

# **Ebola Vírus: Expectativas para a vacina**

## *Ebola Virus: Vaccine Expectations*

**Mariana Rodrigues Pius  
Cristiano Caveião  
João Luiz Coelho Ribas**

### **Resumo**

O vírus Ebola é considerado um agente de bioterrorismo, devido à alta incidência de morte. Atualmente os pacientes recebem tratamentos paliativos e de profilaxia apenas, mas há uma busca incessante através pesquisas para medicamentos e vacinas. O objetivo desta revisão foi demonstrar a atuação da vacina para o Ebola vírus e o andamento das pesquisas no seu desenvolvimento. A revisão bibliográfica foi abordada através da interpretação de dados qualitativos e quantitativos de estudos realizados em vacinas para o Ebola vírus. O desenvolvimento das vacinas se dá por vírus inativados, proteína viral purificada, DNA vacinas, recombinante viral baseada em vetores, como também partículas semelhantes ao vírus (do inglês virus-like particles, VLPs). O método utilizado no estudo publicado em 2017 de vacinação em anel com a vacina rVSV-ZEBOV, pode ser um modelo a se seguir, pois se mostrou eficaz em circunstâncias desafiadoras, podendo ter uma aplicação em outros surtos e outras epidemias de doenças infecciosas.

**Palavras-chave:** Ebola. Ebola vírus. Vacina. Resposta Imune. Glicoproteína.

### **Abstract**

The Ebola virus is consider a bioterrorism agent because of the high incidence of death. Currently, patients receive palliative care and prevention only, but there is an endless search through trials into drugs and vaccines. The objective this review was to demonstrate the performance of the vaccine for Ebola virus and the progress of research in its development. The literature review approached through the interpretation of qualitative and quantitative data from studies conducted on vaccines for the Ebola virus. Vaccine development is by inactivated viruses, purified viral protein, DNA vaccines, vector-based viral recombinants, as well as virus-like particles (VLPs). The method used in the 2017 study on of ring vaccination with the rVSV-ZEBOV vaccine may be a model to follow because it has proved to be effective in challenging circumstances and may have an application in other outbreaks and other epidemics of infectious diseases.

### **INTRODUÇÃO**

Segundo a Organização Mundial de Saúde, até 27 de março de 2016, foram registrados 28.646 casos confirmados pelo Ebola vírus (EBOV), destes 11.323 reportados como morte, em três das regiões mais afetadas pelo surto na África (Libéria, Serra Leoa e Guine). Em 10 de junho de 2016 a Organização Mundial de Saúde publicou que não houve mais relatos

de surtos nas regiões mais afetadas da África (WHO, 2016). Entre 27 e 28 de junho de 2017 dois alertas foram relatados, um em Mobenge e o outro foi uma morte na comunidade em Tobongisa os quais foram considerados casos suspeitos, porém posteriormente foram descartados após uma investigação mais aprofundada, e desde então não foram relatados novos casos. A organização mundial de saúde, nações unidas e outros órgãos internacionais não governamentais, mesmo com os resultados negativos permanecem dando apoio psicossocial e médico assistencial em todas as regiões afetadas para que as famílias possam voltar a ter uma vida normal, bem como em alerta para novos casos e que o foco permaneça controlado (WHO, 2017).

O vírus Ebola faz parte do grupo de zoonoses, pertencente à família *Filoviridae*, e tem como principal vetor o morcego, os quais não desenvolvem sintomas, mas são transmissores do vírus entre eles e outras espécies de mamíferos, ao contrário dos morcegos os outros mamíferos desenvolvem sintomas severos. Os poucos sobreviventes da infecção pelo vírus, estão imunizados e protegidos caso venham a ter contato novamente com o mesmo gênero do vírus Ebola (NINA, 2014).

A família *Filoviridae* é composta por três gêneros: *Ebolavirus*, *Marburgvirus* e *Cuevavirus*. Atualmente possuem cinco espécies de *Ebolavirus*, *Reston ebolavirus* (Reston vírus) este não considerado patogênico para humanos, *Tai Forest ebolavirus* (Tai Forest vírus), *Sudan ebolavirus* (SUDV), *Bundibugyo ebolavirus* (Bundibugyo vírus) e *Zaire ebolavirus* (Ebola vírus) (EBOV), este sendo o agente responsável pelo surto e a alta taxa de mortalidade no oeste da África (GOEIJENBIER et al., 2014).

A transmissão se dá através do contato entre mucosas e injúrias na pele com fluídos corporais e sangue infectado (GOEIJENBIER, 2014). O vírus entra na célula hospedeira por intermédio das glicoproteínas de superfície, as quais estão sendo estudadas como o principal alvo antigênico, no desenvolvimento de vacinas (LEDGERWOOD et al., 2014).

A infecção pelo vírus Ebola é caracterizada por uma febre hemorrágica, devido à rápida replicação viral, deficiência na resposta imune, ocasionando uma falha na secreção de citocinas, causando síndrome de coagulação disseminada (CIVD), e evoluindo rapidamente para uma severa hemorragia, levando o paciente a choque (ESCUADERO-PÉREZ, et.al., 2014). Gupta e colaboradores, em 2007, observaram que pacientes infectados com Ebola, apresentavam níveis reduzidos de linfócitos CD3 e CD8, interferon (INF- $\gamma$ ), e interleucinas 4 e 2, acarretando na falha da resposta imune.

O Ebola é considerado um agente de bioterrorismo, devido à alta incidência de morte. Atualmente os pacientes recebem tratamentos paliativos e de profilaxia apenas, mas há uma busca incessante através pesquisas para medicamentos e vacinas (LA VEGA et al., 2015). Em um estudo, abril de 2014, Wong e colaboradores, citaram que as respostas imunes em curto prazo para o Ebola, foram prioridades para a concepção de vacinas e tratamentos para os infectados pelo vírus.

Esta revisão tem como objetivo mostrar os avanços na elaboração da vacina, como também auxiliar outros pesquisadores em seus estudos no combate ao vírus Ebola.

## **RESPOSTA IMUNE E PROTEÍNAS VIRAIS**

O EBOV é um RNA vírus de cadeia simples, o genoma codifica sete diferentes genes: nucleoproteína (NP), proteínas virais (VP24, VP30, VP35, VP40), glicoproteínas de superfície (GP1-2, sGP e GP $\Delta$ ), RNA-dependente e RNA-polimerase (L) (LAI et al., 2014).

O vírus Ebola possui tropismo por macrófagos, monócitos e células dendríticas, servindo como principais para a replicação viral. A ativação da resposta imune é por via do fator de necrose tumoral alfa (sigla em inglês TNF- $\alpha$ ), e ativando o sistema complemento, com liberação de pró-inflamatórias, quimiocinas, citocinas, incluindo o TNF- $\alpha$  e interleucina (IL-

1β). O vírus possui maior atração por macrófagos e monócitos, contudo no momento em que as células dendríticas são infectadas, a secreção de interferon-α (INF-α) é inibida, acarretando na ativação do sistema complemento via complexo principal de histocompatibilidade (sigla em inglês MHC) e a estimulação de células T (WONG et al., 2014).

Ao entrar em contato com a célula o vírus contém proteínas de superfície (C-type lectina, D-SIGN, integrinas, TIM-1 e Axl), essas acometem a membrana plasmática, induzindo a macropinocitose por indução de TIM-1 e Axl. Após ser englobado por endocitose o EBOV é encaminhado para interior da célula, onde cisteínas proteases clivam as glicoproteínas, e uma proteína Niemann-Pick C1 (NPC1) fará a ligação da membrana celular com a viral modificando a condição do meio intracelular para que haja a transcrição do RNA (MISASI; SULLIVAN, 2014).

Após a transcrição, a GP1-2 expressa é clivada por proteases, se subdividindo em GP1, que contém o receptor de domínio RBD (sigla do inglês: receptor-binding domain) capaz de se ligar a célula hospedeira, e a GP2 que possui a capacidade de atravessar a membrana (MOHAN et al., 2012; LAI et al., 2014.). A sGP é produzida através de códons não editados que sofreram parada prematura, tem uma função anti-inflamatória o que prejudica a ativação dos neutrófilos e diminui a liberação de citocinas. Essa glicoproteína é excretada em grande quantidade no meio extracelular, o que pode proteger o EBOV da resposta humoral apresentada pela célula hospedeira, como também citotoxicidade induzidas por citocinas na fase inicial da infecção pelo vírus (LA VEGA et al., 2015). As glicoproteínas inibem a resposta imune e facilitam a eclosão de outras células infectadas. A estrutura da GP tem como superfície oligossacarídeos, ácido salicílico, e a alta concentração de glicanas formadas no meio dificulta a ligação com anticorpos específicos, mas é o único sistema imune capaz de produzir anticorpos contra epítomos variáveis (WONG et al., 2014; MISASI; SULLIVAN, 2014).

As células infectadas pelo EBOV são sinalizadas GPΔ em conjunto com integrinas e catepsinas para esta célula não sofrer uma superinfecção por EBOV (RADOSHITZKY et al., 2011).

A proteína matriz VP40, mais abundante encontrada no virion, na célula infectada esta proteína se liga a lipídios da membrana plasmática, realizando a regulação de novas partículas idênticas às autênticas partículas virais (STAHELIN, 2014; SONI; STAHELIN, 2014).

O EBOV contém duas proteínas virais que interferem na síntese e na expressão de INF, a VP24 faz com que não haja síntese de INF-α/β e INF-γ, e a VP35 pode interferir na síntese e expressão de INF e na interferon estimulada por genes (sigla em inglês ISGs) (ILINYKH et al., 2015).

Considerada como a segunda proteína da matriz viral a VP24, tem afinidade com a membrana plasmática e é associada ao envelope do virion, tem mostrado como função um possível envolvimento na formação do nucleocapsídeo composto de NP, VP35, e na regulação da replicação viral (GARCIA-DORIVAL et al., 2014; XU et al., 2014).

A VP35, proteína multifuncional que auxilia na sinalização para síntese de RNA, antagonista da resposta imune inata inibe a secreção de interferon (LEUNG et al., 2010; YEN et al., 2014).

O EBOV é dependente da fosfoproteína VP30 para sua transcrição, e esta faz parte do nucleocapsídeo viral (MARTINEZ et al., 2011).

Por ser um vírus RNA de cadeia simples, seu genoma viral está associado a nucleoproteína, formando um complexo NP-RNA, este serve como molde para a RNA polimerase e RNA dependente. A nucleoproteína é subdividida em duas partes, hidrofóbica N-terminal e a hidrofílica C-terminal, esta segunda é responsável pela interação entre a matriz e a VP40, fazendo que a NP se incorpore ao virion, a N-terminal associada com a VP35 são importantes na síntese de RNA (NODA et al., 2010; LEUNG et al., 2015).

## **Desenvolvimento de Vacinas**

O desenvolvimento das vacinas se dá através de vírus inativados, proteína viral purificada, DNA vacinas, recombinante viral baseada em vetores, como também partículas semelhantes ao vírus (do inglês virus-like particles, VLPs) (YE; YANG, 2015). As glicoproteínas, NP e a VP40, são as proteínas virais mais comuns no processo de elaboração da vacina (WU et al.,2015).

Em 1980, a primeira vacina de vírus inativado produzida foi testada em cobaias, e desde então vem crescendo o número de estudos para o desenvolvimento de vacinas contra o EBOV (WU, et. al.,2015). Até o momento não há vacinas comerciais ou terapias que possam combater diretamente o vírus, porém há desenvolvimento de várias terapias experimentais, sendo testadas em animais e algumas avançando para ensaios clínicos (GONZÁLES-GONZÁLES et al., 2015).

Bounds e colaboradores, apresentaram uma DNA vacina de bovinos trans cromossômicos (TcBs), os quais expressam genes de GP EBOV e GP SUDV, estes vírus são reconhecidos pela produção de anticorpo policlonal humano. Os ratos receberam a vacina quatro vezes em intervalos de 3 a 4 semanas. Antes da primeira e após terceira vacinação foram coletados grandes volumes de plasma para o uso de anticorpos purificados, utilizados para transferência passiva, não específica, e para anticorpo policlonal EBOV e anticorpo policlonal SUDV. A partir da segunda vacinação observou-se que havia produção significativa de anticorpos contra GP EBOV e GP SUDV. Para avaliar a produção de anticorpos neutralizantes usaram-se testes com pseudo virion, utilizando o vírus da estomatite vesicular (VSV) com pseudo tipos de glicoproteínas EBOV ou GP SUDV, e também neutralização por redução de placas (PRNT, do inglês plaque reduction neutralization tests), evidenciando um aumento de IgG humano no soro coletado após a segunda semana de vacinação. O mecanismo de purificação deste anticorpo ainda não se sabe ao certo, porém esta vacina se traz

proteção contra a exposição a pós-infecção ao EBOV e ou SUDV (BOUNDS et al., 2015).

O VRC 206 foi um estudo de fase 1, em adultos saudáveis, para avaliar a segurança, tolerância e imunogenicidade de duas DNA-vacinas investigacionais (WT GP DNA), uma expressando a glicoproteína MARV(GP(AN)) e a outra expressando a glicoproteína EBOV (GP(Z)) e SUDV(GP(S)). As vacinas foram aplicadas via intramuscular, 4mg, as doses foram divididas em semana 0, 4 e 8, com uma dose de reforço opcional na 32ª semana. Houve eventos adversos leves a partir da 12ª semana. Após quatro semanas da terceira vacinação observou-se que a resposta de células CD4+ eram maiores nos pacientes que receberam a GP (AN) dos que receberam a GP (Z) e GP (S), apenas o grupo que recebeu GP (AN) mostrou resposta para células T CD8+. Após quatro semanas da quarta vacinação observou-se uma resposta de células T CD8+ para GP (Z) e GP (S), porém não foi detectado para GP (AN), indicando um aumento nas células T após a quarta dose de DNA vacina. Os resultados mostraram as vacinas toleráveis, e após a quarta dose houve uma indução de células B de memória pré-existentes (SARWAR et al., 2015).

Em uma publicação dezembro de 2014, mostrou um estudo clínico de vacinas elaborado entre 2003 a 2009, em três gerações de primatas não humanos, envolvendo as glicoproteínas do vírus Ebola-selvagem e os efeitos citopáticos em cultivo celular. O antígeno estudado atua deleção da glicoproteína de transmembrana e na mutação de um dos aminoácidos da glicoproteína, mas devido a ineficácia e a falta de imunogenicidade não houve futuro promissor. Em 2011, estes dados auxiliaram na elaboração da vacina chimpanzé adenovírus tipo 3 (cAD3), o qual codifica antígeno de glicoproteína das espécies EBOV e Sudan vírus. O surto de 2014 acelerou o processo de desenvolvimento foi reportado o primeiro resultado da vacina com imunogenicidade e segurança em adultos saudáveis. A vacina do Ebola, cAD3-EBO contém uma solução de Zaire glicoproteína e cAD3-EBO, em conjunto com a

glicoproteína Sudan e cAD3-EBO. Observou-se uma resposta induzida por células T de memória CD4 e CD8, produzindo interleucinas-2, TNF e INF- $\gamma$ . Com relação aos anticorpos, houve uma produção de células T anti-glicoproteína CD8, essa resposta foi observada em 70% dos participantes (LEDGERWOOD et al., 2014).

Em um estudo duplo-cego de fase 1, baseada no vetor de replicação defeituosa chimpanzé adenovírus 3 expressando a Zaire glicoproteína (ChAd3-EBO-Z) para avaliar a segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina e o efeito da vacina Ankara expressando a Zaire glicoproteína e outros antígenos filovírus (MVA-BN-Filo), em adultos de Mali e Estados Unidos. A vacina ChAd3-EBO-Z controlada por placebo foi aplicada via intramuscular em diferentes doses únicas (110 $\mu$ L, 275 $\mu$ L, 550 $\mu$ L e 1100 $\mu$ L) para malianos, e os americanos receberam 2 doses de 1.0mL. Um grupo de malianos recebeu uma dose de ChAd3-EBO-Z e um reforço após 7 dias de MVA-BN-Filo ou placebo aplicada 0.5mL também em via intramuscular. Os pacientes de ambas as vacinas ficaram em observação por uma hora após a aplicação, seguido de visitas presenciais após 7, 14, 28, 90 e 180 dias após a vacinação primária ou de reforço. Durante sete dias observaram-se sintomas no local da aplicação, além da avaliação de sintomas foi realizado coleta de sangue para monitorar o estado de saúde dos pacientes. Alguns pacientes após o sétimo dia de vacinação apresentaram dores no local da aplicação, febre, náuseas, fraquezas, dores de cabeças e mialgia, nos achados laboratoriais observou-se linfopenia, trombocitopenia após 1 dia da vacinação, estes achados não necessitaram de tratamento, após o 28º dia da vacinação os pacientes não apresentaram evento adverso. A resposta mediada por células de memória após a vacinação com ChAd3-EBO-Z (dose de 1mL) eram estáveis e de longa duração, diferente dos pacientes que receberam reforço com MVA-BN-Filo, estes apresentaram um alta respostas de células T CD4 e T CD8. As células T CD8 de memória Zaire Ebola vírus glicoproteínas se mostraram



multifuncionais produzindo INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ou todas as três citocinas, sendo que destas 25% são INF- $\gamma$ . Os pesquisadores concluem que a dose única de 1.0 mL ChAd3-EBO-Z possa ser suficiente para ensaios clínicos de fase 3 de eficácia de vacinação necessitando de contenção a curto prazo com proteção de alto nível para interromper a transmissão, já as doses com reforço de MVA-BN-Filo, esta pode conferir uma proteção de longa duração, se necessário, nos profissionais da saúde que estejam em contato direto com os doentes (TAPIA et al., 2015).

O adenovírus humano sorotipo 5, ou Ad5, tem se mostrado importante na indução da resposta adaptativa contra antígenos codificados, porém a imunidade pré-existente em grande porcentagem da população vem sendo o grande desafio, pois o anti-Ad5 pode aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatória no momento da administração da vacina e neutralizar o adenovírus ou induzir uma resposta celular e destruir o as células que expressam os antígenos adenovirais. Choi e colaboradores (2013) utilizaram camundongos e porquinhos da Índia, para avaliar a imunidade pré-existente com a resposta imune adaptativa induzida por uma vacina baseada em Ad5 para o Ebola. Após 10 dias da imunização foram coletadas amostras de células mononucleares, onde puderam observar que os animais imunizados pela mesma via a qual a imunidade pré-existente foi induzida, houve um comprometimento na Ebola Zaire glicoproteína específica (ZGP) INT- $\gamma$ + células TCD8+e população de ZGP-multifuncional células TCD8+,e uma redução nos níveis de anticorpos específicos, IgG1- ZGP, e um aumento relevante no soro anti-Ad5 neutralizante (NAB), estes parâmetros foram correlacionados a uma pior sobrevida após a dose letal de ZEBOV. Entretanto nos animais que receberam imunização por via diferente da indução de imunidade pré-existente, houve também uma redução de nos níveis de INT- $\gamma$ + células TCD8+ mas sem comprometimento das ZGP-multifuncional célula TCD8+, e um aumento na sobrevivência de animais neste grupo. Estas duas respostas diferentes

são sugestivas de uma resposta específica por células TCD8+ multifuncional para o antígeno e anticorpo tipo Th2 comprometido por imunidade pré-existente para Ad5, são necessários para a proteção do Ebola (CHOI et al., 2013).

Na China foi realizado um estudo clínico de fase 1, duplo cego com indivíduos saudáveis para avaliar a imunogenicidade e segurança de uma vacina adenovírus recombinante tipo-5 contra o Ebola, a segurança teve como objetivo primário avaliar as reações adversas que ocorreram 7 dias após a vacinação, e a imunogenicidade da glicoproteína foi avaliada através da titulação de anticorpos específicos e da resposta de células CD4+ e CD8+ em 3, 7, 14 e 28 dias após a vacinação, sendo que a primeira resposta foi observada no sétimo dia. Os pacientes foram distribuídos em 3 grupos: placebo, os que receberam baixa dose da vacina e os que receberam alta dose, para os grupos de dose baixa e alta da vacina observou-se um aumento da titulação de anticorpos no 14º e 28º dia e no grupo placebo não houve resposta específica. No 28º dia a titulação de anticorpos foi maior no grupo de alta dose do que no grupo de baixa dose. Nos dois grupos observou-se que a resposta da vacina Ebola glicoproteína, a anticorpos específicos e células T foram parcialmente atenuada pela presença do anti-adenovírus pré-existente. Os resultados mostraram que a vacina em dose elevada é segura e uma dose poderia levar a uma resposta humoral específica de glicoproteína e células T contra o vírus Ebola em apenas 14 dias (ZHU et al., 2015).

Em um estudo clínico de fase I duplo-cego controlado por placebo, foi realizado para observar a imunogenicidade e segurança de uma vacina baseada em fase de replicação do vírus de estomatite vesicular recombinante (VSVr), expressando a glicoproteína do ZEBOV (rVSV-ZEBOV), em 158 adultos saudáveis da Europa e África Ocidental. As doses da vacina foram escalonadas por regiões e variaram de 300.000 a 50 milhões de unidades formadoras de placas (PFU do inglês plaque forming unit/ml), aplicada via intramuscular. Os pacientes foram assistidos

entre 0 e 180 dias após aplicação da vacina. A maioria dos participantes apresentou soropositividade a partir do 28º dia, a resposta de segurança imunogenicidade pode ser observada na população do estudo, bem como os sintomas inflamatórios agudos já esperados após a imunização com rVSV-ZEBOV, a febre foi observada em alguns pacientes que foram imunizados com doses entre 300.000 a 3.000.000 PFU. Os níveis de rVSV RNA foram observados em amostras de sangue iniciais sugestivo de uma resposta imune inata e a indução de interferon tipo I. A replicação viral (RNA viral) apareceu apenas em tecidos, e em plasma e células mononucleares o RNA viral ficou abaixo do nível de detecção. A disseminação e a replicação viral foram observadas na segunda e terceira semana após a imunização, mostrando que as respostas inatas podem não ser suficientes para o controle viral completo. A VSVD-ZEBOV gerou uma ligação entre a glicoproteína e os anticorpos em todos os participantes e em qualquer dose, o que mostra a imunogenicidade em humanos. Este estudo também revelou que a dose de 300.000 PFU possa ser suficiente para a indução de anticorpos de ligação a glicoproteína. Apesar dos títulos de anticorpos e ligação a glicoproteína semelhantes, observou-se que doses mais elevadas da vacina induziu títulos maiores de neutralização e anticorpos, porém não concluirão que as doses mais elevadas são necessárias para a proteção mais eficaz ao vírus Ebola, mas a persistência do título após 180 dias de imunização pode ser promissora sugerindo que uma única dose de VSVD-ZEBOV possa ser suficiente para proteção a longo prazo. A disseminação do vírus observada na pele e articulações em alguns participantes, parece ser autolimitada o que é favorável com relação a risco benéfico, podendo trazer uma possível proteção com VSVD-ZEBOV no controle dos surtos com EBOV (AGNANDJI et al., 2016).

O estudo clínico randomizado, "Ebola Ça Suffit", realizado em algumas das regiões afetadas pelo surto, avaliou a eficácia em dose única intramuscular de rVSV-ZEBOV (2x10<sup>7</sup> unidade formadora de placa).

Aproximadamente 5.800 indivíduos entre adultos e crianças foram divididos em grupos, primeiro foram vacinados o grupo de pessoas (pessoas próximas) que estiveram contato com doentes, com o vírus Ebola confirmado em teste laboratorial, depois em indivíduos que estiveram em contato com as pessoas próximas e assim sucessivamente. A vacinação em anel foi realizada em grupos aleatórios, os quais foram separados naqueles que a aplicação da vacina foi imediata (no dia da randomização), outro a aplicação foi 21 dias posteriores à randomização e grupo de indivíduos não vacinados. Após vacinação os pacientes foram observados durante 30 minutos e acompanhados por visitas domiciliares nos dias 3, 14, 21, 42, 63 e 84, foram identificados 80 eventos adversos graves, dos quais dois foram julgados relacionados à vacinação (uma reação febril e uma anafilaxia) e uma possivelmente relacionada (quadro gripal), os três foram recuperados sem sequelas. Os indivíduos não vacinados desenvolveram a doença do vírus Ebola com 10 dias ou mais após a randomização, o que não ocorreu com os indivíduos vacinados. Os resultados do estudo clínico se mostraram positivos para a vacina rVSV-ZEBOV, oferecendo uma eficácia contra a doença do vírus Ebola e podendo contribuir como estratégia de controle para futuros surtos (HENAO-RESTREPO et al., 2017).

As vacinas VSVD-ZEBOV e ChAd3-EBO-Z, devido a “rápida” indução de resposta imune, entre 7 e 14 dias, em dose única, são as vacinas ideais para iniciarem estudos de fase III. Após o surto em 2014, órgãos não governamentais e governamentais aceleraram o processo de desenvolvimento para vacinas contra o vírus Ebola, porém ainda existe muita questão política e estratégica em cima destes ensaios o que acarreta uma dificuldade para combater possíveis surtos futuros ou em curso (SRIDHAR, 2015).

## **Conclusão**

Durante o auge da epidemia do surto do Ebola a urgência de salvar vidas acelerou os esforços de pesquisa e desenvolvimento. Ensaio sendo realizados nos EUA, Europa e África mostraram que a maioria das vacinas são seguras e bem toleradas. As vacinas de dose única elevada se mostraram mais eficazes, com uma alta indução de anticorpos. A vacinação pode ser um componente importante de uma resposta de saúde pública para EBOV, assim como outras terapias, para indivíduos em alto risco de infecção durante um surto EBOV em curso ou futuro nas áreas de infraestrutura deficiente, onde rastreamento de contatos e o seguimento são muitas vezes difíceis e inadequados. Apesar de toda a política que envolve a liberação da vacina para o tratamento e ou profilaxia contra o vírus, os dados epidemiológicos disponíveis após o surto de 2014 em conjunto com o desenvolvimento dos ensaios clínicos baseados em vacinas e a conscientização da população com a educação sanitária, possam ser o caminho ideal para a liberação deste correlato e auxiliar na prevenção de novos surtos do vírus Ebola. O método utilizado no estudo publicado em 2017 de vacinação em anel com a vacina rVSV-ZEBOV, pode ser um modelo a se seguir, pois se mostrou eficaz em circunstâncias desafiadoras, podendo ter uma aplicação em outros surtos e outras epidemias de doenças infecciosas.

## REFERÊNCIAS

AGNANDJI, T. S.; HUTTNER, A.; ZINSER, M. E.; NJUGUNA, P. et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *N. Engl. J. Med.*, v. 374, p. 1647-1660, 2016.

BOUNDS, E. C.; KWILAS, A. S.; BRANNAN, M. J.; BAKKEN, R. R. et al. Human polyclonal antibodies produced through DNA vaccination of transchromosomal cattle provide mice with post-exposure protection against lethal Zaire and Sudan Ebolaviruses. *Plos One*, v. 10, n. 9, p. 1-18, 2015.

CHOI, J. H.; SHAFER, S. C.; ZHANG, L.; JUELICH, T.; FREIBERG, A. N.; CROYLE, M. A. Modeling Pre-Existing Immunity to Adenovirus in Rodents: Immunological Requirements for Successful Development of a Recombinant Adenovirus Serotype 5-based Ebola Vaccine. *Mol. Pharm.*, v. 10, n. 9, p. 3342-3355, 2013.

DOLNIK, O.; VOLCHKOVA, V. A.; ESCUDERO-PÉREZ, B.; LAWRENCE, P.; KLENK, H. D.; VOLCHKOV, V. E. Shedding of Ebola Virus Surface Glycoprotein Is a Mechanism of Self-regulation of Cellular Cytotoxicity and Has a Direct Effect on Virus Infectivity, *J. Infect. Dis.*, v. 212, suppl. 2, 1-7, 2015.

DORIVAL-GARCIA, I.; WU, W.; DOWAL, S.; ARMSTRONG, S. et al. Elucidation of the Ebola Virus VP24 cellular interactome and disruption of virus biology through targeted inhibition of host-cell protein function. *J. Proteome Res.*, v. 13, n. 11, p. 5120-5135, 2014.

ELSHABRAWY, H. A.; ERICKSON, T. B.; PRABHAKAR, B. S. Ebola virus outbreak, updates on current therapeutic strategies. *Rev. Med. Virol.*, v. 25, n. 4, p. 2015.

ESCUDEO-PÉREZ, B.; VOLCHKOVA, V. A.; DOLNIK, O.; LAWRENCE, P.; VOLCHKOV, E. V. Shed GP of Ebola Virus triggers immune activation and vascular permeability. *PLoS Pathogens*, v. 10, n. 11, p. 1-17, 2014.

GONZÁLES-GONZÁLES, E.; ALVAREZ, M. M.; MÁRQUES-IPÍÑA, A. R.; TRUJILLO-DE-SANTIAGO, G. T.; RODRIGUEZ-MARTÍNEZ, L. M.; ANNABI, N.; KHADEMHOSSSEINI, A. Anti-Ebola therapies based on monoclonal antibodies: current state and challenges ahead. *Clin. Rev. Biotechnol.*, v. 37, n. 1, p. 1-16, 2015.

GOIJENBIER, M.; van KAMPEN, J. J.; REUSKEN, C. B.; KOOPMANS, M. P.; van GORP, E. C. Ebola virus disease: a review on epidemiology, symptoms, treatment and pathogenesis. *Neth. J. Med.*, v. 72, n. 9, p. 442-448, 2014.

GUPTA, M.; SPIROPOULOU, C.; ROLLIN, E. P. Ebola Virus infection of human PMBCs cause massive death of macrophages, CD4 and CD8 T cell subpopulations in vitro. *Virology*, v. 364, n. 1, p. 45-54, 2007.

HENAO-RESTREPO, A. M.; CAMACHO, A.; LONGINI, I. M.; WATSON, C. H. et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *The Lancet*, v. 389, n. 10068, p. 505-518, 2017.

ILINYKH, P. A.; LUBAKI, N. M.; WIDEN, S. G.; RENN, L. A.; THEISEN, T. C.; RABIN, R. L.; WOOD, T. G.; BUKREYEV, A. Different temporal effects of Ebola virus

VP35 and VP24 proteins on the global gene expression in human dendritic cells. *J. Virol.*, n. 89, n. 15, p. 7567-83, 2015.

LA VEGA, M. A.; WONG, G.; KOBINGER, G. P.; QIU, X. The multiples roles of sGP in Ebola pathogenesis. *Viral Immunol.*, v. 28, n.1, p. 3-9, 2015.

LAI, K. Y.; NG, W. Y. G.; CHENG, F. F. Human Ebola virus infection in West Africa: a review of available therapeutic agents that target different steps of the life cycle of Ebola virus. *Infect. Dis. Poverty*, v. 3, n. 43, p. 2-17, 2014.

LEDGERWOOD, J. E.; DeZURE, A. D.; STANLEY, D. A.; NOVIK, L. et al. Chimpanzee Adenovirus vector Ebola vaccine- Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, v. 376, p. 928-938, 2014.

LEUNG, D. W.; PRINS, K. C.; BASLER, C. F.; AMARASINGHE, G. K. Ebolavirus VP35 is a multifunctional virulence factor. *Virulence*, v.1, n.6, p. 526-531, 2010.

LEUNG, D. W.; BOREK, D.; LUTHRA, P.; BINNING, J. M. et al. An intrinsically disordered peptide from Ebola virus VP35 controls viral RNA synthesis by modulating nucleoprotein-RNA interactions. *Cell Rep.*, v.11, n. 11, p. 376-389, 2015.

MARTINEZ, M. J.; VOLCHKOVA, V. A.; RAOUL, H.; ALAZARD-DANY, N.; REYNARD, O.; VOLCHKOV, V. E. Role of VP30 phosphorylation in Ebola virus replication cycle. *J. Infect Dis.*, v. 204, suppl. 3, p. 5934-5940, 2011.

MARZI, A.; MURPHY, A. A.; FELDMANN, F.; PARKIS, C. J.; et al. Cytomegalovirus-based vaccine expressing Ebola virus glycoprotein protects nonhuman primates from Ebola virus infection. *Scientific Reports*, n. 6, p. 1-10, 2016.

MELANSON, V. R.; KALINA, W. V.; WILLIAMS, P. Ebola virus infection induces irregular dendritic cell gene expression, *Viral Immunol.*, v. 28, n. 1, p.42-50, 2015.

MISASI, J.; SULLIVAN, N. J. Camouflage and Misdirection: the full-on assault of virus Ebola disease. *Cell*, v.159, p. 477-487, 2014.

MOHAN, G. S.; LI, W.; YE, L.; COMPANS, R. W.; YANG, C. Antigenic subversion: a novel mechanism of host immune evasion by Ebola virus, *PLOS Pathogens*, v. 8, n. 12, 2012.

NINA, J. Ebolaviriosis: a 2014 Review for clinicians. *Acta Med. Port.*, v. 27, n. 5, p. 625-633, 2014.

NODA, T.; HAGIWARA, K.; SAGARA, H.; KAWAOKA, Y. Characterization of the Ebola virus nucleoprotein- RNA complex. *J. Gen. Virol.*, v. 91, p. 1478-1483, 2010.

RADOSHITZKY, S. R.; WARFIELD, K. L.; CHI, X.; DONG, L. Ebolavirus  $\Delta$ -Peptide immunoadhesins inhibit Marburgvirus and Ebolavirus cell entry. *J. Virol.*, v. 85, n. 17, p. 8502-8513, 2011.

SARWAR, U. N.; COSTNER, P.; ENAMA, M. E.; BERKOWITZ, N. et al. Safety and Immunogenicity of DNA Vaccines Encoding Ebolavirus and Marburgvirus Wild- Type Glycoproteins in a Phase I Clinical Trial. *J. Infect. Dis.*, v. 211, n. 4, p. 549-557, 2015.

SOBARZO, A.; ESKIRA, Y.; HEBERT, A. S.; KUEHNE, A. I. et al. Immune memory to Sudan virus: Comparison between two separate disease outbreaks. *Viruses*, v. 7, n. 1, p. 37-51, 2015.

SONI, S. P.; STAHELIN, R. V. The Ebola virus matrix protein VP40 selectively induces vesiculation from phosphatidylserine-enriched membranes. *J. Biol. Chem.*, v. 289, n. 48, p. 33590-33597, 2014.

SRIDHAR, S. Clinical development of Ebola vaccines. *Ther. Adv. Vaccines*, v. 3, n. 5-6, p. 125-138, 2015.

STAHELIN, R. V. Membrane binding and bending in Ebola VP40 assembly and egress. *Front. Microbiol.*, v. 5, n. 300, p.1-12, 2014.

TAPIA, M. D.; SOW, S. O.; LYKE, K. E.; HAIDARA, F. C. et al. Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase 1, single-blind, randomized trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.*, v. 16, n. 1, p. 31-42, 2016.

XU, W.; EDWARDS, M. R.; BOREK, D. M.; FEAGINS, A. R. et al. Ebola Virus VP24 targets a unique NLS binding site on Karyopherin Alpha 5 to selectively compete with Nuclear Import of Phosphorylated STAT1. *Cell. Host. Microbe.*, v. 16, n. 2, p. 187-200, 2014.

ZHU, F. C.; WURIE, A. H.; HOU, L. H.; LIANG, Q. et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*, v. 389, n. 1006, p. 621-628, 2015.

YE, L.; YANG, C. Development of vaccines for prevention of Ebola virus infection. *Microbes. Infect.*, v. 17, n. 2, p. 98-108, 2015.



YEN, B.; MULDER, L. C.; MARTINEZ, O.; BASLER, C. F. Molecular basis for Ebolavirus VP35 suppression of human dendritic cell maturation. *J. Virol.*, 88, n. 21, p. 12500-12510, 2014.

WONG, G.; KOBINGER, G. P.; QIU, X. Characterization of host immune responses in Ebola virus infections. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, v. 10, n. 6, p. 781-90, 2014.

WHO. World Health Organization. Ebola Situation Report – 30 March 2016. Disponível em: > <http://apps.who.int/ebola/current-situation/ebola-situation-report-30-march-2016> > Acesso em: 01 abr. 2018.

WHO. World Health Organization. End of the most recent Ebola virus disease outbreak in Liberia. 2016. Disponível em: > <http://www.who.int/en/news-room/detail/09-06-2016-end-of-the-most-recent-ebola-virus-disease-outbreak-in-liberia> > Acesso em: 01 abr. 2018.

WHO. World Health Organization. Situation Report: Ebola Virus Disease. 2016. Disponível em: > [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208883/ebolositrep\\_10Jun2016\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208883/ebolositrep_10Jun2016_eng.pdf?sequence=1) > Acesso em: 01 abr. 2018.

WHO. World Health Organization. Ebola Virus Disease Democratic Republic of Congo: External Situation Report 28. 2017. Disponível em: > <http://apps.who.int/iris/handle/10665/255793> > Acesso em: 01 abr. 2018.

WU, X. X.; YAO, H. P.; WU, N. P.; GAO, H. N.; WU, H. B.; JIN, C. Z.; LU, X. Y.; XIE, T. S.; LI, L. J. Ebolavirus Vaccines: progress in the fight against Ebola Virus disease. *Cell. Physiol. Biochem.*, v. 37, n. 5, p. 1641- 1658, 2015.