNAbs do HIV em humano. Para esses investigadores, o RNAm oferece uma oportunidade de adotar uma nova abordagem, onde múltiplos trímeros de HIV codificados por mRNA nativos podem alavancar a plataforma e acelerar a descoberta duma vacina eficaz contra o HIV. Isto foi realizado para a elaboração da vacina contra o COVID-19 e agora está a ser implementado no campo do HIV (70). A vacina de RNAm consiste em transportar uma parte do material genético que instrui o sistema do indivíduo em produzir o fragmento de proteína dum patógeno alvo (nesse caso, o vírus HIV) e o sistema imunológico reconhece e monta uma resposta substancial se for exposto a tal patógeno (61).

O estudo HVTN 302 examina três vacinas, de caráter experimental, de RNAm contra o vírus HIV, sendo elas: mRNA BG505 MD39.3, mRNA BG505 MD39.3 gp151, mRNA BG505 MD39.3 gp151 CD4KO. Cada vacina candidata é elaborada para exibir a proteína spike (proteína importante para facilitar a entrada nas células humanas). São três vacinas semelhantes, mas que codificam proteínas estabilizadas diferentes e nenhuma tem potencial em causar infeção pelo HIV. Está previsto análise de resultado, esperado ser promissor, no início do segundo semestre de 2023 (61, 62).

4.3.11. HIV-CORE 006 (HIVconsvX)

O objetivo deste ensaio clínico, HIV-CORE 006 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT04553016), visa avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade duma vacina, HIVconsvX. Esta vacina é constituída por um mosaico que apresenta uma ampla variedade do HIV-1, possibilitando o seu uso em diferentes estirpes do vírus e conseguir utilizar em qualquer região geográfica do mundo (63).

O ensaio será realizado em 88 adultos saudáveis, sem ser soropositivo do vírus HIV, com idades entre 18 e 55 anos, a aplicar uma dose da vacina, seguida duma dose de reforço adicional em quatro semanas (63).

Diferente de algumas vacinas candidatas que induzem anticorpos mediados pelas células B, a vacina HIVconsvX visa induzir as células T potentes e patogênicas do sistema imunológico, a guiar para lugares conservados e vulneráveis do HIV. Sua eficácia poderia ser uma forte ferramenta para pessoas que são incapazes de aceder ou usar outras opções de prevenção existentes (63).

4.3.12. DC-HIV04

Este ensaio clínico, DC-HIV04 (identificador do ClinicalTrials.gov: NCT03758625) está sendo realizado com por um viés diferente do convencional. DC-HIV04 foi desenhado para pessoas que foram infectadas pelo vírus HIV e são soro positivo. O intuito é realizar uma vacina a partir de glóbulos brancos (mais especificamente das células dendríticas) gerados pelo próprio indivíduo e observar sua segurança e eficácia (64).

Estudos estão a demonstrar que uma resposta imune vigorosa ao HIV, acarreta melhor controle da infecção pelo mesmo. Isto é observado em números reduzidos de indivíduos infectados pelo HIV, e não na totalidade (8, 64).

O sistema imunológico, apresenta inúmeras células funcionais na defesa do organismo humano. As células dendríticas (DCs), trabalham em conjunto com outras células no combate a infecção. Um papel mediado por essas células, é trazer partículas estranhas, como as do vírus ou células cancerígenas, para o sistema imunológico. Dito isso, um enorme número de DCs pode ser recolhido pelo sangue, cultivado e expandindo para ser administrado de volta a mesma pessoa como uma vacina individualizada (64).

A vacina será elaborada com o uso próprio das DCs duma pessoa e o próprio HIV inativado por calor ou proteínas de HIV artificiais (peptídeos). Contudo, tais peptídeos que serão utilizados, não foram estudados em humanos, e a vacina não foi aprovada ainda pela *Food and Drug Administration* (FDA) (64).

4.4. Contextualização dos ensaios em curso

Durante os últimos trinta anos, somente alguns regimes de vacinas contra o HIV chegaram a ser testados em estudos de fase IIb (HVTN705/HPX2008, HVTN 706/HPX3002 e PrepVacc). Na atualidade, tem havido uma grande defesa de ensaios clínicos adaptativos destinados a acelerar o desenvolvimento de vacinas por meio de avaliação rápida de candidatos a vacinas em pequenos

estudos em humanos e avançando rapidamente a candidatos promissores para ensaios de eficácia (12, 65).

Tal abordagem acelerada procedeu em mais de 100 conceitos de vacinas contra o HIV sendo testados clinicamente. Foi feita uma conduta semelhante para desenvolver a vacina com êxito contra o COVID-19. O apoio de grandes colaboradores, como a Parceria Público-Privada Pox-Protein (P5) que inclui: a indústria privada, agências governamentais, a fundação Bill e Melinda Gates e a HVTN, tiveram um grande fundamento para acelerar os ensaios clínicos por meio de treinamento e estabelecimento de locais de teste de vacinas em todo o Mundo (14).

À medida que grupos de investigação e empresas farmacêuticas trabalhavam para identificar uma estratégia viável de vacinação contra o COVID-19, uma abordagem mediada por RNAm surgiu (2, 66).

Devido a um avanço abrupto na tecnologia de nanopartículas lipídicas, investigadores observaram uma forma de entregar efetivamente vacinas de ácido nucleico e transcrever componentes antigênicos in vivo. Em 2010, empresas farmacêuticas de renome, como Moderna e Pfizer, começaram a estudar o desenvolvimento de terapias/vacinas de RNAm e arrecadaram milhões de dólares em financiamento para essa investigação, embora só recentemente esse trabalho tenha recebido maior destaque (2, 66).

Com o surto da pandemia de COVID-19 no início de 2020 e os desafios únicos de garantir uma estratégia global de vacinação rápida, escalável e eficaz contra o novo vírus, essas empresas estavam alinhadas para conduzir seus experimentos de RNAm como soluções de vacinas (2, 44). No final de 2020, as vacinas de mRNA começaram a completar os ensaios clínicos da Fase 3. Sendo altamente eficaz contra o COVID-19. Em um movimento histórico, as formulações Moderna e Pfizer BioNTech receberam aprovação de uso emergencial de agências reguladoras em todo o mundo e estão começando a ser comercializadas para vacinação em massa (67, 68).

Essas vacinas são baseadas em princípios simples demonstrados em investigações anteriores neste campo. Uma cadeia de RNAm produzida exogenamente é introduzida no corpo e usada para gerar o componente antigênico da glicoproteína de pico SARS-CoV-2. Esses fragmentos peptídicos localizam-se na membrana celular e são apresentados às células imunes, a ter como resposta uma atividade imunoestimuladora e geração de imunidade de longo prazo (68).

Estudos clínicos evidenciam que as vacinas Pfizer e Moderna são mais de 94 % eficazes na prevenção de transmissão/infeção e 100% eficazes na prevenção de infecção/fatalidade grave e,

em dezembro de 2020, ambas receberam autorização com formulações mais tradicionais por fabricantes como AstraZeneca e Johnson & Johnson (69).

Como resultado, a pandemia de COVID-19 impulsionou com sucesso a inovação desse novo tipo de vacina, e investigações a ocorrer e futuras nesse campo podem ter profundas implicações para a saúde humana. Por exemplo, doenças, como AIDs, que afetam populações tropicais podem levar a uma menor mortalidade e número de casos, se a investigação sobre a vacinação de RNAm for concretizada (68, 69).

A aplicabilidade potencial das vacinas de mRNA contra o HIV é mais adequada para países tropicais de baixa e média renda que sofrem desproporcionalmente dessa doença. Por esse motivo, parcerias entre a Janssen Pharmaceutical Company e laboratórios acadêmicos endossaram o desenvolvimento e teste de vacinas baseadas em mosaico (IAVI G002 e HVTN302). Essas parcerias público-privadas levaram ao status atual de novos conceitos de vacinas em vários estágios de ensaios pré-clínicos e clínicos (68, 69).

Embora a indústria de vacinas tenha se concentrado no avanço dos conceitos de vacinas para testes de eficácia, o declínio na incidência de HIV em todo o mundo e a adoção mais ampla de outras medidas preventivas de HIV, como exposição pré-natal, complicaram o ambiente de teste de vacinas, com exigência de muitos projetos de ensaios de vacinas grandes, mais complexos e mais caro (12).

Por muitos anos, a imunização passiva com anticorpos protetores tem sido usada para prevenir e tratar várias infecções bacterianas e virais, influenciando ainda mais o atual campo de vacinas contra o HIV. Os diversos mecanismos de ação dos anticorpos (respostas inatas e adaptativas do sistema imunológico) e sua capacidade de ligar e neutralizar vírus tornam as abordagens baseadas em anticorpos neutralizantes atraentes para os investigadores (12,70).

Sua descoberta fez com que vários bNAbs fossem isolados, com potencial em neutralizar até 99% do vírus HIV-1. No presente momento, está bem estabelecido que as respostas de bNAbs podem ser geradas durante a infecção natural, embora bastante raras, cuja sua produção tende a acontecer em etapas mais elevadas da infecção crônica. Todavia, após o isolamento de bNAbs de indivíduos infectados pelo HIV, teve uma motivação na elaboração de vacinas moldadas com imunógenos capazes de induzir bNAbs por meio de vacinação (71).

Com o tempo, estudos sobre bNAbs forneceram um panorama mais profundo da virologia e da imunidade humoral à infecção pelo HIV-1. O conhecimento adquirido corroborou em diversas abordagens de design de imunógenos do HIV, tais como eOD-GT8 (IAVI G002), com o foco em

incluir imunógenos direcionados à linhagem germinativa para estabilização estrutural molecular de trímeros de envelope, o BG505 SOSI.664, com o uso de trímeros solúveis que imitam o pico Env nativo, além de projetos de imunógeno com base em fragmentos de epítipo destinados a focar a resposta numa região específica do Env e minimizar as respostas fora do alvo (20, 72, 73, 74).

Foi evidenciado que a maior parte dos bNAbs gerados, têm como alvo principal a proteína spike do envelope do HIV (Env). Todavia, o vírus tem um mecanismo de escape e produz inúmeras proteínas Env não funcionais que contorna as respostas imunes de anticorpos exibindo epítipos imunodominantes, a ter como resultado títulos mais elevados de respostas de anticorpos não neutralizantes (74).

A grande parte dos epítipos conservados, são sítios vulneráveis para o vírus, como o sítio de ligação CD4 (CD4bs), e contempla uma baixa acessibilidade o que dificulta o reconhecimento de bNAb, em contrapartida, epítipos imunodominantes tendem a ser facilmente acessíveis. Uma tática utilizada para estender a imunogenicidade de epítipos imunodominantes, é o mascaramento de epítipos (75).

O mascaramento de epítipos visa direcionar a resposta imunológica para locais de vulnerabilidade de neutralização, a mascarar regiões de imunodominantes, não neutralizantes, o que possibilita alcançar epítipos amplamente neutralizantes. Estudos mostraram que a adição de glicanos possibilita mascarar epítipos imunodominantes e reduzir o acesso de anticorpos não neutralizantes (76).

Outro método que visa mitigar a imunogenicidade de epítipos de anticorpos não neutralizantes (não-NAb), é a oclusão de buracos de glicano imunodominantes. Pesquisas sorológicas foram conduzidas com o intuito em obter informações sobre a amplitude dos NAbs induzidos por vacinas, onde revelaram que os buracos de glicano específicos da estirpe imunodominantes no HIV Env auxiliaram para a amplitude limitada dos anticorpos monoclonais (mAbs) (12, 77).

Ainda, o acréscimo de sítios de N-glicosilação à região V3 ou ao epítipo de buraco de glicano na posição 241/289 do trímero BG50 provou suprimir a imunogenicidade de seus epítipos não-NAb. Em conjunto, as novas estratégias evidenciadas fornecem uma plataforma com o objetivo em otimizar abordagens de *design* de imunógeno direcionadas ao epítipo. Além disso, os progressos na tecnologia de anticorpos recombinantes de alto rendimento criaram a possibilidade de usar bNAbs para prevenção ou tratamento de infecção por HIV-1 conforme descrito acima (78).

Apesar dos indícios mostrados que as vacas imunizadas com trímeros BG505 SOSIP (Ensaio IAVI W001 e ACTIVE-001) desenvolveram rapidamente respostas NAb séricas amplas e potentes

específicas do HIV, a pesquisa de bNAb em larga escala ainda não alcançou o desenvolvimento de uma vacina que induza respostas bNAb em humanos (19, 57, 78).

Para uma geração de bNAbs eficaz é necessária uma compreensão aprofundada do hospedeiro e dos fatores virais. Uma enorme dificuldade no design de imunógeno é a vasta diversidade que existe de Env e do grande escudo de glicano que cobre a superfície do trímero do envelope (78).

Além disso, os métodos tradicionais na produção de vacinas dificultam que ocorra uma hipermutação somática de suma importância para a função de bNAb, o que dificulta induzir bNAbs. Para suprir a necessidade de altos níveis de mutações, novos métodos que implicam a iniciação das células B precursoras de bNAb iniciais seguidas de imunização sequencial com o objetivo de coordenar os intermediários evolutivos estão sendo avaliadas em humanos (79).

É notório o desafio frente a imunogenicidade limitada do HIV. A vasta pesquisa conduzida em elaborações de vacinas, mostrou que dos resultados promissores, ainda a vacina induz imunidade fraca, estreita e de curta duração. Métodos inovadores para suprir tal insuficiência engloba o uso de novos vetores virais, como citomegalovírus ou vetores virais Ad26, em ensaios como o HVTN705/HPX2008 e HVTN 706/HPX3002. Os vetores CMV surgiram como um tipo de vetor viral com propriedades únicas de induzir respostas imunes atípicas maciças que consegue conceder proteção em estudos com animais (13, 14, 18).

Os métodos mediados pelo uso de vacinas com vetores de CMV conferem uma capacidade em assegurar a estimulação imunológica persistente e não serem propensas à atenuação por respostas imunológicas pré-existentes. Ademais, uma vantagem frente a respostas de células T CD8+ restritas ao HLA-E induzidas pelo vetor CMV têm a capacidade de providenciar eficácia da vacina em todos os indivíduos, independentemente dos genótipos de classe I do MHC (80).

Os vetores CMV retratam um método promissor em vacinas contra o HIV devido à capacidade de reprogramação genética do vetor para induzir uma resposta incomum exacerbada de células T CD8+ que podem conferir imunidade esterilizante (12, 18).

Embora, a produção de vacinas com vetores de CMV seja promissora, existe uma vasta preocupação na sua segurança em razão à persistência e potencial patogenicidade, o que reduz o entusiasmo em usar essas vacinas em humanos. Além disso, não está claro se os humanos podem gerar respostas imunes não convencionais relatadas em estudos com animais (14).

Uma pesquisa sobre o HIV apontou que as respostas das células T CD8+ restritas ao HLA-II existem em humanos, mas, são muito raras e improváveis de serem desencadeadas pela vacinação. Por outro lado, pesquisas atuais mostraram que as respostas restritas ao HLA-E podem ocorrer em

humanos, mas facilmente do que se tinha em mente, o que corrobora na possibilidade de induzir tais respostas por vacinação (81).

De tal modo, para obter uma melhor segurança e eficácia dos vetores de CMV, o grupo Picker realizou uma modificação genética dos vetores de CMV para reduzir significativamente a capacidade do vetor de se disseminar amplamente, assegurando a capacidade de superinfetar, induzir e manter respostas protetoras de células T CD8+. Logo, modificar geneticamente para ampliar a segurança fornecem um amparo para testar vetores de CMV em humanos (82).

Assim sendo, é evidente que futuras vacinas adotem métodos múltiplos capazes de induzir mais complexamente o sistema imunológico. Exemplos de tais tecnologias para vacinas contra o HIV incluem a combinação de vacinas contra o HIV e abordagens não vacinais, como profilaxia pré-exposição, microbicidas ou outros métodos de prevenção do HIV não vacinais (12).

5. Conclusão

Um progresso considerável na compreensão da biologia estrutural e molecular do vírus HIV foi alcançado após décadas de pesquisas. No passado, baixa ou nenhuma eficácia nas vacinas para combater esse vírus foram encontradas, o que acarretou a não progressão para o licenciamento. No entanto, há motivos para otimismo de que pelo menos uma das muitas vacinas candidatas, destacadas no presente estudo, atualmente em ensaios pré-clínicos ou em ensaios de eficácia, tenha sucesso. Isto porque há uma maior compreensão do vírus, avanço da tecnologia, além do combate ao vírus SARS-CoV-2 que está a auxiliar outros campos. Neste último, inúmeros investigadores e colaboradores desenvolveram plataformas, onde foi desempenhado a tecnologia de RNAm, que mostrou uma grande eficácia. Atualmente, a mesma tática está a ser aplicada em outras áreas, como para a criação duma vacina eficaz para o HIV.

À medida que as tecnologias de vacinas e as redes de ensaios clínicos desenvolvidas para combater o HIV foram aproveitadas na resposta ao SARS-CoV-2, a colaboração sem precedentes, a transparência, o envolvimento da indústria e a rápida tradução clínica com progressão para testes paralelos de eficácia para vários conceitos de vacinas que caracterizaram a resposta ao coronavírus podem impulsionar o desenvolvimento de vacinas contra o HIV.

O desenvolvimento duma vacina eficaz para proteger contra o HIV é uma necessidade de saúde global de longa data, complicada por desafios inerentes à biologia do HIV e à execução de testes de eficácia de vacinas no contexto de intervenções de prevenção biomédica em evolução. O campo de vacinas contra o HIV desenvolveu com sucesso várias plataformas de vacinas por meio de estudos clínicos avançados.

As estratégias de vacinas atuais incluem estratégias de reforço primário para melhorar a elicitação de correlatos imunológicos derivados de RV144, antígenos de mosaico combinados, novos vetores virais, antígenos projetados para induzir anticorpos amplamente neutralizantes, novas plataformas de ácidos nucleicos e adjuvantes potentes para aumentar a imunogenicidade em várias classes de vacinas emergentes candidatos.

Desta forma, cientistas de investigação básica e aplicada a vacinas, governos, órgãos reguladores e empresas farmacêuticas devem continuar a se unir para superar esse desafio global.

Referências Bibliográficas

1. Schmid S. The discovery of HIV-1. Nature Research [Internet]. 2018 Nov 28; Available from: <https://www.nature.com/articles/d42859-018-00003x#:~:text=In%201983%2C%20Luc%20Montagnier>
2. Khalid K, Padda J, Khedr A, Ismail D, Zubair U, Al-Ewaidat OA, et al. HIV and Messenger RNA Vaccine. Cureus. 2021 Jul 5;13(7).
3. Mafuyeka RT, Webber LM, Becker P, Mayaphi SH. HIV-1/2 differentiation in a South African public laboratory. Southern African Journal of HIV Medicine. 2021 Mar 12;22(1).
4. Hargrave A, Mustafa AS, Hanif A, Tunio JH, Hanif SNM. Current Status of HIV-1 Vaccines. Vaccines. 2021 Sep 16;9(9):1026.
5. Number of deaths due to HIV/AIDS [Internet]. www.who.int. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-deaths-due-to-hiv-aids>.
6. UNAIDS. Global HIV & AIDS Statistics – 2020 Fact Sheet [Internet]. UNAIDS. UNAIDS; 2021. Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
7. Fauci AS, Lane HC. Four Decades of HIV/AIDS – Much Accomplished, Much to Do. New England Journal of Medicine. 2020 Jul 2;383(1):1–4.
8. Hsu DC, O’Connell RJ. Progress in HIV vaccine development. Human vaccines & immunotherapeutics [Internet]. 2017;13(5):1018–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28281871>.
9. Dieffenbach CW, Fauci AS. The search for an HIV vaccine, the journey continues. Journal of the International AIDS Society [Internet]. 2020 May 16 [cited 2021 Mar 16];23(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7230133/>.
10. Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, Zolla-Pazner S, Tomaras GD, Alam SM, et al. Immune-Correlates Analysis of an HIV-1 Vaccine Efficacy Trial. New England Journal of Medicine [Internet]. 2012 Apr 5;366(14):1275–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371689/>.
11. Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, Stieh DJ, Alter G, Robb ML, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical

- trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13–19). *The Lancet* [Internet]. 2018 Jul;392(10143):232–43. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31364-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31364-3/fulltext).
12. Ng'uni T, Chasara C, Ndhlovu ZM. Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 Oct 28;11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7655734/>
13. Janssen Vaccines & Prevention B.V. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2b Efficacy Study of a Heterologous Prime/Boost Vaccine Regimen of Ad26.Mos4.HIV and Aluminum Phosphate-adjuvanted Clade C gp140 in Preventing HIV-1 Infection in Adult Women in Sub-Saharan Africa [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03060629>.
14. Janssen Vaccines & Prevention B.V. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Efficacy Study of a Heterologous Vaccine Regimen of Ad26.Mos4.HIV and Adjuvanted Clade C gp140 and Mosaic gp140 to Prevent HIV-1 Infection Among Cis-gender Men and Transgender Individuals Who Have Sex With Cis-gender Men and/or Transgender Individuals [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2022 [cited 2022 Sep 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964415>.
15. Bekker L-G, Tatoud R, Dabis F, Feinberg M, Kaleebu P, Marovich M, et al. The complex challenges of HIV vaccine development require renewed and expanded global commitment. *The Lancet* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2020 Jun 8];395(10221):384–8. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32682-0/fulltext?sf113976713=1](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32682-0/fulltext?sf113976713=1)
16. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to Prevent HIV-1 Infection in Thailand. *New England Journal of Medicine*. 2009 Dec 3;361(23):2209–20.
17. Gray GE, Huang Y, Grunenberg N, Laher F, Roux S, Andersen-Nissen E, et al. Immune correlates of the Thai RV144 HIV vaccine regimen in South Africa. *Science Translational Medicine* [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2021 Oct 6];11(510):eaax1880. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31534016/>
18. Hansen SG, Marshall EE, Malouli D, Ventura AB, Hughes CM, Ainslie E, et al. A live-attenuated RhCMV/SIV vaccine shows long-term efficacy against heterologous SIV challenge. *Science Translational Medicine*. 2019 Jul 17;11(501).

19. Reiss E, Academisch Medisch Centrum – Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). A Phase 1 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Recombinant HIV-1 Envelope Protein ConM SOSIP.v7 gp140 Vaccine, Adjuvanted With MPLA Liposomes, in Healthy, HIV-Uninfected Adults [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03961438). 2021 [cited 2022 May 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03961438>
20. IAVI and Moderna launch trial of HIV vaccine antigens delivered through mRNA technology [Internet]. Fred Hutch. 2022 [cited 2022 Jul 5]. Available from: <https://www.fredhutch.org/en/news/releases/2022/01/mRNA-hiv-vaccine-trial.html>
21. Wolfe LS, Smedley JG, Bubna N, Hussain A, Harper R, Mostafa S. Development of a platform-based approach for the clinical production of HIV gp120 envelope glycoprotein vaccine candidates. *Vaccine*. 2021 Jun;39(29):3852–61.
22. Test of a new “germline-targeting” HIV vaccine prepares to launch [Internet]. Fred Hutch. 2022. Available from: <https://www.fredhutch.org/en/news/center-news/2022/05/hiv-vaccine-germline-stamatatos.htm>
23. Moderna Announces First Participant Dosed in Phase 1 Study of its HIV Trimer mRNA Vaccine [Internet]. investors.modernatx.com. Available from: <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Announces-First-Participant-Dosed-in-Phase-1-Study-of-its-HIV-Trimer-mRNA-Vaccine/default.aspx>
24. Zhao LP, Fiore-Gartland A, Carpp LN, Cohen KW, Roupheal N, Fleurs L, et al. Landscapes of binding antibody and T-cell responses to pox-protein HIV vaccines in Thais and South Africans. Mattapallil JJ, editor. *PLOS ONE*. 2020 Jan 30;15(1):e0226803.
25. PRISMA. PRISMA [Internet]. www.prisma-statement.org. 2021. Available from: <https://www.prisma-statement.org/>
26. Trikalinos TA, Hoaglin DC, Small KM, Terrin N, Schmid CH. Methods for the joint meta-analysis of multiple tests. *Research Synthesis Methods*. 2014 May 7;5(4):294–312.
27. Scholten RJPM, Clarke M, Hetherington J. The Cochrane Collaboration. *European Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2005 Aug 1;59 Suppl 1:S147-149; discussion S195-196. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16052183/>
28. National Institute on Aging. What Are Clinical Trials and Studies? [Internet]. National Institute on Aging. 2020. Available from: <https://www.nia.nih.gov/health/what-are-clinical-trials-and-studies>

29. van Wijhe M, McDonald SA, de Melker HE, Postma MJ, Wallinga J. 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*. 2016 May;16(5):592–8.
30. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell Binding and Entry. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [Internet]. 2012 Apr 10;2(8):a006866–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405824/>
31. Esparza J. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. *Vaccine*. 2013 Aug;31(35):3502–18.
32. Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfusion Medicine and Hemotherapy* [Internet]. 2016 May 9;43(3):203–22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924471/>
33. Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ, Cocklin S. Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life*. 2021 Jan 29;11(2):100.
34. Wang H-B, Mo Q-H, Yang Z. HIV Vaccine Research: The Challenge and the Way Forward. *Journal of Immunology Research* [Internet]. 2015 [cited 2019 Nov 19];2015:1–5. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2015/503978/>
35. Plotkin SA. Correlates of Protection Induced by Vaccination. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2010 May 12;17(7):1055–65.
36. Zagury D, Salaün JJ, Bernard J, Dechazal L, Goussard B, Lurhuma Z. [Immunization against the human immunodeficiency virus in Zaire]. *Medecine Tropicale: Revue Du Corps De Sante Colonial* [Internet]. 1988 Oct 1 [cited 2022 May 28];48(4):417–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3221792/>
37. Dolin R. The Safety and Immunogenicity of a Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Recombinant gp160 Candidate Vaccine in Humans. *Annals of Internal Medicine*. 1991 Jan 15;114(2):119.
38. Cooney EL, Collier AC, Greenberg PD, Coombs RW, Zarling J, Arditti DE, et al. Safety of and immunological response to a recombinant vaccinia virus vaccine expressing HIV envelope glycoprotein. *Lancet (London, England)* [Internet]. 1991 Mar 9 [cited 2021 Oct 12];337(8741):567–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1671940/>
39. Group T rgp120 HVS. Placebo-Controlled Phase 3 Trial of a Recombinant Glycoprotein 120 Vaccine to Prevent HIV-1 Infection. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2005 Mar

1;191(5):654–65.

Available

from:

<https://academic.oup.com/jid/article/191/5/654/1234535?login=true>

40. O’Connell RJ, Kim JH, Corey L, Michael NL. Human Immunodeficiency Virus Vaccine Trials. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012 Dec 1;2(12):a007351–1.

41. Duerr A, Huang Y, Buchbinder S, Coombs RW, Sanchez J, del Rio C, et al. 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*. 2012 May 4;206(2):258–66.

42. Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase IIa Dose-Refinement Study of the Safety and Immunogenicity of a 3-Dose Regimen of the Merck Adenovirus Serotype 5 HIV-1 Gag/Pol/Nef Vaccine in Healthy Adults [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2015 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00350623>

43. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), HIV Vaccine Trials Network. Phase 2b, Randomized, Placebo-Controlled Test-of-Concept Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Multiclade HIV-1 DNA Plasmid Vaccine Followed by a Multiclade HIV-1 Recombinant Adenoviral Vector Vaccine in HIV-Uninfected, Adenovirus Type 5 Neutralizing Antibody Negative, Circumcised Men and Male-to-Female (MTF) Transgender Persons, Who Have Sex With Men [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2021 [cited 2022 Aug 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00865566>

44. Catanzaro AT, Roederer M, Koup RA, Bailer RT, Enama ME, Nason MC, et al. Phase I clinical evaluation of a six-plasmid multiclade HIV-1 DNA candidate vaccine. *Vaccine*. 2007 May;25(20):4085–92.

45. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Excler J-L, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Prensri N, et al. Randomized, Double-Blind Evaluation of Late Boost Strategies for HIV-Uninfected Vaccine Recipients in the RV144 HIV Vaccine Efficacy Trial. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017 Feb 21;215(8):1255–63.

46. Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Chariyalertsak S, Kaewkungwal J, Dawson P, Dhitavat J, et al. Late boosting of the RV144 regimen with AIDSVAX B/E and ALVAC-HIV in HIV-uninfected Thai volunteers: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet HIV*. 2020 Apr;7(4):e238–48.

47. Bekker L-G, Moodie Z, Grunenberg N, Laher F, Tomaras GD, Cohen KW, et al. 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* [Internet]. 2018 Jul 1;5(7):e366–78. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(18\)30071-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(18)30071-7/fulltext)

48. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Sanofi, GlaxoSmithKline, Bill and Melinda Gates Foundation. A Pivotal Phase 2b/3 Multisite, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of ALVAC-HIV (vCP2438) and Bivalent Subtype C gp120/MF59 in Preventing HIV-1 Infection in Adults in South Africa [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2022 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02968849>

49. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell GL. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. London: Elsevier Health Sciences; 2009.

50. Priddy Frances H, Brown D, Kublin J, Monahan K, Wright David P, Lalezari J, et al. Safety and Immunogenicity of a Replication-Incompetent Adenovirus Type 5 HIV-1 Clade Bgag/pol/nef Vaccine in Healthy Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2008 Jun;46(11):1769–81.

51. Salmon-Céron D, Durier C, Desaint C, Cuzin L, Surenaud M, Hamouda NB, et al. Immunogenicity and safety of an HIV-1 lipopeptide vaccine in healthy adults: a phase 2 placebo-controlled ANRS trial. *AIDS*. 2010 Sep 10;24(14):2211–23.

52. Kaleebu PP, MRC/UVRI and LSHTM Uganda Research Unit, Imperial College London, University College, London, International AIDS Vaccine Initiative, EuroVacc Foundation, et al. A Phase IIb Three-arm, Two-stage HIV Prophylactic Vaccine Trial With a Second Randomisation to Compare TAF/FTC to TDF/FTC as Pre-exposure Prophylaxis [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2022 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04066881>

53. ANRS, Emerging Infectious Diseases, Medical Research Council, Henri Mondor University Hospital, Chelsea and Westminster Hospital, UK, EuroVacc Foundation, European Commission, et al. EHVA P01 (European HIV Vaccine Alliance Preventative Trial 01/ANRS VRI08) A Prophylactic HIV Vaccine Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of HIV Clade C DREP Alone and in Combination With a Clade C ENV Protein in Healthy HIV-uninfected Adults [Internet]. *clinicaltrials.gov*. 2021 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844775>

54. Worcester HIV Vaccine, Brigham and Women's Hospital, IDRI. A Phase 1 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Polyvalent Env (A,B,C,A/E) / Gag (C) DNA and gp120 (A,B,C,A/E) Protein HIV-1 Vaccines (PDPHV-201401) Co-administered With or Without Adjuvant GLA-SE in

Repeated Doses, in Healthy, HIV-1 Uninfected Adult Participants [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04927585). 2022 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04927585>

55. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 1 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of EnvSeq-1 and CH505 M5 gp120 Envs Adjuvanted With GLA-SE in Healthy, HIV-Uninfected Adult Participants [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03220724). 2021 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03220724>

56. International AIDS Vaccine Initiative, GlaxoSmithKline, Fred Hutchinson Cancer Research Center - Seattle HIV Vaccine Trials Unit, Kenya AIDS Vaccine Initiative - Institute of Clinical Research (KAVI-ICR), Massachusetts General Hospital. A Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Dose-escalation Phase 1 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Recombinant HIV Envelope Protein BG505 SOSIP.664 gp140 Vaccine, Adjuvanted, in Healthy, HIV-1 Uninfected Adults [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03699241). 2022 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03699241>

57. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), HIV Vaccine Trials Network, International AIDS Vaccine Initiative, IDRI, Dynavax Technologies Corporation, Fred Hutchinson Cancer Center. A Phase 1 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of HIV-1 BG505 SOSIP.664 gp140 With TLR Agonist and/or Alum Adjuvants in Healthy, HIV-uninfected Adults [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04177355). 2022 [cited 2022 Oct 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04177355>

58. Choudhary MC, Madhu Chhanda Choudhary, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Safety, Tolerability and Immunogenicity of Recombinant HIV Envelope Protein VRC-HIVRGP096-00-VP (Trimer 4571) Vaccine, in HIV-1 Infected Adults on Suppressive ART [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04985760). 2022 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04985760>

59. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH), Department of Health and Human Services. A Phase 1 Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Priming Regimens of 426c.Mod.Core-C4b Adjuvanted With 3M-052-AF + Alum in Healthy, HIV-1 Uninfected Adult Participants [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05471076). 2022 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05471076>

60. HVTN 302 enrolls participants [Internet]. IAVI. Available from: <https://www.iavi.org/news-resources/features/hvtn-302-begins-first-dosing-of-mrna-hiv-vaccine-antigens>

61. Rogers J. NIH launches clinical trial of three mRNA HIV vaccines [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2022. Available from: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-clinical-trial-three-mrna-hiv-vaccines>
62. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH), Department of Health and Human Services. A Phase 1, Randomized, Open-label Clinical Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of BG505 MD39.3, BG505 MD39.3 gp151, and BG505 MD39.3 gp151 CD4KO HIV Trimer mRNA Vaccines in Healthy, HIV-uninfected Adult Participants [Internet]. clinicaltrials.gov. 2022 [cited 2022 Apr 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05217641>
63. A Phase 1 Trial of ChAdOx1- and MVA-vectored Conserved Mosaic HIV-1 Vaccines in Healthy, Adult HIV-1-negative Volunteers in Eastern and Southern Africa. [Internet]. clinicaltrials.gov. 2022 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04553016>
64. Riddler S, Sharon Riddler, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Therapeutic HIV Vaccine Composed of Autologous Dendritic Cells Loaded With Autologous Inactivated Whole Virus or Conserved Peptides in ART-treated HIV-infected Adults [Internet]. clinicaltrials.gov. 2022 [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03758625>
65. Alter G, Barouch D. Immune Correlate-Guided HIV Vaccine Design. *Cell Host & Microbe*. 2018 Jul;24(1):25–33.
66. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2018 Jan 12;17(4):261–79. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.243>
67. Ho RJY. Warp-Speed Covid-19 Vaccine Development: Beneficiaries of Maturation in Biopharmaceutical Technologies and Public-Private Partnerships. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020 Nov;
68. Jain S, Venkataraman A, Wechsler ME, Peppas NA. Messenger RNA-based Vaccines: Past, Present, and Future Directions in the Context of the COVID-19 Pandemic. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021 Oct;179:114000.
69. Chung YH, Beiss V, Fiering SN, Steinmetz NF. COVID-19 Vaccine Frontrunners and Their Nanotechnology Design. *ACS Nano*. 2020 Oct 9;14(10):12522–37.

70. Perreau M, Banga R, Pantaleo G. Targeted Immune Interventions for an HIV-1 Cure. *Trends in Molecular Medicine* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2020 Sep 30];23(10):945–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471491417301466>
71. Zhang L, Irimia A, He L, Landais E, Rantalainen K, Leaman DP, et al. An MPER antibody neutralizes HIV-1 using germline features shared among donors. *Nature Communications*. 2019 Nov 26;10(1).
72. Pegu A, Hessel AJ, Mascola JR, Haigwood NL. Use of broadly neutralizing antibodies for HIV-1 prevention. *Immunological Reviews*. 2017 Jan;275(1):296–312.
73. Jardine JG, Kulp DW, Havenar-Daughton C, Sarkar A, Briney B, Sok D, et al. HIV-1 broadly neutralizing antibody precursor B cells revealed by germline-targeting immunogen. *Science*. 2016 Mar 24;351(6280):1458–63.
74. Burton DR, Hangartner L. Broadly Neutralizing Antibodies to HIV and Their Role in Vaccine Design. *Annual Review of Immunology*. 2016 May 20;34(1):635–59.
75. Seabright GE, Doores KJ, Burton DR, Crispin M. Protein and Glycan Mimicry in HIV Vaccine Design. *Journal of Molecular Biology*. 2019 May;431(12):2223–47.
76. Andrabi R, Bhiman JN, Burton DR. Strategies for a multi-stage neutralizing antibody-based HIV vaccine. *Current Opinion in Immunology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Apr 25];53:143–51. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952791518300232?casa_token=7N9zs17HhPsAAAAA:RGjBkk78g_ZsCJlCmCfHkestsINnB606LzLEqSuTlO6eIMBna6W8H19NYvonSgyk64Pbn_5HIDE
77. Klasse PJ, Ketas TJ, Cottrell CA, Ozorowski G, Debnath G, Camara D, et al. Epitopes for neutralizing antibodies induced by HIV-1 envelope glycoprotein BG505 SOSIP trimers in rabbits and macaques. *PLoS Pathogens* [Internet]. 2018 Feb 23 [cited 2021 Mar 23];14(2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5841823/>
78. Sok D, Le KM, Vadnais M, Saye-Francisco K, Jardine JG, Torres J, et al. Rapid elicitation of broadly neutralizing antibodies to HIV by immunization in cows. *Nature* [Internet]. 2017 Aug 3 [cited 2021 Dec 14];548(7665):108–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5812458/#SD1>
79. Steichen JM, Lin Y-C, Havenar-Daughton C, Pecetta S, Ozorowski G, Willis JR, et al. A generalized HIV vaccine design strategy for priming of broadly neutralizing antibody responses. *Science*

[Internet]. 2019 Dec 6;366(6470). Available from:
<https://science.sciencemag.org/content/366/6470/eaax4380>

80. Liu J, Jaijyan DK, Tang Q, Zhu H. Promising Cytomegalovirus-Based Vaccine Vector Induces Robust CD8+ T-Cell Response. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Sep 10;20(18):4457. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770317/pdf/ijms-20-04457.pdf>

81. Hansen SG, Sacha JB, Hughes CM, Ford JC, Burwitz BJ, Scholz I, et al. Cytomegalovirus Vectors Violate CD8+ T Cell Epitope Recognition Paradigms. *Science*. 2013 May 23;340(6135):1237874–4.

82. Nyanhete TE, Frisbee AL, Bradley T, Faison WJ, Robins E, Payne T, et al. HLA class II-Restricted CD8+ T cells in HIV-1 Virus Controllers. *Scientific Reports*. 2019 Jul 15;9(1).