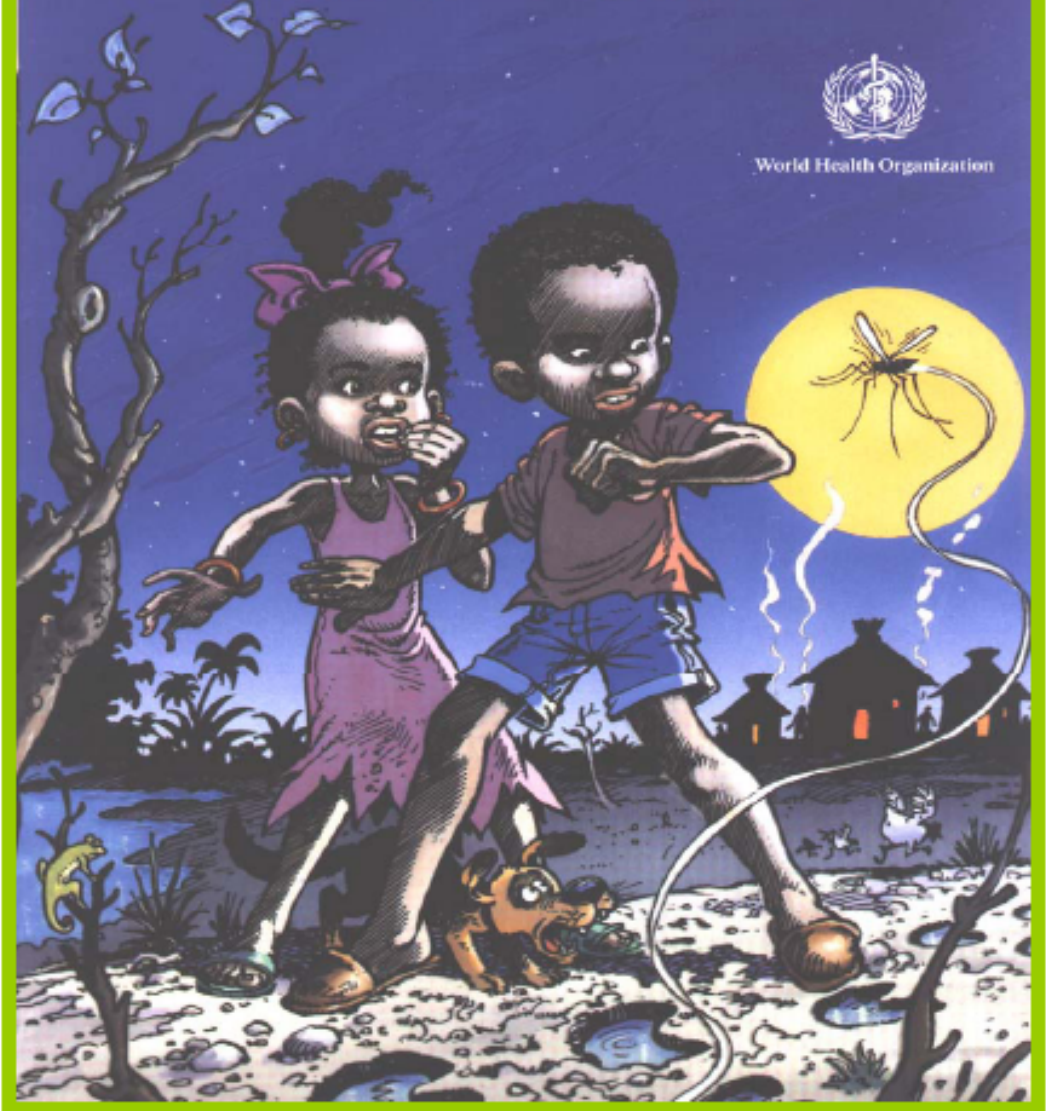


MALARIA



World Health Organization



✓ Enfoque desta aula:

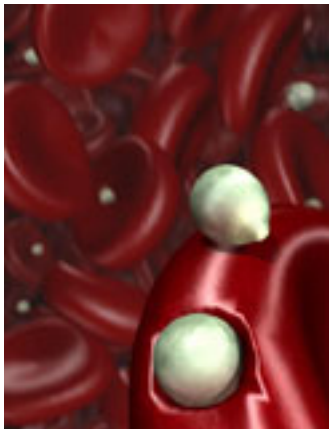
- Agente etiológico
- Histórico
- Epidemiologia
- Transmissão - Vetor
- Ciclo de vida
- Diferentes formas do parasita
- Patogenia
- Diagnóstico
- Tratamento
- Controle

O que é malária?

✓ Malária é uma doença infecciosa causada por parasitas protozoários do gênero *Plasmodium*.

✓ Taxonomia

- Filo - Apicomplexa
- Família - Plasmodiidae
- Gênero - *Plasmodium*



✓ Há quase 100 espécies de plasmódios: 22 parasitam macacos e 50 aves e répteis

✓ Transmitida por mosquitos do gênero *Anopheles*.

Diferentes espécies de *Plasmodium*, seus hospedeiros e localização geográfica

Espécie	Hospedeiro Natural	Localização geográfica
<i>P. falciparum</i>	Homem	Regiões Tropicais
<i>P. vivax</i>	Homem	Regiões Tropicais e Sub-tropicais
<i>P. malariae</i>	Homem/Chimpanzé	Regiões Tropicais e Sub-tropicais
<i>P. ovale</i>	Homem	Trópicos da África e Ásia
<i>P. reichenowi</i>	Chimpanzé	África Central
<i>P. cynomolgi</i>	Macacos do Velho Mundo	Sudeste Asiático
<i>P. fieldi</i>	Macacos do Velho Mundo	Malásia
<i>P. inui</i>	Macacos do Velho Mundo	Índia e Sudeste Asiático
<i>P. knowlesi</i>	Macacos do Velho Mundo/ Homem	Malásia
<i>P. simiovale</i>	Macacos do Velho Mundo	Sri Lanka
<i>P. gonderi</i>	Macacos do Velho Mundo	África Central
<i>P. yoelii</i>	Roedores	África Central
<i>P. berghei</i>	Roedores	África Central
<i>P. gallinaceum</i>	Galinha	Ásia

✓ Cinco espécies infectam o homem:



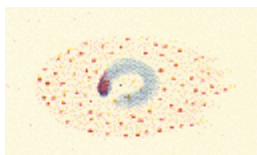
➤ *Plasmodium falciparum*



➤ *Plasmodium vivax*



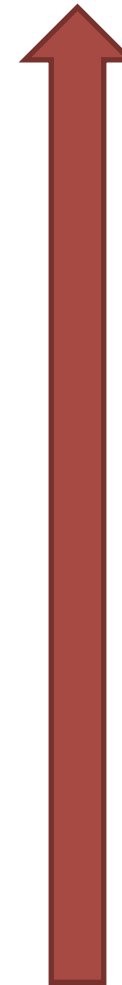
➤ *Plasmodium malariae*



➤ *Plasmodium ovale*



➤ *Plasmodium knowlesi*

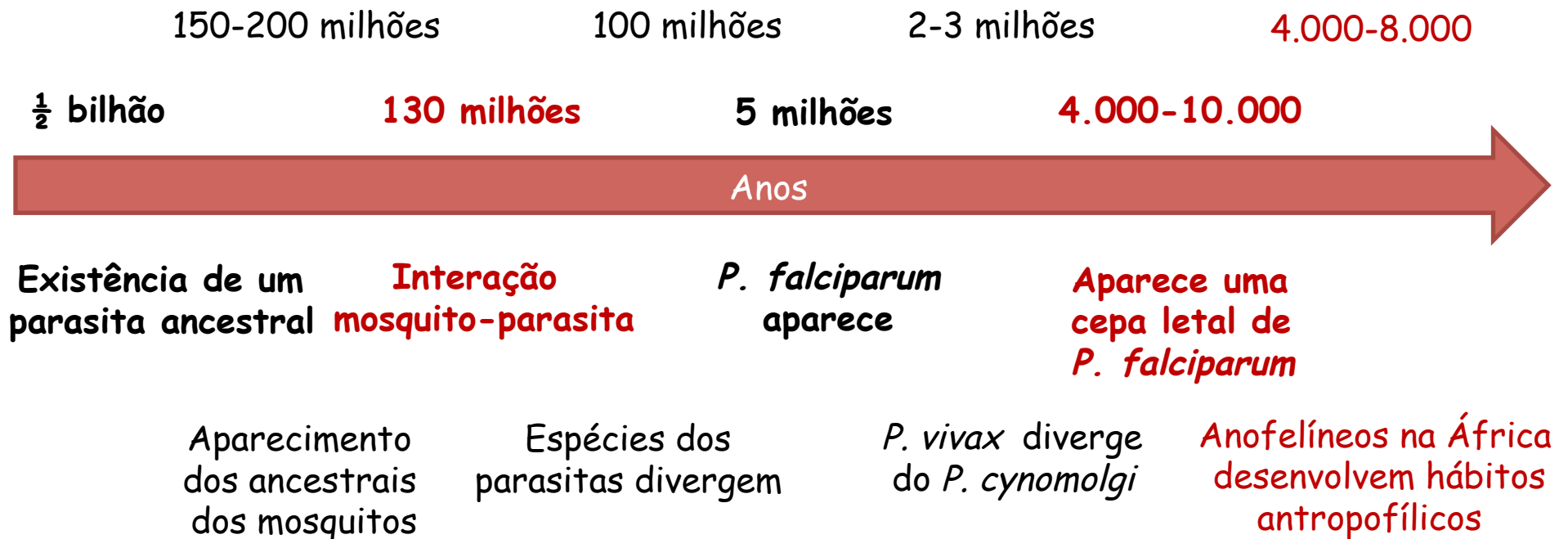


Doença mais frequente e mais grave

No Brasil

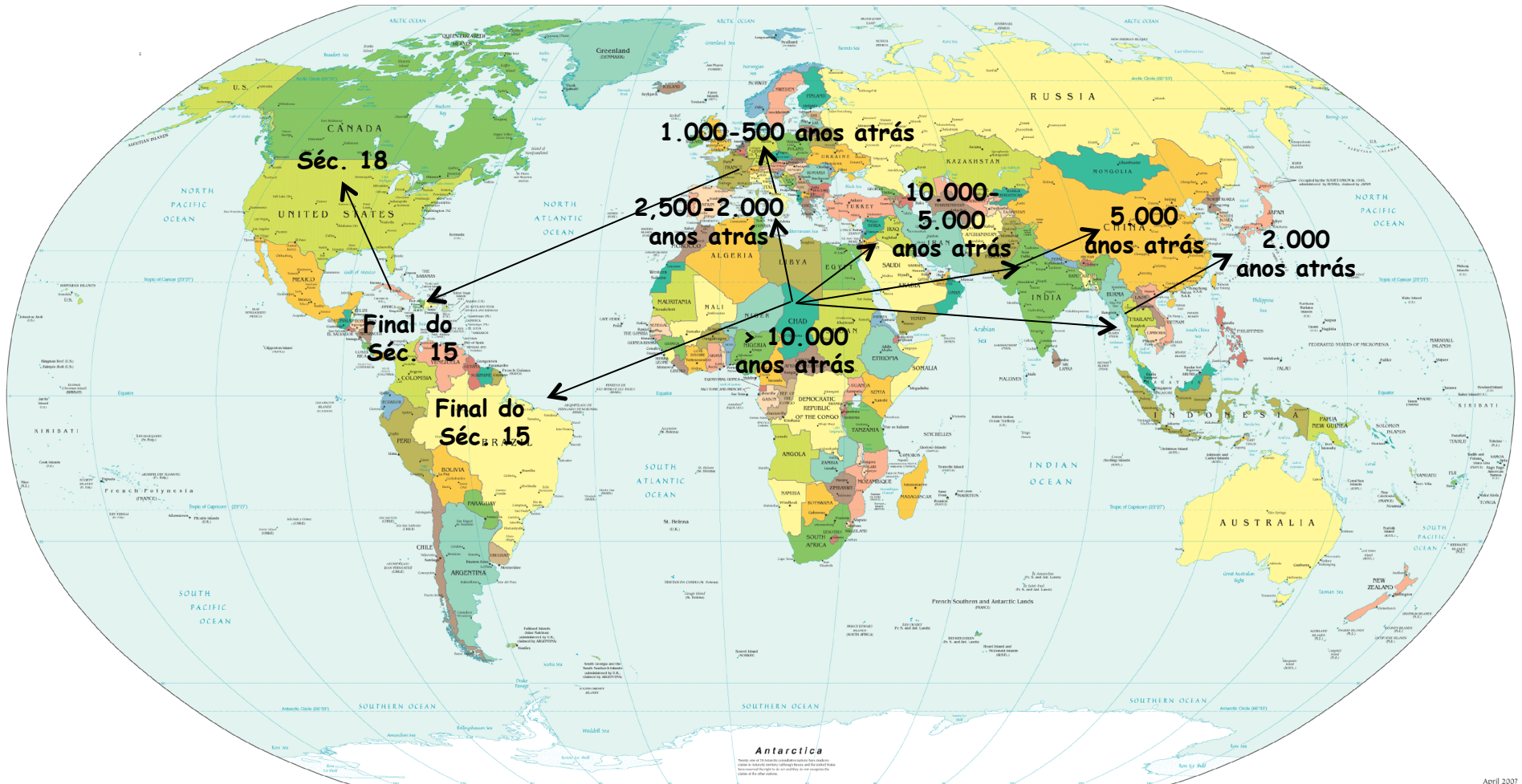
Doença menos frequente e menos grave

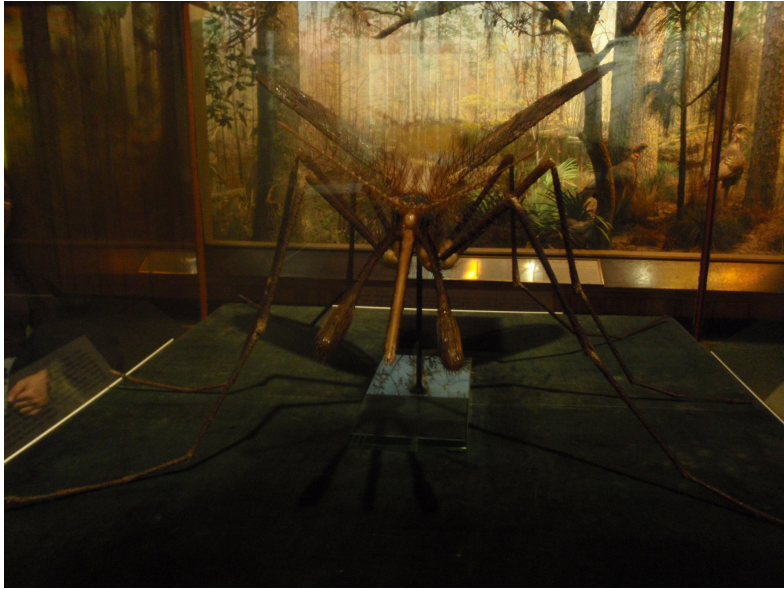
História I Origem da Malária



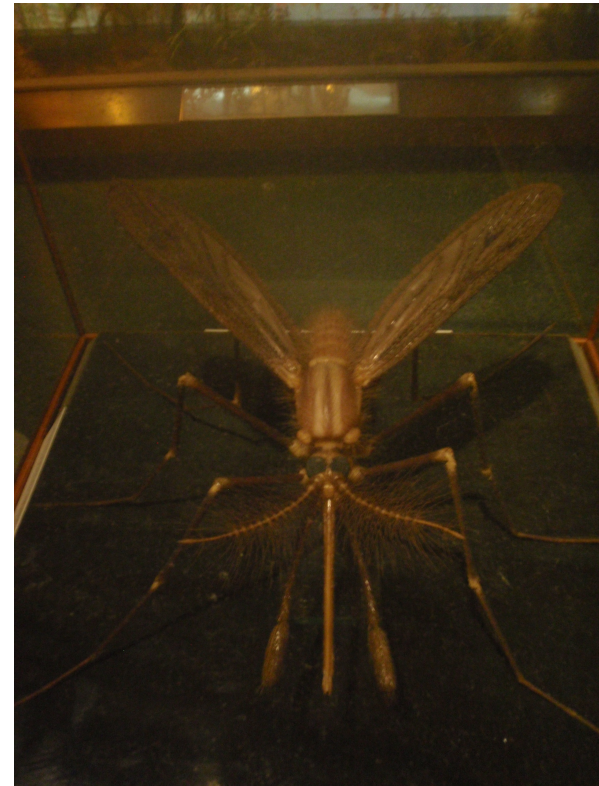
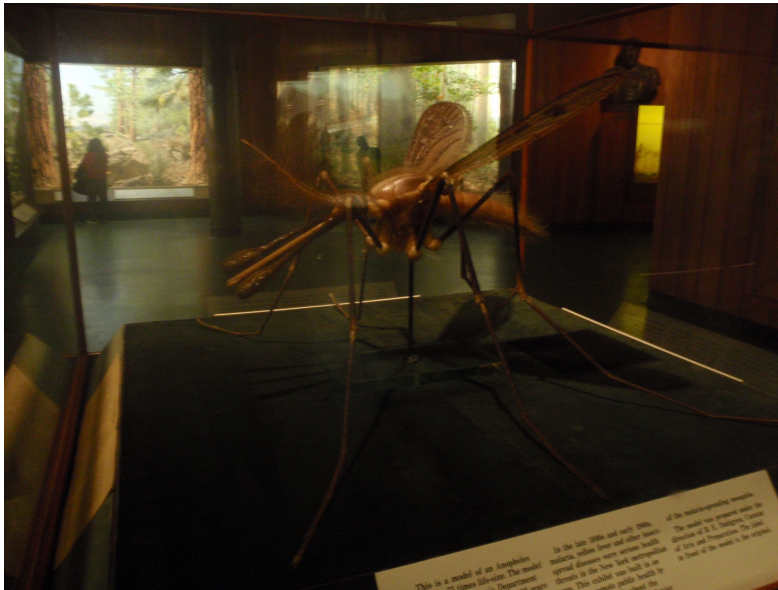
História II

Dispersão da Malária





*Modelo de mosquito
Anopheles macho exposto no
Museu de História Natural
de Nova York
(aumento: 75X)*



Data da 1ª exibição: 1917-1918

História III

Fatos relevantes

- 1880: Charles Laveran detecta e descreve o parasito da malária no sangue de um paciente febril (prêmio Nobel 1907).
- 1897: Ronald Ross - demonstra a transmissão da malária por mosquitos (prêmio Nobel 1902).
- 1898: Bignami, Bastianelli e Grassi - esclarecem o ciclo biológico do *Plasmodium* e demonstram a transmissão da malária humana pela picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles* sp.



**Charles Louis
Alphonse
Laveran**

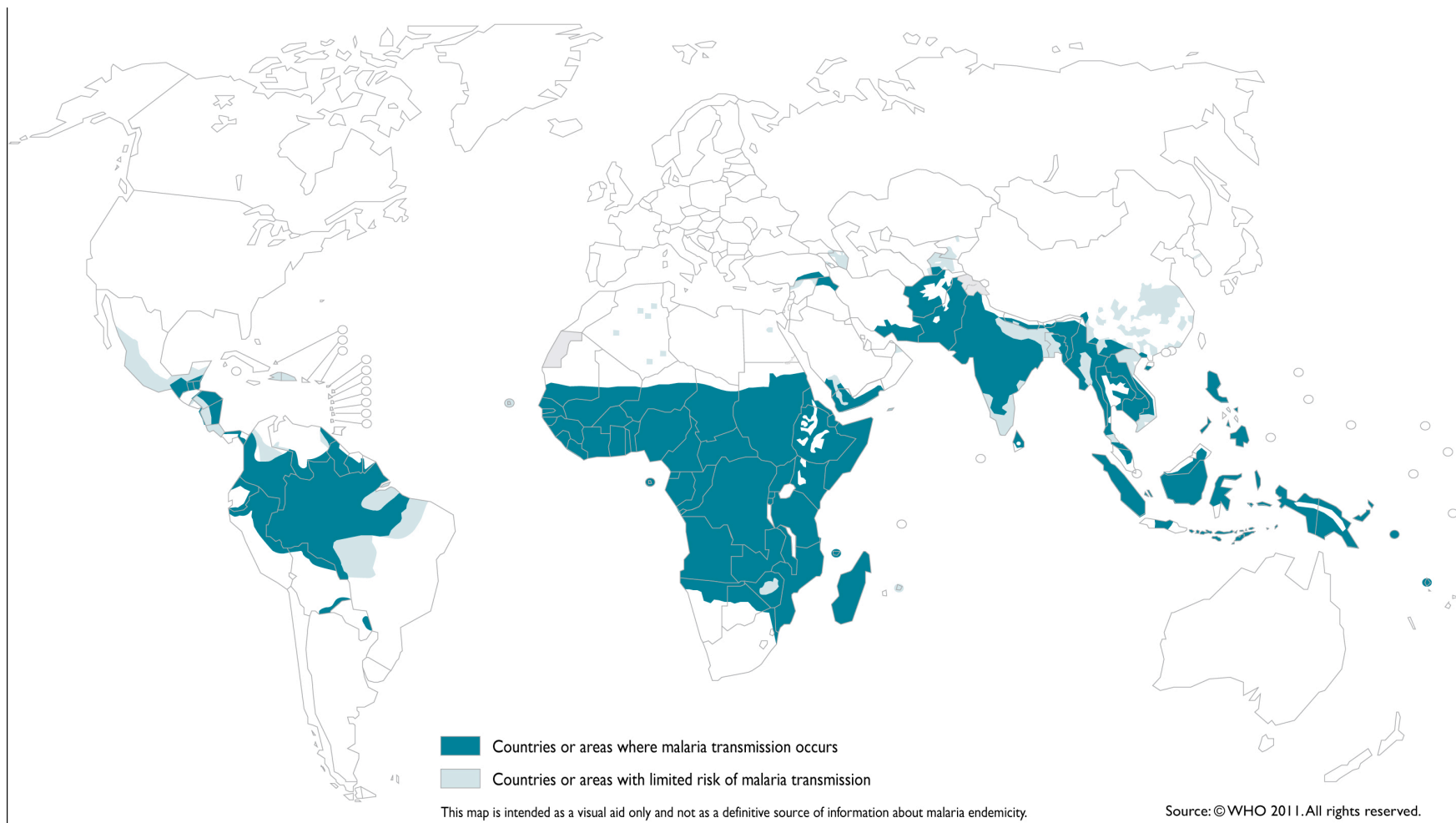
Ronald Ross

História III

Fatos relevantes

- 1917: Julius Wagner-Jauregg tratou com sucesso pacientes portadores de neurosífilis utilizando parasitos da malária. Este procedimento foi utilizado até a metade do século 20 para o tratamento da enfermidade (prêmio Nobel 1927).
- 1950: OMS definiu estratégias globais para erradicação da malária através do DDT (fracasso!!!).
- 2002: Término do sequenciamento do genoma de *P. falciparum* e de *Anopheles gambiae*.

Distribuição global da malária, 2011



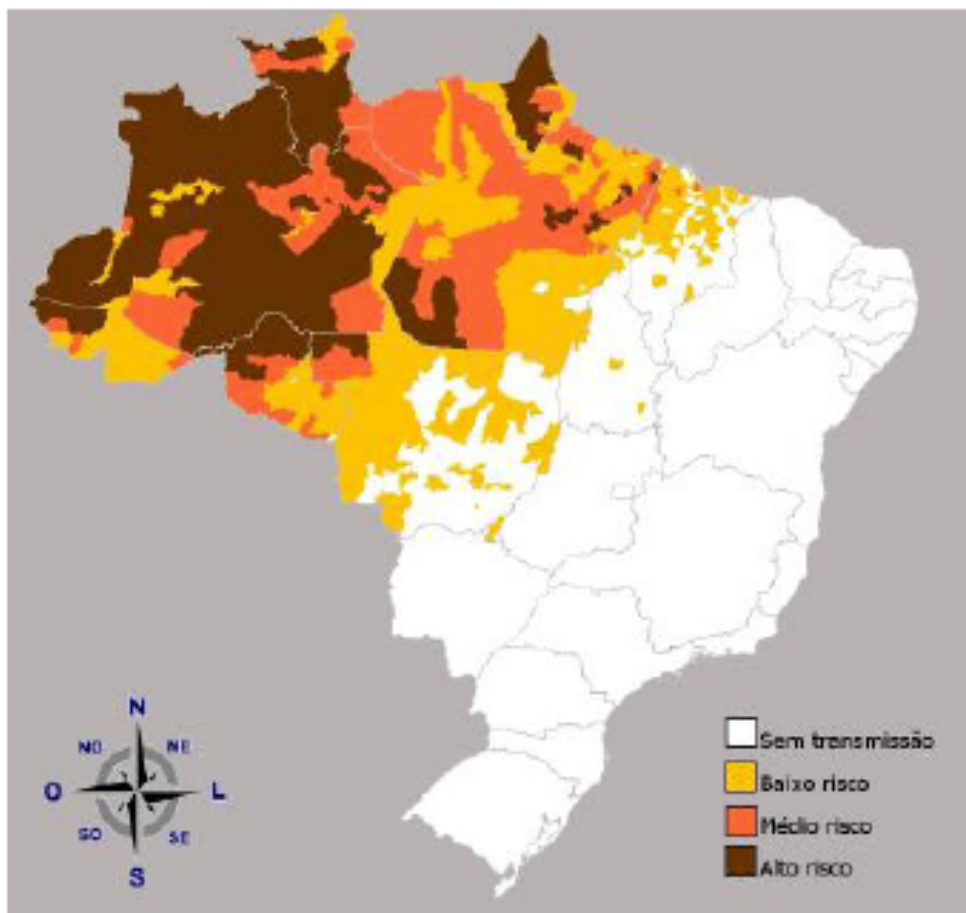
A malária é atualmente uma doença associada a baixas condições sócio-econômicas.

Epidemiologia

- +100 países possuem malária endêmica (metade na África Sub-Saara);
- 300-500 milhões de casos por ano;
- 90% das mortes causadas pela malária acometem crianças menores de 5 anos;
- Sequelas de complicações clínicas severas incluem problemas cognitivos, distúrbios de comportamento, epilepsia, além de problemas de visão, audição e fala.



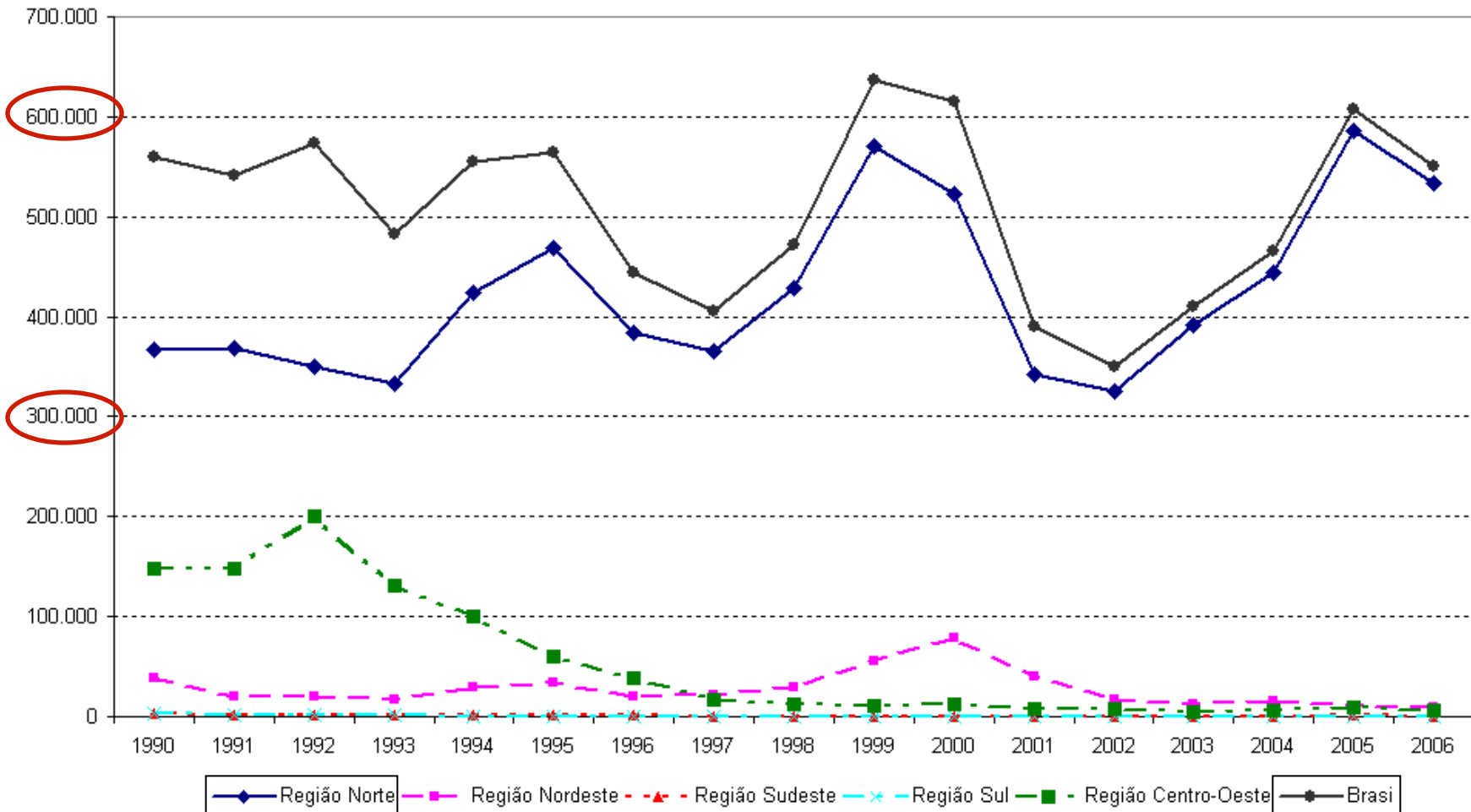
Distribuição da malária no Brasil, 2008.



✓ 99,5% dos casos de malária no Brasil ocorrem na **Amazônia Legal** (Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão).

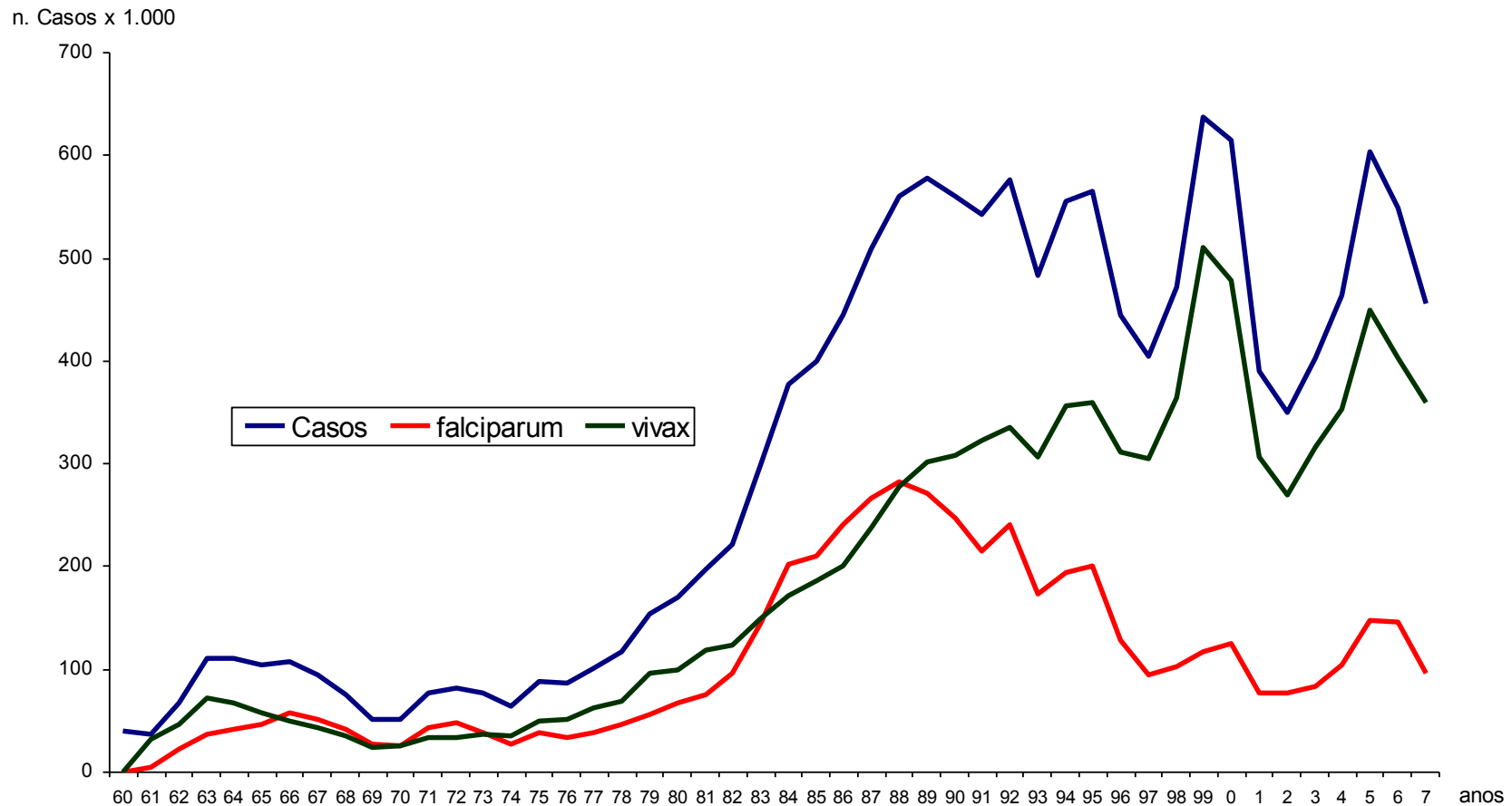
Distribuição da malária no Brasil (por região)

Casos confirmados de Malária. Brasil e Grandes Regiões, 1990-2006



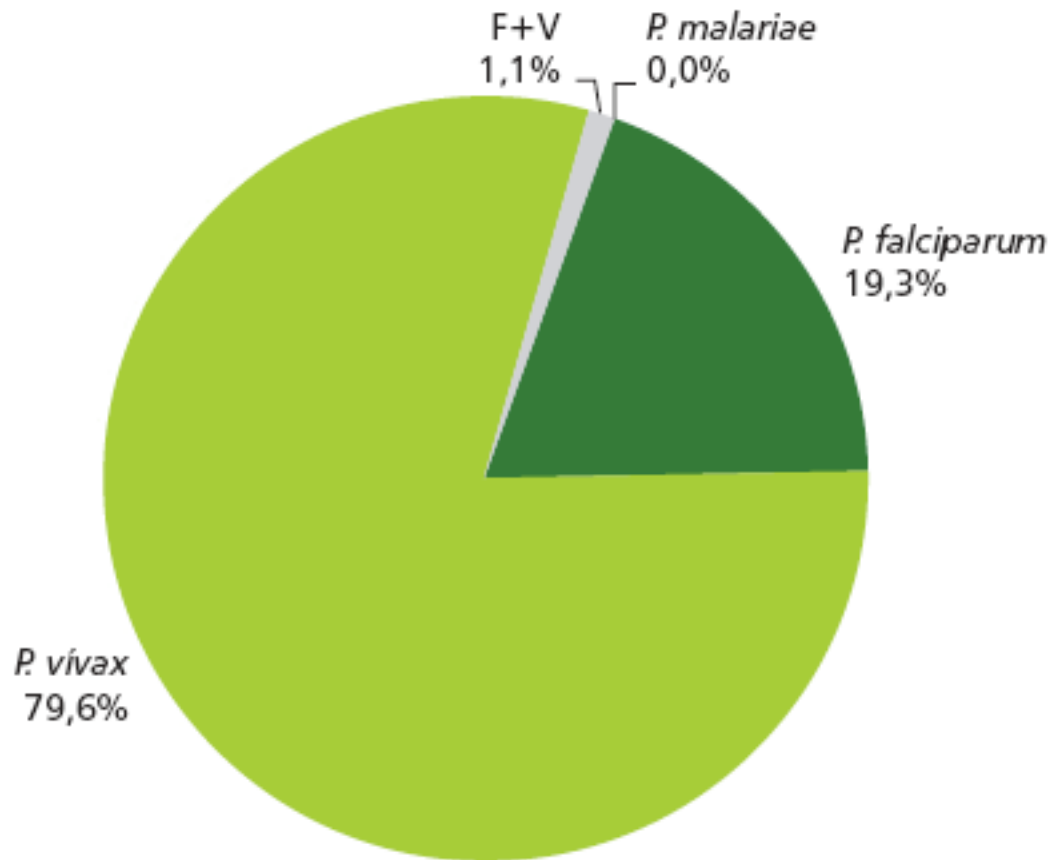
Número de casos de malária no Brasil por espécie de *Plasmodium*. (1960 a 2007)

✓ Aproximadamente 80% dos casos de malária são causados pelo *P. vivax*.



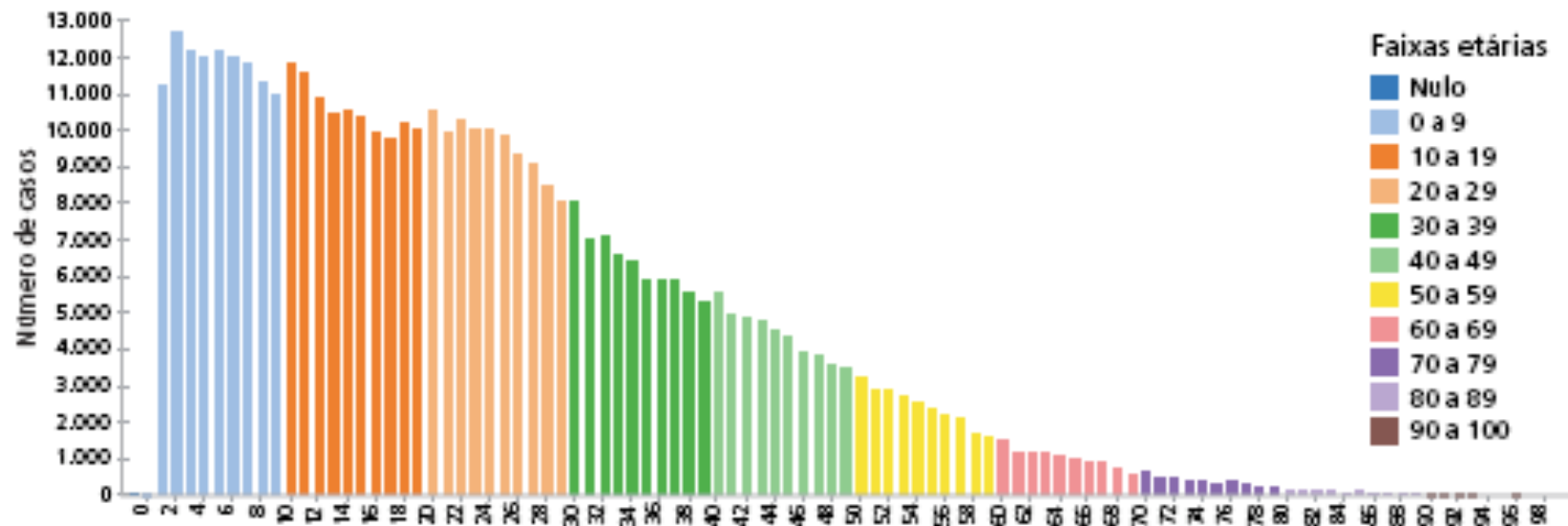
Fonte: SISMAL/SIVEP/SVS/MS - atualizado em 24.10.2008

Proporção de casos de malária, por espécie de plasmódio. Amazônia Legal, 2007.

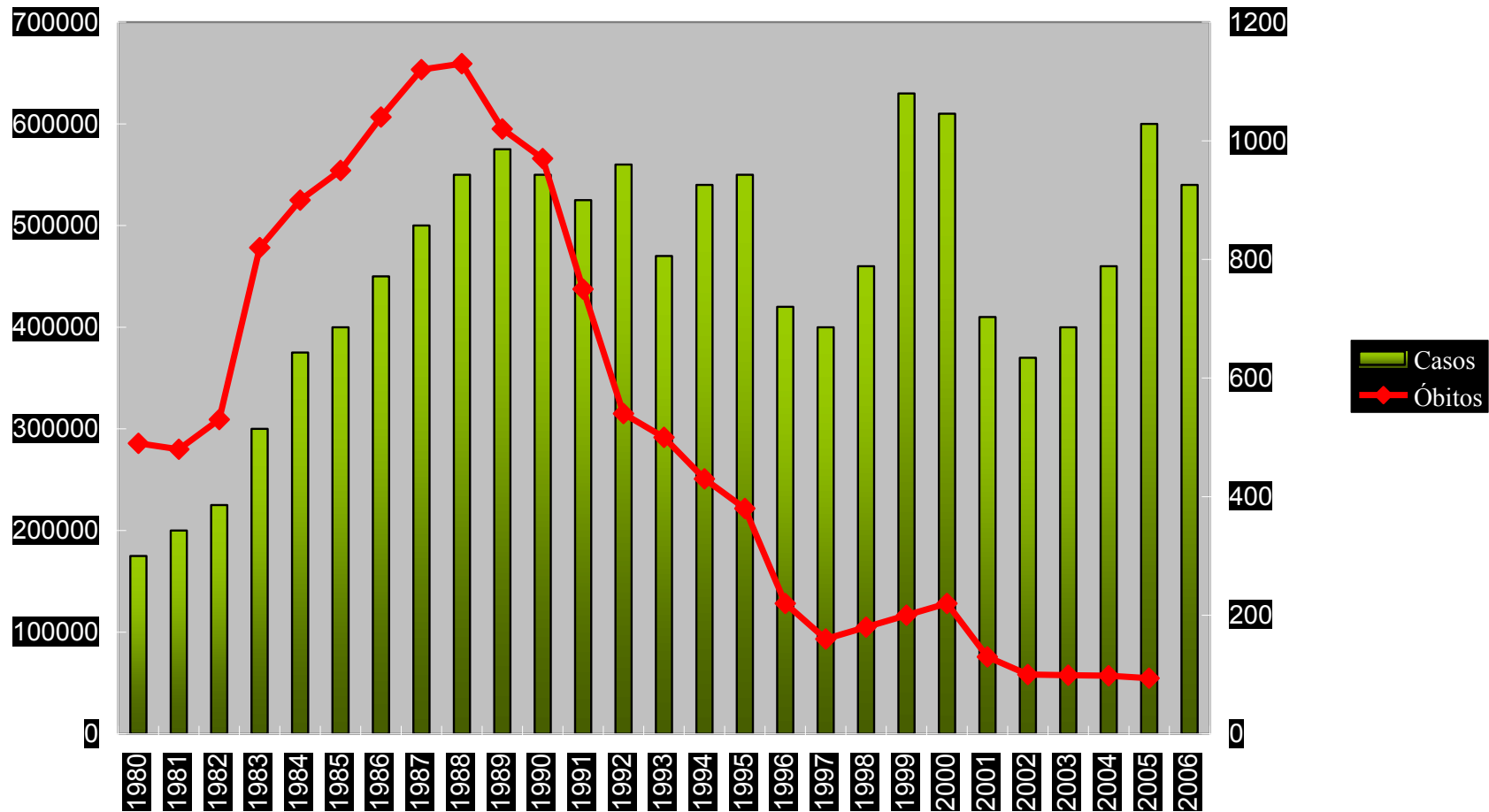


Fonte: Sivep-Malária/SVS/MS

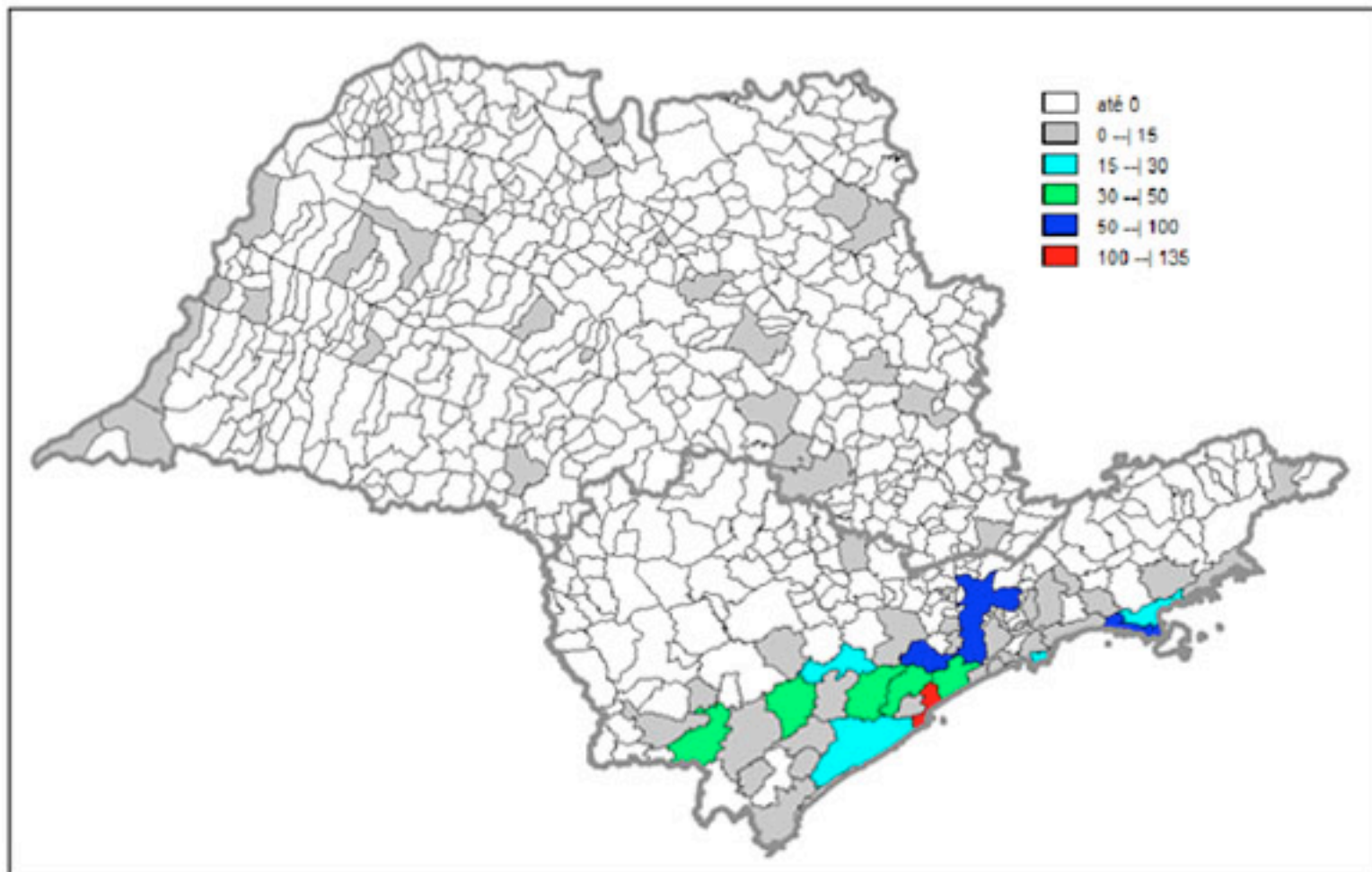
Número de casos de malária por idade. Amazônia Legal, 2007



Casos e óbitos no Brasil (1980-2006)



Distribuição dos casos autóctones de malária em São Paulo entre 1980 e 2007.



Fonte: Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.43 no.1 Uberaba Jan./
Feb. 2010

Transmissão - Vetor

✓ Agente Transmissor

Ordem - Diptera

Família - Culicidae

Subfamília - Anophelinae

Gênero - *Anopheles*

Subgênero - *Nyssorhynchus*

Kertessia



Transmissão-Vetor

- ✓ Vetor: mosquitos fêmeas.
- ✓ 400 espécies de anofelíneos.
- ✓ 50-80 são capazes de transmitir o *Plasmodium*.
- ✓ Preferência por habitats aquáticos limpos (pode desenvolver-se em água doce ou salobra).
- ✓ Habitam principalmente regiões tropicais e subtropicais.
- ✓ Raio de ação em quilômetros.
- ✓ Na África, as espécies mais importantes são o *A. gambiae* e o *A. funestus*.
- ✓ No Brasil, as espécies mais importantes são: *A. (N.) darlingi* (Região Amazônica), *A. (N.) aquasalis* (Região Litorânea). *A. (K.) cruzii* já foi transmissor importante no litoral do Brasil.

Ciclo de Vida do Vetor



Ovos

- ✓ 70-90 ovos
- ✓ isolados na superfície da água
- ✓ possuem flutuadores laterais

→
2-6 dias



Larva

- ✓ paralelas a superfície da água

→
2 semanas



Pupa

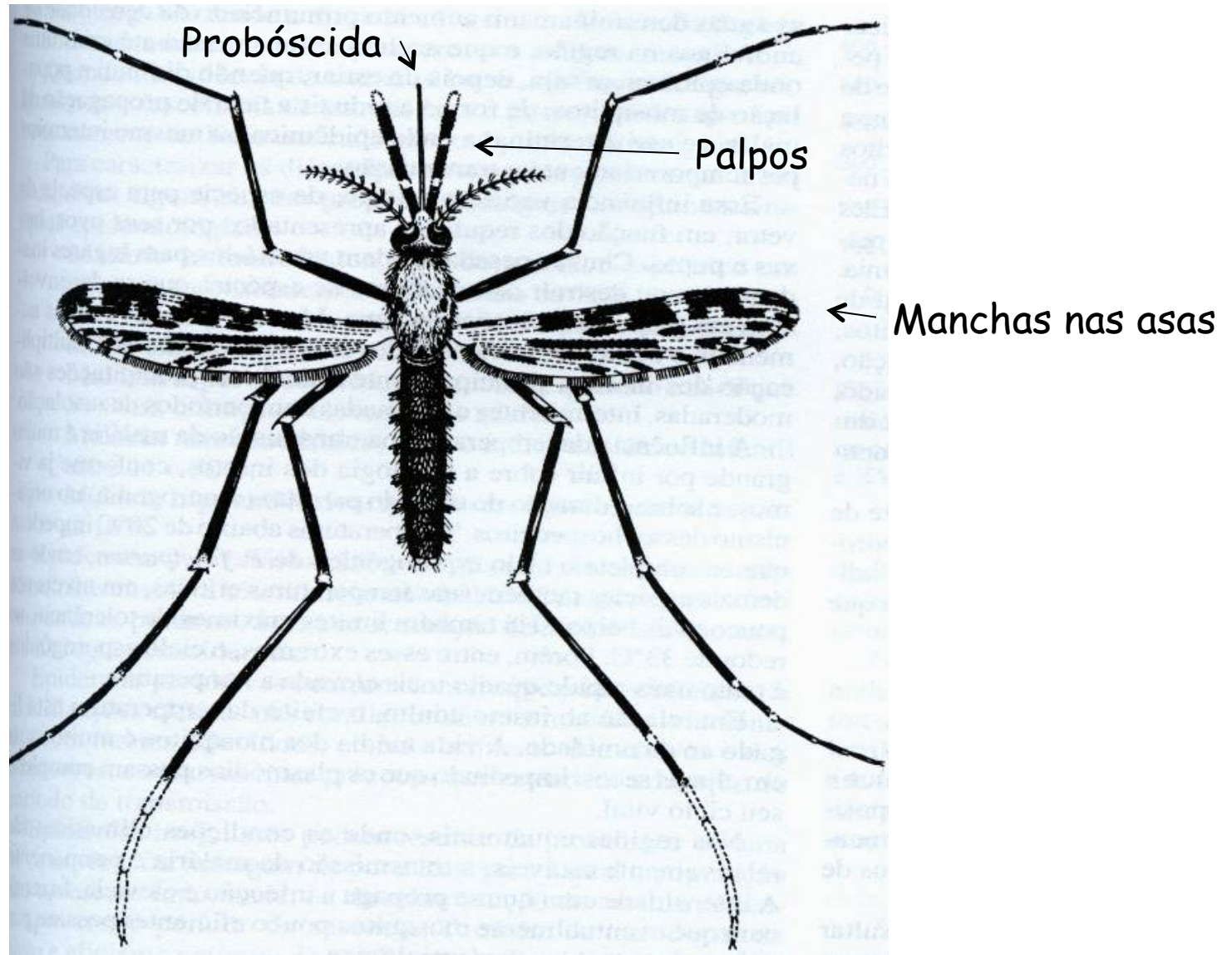
→
3 dias



Adulto

→
3-4 semanas (temperatura dependente)

Características dos mosquitos do gênero Anopheles



Malária

✓ *Anopheles darlingi*



Dengue

✓ *Aedes aegypti*



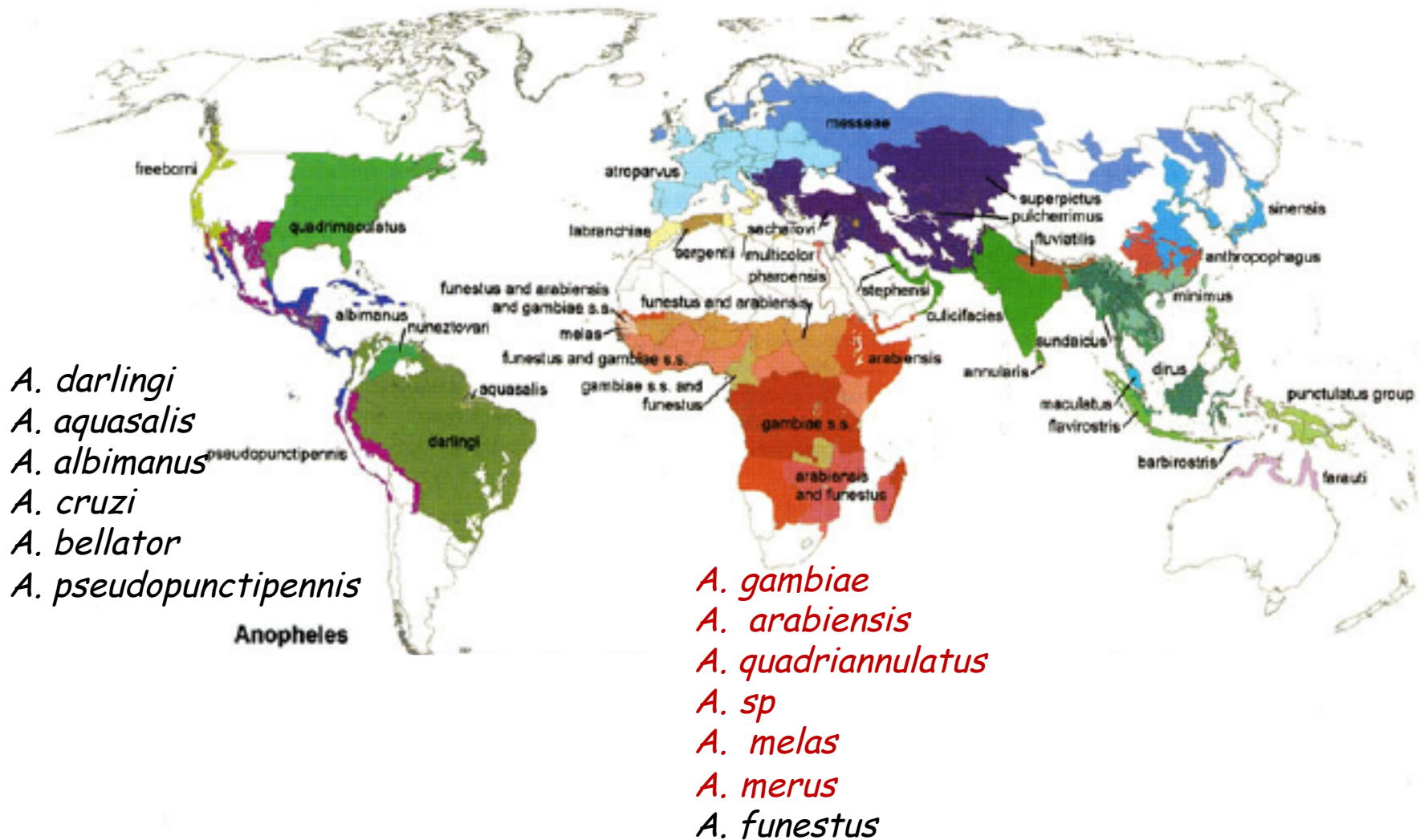
Filariose

✓ *Culex pipiens*



Posição de pouso	A line drawing of an Anopheles darlingi mosquito in a resting position. The mosquito is shown from a side profile, with its head and proboscis inserted into a horizontal line representing the skin. Its abdomen is slightly raised.	A line drawing of an Aedes aegypti mosquito in a resting position. The mosquito is shown from a side profile, with its head and proboscis inserted into a horizontal line representing the skin. Its abdomen is significantly swollen and dark red, indicating it is feeding on blood.	A line drawing of a Culex pipiens mosquito in a resting position. The mosquito is shown from a side profile, with its head and proboscis inserted into a horizontal line representing the skin. Its abdomen is slightly raised.
------------------	---	--	---

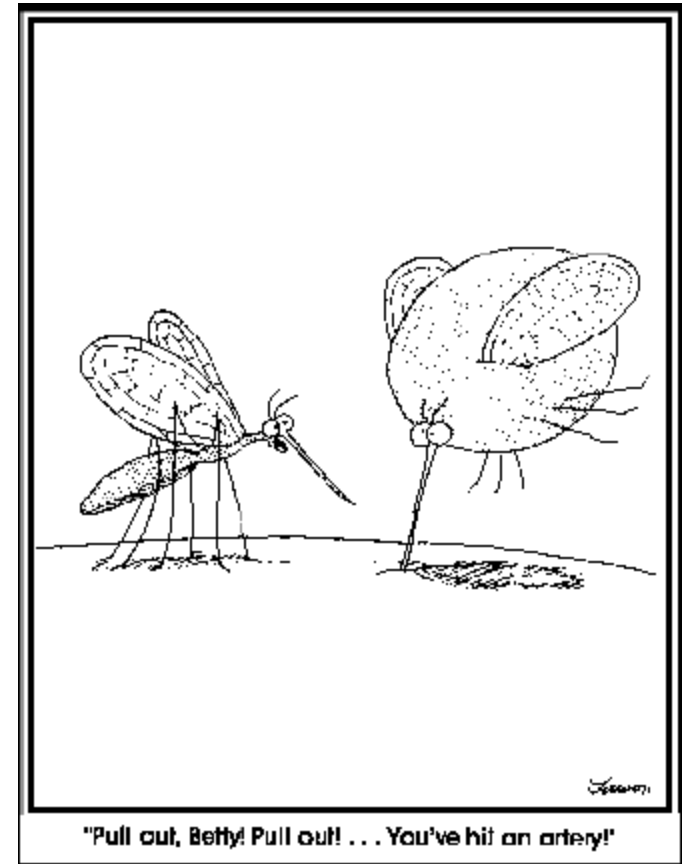
Distribuição Global dos Vetores Dominantes ou Potencialmente Importantes



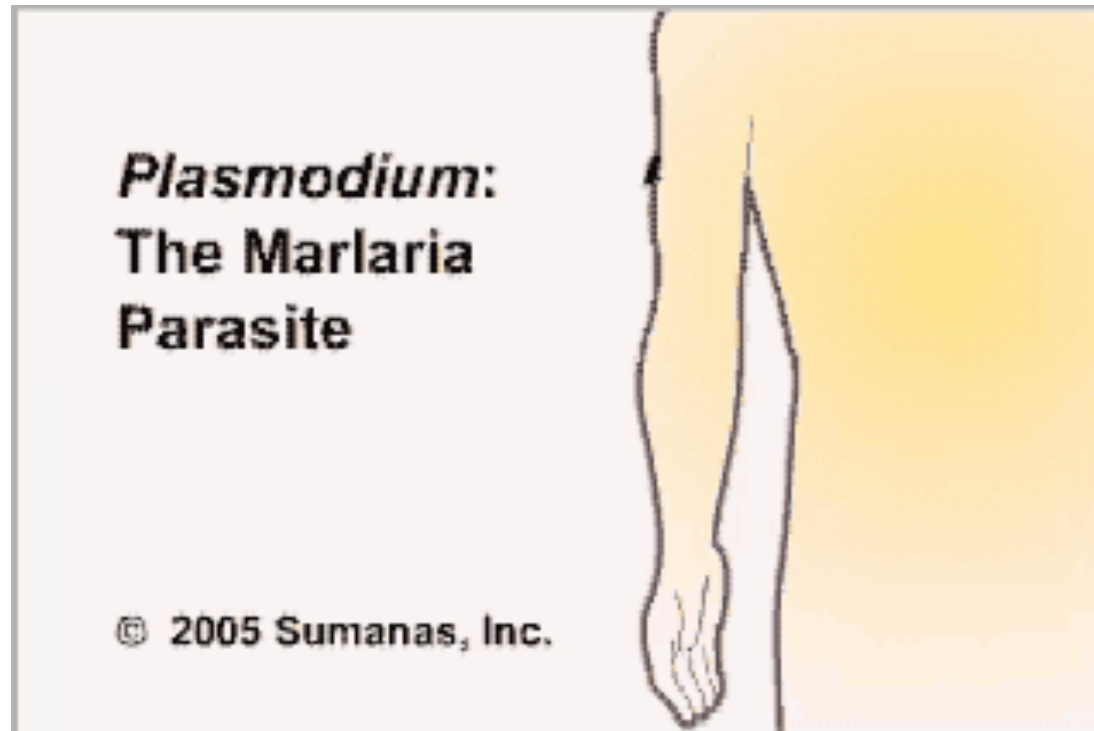
Manipulação do inseto vetor pelo parasita

Hematofagia

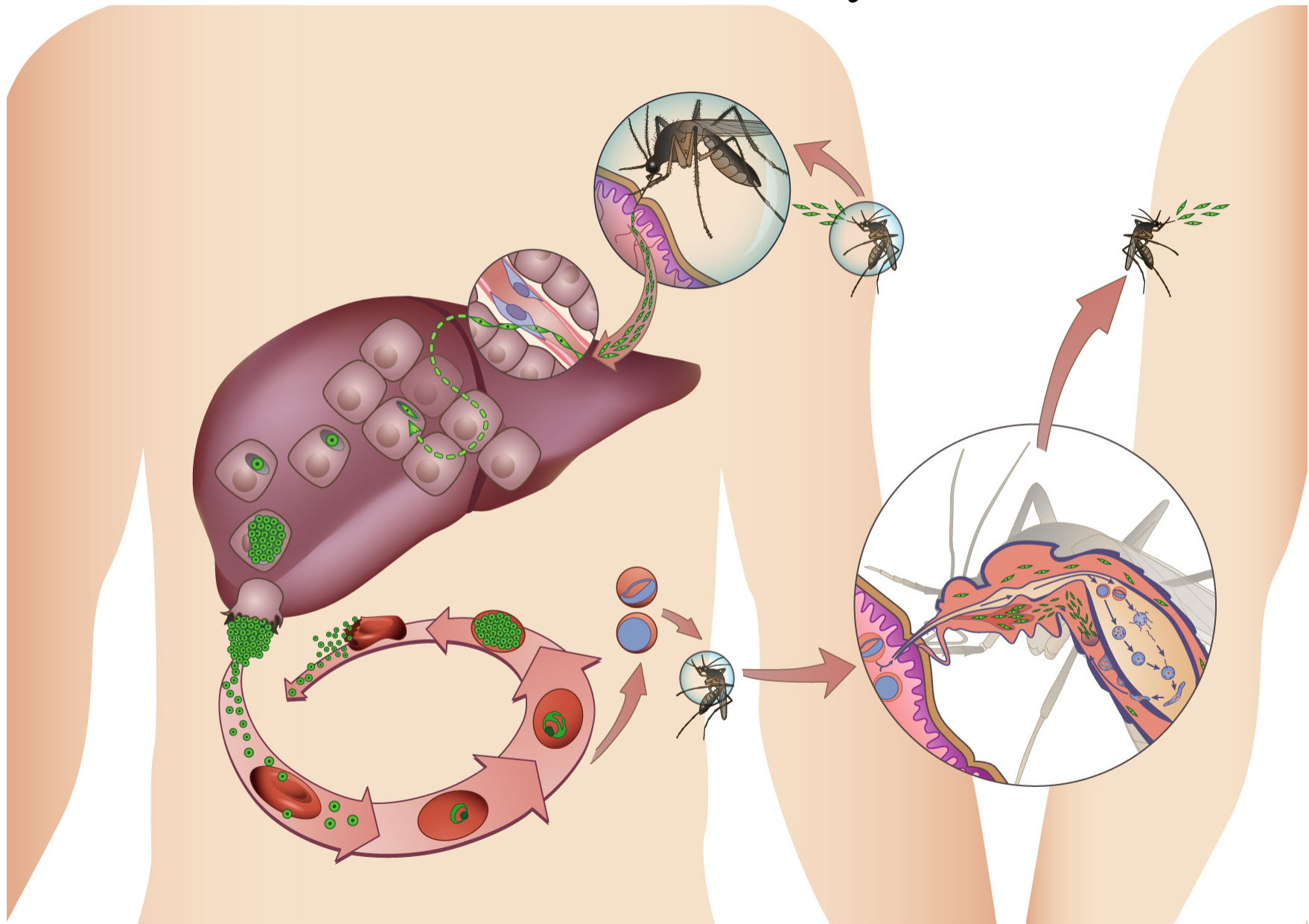
- ✓ Mosquitos infectados com *Plasmodium* tem menor capacidade de obtenção de sangue.
- ✓ Aumenta o número de tentativas para obter sangue suficiente para oviposição.



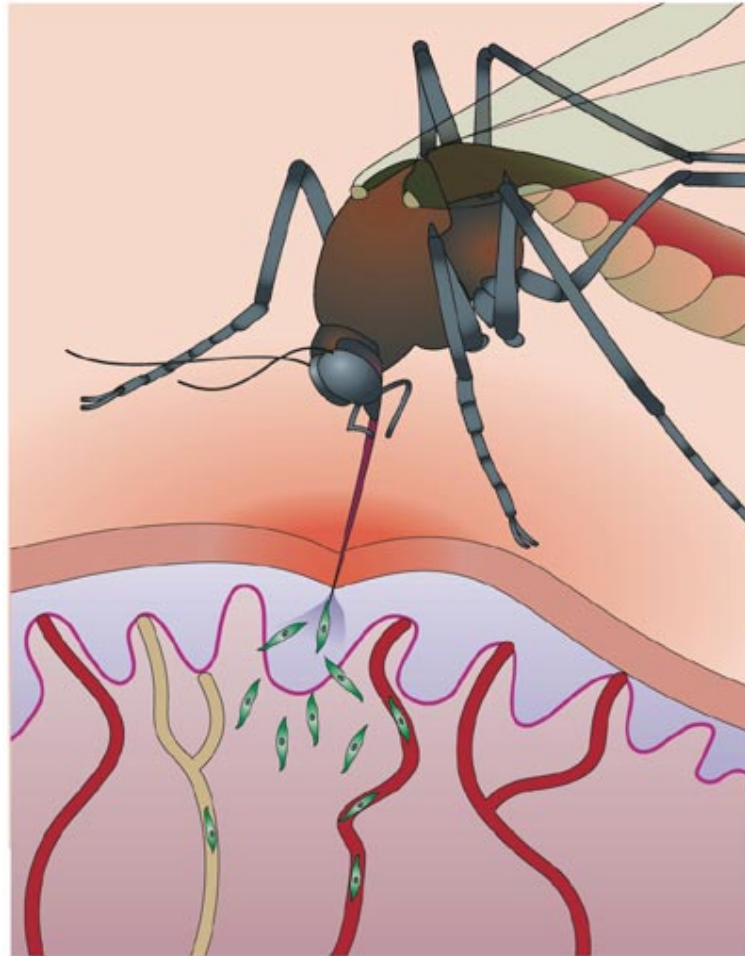
Ciclo de vida do parasita



Ciclo de vida do parasita



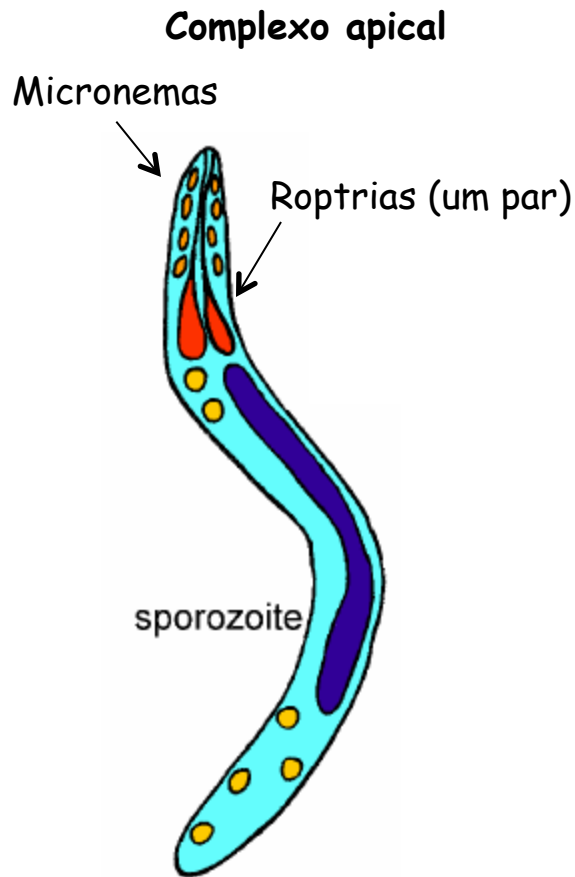
Ciclo pré-eritrocítico



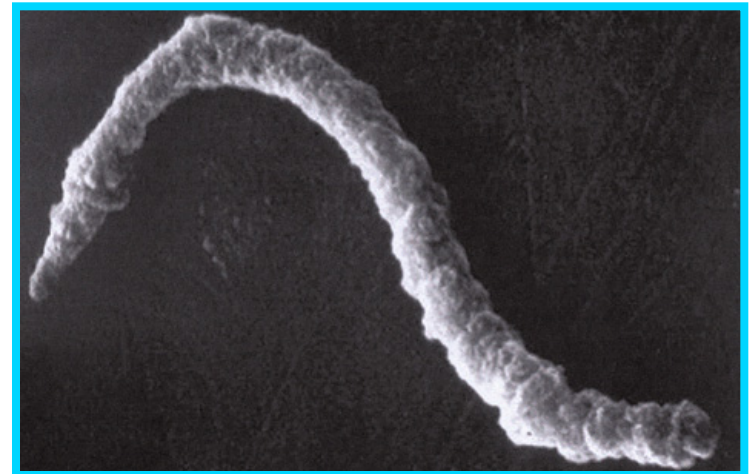
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Nature Reviews Microbiology (2006): 4-849

O esporozoíta



- ✓ 10-15 μm de comprimento por 1 μm de diâmetro
- ✓ 2 membranas (externa e interna)
- ✓ Roptrias e micronemas: proteínas necessárias à penetração
- ✓ 2 proteínas de superfície possuem propriedades adesivas ao hepatócito:
 - ✓ CSP (proteína circumsporozoíta)
 - ✓ TRAP (proteína anônima relacionada à trombospondina)



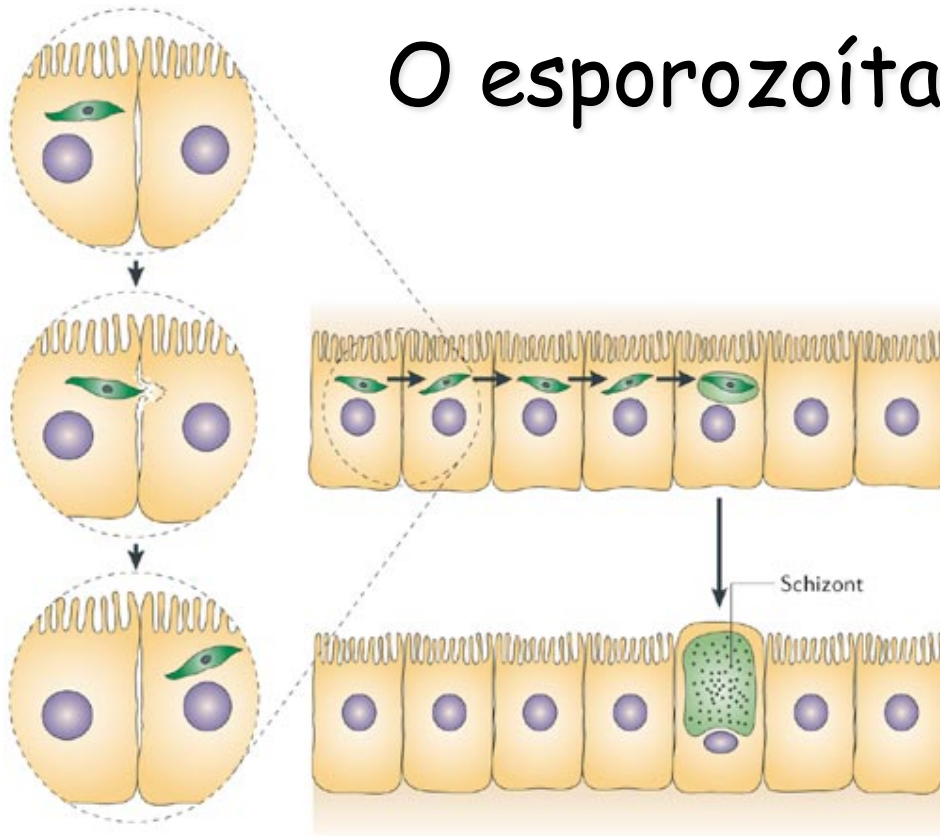
Movie S2
Blood Vessel Invasion

O esporozoíta

Amino et al. 2006



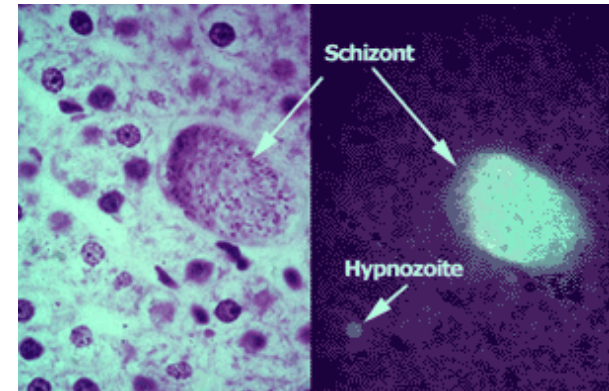
O esporozoíta e o esquizonte



Nature Reviews Microbiology (2006): 4-849

Após atravessar vários hepatócitos, o **esporozoíta** pára em um, se desenvolve e replica dentro de um vacúolo parasitóforo bem delineado. O parasita sofre então um processo conhecido como esquizogonia (o núcleo divide-se sem divisão da membrana), dando origem a uma estrutura conhecida como **esquizonte** (ou criptozoíta).

Duração da esquizogonia pré-eritrocítica (dias)			
<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
8	12-16	6	9



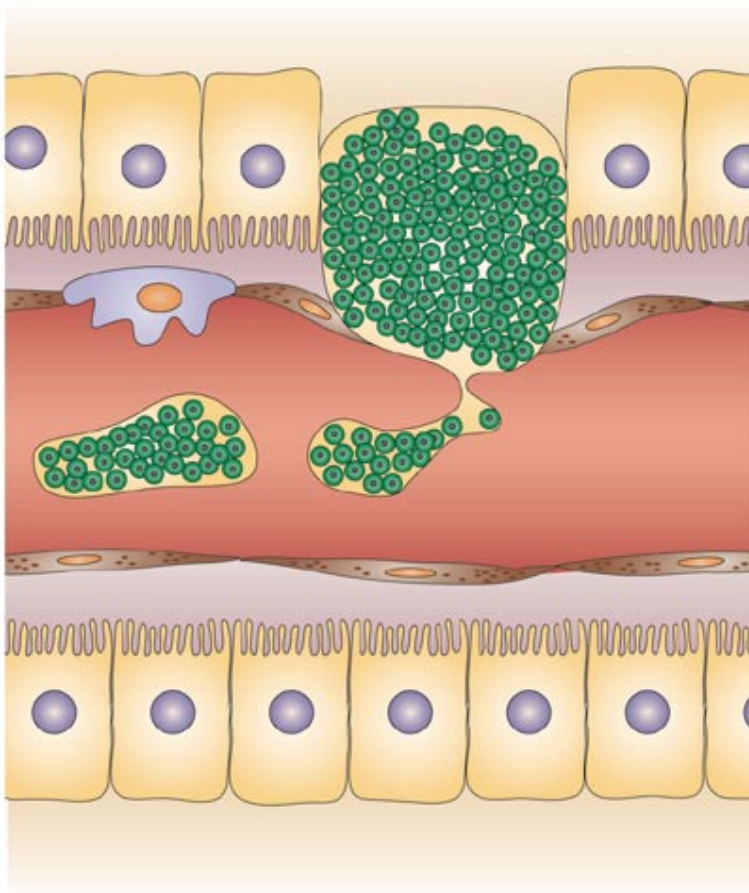
Hipnozoítas de *P. vivax* e *P. ovale*. Formas dormentes que são responsáveis por relapsos da doença meses ou anos depois.

O esporozoíta e o esquizonte



O esquizonte e os merozoítas

- O esquizonte então dá origem a inúmeros merozoítas



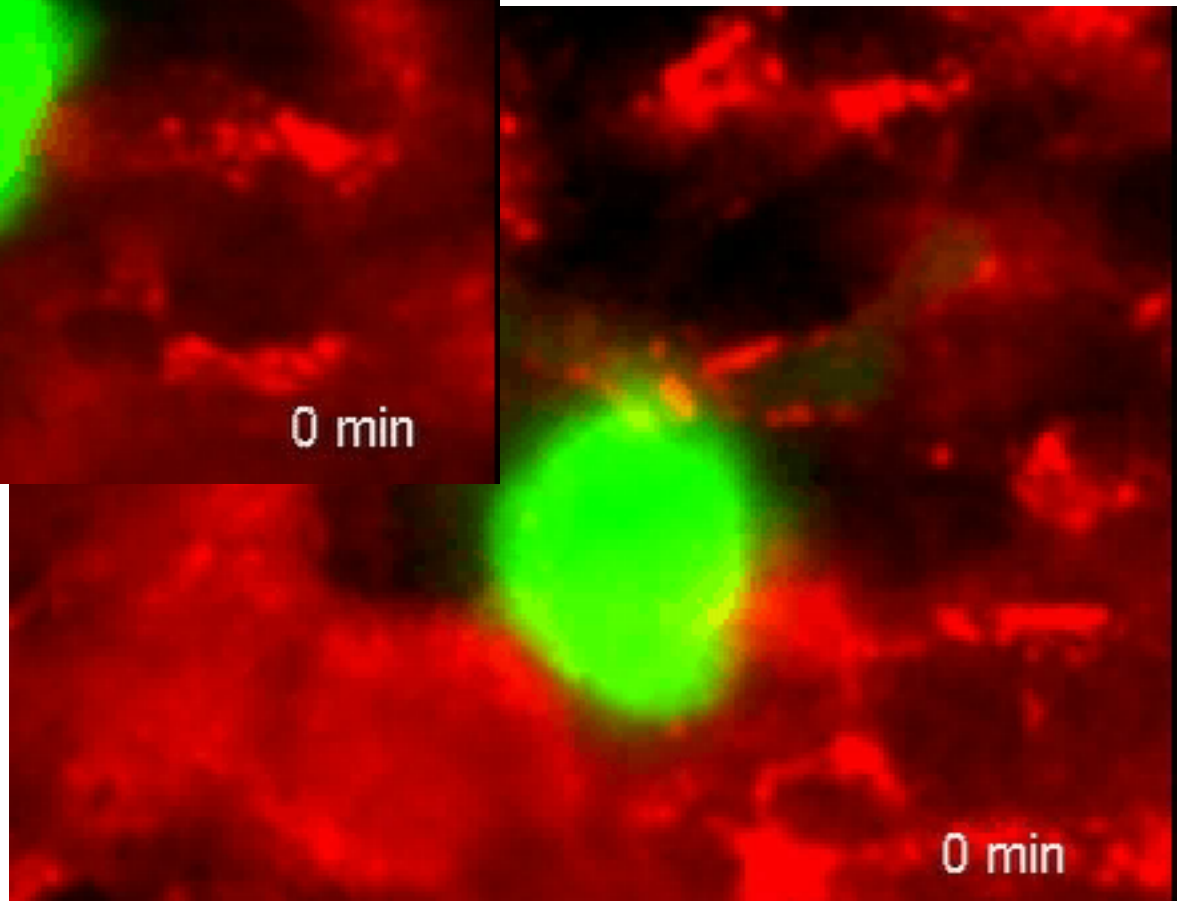
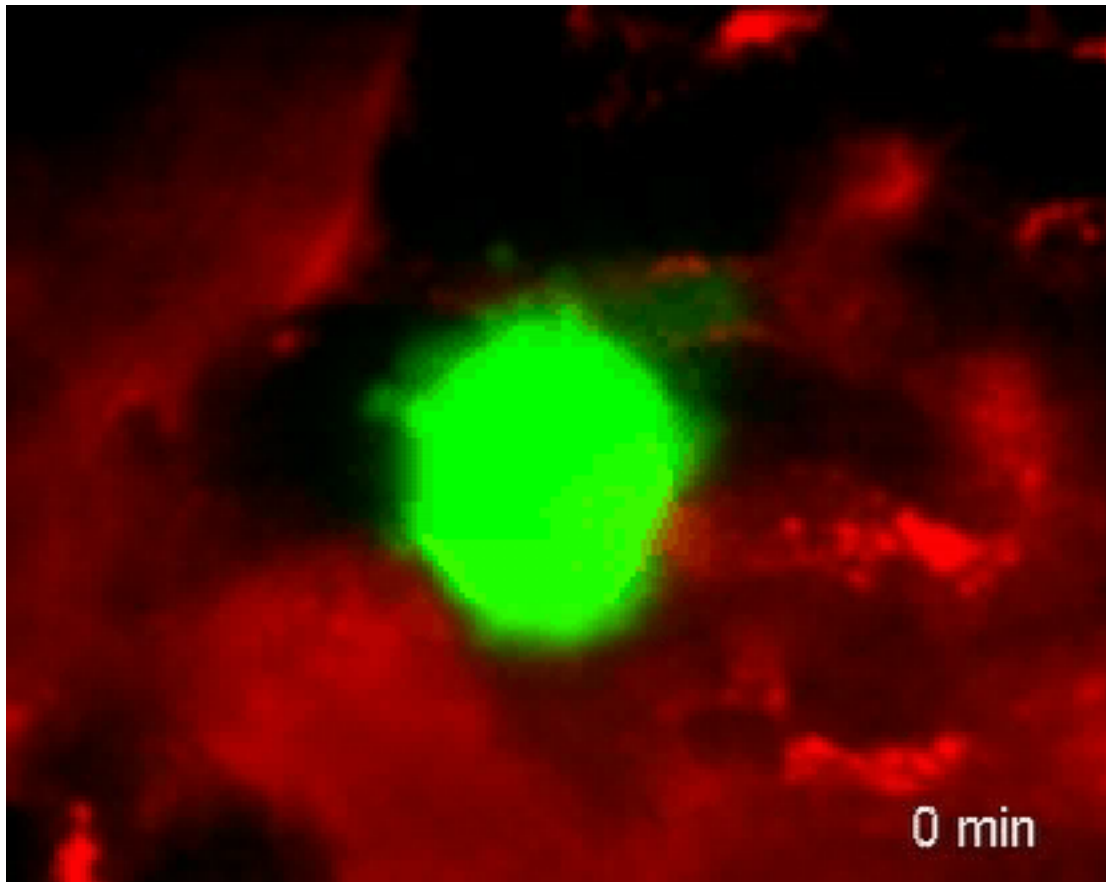
Número de merozoítas por esquizonte tecidual

<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
10.000	2.000	40.000	15.000

A etapa final envolve a liberação dos merozoítas na corrente sanguínea. Os merozoítas de *Plasmodium* são liberados na corrente sanguínea pela formação de vesículas cheias de merozoítas (merossomos), que "brotam" do hepatócito para o lúmen do sinusóide.

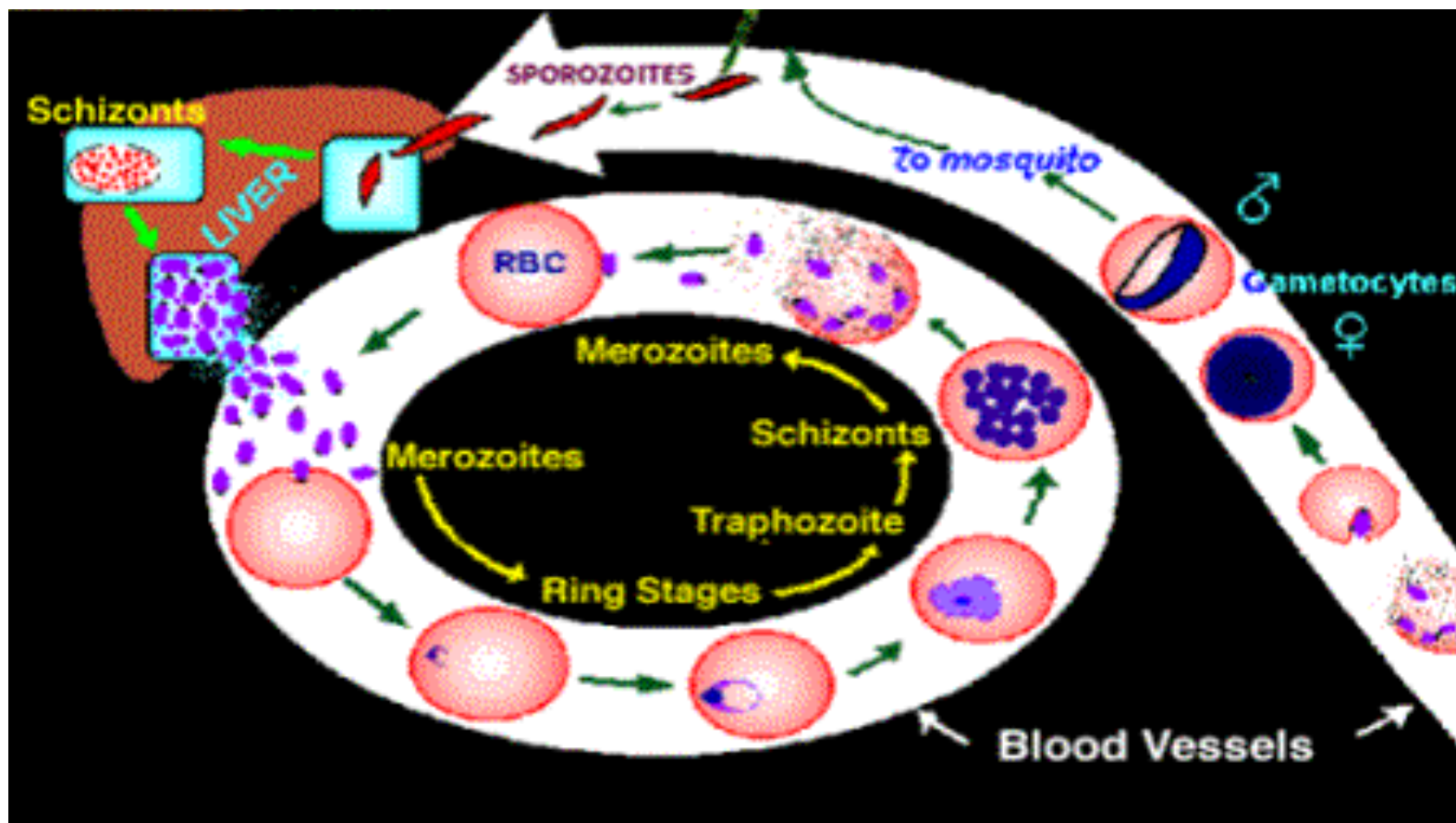
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

Liberação dos merossomos
na corrente sanguínea



Strum *et al.* 2006

Ciclo eritrocítico



O merozoíta



merozoite

- ✓ invadem as hemácias
- ✓ tem forma oval
- ✓ $1 \times 1,5 \mu\text{m}$
- ✓ 2 membranas (externa e interna)
- ✓ roptrias e micronemas: proteínas necessárias à penetração

Tipos de eritrócitos que infecta

P. vivax *P. malariae* *P. falciparum* *P. ovale*

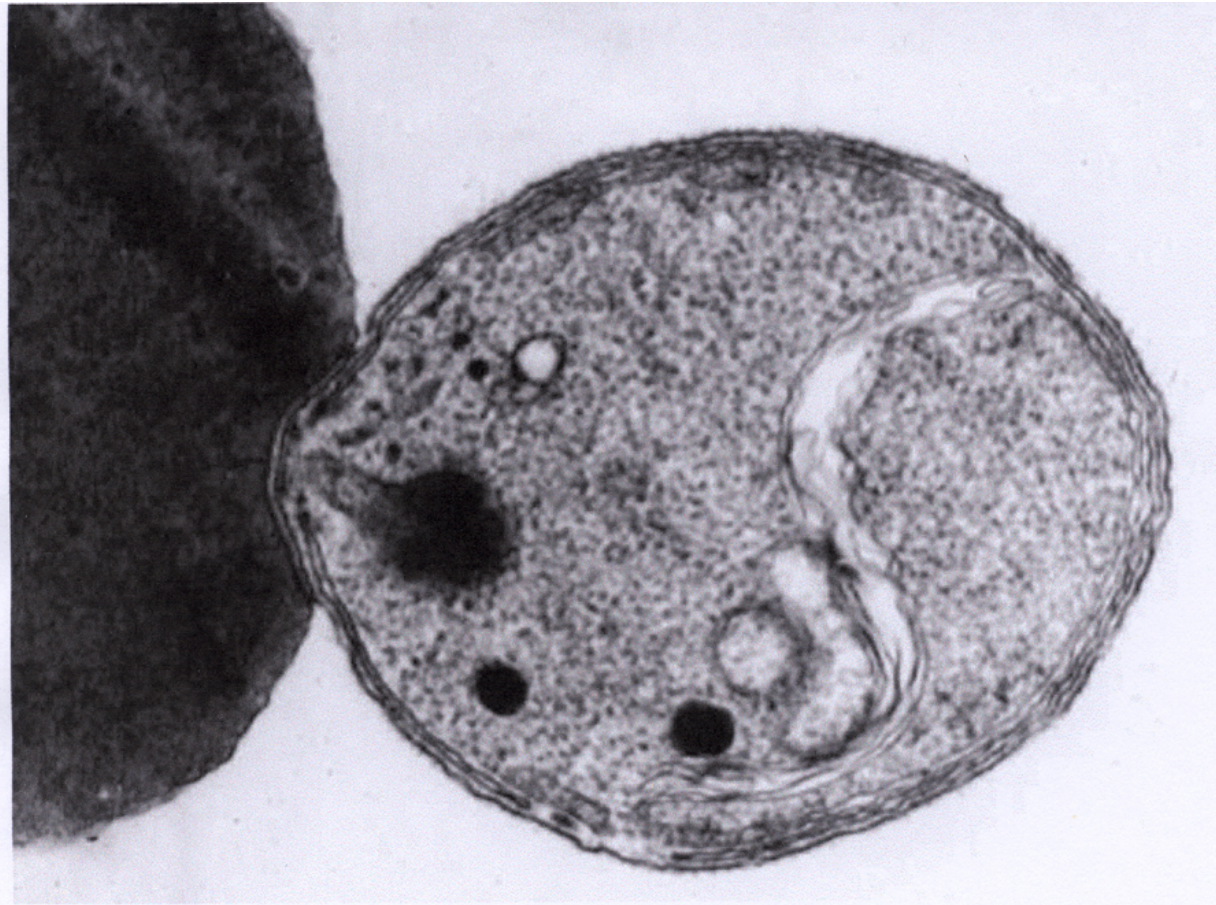
Reticulócitos

Eritrócitos
maduros

Todas as
idades

Reticulócitos

O merozoíta



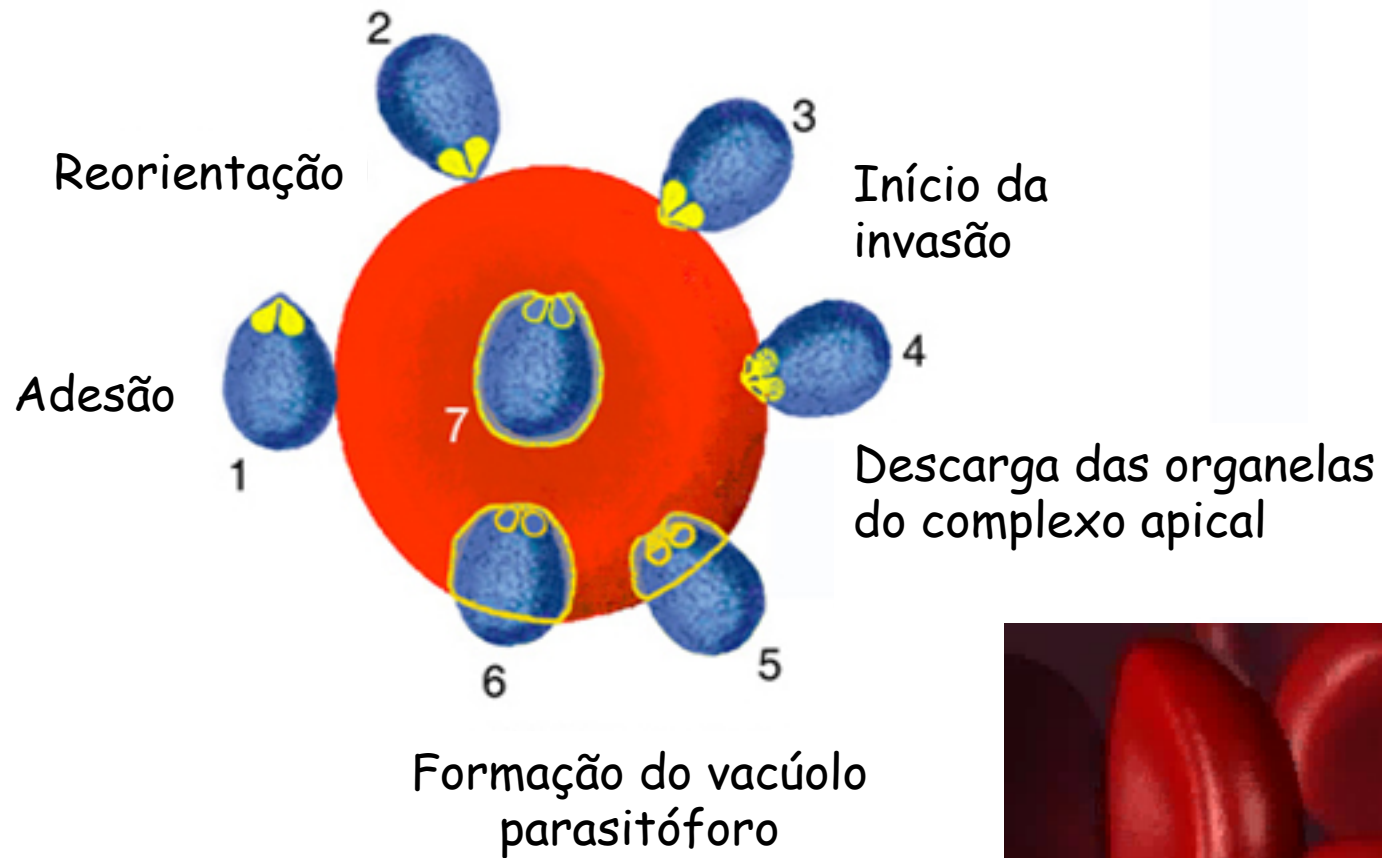
Moléculas da superfície da hemácia servem de receptores para ligantes presentes no merozoíta:

- *P. vivax*: o antígeno Duffy liga-se à proteína ligante do antígeno Duffy

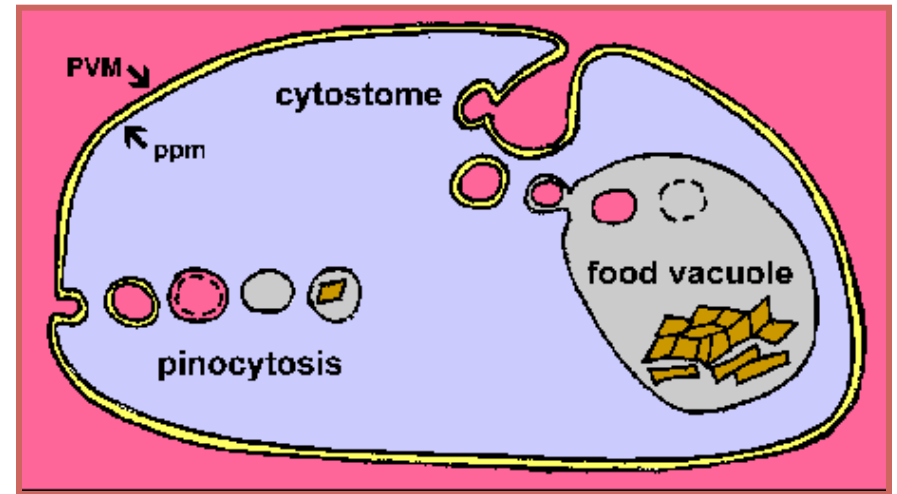
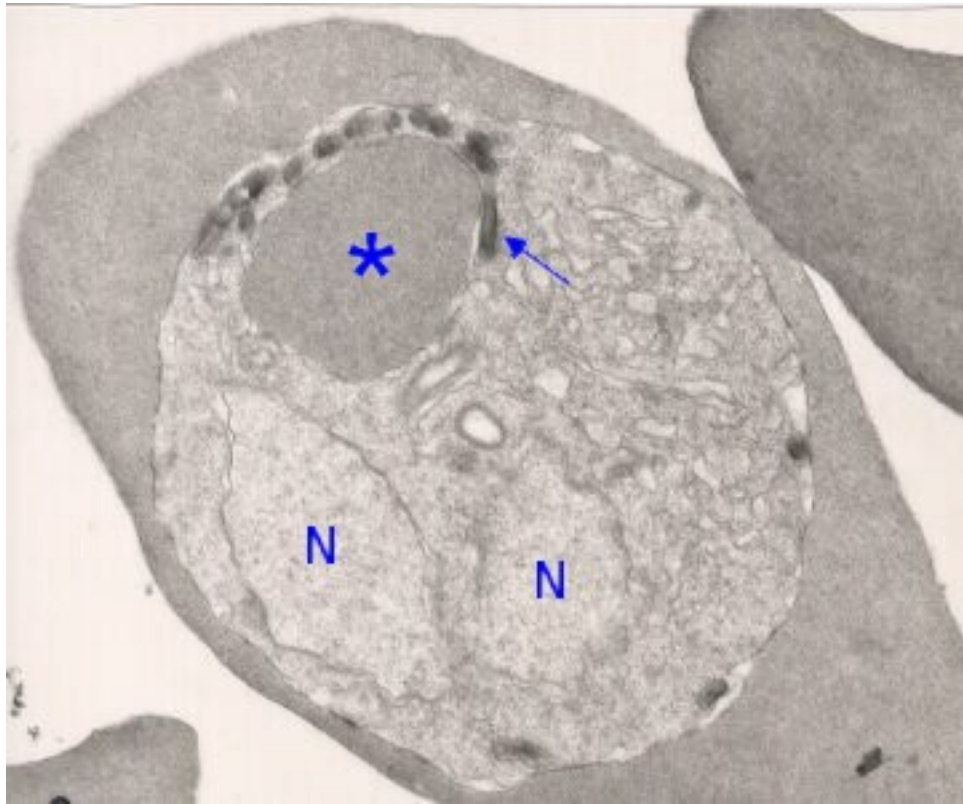
- *P. falciparum*: EBA-175 liga-se a glicoforina A e EBA-140 liga-se a glicoforina B

Aikawa M. "Malaria", *Topics in International Health*, (1998) The Wellcome Trust, CABI Publishing, CAB International)

Invasão da hemácia pelo merozoíta

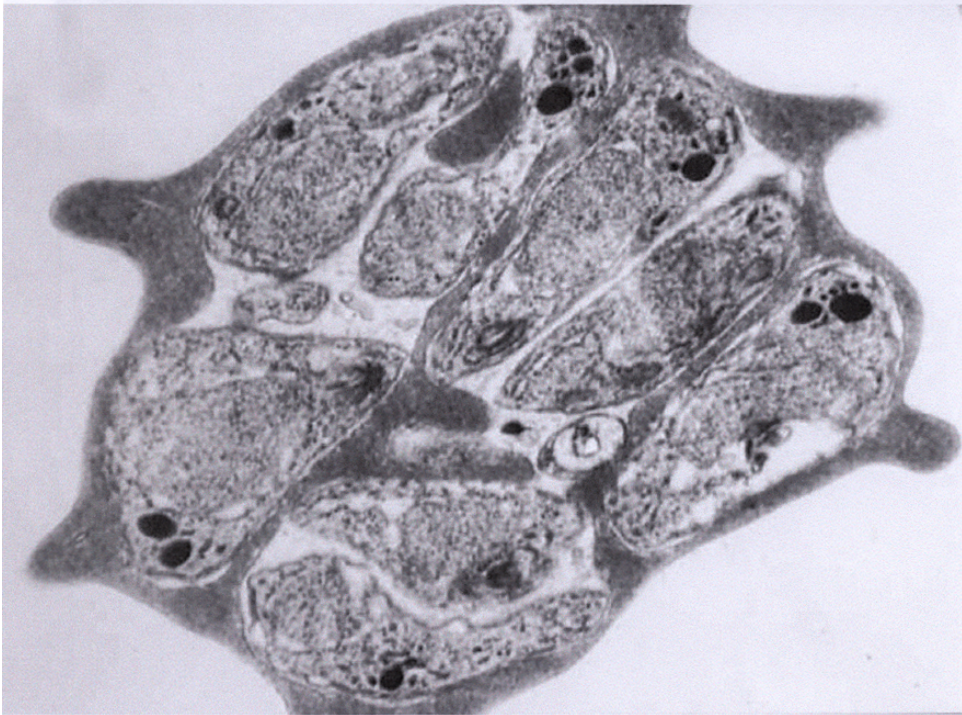


O trofozoíta



- ✓ É a forma encontrada dentro do eritrócito após 10-18 horas de infecção.
- ✓ Digere a hemoglobina da hemácia dentro do vacúolo alimentar.
- ✓ Trofozoíta maduro: inicia a expressão de proteínas capazes de localizar-se na superfície da hemácia.

O esquizonte



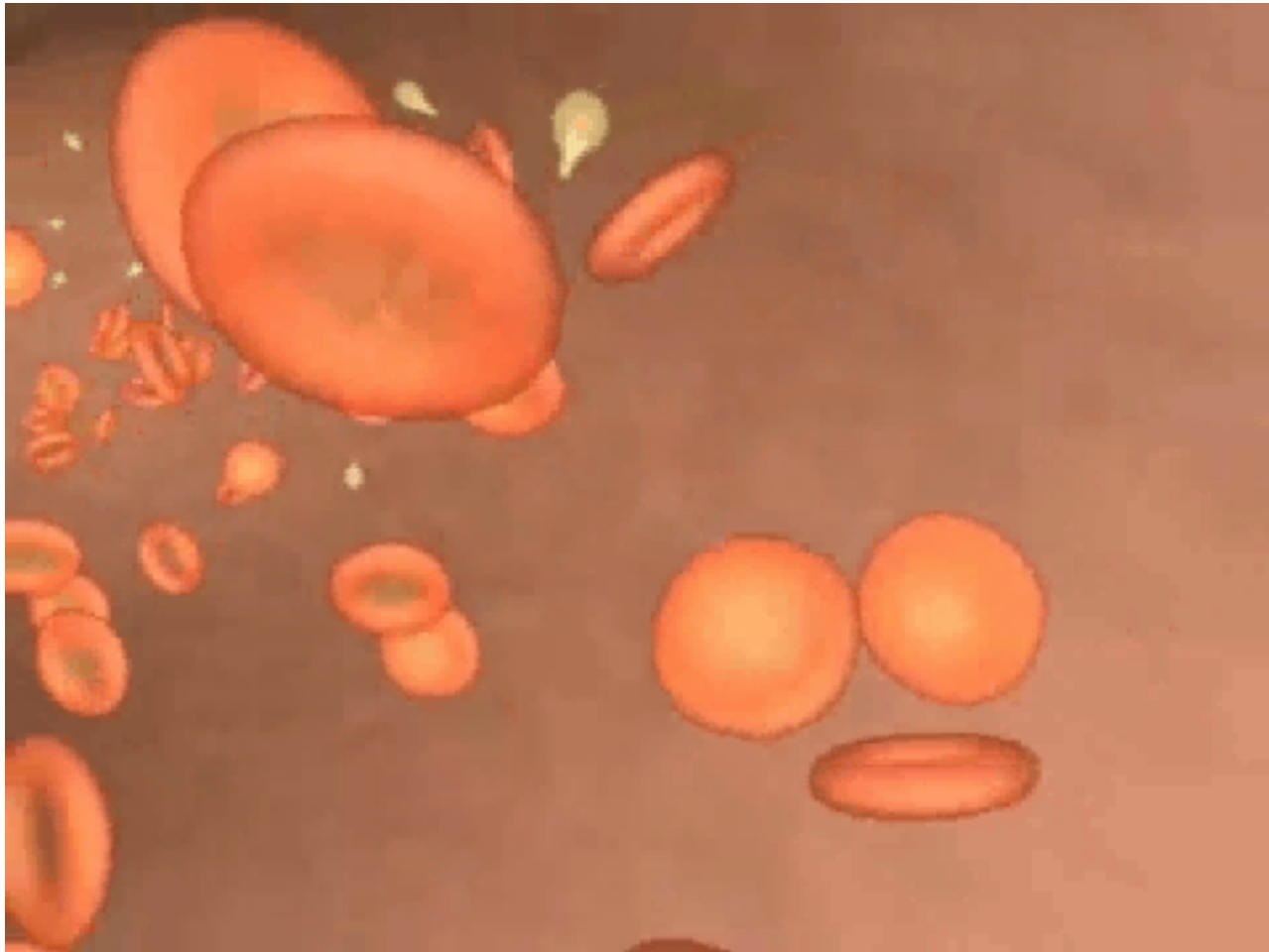
- **Esquizogonia:** forma de reprodução assexuada em que ocorrem múltiplas mitoses, dando origem a uma célula multinucleada. Uma vez que o núcleo e as organelas se replicaram, ocorre citocinese, dando origem aos merozoítas.
- Expressam proteínas que vão parar na superfície da hemácia infectada.

EM mostrando um esquizonte de *P. yoelii*.

Ellis DS, Malaria", Topics in International Health,(1998) The WellcomeTrust, CABI Publishing, CAB International)

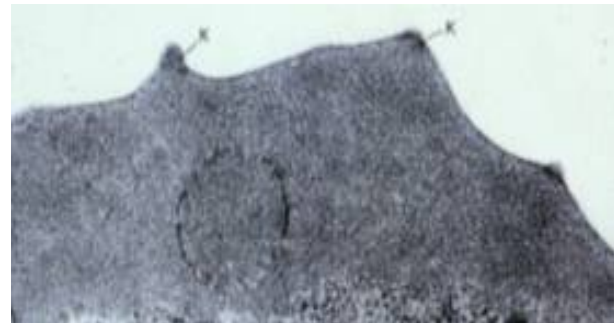
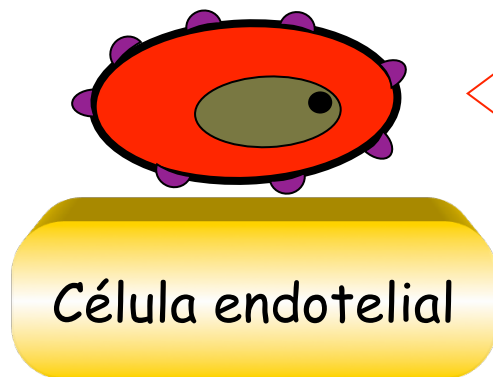
Números de merozoítas/hemácia			
<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
12-24	6-12	8-24 (ou +)	4-16

A fase eritrocítica

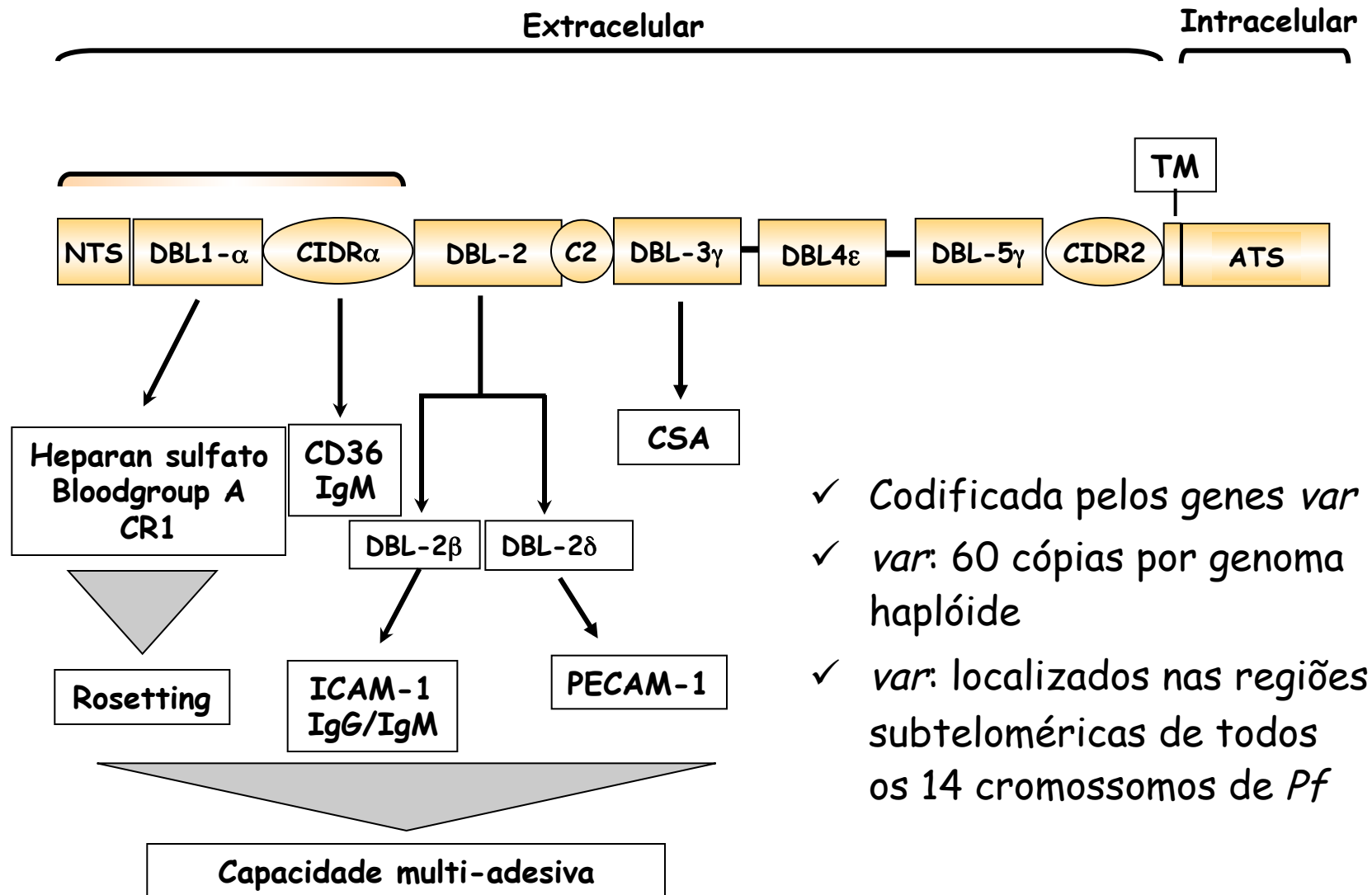


Formação dos "knobs".

- Eritrócitos infectados pelo *P. falciparum* (PfEI) são capazes de aderir a superfície endotelial de microcapilares de órgãos específicos.



Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein-1 (PfEMP-1)



- ✓ Codificada pelos genes *var*
- ✓ *var*: 60 cópias por genoma haplóide
- ✓ *var*: localizados nas regiões subteloméricas de todos os 14 cromossomos de *Pf*

- Ruptura da hemácia e liberação dos merozoítas.



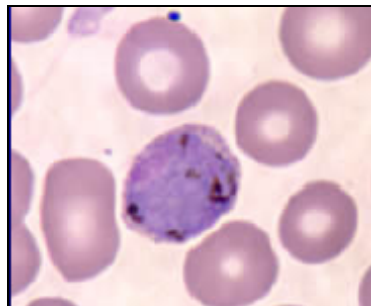
Gametogênese

- ✓ Formação dos gametas (gametócito masculino e feminino).
- ✓ Estímulo ou mecanismo que desencadeia a diferenciação é desconhecido.
- ✓ *P. falciparum*: 12-15 dias para desenvolvimento.
- ✓ *P. vivax*: 36 horas

P. falciparum



P. vivax



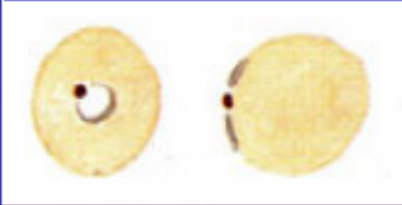




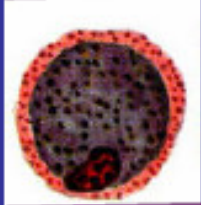

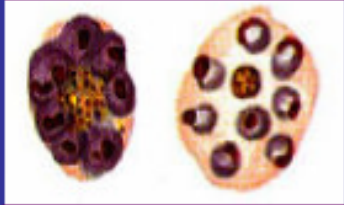

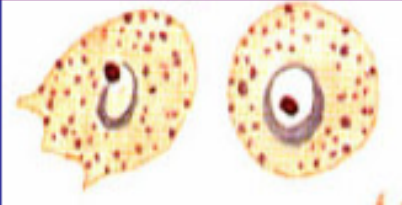
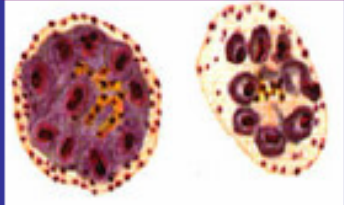

P. malariae



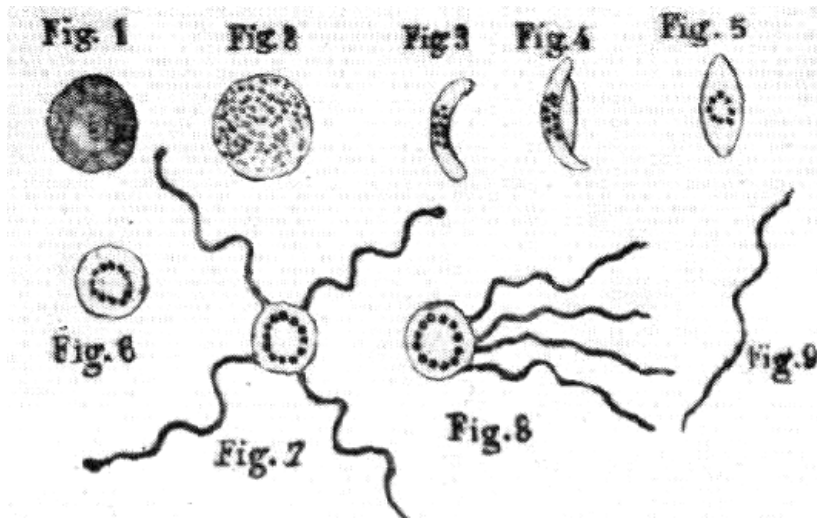
P. ovale



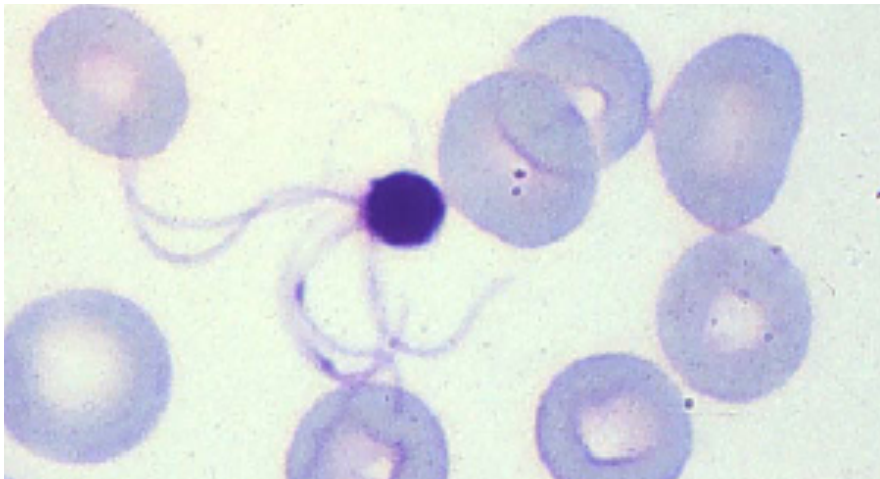
Fase eritrocítica

	Trofozoítas	Esquizontes	Gametócito
<i>P.falciparum</i>			
<i>P.vivax</i>			
<i>P.malariae</i>			
<i>P.ovale</i>			

Desenvolvimento no mosquito

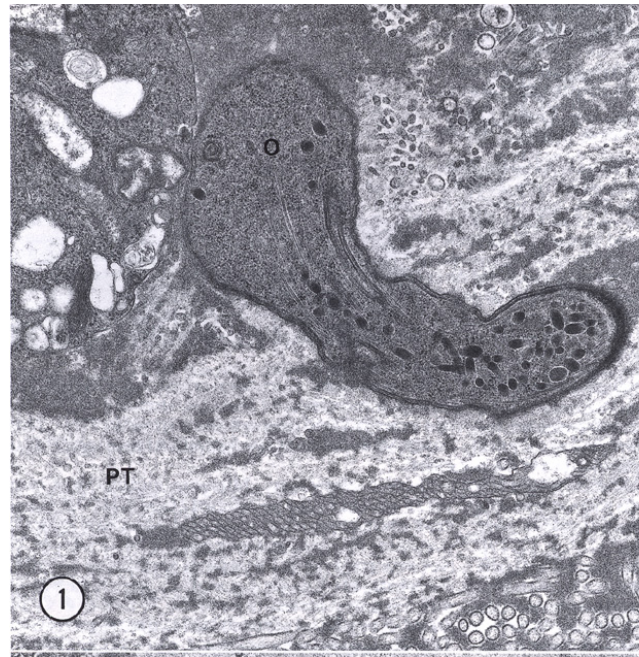


- ✓ Depois da digestão do repasto sanguíneo, o micro e macro gametócitos rapidamente amadurecem.
- ✓ O microgametócito rapidamente sofre divisão nuclear múltipla para dar origem a 8 gametas.
- ✓ Exflagelação.
- ✓ Macrogameta é liberado da hemácia .



Zigoto e oocineto

- Fertilização forma um zigoto diplóide.
- Madura por 18-24 horas.
- Alonga-se, adquire mobilidade (oocineto) e se desloca para atravessar a parede do estômago do mosquito.
- Tamanho varia de 10-20 μm (dependendo da espécie).



ME de um oocineto de *P. gallinaceum*. Um oocineto (O) penetrando a membrana peritrófica (PT).

(Toril et al, *J. Protozool.* 39(4) (1992), pp.449)

Desenvolvimento no mosquito: o oocineto

Oocineto maduro

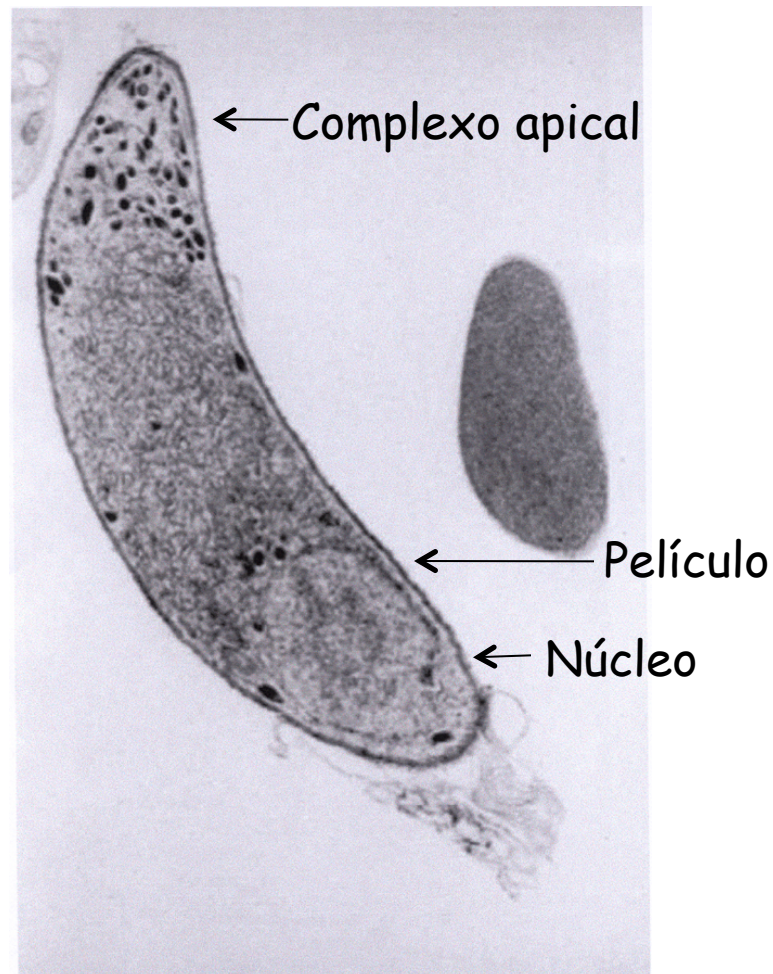
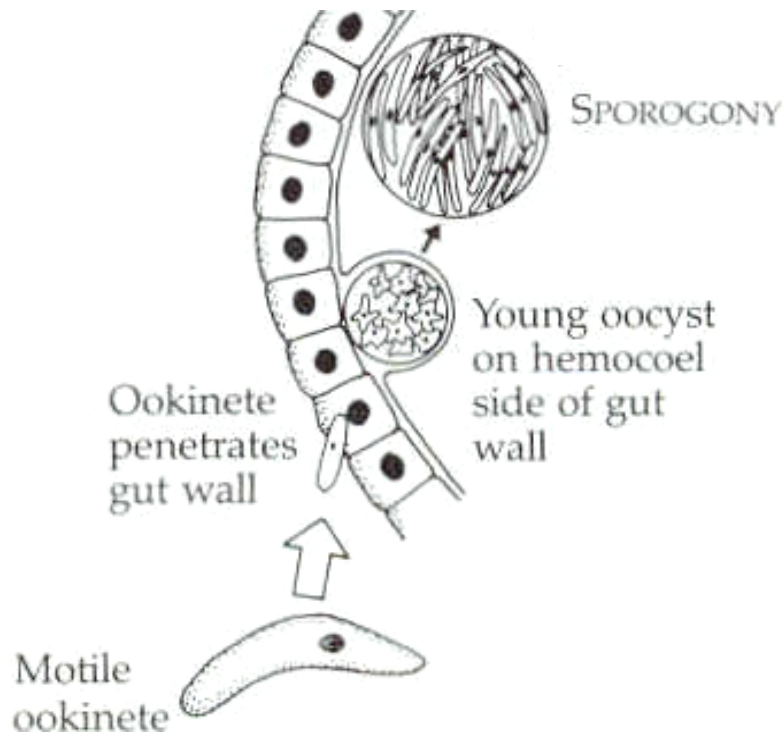


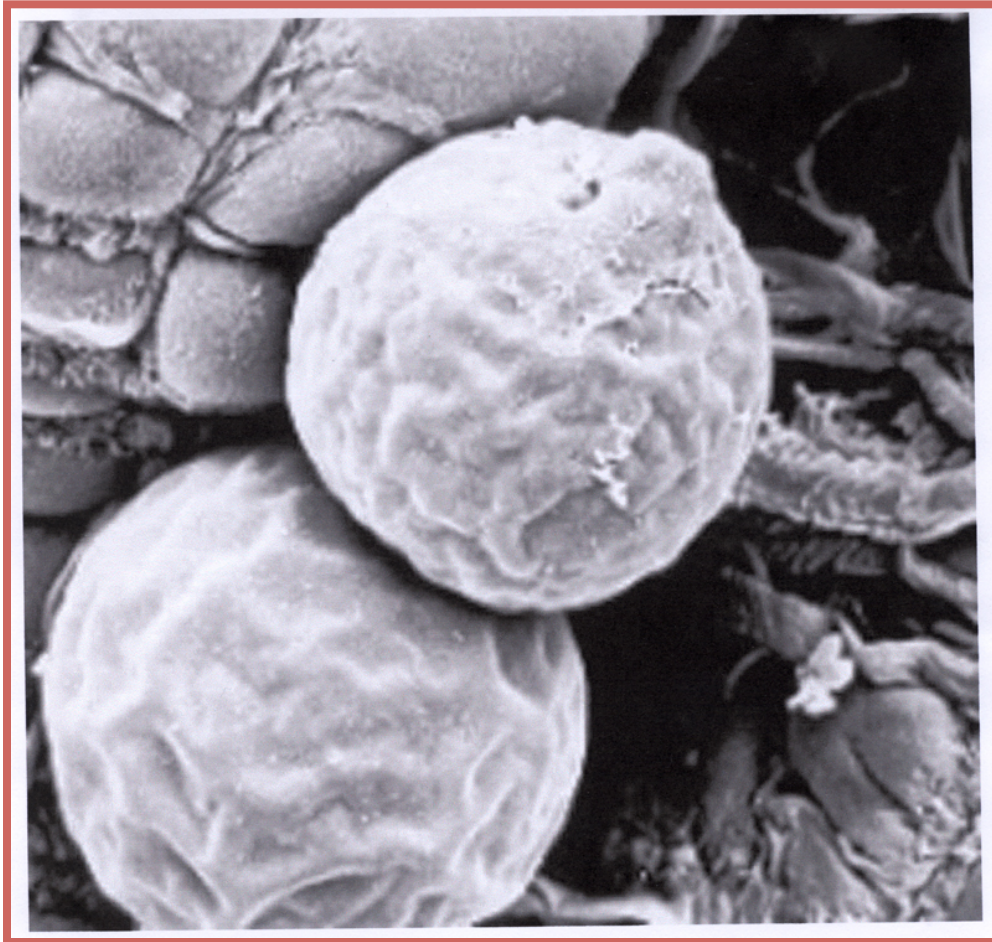
Imagem: Sinden RE. "Malaria", Topics in International Health, (1998) The Wellcome Trust, CABI Publishing, CAB International

Desenvolvimento no mosquito: do oocineto ao oocisto



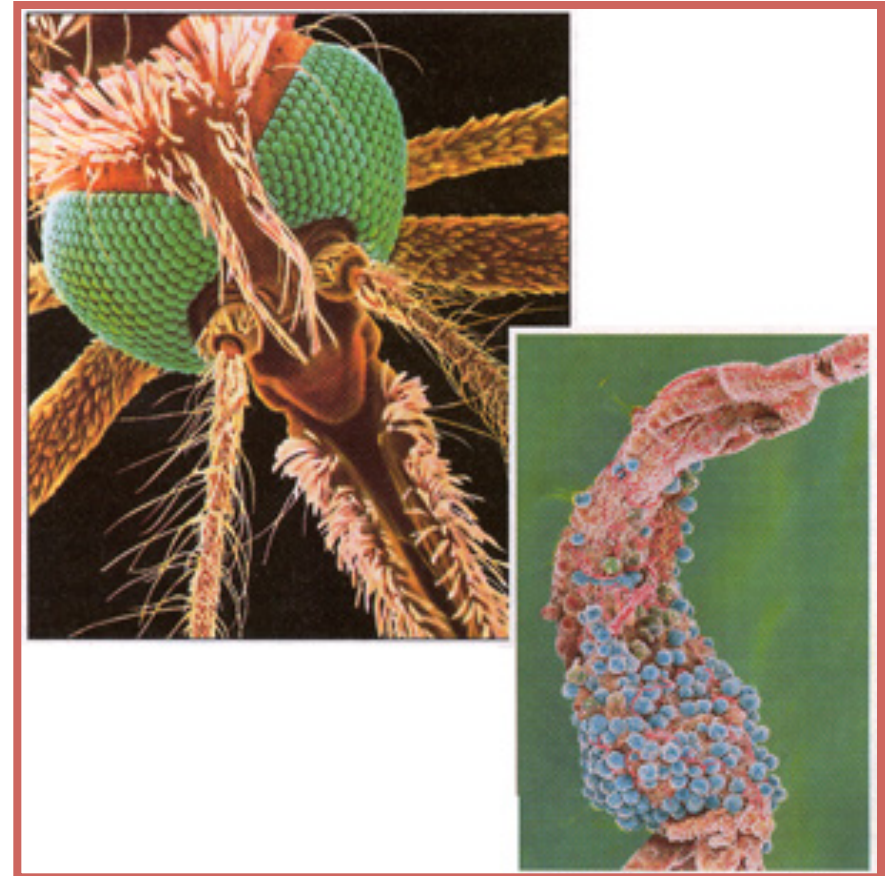
- ✓ O oocineto transforma-se em oocisto ao envolver-se por uma grossa cápsula com 0.1-0.2 μm de espessura.
- ✓ 10-12 dias de desenvolvimento para *P. falciparum* e 8-10 dias para *P. vivax*.
- ✓ Divisão nuclear reducional, haplóide novamente.
- ✓ Multiplicação para formar milhares de esporozoítas.

Desenvolvimento no mosquito: oocisto



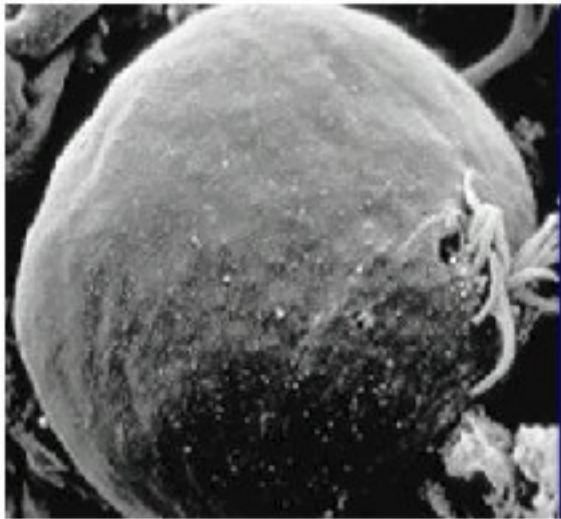
Dois oocistos na parede externa do estômago do mosquito. Estes contem esporozoítas de *P. gallinacium*.

Imagem: Guggehheim R. "Malaria", *Topics in International Health*, (1998)
The WellcomeTrust, CABI Publishing, CAB International)

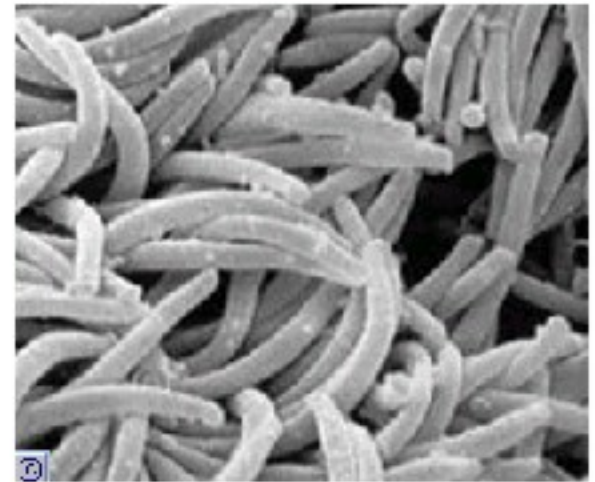
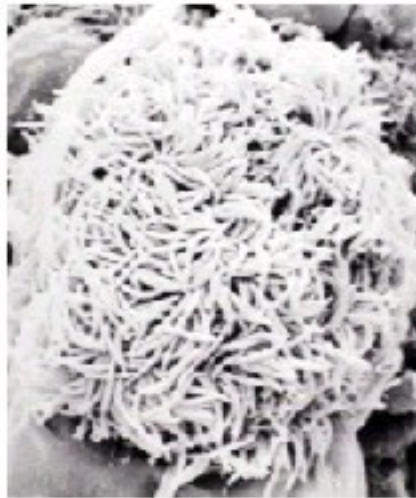


Anopheles gambiae e oocistos (em azul) de *Plasmodium* na parede externa do estômago do mosquito. (*MOSQUITO ENGINEERING: Building a Disease-Fighting Mosquito*. Martin Enserink/*Science* 2000 290: 440-441. (in *News Focus*))

Oocisto
rompendo-se



Esporozoítas



Desenvolvimento no mosquito



Patogenia

	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Período de Incubação	8-27 dias	15-30 dias	8-25 dias	9-17 dias
Presença de Hipnozoítas	Sim	Não	Não	Sim
Número de merozoítas por esquizonte tecidual	10.000	2.000	40.000	15.000
Parasitemia Média (mm ³)	50.000	20.000	50.000-500.000	9.000
Tipo de eritrócito que infecta	Reticulócitos	Eritrócitos maduros	Todas as idades	Reticulócitos

Patogenia

✓ Sintomas mais comuns

➤ Febre

Causada pela hemozoína (pigmento malárico) que é uma substância pirogênica.

➤ Anemia

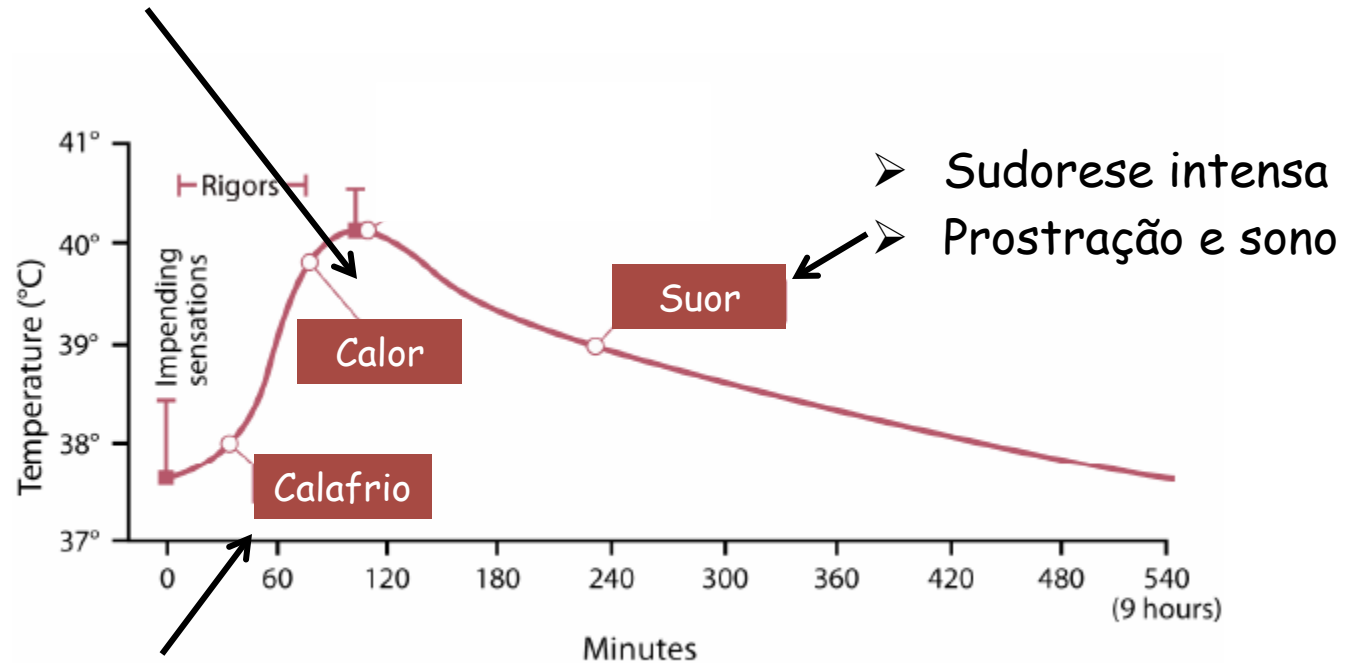
Causada pela destruição das hemácias parasitadas ou das hemácias sadias por hemólise mediada por anticorpos.

➤ Esplenomegalia (baço aumentado)

Causada pela resposta imunológica do paciente à infecção.

Acesso Malárico

- Calor intenso
- Dor de cabeça
- Náusea e vômito
- Temperatura Alta (39-41°C)



- Forte sensação de frio
- Tremores incontroláveis
- Náusea e vômito

	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
	48 horas	72 horas	36-48 horas	48 horas
	Terça benigna	Quartã	Terça maligna	Terça leve

Complicações Clínicas da Malária

✓ *P. falciparum*

- Malária cerebral
- Anemia grave
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiência renal
- Icterícia acentuada
- Hipertermia
- Vômitos

✓ Gravidez

- Morte materna
- Morte do feto
- Baixo peso ao nascer
- Anemia

✓ *P. vivax*

- Ruptura de baço
- Anemia
- Alterações renais e pulmonares

✓ *P. malariae*

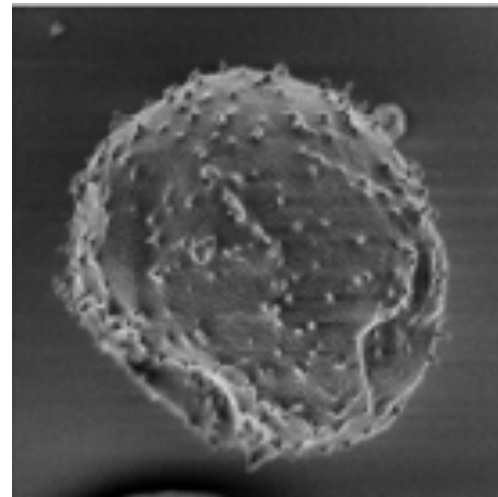
- Imunocomplexos
- Glomerulonefrite

Malária Cerebral

- ✓ Ocorre na infecção causada pelo *P. falciparum*.
- ✓ Se não tratada, leva à morte.

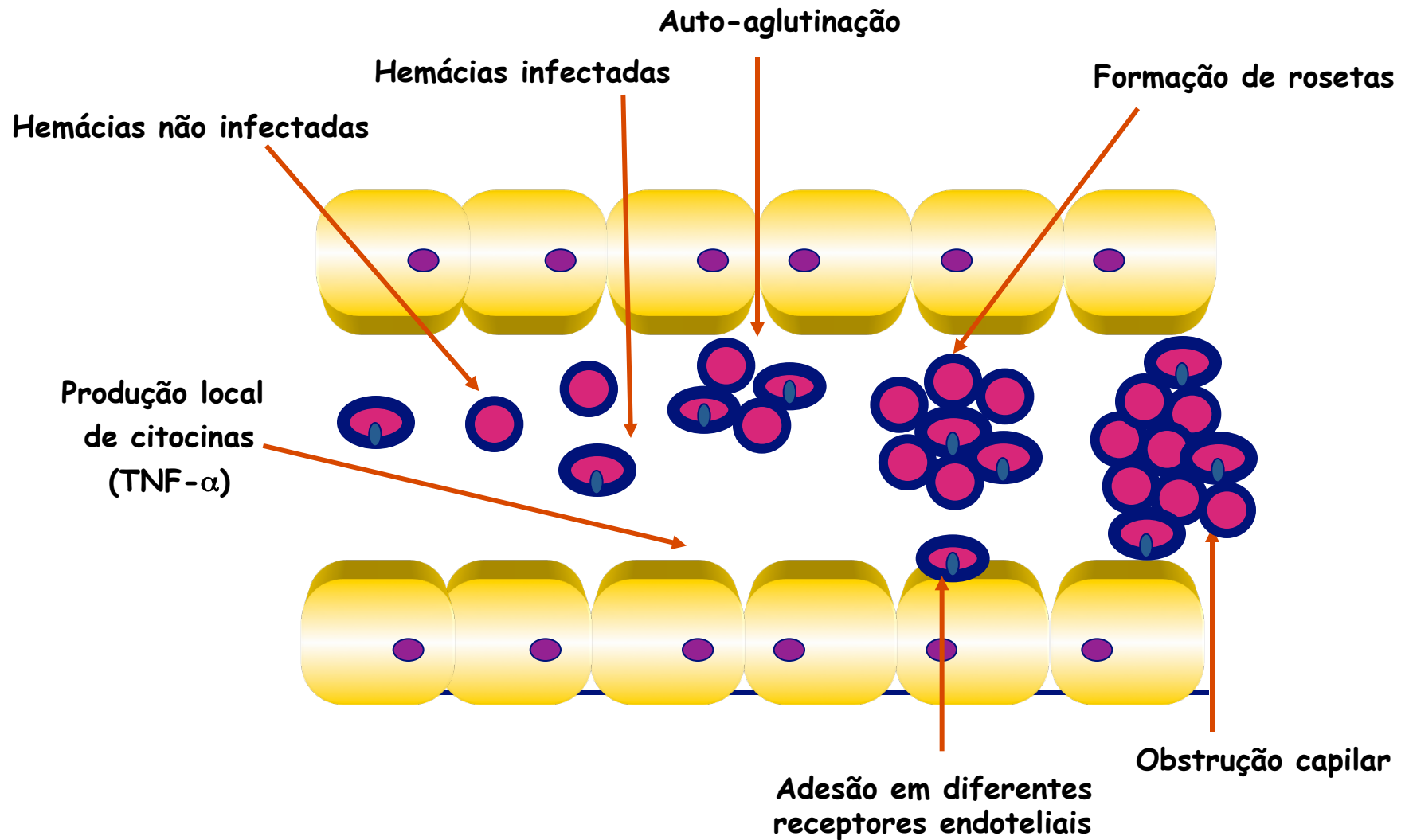


Hemácia
sadia



Hemácia
parasitada

Patologia: citoaderência



Adaptado de Costa et al. (2006)

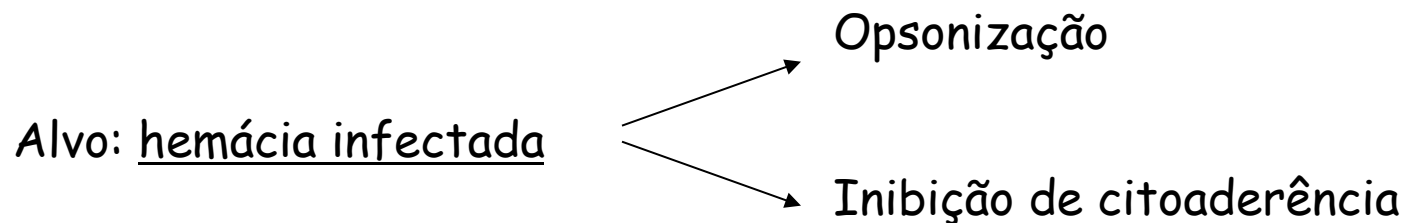
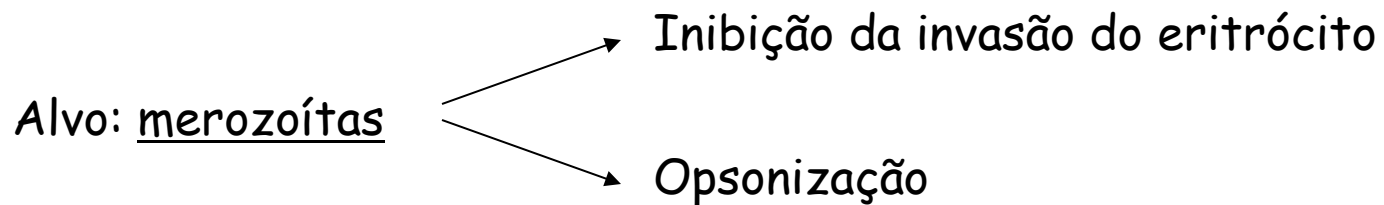
Resposta Imune

✓ Mecanismos de eliminação do parasita.

- Estágios extracelulares Anticorpos
- Esquizontes hepáticos Linfócitos T CD4 e CD8
- Estágios Sanguíneos Anticorpos e
Linfócitos T CD4

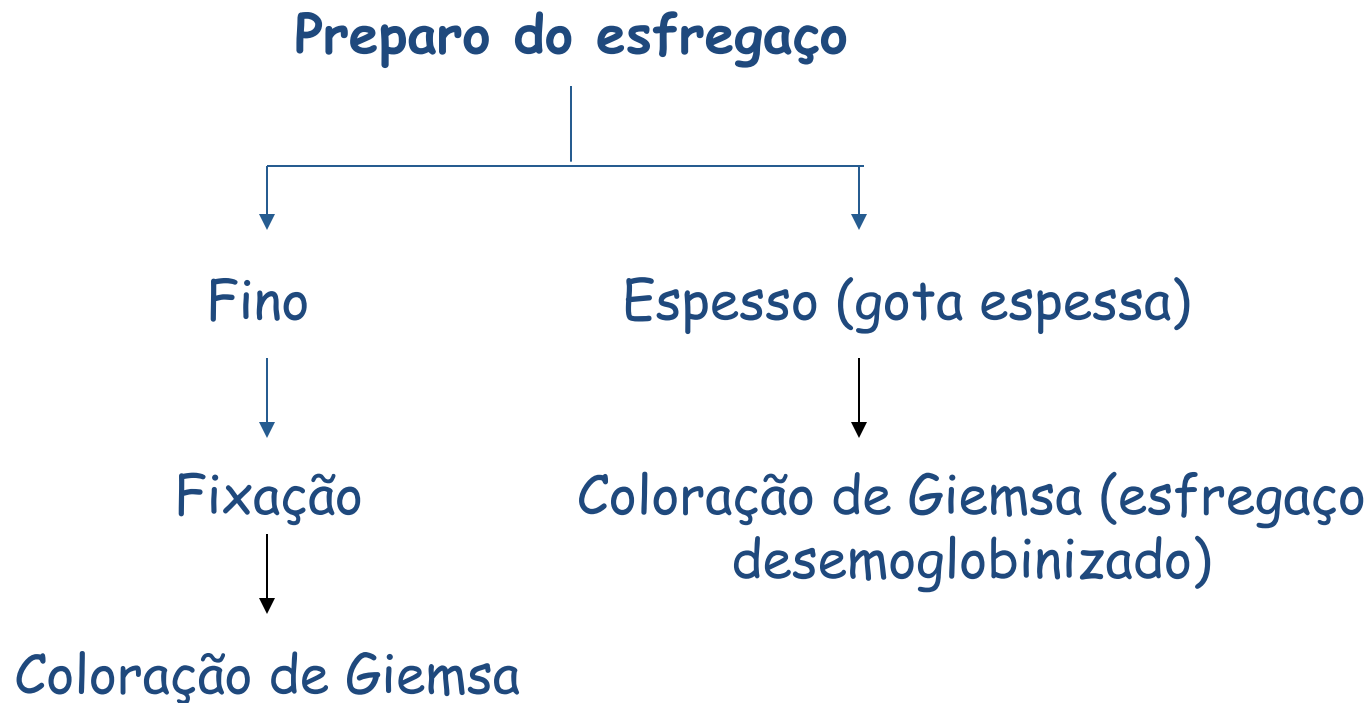
Imunidade mediada por anticorpos

Mecanismos efetores:



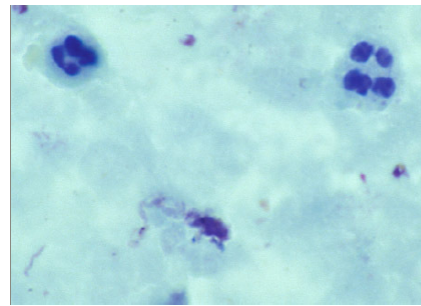
Diagnóstico

Diagnóstico microscópico:



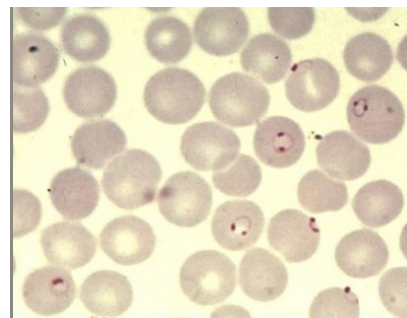
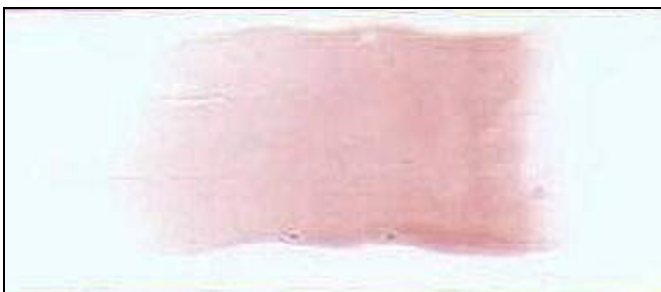
Diagnóstico

Gota espessa



✓ Alta sensibilidade

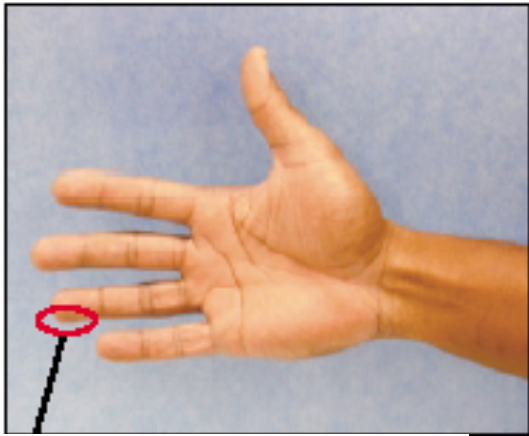
Esfregaço Fino



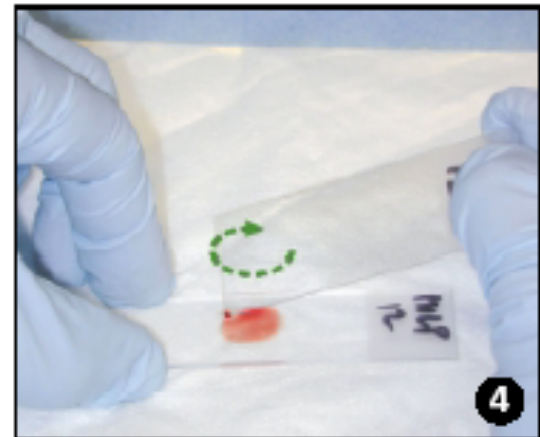
✓ Alta especificidade

Diagnóstico

Coleta do material



Punção digital



Diagnóstico

- **Diagnóstico microscópico:** Gota espessa ("Padrão Ouro")

Exame de 100 campos microscópicos

Método semi-quantitativo → "cruzes"

$\frac{1}{2}$ +	= 40 a 60 parasitas por 100 campos (200-300 p/ mm ³)
+	= 1 parasita/campo (301-500 p/ mm ³)
++	= 2-20 parasitas/campo (501-10.000 p/ mm ³)
+++	= 21-200 parasitas/campo (10.001-100.000 p/ mm ³)
++++	= mais de 200 parasitas/campo (>100.000 p/ mm ³)

Formas Sanguíneas (dentro das hemácias)

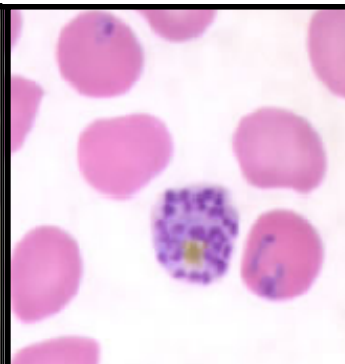
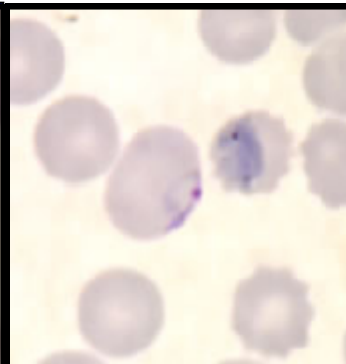
Trofozoítas
Jovens

Trofozoítas
Maduros

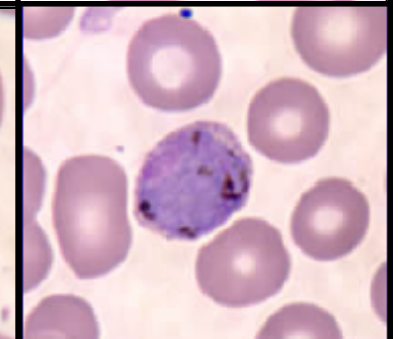
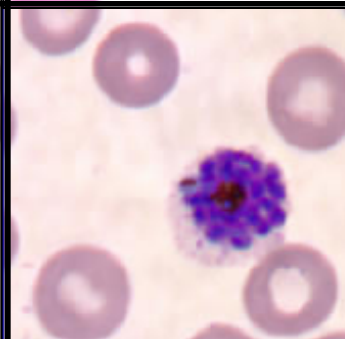
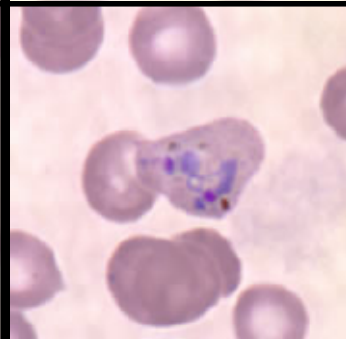
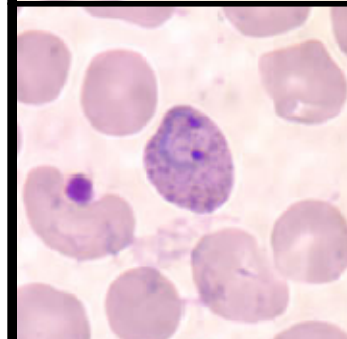
Esquizontes

Gametócitos

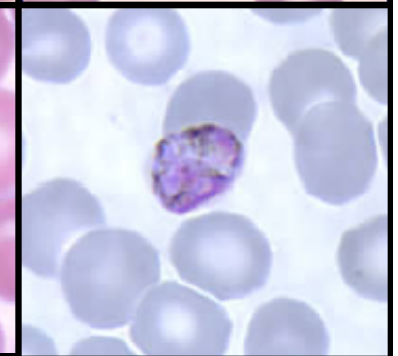
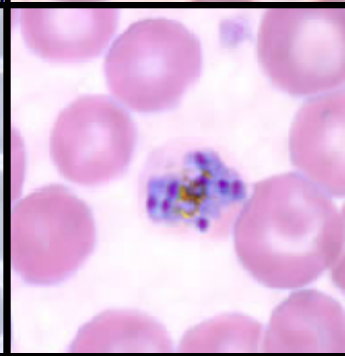
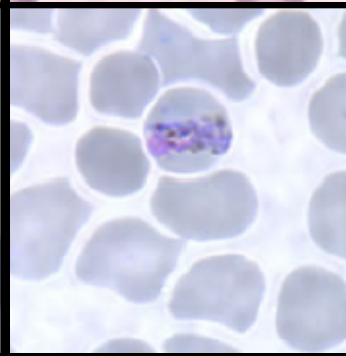
P. falciparum



P. vivax



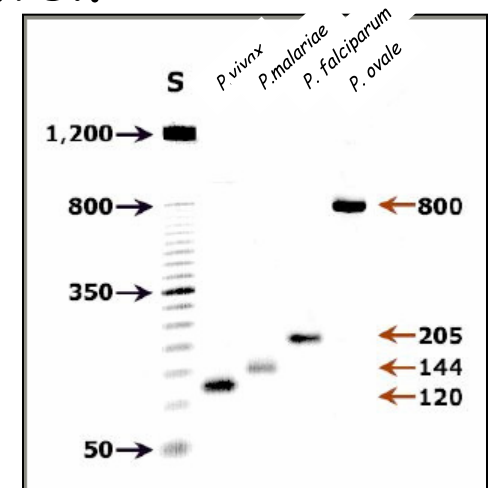
P. malariae



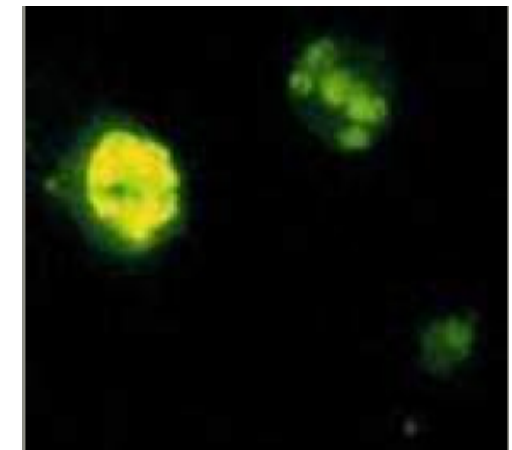
Diagnóstico

✓ Existem produtos comerciais para a detecção rápida de antígenos parasitários (**HRP2 e LDH**) em fitas impregnadas com anticorpos, de alto custo e sensibilidade variável.

✓ Métodos de diagnóstico molecular (PCR) são utilizados em pesquisa, mas não têm papel na rotina diagnóstica.



✓ A detecção de anticorpos por sorologia não diferencia infecção aguda de passada.



Tratamento

Fármacos

Quinino
Cloroquina
Halofantrina
Mefloquina
Primaquina
Doxiciclina
Artemisininas (em associação)
Clindamicina
Tetraciclina

T=Terapêutica,
P=Profilaxia

T

T, P

T

T, P

T, (P)

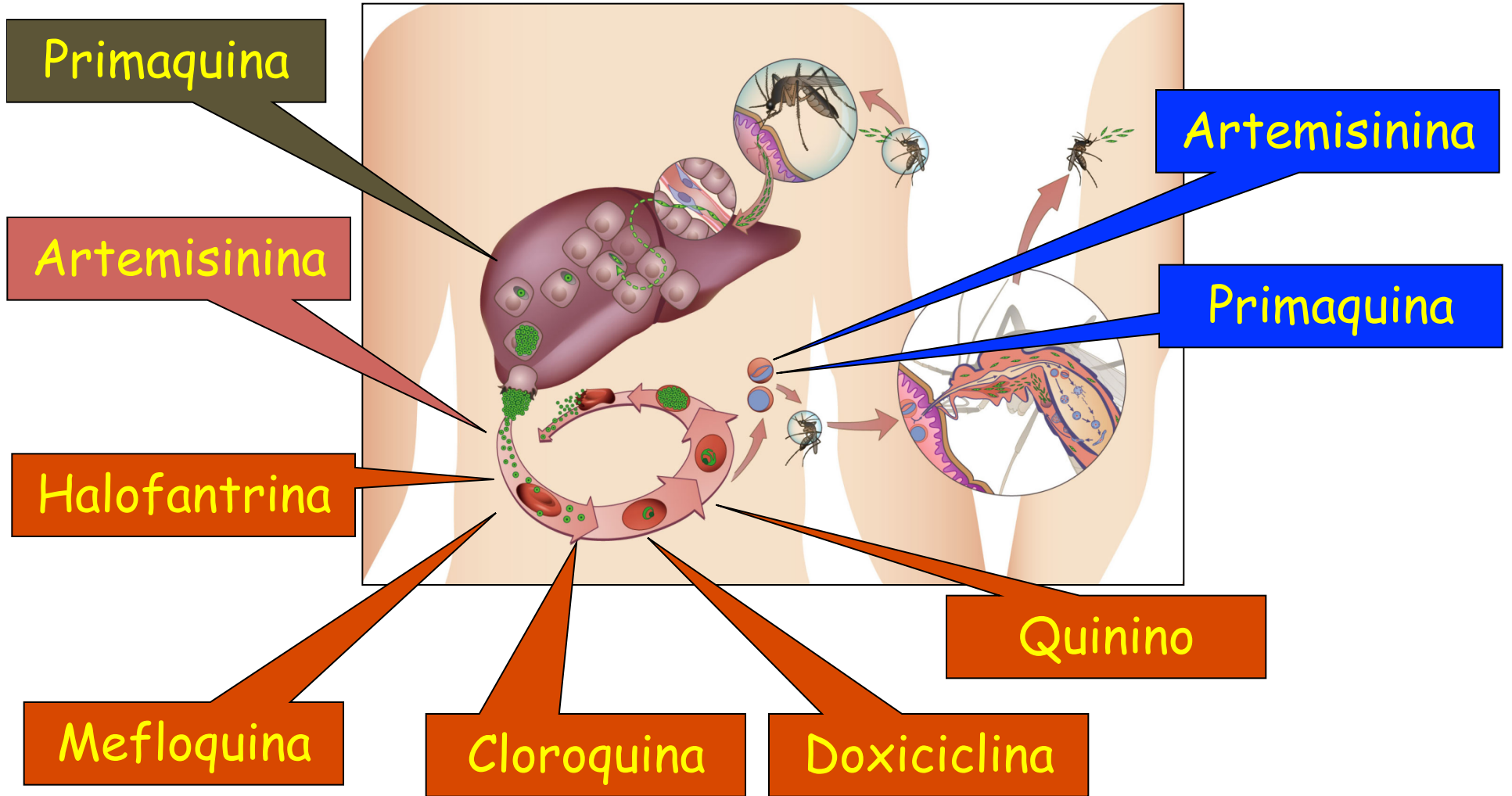
P

T

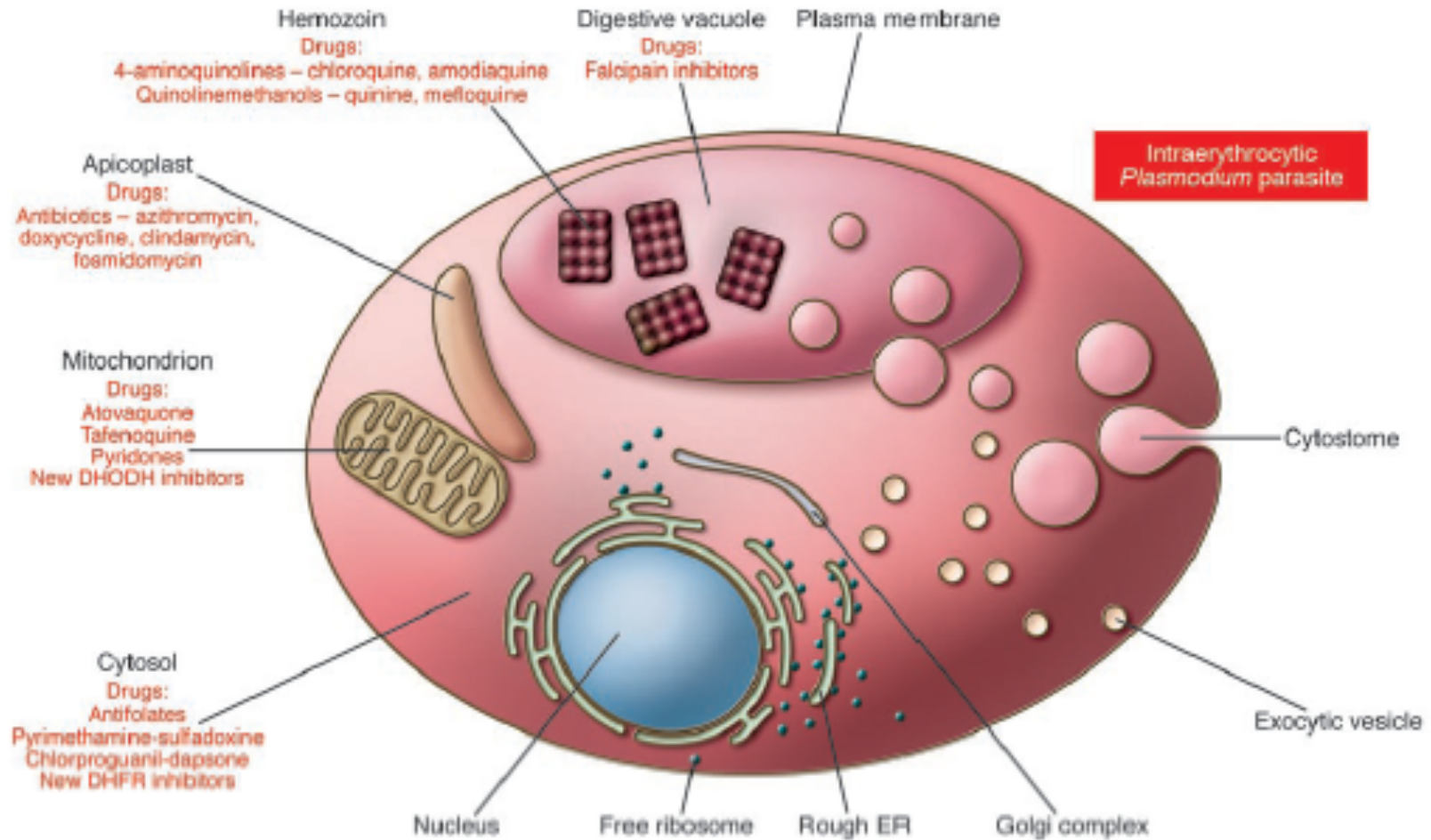
T

T

Tratamento



Tratamento Ação das Drogas



Tratamento

Esquema recomendado no Brasil

	Cloroquina	Primaquina	Mefloquina	Quinina	Doxiciclina
<i>P. vivax</i>	+	+			
<i>P. falciparum</i>		+		+	+
Infecção mista (Pv +Pf)		+	+		
<i>P. malariae</i>	+				

Recaída X Recrudescência

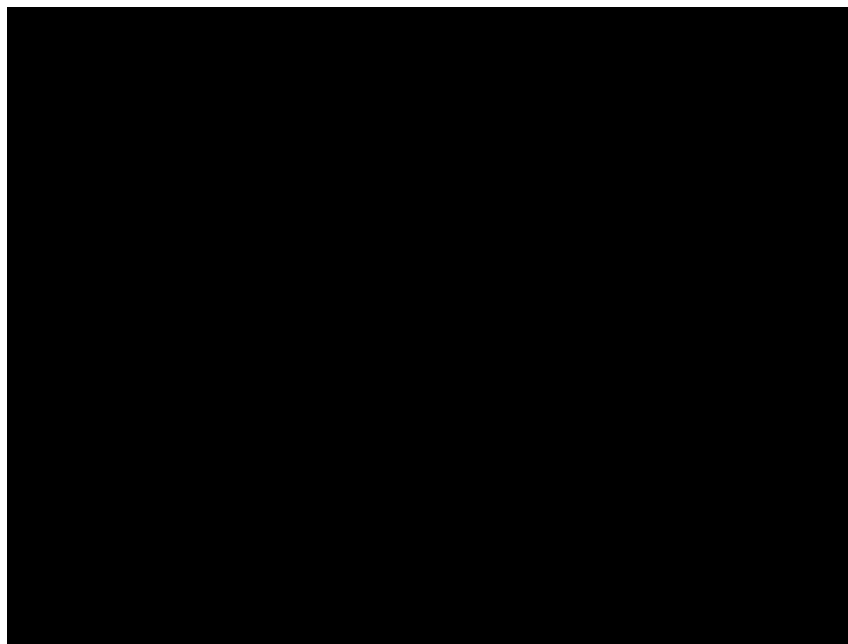
✓Recaídas

Ocorrem nas infecções por *P. vivax* e *P. ovale*.
Reativação das formas hipnozoítas no fígado.

✓Recrudescências

Podem ocorrer em todas as infecções.
São devidas a sobrevivência das formas eritrocíticas no sangue.

Profilaxia



Profilaxia



✓ INDIVIDUAL

➤ Evitar a aproximação às áreas de risco após o entardecer e logo ao amanhecer do dia.

➤ Uso de repelentes, dormir com mosquiteiros, telar janelas e portas.



➤ Uso de quimioproláticos.



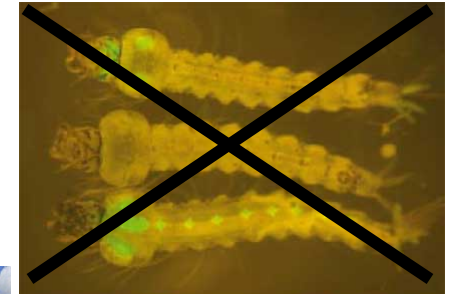
Profilaxia

✓ COLETIVA

➤ CONTROLE

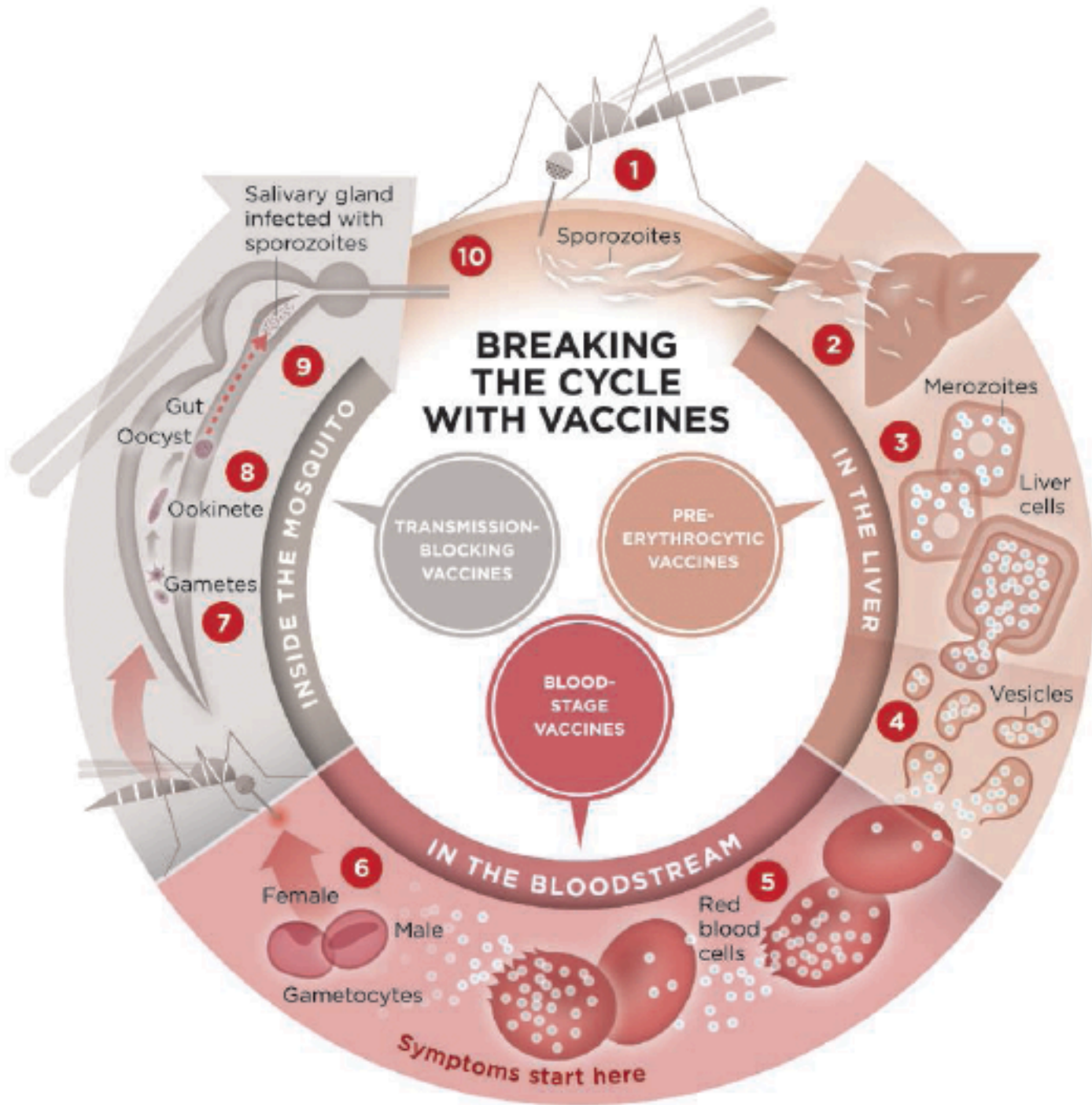
Reduzir a incidência da doença em determinadas áreas.

- Medidas de combate ao vetor.
- Medidas de combate às larvas.
- Medidas de saneamento básico.
- Tratamento dos doentes.

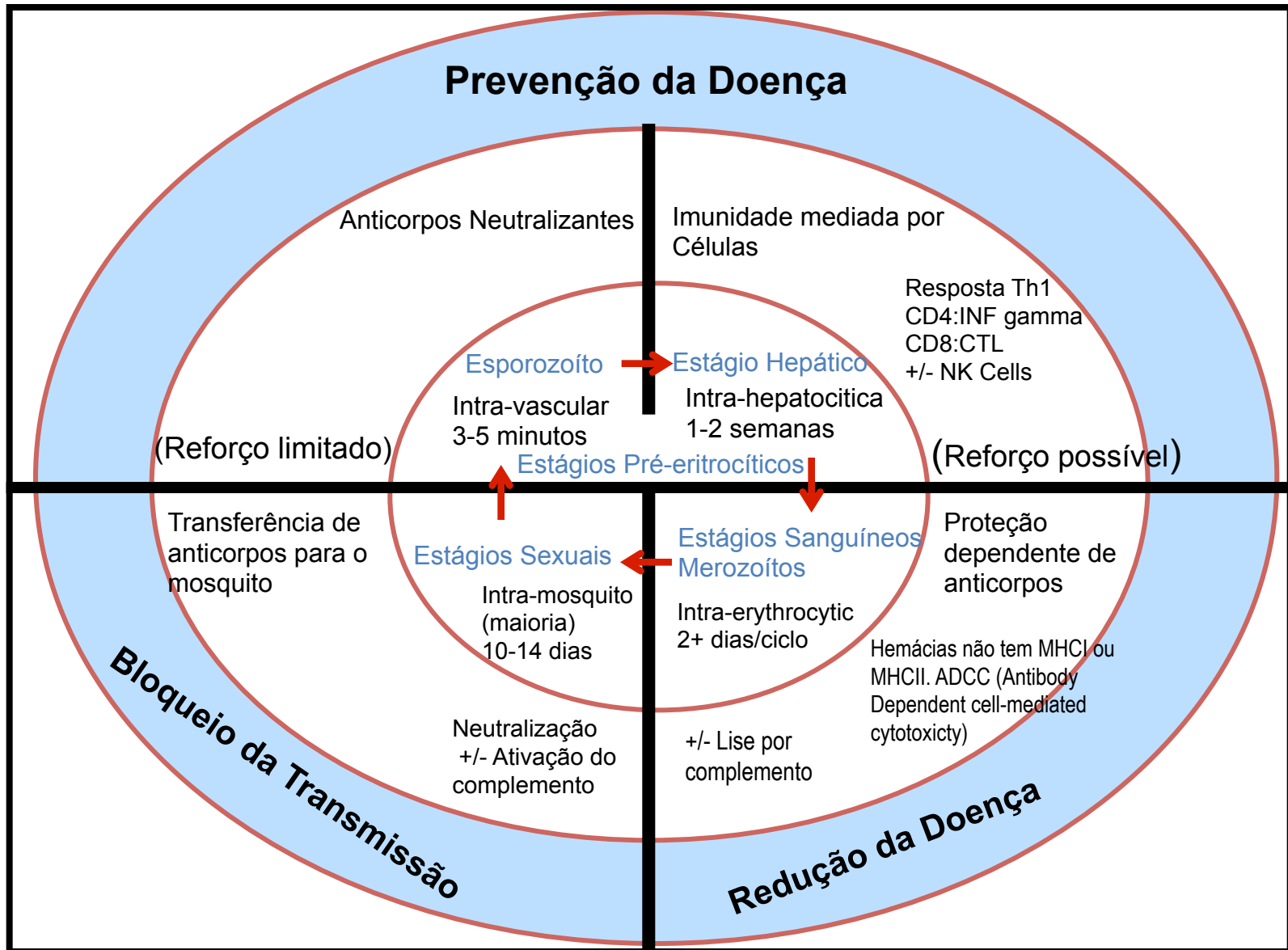


Seria possível uma vacina contra malária?

- ✓ Indivíduos continuamente expostos à infecção pelo parasita desenvolvem imunidade contra a doença. Em áreas endêmicas com o aumento da idade...
 - ✓ *Diminui a mortalidade*
 - ✓ *Diminui a doença severa*
 - ✓ *Diminui o nível de parasitemia*
 - ✓ *Diminui a prevalência de parasitemia*
- ✓ Soro de adultos imunes transfere resistência para crianças
- ✓ Inoculação de parasitas vivos atenuados pode proteger voluntários contra a infecção.

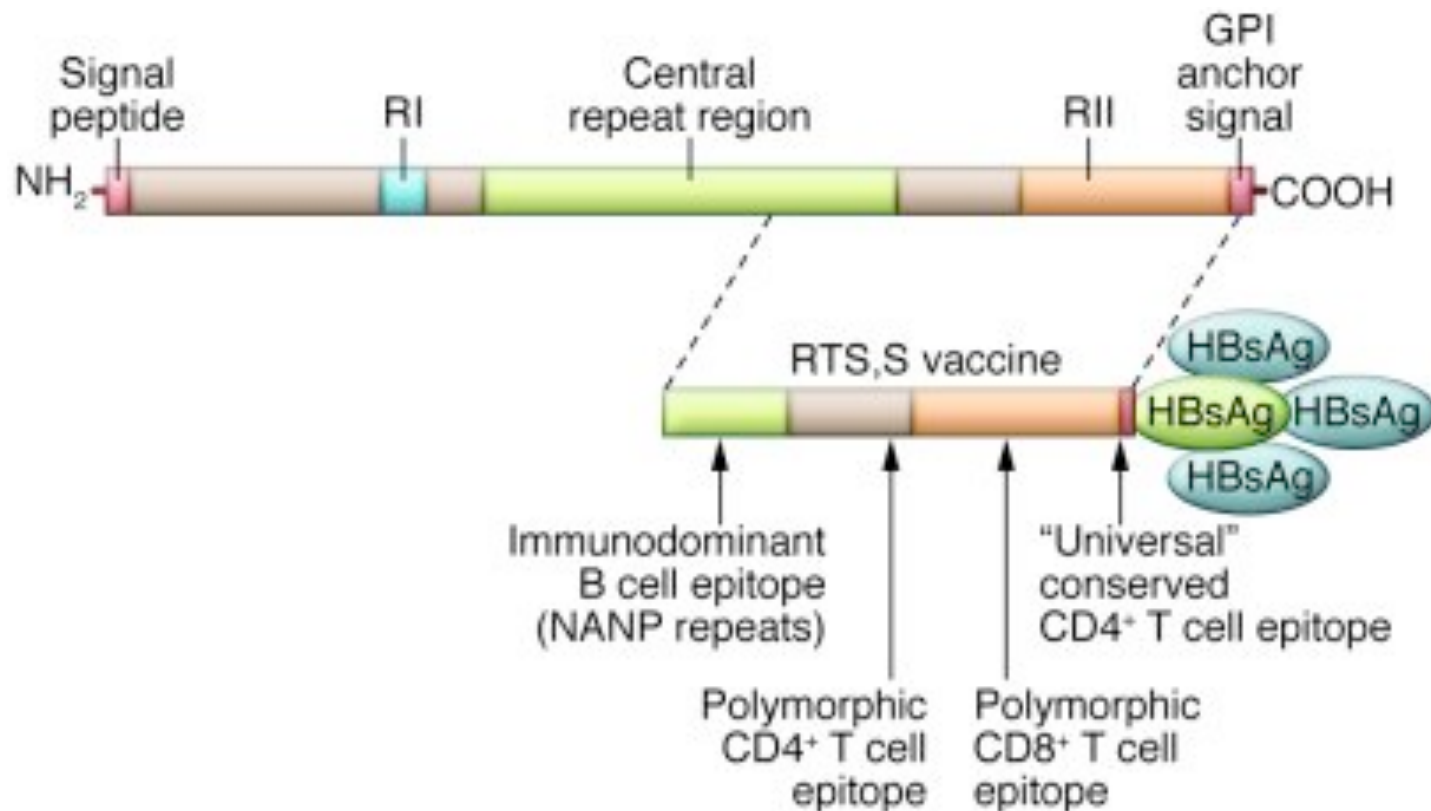
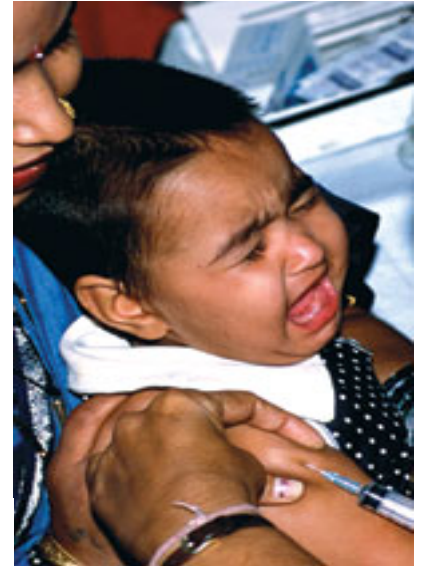


O efeito da vacina

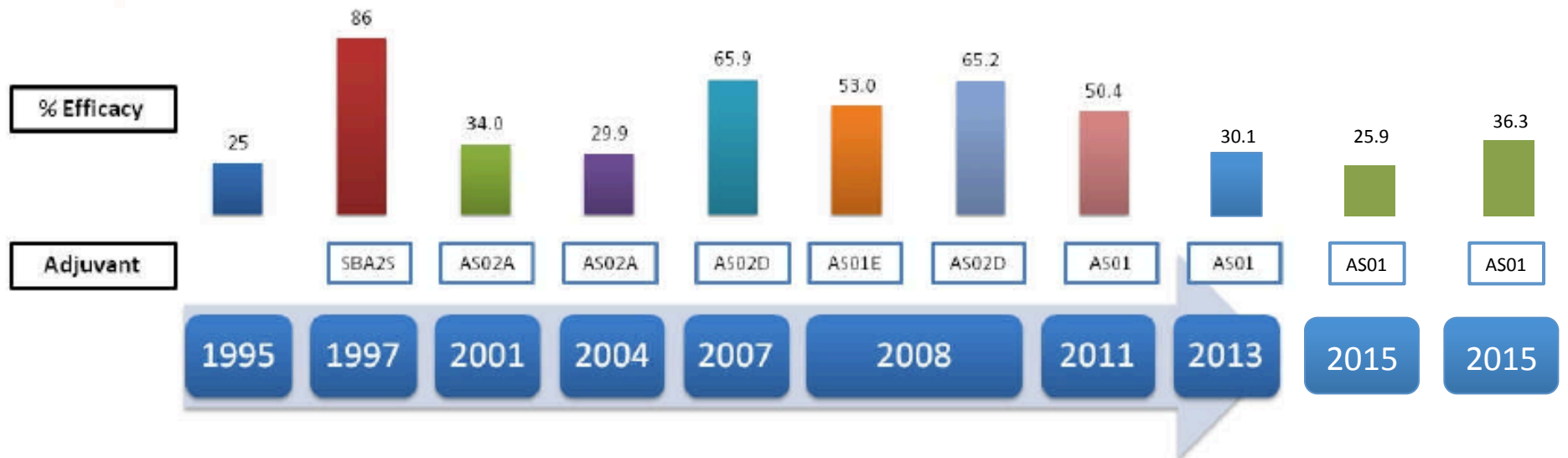


RTS,S – uma vacina contra as formas pré-eritrocíticas

- ✓ Híbrido contendo a região central repetitiva e a maior parte da porção C-terminal da proteína CS fundida com o antígeno de superfície do vírus da hepatite.



RTS,S efficacy trials against first clinical malaria episode



Sample Size	20	7	250	2022	214	809	340	6000	6000	6500	9000
Study Population		18-45 years	18-45 years	1-4 years	10weeks	5-17 months	8weeks	5-17months	6-12 weeks	6-12 weeks	5-17 months
Follow up		6m	15w	6m	6m	8m	6m	14m	14m	38m	48m
Reference	Gordon ⁶⁸	Stoute ¹⁷	Bojang ⁶⁹	Alonso ³²	Aponte ³⁵	Bejon ⁷⁰	Abdulla ³⁶	RTS,S Study Group ³⁷	RTS,S Study Group	RTS,S Study Group	

Mediterr J Hematol Infect Dis 2012; 4:

Vacinação







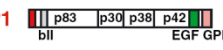



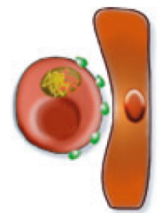


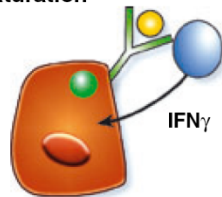

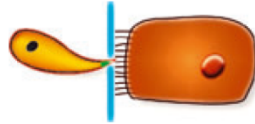


Plasmodium life cycle stage	Targets	Vaccine	Clinical Phase
Sporozoite invasion  <p>Anti-parasite: Inhibitory antibodies reduce inoculation dose</p>	CSP 	RTS/S 	Phase III
	TRAP 		Phase II
	AMA-1 		Phase I
Merozoite invasion  <p>Anti-parasite: Inhibitory antibodies prevent high parasitemia</p>	MSP1 	FMPI 	Phase IIb
	MSP3 		Phase I
	AMA-1 		Phase I
Cytoadhesion  <p>Anti-disease: Inhibitory antibodies block sequestration</p>	var2CSA 		Research
	PfEMP1s 		Preclinical
Liver stage maturation  <p>Anti-parasite: IFNγ-secreting T-cells destroy infected hepatocytes</p>		GAP 	Research
Ookinete penetration  <p>Altruistic vaccine: Inhibitory antibodies reduce transmission rate</p>	Pfs25  Pfs28 		Research

Table 2 summarizes a list of vaccine candidates currently under clinical development.

Vaccine Project name [Trial registration number]*	Antigen	Adjuvant	Clinical Phase	Trial Sponsor	Comments
Pre-erythrocytic Projects					
RTS,S/AS01E [NCT00866619]	CSP (207-395) & HepBsAg	AS01	III	GSK	First results phase III already published
AdCh63/MVA ME-TRAP [NCT01142765, NCT00890760]	TRAP + ME epitopes (CS, LSA1, LSA3, STARP, EXP1, pb9)		I/IIa, I/IIa	OX	Administered in a Prime-Boost regime
Adenovirus (Ad35) vectored CS [NCT00371189 and NCT01018459]	CSP		Ia, Ib	NIAID	
Polyepitope DNA EP1300 [NCT01169077]	CSP, SSP2/TRAP, LSA-1, EXP-1		Ia	NIAID	DNA vaccine
Adenovirus (Ad35) and adenovirus 26 (Ad26) vectored CS in heterologous prime-boost regimen [NCT01397227]	CSP		I/IIa	Crucell	Administered in a Prime-Boost regime.
Adenovirus (Ad35) vectored CS and RTS,S-AS01 in heterologous prime-boost regimen [NCT01366534]	CSP		I/IIa	GSK	Administered in a Prime-Boost regime.
Adenovirus (Ad26) vectored CS; Adenovirus (Ad35) vectored CS	CSP		I	NIAID	Administered in a Prime-Boost regime.
PFcTOS FMP012	CeTOS (cell-traversal protein for ookinetes and sporozoites)			USAMRMC	
PI GAP p52-/p32- (Genetically Attenuated Sporozoites) [NCT01024686]	Genetically attenuated whole Plasmodium falciparum organism		I/IIa	Seattle Biomedical Research Institute (Seattle Biomed) (USA)	Genetically attenuated whole organism
PI SPZ: metabolically active, non-replicating malaria sporozoite vaccine [NCT01001650, NCT01441167]	Sanaria, Inc. (USA)		I/IIa, I		
PI SPZ Vaccine Radiation Attenuated Sporozoite Vaccine (Single Strains)	Sanaria, Inc. (USA)		I/IIa		Intravenous administration, whole organism
Asexual Blood-stage Projects					
AdCh63/MVA MSP1 [NCT01003314, NCT01142765]	MSP1		I/IIa, I/IIa	OX	Administered in a Prime-Boost regime.
EBA175 RII [NCT00347555, NCT01026246]	EBA175 RII, non-glycosylated	aluminium-phosphate	Ia, Ib	NIAID	
FMP2.1/AS02A (AMA-1 3D7 E. coli-expressed in AS02A adjuvant) [NCT00385047, NCT00349713, NCT00358332, NCT00460525]	AMA-1 (83(Gly) to 531(Glu))	AS02A	Ia, I/IIa, Ib, Ib, Ib	USAMRMC	
FMP2.1/AS01B (AMA-1 3D7 E. coli expressed in AS01B adjuvant) [NCT00385047]	AMA-1 (the ectodomain amino acids 83(Gly) to 531(Glu))	AS01B	I/IIa	USAMRMC	
FMP010/AS01B (MSP-1 42 FVO E. coli-expressed in AS01B adjuvant) [NCT00666380]	MSP-1, p42 subunit	AS01B	Ia	USAMRMC	
GMZ2[NCT00397449]	GLURP, MSP3	Alum, DDA-TDB	Ia	EVI	

Vacinas em testes clínicos

Vacinas em testes clínicos

GMZ2 field [NCT00424944, PACTR2010060002033537]	GLURP, MSP3	Alum	Ib, II	AMANET	
MSP3 (181-276)	MSP3	Alum, Montanid e ISA 720		EVI	
MSP3 [181-276] field [NCT00452088, NCT00469651, NCT00652275]	MSP3	Alum	Ib, Ib, IIb	EVI, AMANET	
SE36 [ISRCTN71619711]	N-terminal of SERA5	Aluminum hydroxide gel	Ib	BIKEN	
JAIYAC (MSP1 19/EBA175) [CTRI/2010/091/0003101]	MSP1 19/EBA175	Mon ISA 720	I	ICGEB/EVI	Mixture of two recombinant proteins
AMA1-C1/Alhydrogel®+ CPG 7909 [NCT00984763, NCT00344539, NCT00414336]	AMA1-C1: mixture of two AMA1 proteins, AMA1-FVO and AMA1-3D7, mixed in a 1:1 ratio	Alhydrogel 1® CPG7909	I/IIa, Ia, Ib	NIAID	
BSAM-2/Alhydrogel®+CPG 7909 [NCT00889616]	BSAM-2 is a mixture of two MSP1 42 proteins, MSP1 42-FVO and MSP142-3D7; and two AMA1 proteins, AMA1-FVO and AMA1-3D7, mixed in a 1:1:1:1 ratio	Alhydrogel 1® CPG7910	Ia, Ib	NIAID	
AdCh63 AMA1/MVA AMA1 [NCT01095055, NCT01142765]	AMA1 (biallelic codon-optimised construct with 3D7, FVO and common epitopes, with tPA leader sequence)		I, IIa	OX	Administered in a Prime-Boost regime.
NMRC-M3V-Ad-PfCA NMRC-M3V-Ad-PfCA [NCT00392015]	CSP (3D7 strain) and AMA1 (3D7 strain)		I/IIa	USAMRMC	Combination vaccine (pre-erythrocytic and blood stage)
NMRC-M3V-D/Ad- PfCA [NCT00870987]	CSP (3D7 strain) and AMA1 (3D7 strain)		I/IIa	USAMRMC	Combination vaccine (pre-erythrocytic and blood stage). Prime Boost regime
CSP, AMA1 virosomes (PEV 301,302) [NCT00400101, NCT00513669]	AMA-1 and CS mimotopes		Ia, Ib	STI	Combination vaccine (pre-erythrocytic and blood stage). Virosomal vaccine
ChAd63/AMA MVA/AMA1 +alhydrogel/CPG7909 [NCT01351948]	AMA1	CPG 7909, alhydrogel	I	OX	Administered in a Prime-Boost regime.
Sexual stage projects					
Pfs25-EPA/Alhydrogel [NCT01434381]	Pfs25-EPA	Alhydrogel 1	I	NIAID	Recombinant Protein conjugated to Pseudomonas aeruginosa EPA
P. vivax Project					
VMP001/AS01B [NCT01157897]	Plasmodium vivax CSP	AS01B	I/IIa	USAMRMC	Chimeric Recombinant Protein

Alphabetical list of abbreviations: **AMA**, Apical Membrane Antigen; **AMANET**, African Malaria Network Trust; **BIKEN**, Research Foundation for Microbial Diseases of Osaka University; **CSP**, Circumsporozoite protein; **EPA**, ExoProtein A; **EVI**, European Vaccine Initiative; **GSK**, GlaxoSmithKline Biological; **GLURP**, Glutamate-rich protein; **ME-TRAP**, Multi Epitope - thrombospondin-related adhesive protein; **MVA**, Modified Vaccine Ankara; **MSP**, Merozoite Surface Protein; **NIAID** National Institute of Allergy and Infectious Diseases (USA); **NIH**, National Institute of Health; **OX**, University of Oxford (UK); **SERA**, Serine Repeated Antigen; **STI**, Swiss Tropical Institute; **USAMRMC**, U.S. Army Medical Research and Materiel Command.

*If starting by NCT, registered at clinicaltrials.gov; by CTRI, at Clinical Trials Registry, India; by ISRCTN, at International Standard Randomized Controlled Trial Number Register; by PACTR, at Pan African Clinical Trials Registry.

placenta syncytiotrophoblast, which is thought to be a key mechanism to produce disease in pregnant women.⁶¹ Experimental studies with recombinant

var2csa, a member of the *P. falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PfEMP1), have shown that it is possible to obtain antibodies inhibiting the adherence