

DEZVOLTAREA MĂSURILOR SPECIFICE DE CONTROL AL MALARIEI ÎN SECOLUL XXI: REZISTENȚĂ ȘI PROGRES ÎN DEZVOLTAREA VACCINURILOR

MALARIA CONTROL IN THE 21ST CENTURY: RESISTANCE AND ADVANCES IN VACCINE DEVELOPMENT

Constantinescu Elena Mihaela, Idor Eduard, Constantinescu Cristian Adrian

Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Constantinescu Cristian Adrian, e-mail constantinesco@gmail.com

Abstract:

Introduction: Malaria remains a major public health burden on a global scale, particularly in sub-Saharan Africa, despite decades of control efforts. The development of an effective vaccine has long been hampered by the biological complexity of the parasite.

Objective: This study aimed to analyze the scientific, biological, and operational factors responsible for the delayed development and large-scale implementation of antimalarial vaccines, from the earliest experimental attempts to recent international approvals, presented in a chronological framework highlighting key milestones, challenges, and advances.

Materials and Methods: Relevant scientific studies identified in the PubMed database were reviewed using a combination of search terms such as “Malaria Vaccine,” “Malaria etiology,” and “experimental vaccine,” published between 1960 and 2025, along with information obtained from the official website of the World Health Organization.

Results: The historical evolution of antimalarial vaccines is outlined, with a focus on RTS, S (Mosquirix) and R21 (Matrix-M), highlighting both early failures and major breakthroughs, as well as the current status and future development perspectives.

Conclusions: The development of antimalarial vaccines has been a prolonged process, constrained by the biological particularities of the parasite and by operational limitations. Recent advances, however, indicate that immunoprophylaxis may become a central component of integrated control strategies and, in the long term, of malaria elimination efforts.

Rezumat:

Introducere: Malaria rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, în special în Africa subsahariană, în ciuda deceniilor de eforturi de control. Dezvoltarea unui vaccin eficace a fost mult timp îngreunată de complexitatea biologică a parazitului.

Obiectivul principal: Studiul a urmărit analiza factorilor științifici, biologici și operaționali responsabili de întârzierea dezvoltării și implementării pe scară largă a vaccinurilor antimalarice, de la primele încercări experimentale până la aprobările internaționale recente, într-o succesiune cronologică a principalelor etape, obstacole și progrese.

Materiale și metode: Au fost analizate lucrări științifice relevante identificate în baza de date PubMed, utilizând o combinație de termeni precum „Malaria Vaccine”, „Malaria etiology” și „experimental vaccine”, publicate între 1960–2025, precum și informații provenite de pe site-ul oficial al Organizației Mondiale a Sănătății.

Rezultate: Este prezentată evoluția istorică a vaccinurilor antimalarice, cu accent pe RTS,S (Mosquirix) și R21 (Matrix-M), evidențiind atât eșecurile inițiale, cât și progresele majore, precum și stadiul actual și perspectivele viitoare de dezvoltare.

Concluzii: Dezvoltarea vaccinurilor antimalarice a fost un proces îndelungat, limitat de particularitățile biologice ale parazitului și de constrângeri operaționale. Progresele recente demonstrează însă că imunoprofilaxia poate deveni un element central al strategiilor integrate de control și, pe termen lung, de eliminare a malariei

Key-words: Malaria; Plasmodium; Vaccine Development; Mosquirix; Matrix-M

Cuvinte cheie: malarie; Plasmodium; dezvoltarea vaccinurilor; Mosquirix; Matrix-M

1. Introducere:

Malaria se situează printre cele mai importante boli infecțioase din istoria omenirii, lăsând o amprentă profundă, nu doar asupra sănătății umane, ci și asupra dezvoltării sociale și economice a unor întregi regiuni, de exemplu Africa sub-sahariană unde se înregistrează în continuare marea majoritate a infecțiilor și deceselor. Un moment de cotitură major a avut loc la începutul secolului al XX-lea, odată cu descoperirea faptului că țânțarii *Anopheles* reprezintă vectorii exclusivi ai transmiterii. Această perspectivă a redirecționat strategiile de control de la gestionarea pur simptomatică la intervenții direcționate către vectori. În a doua jumătate a secolului al XX-lea au fost inițiate campanii ambițioase de eradicare globală, care au reușit să reducă semnificativ transmiterea în mai multe regiuni ale lumii. Totuși, apariția rezistenței extinse la insecticide, adaptabilitatea remarcabilă a parazitului și limitările sistemice ale infrastructurilor de sănătate publică au împiedicat eradicarea pe scară globală. Experiența istorică ilustrează în ansamblu caracterul complex al controlului malariei și subliniază necesitatea unor abordări integrate, sustenabile și adaptabile în prezent (Packard, 2007).

Strategiile actuale vizează nu doar menținerea rezultatelor obținute prin intervenții stabilite, precum managementul vectorilor și chimioprofilaxia, ci și depășirea unor obstacole persistente. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), progresul către eradicare nu se poate baza doar pe o singură intervenție, ci necesită o abordare comprehensivă și coordonată. Aceasta trebuie să integreze instrumente cu eficiență demonstrată împreună cu inovațiile din dezvoltarea vaccinurilor, cu avansul metodelor de control vectorial și investiții care vizează consolidarea rezilienței și capacității sistemelor de sănătate (World Health Organization, 2023a).

În prezent, maladia este recunoscută drept o infecție parazitară endemică, transmisă prin vectori, determinată de protozoare din genul *Plasmodium*, cu răspândire preponderent în regiunile tropicale și subtropicale ale globului (Tuteja, 2007).

Conform estimărilor publicate în World Malaria Report 2024 al Organizației Mondiale a Sănătății, în anul 2023 s-au înregistrat la nivel global aproape un sfert de miliard de cazuri de

malaria, soldate cu aproximativ 600.000 de decese. O atenție crescută ar trebui îndreptată către copiii cu vârsta sub cinci ani care sunt afectați disproporționat în comparație cu alte grupe de vârstă, reflectând vulnerabilitatea lor crescută.

Regiunea africană continuă să domine tabloul global, contribuind cu aproape 95% din totalul infecțiilor și cu o proporție similară din numărul de decese. Deși deceniile anterioare au documentat progrese susținute, prin reducerea incidenței și a mortalității, datele recente sugerează că această tendință s-a încetinit sau chiar s-a inversat în anumite regiuni. Raportările privind creșterea numărului de infecții și stagnarea - sau, în unele cazuri, ușoara creștere - a ratelor de mortalitate evidențiază vulnerabilitatea progreselor obținute în controlul global al malariei (World Health Organization, 2024).

Genul *Plasmodium* este extrem de divers, cuprinzând peste 200 de specii identificate, capabile să infecteze o gamă largă de gazde vertebrate, inclusiv mamifere, păsări și reptile. În ciuda acestei diversități, majoritatea paraziților malariei prezintă o specificitate strictă a gazdei; doar un număr limitat de specii, cel puțin treisprezece sunt considerate patogene pentru om, fapt ce evidențiază adaptările evolutive unice care facilitează infecția și persistența în populațiile umane (Escalante and Pacheco, 2019). Dintre acestea, cinci specii de *Plasmodium* sunt recunoscute drept principalii agenți etiologici ai malariei: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* (incluzând cele două subspecii, *P. ovale curtisi* și *P. ovale wallikeri*), precum și *P. knowlesi* (Nureye and Assefa, 2020).

Fiecare specie este asociată cu modele epidemiologice și evoluții clinice distincte, reflectând diferențe în distribuția geografică, potențialul de recădere și gradul de patogenitate. Dintre acestea, *P. falciparum* este cea mai virulentă și semnificativă din punct de vedere clinic, fiind responsabilă pentru majoritatea cazurilor severe de malaria la nivel mondial. Această severitate crescută se datorează în mare parte capacității sale de a infecta eritrocitele aflate în toate stadiile de maturare și de a induce fenomene de citoaderență, mecanisme care contribuie la apariția complicațiilor precum malaria cerebrală și insuficiență multiorganică ("Severe malaria," 2014).

Cu toate acestea, studiile din Africa, efectuate în numeroase regiuni endemice pentru malarie, arată că infecțiile implică adesea mai mult de o specie parazită, acestea coexistând în aceleași arii geografice. Această suprapunere poate conduce la coinfectii atât la nivelul gazdei umane individuale, cât și la nivelul unui singur vector. Dinamica transmiterii depinde și de particularitățile entomologice locale, fiecare zonă endemică fiind caracterizată de specii distincte de *Anopheles* care acționează ca vectori principali (*Committee for the Study on Malaria Prevention and Control, Division of International Health and Institute of Medicine, 1991*).

Manifestările inițiale ale malariei sunt în general nespecifice și similare celor întâlnite în sindromul gripal, indiferent de specia de *Plasmodium* implicată. Dintre multiplele simptome, episoadele febrei recurente constituie cea mai definitorie caracteristică clinică; totuși, spectrul simptomatic este extrem de variabil. Prezentarea clinică poate fi limitată la simptome relativ ușoare, precum cefalee, stare de indispoziție generală sau disconfort, dar poate evolua și către complicații severe, cu potențial letal. Această variabilitate a expresiei clinice este cel mai pronunțată în infecțiile cu *Plasmodium falciparum*, specie asociată cu cel mai mare risc de morbiditate și mortalitate (*Bartoloni and Zammarchi, 2012*).

Intervalul dintre infecția inițială și momentul în care paraziții devin detectabili în fluxul sangvin este denumit perioada prelatentă. Prin contrast, perioada de incubație este definită ca intervalul dintre momentul infecției și apariția manifestărilor clinice. Durata acestei perioade de incubație nu este fixă, fiind influențată de factori multipli, inclusiv specia de *Plasmodium* implicată, modul de transmitere, nivelul preexistent de imunitate al gazdei și utilizarea profilaxiei medicamentoase antimalarice. În general, incubația poate varia de la aproximativ o săptămână până la aproape o lună. Dintre speciile frecvent întâlnite, *P. falciparum* determină de obicei cele mai scurte perioade de incubație, în timp ce infecțiile cu *P. malariae* sunt asociate cu întârzieri considerabil mai mari până la debutul manifestărilor clinice (*Bartoloni and Zammarchi, 2012*).

Diversitatea tablourilor clinice constituie fundamentul pentru clasificarea malariei în două categorii principale: malarie necomplicată, în

care manifestările clinice se mențin la un nivel relativ ușor până la moderat, și malarie severă, asociată cu complicații sistemice și un risc crescut de mortalitate (*Bartoloni and Zammarchi, 2012*).

2. Obiectivul principal:

Studiul a urmărit analiza factorilor științifici, biologici și operaționali responsabili de întârzierea dezvoltării și implementării pe scară largă a vaccinurilor antimalarice, de la primele încercări experimentale până la aprobările internaționale recente, într-o succesiune cronologică a principalelor etape, obstacole și progrese.

3. Material și metodă

Au fost analizate lucrări științifice relevante identificate în baza de date PubMed, utilizând o combinație de termeni precum „Malaria Vaccine”, „Malaria etiology” și „experimental vaccine”, publicate între 1960–2025, precum și informații provenite de pe site-ul oficial al Organizației Mondiale a Sănătății.

4. Rezultate și discuții.

4.1. Dezvoltarea vaccinului antimalaric.

Dezvoltarea unui vaccin împotriva malariei reprezintă un obiectiv de lungă durată în sănătatea publică globală, determinat de limitările chimioprofilaxiei și ale măsurilor de control vectorial în asigurarea unei protecții durabile. De-a lungul deceniilor, progresul științific a evoluat treptat de la strategiile inițiale bazate pe parazitul întreg (atenuat) la platforme mai rafinate, de tip subunitar și experimental, reflectând atât complexitatea parazitului, cât și perseverența cercetătorilor în încercarea de a o depăși. Capitolele următoare prezintă traiectoria acestui efort, de la reperele istorice până la cele mai recente progrese și provocările care persistă în calea obținerii unui vaccin eficient și accesibil (*Nussenzweig et al., 1967*).

4.1.1. Aspecte istorice ale dezvoltării vaccinului antimalaric

Eforturile de obținere a unui vaccin împotriva malariei au început la mijlocul secolului al XX-lea, motivate de complexitatea ciclului de viață al parazitului și de limitările chimioprofilaxiei ca soluție pe termen lung. Primele studii experimentale, desfășurate în anii 1960 și 1970,

s-au concentrat pe vaccinuri bazate pe parazitul întreg, utilizând sporozoiți de *Plasmodium* iradiate (atenuate). Aceste studii de pionierat au demonstrat faptul că este posibilă inducerea unei imunități protectoare la om, marcând un reper științific important. Totuși, abordarea a fost considerată, în cele din urmă, nepractică pentru utilizare la scară largă, întrucât obstacolele tehnice legate de producerea, conservarea și administrarea sporozoiților făceau imposibilă implementarea vaccinării pe scară largă (Nussenzweig et al., 1967).

Între anii 1980 și 1990, progresele în biologia moleculară au redirecționat cercetarea vaccinurilor către abordări de tip subunitar, orientate asupra unor antigene specifice ale parazitului. Printre cele mai importante realizări s-a numărat identificarea proteinei circumsporozoitare (CSP), un antigen de suprafață exprimat în stadiul de sporozoit al genului *Plasmodium*. Această descoperire a stat la baza dezvoltării vaccinului RTS,S (Mosquirix), un candidat creat de GlaxoSmithKline în colaborare cu PATH Malaria Vaccine Initiative. Mosquirix a reprezentat un moment de referință în știința vaccinurilor antimalarice, fiind primul care a demonstrat, în cadrul unor studii clinice de amploare, o protecție continuă, deși modestă, reducând riscul de malarie clinică cu aproximativ 30 - 40%. Totuși, impactul său a fost limitat de durabilitatea redusă a protecției imune și de eficacitatea parțială, factori care au restrâns utilizarea sa ca soluție unică și pe scară largă pentru prevenirea malariei (RTS,S Clinical Trials Partnership, 2015). În paralel cu strategiile bazate pe sporozoiți, cercetătorii au investigat și vaccinuri țintite pe antigenele fazei sanguine, precum proteinele de suprafață ale merozomului MSP-1, MSP-2 și AMA-1, precum și abordări de tip "transmission-blocking", care vizează antigenele stadiilor de transmitere, inclusiv Pfs25 și Pfs230. Deși promițătoare din punct de vedere științific, aceste variante vaccinale s-au lovit de multiple obstacole. Capacitatea lor de a induce răspunsuri imune robuste și de lungă durată s-a dovedit modestă, antigenele-țintă prezentau o variabilitate considerabilă între diferitele tulpini de parazit, iar majoritatea candidaților nu au reușit să demonstreze o eficacitate protectivă semnificativă în studiile clinice (Draper et al., 2018).

În anul 2021, Organizația Mondială a Sănătății a acordat pentru prima dată aprobarea unui vaccin antimalaric, prin recomandarea utilizării RTS,S/AS01 (Mosquirix) la copiii mici din Africa sub-sahariană. Acest moment a reprezentat prima validare reglementată al unui vaccin antimalaric. Cu toate acestea, impactul său a fost moderat de eficacitatea protectoare limitată și de necesitatea administrării în mai multe doze, aspecte care complică implementarea pe scară largă în regiunile endemice (World Health Organization, 2021).

Continuând pe baza acestui progres, în anul 2023 un candidat mai nou, R21 (Matrix-M) - dezvoltat de Universitatea din Oxford în colaborare cu Serum Institute of India - a demonstrat performanțe substanțial îmbunătățite în studiile clinice, cu rate de eficacitate de aproximativ 75%. Pe baza acestor rezultate, OMS a recomandat oficial vaccinul, care a devenit astfel al doilea vaccin antimalaric recunoscut la nivel internațional (Datoo et al., 2024). Această realizare reprezintă cel mai recent reper într-un efort global de mai multe decenii de a dezvolta un vaccin eficace împotriva malariei, oferind motive de optimism că generațiile următoare de candidați vaccinali ar putea depăși dificultățile persistente legate de protecția limitată și imunitatea de scurtă durată. Traectoria cercetării vaccinurilor antimalarice reflectă o evoluție treptată: de la studiile inițiale de tip „proof-of-concept”, bazate pe parazitul întreg (atenuat), trecând prin numeroase încercări cu formule subunitare care, în cele din urmă, nu au oferit rezultatele scontate și culminând cu succesele mai recente, deși parțiale, reprezentate de RTS,S și R21.

4.1.2. Vaccinuri de tip transmission-blocking (TBV) și vaccinuri experimentale.

Vaccinurile de blocare a transmiterii malariei urmăresc un obiectiv fundamental diferit față de vaccinurile antimalarice tradiționale. În loc să ofere protecție clinică directă individului vaccinat, TBVs sunt concepute pentru a întrerupe ciclul de transmitere dintre om și vector, prin inducerea de anticorpi care interferează cu dezvoltarea parazitului în interiorul țânțarului. În acest mod, beneficiul se manifestă în principal la nivel comunitar, prin reducerea transmiterii ulterioare a infecției (Healy et al., 2021). Mai multe antigene de suprafață ale parazitului exprimate în

stadiile de transmitere - în special Pfs25, Pfs48/45 și Pfs230 - au fost evaluate ca potențiali candidați pentru vaccinuri de tip transmission-blocking și au avansat în faze incipiente de testare clinică. Aceste studii au demonstrat faptul că vaccinarea poate reduce infectivitatea parazitului pentru țânțari, oferind o dovadă de principiu privind posibilitatea reducerii transmiterii. Cu toate acestea, persistența limitată a răspunsurilor imune, necesitatea unor titruri foarte ridicate și lipsa unor dovezi clare la nivel populațional constituie în continuare bariere semnificative în dezvoltarea acestor vaccinuri (Sagara et al., 2023). Investigațiile recente asupra candidaților pentru vaccinuri de tip TBV, precum Pfs230D1-EPA, au oferit rezultate încurajatoare, demonstrând potențialul de a reduce semnificativ transmiterea parazitului *Plasmodium* la om. Totodată, aceste studii subliniază faptul că eficacitatea pe termen lung va depinde de menținerea unor niveluri robuste de anticorpi de-a lungul timpului și de dezvoltarea unor strategii practice pentru implementarea la scară largă în regiunile endemice (Salinas et al., 2023).

4.1.3. Vaccinuri experimentale.

În paralel cu dezvoltarea vaccinurilor de tip transmission-blocking, o serie de strategii experimentale inovatoare pentru vaccinul antimalaric se află în prezent în faze active de cercetare. Abordările bazate pe parazitul întreg - precum vaccinurile PfSPZ, obținute prin utilizarea sporozoitilor de *Plasmodium falciparum* atenuate prin iradiere sau prin tratament chimiopreventiv - au demonstrat niveluri remarcabile de protecție în modelele de infecție malarică controlată la om (CHMI) și au oferit rezultate promițătoare în anumite studii clinice. Cu toate acestea, există încă obstacole logistice majore, precum necesitatea administrării intravenoase în anumite scheme și dificultățile legate de producția la scară largă pentru vaccinarea în masă (Mordmüller et al., 2017). O altă direcție de cercetare s-a concentrat pe platformele vaccinale bazate pe vectori virali, cum sunt cele care utilizează adenovirusuri de cimpanzeu. Acești candidați vaccinali au demonstrat capacitatea de a induce răspunsuri celulare de tip T robuste și o eficacitate protectoare parțială în studiile clinice inițiale, subliniind rolul esențial al imunității celulare în controlul paraziților aflați în faza hepatică. Deși

se află încă în faza incipientă de dezvoltare, aceste abordări extind gama de strategii imunologice luate în considerare și oferă perspective valoroase pentru conceperea vaccinurilor de generație viitoare (Ewer et al., 2013).

Mai recent, progresele în tehnologia vaccinurilor pe bază de ARN mesager (ARNm) - accelerate de succesul vaccinurilor împotriva COVID-19 - au început să fie aplicate și în domeniul malariei. Candidații vaccinali ARNm care codifică antigene parazitare, precum proteina circumsporozoitară (CSP) și anumiți markeri ai fazei eritrocitare, au demonstrat o imunogenitate robustă în studiile preclinice. Aceste rezultate sugerează că platformele ARNm ar putea oferi o cale rapidă și flexibilă pentru dezvoltarea unor vaccinuri antimalarice multivalente sau capabile să vizeze simultan mai multe etape ale ciclului de viață al parazitului (Matarazzo and Bettencourt, 2023).

Recenziile recente ale experților subliniază că o abordare centrată pe o singură țintă este probabil insuficientă pentru asigurarea unei protecții durabile împotriva malariei. În schimb, se conturează tot mai mult ideea unei abordări complexe și integrate, care să combine componente pre-eritrocitare, de fază eritocitară și de tip transmission-blocking, administrate posibil prin scheme heterologe de tip prime/boost. O astfel de strategie multimodală este considerată cea mai promițătoare cale pentru obținerea unei protecții sustenabile, reducerea semnificativă a transmiterii și, pe termen lung, atingerea obiectivelor de eliminare a malariei (Draper et al., 2018).

4.1.4. Obstacole majore în dezvoltarea vaccinului antimalaric.

În ciuda eforturilor susținute și a numeroaselor progrese științifice, dezvoltarea unui vaccin eficient împotriva malariei a fost în mod repetat îngreunată de un set de obstacole recurente.

Unul dintre cele mai importante obstacole îl constituie biologia extrem de complexă a parazitului și imunitatea specifică fiecărei faze de dezvoltare (pre-eritocitară, eritocitară și cea de transmitere). După cum a fost subliniat în capitolele anterioare, parazitul malariei traversează mai multe faze distincte ale ciclului său de viață în organismul uman, fiecare solicitând mecanisme imune diferite. Anticorpilor neutralizanți sunt esențiali pentru blocarea

sporozoiților înainte de invazia hepatocitelor; imunitatea mediată de celulele T CD8+ este crucială pentru eliminarea hepatocitelor infectate; iar anticorpii opsonizanți joacă un rol central în controlul paraziților aflați în faza eritrocitară. În aceste condiții, conceperea unui vaccin bazat pe un singur antigen, capabil să inducă simultan toate aceste răspunsuri protective, devine o provocare intrinsecă și dificil de depășit (*El-Moamly and El-Sweify, 2023*). Variabilitatea antigenică și mecanismele de evaziune a răspunsului imun complică și mai mult dezvoltarea unui vaccin eficace împotriva malariei. Numeroase dintre antigenele esențiale, precum proteina circumsporozoitară (CSP), prezintă un grad ridicat de polimorfism între diferitele tulpini ale parazitului *Plasmodium*, ceea ce reduce eficacitatea protectoare și îngreunează identificarea unui antigen universal care să poată fi utilizat ca țintă vaccinală (*Skwarczynski et al., 2020*).

Durabilitatea protecției reprezintă o altă limitare persistentă în dezvoltarea vaccinurilor antimalarice. Mai mulți candidați vaccinali, inclusiv RTS,S (Mosquirix) și R21 (Matrix-M), au demonstrat o eficacitate promițătoare pe termen scurt, însă efectul protector scade progresiv în timp. Deși administrarea dozelor de rapel poate reface parțial nivelul de imunitate, aceasta adaugă o complexitate suplimentară schemelor de vaccinare și generează dificultăți logistice majore în implementarea programelor din regiunile endemice (*Laurens, 2020*).

Privite în ansamblu, aceste obstacole indică faptul că o soluție de durată împotriva malariei va necesita, cel mai probabil, strategii vaccinale complexe, bazate pe mai multe antigene sau faze de dezvoltare ale parazitului. Integrarea acestor vaccinuri cu instrumentele de control deja existente - cum ar fi tratamentele antimalarice, măsurile de combatere a vectorilor și supravegherea epidemiologică - este esențială pentru obținerea unei protecții durabile și extinse. Această abordare integrată reflectă direcția actuală a cercetării și dezvoltării vaccinurilor antimalarice și constituie un element central în conturarea perspectivelor viitoare pentru eliminarea bolii (*Laurens, 2020*).

4.2. Progresul actual

În prezent, doar un număr redus de vaccinuri antimalarice au fost aprobate pentru utilizare sau

au avansat către etape avansate de evaluare clinică.

În anul 2021, RTS,S/AS01 (Mosquirix) a devenit primul vaccin antimalaric care a primit o recomandare oficială din partea Organizației Mondiale a Sănătății. Pe baza unor studii clinice extinse de fază III, OMS a recomandat administrarea acestuia la copii din regiunile cu intensitate moderată și ridicată a transmiterii. Deși eficacitatea sa este modestă, în special în prevenirea infecțiilor inițiale, vaccinul a demonstrat reducerea semnificativă a cazurilor de malarie severă și a mortalității infantile. Prin includerea sa în programele de imunizare de rutină și administrarea cu doze de rapel, RTS,S (Mosquirix) a dovedit un impact real asupra sănătății publice, oferind confirmarea că vaccinarea reprezintă un instrument esențial în controlul malariei (*Laurens, 2020*).

În decembrie 2023, R21 (Matrix-M) a devenit al doilea vaccin împotriva malariei recomandat de către OMS, obținând precalificarea oficială. Rezultatele obținute în Burkina Faso, precum și în cadrul studiilor multicentrice de fază III, au evidențiat o eficacitate protectoare ridicată, în special în regiunile cu transmitere sezonieră a bolii (*Dattoo et al., 2021*). Comparativ cu RTS,S (Mosquirix), vaccinul R21 (Matrix-M) oferă avantaje potențiale importante, printre care o eficacitate pe termen scurt mai ridicată - în special atunci când este administrat cu doze de rapel - și costuri de producție semnificativ mai reduse, ceea ce îi îmbunătățește perspectivele de distribuție pe scară largă. Până în 2024, mai multe țări africane, inclusiv Ghana, Burkina Faso, Sudanul de Sud și Republica Centrafricană, au integrat R21 (Matrix-M) în programele naționale de vaccinare pediatrică (*World Health Organization, 2023b*).

Vaccinurile PfSPZ și PfSPZ-LARC2 reprezintă abordări bazate pe parazitul întreg, aflate în prezent în evaluare clinică. Aceste formulări, bazate pe sporozoiți atenuați, au demonstrat o eficacitate protectoare în unele studii și continuă să fie analizate în ceea ce privește fezabilitatea implementării pe scară largă în practică. Studiile recente s-au concentrat pe optimizarea schemelor de dozare și pe evaluarea siguranței, tolerabilității și a răspunsului imun atât la persoane naive (neexpuse anterior la malarie), cât și la populații expuse anterior. Rezultatele încuraja-

toare obținute din evaluările de siguranță au permis extinderea testărilor cu PfSPZ-LARC2 la grupele de vârstă mai tinere, sugerând potențialul său de progres către utilizare pe scară mai largă (Berry et al., 2025).

În ansamblu, aceste progrese marchează un avans remarcabil după decenii de dificultăți, dar evidențiază totodată dificultățile persistente legate de durabilitatea protecției, posibilitatea de producere și distribuție la scară largă, precum și asigurarea unei implementări echitabile. Depășirea acestor obstacole va fi esențială pentru a orienta direcțiile viitoare în dezvoltarea vaccinurilor antimalarice și pentru a valorifica pe deplin potențialul lor în strategiile globale de eliminare a bolii.

4.3. Perspective viitoare.

În ciuda progreselor considerabile înregistrate în controlul malariei de-a lungul deceniilor, această boală rămâne una dintre principalele cauze de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, cu un impact deosebit de sever în Africa sub-sahariană. În acest context, vaccinurile se conturează drept una dintre cele mai promițătoare direcții pentru controlul malariei pe termen lung. Privite ca parte a unei abordări integrate, împreună cu măsuri de control vectorial și cu îmbunătățirea managementului clinic al cazurilor, acestea au potențialul de a oferi un sprijin esențial în reducerea impactului bolii și în apropierea obiectivului global de eradicare a malariei.

Implementarea recentă a vaccinului Mosquirix și rezultatele favorabile obținute cu Matrix-M marchează repere istorice, demonstrând că imunizarea eficientă împotriva malariei este realizabilă. Cu toate acestea, eficacitatea modestă și preocupările legate de durabilitatea protecției indică faptul că inovația continuă este esențială. Strategiile viitoare de vaccinare antimalarică vor depinde, cel mai probabil, de concepte multivalente sau multi-stadiale, capabile să vizeze simultan mai multe etape ale ciclului de viață al parazitului pentru a crește nivelul global de protecție. Acestea pot include combinații de vaccinuri pre-eritrocitare cu componente care acționează asupra stadiului eritocitar sau cu vaccinuri de tip transmission-blocking, având ca obiectiv nu doar protecția individuală, ci și reducerea transmiterii la nivel comunitar. Tehnologii emergente, precum platformele pe bază de

ARN mesager, schemele heterologe de tip prime/boost și sistemele de livrare pe bază de nanoparticule, sunt deja adaptate din alte domenii și ar putea depăși barierele legate de imunogenitate și de producere în masă care au îngreunat până acum dezvoltarea vaccinurilor antimalarice.

În anticiparea evoluțiilor viitoare, eliminarea malariei va depinde de o strategie cuprinzătoare și stratificată. Nicio intervenție singulară nu este, în mod realist, suficientă; progresul va rezulta din integrarea vaccinurilor cu măsuri susținute de control vectorial, antimalarice de nouă generație, diagnostic rapid și consolidarea sistemelor de sănătate. Investițiile internaționale, parteneriatele regionale și implicarea comunităților vor fi esențiale pentru a asigura accesul echitabil și pentru a depăși obstacolele logistice în zonele endemice. Deși obstacolele rămân considerabile, convergența dintre inovația științifică și angajamentul global oferă un optimism prudent că un vaccin antimalaric cu eficacitate ridicată, considerat odinioară imposibil de realizat, ar putea deveni o realitate în deceniile următoare.

5. Concluzii.

Malaria continuă să fie una dintre cele mai persistente provocări pentru sănătatea publică globală, având un impact disproporționat asupra țărilor cu venituri mici și medii, în special în Africa sub-sahariană. Deși există agenți cu eficacitate dovedită de chimioprofilaxie și tratament, apariția constantă a tulpinilor de *Plasmodium* rezistente la medicamente și a vectorilor de țânțari rezistenți la insecticide evidențiază limitele strategiilor actuale de control. Măsurile de combatere a vectorilor, deși eficace, depind de finanțare și infrastructură adecvată, în timp ce terapiile antimalarice sunt tot mai mult compromise de rezistență și de dificultăți legate de aderența la tratament.

În acest context, dezvoltarea unui vaccin sigur, eficient și accesibil pe scară largă rămâne cea mai promițătoare cale pentru reducerea durabilă a morbidității și mortalității prin malarie. Eforturile anterioare au fost îngreunate de complexitatea biologică a parazitului, de variabilitatea antigenică și de limitările platformelor vaccinale inițiale, însă progresele recente - exemplificate de aprobarea și implementarea vaccinurilor RTS,S/AS01

(Mosquirix) și R21 (Matrix-M) - constituie un moment definitoriu în istoria controlului malariei.

Aceste vaccinuri nu reprezintă o soluție universală, dar constituie un pilon esențial care, împreună cu terapiile medicamentoase, controlul vectorilor și inițiativele globale de sănătate, ar putea accelera progresul către eliminarea malariei. Pe viitor este necesară colaborarea internațională susținută, investiții continue în cercetare și angajament pentru o distribuție echitabilă, însă pentru prima dată după decenii marcate de limitări și eșecuri parțiale, perspectiva unei lumi cu transmitere semnificativ redusă a malariei pare cu adevărat realizabilă

Bibliografie

- [1] Bartoloni A. and Zammarchi L. Clinical aspects of uncomplicated and severe malaria, *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 2012, 4(1), p. e2012026. Disponibil la: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2012.026>.
- [2] Berry AA, Richie TL, Church LWP, et al., Safety, tolerability and immunogenicity of a condensed, multi-dose prime regimen of PfSPZ Vaccine for the prevention of *Plasmodium falciparum* malaria infection, *Malaria journal*, 2025, 24(1), 88. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s12936-025-05299-5>.
- [3] Committee for the Study on Malaria Prevention and Control, Division of International Health and Institute of Medicine, *Malaria: Obstacles and Opportunities*. Edited by S.C. Oaks Jr et al. Washington, D.C., DC: National Academies Press. 1991, Disponibil la: <https://doi.org/10.17226/1812> Accesat: 07.09.2025).
- [4] Datto MS, Natama MH, Somé A, et al., Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial, *Lancet*, 2021, 397(10287), 1809–1818. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00943-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00943-0).
- [5] Datto MS, Dicko A, Tinto H, et al. Safety and efficacy of malaria vaccine candidate R21/Matrix-M in African children: a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial, *Lancet*, 2024, 403(10426), 533–544. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02511-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02511-4).
- [6] Draper SJ, Brandon K Sack², C Richter King et al. Malaria vaccines: Recent advances and New Horizons, *Cell host & microbe*, 2018, 24(1):43–56. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.008>.
- [7] El-Moamly AA. and El-Sweify MA. Malaria vaccines: the 60-year journey of hope and final success-lessons learned and future prospects, *Tropical medicine and health*, 2023, 51(1): 29. Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/s41182-023-00516-w>.
- [8] Escalante AA. and Pacheco MA. Malaria Molecular Epidemiology: An evolutionary genetics perspective, *Microbiology spectrum*, 2019, 7(4). Disponibil la: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.AME-0010-2019>.
- [9] Ewer KJ, O'Hara GA, Duncan CJ, et al. Protective CD8+ T-cell immunity to human malaria induced by chimpanzee adenovirus-MVA immunisation, *Nature communications*, 2013, 4, 2836. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/ncomms3836>.
- [10] Healy SA, Anderson C, Swihart BJ, et al. Pfs230 yields higher malaria transmission-blocking vaccine activity than Pfs25 in humans but not mice, *The journal of clinical investigation*, 2012: 131(7). Disponibil la: <https://doi.org/10.1172/JCI146221>.
- [11] Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (MosquirixTM): an overview, *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2020 16(3), 480–489. Disponibil la: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1669415>.
- [12] Matarazzo L. and Bettencourt PJG. mRNA vaccines: a new opportunity for malaria, tuberculosis and HIV, *Frontiers in immunology*, 2023: 14, 1172691. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1172691>.
- [13] Mordmüller B, Surat G, Lagler H, Chakravarty S, et al. Sterile protection against human malaria by chemoattenuated PfSPZ vaccine, *Nature*, 2017: 542(7642), 445–449. Disponibil la: <https://doi.org/10.1038/nature21060>.
- [14] Nureye D. and Assefa S. Old and recent advances in life cycle, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment of malaria including perspectives in Ethiopia, *The Scientific World Journal*, 2020, 1–17. Disponibil la: <https://doi.org/10.1155/2020/1295381>.
- [15] Nussenzweig RS, Vanderberg J, Most H, et al. Protective immunity produced by the injection of x-irradiated sporozoites of *plasmodium berghei*. *Nature*. 1967 Oct 14;216(5111):160-2. doi: 10.1038/216160a0. PMID: 6057225.
- [16] Packard RM. The making of a tropical disease: a short history of malaria. Packard, R. M: JHU Press. 2007
- [17] RTS,S Clinical Trials Partnership Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial, *Lancet*, 2015 386(9988), 31–45. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60721-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60721-8).

- [18]Sagara, I. et al. Malaria transmission-blocking vaccines Pfs230D1-EPA and Pfs25-EPA in Alhydrogel in healthy Malian adults; a phase 1, randomised, controlled trial, *The Lancet infectious diseases*, 2023: 23(11), 1266–1279. Disponibil la: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00276-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00276-1).
- [19]Salinas ND, Ma R, McAleese H et al., A Self-Assembling Pfs230D1-Ferritin Nanoparticle Vaccine Has Potent and Durable Malaria Transmission-Reducing Activity. *Vaccines* (Basel). 2024 May 16;12(5):546. doi: 10.3390/vaccines12050546. PMID: 38793797; PMCID: PMC11125772.
- [20]Skwarczynski M, Chandrudu S, Rigau-Planella B et al. Progress in the Development of Subunit Vaccines against Malaria. *Vaccines* (Basel). 2020 Jul 10;8(3):373. doi: 10.3390/vaccines8030373. PMID: 32664421; PMCID: PMC7563759.
- [21]Tuteja R. Malaria - an overview: Malaria – an overview, *The FEBS Journal*, 2007:274(18), 4670–4679. Disponibil la: <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05997.x>.
- [22]World Health Organization WHO recommends groundbreaking malaria vaccine for children at risk, 2021, <https://www.who.int/>. Disponibil la: <https://www.who.int/news/item/06-10-2021-who-recommends-groundbreaking-malaria-vaccine-for-children-at-risk> (Accessed: September 19, 2025).
- [23] World Health Organization WHO prequalifies a second malaria vaccine, a significant milestone in prevention of the disease, <https://www.who.int/>. 2023a Disponibil la: <https://www.who.int/news/item/21-12-2023-who-prequalifies-a-second-malaria-vaccine-a-significant-milestone-in-prevention-of-the-disease>. Accessed: 19.09.2025.
- [24] World Health Organization *WHO prequalifies a second malaria vaccine, a significant milestone in prevention of the disease*. (2023b) Disponibil la: <https://www.who.int/news/item/21-12-2023-who-prequalifies-a-second-malaria-vaccine-a-significant-milestone-in-prevention-of-the-disease>, Accessed: 19.09.2025.
- [25] World Health Organization *Addressing inequity in the global malaria response*. Geneva: World Health Organization. 2024. Disponibil la: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240092310> Accessed: 19.09.2025

Contribuția autorilor: Conceptualizare: IE, CEM, CCA; Validarea metodologiei: CEM; colectarea datelor: IE; Analiza și interpretarea datelor: IE, CEM, CCA; Scrierea și pregătirea textului original: IE; Revizuire și editare: CEM, CCA.

Surse de finanțare: niciuna.

Conflicte de interese: autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.