

DIVERSIDADE EVASIVA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO DOS CONTROLADORES DE ELITE: OS MECANISMOS DE UMA “CURA” FUNCIONAL NOS PORTADORES DA AIDS

Amanda Mendes Silva¹; Lailson Parente Lustosa Junior¹; Lumara Silvia Santana Ferreira¹; Wellenice da Silva Barroso¹; Bruna Pedroso Tamegão Lopes Cavallero de Macedo²

¹Graduação, ²Doutorado
Faculdade Metropolitana da Amazônia (FAMAZ)
lustosabiomedicina.23@hotmail.com

Introdução: O vírus da imunodeficiência humana (HIV) pertencente à família Retroviridae, subfamília Orthoretrovirinae, gênero Lentivirus. Estima-se que o HIV infecte cerca de 35 milhões de pessoas em todo o mundo e, aproximadamente, 718 mil pessoas no Brasil. Apenas 80% dos indivíduos infectados sabem que são portadores do vírus. O HIV é o agente causal da síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), caracterizada pela diminuição acentuada de linfócitos T CD4, que ao se apresentarem em contagem inferior a 500 células/mm³, propiciam a proliferação de patógenos oportunista, desencadeando quadros clínicos exacerbados. A grande maioria dos portadores do HIV são considerados Progressores Naturais (PN), ou seja, são indivíduos predestinados a manifestar clinicamente a AIDS, o que dependendo do estilo de vida do portador, ocorre em torno de 5 a 10 anos pós-infecção. No entanto, 1 a cada 300 portadores do HIV (~0,33%) fazem parte de um grupo de indivíduos, “privilegiados”, que não progredem para a AIDS, denominados de Controladores de Elite (CE). Os primeiros CE’s foram identificados no início dos anos 90 e, desde então, o meio científico tem desenvolvido e publicado inúmeras pesquisas sobre este seletivo grupo de indivíduos, buscando compreender mecanismos relacionados a inibição viral, visando o desenvolvimento de novos tratamentos com menos efeitos colaterais que os antirretrovirais e, para os mais otimistas, a “cura” da AIDS entre PN (1,2). **Objetivos:** O presente estudo teve por objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a temática “Cura da AIDS”, partindo do conhecimento científico sobre os Controladores de Elite. **Métodos:** Pesquisa tipo revisão bibliográfica, utilizando banco de dados virtual (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), através dos seguintes termos: HIV + Elite Controllers + Review. Foram incluídos neste estudo: artigos publicados em língua inglesa; tipo revisão científica (review); que abordavam a temática “Controladores de Elite na infecção do HIV”; publicados nos anos de 2012 a 2015. Foram excluídos deste estudo: artigos publicados em outra língua, que não o inglês; que abordavam “Controladores de Elite na infecção pelo HIV; cujo ano de publicação era distinto do descrito acima. Com base nestes critérios, 30 artigos foram acessados, e destes, 14 foram incluídos no estudo. **Resultados e Discussão:** O portador do HIV é classificado como CE se: (i) laboratorialmente - apresentar contagem de linfócitos T CD4 estável, carga viral indetectável (inferior a 50 cópias/ml) em testes moleculares, e testes de imunoenaios (IE) de 3º ou de 4º geração, seguido de Western Blot (WB) para que se confirme a infecção; (ii) clinicamente – não apresentar sintomatologia de doenças que caracterizem AIDS. Estes indivíduos mantêm a viremia baixa, naturalmente, sem utilização de antirretrovirais. A princípio o meio científico creditava que estes indivíduos haviam se infectado por vírus geneticamente defectivos e, por esta razão, mantinham o controle sobre a replicação viral. Entretanto, vírus isolados a partir de CE’s apresentaram capacidade de replicação normal, constatando que o controle viral não vinha dos vírus, e sim, da capacidade aumentada destes indivíduos de combater a infecção, seja por possuírem células do sistema imunológico com função ampliada ou por herança genética. Alguns genes são descritos na literatura científica

como responsáveis por este controle, tais como: (i) mutação homozigótica do gene delta 32 para CCR5 (co-receptor de entrada do vírus na célula-alvo) - pessoas sem o CCR5 parecem ser imunes ao HIV, pois, na ausência desta molécula, o vírus não consegue infectar linfócitos. O caso mais conhecido é o do “paciente de Berlim”, que oito anos após dois transplantes de medula óssea de um doador compatível, que possuía a mutação no gene delta 32 para CCR5, permanece sem tomar medicamentos anti-retrovirais e sem vírus detectável em seu organismo; (ii) aprimoramento genético da enzima APOBEC, com capacidade aumentada de neutralizar o gene Vif (Fator de Infectividade Viral); (iii) genes localizados no cromossomo 6, que codificam proteínas do HLA (Antígeno Leucocitário Humano) de classe I (A, B ou C), que potencializam a ação de linfócito T CD8 (citotóxico) e células Natural Killer (NK), permitindo uma resposta imunológica mediada por células mais eficiente - gene HLA-B57: potencializa o recrutamento de linfócitos T CD8, que reconhecem com maior agilidade linfócitos TCD4 infectados, até mesmo aqueles infectados por vírus mutantes; O gene HLA-B27: promove o reconhecimento específico da proteína p24 por linfócitos T CD8; gene HLA-B51: promove o reconhecimento específico de outros três epítopos dominantes, gag 327-345 (N19), pol 743-751 e pol 283-289 por linfócitos T CD8. Estas moléculas também são reconhecidas por células NK de CE's, através de receptores KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptores), que promovem o aumento da produção de IFN- γ e o mecanismo de citotoxicidade, favorecendo a supressão da replicação viral (3). Um polimorfismo de nucleotídeos único (SNP) foi recentemente identificado, estando localizado no gene HLA-C, que serve como ligante a dois domínios de KIR, resultando em células NK mais competentes e agressivas. Baseados no conhecimento sobre os mecanismos descritos foram elaboradas teorias, visando o desenvolvimento de uma “cura” para a AIDS (4). O transplante de medula óssea de um doador com a mutação no co-receptor CCR5, proporcionaria uma “cura esterilizante” ao receptor PN, todavia, encontrar doadores compatíveis com a mutação e os riscos pós-transplante comprometem esta proposta. A utilização da engenharia genética para estimular, artificialmente, a produção de linfócitos T CD8 e células NK mais competentes associadas ao HLA, seria eficaz na destruição de linfócitos T CD4 infectados, entretanto, o aumento deste estímulo favorece o surgimento de hipersensibilidade. Sintetizar vacinas convencionais utilizando o patógeno atenuado, simulando uma infecção natural e induzindo a produção de anticorpos neutralizantes, impediria a ligação do vírus na célula-alvo; entretanto, este mecanismo não promoveria a apoptose de células infectadas, logo como modelo de “cura”, esta vacina teria melhor atuação em indivíduos saudáveis, do que em portadores do HIV (5). **Conclusão:** Entender os mecanismos pelos quais os CE's estabelecem uma “cura” relativa da AIDS, na infecção pelo HIV, é o meio de produzir terapias efetivas para os PN, eliminando efeitos colaterais dos antirretrovirais convencionais e melhorando a qualidade de vida destes indivíduos. Devido à gravidade da AIDS, a “cura” desta doença se faz imprescindível, sendo uma prioridade científica mundial. O portador do HIV-CE é um modelo de “cura funcional”, ou seja, ainda que não adoeça e mantenha controle sobre a viremia, este continua sendo portador do HIV, visto que possui linfócitos T CD4, cujo genoma contém DNA viral (provírus). A erradicação do HIV ocorre, somente, na denominada “cura esterilizante” (como na mutação do gene delta 32 para CCR5, em que não ocorre infecção de linfócitos), porém, tal cura não abrangeria toda população de portadores do HIV, pelo já exposto. Desta maneira, podemos afirmar que, apesar dos inúmeros avanços do conhecimento científico, sintetizar os mecanismos de controle viral dos CE's, in vitro, e fazê-los funcionais, in vivo, parece ainda ser um sonho distante.

Referências:

1. Cockerham LR, Hatano H. Elite control of HIV: is this the right model for a functional cure? *Trends in microbiology* 2015 Feb; 23 (2): 71–75.
2. Genovese L, Nebuloni M, Alfano M. Cell-mediated immunity in elite controllers naturally controlling HIV viral load. *Frontiers in immunology* 2013 April; 12p.
3. Migueles SA, Connors M. Success and failure of the cellular immune response against HIV-1. *Nature immunology*. 2015 Jun; 8p.
4. Cirión AS. et al. Immune responses during s pontaneous control of HIV and AIDS: what is the hope for cure?. *Philosophical transactions of the royal society*. 2014 Jun; 17p.
5. Cohen YZ, Dolin R. Novel HIV vaccine strategies: overview and perspective. *Sage journals*. 2015 Jun; 14p.