

Abordagem Inovadora no Tratamento do HIV: Utilização de Terapia com Células CAR-T para Potencial Supressão Viral e Controle Imunológico

Innovative Approach to HIV Treatment: Use of CAR-T Cell Therapy for Potential Viral Suppression and Immune Control

CAMARGO, Guilherme¹; OLIVEIRA, Nathanael²; OLIVEIRA, Rafael Martins³;

³Professor do Curso de Biomedicina - Universidade São Francisco - USF

²Graduandos do Curso de Biomedicina - Universidade São Francisco;

E-mail:guilhermec.f017@gmail.com

RESUMO. O HIV/AIDS, um dos maiores desafios globais de saúde, afeta milhões de pessoas e foi capaz de gerar mais de 700.000 novos casos de infecção em 2021. No entanto, os avanços na investigação permitiram desenvolver tratamentos com anti-retrovirais (TAR) que colocaram esta doença numa classe de cronicidade. Desde sua identificação inicial, nas décadas de 1980 e 1990, os avanços revolucionaram o cenário do tratamento. Hoje, há um amplo conhecimento sobre os efeitos adversos dos tratamentos com TAR, compreendendo suas vantagens e desvantagens. Com a visão atual dessa evolução no cenário, temos uma nova questão premente: quais são os próximos passos a serem dados? Neste contexto, surgiu uma abordagem terapêutica inovadora: a utilização de células T com receptores antígeno-específicos, uma estratégia que envolve a modificação genética dos linfócitos do doente. A expressão destas moléculas sintéticas agora dirigidas de forma mais específica e eficaz contra o HIV sugere que se trata de um método com boa capacidade para contornar os mecanismos de persistência viral e os obstáculos no controle da infecção. Esta revisão da literatura destaca os avanços da engenharia celular neste campo para analisar o crescente corpo de evidências que comprovam fatos e dados sobre o tratamento com potencial para oferecer novas perspectivas na terapia antiviral, concretizando que a investigação futura deve continuar e melhorar a eficácia e segurança das células CAR-T, focando-se na possibilidade de um dia se conseguir uma cura funcional para a doença.

Palavras-chave: HIV; AIDS; Terapia Antirretroviral; CAR-T; antígeno-específicos; genética.

ABSTRACT. HIV/AIDS, one of the biggest global health challenges, affects millions of people and was capable of generating more than 700,000 new cases of infection being reported in 2021. However, advances in research have made it possible to develop treatments with antiretrovirals (ART) that have placed this disease in a class of chronicity. Since its initial identification in the 1980s and 1990s, advances have revolutionized the treatment scenario. Today, there is extensive knowledge about the adverse effects of ART treatments, understanding their advantages and disadvantages. With the current view of this evolution in the scenario, we have a new pressing question: what are the next steps to be taken? In this context, an innovative therapeutic approach has emerged: the use of T cells with antigen-specific receptors, a strategy that involves the genetic modification of the patient's lymphocytes. The expression of these synthetic molecules now targeted in a more specific and effective way against HIV suggests that it is a method with good capacity to circumvent the mechanisms of viral persistence and obstacles in controlling the infection. The literature review highlights the advances in cell engineering in this field, with a view to analyzing the growing body of evidence that substantiates facts and data about the treatment having the potential to offer new perspectives in antiviral therapy, concretizing that future research must



continue and improve the efficacy and safety of CAR-T cells, focusing on the possibility of one day achieving a functional cure for the disease.

Keywords: HIV; AIDS; Antiretroviral Therapy; CAR-T; antigen-specific; genetics.

INTRODUÇÃO

O tratamento do vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), causador de uma doença viral crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, tem sido objeto de extensa pesquisa e desenvolvimento desde a década de 1980, onde foi registrado o primeiro caso da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Esse microrganismo é caracterizado por ser um retrovírus, envelopado, apresentar transcriptase reversa e possuir um extenso tempo de incubação (Lentivírus), antes mesmo que qualquer sintoma surja. Ele é transmitido via fluidos corporais como sangue, leite materno, esperma e secreções vaginais, tem como principal alvo os linfócitos T-CD4⁺ para sua multiplicação, rompendo posteriormente a célula e matando-a, causando uma imunodeficiência no paciente e o deixando vulnerável a diversos outros tipos de organismos infecciosos (BELASIO *et al.*, 2010).

De acordo com Seitz, (2016), especula-se que o vírus HIV começou a ser transmitido no começo do século XX como uma zoonose (doenças transmitidas de animais para pessoas) tendo como vetor o chimpanzé-central (*Pan troglodytes troglodytes*) e posteriormente outros subtipos do vírus por outra espécie, o *Cercocebus atys*, até que chegasse na América do Norte causando uma pandemia global (SEITZ, 2016).

Desde então, após muitos anos de estudos e tentativas, foi possível ofertar ao portador do vírus melhor qualidade de vida, controlando a carga viral e prolongando a expectativa de vida através da conquista da Terapia Antirretroviral (TARV) e em seguida a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) sendo usadas até o presente (YENI, 2005).

Segundo Miguel (2021) no contexto da contínua busca pelo desenvolvimento de novos métodos, tratamentos medicamentosos e, naturalmente, a cura, tornou-se evidente que grandes obstáculos iriam surgir na luta para combater o vírus. Embora a Terapia Antirretroviral tenha se mostrado eficaz, sua necessidade de ser mantida de forma contínua e monitorada revelou que pacientes poderiam desenvolver resistência aos medicamentos, por razões de mutações evolutivas do vírus, caracterizando assim uma falha terapêutica. Além disso, existe o risco de transmitirem as cepas resistentes a outras pessoas, agravado pelos potenciais efeitos colaterais associados e minando futuras opções medicamentosas (MIGUEL *et al.*, 2021).

Diante de toda a perspectiva e da luta contra o HIV, mostrou-se necessária a contínua inovação, a busca por novos meios, novas tecnologias para eliminar o vírus, e nesse ponto introduziram-se as terapias utilizando células CAR-T. Originadas no tratamento contra o câncer, CAR é um receptor quimérico de antígeno (em inglês *chimeric antigen receptor*). Esse receptor é adaptado junto ao linfócito T (coletado do paciente soropositivo), o que confere ao mesmo um potencial maior no reconhecimento de antígenos específicos na superfície celular (HIV) e na produção dos anticorpos. (ACCAMARGO, 2022).



METODOLOGIA

Este projeto de revisão bibliográfica foi executado mediante pesquisas envolvendo artigos científicos recentes, do ano de 2000 a 2023, foram usadas plataformas como o National Center for Biotechnology Information (NCBI), Google Acadêmico, R Discovery e SciELO, através das seguintes palavras-chave: HIV; AIDS; Terapia Antirretroviral; CAR-T; antígeno-específicos; genética.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O uso de células de receptores quiméricos (CAR-T), ou simplificando, células como os linfócitos T que apresentam receptores artificiais específicos através da sua modificação genética mostrou-se uma grande descoberta em meio às várias estratégias criadas no intuito de aumentar a resposta imunológica contra o HIV.

Idealizada por volta do ano de 1980, dois imunologistas, Zelig Eshhar e Gideon Gross realizaram tentativas de supressão viral com a proposta de um mecanismo que envolve linfócitos TCD8+ para a expressão de ligantes do HIV em células do tipo CD4, de uma forma de domínio extracelular, sendo possível a ativação de uma resposta citotóxica pelos linfócitos nas células que expressassem as proteínas de membrana característica do vírus, a gp120, demonstrando uma nova maneira de ampliar as respostas destas células, imitando os resultados que seriam obtidos em um transplante alogênico Allo-HSCT (GONÇALVES *et al.*, 2022).

Sabia-se que o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) uma das maiores regiões no genoma dos vertebrados, seria um obstáculo no tratamento da infecção pelo agente. Classificado em MHC-I, MHC-II e MHC-III, possuem um grande papel no sistema imunológico e são fundamentais para a ativação dos linfócitos através da apresentação dos peptídeos do patógeno (ROCK; REITS; NEEFJES, 2016).

Um dos grandes pontos positivos na utilização das CAR é a sua independência dos receptores pelo complexo MHC, sendo assim possível superar o mecanismo de evasão viral, além de terem demonstrado em ensaios, tanto in vitro quanto in vivo, serem um método seguro e promissor, manifestando uma boa porcentagem na sobrevivência das células após a infusão no paciente (GONZALEZ *et al.*, 2023).

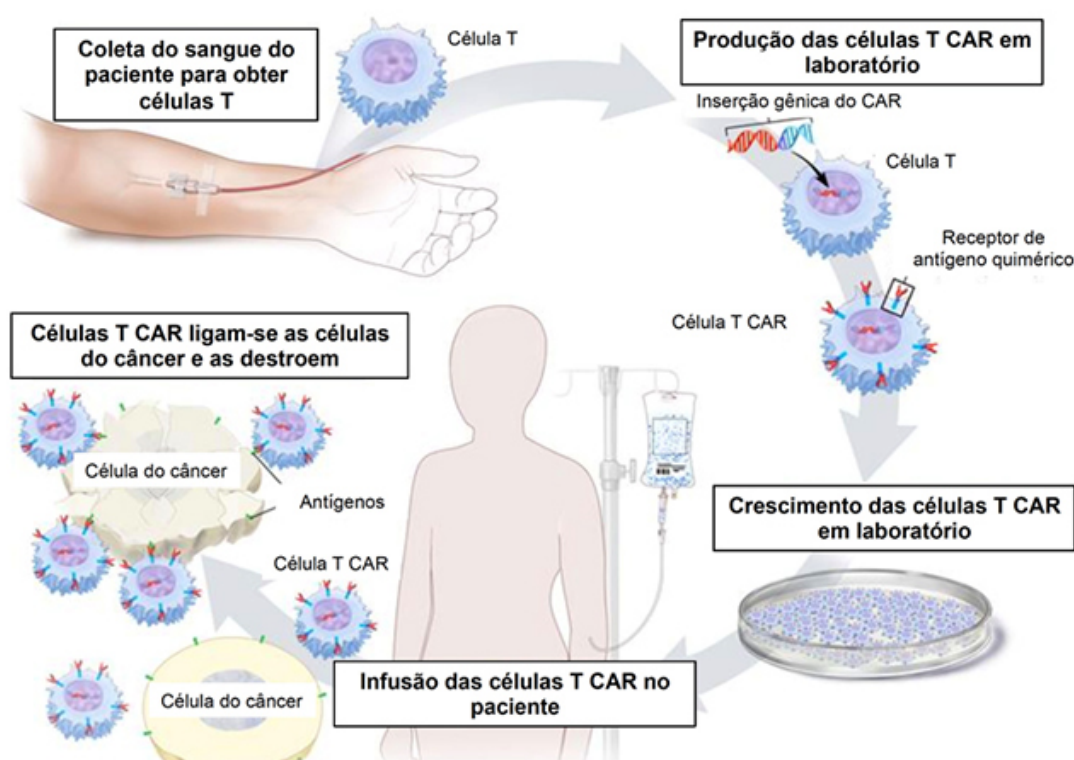
MECANISMO DA CÉLULA CAR-T NO TRATAMENTO

Através da descrição histórica já feita sobre como foi contextualizada sua idealização, as células CAR são basicamente unidades geneticamente modificadas para a expressão de uma molécula sintética, sendo os receptores quiméricos de maneira exemplificada, moléculas sintetizadas compostas por uma porção primária de ligação específica, uma dobradiça extracelular, uma região de transmembrana, um domínio de sinalização interno composto por co-estimuladores (CD28, 4-1BB, entre outros) e um domínio de ativação de célula T, sendo o CD3ζ em sua maioria (MITSUYASU *et al.*, 2000).



Muito usadas em tratamentos envolvendo malignidades hematológicas, seu papel de forma geral é a busca por uma maior especificidade, ou em outras palavras, a capacidade de procurar de uma forma mais efetiva e exequível de eliminar o vírus HIV e células infectadas pelo mesmo. Tudo começa com a leucaférese do sangue periférico (figura 1) para a separação dos linfócitos TCD4 ou TCD8 do paciente. Esse material passa por um processo em laboratório sendo modificado *in vitro* para a construção dos receptores através da biotecnologia e o uso de mecanismos virais pelos lentivírus (MILIOTOU; PAPADOPOULOU, 2018; YANG, 2015).

Figura 1 - Imunoterapia com CAR-T



Fonte: ALMEIDA *et al.*, 2021.

Após a obtenção e alteração gerando um resultado desejado na expressão dos receptores, as células são cultivadas e devolvidas ao paciente, onde cada geração das CAR-T, que serão detalhadas neste documento, desde sua primeira versão (linhagem 2 - figura 1 A) desempenham seu papel único no organismo do indivíduo contra o patógeno (HIV), exemplificado através da imagem pela célula do câncer, agindo de maneiras diferentes em relação à persistência e controle viral conforme a idealização e tecnologia que foram empregadas na formação da arquitetura de seus receptores (GONÇALVES, FINARDI, 2022).

AS GERAÇÕES DE CÉLULAS CAR-T

Seguindo o modelo básico da ativação celular e reconhecimento, o princípio do processo se dá por meio de um mecanismo onde uma célula apresentadora de antígeno (APC) expõe peptídeos através do complexo MHC I - MHC II, o que por sua vez ativa o receptor de antígeno da célula T (TCR) e a co-estimulação de co-receptores, como, por exemplo, o CD8 ou CD4. Todo esse processo possibilita assim a cascata de sinalização com a ativação final de um receptor baseado em tirosina (ITAM) efetivando o reconhecimento de células estranhas ou infectadas e estimulando a morte das mesmas (GONÇALVES, FINARDI, 2022).

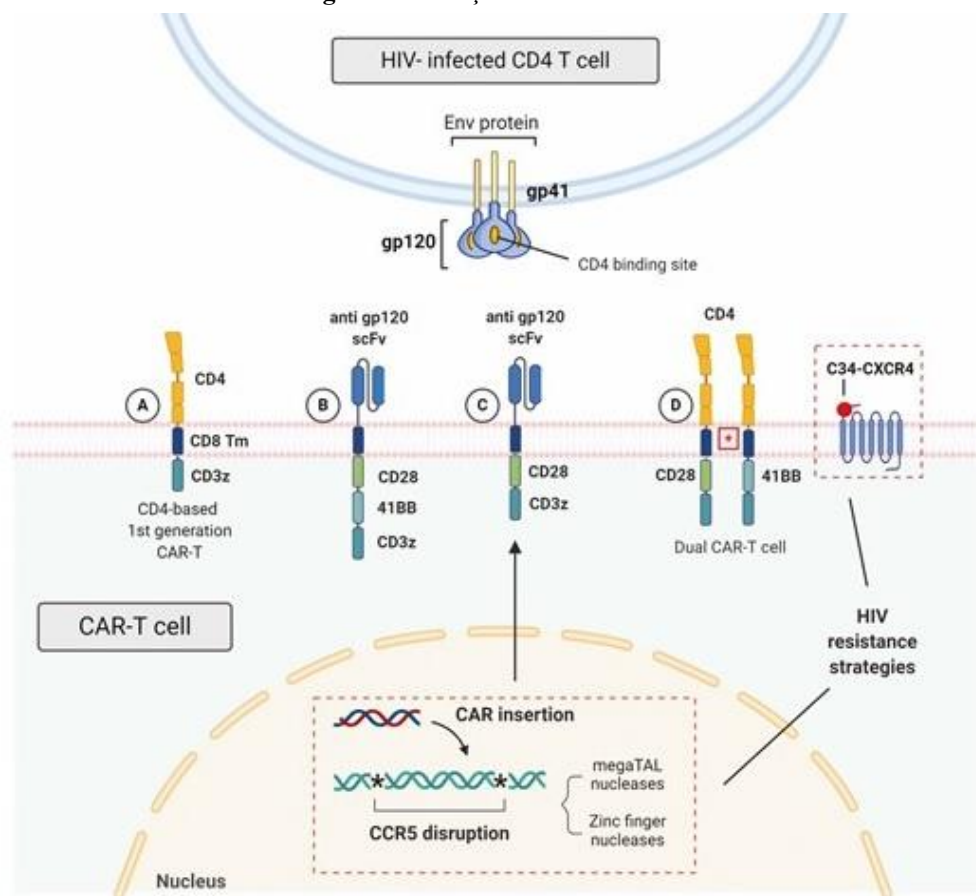
A concepção das novas técnicas utilizando células geneticamente modificadas para a expressão de uma atividade imunológica mais efetiva foi um grande desafio e os primeiros testes envolvendo as CAR-T, de acordo com Liu e sua equipe, apresentavam bons indícios do novo material a ser pesquisado, mas como anotado, dentre múltiplos fatores, deixavam a desejar de um bom resultado em pacientes, nos quais foram desenvolvidos testes *in vivo* envolvendo as células TCD8⁺ (LIU *et al.*, 2021).

Ao total foram desenvolvidas quatro gerações de células (figura 2) e uma quinta permanece em estudo até o momento. O que se obteve com a evolução foram a diferença entre as capacidades de ativação dos linfócitos visando um resultado melhor nos aspectos de efetividade, o processo clonal e a persistência celular. Citando detalhadamente, a primeira geração teve como molde a expressão externa do CD4 em conjunto com uma região de transmembrana CD8 e uma cadeia CD3 ζ (figura 2 A). Na segunda geração (figura 2 C) foi feita a adesão de um único domínio intracelular co-estimulatório CD28, responsável por promover uma maior produção de citocinas, expressado após o gene de ruptura do CCR5 também composta por fragmentos de cadeia única (scFv) de anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) anti gp120 (glicoproteína de envelope do HIV) atuando como um bom supressor da infecção viral, estando ligados ao CD3 ζ , atribuindo ao todo uma maior vida útil, maior reatividade, e uma resposta mais longa dos linfócitos (GONZALEZ *et al.*, 2023).

Terceira e quarta linhagem de células contavam com um maior potencial na promoção da especificidade com o aumento e arquitetura de receptores mais eficazes, sendo na terceira (figura 2 B) a adesão de domínios coestimuladores como o CD28 ou também sendo possível CD27/CD134/CD137, e 4-1BB ou OX-40, que de acordo com Vinay e Kwon, 2014, fazem parte da superfamília de receptores de fatores de necrose tumoral (TNF), e atuam na ativação, produção de citocinas e na diferenciação das células CD4/CD8. Quarta geração, também denominadas de células redirecionadas para a morte universal de citocinas, possuem um domínio de interleucina (IL)-12 que atua aumentando o potencial citológico e a produção das CAR além de também desempenhar um fator de sinergia para as células hematopoiéticas. Quinta linhagem conta com uma estrutura similar às da segunda geração, a adesão de um domínio IL2R β e uma ligação STAT3, um importante regulador na supressão ou ativação das células dendríticas e do sistema imunológico, além de algumas derivações das linhagens como a Dual CAR-T e convertibleCAR-T (SUN *et al.*, 2017).



Figura 2 - Gerações de células CAR



Fonte: TORRES et al., 2020.

USO DO CAR-T NA TERAPIA NA CLÍNICA

Através da segunda geração das células CAR-T foram observados resultados positivos e promissores por meio de tratamentos em malignidades hematológicas, o que possibilitou o desenvolvimento de tratamentos medicamentosos como o Yescarta™, primeira terapia com células apresentadoras de antígenos quiméricos na medicina europeia, direcionadas para o marcador CD19, obtendo bons números na supressão de linfomas envolvendo células B. O Kymriah™ foi outro, usado para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) também do tipo B e linfoma não-Hodgkin (LNH), respectivamente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) tendo público alvo crianças e jovens adultos (PAPADOULI *et al.*, 2020).

O primeiro tratamento in vivo para o HIV com as células CAR-T foi um grande marco, assim como é para qualquer tipo de pesquisa, apesar de não ter obtido tanto êxito quanto se observava em outros tipos de casos utilizando as mesmas técnicas, foi a primeira etapa para como já foi descrito, outras gerações de terapias futuras que viriam. Foi no ano de 2000 que Mitsuyasu e sua equipe estruturam a primeira geração de células geneticamente modificadas para o reconhecimento específico de proteínas de envelope gp120 do HIV. O processo foi desenvolvido com a aplicação única de células CAR-T CD4 autólogas em 24



pacientes, o que possibilitou a comparação entre indivíduos e obtenção de dados que mostravam uma diminuição no RNA viral associado ao tecido retal.

De acordo com Deeks e sua equipe, com a utilização de uma segunda fase no uso das células CAR-T, 40 participantes e foco em casos que a viremia plasmática era indetectável pelo uso da Terapia Antirretroviral de Alta Potência (HAART), foi obtido um resultado semelhante ao do passado, uma indiferença na alteração de níveis sorológicos da presença do HIV, entretanto, comprovando em mais de um estudo, uma segurança, viabilidade clínica e uma sobrevida aceitável com seu processo clonal (DEEKS *et al.*, 2002)

DIFICULDADES E NOVAS ESTRATÉGIAS PARA A CURA

Com o demonstrar de bons resultados gerados pelas terapias envolvendo células CAR-T em ensaios clínicos para tumores hematológicos, foi-se criando uma expectativa da qual essa nova técnica também pudesse ser empregada em busca da cura para o HIV, apesar de ambos cenários serem bem opostos. Diferente de outros mecanismos já embutidos na clínica atual, tal nova célula surgiu nesse campo com o propósito de uma infusão e proliferação que assumisse uma ação terapêutica duradoura e também, se tratando de uma célula autóloga, driblar efeitos colaterais como a doença do enxerto contra o hospedeiro, ou do inglês, graph-versus-host disease (GvHD), gerando como objetivo final a erradicação da reserva celular do vírus nos pacientes, uma das maiores dificuldades em se obter uma cura, desenvolvendo uma memória e resposta imunológica totalmente focada na eliminação de qualquer célula infectada, acabando com qualquer resquício de um possível estado de latência do microorganismo ou seu reaparecimento (MITSUYASU *et al.*, 2000).

Como descrito, por mais que já observado em alguns estudos sua efetividade e segurança, tratamentos com alvo na cura de malignidades, por mais que sejam a primeira forma na qual foram empregadas, são casos que precisam ser analisados separadamente aos do HIV. Esclarece-se isso pelo motivo de que, por exemplo, em doenças hematológicas envolvendo células malignas existe a constante expressão de antígenos e regiões específicas e conhecidas, o que facilita a ativação e resposta citotóxica das células T, já no caso da infecção viral pelo HIV, o alvo que já estabelecido, confere o reconhecimento dos linfócitos infectados (proteína gp120), não representam especificamente todas as células infectadas e possuem uma variabilidade que pode comprometer as funções de ação das células CAR-T. Existe também a possibilidade da infecção viral das próprias células T modificadas, já que a primeira geração destas possuem como base os linfócitos que expressam o domínio CD4 em sua membrana externa, conferindo às mesmas a possibilidade de serem alvos fáceis do patógeno (GONZALES *et al.*, 2023).

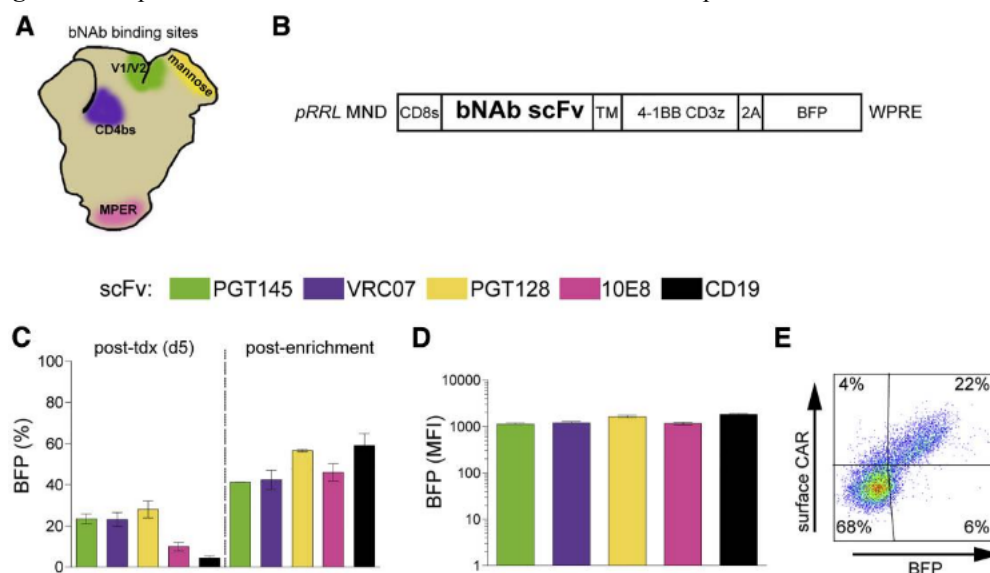
EVITANDO A INFECÇÃO E APRIMORANDO A ESPECIFICIDADE

Conforme a obtenção de resultados das prévias linhagens de células foi possível a visualização da necessidade no aprimoramento da proteção e capacidade da tecnologia CAR, tendo em mente que seu molde vinha das células CD4, e são principais alvos do HIV pela



ligação natural à glicoproteína GP120, apresentando assim grande possibilidade de serem infectadas (ZHEN *et al.*, 2015). Com estudos desenvolvidos por Hale e colaboradores, foi realizada a introdução de scFvs de bNAbs como domínio de reconhecimento de antígenos, substituindo o CD4, em quatro linhagens de células CAR-T, demonstrando por testes *in vitro* em comparação ao molde antigo um grande resultado na neutralização e camuflagem contra o vírus. Os bNAbs tiveram a atenção de pesquisadores por anos e foram isolados e estudados (figura 3), apresentando grande afinidade a diferentes tipos de epítomos de proteínas de membrana do HIV, como, por exemplo, bNAbs com afinidade a epítomos da GP160, glicoproteína precursora da GP120 e GP41 (LIU *et al.*, 2021).

Figura 3 - Expressão de anti-HIVCARs baseadas em bNAbs na superfície de células T.



Fonte: HALE *et al.*, 2017.

Figura 3: Estudo realizado com o uso de quatro tipos de bNAbs de amplo espectro de ligações diferentes em epítomos (figura 3-A) presentes no envelope do HIV, sendo: (A) PGT-145 (V1 e V2, ligação em regiões variáveis nos loops de glicano 1 e 2); VRC07-523 (mannose, regiões ricas em mannose); PGT-128 (CD4bs, região de ligação do CD4); 10E8 (MPER, região externa da membrana próxima a gp41), sintetizados como scFv e clonados no plasmídeo de um lentivírus (LV) junto a expressão de uma proteína azul fluorescente (BFP) associada e com sua co-expressão abaixo de um sítio de clivagem de peptídeos, formando a anti-HIVCARs (figura 3-B). Em (C) pode-se observar através da expressão de BFP evidenciando a porcentagem de células CD3+ após a transdução do LV e após a contagem por meio de um método especializado de citometria fluxo chamado FACS (Fluorescence Activated Cell Sorter) ao decorrer de cinco a oito dias. Em (D) é apresentado a intensidade média da BFP nas células após os oito dias e em (E) a representação da superfície das células CAR contendo a tradução do plasmídeo construído pRRL MND VRC07-523-CAR T2A BFP (HALE *et al.*, 2017).



As células CAR a base de bNAbs (figura 4 Bi) também tiveram uma terceira fase, na qual foi projetado e incrementado a sua estrutura uma scFvs de um anticorpo amplamente neutralizante (VRC01), o qual resultou na observação de uma boa atividade dos linfócitos em eliminar células que abrigasse o HIV em estado de latência. Esses estudos provaram que sua utilização é segura e efetiva, o que possibilitou uma grande gama de ensaios clínicos que foram e continuam ocorrendo no presente momento, ressaltando recentes resultados obtidos por Bingfeng Liu, que com o uso das células contendo domínios bNAbs em conjunto a terapia antirretroviral combinada (cART) é possível uma boa taxa na eliminação da reserva viral além de um intervalo maior desde a descontinuação no uso da cART à recuperação do vírus (LIU *et al.*, 2021).

DELEÇÃO DO CCR5 E POTENCIALIZAÇÃO DA CAR

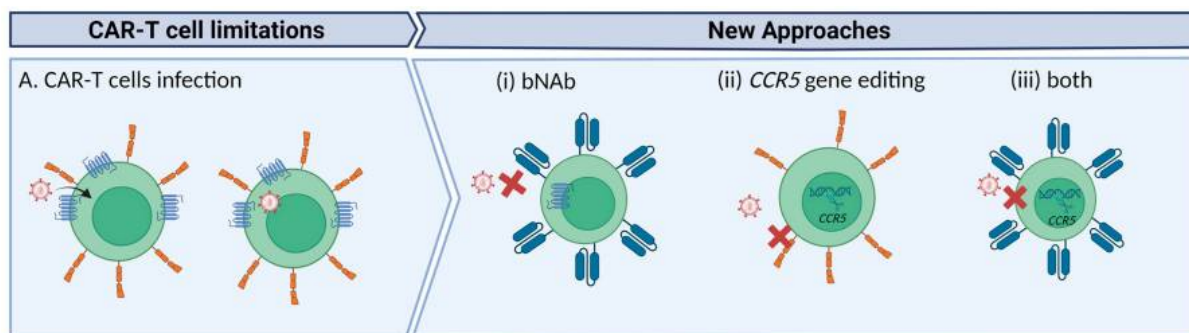
O gene CCR5, ou também receptor de quimiocina tipo 5, presente em macrófagos e linfócitos, possui uma grande relação com o mecanismo de infecção desempenhado pelo vírus HIV, sendo ele utilizado como co-receptor de ancoragem, permitindo a passagem pela membrana da célula em ataque (MOHAMED *et al.*, 2021).

A inativação para o gene CCR5 Δ 32 (figura 4 Bii) através do uso das ZNFs em células CD4 autólogas além de demonstrarem conferir uma superioridade na sobrevida das células em pacientes que passaram pelo uso de antirretrovirais também mostraram uma maior vantagem seletiva nos linfócitos em comparação às linhagens não modificadas. Posteriores resultados evidenciaram por meio de um estudo realizado em 14 pacientes por Tebas *et al.* (2021) um bom controle na recuperação viral após o encerramento do tratamento com células T-CD4⁺ modificadas, caracterizando a importância no desempenho dos linfócitos em gerar uma resposta imunológica específica contra o patógeno (TEBAS *et al.*, 2021).

Como observado, a alteração genética é um ponto crucial no que diz respeito ao controle da reprodução viral desempenhado pelas células, de acordo com Rust *et al.* (2020), o qual teve como cobaia primatas para a pesquisa da capacidade de proteção das CAR-T de segunda geração a base de bNAbs e homozigoto para deleção do CCR5 Δ 32 (figura 4 Biii). Os resultados obtidos por eles, além de firmarem a importância e papel atuado pelo gene, provaram que seria possível a supressão na infecção das células efetoras e, ao mesmo tempo, mantendo a atividade contra o HIV. Opções mais claras seriam a mudança de células-base para a modificação de CD4 para as CD8, visto que com isso seria concreto contornar o problema de uma vez, porém, a resposta talvez seja que o uso das duas classes, seja a chave de uma terapia com células CAR-T por motivos em que ambas interagem entre si, como a regulação de algumas citocinas, podendo colaborar tanto na vantagem seletiva das CD4 ou na persistência e sobrevida das CD8 (LICHTERFELD *et al.*, 2004).



Figura 4 - Células CAR a base de bNAbs e com deleção CCR5



Fonte: CAMPOS *et al.*, 2023.

ANULANDO O MECANISMO DE EVASÃO VIRAL

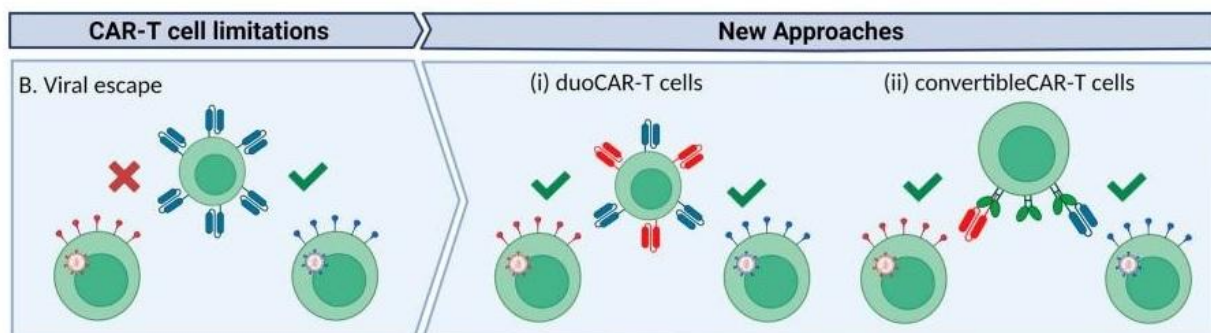
Além de obstáculos como a infecção das CAR-T, como já discutido, já era de conhecimento a grande capacidade de mutação desempenhada pelo vírus através da alteração em suas proteínas de envelope, favorecendo sua camuflagem contra as células efectoras. Algumas soluções foram idealizadas e já se encontram sendo estudadas no presente momento, como, por exemplo, as células Dual ou duoCAR-T (figura 5 Bi), desenvolvidas para a pesquisa não de um, mas múltiplos epítomos, em específico, da glicoproteína gp160 de envelope do HIV-1, exibindo até três sítios de domínio da gp120/41 por célula, tornando-a mais hábil ao reconhecimento e eliminação das células infectadas (ANTHONY-GONDA *et al.*, 2019).

Foram também desenvolvidas células convertibleCAR-T (figura 5 Bii) que desempenham um papel interessante e promissor na eliminação do HIV em estado de latência. Foi usado um molde também com alvo nas proteínas gp160 por meio de um grupo de bNAbs aglomeradas junto a um ligante mutante que fornece a agregação específica a CAR, resultando na eliminação de quase mais da metade da reserva viral encontrada na corrente sanguínea (HERZIG *et al.*, 2019).

Estudos anteriores desenvolvidos por Liu, já haviam comprovado a eficácia dos tratamentos com a CAR-T em relação à necessidade de mutação do vírus para conseguir se esconder do sistema imunológico, e com a possibilidade de uma célula com capacidade de reconhecer seus alvos de uma forma mais abrangente e específica ao mesmo tempo, esse novo molde demonstrou bons resultados *in vitro* e *in vivo* na supressão, eliminação da reserva viral e também na anulação do mecanismo de fuga do agente infeccioso. (Liu *et al.* 2021)



Figura 5 - Tecnologias convertibleCAR-T e duoCAR-T



Fonte: Campos *et al.*, 2023.

DESVANTAGENS E CUIDADOS COM CAR-T

Dentre os desafios enfrentados através da nova terapia com células CAR-T, de acordo com Gerard Campos *et al.* (2023), uma das principais vulnerabilidades, como já citadas, é a infecção da própria célula modificada pelo vírus HIV, dado que a glicoproteína CD4 expressada na superfície dos linfócitos moldes se ligam naturalmente a proteína de envelope gp120 do patógeno, também podendo ocorrer a modificação da proteína de envelope, causando um escape imunológico do vírus e favorecendo a recuperação e resistência do mesmo.

É observável também que por se tratar de um método recém criado, como exposto por Rebecca Borgert (2021), farmacêutica e pesquisadora na área de oncologia, a terapia atualmente possui custo maior, por mais que com o passar dos anos a inovação desta e outras vertentes da tecnologia barateia as prévias versões, não é justificável visto de uma maneira ética e humana o custo de aproximadamente dois milhões de reais por paciente, variando de mercado para mercado, o que torna a realidade do tratamento menos acessível tanto no sistema de saúde público quanto no privado (BORGET, 2021).

Como todo tratamento há de apresentar uma possibilidade de falha terapêutica ou sinais e sintomas indesejados, era de se esperar alguns destes inconvenientes envolvendo células CAR-T ou tisagenlecleucel, por melhor que fossem os resultados obtidos pelos pesquisadores. Um dos sinais observados no método de tratamento são neurotoxicidade e a síndrome de liberação de citocinas (CRS) é uma das respostas do organismo não intencionais geradas pelo tratamento, sendo ela uma ativação e proliferação das células CAR-T causando eventos neurológicos, febre alta e sintomas gripais (SILVA, FERNANDES, 2021).

CONCLUSÃO

De forma promissora, a CAR-T vem sendo classificada como uma terapia imunobiológica, de alta especificidade e sensibilidade, que apresenta uma nova perspectiva para tratamento de diferentes patologias. Proveniente do tratamento contra células tumorais,



onde desempenham um grande papel, o método sofreu algumas dificuldades nos primeiros momentos, pois como já descrito, células infectadas pelo HIV menos imunogênicas, isto é, apresentam bem menos antígenos do que em outros casos clínicos, o que exigiu uma especificidade maior, desempenhando papéis exatos e precisos. Conjunto de dados foram obtidos através do estudos de desenvolvimento do CAR-T, porém ainda há muito trabalho a ser feito, tanto em relação ao aprimoramento e acessibilidade dessa modalidade terapêutica ao público, visto que ainda apresenta um elevado custo e alguns efeitos colaterais que podem e devem ser minimizados ou eliminados. Dentre todos esses fatores e obstáculos a serem solucionados, conclui-se que a aplicação de células apresentadoras de receptores quiméricos CAR-T são uma imagem vindoura e auspiciosa de como se pode alcançar a cura e eliminação do HIV completa de uma vez por todas.



REFERÊNCIAS

- A. C. CAMARGO CANCER CENTER. **Tudo sobre células CAR-T**. Disponível em: <<https://accamargo.org.br/sobre-o-cancer/tratamento-oncologico/tudo-sobre-celulas-car-t>>. Acesso em: 20 nov. 2023.
- ALMEIDA, S. A. DE et al. Imunoterapia com células CAR-T como nova perspectiva de tratamento da leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 31, n. 1, p. 1–7, 2021.
- ANTHONY-GONDA, K. et al. Multispecific anti-HIV duoCAR-T cells display broad in vitro antiviral activity and potent in vivo elimination of HIV-infected cells in a humanized mouse model. **Science Translational Medicine**, v. 11, n. 504, p. eaav5685, 7 ago. 2019.
- CAMPOS-GONZALEZ, G. et al. Opportunities for CAR-T Cell Immunotherapy in HIV Cure. **Viruses**, v. 15, n. 3, p. 789, 1 mar. 2023.
- CÉLIA, R. M. B.; SONIA, G.C.; AGUINALDO R. P. **Imunologia**. Disponível em: <<https://antigo.uab.ufsc.br/biologia//files/2020/08/Imunologia.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2023.
- DEEKS, S. G. et al. A phase II randomized study of HIV-specific T-cell gene therapy in subjects with undetectable plasma viremia on combination antiretroviral therapy. **Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy**, v. 5, n. 6, p. 788–797, 2002.
- FANALES-BELASIO, E. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell’Istituto Superiore di Sanità**, v. 46, n. 1, p. 5–14, 2009.
- GONÇALVES, J.; FINARDI, A. **IMUNOTERAPIA VS A TECNOLOGIA DE CAR-T PARA TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**. Disponível em: <<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/29711/1/TCC%20FINAL%20-%20BIO-SB7.pdf>>. Acesso em: 17 nov. 2023.
- HALE, M. et al. Engineering HIV-Resistant, Anti-HIV Chimeric Antigen Receptor T Cells. **Molecular Therapy**, v. 25, n. 3, p. 570–579, mar. 2017.
- KAGOYA, Y. A novel chimeric antigen receptor containing a JAK–STAT signaling domain mediates superior antitumor effects. **Nature Medicine**, v. 24, n. 3, p. 352–359, 5 fev. 2018.
- LICHTERFELD, M. Loss of HIV-1–specific CD8+ T Cell Proliferation after Acute HIV-1 Infection and Restoration by Vaccine-induced HIV-1–specific CD4+ T Cells. **Journal of Experimental Medicine**, v. 200, n. 6, p. 701–712, 20 set. 2004.
- LIU, B. et al. **Broadly neutralizing antibody–derived CAR T cells reduce viral reservoir in individuals infected with HIV-1**. The Journal of Clinical Investigation, v. 131, n. 19, 1 out. 2021.



MAZZI, M. T. CAR-T cells leave the comfort zone: current and future applications beyond cancer. **Immunotherapy Advances**, 25 nov. 2020.

MIGUEL, D. **CAR-T cells no tratamento do HIV**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/52979/1/MICF_David_Lopes.pdf>. Acesso em: 17 nov. 2023.

MITSUYASU, R. T. Prolonged survival and tissue trafficking following adoptive transfer of CD4zeta gene-modified autologous CD4(+) and CD8(+) T cells in human immunodeficiency virus-infected subjects. **Blood**, v. 96, n. 3, p. 785–793, 1 ago. 2000.

MOHAMED, H. Targeting CCR5 as a Component of an HIV-1 Therapeutic Strategy. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 816515, 20 jan. 2022.

MU, W.; CARRILLO, M. A.; KITCHEN, S. G. Engineering CAR T Cells to Target the HIV Reservoir. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 13 ago. 2020.

PAPADOULI, I. EMA Review of Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **The Oncologist**, 27 abr. 2020.

PRODEST. SESA - **O que é HIV**. Disponível em: <<https://saude.es.gov.br/o-que-e-hiv>>. Acesso em: 17 nov. 2023.

ROCK, K. L.; REITS, E.; NEEFJES, J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. **Trends in Immunology**, v. 37, n. 11, p. 724–737, nov. 2016.

SEITZ, R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). **Transfusion Medicine and Hemotherapy**, v. 43, n. 3, p. 203–222, 9 maio 2016.

SILVA, I. C. C.; FERNANDES, A. P. Terapia do receptor de antígeno quimérico de células t: funcionamento, progressos e perspectivas. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano 06, Ed. 08, Vol. 01, pp. 59-87. Julho de 2021.

SUN, Y. et al. Genome-Wide STAT3 Binding Analysis after Histone Deacetylase Inhibition Reveals Novel Target Genes in Dendritic Cells. **Journal of Innate Immunity**, v. 9, n. 2, p. 126–144, 19 nov. 2016.

TEBAS, P. 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, 6 mar. 2014.

VINAY, D. S.; KWON, B. S. 4-1BB (CD137), an inducible costimulatory receptor, as a specific target for cancer therapy. **BMB Reports**, v. 47, n. 3, p. 122–129, 31 mar. 2014.

WIK, J. A.; SKÅLHEGG, B. S. T Cell Metabolism in Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 14 mar. 2022.



YENI, P. Update on HAART in HIV. **Journal of Hepatology**. Disponível em:
<[https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(05\)00746-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(05)00746-4/fulltext)>. Acesso em:
18 de nov de 2023.

ZHEN, A. et al. HIV-specific Immunity Derived From Chimeric Antigen
Receptor-engineered Stem Cells. **Molecular Therapy**, v. 23, n. 8, p. 1358–1367, 1 ago. 2015.

