



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Novas abordagens terapêuticas com células-tronco na cura do HIV - revisão de literatura

Fábio da Cruz Lima

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Lima, Fabio da Cruz
L732 Novas abordagens terapêuticas com células-tronco na cura do HIV – revisão de literatura / Fabio da Cruz Lima. Salvador: FC, Lima, 2014.
VIII. 24 fls.: il. [fig. fluxogr. Quadro].

Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1.HIV. 2. Células-tronco. 3. AIDS. 4. Cura. I. Neves Júnior, Murilo Pedreira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.98-085



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Novas abordagens terapêuticas com células-tronco na cura do HIV - revisão de literatura

Fábio da Cruz Lima

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Junior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Dezembro, 2014

Monografia: *Novas abordagens terapêuticas com células-tronco na cura do HIV - revisão de literatura, de Fábio da Cruz Lima.*

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Junior**

COMISSÃO REVISORA:

- **Murilo Pedreira Neves Junior**, Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Alex Guedes**, Professor Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- **Maria da Glória Bomfim Arruda**, Professor Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Charleston Ribeiro Pinto**, Doutorando do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VIII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

“Lança o teu pão sobre as águas, porque depois de muitos dias o acharás.” (Eclesiastes 11.1)

A Deus piedoso, por me ajudar em tudo.
À minha família, pelo carinho e amor.
À minha esposa, pela imensa paciência.
Ao meu filho, pelo imenso amor incondicional.
Aos meus amigos, pelo carinho.

EQUIPE

- Fáblio da Cruz Lima, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: fabiodacruzlima@hotmail.com;
- Murilo Pedreira Neves Junior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

| |
|-----------------------|
| 1. Recursos próprios. |
|-----------------------|

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, doutor **Murilo Pedreira Neves Junior**, por todo apoio e dedicação que permitiu chegarmos tão longe.
- ◆ Aos Professores **Alex Guedes**, **Maria da Glória Bomfim Arruda**, e ao doutorando **Charleston Ribeiro Pinto**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, por toda preocupação e esforço.
- ◆ Aos meus colegas de curso, **Emanuele Viana Cerqueira e Mário Ferrari Neto**, pela ajuda que me deram na construção deste trabalho.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE DE FLUXOGRAMAS, QUADROS E FIGURAS | 2 |
| ÍNDICE DE SIGLAS | 3 |
| I. RESUMO | 4 |
| II. OBJETIVOS | 5 |
| III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 6 |
| IV. METODOLOGIA | 10 |
| IV.1. Desenho do estudo | 10 |
| IV.2. Bases de dados de pesquisa utilizada | 10 |
| IV.3. Critérios de elegibilidade dos estudos | 10 |
| IV.4. Estratégias de pesquisa na base de dados | 10 |
| V. RESULTADOS | 12 |
| VI. DISCUSSÃO | 16 |
| VI.1. Epidemiologia e tratamento atual do HIV | 16 |
| VI.2. Tratamento com células-tronco alogênicas | 16 |
| VI.3. Tratamento com células-tronco autólogas | 18 |
| VI.4. Considerações finais | 18 |
| VII. CONCLUSÕES | 19 |
| VIII. SUMMARY | 20 |
| IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 21 |

ÍNDICE DE FLUXOGRAMA E QUADROS

FLUXOGRAMAS

| | |
|--|----|
| FLUXOGRAMA 1. Seleção dos estudos na base de dados. | 12 |
|--|----|

QUADROS

| | |
|--|----|
| QUADRO 1. Características dos estudos selecionados. | 12 |
| QUADRO 2. Métodos de tratamento da infecção por HIV-1 | 15 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURAS | 8 |
| FIGURA 1. Estrutura do vírion HIV. | |
| FIGURA 2. Estratégias de busca na base de dados. | 11 |

ÍNDICE DE SIGLAS

| | |
|------|---|
| AIDS | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> |
| CCR5 | <i>Chemokine receptor 5</i> |
| HIV | <i>Human Immunodeficiency Virus</i> |
| HLA | <i>Human leukocyte antigens</i> |
| SIDA | Síndrome da Imunodeficiência Adquirida |
| TARV | <i>Terapia antiretroviral</i> |
| ZFN | <i>Zinc finger nucleases</i> |

I. RESUMO

NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS COM CÉLULAS-TRONCO NA CURA DO HIV – REVISÃO DE LITERATURA. Objetivo: Pesquisar na literatura especializada as formas de terapia com células-tronco que se aplicam à cura e tratamento do HIV/AIDS. Metodologia: Esta é uma revisão sistemática da literatura sem metanálise. A base de dados de busca é o PUBMED. Os descritores selecionados para realização da busca são “HIV”, “AIDS”, “Stem cell” e “Cure”. Serão selecionados artigos de ensaio clínico, caso controle e coorte dos últimos cinco anos. Resultados: Foram encontrados 110 artigos após a busca na base de dados. Com base nos critérios de elegibilidade, foram selecionados 15 publicações. Destas, sete fizeram parte da revisão após a leitura completa dos textos. Discussão: O HIV tem significativa incidência na Brasil e no mundo, tendo como principal tratamento na atualidade o uso da terapia antirretroviral. Com base nos achados desta revisão, o uso de células-tronco hematopoiéticas pode ser alogênico ou autólogo, podendo haver ou não alteração genética natural ou superficial das células progenitoras a fim de lhe conceder resistência à infecção. Conclusões: Foram encontrados na literatura duas técnicas principais de uso de células-tronco no tratamento do HIV/AIDS: tratamento com células-tronco alogênicas e o tratamento com células-tronco autólogas, com resultados promissores, porém limitados pelo baixo número de voluntários e pelas dificuldades de reprodução da técnica. Estudos com maior número de participantes são necessários a fim confirmar o uso de células-tronco como método de tratamento do HIV/AIDS.

Palavras-chaves: 1. HIV; 2. Células-tronco; 3. AIDS. 4. Cura.

II. OBJETIVO

PRINCIPAL:

Pesquisar na literatura especializada as formas de terapia com células-tronco que se aplicam à cura e tratamento do HIV/AIDS.

SECUNDÁRIOS:

1. Realizar uma revisão de literatura sobre as diversas técnicas genéticas com células-troncos aplicadas à cura do HIV/AIDS.
2. Definir as vantagens e desvantagens das modalidades de terapia com células-tronco.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os esforços científicos mundiais tem aumentado progressivamente, no decorrer dos anos, na busca da cura da AIDS (*Human Immunodeficiency Virus*). Frente a esta audaciosa busca, países membros da ONU assinaram em 2011 a Declaração Política sobre HIV/VIH/AIDS/SIDA: Intensificando nossos esforços para eliminar o HIV/AIDS (UNAIDS, 2012). Nessa declaração os países se comprometeram a intensificar os investimentos em pesquisas para eliminar o HIV/AIDS. Foram estabelecidas para até 2015, 10 metas ambiciosas:

1. Reduzir a transmissão sexual em 50%.
2. Reduzir a transmissão do HIV entre usuários de drogas injetáveis em 50%.
3. Eliminar novas infecções entre crianças e reduzir substancialmente o número de mães que morrem de causas relacionadas com a AIDS.
4. Fornecer terapia antirretroviral para 15 milhões de pessoas.
5. Reduzir o número de pessoas vivendo com HIV que morrem de tuberculose em 50%.
6. Acabar com a falta de recursos em países de renda baixa e média, e alcançar investimento global anual de US\$ 22 bilhões a US\$ 24 bilhões.
7. Eliminar as desigualdades de gênero, abuso de gênero, violência e aumentar a capacidade de mulheres e meninas para se proteger do HIV.
8. Eliminar o estigma e a discriminação contra as pessoas vivendo com e afetadas pelo HIV através da promoção de leis e políticas que garantam o pleno exercício de todos os direitos humanos, direitos e liberdades fundamentais.
9. Eliminar as restrições para as pessoas que vivem com o HIV no momento da entrada, permanência e residência.
10. Eliminar sistemas paralelos para os serviços relacionados com o HIV para reforçar a integração da resposta à AIDS em saúde e esforços de desenvolvimentos globais.

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foi descrita pela primeira vez em 1981, no relatório apresentado pelo Centro de Controle de Doenças dos EUA (MMWR, 1981). Nos anos seguintes o vírus foi identificado e denominado vírus da imunodeficiência humana (HIV) (BARRE-SINOSSI et al., 1983).

Em 2011, 1,7 milhões de pessoas em todo o mundo morreram de causas relacionadas com a AIDS, uma queda de 24% desde o pico em 2005. Em grande parte isso se deve ao fato de que as pessoas infectadas pelo HIV estão tendo mais acesso aos antirretrovirais (ARV). Esse aumento do acesso aos ARV corresponde a 40 vezes em 2011, se comparado a 2002. Atualmente cerca de 40 milhões de pessoas vivem com HIV/AIDS no mundo (UNAIDS, 2012).

Nos últimos anos, o número total de infecções por HIV no mundo continua a cair. Entretanto essa queda se distribui de maneira irregular nas diversas regiões do mundo. Enquanto em alguns países a queda ultrapassou os 50%, em outros não passou de 20% (UNAIDS, 2012).

A estimativa de infectados na América Latina corresponde a 1,4 milhão até o final de 2012, sendo que mais de um terço dessas pessoas encontra-se no Brasil. Estima-se que aproximadamente 718 mil indivíduos vivam com o HIV/AIDS no Brasil, o que representa uma taxa de prevalência de 0,4% na população em geral, dos quais em torno de 80% (574 mil) tenham sido diagnosticados (BRASIL, 2013).

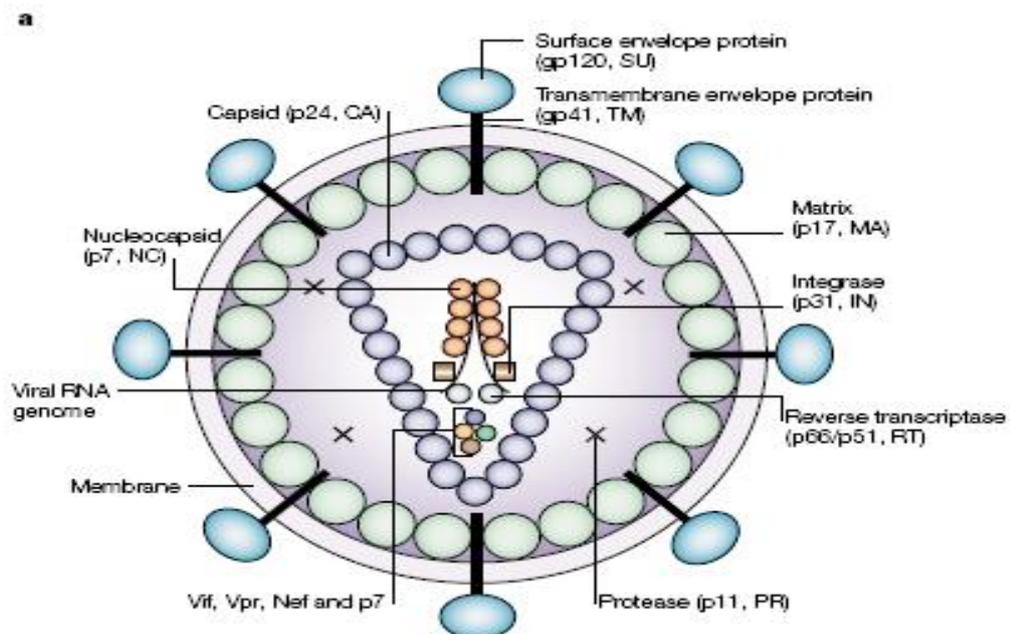
Em 2012, foram declarados 11.896 óbitos por AIDS no Brasil, que corresponde a um coeficiente de mortalidade por AIDS de 5,5 por 100.000 habitantes (coeficiente padronizado). Os coeficientes por região foram: 7,7 no Sul, 5,6 no Norte e Sudeste, 4,7 no Centro-Oeste e 4,0 no Nordeste. Nos últimos 10 anos, observa-se uma redução de 14% na taxa de mortalidade no Brasil. À semelhança das taxas de detecção, a tendência nos últimos 10 anos do coeficiente de mortalidade apresenta discrepância entre as regiões: elevação nas regiões Norte (60,0%), Nordeste (33,3%) e Centro-Oeste (4,4%) e redução nas regiões Sudeste (31,7%) e Sul (7,2%) (BRASIL, 2013).

O HIV é um vírus da família *Retroviridae*, gênero *Lentivirinae*. Este grupo de retrovírus é capaz de causar uma infecção latente em longo prazo, efeitos citopáticos em curto prazo, além de doenças fatais de lenta ou rápida progressão. A complexidade genômica e heterogeneidade deste vírus explicam sua patogenicidade (COFFIN, 1995). Nesse mesmo grupo estão incluídos diversos outros tipos de vírus causadores de imunodeficiência em animais. É dividido em dois tipos diferente, HIV-1 e HIV-2, sendo que o HIV-1 está

intimamente ligado à epidemia mundial. Enquanto o HIV-2 está mais restrito ao oeste africano e a Índia (ROBBINS, 2010). Entretanto estudo mostrou a presença de coinfeção por HIV-1 e HIV-2 em diversos estados brasileiros (AGUIAR, 2010).

O virion do HIV é esférico, um centro eletrodenso em forma de cone. Externamente possui um envoltório lipídico derivado da membrana celular do hospedeiro (Figura 1). No centro contém diversas proteínas e as três enzimas principais: protease, transcriptase reversa, integrase. No envelope viral estão duas glicoproteínas que são fundamentais para a infecção das células pelo HIV, a gp120 e a gp41 (ROBBINS, 2010).

Figura 1. Estrutura do vírion HIV. Retirado de ROBBINS e COTRAN (2010).



A progressão da infecção pelo HIV-1 pode ser dividida em três fases. A primeira é a fase aguda, que compreende o período entre a terceira e sexta semanas após a infecção, momento que o vírus atinge altos níveis de replicação, havendo queda nas taxas de células CD4, e surgimento das primeiras manifestações clínicas. Em seguida, a fase assintomática ou de latência clínica, caracterizada por uma resposta imune ativa frente ao vírus e consequente queda viral plasmática, que se mantém em níveis estáveis, podendo durar meses e até anos. A última fase é conhecida como período sintomático, com o aparecimento de infecções oportunistas que caracterizam um quadro clínico de AIDS (COFFIN, 1995; ROBINSON, 2002).

A infecção das células hospedeiras pelo HIV-1, se dá pela ligação da glicoproteína gp120 à glicoproteína de superfície celular CD4. Os dois receptores que são mais relevantes para a replicação do HIV-1 *in vivo* é o CCR5 e CXCR4. Mais de uma dúzia de receptores da proteína G-acopladas podem mediar a entrada de algumas estirpes de HIV-1, quando são expressos em células transfectadas *in vitro* (LUSSO, 2006).

CCR5 e CXCR4 são relacionados estruturalmente a receptores de quimiocinas que pertencem à superfamília dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) (ALKHATIB, 2009). Os vírus que possuem tropismo por macrófagos utilizam os co-receptores β -quimiocinas CCR5, enquanto que os vírus que possuem tropismo por células T necessitam dos co-receptores α -quimiocinas CXCR4 (BERGER, 1997).

O gene CCR5 está localizado no cromossomo 3, locus p21.3-p24 e codifica um receptor de quimiocinas situado na superfície de leucócitos, principalmente em células dendríticas, macrófagos, monócitos. Uma deleção de 32 pares de bases nesse gene causa uma variante genética, o CCR5 delta 32. Indivíduos heterozigotos para o gene CCR5 delta 32, apresentam a doença mais tardiamente. Enquanto indivíduos homozigotos são resistentes à infecção e ao desenvolvimento da AIDS (MULHERIN, 2003).

Com a introdução da Terapia Antirretroviral (TARV), a AIDS passou a ser considerada uma doença crônica. Se manejada e tratada de forma adequada, diminui a probabilidade de adoecimento e morte das pessoas vivendo com HIV/ AIDS (BRASIL, 2013). A introdução da TARV precocemente reduz as taxas de transmissão sexual do HIV-1, trazendo benefícios não somente para o indivíduo, que tem uma melhor qualidade de vida, como também para a saúde pública (COHEN et al., 2011).

Apesar de toda evolução que a TARV trouxe no tratamento do HIV/AIDS, não é completamente eficaz, já que não é capaz de diminuir a inflamação crônica, nem de evitar disfunção imune. Além disso, muitas drogas apresentam efeitos tóxicos (ZHEN, 2014). Desta forma, é essencial buscar uma forma definitiva e mais eficaz de tratamento, sendo o uso de células-tronco uma método promissor.

IV. METODOLOGIA

IV.1. Desenho de estudo

Revisão sistemática da literatura sem metanálise.

IV.2. Base de dados de pesquisa utilizada

Foi realizada uma pesquisa na literatura internacional, de estudos publicados janeiro de 2009 até janeiro de 2014, na base de dados PUBMED.

IV.3. Critérios de elegibilidade dos estudos

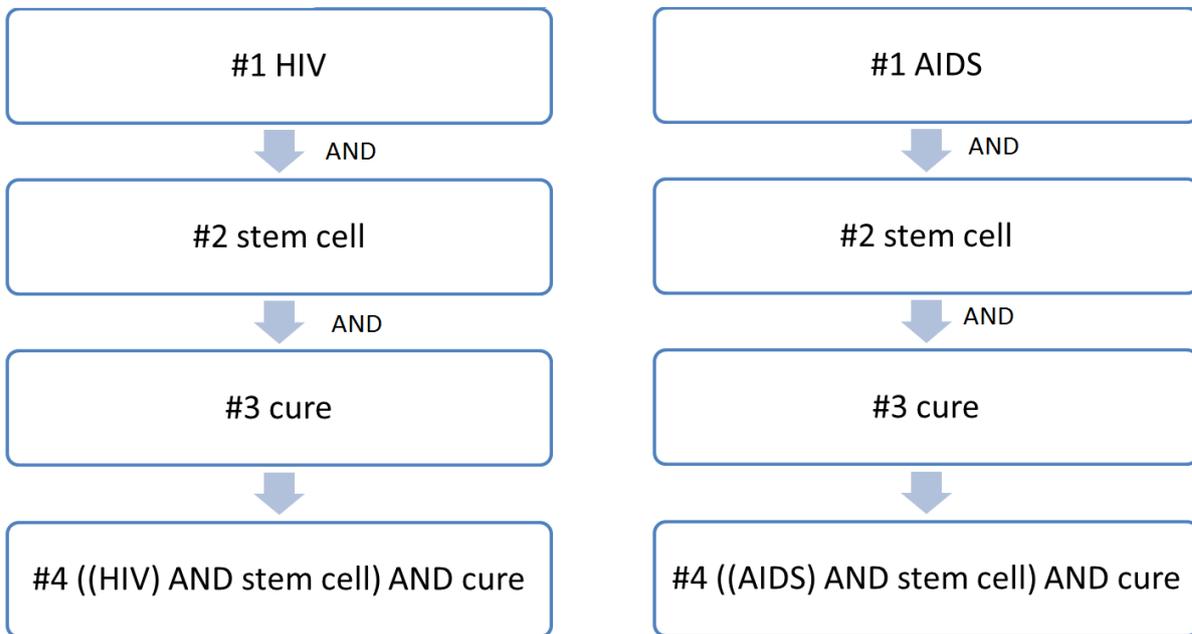
Foram considerados ensaios clínicos, caso controle e estudos de coorte publicados entre 2009 e 2014, de língua inglesa ou portuguesa, que se adequaram aos objetivos da revisão de literatura, com possibilidade de avaliação do resumo e de acesso livre. Foram excluídos estudos com título cujo tema é diferente do objetivo deste trabalho e sem disponibilidade de resumo.

Os artigos encontrado primeiramente foram selecionados ou excluídos através do título e resumo. Os artigos restantes foram posteriormente escolhidos por meio de leitura completa para serem avaliados com base nos critérios de inclusão e exclusão.

IV.4 Estratégias de pesquisa na base de dados

As palavras-chaves utilizadas para pesquisa nos bancos de dados foram identificadas com base no MeSH, utilizando-se os termos “HIV”, “AIDS”, “Cure” e “Stem cell”. A busca na base de dados foi realizada com base no método de busca por palavra-chaves PPR (Problema, Preditor, Resultado), conforme a figura 2:

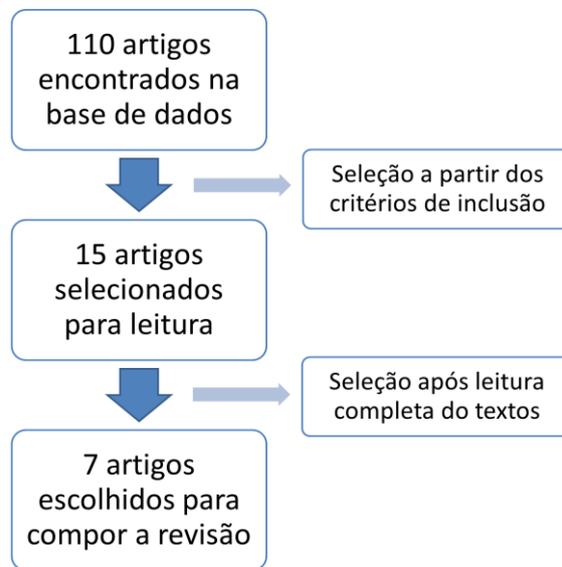
Figura 2. Estratégias de busca na base de dados.



V. RESULTADOS

A partir da pesquisa, foram encontradas 110 artigos, utilizando as estratégias de pesquisa anteriormente mencionadas. Destes, 15 estudos foram selecionados a partir da leitura do título e resumo. Foram excluídos aqueles com título de diferente tema ao do trabalho, artigos sem disponibilidade de resumo, que eram pagos para visualização e, de idioma diferentes do inglês e português. Dos 15 artigos restantes, 7 foram escolhidos após leitura completa do texto.

Fluxograma 1. Seleção dos estudos na base de dados.



Um resumo dos sete trabalhos selecionados podendo ser visto no quadro 1.

Quadro 1. Características dos estudos selecionados

| Artigo | Autor | Ano e revista de Publicação | Local |
|---|----------------------------|--|--------------|
| Long-Term Reduction in Peripheral Blood HIV Type 1 Reservoirs Following Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation | Henrich TJ e colaboradores | 2013, The Journal of Infectious Diseases | EUA |

Continua.

QUADRO 1. [Continuação].

| | | | |
|--|-----------------------------|---|----------|
| In Vivo Suppression of HIV by Antigen Specific T Cells Derived from Engineered Hematopoietic Stem Cells | Kitchen SJ e colaboradores | 2012, PLoS Pathogens | EUA |
| Limited Transplantation of Antigen-Expressing Hematopoietic Stem Cells Induces Long-Lasting Cytotoxic T Cell Responses | Denning WL e colaboradores. | 2011, PLoS ONE | EUA |
| Eradication of HIV by Transplantation of CCR5-Deficient Hematopoietic Stem Cells | Hütter G, Ganepola S | 2011, The Scientific World Journal | Alemanha |
| Zinc finger nuclease-mediated CCR5 knockout hematopoietic stem cell transplantation controls HIV-1 in vivo | Holt N e colaboradores. | 2011, National Institutes of Health | EUA |
| Evidence of the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 | Allers K e colaboradores | 2011, Blood | Alemanha |
| Long-Term Control of HIV by CCR5Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation | Hütter G e colaboradores | 2009, The New England Journal of Medicine | Alemanha |

Henrich (2013) estudou os efeitos de um transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas de pacientes com mutação CCR5Delta32/Delta32 no sangue periférico de dois pacientes com HIV-1. Os teste foram realizados desde início do experimento até três anos e meio após os transplantes. Ficou demonstrado ao longo do experimento que estes pacientes apresentaram uma redução do DNA viral no sangue periférico, bem como aumento da taxa de células T CD4+, quando em conjunto com o tratamento antirretroviral. A queda foi demonstrada nos primeiros dois e três meses, não havendo após este período a detecção de DNA viral nos exames por 21 até 42 meses após o início do tratamento. Porém, devido a capacidade dos ARV de reduzirem a replicação do DNA viral, permaneceu inconclusiva se a redução está relacionado ao processo de transplante.

Hütter e Ganepola (2011) demonstram através de uma discussão de caso a possibilidade de tratamento da infecção pelo HIV-1 através do transplante de células-tronco com CCR5 deficiente. Um caso de paciente recebeu este tipo de tratamento em 2007 permaneceu até o momento da publicação do estudo sem sinais da infecção e sem uso de terapia antirretroviral durante este período, mostrando desta forma uma via promissora de tratamento. Foram realizados dois transplantes alogênicos com intervalo de um ano. Durante

este período o número de células T CD4⁺ aumentou do limite mínimo de detecção para níveis acima de 800 células/uL. Já o número de cópias de RNA viral se tornou indetectável a partir do primeiro transplante, permanecendo assim durante todo o momento do estudo. Testes por biópsia na medula óssea e sangue periférico confirmaram os achados. Segundo os autores, este caso abre a possibilidade para um tratamento de base genética destes pacientes, que vizem o CCR5, podendo assim superar o uso de ARVs como forma de tratamento duradoura e eficiente.

Já Hütter et al. (2009) realizou o transplantes de células-tronco hematopoiéticas com CCR5Delta32/Delt32, que são naturalmente resistentes a infecção pelo HIV, em um paciente portador HIV e com leucemia mielóide aguda, não detectando sequências virais 20 meses após o transplante e interrupção da TARV. Segundo os autores, este achado foi significativo, já que esta variante de células tronco é altamente, porém não completamente resistente ao HIV-1. Uma biópsia de tecido revelou que após 159 dias do transplante, ainda haviam células com expressão de CCR5 na mucosa intestinal, indicando que estas células ainda não haviam sido substituídas pelo sistema imune. Do mesmo modo, não foram encontrados na mucosa sinais do DNA viral.

No estudo de Allers et al. (2011), utilizando o mesmo processo em um paciente portador de HIV, houve aumento da expressão de células CD4⁺ maduras. A contagem destas células na mucosa do trato gastrointestinal foi aproximadamente três vezes superior do que a de pacientes saudáveis, demonstrando um aumento significativo da quantidade de células que possuem como alvo o HIV-1. Durante os primeiros vinte meses, houve perda da detecção do HIV polimerase, bem como uma queda gradual da taxa de anticorpos para o envelope viral. Após este período, o paciente permaneceu sem detecção de DNA viral nos exames por 45 meses, sendo achado apenas anticorpo para o envelope viral até o momento da publicação do estudo.

A partir do uso de modelos animais, Kitchen et al. (2012) utilizou células T CD8⁺ modificadas para atacar células infectadas pelo HIV-1, com o objetivo de permitir uma supressão da carga viral por longo período. Neste estudo, o grupo criou versões modificadas de células tronco hematopoiéticas com receptores de reconhecimento do vírus e induziram na transformação de células T CD8⁺ madura, responsáveis por suprimir a infecção. Os achados demonstraram um controle significativo da infecção *in vivo* até seis semanas do início do

tratamento, havendo após este tempo uma queda da quantidade de células T, bem como o aumento cópias virais, o que demonstra o fator tempo como limitante para este tipo de tratamento.

Denning et al. (2011) também utilizou modelos animais e realizaram um tratamento por imunoterapia, com o transplante de pequenas quantidades de células hematopoiéticas transgênicas que expressam antígeno. Segundo o autor, a apresentação contínua de antígenos por um número limitado deste tipo celular resultou numa indução e manutenção prolongada das respostas de células T totalmente funcionais no modelo utilizado, permitindo a imunização por duas a quatro semanas do modelo animal. Após este período, iniciou-se um declínio das células T. Desta forma, este tipo de aplicação se mostrou promissor para o tratamento por imunização de neoplasias e HIV-1, sendo necessário a busca de formas prologandas de tratamento.

Neste mesma linha, Holt et al. (2011) utilizou células hematopoiéticas modificados por engenharia genética em ratos, na qual o gene do CCR5 não foi expresso por meio de ZFNs (*zinc finger nucleases*), resultando em células com CCR5 *knockout*. Estas células possuem resistência a infecção por HIV-1, quando transplantadas em ratos, demonstraram uma significativa redução da taxa de HIV-1 no sangue periférico, com aumento da quantidade de células T CD4+ e T CD8+ na análise da necropsia dos modelos após oito meses do transplante, diferente dos ratos que não receberam o tratamento.

Com base nos métodos de tratamento utilizados em cada ensaio clínico selecionado, foi criado o quadro 2.

Quadro 2. Métodos de tratamento da infecção por HIV-1

| Autor | Método de tratamento | Modelo utilizado |
|----------------------------|---|-------------------------|
| Jenrich TJ et al., 2013 | Tranplantes de células-tronco alogênicas | Humano |
| Kitchen SJ et al., 2012 | Transplante de células-tronco alogênicas modificadas. | Rato |
| Denning WL et al., 2011 | Transplante de células-tronco autólogas modificadas | Rato |
| Hütter G, Ganepola S, 2011 | Transplante de células-tronco alogênicas | Humano |
| Holt N et al., 2011 | Transplante de células-tronco alogênicas modificadas | Rato |
| Allers K et al., 2011 | Transplante de células-tronco alogênicas | Humano |
| Hütter G et al., 2009 | Transplante de células-tronco alogênicas | Humano |

VI. DISCUSSÃO

VI.1. Epidemiologia e tratamento atual do HIV

Em todo mundo há cerca de 34 milhões de pessoas infectadas com HIV/AIDS até o final de 2011. A África subsaariana é a região mais afetada do globo, com 69% dos infectados em todo o mundo. Em relação a população de adultos desta região, há cerca de um infectado para cada 20 (4,9%) (UNAIDS, 2012).

Em relação ao Brasil, há aproximadamente 718 mil infectados, correspondendo a 0,4% da população. Separando por região, o sudeste detém cerca de 55,2% dos casos no país, sendo seguido do sul com 20% e nordeste com 13,9%. Na população jovem, houve um aumento da prevalência da doença, de 0,09% para 0,12% (BRASIL, 2013).

Atualmente, o principal tratamento do HIV/AIDS corresponde a TARV, sendo este método responsável pela melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevivência destes pacientes. Porém a TARV, além de apresentar diversos efeitos colaterais, a depender do tipo de medicamentos, depende do uso diário de diversos medicamentos, e não ser capaz de diminuir a inflamação crônica e a disfunção imune. A sua interrupção culmina com o rápido crescimento da viremia em poucas semanas, tendo assim sua atuação limitada (ZHEN, 2014; HÜTTER et al., 2009). Desta forma, muitos pesquisadores na atualidade buscam métodos duradouros, mais eficazes e seguros de tratamento para o HIV/AIDS. Neste contexto, existem as pesquisas envolvidas no tratamento a partir de células-tronco, que podem ser a partir de células-tronco alogênicas ou autólogas.

O uso de células-tronco no tratamento do HIV antecede a descoberta do próprio vírus. Ainda em 1983, Hasset et al. usaram células-tronco alogênicas de doadores HLA-compatíveis em dois pacientes com sarcoma de Kaposi e infecções oportunistas (ECHENIQUE et al., 2014).

VI.2. Tratamento com células-tronco alogênicas

Este método se baseia no transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas e células progenitoras que são naturalmente resistentes a infecção por HIV-1 nos pacientes infectados. Após encontrar doadores HLA-compatíveis com esta característica, são realizados transplantes de células do doador para o paciente. Neste caso, as células do sistema imune que

conferem proteção ao indivíduo infectado provém das células originárias do doador (ECHENIQUE et al., 2014).

Dentre os tipos de tratamento que usam células-tronco hematopoiéticas alogênicas o mais promissor encontrado nesta revisão está o uso de células de doadores com alteração de CCR5, um dos mais importantes receptores envolvidos na infecção pelo HIV. Alguns tipos de alteração deste receptor existem naturalmente em indivíduos da população, conferindo-lhes resistência a contaminação do vírus. A depleção do gene 32-pb alelo do CCR5 (CCR5Delta32/Delta32), por exemplo, resulta inativação do gene do receptor CCR5, conferindo alta resistência contra a aquisição do vírus.

O transplante deste tipo de células retiradas de um doador, em um paciente com dez anos de infecção por HIV-1 resultou na não detecção até os tempos atuais do DNA viral neste paciente, mesmo com a interrupção da TARV logo após a realização do tratamento, indicando este como um tratamento promissor para o HIV-1, além de demonstrar a importância do receptor CCR5 no processo de infecção do indivíduo (HÜTTER et al., 2009). Este caso ficou conhecido como o “Paciente de Berlim”, sendo a tentativa mais bem sucedida de cura do HIV-1 descrita até o momento.

Uma das tentativas mais conhecidas após o sucesso do “Paciente de Berlim” ficou conhecida como os “Pacientes de Boston” (HENRICH et al., 2013). Os dois pacientes deste estudo, diferente do anterior, permaneceram em uso de TARV, não evidenciando sinais de vírus por 12 e 32 semanas cada. Infelizmente, após este período, sinais de vírus retornaram a aparecer nos exames. Apesar da limitação da duração do tratamento, este trabalho demonstrou que o tratamento combinado de transplante com uso de TARV é capaz de reduzir substancialmente a reserva de vírus no paciente com HIV (ECHENIQUE et al., 2014).

As diversas tentativas de repetir o feito realizado por Hütter et al. (2009) não obtiveram a mesma taxa de sucesso, principalmente devido a considerável dificuldade em conseguir doadores com CCR5Delta32/Delta32 que tenham compatibilidade de HLA com os pacientes para a realização de um transplante eficiente e com menor risco de uma possível reação enxerto vs hospedeiro. Atualmente este é o maior desafio para realização deste método de tratamento (ZAIA et al., 2013).

VI.3. Tratamento com células-tronco autólogas

O uso de células-tronco autólogas visa a criação de novas células do sistema imunológico a partir de células tronco hematopoiéticas próprias do indivíduo. As células-tronco do hospedeiro retiradas, são rotineiramente alteradas através de engenharia genética, a fim de reduzir a chance de reação enxerto vs hospedeiro e conferir algum tipo de resistência a infecção pelo HIV-1 (DIGIUSTO et al., 2013).

O uso de células-tronco autólogas demonstrado em diferentes estudos encontrados nesta revisão foi realizado com base em modelos com ratos. No estudo encontrado que usa este tipo de tratamento, células T CD8+ autólogas foram modificadas para identificar células marcadas com antígenos, ou seja, células infectadas pelo HIV-1, permitindo assim a destruição de células que atuam como reservatório do vírus (DENNING et al., 2011).

Por serem usadas células autólogas, este método de tratamento costuma ser significativamente mais seguro de ser realizado do que o uso de células alogênicas, por não haver incompatibilidade de HLA. Porém, eles tendem a ser muito mais transitórios, durando não mais do que poucos meses na maioria dos casos. Desta forma, é necessário a realização de pesquisas que permitam a este tipo de tratamento ter um efeito mais prolongado (DIGIUSTO et al., 2013).

VI.4. Considerações finais

Com base nos achados desta revisão, o uso de células-tronco demonstra ser um método seguro e viável de tratamento da infecção do HIV1, porém com poucos resultados efetivos na melhora do estado dos hospedeiros na maior parte dos estudos encontrados. O método mais utilizado nos estudos encontrados foi o transplante de células alogênicas.

A cura do HIV é baseada em três fatores essenciais: limpeza dos vírus do hospedeiro, desenvolvimento de imunocompetência à infecção e eliminação de células T e reservatórios do vírus no organismo (ZAIA et al., 2013). Para atender a estes critérios, são necessários mais estudos que permitam aprimorar os tratamentos atuais desta doença a fim de trazer melhor qualidade de vida a estes pacientes.

Atualmente faltam trabalhos maiores relacionados ao tratamento do HIV com uso de células-tronco, sendo a maioria dos estudos atuais baseados em ensaios clínicos com poucos pacientes, utilização de modelos animais e discussões de casos clínicos. Além disso, até o

momento há poucos estudos publicados voltados para esta linha de tratamento. Porém, mesmo considerando as limitações dos estudos encontrados, os resultados destes trabalhos demonstram um possível benefício terapêutico significativo com o uso do transplante de células-tronco hematopoiéticas para estes pacientes, podendo assim corresponder futuramente como uma promissora forma de tratamento para a infecção pelo HIV.

VII. CONCLUSÕES

1 – Foram encontrados na literatura duas técnicas principais de uso de células-tronco no tratamento do HIV/AIDS: tratamento com células-tronco alogênicas e o tratamento com células-tronco autólogas, com resultados promissores, porém limitados pelo baixo número de voluntários e pelas dificuldades de reprodução da técnica.

2 – A técnica mais prevalente e com resultados mais promissores encontrada na literatura foi o tratamento com células-tronco alôgenicas.

3 – Técnicas genéticas com alteração de genes demonstraram bons resultados em modelos animais, porém seu uso é limitado nos seres humanos.

4 – O tratamento do HIV/AIDS com células-tronco demonstrou bons resultados tanto como terapia isolada quanto combinada com TARV.

5 – Estudos com maior número de participantes são necessários a fim confirmar o uso de células-tronco como método de tratamento do HIV/AIDS.

VIII. SUMMARY

NEW THERAPEUTIC APPROACHES WITH STEM CELLS IN HEALING HIV – LITERATURE REVIEW. Objective: Search the literature forms of stem cell therapy that apply to healing and treatment of HIV/AIDS. Methodology: This is a systematic literature review without meta-analysis. The database search is PUBMED. Selected to conduct the search descriptors are "HIV", "AIDS", "Stem cell" and "Cure". Articles are selected for trial, case-control and cohort of the last ten years. Results: 110 articles were found after searching the database. Based on eligibility criteria, 15 publications were selected. Of these, seven were part of a full review after reading the texts. Discussion: HIV has significant impact on Brazil and the world, the main treatment nowadays the use of antiretroviral therapy. Based on the findings of this review, the use of hematopoietic stem cells can be autologous or allogeneic, or there may be no natural surface or genetic modification of stem cells in order to grant you strength 'infection. Conclusion: We have found in the literature two main techniques for using stem cells in treating HIV/AIDS: treatment with allogeneic stem cells and treatment with autologous stem cells, with promising results, although limited by the low number of volunteers and the difficulties of reproduction technique. New studies with larger numbers of participants are needed to confirm the use of stem cells as a method of treatment of HIV/AIDS.

Keywords: 1. HIV; 2. Stem cells; 3. AIDS. 4. Cure.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguiar R. Instituto Osvaldo Cruz. IOC identifica casos de coinfeção por HIV-1 e HIV-2 no Brasil. [Acesso em 20 jun 2014]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=941&sid=32#>.
2. Alkhatib G. The biology of CCR5 and CXCR4. *Curr Opin HIV AIDS* 2009;4:96–103.
3. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011 Mar 10;117(10):2791-9.
4. Allers K, Hütter G, Hofmann J, Loddenkemper C, Rieger K, Thiel E et al. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011 Mar 10;117(10):2791-9.
5. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868–871.
6. Bauer G, Anderson JS. Stem cell transplantation in the context of HIV--how can we cure HIV infection? *Expert Rev Clin Immunol* 2014 Jan;10(1):107-16.
7. Brasil. Boletim Epidemiológico AIDS e DST - 2013. Ministério da Saúde: Brasília, Boletim édidemiológico AIDS e DST, n. 1, 2013. Disponível em: http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/boletim-epidemiologico-aids-e-dst_2013
Acesso em: 20 fev. 2014.
8. Chimienti SN. Stem-cell transplant and the prospect for an HIV cure. A case report points to gene therapy as a potential avenue for controlling HIV without antiretroviral therapy. *J Watch AIDS Clin Care* 2010 Jan;22(1):2-3.
9. Coffin JM. HIV Population Dynamics in Vivo: Implications for Genetic Variation, Pathogenesis and Therapy. *Science* 1995;267:483-489.
10. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):493-505.
11. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
12. Denning WL, Xu J, Guo S, Klug CA, Hel Z. Limited transplantation of antigen-expressing hematopoietic stem cells induces long-lasting cytotoxic T cell responses. *PLoS One* 2011 Feb 17;6(2):e16897.

13. DiGiusto DL, Stan R, Krishnan A, Li H, Rossi JJ, Zaia JA. Development of hematopoietic stem cell based gene therapy for HIV-1 infection: considerations for proof of concept studies and translation to standard medical practice. *Viruses* 2013 Nov 22;5(11):2898-919.
14. Durand CM, Ambinder RF. Hematopoietic stem cell transplantation in HIV-1-infected individuals: clinical challenges and the potential for viral eradication. *Curr Opin Oncol* 2013 Mar;25(2):180-6.
15. Durand CM, Blankson JN, Siliciano RF. Developing strategies for HIV-1 eradication. *Trends Immunol* 2012 Nov;33(11):554-62.
16. Echenique I, Nelson GE, Stosor V, Durand CM. HIV and Stem Cell Transplantation. *Curr Infect Dis Rep* 2014 Sep;16(9):424.
17. Henrich TJ, Hu Z, Li JZ, Sciaranghella G, Busch MP, Keating SM et al. Long-term reduction in peripheral blood HIV type 1 reservoirs following reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *J Infect Dis* 2013 Jun 1;207(11):1694-702.
18. Holt N, Wang J, Kim K, Friedman G, Wang X, Taupin V et al. Zinc finger nuclease-mediated CCR5 knockout hematopoietic stem cell transplantation controls HIV-1 in vivo. *Nat Biotechnol* Aug 2010;28(8):839-847.
19. Hütter G, Ganepola S. Eradication of HIV by transplantation of CCR5-deficient hematopoietic stem cells. *ScientificWorldJournal* 2011 May 5;11:1068-76.
20. Hütter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Müssig A, Allers K et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009 Feb 12;360(7):692-8.
21. Kitchen SG, Levin BR, Bristol G, Rezek V, Kim S, Aguilera-Sandoval C et al. In vivo suppression of HIV by antigen specific T cells derived from engineered hematopoietic stem cells. *PLoS Pathog* 2012;8(4):e1002649.
22. Lusso P. HIV and the chemokine system: 10 years later. *EMBO J* 2006;25:447.
23. Michieli M, Mazzucato M, Tirelli U, De Paoli P. Stem cell transplantation for lymphoma patients with HIV infection. *Cell Transplant* 2011;20(3):351-70.
24. MMWR. Morbidity and mortality weekly report: *Pneumocystis pneumonia*. Los Angeles 1981;30:250-252.
25. Mulherin SA, O'Brien TR, Ioannidis JP. Effects of CCR5-Δ32 and CCR2-64I alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. *AIDS* 2003;17:377-87.

26. Petz L. Cord blood transplantation for cure of HIV infections. *Stem Cells Transl Med* 2013 Sep;2(9):635-7.
27. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. Disponível em: <http://www.unaids.org.br/documentos/UNAIDS_GR2012_em_en.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2014.
28. Younan P, Kowalski J, Kiem HP. Genetically modified hematopoietic stem cell transplantation for HIV-1-infected patients: can we achieve a cure? *Mol Ther* 2014 Feb;22(2):257-64.
29. Younan P1, Kowalski J, Kiem HP. Genetic modification of hematopoietic stem cells as a therapy for HIV/AIDS. *Viruses* 2013 Nov 28;5(12):2946-62.
30. Zaia JA, Forman SJ. Transplantation in HIV-infected subjects: is cure possible? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:389-93.
31. Zhang J, Crumpacker C. Eradication of HIV and Cure of AIDS, Now and How? *Front Immunol* 2013 Oct 18;4:337.
32. Zhen A, Kitchen S. Stem-cell-based gene therapy for HIV infection. *Viruses* 2013 Dec 24;6(1):1-12.
33. Zou S, Glynn S, Kuritzkes D, Shah M, Cook N, Berliner N; NHLBI AIDS Blood Session Working Group. Hematopoietic cell transplantation and HIV cure: where we are and what next? *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3111-5.