

# HIV: O USO TERAPÊUTICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS SEM CCR5 FUNCIONAL

**Edmilson Pereira Barroso<sup>1</sup>; Jorgimar Peres Ferreira<sup>1</sup>; Fabiana Souza da Silva<sup>1</sup>; Abigail Gonçalves da Silva<sup>1</sup>; Maria Rafaela da Costa Martins<sup>1</sup>; Eder Ferreira de Arruda<sup>2</sup>**

<sup>13</sup> Mestrando em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, Acre.

<sup>14</sup> Docente, Centro Universitário UNINORTE, Rio Branco, Acre.

**E-mail:** epereirabarroso@gmail.com

**DOI:** 10.47094/ICONNACT.2020/60-63

## RESUMO

**Introdução:** O CCR5 é o principal co-receptor envolvido na entrada do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em células-alvo. **Objetivo:** Descrever a importância do uso terapêutico de células-troncos hematopoiéticas sem CCR5 funcional no combate ao HIV. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão sistematizada de literatura na base de dados PubMed, que, após aplicados os critérios de seleção, resultou em 12 artigos de língua inglesa no período de 2014 a 2020. **Fundamentação teórica:** Há evidências de que indivíduos com mutações no CCR5 podem fornecer proteção parcial ou total contra a infecção pelo HIV e, portanto, em pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas sem CCR5 funcional, a uma aparente cura para o HIV-1, isso porque, as células sanguíneas nulas do CCR5 são amplamente resistentes à entrada do vírus. **Considerações finais:** Neste sentido, as mutações naturais e edição genética em células hematopoiéticas se mostraram uma alternativa promissora de tratamento do HIV.

**Palavras-chave:** Co-receptor CCR5; Vírus da imunodeficiência humana; Células hematopoiéticas.

## INTRODUÇÃO

O CCR5 é o principal co-receptor envolvido na entrada do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em células-alvo (VANGELISTA; VENTO, 2018; ELLWANGER et al., 2020). Assim, inibidores de co-receptor específicos estão sendo desenvolvidos para explorar esta fase da infecção celular. Nos últimos anos, a tecnologia de edição de genes CRISPR/cas9 se tornou uma solução promissora, que pode simular mutações CCR5 $\Delta$ 32 de ocorrência natural e garantir permanentemente que não haja expressão de CCR5 na superfície celular (MANDAL et al., 2014; MEHTA; CHANDRAMOHAN;

AGARWAL, 2017).

Dessa forma, as células hematopoiéticas, que são células capazes de se renovar e especializar-se, são alvos envolvidos nesses estudos e tratamentos (CALERO-GARCIA; GASPAR, 2014; YAN; LI, 2020). Assim, a perda de 32 pares de bases no gene CCR5 dessas células resulta em produtos gênicos não funcionais que não podem atingir a superfície celular, evitando assim a entrada do HIV na célula.

Diante disso, o presente trabalho busca descrever a importância do uso terapêutico de células-troncos hematopoiéticas sem CCR5 funcional no combate ao HIV.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão sistematizada de literatura realizada por meio da busca de artigos na plataforma de pesquisa *National Library of Medicine* (PubMed) no mês de novembro do ano de 2020. Para realização da busca foram utilizados os descritores “CCR5 and HIV” resultando em 53 publicações e “stem cells and CCR5” resultando em 06 publicações. Por sua vez, estas publicações foram filtradas visando à obtenção apenas de artigos científicos publicados no período de 2014 a 2020 disponíveis em língua inglesa.

## **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Utilizando os descritores e critérios de filtragem foram encontrados, no total, 59 artigos potencialmente elegíveis para o estudo. Após a leitura na íntegra dos artigos foram selecionados 12 artigos que atenderam os critérios para compor a presente revisão, sendo excluídos 47 estudos que não abordavam especificamente o objetivo da pesquisa ou que não relatavam sobre HIV e edição do CCR5 de células troncos hematopoiéticas humanas.

Os estudos evidenciaram que indivíduos com mutações no CCR5 podem fornecer proteção parcial ou total contra a infecção pelo HIV (MEHLOTRA, 2020) e, portanto, em pacientes com transplante de células-tronco hematopoiéticas sem CCR5 funcional, a uma aparente cura para o HIV-1 (GUPTA et al, 2019; XU et al.; 2017), isso porque, as células sanguíneas nulas do CCR5 são amplamente resistentes à entrada do vírus (XU et al., 2019).

Em um estudo de edição de genes de CCR5 em células T CD4 autólogas de pessoas infectadas com HIV realizado por Tebas et al. (2014), em um dos quatro pacientes que puderam ser avaliados, o RNA do HIV não pôde ser detectado. Adicionalmente, a ablação do CCR5 no sistema hematopoiético de indivíduos infectados pelo HIV não altera a expressão em tecidos não hematopoiéticos (XU et al., 2019). Assim, contribuindo com anunciado, os indivíduos com mutações CCR5 $\Delta$ 32 podem levar uma vida normal e certamente são assegurados de uma barreira para a infecção pelo HIV-1 (VANGELISTA; VENTO, 2018).

Além disso, um estudo recente relatou que as mutações no CCR5 $\Delta$ 32 têm um possível efeito protetor na coinfeção por hepatite B / HIV, mas o papel do CCR5 e CCR5 $\Delta$ 32 na infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) não está claro e os resultados são contraditórios (ELLWANGER et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste sentido, as mutações naturais em células hematopoiéticas se mostraram uma importante alternativa de tratamento do HIV e a edição genética do CCR5 em células hematopoiéticas apresentam um futuro promissor para a cura dessa infecção, sendo necessários mais estudos esclarecedores para melhor compreensão.

## PRINCIPAIS REFERÊNCIAS

CALERO-GARCIA, M.; GASPARGAS, H. B. Gene-ectomy: Gene Ablation with CRISPR/Cas9 in Human Hematopoietic Cells. **Cell Stem Cell** **1**, v.15, n. 5, p. 529-530, 2014.

ELLWANGER, J. H. et al. Role of the genetic variant CCR5 $\Delta$ 32 in HBV infection and HBV/HIV co-infection. **Virus Res.** n. 277:197838, 2020.

ELLWANGER, J. H. et al. CCR5 and CCR5 $\Delta$ 32 in bacterial and parasitic infections: Thinking chemokine receptors outside the HIV box. **Int J Immunogenet.** v.47, n.3, p.261-285, 2020.

GUPTA, R. K. et al. HIV-1 remission following CCR5 $\Delta$ 32/ $\Delta$ 32 haematopoietic stem-cell transplantation. **Nature**, v. 568, n. 7751, p.244-248, 2019. Doi: 10.1038/s41586-019-1027-4

MANDAL, P. K et al. Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9. **Cell Stem Cell**, v.15, n.5, p.643-652, 2014.

MEHLOTRA, R. K. New Knowledge about CCR5, HIV Infection, and Disease Progression: Is “Old” Still Valuable?. **Aids research and human retroviruses**, v.36, n.10, p.795-799, 2020.

MEHTA, V.; CHANDRAMOHAN, D.; AGARWAL, S. Terapia de modulação genética através do transplante de células-tronco para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana 1. **Cureus**, v.9 n.3, p. e1093, 2017. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.1093>

TEBAS, P. et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. **N Engl J Med**, v. 370, n.10, p.901-910, 2014.

VANGELISTA, L.; VENTO, S. The Therapeutic Perspective Expanding CCR5 Block. **Front Immunol.** v. 8, 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01981>

XU, L. et al. CRISPR-Edited Stem Cells in a Patient with HIV and Acute Lymphocytic Leukemia. **N Engl J Med**, v. 381, n.13, p.1240-7, 2019.

XU, L. CRISPR/Cas9-Mediated CCR5 Ablation in Human Hematopoietic Stem/Progenitor Cells Confers HIV-1 Resistance In Vivo. **Mol Ther**. 2017 v. 25, n. 8, p. 1782-1789, 2017.

YAN, M.; LI, J. Combined application of CRISPR-Cas and stem cells for clinical and basic research. **Cell Regen**, v.9, n. 1, p. 19, 2020. Doi: 10.1186/s13619-020-00062-4