

A utilização da terapia genética com Car T Cells no tratamento do HIV

The use of genetic therapy with Car T Cells in the treatment of HIV

DOI:10.34119/bjhrv6n2-310

Recebimento dos originais: 24/03/2023

Aceitação para publicação: 25/04/2023

Laryssa Thompson Vieira Caires

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: laryssa.thompson2@gmail.com

Camilly Vitoria Bezerra da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: camillyvitoriabdsilva@gmail.com

Denise Nunes Rodrigues Valadares

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: denisenr.valadares@gmail.com

Gabriela Ferreira Pinto

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: gabrielafp1@hotmail.com

Giovanna Alves de Melo e Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: gigimelolima@gmail.com

Isabela Ghannage Massai

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Dona Renata, 71 - Centro, Araras - SP, CEP: 13606-134

E-mail: Isabela.massai@hotmail.com

Joselita Camila Bianor Farias Cansanção

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: Al 101 Norte, 9383 Jacarecica Maceió, Alagoas, CEP: 57.038-640

E-mail: camilafariasb@hotmail.com

Júlia Eduarda Souza Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: juliaeduard@hotmail.com

Lara Lira Soares

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: eng.larasoares@gmail.com

Luana Marques Vilela

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: Av. Dona Renata, 71 - Centro, Araras - SP, CEP: 13606-134

E-mail: luanamarquescpa@gmail.com

Maria Luiza Lopes

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU)

Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, 316, Boa Viagem, Recife – PE, CEP: 51021-140

E-mail: souzaluiza2003@gmail.com

RESUMO

Até os dias atuais não existe uma cura para a infecção por HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), devido à grande capacidade de replicação e variação genética do vírus, o que tende a tornar muito mais complexas as criações de estratégias terapêuticas. A variabilidade do vírus é consequência da rápida replicação viral que tem a capacidade de produzir uma grande quantidade de víriões por dia e a facilidade de uma recombinação genética dentro do indivíduo infectado. Nos últimos anos vem sendo desenvolvidos grandes interesses em aproveitar as capacidades do sistema imunitário para erradicar cânceros avançados, ou seja, trata-se de um contexto oncológico. Sendo assim iniciou-se diversas tentativas para manipular de forma genética os linfócitos T, com isto criou-se a terapia com células CAR-T. A partir de estudos realizados em grupos capazes de realizar o controle da replicação do HIV na ausência do tratamento, foi concluído que o vírus se replica por meio de mediação das respostas do linfócito T CD8+. Com avanços notados por parte da engenharia celular, incluíram domínios de sinalização coestimulatórios que tinham a capacidade de alterar as características das células T, estes domínios foram o CD28 e 4-1BB, sendo este último, de grande importância na regulação de resposta imune com a capacidade de ativar e potencializar os linfócitos TCs.

Palavras-chave: Car T Cells, HIV, terapia genética.

ABSTRACT

To date, there is no cure for HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) infection, due to the great replication capacity and genetic variation of the virus, which tends to make the creation of therapeutic strategies much more complex. The variability of the virus is a consequence of the rapid viral replication that has the capacity to produce a large amount of vibrios per day and the ease of genetic recombination within the infected individual. In recent years, great interest has been developed in taking advantage of the capabilities of the immune system to eradicate

advanced cancers, that is, it is an oncological context. Thus, several attempts were made to genetically manipulate T lymphocytes, with this the therapy with CAR-T cells was created. Based on studies carried out in groups capable of controlling HIV replication in the absence of treatment, it was concluded that the virus replicates through the mediation of CD8+ T lymphocyte responses. With advances noted on the part of cell engineering, including costimulatory signaling domains that had the ability to change the characteristics of T cells, these domains were CD28 and 4-1BB, the latter being of great importance in the regulation of the immune response with the ability to activate and potentiate TC lymphocytes.

Keywords: Car T Cells, HIV, genetic therapy.

1 INTRODUÇÃO

Até os dias atuais não existe uma cura para a infecção por HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), devido à grande capacidade de replicação e variação genética do vírus, o que tende a tornar muito mais complexas as criações de estratégias terapêuticas. Apesar de grande quantidade de fármacos disponíveis no mercado, que são benéficos para o controle da referida situação patológica, estes apresentam-se incapazes de evitar uma progressão da SIDA (Síndrome da imuno deficiência adquirida) (FANALES-BELASIO et al, 2010).

O HIV está atualmente dividido em 2 grupos, sendo este o HIV-1 e HIV-2, o 1 é o principal responsável pela SIDA e o 2 tem se restringindo mais em regiões da África Central e Ocidental, os isolados deste vírus pertencem a família *Retroviridae* e ao gênero *Lentivirus*. Num contexto geral o HIV provoca infecções de forma crônica num período latente mais prolongado com uma persistente e rápida replicação viral, por vezes envolvendo inclusive o SNC (sistema nervoso central), porém este último, se apresenta mais no grupo do HIV-2 (ROSSI et al, 2021).

A variabilidade do vírus é consequência da rápida replicação viral que tem a capacidade de produzir uma grande quantidade de vibriões por dia e a facilidade de uma recombinação genética dentro do indivíduo infectado, além da cronicidade da infecção e erros introduzidos pela RT (transcriptase reversa), os tipos de HIV se distinguiram por meio das comparações feitas em suas sequências homólogas, o que o dividiu em HIV 1 e 2, porém com o passar das décadas, foram subdivididos em M (Major), O (outlier), N (non-M/non-O) e grupo P, sendo essa a mais recente descoberta (BBOSA et al, 2019).

Nos últimos anos vem sendo desenvolvidos grandes interesses em aproveitar as capacidades do sistema imunitário para erradicar cancros avançados, ou seja, trata-se de um contexto oncológico. Sendo assim iniciou-se diversas tentativas para manipular de forma genética os linfócitos T, com isto criou-se a terapira com células CAR-T (*chime ric antigen receptors* – CAR), esta tecnologia se baseia com a modificação utilizando-se a engenharia

destes linfócitos, com intuito de expressar os receptores sintéticos, ao invés de antígenos fisiológicos. Este CAR foi desenvolvido com o intuito de combinar a capacidade de reconhecimento de tumores com ação dos linfócitos T, essas células CAR-T, são criadas *in vitro* e injetada no paciente infectado com intuito de atacar as células neoplásicas que apresentam-se resistentes à quimioterapia (SINGH et al, 2020).

É de se saber que ainda não existe uma estratégia capaz de erradicar o HVI, já que as células infectadas permanecem nos reservatórios celulares gerando uma possibilidade de picos subsequentes de viremia após a interrupção da terapêutica antirretroviral (TAR), desta forma, faz-se necessária a utilização de alternativas terapêuticas que mantêm a remissão do vírus na ausência da terapêutica antirretroviral. É então que a criação do CAR-T dirigido para as proteínas presente no HIV, podem gerar uma melhor resposta imune adaptativa que se pode observar no processo infeccioso da HIV 1, porém ineficaz no controle da viremia (KUHLMANN et al, 2018).

O objetivo deste trabalho é apresentar as respostas do sistema imune quando se é utilizada a terapia baseada nas células CAR-T.

2 DESENVOLVIMENTO

A partir de estudos realizados em grupos capazes de realizar o controle da replicação do HIV na ausência do tratamento, foi concluído que o vírus se replica por meio de mediação das respostas do linfócito T CD8+ (citotóxico) (ALVES et al, 2020), porém por conta da elevada pressão induzida por estes linfócitos o vírus do HIV adquire novas mutações permitindo a evasão para ser reconhecida por parte destas células, e para impedir que esta mutação aconteça, é imprescindível a utilização de TAR combinada nas primeiras fases da infecção. Por conta disto, fez-se necessário aparelhar com CARs os linfócitos TCD8+, que permitem o reconhecimento de vários antígenos do HIV, que torna-se um marco importantíssimo no processo de crua da SIDA (QI et al, 2020).

Entre os anos de 1995 e 2005 foram conduzidos os ensaios iniciais objetivando a investigação tanto da eficácia quanto da segurança da utilização das CAR-T, onde um primeiro momento utilizou-se as CD4+ (auxiliar), porém apesar de resultados satisfatórios relacionados à segurança e aplicabilidade *ex vivo*, não se observaram suficientes por conta da incapacidade de uma redução de carga viral circulante e nos reservatórios, o que gerou inquietação relacionada a capacidade das CAR-T apresentarem apenas alternativas terapêuticas contra o vírus e utilização *in vivo* (MALDINI et al, 2018).

Com avanços notados por parte da engenharia celular, incluíram domínios de sinalização coestimulatórios que tinham a capacidade de alterar as características das células T, estes domínios foram o CD28 e 4-1BB, sendo este último, de grande importância na regulação de resposta imune com a capacidade de ativar e potencializar os linfócitos TCs (VINAY et al, 2014). Os referidos domínios não só são capazes de modificar o desenvolvimento de memória celular, como também de influenciar metabolismos das CAR-T, que induz a uma reduzida de exaustão, e diferenças na sua funcionalidade. A elaboração da CAR com domínio de sinalização na 4-1BB gera um fenótipo de memória central e dependência metabólica nos processos de fosforilação oxidativa, enquanto a CAR com domínio na CD28 além do promoção no fenótipo de memória efetora de linfócitos T, também geram uma alta de glicose (LEIBMAN et al, 2017).

Em um estudo foi permitido avaliar a serventia das células CAR-T, por meio da liberação de INF (interferon) no seguimento que reconhece células CHO transfetadas com o gene *env*, como maneira de expressar as proteínas de superfície do HIV-1 e seu invólucro viral. A não liberação de NF da maneira citada mostram a especificidade das células CAR-T. Com o intuito de avaliação de reatividade das CAR-T, utilizou-se as 293T transfectadas mais os ligando gp160, ICAM-2 e 3, pois mesmo que aconteça uma interação de proteínas *dendritic cell-specific intercelular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin* (DC-SIGN) nativas com as moléculas de ICAM-2 e 3, sua acoplagem com o CD4 confere a seletividade nos alvos infectados. Desta forma, restou concluído que as CAR-T mostram grande especificidade em proteínas do Env, comprovando assim o baixo risco de reações adversas por conta do reconhecimento de células não infectadas (GHANEM et al, 2018).

A infecção por HIV está condicionada à sua exposição e significativa suscetibilidade, quando relacionamos a capacidade terapêutica com as CAR-T. Assim necessita de maiores esforços para assegurar um alto potencial no processo terapêutico, por meio de proteção contra infecções, com intuito de impedir a entrada de vírus na célula CAR-T, sendo este um meio estratégico bastante eficaz. Além disto, a proteção destas células, tendem a proteger outros alvos também, como por exemplo o domínio de ligação CD4, deve-se deixar claro que esta aplicação é um tanto mais complexa nas CAR-T, já que estas possuem baixa ativação basal, como consequência maior suscetibilidade a ser infectada por HIV (TEBAS et al, 2014).

A persistência dos reservatórios virais latentes são um dos principais obstáculos para encontrar a cura para o HIV, mesmo com os efeitos da TAR combinada, para esta cura é primordial que possa ser atingida a completa destruição destes reservatórios. A estratégia ‘*shock and kill*’, utiliza a LRAs (*latency-reversing agents*) que funcionam como perturbação da quiescência viral. Esta estratégia precisa de uma reativação das células infectadas para como

consequência a sua destruição como resultado de efeitos citopáticos que foram induzidos pela lise ou pelo vírus a partir de células imunitárias, porém as LRAs não têm capacidade de reduzir reservatórios latentes (SPIVAK et al, 2014).

Pode ser que existam outros mecanismos para a contribuição na insuficiência terapêutica dos LRAs, como no caso dos linfócitos T CD4+ que possuem próvirus, com capacidade replicativa, onde estes na TAR interrompida escapam da atuação dos CD8+ por uma desregulação na apresentação de antígenos intermediados pelo fator Nef. Apesar destas características não serem influentes na ação da CAR-T, por não precisarem de apresentação de antígenos pelo MHC, a CAR ainda encontra obstáculos no combate de células latentemente infectadas em reservatórios (REUTER et al, 2017).

A engenharia da CAR-T tem como objetivo expressar o receptor de *homing* folicular CXCR5, que permite a entrada da célula no folículo da célula B podendo reconhecer linfócitos TCD4+ foliculares infectados. Um estudo para avaliação da capacidade de *homing* notou efeitos da expressão CXCR5 em LTCD8+ em animais infectados, após a infusão, os linfócitos T CXCR5-CD+ migraram para folículos para células B no baço e nódulos linfáticos, e reconhecendo células infectadas, acredita-se que este mesmo processo poderá ser aplicado a células CAR-T no tratamento de HIV combinado com a utilização de LRAs, de forma a permitir que o reservatório seja destruído de maneira eficaz (AYALA et al, 2017).

3 CONCLUSÃO

A utilização de células CAR-T no tratamento de HIV vem apresentando ótimos resultados quanto à sua eficácia, especificidade e segurança, em comparação às outras formas de terapia que são usualmente utilizadas. Como limitações encontradas nas diversas pesquisas, encontram-se grandes dificuldades por conta da facilidade de mutações que o vírus é capaz de gerar. A descoberta de moléculas que estão prontas para serem utilizadas em receptores de superfície nos mostra o nível de capacidade de adaptação desta tecnologia, onde os demais tratamentos não demonstram muita efetividade. A utilização das CAR-T ainda não é certa, porém mostra-se muito promissor, dada a grande possibilidade recombinante que a célula apresenta. Ainda são necessários muitos estudos para que se possa atingir o objetivo de cura do HIV, mas com as células CAR-T, notamos cada vez mais próxima essa grande descoberta.

REFERÊNCIAS

- ALVES, Goldemberg Jorryary Colontoni Ferraz; JUVENALE, Michelangelo. Ação dos linfócitos t citotóxicos funcionais sobre células infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 3, p. 4577-4610, 2020.
- AYALA, Victor I. et al. CXCR5-dependent entry of CD8 T cells into rhesus macaque B-cell follicles achieved through T-cell engineering. *Journal of virology*, v. 91, n. 11, p. e02507-16, 2017.
- BBOOSA, Nicholas; KALEEBU, Pontiano; SSEMWANGA, Deogratius. HIV subtype diversity worldwide. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 14, n. 3, p. 153-160, 2019.
- FANALES-BELASIO, Emanuele et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, v. 46, p. 5-14, 2010.
- GHANEM, Mustafa H. et al. Bispecific chimeric antigen receptors targeting the CD4 binding site and high-mannose Glycans of gp120 optimized for anti-human immunodeficiency virus potency and breadth with minimal immunogenicity. *Cytotherapy*, v. 20, n. 3, p. 407-419, 2018.
- KUHLMANN, Anne-Sophie; PETERSON, Christopher W.; KIEM, Hans-Peter. CAR T cell approaches to HIV cure. *Current Opinion in HIV and AIDS*, v. 13, n. 5, p. 446, 2018.
- LEIBMAN, Rachel S. et al. Supraphysiologic control over HIV-1 replication mediated by CD8 T cells expressing a re-engineered CD4-based chimeric antigen receptor. *PLoS pathogens*, v. 13, n. 10, p. e1006613, 2017.
- LOPES, David Miguel Pinto. CAR-T cells no tratamento do HIV. 2021. Tese de Doutorado.
- MALDINI, Colby R.; ELLIS, Gavin I.; RILEY, James L. CAR T cells for infection, autoimmunity and allotransplantation. *Nature Reviews Immunology*, v. 18, n. 10, p. 605-616, 2018.
- QI, Jinxin et al. Advances in developing CAR T-cell therapy for HIV cure. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 361, 2020.
- REUTER, Morgan A. et al. HIV-specific CD8+ T cells exhibit reduced and differentially regulated cytolytic activity in lymphoid tissue. *Cell reports*, v. 21, n. 12, p. 3458-3470, 2017.
- ROSSI, Eric et al. Structure, function, and interactions of the HIV-1 capsid protein. *Life*, v. 11, n. 2, p. 100, 2021.
- SPIVAK, Adam M. et al. A pilot study assessing the safety and latency-reversing activity of disulfiram in HIV-1-infected adults on antiretroviral therapy. *Clinical infectious diseases*, v. 58, n. 6, p. 883-890, 2014.
- TEBAS, Pablo et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *New England Journal of Medicine*, v. 370, n. 10, p. 901-910, 2014.
- VINAY, Dass S.; KWON, Byoung S. 4-1BB (CD137), an inducible costimulatory receptor, as a specific target for cancer therapy. *BMB reports*, v. 47, n. 3, p. 122, 2014.