

AVALIAÇÃO DE ESTUDOS RELACIONADOS À BUSCA DA CURA DE PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

EVALUATION OF STUDIES RELATED TO THE SEARCH OF CURE OF CARRIERS OF THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

LARISSA FERNANDA MARQUEZINE¹, SARA MACENTE BONI^{2*}

1. Aluna do curso de Biomedicina da Unicesumar; 2. Professora Doutora do curso de Biomedicina da Unicesumar.

*Avenida Guedner, 1610, Maringá, Paraná, Brasil. CEP. 87050-390. saramacente@gmail.com

Recebido em 07/12/2016. Aceito para publicação em 11/01/2017

RESUMO

Desde a sua descoberta, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) tem sido exaustivamente discutido em relação a todos os seus aspectos, visto que é uma das enfermidades emergentes de maior enfoque devido à dimensão dos seus efeitos. A ausência de uma vacina profilática, o aumento no número de pessoas infectadas e as limitações da terapia antirretroviral, tornam a busca de uma cura definitiva para o HIV uma prioridade mundial de pesquisa. Desta forma, vários estudos relacionados à busca da cura do vírus foram relatados, seja eles funcional, onde haverá controle a longo prazo da infecção na ausência de terapia, ou esterilizante, na qual há eliminação total das células infectadas pelo HIV. Tais medicamentos, como inibidores da histona deacetilase, antagonistas de proteína acessória do HIV-1, inibidores do processo de desencapsulamento viral, interações de peptídeos tiois triazóis com a glicoproteína gp120 do HIV-1, inibidores da protease e transplante de células tronco, mostram resultados promissores. Pesquisas recentes vêm contribuindo para afirmar o otimismo de que a infecção pelo HIV pode ser curada, entretanto, a meta de erradicação do vírus e restituição do sistema imunológico humano ainda não foi alcançada. Neste sentido, o objetivo desta revisão foi demonstrar o potencial curativo das estratégias que visam à esterilização ou cura funcional de pacientes HIV positivos com infecção progressiva.

PALAVRAS-CHAVE: HIV, AIDS, erradicação, cura, terapia antirretroviral.

ABSTRACT

Since its discovery, the Human Immunodeficiency Virus (HIV) has been thoroughly discussed in relation to all aspects, as it is one of the emerging diseases of increased focus due to the size of their effects. The absence of a prophylactic vaccine, the increase in the number of infected people and the limitations of antiretroviral therapy, makes the search for a permanent cure for HIV a global research priority. Thus, several related to the search Virus healing studies have been reported, they will be

functional where there will be long-term control of the infection in the absence of therapy, or sterilizing, in which there is total elimination of HIV infected cells. Such drugs as histone deacetylase inhibitors, protein antagonists accessory HIV-1 inhibitors of the viral uncoating process, the interactions of peptides triazoles thiols glycoprotein gp120 of HIV-1 protease inhibitor of stem cell transplantation, showed results promising. Recent studies have contributed to affirm the optimism that HIV infection can be cured, however, the goal of eradication of the virus and restitution of the human immune system has not yet been reached. In this sense, the objective of this review was to demonstrate the healing potential of the strategies aimed at sterilizing or a functional cure of HIV positive patients with progressive infection.

KEYWORDS: HIV, AIDS, eradication, cure, antiretroviral therapy.

1. INTRODUÇÃO

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) trata-se de uma doença crônica e infecciosa causada por um retrovírus, o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Esta doença se caracteriza pela progressiva destruição do sistema imunológico humano (SOUZA, 2008). A infecção primária pelo HIV é geralmente assintomática e representa um período de alta viremia. Normalmente os primeiros sintomas surgem de duas a quatro semanas após a contaminação e podem apresentar características clínicas inespecíficas como náusea, vômito, diarreia, febre, linfadenopatia, cefaléia, mialgia, artralgia, anorexia e exantema maculopapular eritematoso. Porém o curso da fase aguda é rápido e autolimitante, cessando dentro de 30 dias. (BARTLETT & MOORE 1999).

Após a resolução do quadro de infecção primária e a soroconversão, o paciente entra no período de latência do HIV, que pode durar de vários meses a alguns anos

dependendo dos níveis de linfócitos CD4, quanto mais baixo for o índice desses, mais elevado se torna o risco do indivíduo manifestar os sinais clínicos da doença (BARTLETT & MOORE 1999, GESKUS *et al.* 2007, CANINI *et al.*, 2004).

Com o término do período de latência e o declínio constante de células T CD4⁺, a contagem absoluta destes linfócitos pode atingir níveis inferiores a 200 céls/mm³ e, então, o sistema imune começa a evidenciar a sua fragilidade frente ao HIV. É neste período que ocorre o aparecimento de algumas doenças oportunistas, caracterizando o início da infecção sintomática pelo HIV (BARTLETT & MOORE 1999).

A identificação, em 1981, da AIDS tornou-se um marco na história da humanidade, representando um fenômeno global, dinâmico e instável (BRITO *et al.*, 2001). Embora inicialmente associado somente aos homossexuais, o HIV se disseminou rapidamente entre os diversos segmentos da sociedade, atingindo crianças, mulheres e homens com prática heterossexual (SANTOS *et al.*, 2002).

Desde a sua origem, o HIV tem sido amplamente discutido em relação a todas as suas características e repercussões, tanto pela comunidade científica como pela sociedade em geral. Entre as enfermidades infecciosas emergentes, a AIDS apresenta destaque devido à dimensão dos efeitos gerados às populações e por estar presente em diferentes regiões do mundo, estando relacionada ao comportamento humano individual e coletivo (BRITO *et al.*, 2001).

Segundo a Organização Mundial de Saúde e Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o HIV/AIDS, até o final de 2012 35,3 milhões de pessoas encontravam-se infectadas pelo HIV em todo o mundo. No mesmo ano, aproximadamente 2,3 milhões de indivíduos foram infectados pelo HIV e cerca de 1,6 milhões de pessoas vieram a óbito de causas relacionadas com a AIDS (WHO, 2013). De acordo com o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, cerca de 718 mil pessoas vivem com HIV/AIDS no Brasil (BRASIL, 2013). Desde os primeiros casos de AIDS descobertos no país até o ano de 2012, o índice de mortalidade declarado foi de 265.698 óbitos classificado como causa básica “doenças pelo vírus do HIV” (BRASIL, 2013).

O HIV é classificado em dois subtipos, HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é responsável pela pandemia de AIDS, enquanto o HIV-2 é limitado a algumas regiões da África e poucos casos em outros continentes (ROBERTSON *et al.*, 2000). Como o HIV-1 é o causador da maioria dos casos da doença e está disseminado por todo o mundo, este acaba sendo o alvo da grande parte de pesquisas em relação ao vírus. (HAHN *et al.*, 2000).

O subtipo HIV-1 é constituído por um envelope de glicoproteínas em sua superfície, a gp120 e gp41, responsáveis pela entrada do vírus na célula do hospedeiro.

No interior do vírus, uma matriz proteica (p17) envolve o capsídeo viral (p24). Dentro do capsídeo se encontra o genoma viral, o qual é composto por duas fitas simples de RNA associadas às enzimas virais integrase (IN), transcriptase reversa (TR), e protease (PR) (BARRE-SINOUSI 1996).

O HIV-1 é caracterizado por alta variabilidade genética e antigênica (LOUSSERT-AJAKA *et al.*, 1995). Apresenta elevado grau de diversidade de sequência devido a diversas mutações e recombinações, tornando extremamente difícil a concepção de anticorpos neutralizantes que reconhecem a ampla gama de epítopos necessários para eficaz proteção imunitária. Além disso, o HIV destrói algumas das próprias células essenciais para gerar uma resposta imune eficiente (BERNSTEIN, 2008). Portanto, é atribuída a esta variabilidade uma das principais razões da dificuldade para o tratamento com drogas antirretrovirais e para o desenvolvimento de vacinas para esta enfermidade (RAMBAUT *et al.*, 2004).

Segundo Galvão *et al.*, (2004), não havia tratamento eficaz para os efeitos gerados pelo vírus no indivíduo até a década de 90. Desta forma os portadores do HIV vivenciavam a evolução clínica da doença e ficavam à espera da morte. A partir de 1996, foi introduzida no Brasil a terapia antirretroviral (HAART), a qual possibilitou a diminuição da mortalidade, queda na incidência de infecções oportunistas, aumento na sobrevida, assim como, na qualidade de vida dos indivíduos vivendo com HIV/AIDS (CARACIOLO & SHIMMA, 2007).

Apesar de boa parte dos indivíduos atingirem o objetivo da HAART, conseguindo manter a supressão viral, muitos não conseguem a mesma resposta. A falha virológica pode ser primária, a qual ocorre inicialmente ao tratamento, ou secundária, quando a falha ocorre após um ano de tratamento (OLIVEROS, 2009).

Visto que a AIDS é um dos mais importantes problemas de saúde pública, por sua rápida disseminação global e elevada letalidade (MENESIA *et al.*, 2001), nos últimos anos vários pesquisadores publicaram trabalhos relacionados com a cura da AIDS e sobre vacinas para a sua prevenção.

Portanto, o objetivo desta revisão foi analisar diversas estratégias que buscam a esterilização ou a cura funcional de portadores do HIV.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento da pesquisa foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos científicos, incluindo os de língua estrangeira, publicados em sites indexados como: Pubmed, Scielo e LILACS. Foram considerados os artigos publicados em língua estrangeira- utilizando palavras-chave HIV; AIDS; cura; terapia; imunodeficiência humana adquirida. Os dados posteriormente foram analisados de forma descritiva.

3. DESENVOLVIMENTO

Os dois tipos conhecidos de HIV são membros da família *Retoviridae*, subfamília *Orphoretrovirinae* e gênero *Lentivirus* (BARRE-SINOUSI, 1996). Compreendem o grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos, que precisam de uma enzima denominada transcriptase reversa, para multiplicar-se, a qual é capaz de promover a transcrição do RNA viral para uma cópia de DNA, que posteriormente será integrada ao genoma do hospedeiro (BRASIL, 2005).

Embora a origem do HIV-1 e 2 ainda não tenha sido totalmente elucidada, sabe-se que diversos retrovírus de primatas não-humanos encontrados na África apresentam grande similaridade com o HIV-1 e HIV-2, sendo suas estruturas genômicas semelhantes, com homologia em torno de 50%, e são capazes de infectar linfócitos por meio do receptor CD4. O vírus da imunodeficiência símia (SIV), responsável por infectar uma subespécie de chimpanzés africanos, é 98% similar ao HIV-1, indicando que tanto o SIV, quanto o HIV-1 evoluíram de uma origem comum. Desta forma, acredita-se que o HIV tenha origem africana (BRASIL, 2005).

Mesmo sendo geneticamente semelhantes, HIV e SIV, diferem em um aspecto fundamental, o SIV não é capaz de induzir doença em seus hospedeiros naturais, porém a transmissão entre espécies pode levar a infecções patogênicas (HIRSCH *et al.*, 1995).

Compreender a origem e evolução do vírus é essencial para determinar a patogênese da AIDS, a complexa interação entre fatores virais e hospedeiro, respostas imunes que são eficazes na infecção lentiviral, bem como, auxiliar o controle da AIDS (BARRE-SINOUSI, 1996).

A correta adesão à HAART é essencial para o sucesso terapêutico e é recomendada para que não haja seleção de cepas com mutações associadas à resistência a drogas antirretrovirais. O sucesso ou a falha na terapia é demonstrado pela ocorrência de eventos clínicos e evolução dos parâmetros laboratoriais, tais como a carga viral plasmática e contagem de células T CD4+ (ALCANTARA, 2011). A incorreta adesão à terapia está diretamente relacionada com o desenvolvimento de cepas resistentes aos antirretrovirais, assim como a alta taxa de mutação do HIV-1 (PULSINELLI & TEMIN 1991).

Genoma do HIV

A principal característica dos *Lentivirus* é determinada por sua complexa organização genética. O genoma do HIV consiste em cerca de nove mil nucleotídeos, nove genes individuais e duas longas sequências terminais repetitivas (LTR) que se localizam nas extremidades 3' e 5'. Essas terminações são responsáveis por regular a integração do DNA viral ao DNA da célula do hospedeiro, controlar a expressão de genes virais, assim como

sua replicação (MURPHY *et al.*, 2010; PENG *et al.* 1989).

Segundo Snustad & Simmons (2001) os genes virais são classificados como estruturais (env, gag e pol) e funcionais (tat, rev, nef, vif, vpr e vpu). O gene gag tem a função de codificar uma proteína de 55kDa, a qual é clivada proteoliticamente por uma protease sintetizada pelo vírus, para que então possa exercer sua função biológica. (TANURI *et al.*, 1999). A poliproteína precursora Gag sofre processamento durante, ou logo após, a montagem viral na célula hospedeira, originando proteínas virais, da matriz (p17), do capsídeo (p24) e do nucleocapsídeo (p7/p9) (FREED, 1998).

O gene pol codifica uma poliproteína de 160 kDa, que, após ser clivada, dará origem as enzimas virais transcriptase reversa (TR), protease (PR) e integrase (IN). (FREED, 1995). Enquanto o gene env codifica uma glicoproteína de, também, 160 kDa (gp 160) em duas glicoproteínas menores do envelope viral (gp120 e gp41), que interagem com os receptores celulares CD4, CCR5 e/ou CXCR4, mediando o reconhecimento e a entrada do vírus na célula alvo (HOPE & TRONO, 2000).

Os genes regulatórios tat e rev codificam proteínas fundamentais para a replicação do vírus (FRANKEL & YOUNG, 1998). O primeiro tem a função de codificar uma proteína composta por 101 aminoácidos, a qual é essencial no controle de síntese e processamento dos genes virais durante a transcrição, atuando como regulador transcricional, podendo elevar a taxa de transcrição do promotor presente nas sequências LTR do HIV-1 (LIANG & WAINBERG, 2002). O segundo promove o transporte do RNA mensageiro viral (mRNA) presente no núcleo para o citoplasma, possibilitando a tradução de novas proteínas de env, gag e pol. (BARRE-SINOUSI 1996, MILLER *et al.* 2007; GEGERFELT *et al.*, 2002).

O gene vpr é responsável por sintetizar a proteína Vpr, de 14 kDa, a qual é expressa no interior da célula infectada. Após fusão, entrada e desnudamento do vírus no citoplasma celular, o rápido transporte do material genético até o núcleo é mediado pela proteína (POON *et al.*, 1998; VODICKA *et al.*, 1998). A Vpr pode desempenhar diversas funções relacionadas à replicação do vírus, progressão do ciclo celular e regulação da apoptose. Além disso, é encontrada na partícula viral, em células e como moléculas livres presentes no soro e fluido cerebrospinal de pacientes com AIDS, o que demonstra que o gene vpr pode exercer suas funções biológicas por diferentes maneiras (ROUZIC *et al.*, 2005).

O gene acessório vpu é responsável por codificar a proteína Vpu, a qual é capaz de mediar a degradação do receptor celular CD4 no interior do retículo endoplasmático, posteriormente a geração de complexos entre os receptores CD4 e a molécula gp160. (CRISE *et al.*, 1990; JABBAR & NAYAK, 1990; BOUR *et al.*, 1995). Esse

processo permite que ocorra o transporte de gp120 e gp41 para a superfície da célula infectada. Além disso, a proteína Vpu desempenha um papel importante na liberação de vírions de células infectadas pelo brotamento das partículas virais recém-produzidas. (WILLEY *et al.*, 1992; BARRE-SINOUSI 1996, MILLER *et al.* 2007).

A proteína Nef, de 27 Kda, é codificada pelo gene nef, sendo esta responsável pela modulação da atividade celular por meio de sua influência em vias de transdução de sinal e no aumento da infectividade do vírus, deste modo é capaz de diminuir a expressão de receptores CD4 na superfície da célula, assim como de moléculas integrantes do complexo principal de histocompatibilidade de classe I (CPH-I) (GREENWAY *et al.*, 2003).

O gene vif é responsável por codificar a proteína Vif, de 23 kDa, a qual está relacionada com a produção de vírus infecciosos (ZHANG *et al.*, 2000). Sugere-se que essa proteína atua no ciclo de replicação do vírus durante a montagem, brotamento ou maturação, possibilitando o processo de transcrição reversa nas células alvo e assim, conferindo maior infectividade à progênie viral, podendo também interromper a enzima humana APOBEC (enzima citidina desaminase que muda ácidos nucleicos virais) através da degradação proteossômica, que inibe sua entrada nos virions (GADDIS *et al.*, 2003; BARRE-SINOUSI 1996; MILLER *et al.* 2007).

Foram descritas recentemente algumas variantes genômicas, tanto do HIV-1 quanto do HIV-2, em indivíduos infectados de diferentes regiões geográficas. Os isolados de HIV-1 foram classificados em dois grupos, M (major) e O (outlier), apresentando variabilidade genética de até 30%. No grupo M, existem nove subtipos, A, B, C, D, E, F, G, H e I, enquanto no grupo O existe somente um. Relacionados ao HIV-2 foram descritos cinco subtipos, A, B, C, D e E. Estudos levantam a possibilidade de variantes virais apresentarem distintos índices de transmissibilidade e/ou patogenicidade (BRASIL, 2005).

Replicação do HIV

No ciclo replicativo do HIV, para que ocorra a infecção, é necessário que haja a entrada do vírus na célula do hospedeiro, este processo acontece por eventos de ligação viral com receptores e co-receptores presentes na membrana da célula alvo, tornando possível a fusão do envelope viral com a membrana celular. O envelope do vírus é composto por três moléculas de gp41 associadas de forma não-covalente a três moléculas de gp120. A flexibilidade da gp120 permite que ocorra a mudança conformacional destas glicoproteínas e, ao mesmo tempo, mantenha contato com a gp41, garantindo a integridade do trímero após ligação com o receptor CD4 e transições da gp41 durante o processo de fusão (PANCERA *et al.*, 2010).

A entrada do vírus se inicia com a ligação da molé-

cula gp120 ao receptor CD4 presente na membrana da célula alvo, esta interação molecular resulta em uma reconfiguração na molécula gp120, a qual expõe novos sítios de ligação, que permitem a interação da gp120 com os co-receptores CCR5 e CXCR4. Tal interação leva a mudanças conformacionais na molécula gp41, a qual expõe peptídeos hidrofóbicos que se inserem na membrana da célula a ser infectada, tornando possível a fusão entre a membrana da célula e o envelope do vírus (ECKERT & KIM, 2001; FREED, 2003).

Após o reconhecimento dos receptores da célula hospedeira e do vírus ocorre a fusão vírus-célula. Neste momento, todo o material viral é liberado no citoplasma celular, e cerca de 4-6 h após a infecção, a transcriptase reversa transcreve RNA viral em DNA proviral (cDNA) no citoplasma da célula hospedeira. Devido a intensa e rápida replicação viral, pode ocorrer erros de incorporação de nucleotídeos pela transcriptase reversa durante a transcrição do RNA viral em cDNA, levando a deleções, inserções e substituições. (QUINN *et al.*, 2000; BEBENEK *et al.*, 1989).

O DNA proviral é transportado ao núcleo da célula hospedeira através de complexos de pré-integração e, a partir da ação da enzima viral IN, é inserido ao DNA da célula sendo denominado "provírus". O cDNA integrado ao genoma celular servirá de molde para a produção de RNA genômicos quando a célula infectada for ativada e iniciar a transcrição de seus próprios genes. Esta ativação pode ocorrer através de citocinas da resposta imune celular desencadeada pelo próprio processo infeccioso gerado pelo vírus (FREED, 2003). O DNA proviral também desencadeia a produção de RNA mensageiros responsáveis pela síntese de proteínas virais utilizadas para a montagem de uma nova partícula viral (QUINN *et al.*, 2000).

Pesquisas atuais de controle e de cura

Rodriguez-Garcia e colaboradores (2013) avaliaram o efeito direto do estrogênio 17- β -estradiol (E_2) e etinil estradiol (EE) em células TCD4⁺ e macrófagos, ambas geradas *in vitro* e infectadas pelo HIV. O estudo demonstrou que etinil estradiol (EE), um estrôgenio sintético utilizado em formulações de contraceptivos químicos, apresentam efeitos diferentes em células alvo do HIV dos observados com E_2 , um estrôgenio natural. Enquanto E_2 reduziu claramente a suscetibilidade das células TCD4⁺ à infecção pelo HIV quando administrado previamente ao contato com o vírus, não foi observado efeito significativo com EE na mesma concentração. Em macrófagos, apesar de EE inibir a infecção pelo vírus, o efeito foi consistentemente menos eficaz do que E_2 . Os resultados demonstram que a eficiência na redução da suscetibilidade das células alvo do HIV à infecção é menor em EE do que em E_2 .

Em outra pesquisa, Baldauf e colaboradores (2012) demonstraram que o desoxinucleósido triphosphohidrolase (SAMHD1), abundantemente expresso em células TCD4⁺ silenciadas circulantes no sangue periférico e em órgãos linfóides, é capaz de impedir a transcrição reversa do HIV-1 em células TCD4⁺ em repouso que, diferente das células TCD4⁺ ativadas, são altamente resistentes à infecção pelo HIV-1 (DOITSH *et al.*, 2010; PLESA *et al.*, 2007). A restrição inicial da infecção em células TCD4⁺ não estimuladas é superada pelo HIV-1 e HIV-2 em que Vpx viral, uma proteína acessória, esta presente. Recentemente, foi relatado que o Vpx permite a infecção destas células através da neutralização do fator de restrição SAMHD1 (BERGER *et al.*, 2011; BALDAUF *et al.*, 2012). Esta pesquisa sugere a inibição da transcrição reversa viral em células TCD4⁺ em repouso, e SAMHD1 como um fator celular responsável por esta restrição. Novos estudos e mais conhecimentos sobre a restrição imposta por SAMHD1 ajudará a identificar novos caminhos para interferir na imunodeficiência de indivíduos portadores de HIV-1 (BALDAUF *et al.*, 2012).

Com o mesmo propósito, de auxiliar na imunodeficiência de pacientes HIV positivo, Fricke e colaboradores (2014) relataram que o fator de restrição IFN- α induz Myxovirus Resistência B (MxB), que bloqueia a infecção por HIV-1 após a transcrição reversa. O interferon exerce sua ação protegendo as células contra a infecção viral, por meio da indução da expressão de genes com atividades antivirais. O gene antiviral Mx (myxovirus resistência) está presente nos seres humanos em duas formas, MxA e MxB. Enquanto MxA foi descrito por inibir diversos vírus RNA e DNA, só recentemente a função antiviral de MxB foi relatada (LIU *et al.*, 2013). MxB se liga ao HIV-1 através de interações com os complexos do nucleocapsídeo e inibe o processo de desencapsulamento viral. Estudos de mapeamento do domínio da proteína mostraram que os 20 aminoácidos N-terminal de MxB são essenciais para a capacidade de ligação ao capsídeo do HIV-1 e para restringir a infecção (FRICKE *et al.*, 2014).

Outra hipótese para inibir a infecção viral pode ocorrer através dos inibidores da protease (IPs), que são capazes de bloquear efetivamente a propagação célula-a-célula do HIV-1 entre células T. IPs atuam prevenindo a clivagem de poliproteínas virais em subunidades funcionais que conduzem a formação de partículas virais imaturas não infecciosas, e desta forma bloqueiam a maturação viral. Células infectadas com HIV-1 expostas a IPs tornam-se incapazes de resultar na transferência viral através das sinapses virológicas. Desta forma, os resultados indicaram, pela primeira vez, a capacidade desta classe de drogas antirretrovirais em inibir a disseminação do vírus entre células T (TITANJI *et al.*, 2013).

Em outro estudo, Tribble e colaboradores (2013) des-

creveram a descoberta de um antagonista original da proteína acessória Nef do HIV-1, por meio de um ensaio de rastreamento baseado em levedura. A proteína é de grande importância para a progressão da AIDS. Nef liga-se a várias proteínas de sinalização da célula hospedeira e essa interação induz a infectividade viral, replicação e regulação negativa de moléculas da superfície celular MHC-1. Através do desenvolvimento de uma tela a base de levedura foi identificado um diaminoquinoxaline benzenossulfonamida que atua não só bloqueando a replicação viral de forma potente a Nef-dependente, mas também a regulação negativa do MHC-I, sendo este um fator importante pois acredita-se que esta regulação atua permitindo que células infectadas pelo HIV escapem da vigilância imunitária. Desta forma, os dados representam uma alternativa para a ação das drogas antirretrovirais e uma nova via para a terapia anti-HIV.

Além do mais, a administração de Inibidores da histona deacetilase (HDAC) tais como, suberoilânida do ácido hidroxâmico (SAHA ou vorinostat, VOR) podem interromper a latência do HIV-1 *in vitro* (ARCHIN *et al.*, 2009; CONTRERAS *et al.*, 2009). Induzir a expressão de genomas latentes dentro de células T CD4⁺ em repouso tem sido a principal estratégia para limpar esse reservatório (MARGOLIS *et al.*, 2011). HDAC são recrutados para a repetição terminal longa (LTR) do vírus, onde podem limitar a expressão de LTR e manter a latência viral (MARGOLIS *et al.*, 2011). Os resultados obtidos conceituam os inibidores de HDAC como uma nova classe terapêutica que podem levar à erradicação da infecção pelo HIV e desta forma abrir o caminho para o desenvolvimento de drogas com maior especificidade, potência, e segurança para o direcionamento seletivo de genomas provirais latentes (ARCHIN *et al.*, 2013)

Uma possível forma de induzir colapso irreversível e inativação viral foi descrita por Bastian e colaboradores (2013) por meio de interações de peptídeos triazolís com a glicoproteína gp120 do HIV-1. A entrada do HIV-1 na célula do hospedeiro é mediada pelas glicoproteínas gp120 e gp41, sendo este um alvo para a prevenção da infecção. Os estudos demonstraram que KR13, um peptídeo triazol contendo um grupo sulfidril livre, provoca alterações estruturais no HIV-1 associadas com a entrada viral e fusão de membrana, e estas alterações resultam em inativação viral irreversível e lise. A potente e específica atividade deste novo composto sugerem que KR13 pode ser eficaz como um microbicida para prevenir a transmissão do vírus por meio das barreiras das mucosas.

Além de prevenir a transmissão viral, outros estudos avaliaram o controle a longo prazo do HIV por CCR5 Delta32 / Delta32 no transplante de células-tronco. A infecção pelo HIV-1 necessita do receptor CD4 e de receptores de quimiocinas, principalmente o CCR5. Homozigose para a deleção de 32 bp (delta32 / delta32) no

receptor CCR5 confere alta resistência para a aquisição do HIV-1. No transplante de células-tronco de um doador homocigoto para a deleção no CCR5 em um paciente soropositivo com leucemia mielóide aguda, pode-se observar que o paciente com descontinuação da terapia antirretroviral não apresentou rebote viral 20 meses após o transplante. Evidenciando assim a importância do CCR5 na manutenção da infecção pelo HIV-1 (HÜTTER *et al.*, 2009).

Por sua vez, Fidler e colaboradores (2013) verificaram a curta duração da terapia antirretroviral na infecção primária do HIV. Observou-se que um período de 48 semanas de tratamento durante a infecção primária do vírus atrasou o declínio na contagem de células T CD4⁺ e o início da terapia a longo prazo. O tratamento alterou o curso de dois marcadores da progressão da doença, a contagem de CD4⁺ e o nível de RNA viral, porém o atraso não foi significativamente maior que 48 semanas. (FIDLER *et al.*, 2013).

4. CONCLUSÃO

A finalidade da pesquisa para cura é a erradicação total do HIV do organismo humano, no entanto, as melhores estratégias para atuar na latência viral, aumentar a resposta imunológica do hospedeiro e assim limitar as respostas inflamatórias continuarão a ser determinadas durante os próximos anos.

É provável que haja um progresso constante nas pesquisas, entretanto, é necessária uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios destas abordagens e um maior envolvimento da comunidade infectada, para então alcançar o objetivo final.

REFERÊNCIAS

- [01] CHAVES, ALCÂNTARA, K.C. Epidemiologia molecular do HIV-1, resistência aos antirretrovirais em gestantes e transmissão vertical no estado de Goiás. 239 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.
- [02] ARCHIN, N.M; KEEDY, K.S; ESPESETH, A. *et al.*, Expression of latent human immunodeficiency type 1 is induced by novel and selective histone deacetylase inhibitors. *AIDS*, v. 23, n.14, p.1-12, set. 2009.
- [03] ARCHIN, N.M; LIBERTY, A.L; KASHUBA, A.D. *et al.*, Administration of vortioxetine disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. *Nature*, Chapel Hill, v 187, n. 7408, p.482-485, jul. 2013.
- [04] BARRÉ-SINOSSI F. HIV as the cause of AIDS. *The Lancet*, v. 348, p. 31-35, jul. 1996.
- [05] BARTLETT, J.G; MOORE, R.A. Comprehensive Plan for Managed Care of Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Oxford Journals*, Baltimore, v. 29, p. 50-55. jul. 1999.
- [06] BALDAUF, H.M; PAN, X. ERIKSON, E. *et al.*, SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4⁺ T cells. *Nature Medicine*. V. 18, n. 11, p. 1682-1689, 2012.
- [07] BASTIAN, A.R; CONTARINO, M.; BAILEY, L.D. *et al.*, Interactions of peptide triazole thiols with Env gp120 induce irreversible breakdown and inactivation of HIV-1 virions. *Retrovirology*, Philadelphia, v. 10, n. 153. p.1-13, 2013.
- [08] BEBENEK, K.; ABBOTTS, J.; ROBERTS, J.D. *et al.*, Specificity and Mechanism of Error-prone Replication by Human Immunodeficiency Virus-1 Reverse Transcriptase. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 264, n. 28, p.16948-16956. Nov. 1989.
- [09] BERGER, A.; SOMMER, A.F.R.; ZWARG, J. *et al.*, SAMHD-1 Deficient CD14⁺ Cells from Individuals with Aicardi-Goutières Syndrome Are Highly Susceptible to HIV-1 Infection. *Plos Pathogens*, London, v. 7, n. 12, p.1-12, dez. 2011.
- [10] BERNSTEIN, A. AIDS and the next 25 years. *Science*, New York, v. 320, p.717-717, maio. 2008.
- [11] BOUR, S.; GELEZIUNAS, R.; WAINBERG, M.A. The Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) CD4 Receptor and Its Central Role in Promotion of HIV-1 Infection. *Microbiological Reviews*, Montreal, v. 59, n. 1, p.63-93, mar. 1995.
- [12] BRASIL, Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Boletim Epidemiológico Ano II - nº 1 - até semana epidemiológica 26ª - dezembro de 2013. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/p_boletim_2013_internet_pdf_p_51315.pdf>. Acesso em: 25 Mar. 2014.
- [13] BRASIL. BIBLIOTECA VIRTUAL DO MINISTÉRIO DA SAÚDE. . Aids: Etiologia, Clínica, Diagnóstico e Tratamento. 2005. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvsm/publicacoes/Aids_etiologia_clinica_diagnostico_tratamento.pdf>. Acesso em: 30 julho 2014.
- [14] BRITO, A.M. de; CASTILHO, E. A. de; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Pernambuco, v. 34, n. 2, p. 207-17, mar./abr. 2001.
- [15] CANINI, S.R.M.S; REIS, R.B.; PEREIRA, L.A. *et al.*, Qualidade de vida de indivíduos com HIV/aids: uma revisão de literatura. *Revista Latino-americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 12, n. 6, p.940-945, nov-dez. 2004
- [16] CARACIOLO, J.M.M.; SHIMMA, E. Adesão da teoria a prática: experiências bem sucedidas no estado de São Paulo. Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS, São Paulo, 2007.
- [17] CONTRERAS, X. SCHWENEKER, M. CHEN, C.S. *et al.*, Suberoylanilide Hydroxamic Acid Reactivates HIV from Latently Infected Cells. *Journal of Biological Chemistry*, San Fransisco, v. 284, n. 11, p.6782-6789, mar. 2009.
- [18] CRISE, B.; BUONOCORE, L.; ROSE, J.K. CD4 Is Retained in the Endoplasmic Reticulum by the Human Immunodeficiency Virus Type 1 Glycoprotein Precursor. *Journal of Virology*, New Haven, v. 64, n. 11, p.5585-5593, nov. 1990.

- [19] DOITSH, G.; CAVROIS, M.; LASSEN, K.G. *et al.*, Abortive HIV Infection Mediates CD4 T-Cell Depletion and Inflammation in Human Lymphoid Tissue. Cell. Author Manuscript; Available In Pmc, San Francisco, v. 143, n. 5, p.789-801, nov. 2010.
- [20] ECKERT, D.M.; KIM, P.S. Design of Potent Inhibitors of HIV Entry Form gp41 N-peptide. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Massachusetts, v. 98, n. 20, p.11187-11192, set. 2001.
- [21] FIDLER, S.; PORRER, K.; EWINGS, F. *et al.*, Short-Course Antiretroviral Therapy in Primary HIV Infection.
- [22] The New England Journal of Medicine, Londres, v. 368, n. 3, p.207-217, jan. 2013.
- [23] FRANKEL, A.D.; YOUNG, J.A.T. HIV-1: Fifteen Proteins and an RNA. Annual Review Biochemistry, San Francisco, v. 67, p.1-25, 1998.
- [24] FREED, E.O.; MARTIN, M.A. The Role of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Envelope Glycoproteins in Virus Infection, The Journal of Biological Chemistry, Bethesda, v. 270, n. 41, p.23883 – 23886, out. 1995.
- [25] FREED, E.O. HIV-1 Gag Proteins: Diverse Functions in the Virus Life Cycle. Virology, Bethesda, v. 1, n. 15, p.1-15, ago. 1998.
- [26] FREED, E.O. HIV-1 Replication. Landes Bioscience, v. 2, p.1-21, 2003.
- [27] FRICKE, T.; WHITE, T.E.; SCHULTE, B. *et al.*, MxB Binds to the HIV-1 Core and Prevents the Uncoating Process of HIV-1. Retrovirology, v. 68, n. 11, p.1-14, 2014.
- [28] GADDIS, N.C.; CHERTOVA, E.; SHEEHY, A.M. *et al.*, Comprehensive Investigation of the Molecular Defect in vif-Deficient Human Immunodeficiency Virus Type 1 Virions. Journal Of Virology, Philadelphia, v. 77, n. 10, p.5810-5820, maio 2003.
- [29] GALVÃO, M.T.G.; CERQUEIRA, A.T.A.R.; MARCONDES-MACHADO, J. Avaliação da qualidade de vida de mulheres com HIV/AIDS através do HAT-QoL. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 20, n. 2, p.430-437, mar-abr. 2004.
- [30] GEGERFELT, A.S.V.; LISKA, V.; LI, P.L. *et al.*, Rev-Independent Simian Immunodeficiency Virus Strains Are Nonpathogenic in Neonatal Macaques. Journal of Virology, Frederick, v. 76, n. 1, p.96-104, jan. 2002.
- [31] GESKUS, R.B.; PRINS, M.; HUBERT, J.B. *et al.*, The HIV RNA setpoint theory revisited. Retrovirology, Amsterdam, v. 4, n. 65, p.1-9, set. 2007.
- [32] GREENWAY, A.L.; HOLLOWAY, G.; MCPHEE, D.A. *et al.*, HIV-1 Nef control of cell signalling molecules: multiple strategies to promote virus replication. Journal of Biosciences, Australia, v. 28, n. 3, p.323-335, abr. 2003.
- [33] HAHN, B.H.; SHAW, G.M.; COCK, K.M. *et al.*, AIDS as a Zoonosis: Scientific and Public Health Implications, Science, v. 287, p. 607-614, jan. 2000.
- [34] HIRSCH, V.M.; DAPOLITO, G.; JOHNSON, P.R. *et al.*, Induction of AIDS by Simia Immunodeficiency Virus from an African Green Monkey: Species-Specific Variation in Pathogenicity Correlates with the Extent of in Vivo Replication. Journal of Virology, Rockville, v. 69, n. 2, p.955-967, fev. 1995.
- [35] HOPE, T.J.; TRONO, D. Structure, Expression and Regulation of the HIV Genome. 2000. Disponível em: <<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-00&doc=kb-02-01-02>>. Acesso em: 30 julho 2014.
- [36] HÜTTER, G.; NOWAK, D.; MOSSNER, M. *et al.*, Controle a longo prazo do HIV por CCR5 Delta32 / Delta32 O transplante de células-tronco. The New England Journal of Medicine, Berlim, v. 360, n. 7, p.692-698, fev. 2009.
- [37] JABBAR, M.A.; NAYAK, D.P. Intracellular Interaction of Human Immunodeficiency Virus Type 1 (ARV-2) Envelope Glycoprotein gp160 With CD4 Blocks the Movement and Maturation of CD4 to the Plasma Membrane. Journal of Virology, Los Angeles, v. 64, n. 12, p.6297-6304, dez. 1990.
- [38] LIANG, C.; WAINBERG, M.A. The Role of Tat in HIV-1 Replication: an Activator and/or a Suppressor? Aids Reviews, Montreal, v. 4, n. 41, p.41-49, 2002.
- [39] LIU, Z.; PAN, Q.; DING, S.; *et al.*, The interferon-induced MxB protein inhibits an early step of HIV-1 infection. Retrovirology, Cambridge, v. 48, n. 10, suplemento, p.1-1, set. 2013.
- [40] LOUSSERT-AJAKA I.; CHAIX, M.L.; KORBER, B.; *et al.*, Variability of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Group O Strains Isolated From Cameroonian Patients Living in France. Journal of Virology, Paris, v. 69, n. 9, p.5640-5649, set. 1995.
- [41] MARGOLIS, D.M. Histone deacetylase inhibitors and HIV-1 latency. Curr Opin HIV AIDS, Chapell Hill, v. 6, n.1, p.25-29, jan. 2011.
- [42] MENESIA, E.O.; PASSOS, A.D.C.; MONTEIRO, M.E.; *et al.*, Sobrevivência de pacientes com aids em uma cidade do sudeste brasileiro. Revista Panamericana de Salud Pública, Ribeirão Preto, v. 10, n. 1, p.29-36, 2001.
- [43] MILLER, J.H.; PRESNYAK, V.; SMITH, H.C. The dimerization domain of HIV-1 viral infectivity factor Vif is required to block APOBEC3G incorporation with virions. Retrovirology, U.S.A., v. 4, n. 1, p.81, nov. 2007.
- [44] MURPHY, K.; TRAVERS, P.; WALPORT, M. Immunobiologia: de Janeway. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 899 p. Tradução de: Ana Paula Franco Lambert et al.
- [45] OLIVEROS, M.P.R. Evolução das mutações de resistência aos inibidores de protease em pacientes infectados pelo HIV-1 subtipo F. 129 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de São Paulo, 2009.
- [46] PANCERA, M.; MAJEED, S.; BAN, Y.E.A.; *et al.*, Structure of HIV-1 gp120 with gp41-interactive region reveals layered envelope architecture and basis of conformational mobility. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, New York, v. 107, n. 3, p.1166-1171, jan. 2010.
- [47] PENG, C.; HO, B.K.; CHANG, T.W.; *et al.*, Role of Human Immunodeficiency Virus Type 1-specific Protease in Core Protein Maturation and Viral Infectivity. Journal of Virology, Texas, v. 63 n. 6, p.2550-2556, jun. 1989.
- [48] PLESA, G.; DAI, J.; BAYTOP, C.; *et al.*, Addition of Deoxynucleosides Enhances Human Immunodeficiency Virus Type 1 Integration and 2LTR Formation in Resting CD4+ T Cells. Journal of Virology, Philadelphia, v. 81, n. 24, p.13938-13942, dez. 2007.

- [49] POON, B.; FERBAS-GROVIT, K.; STEWART, S.A.; *et al.*, Cell Cycle Arrest by Vpr in HIV-1 Virions and Insensitivity to Antiretroviral Agents. *Science*, Los Angeles, v. 281, n. 5374, p.266-269, jul. 1998.
- [50] PULSINELLI, G.A.; TEMIN, H.M. Characterization of Large Deletions Occurring During a Single Round of Retrovirus Vector Replication: Novel Deletion Mechanism Involving Errors in Strand Transfer. *Journal of Virology*, Madison, v. 65, n. 9, p.4786-4797, set. 1991.
- [51] QUINN, T.C.; WAWER, M.J.; SEWANKAMBO, N. *et al.*, Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 342, n. 13, p.921-929, mar. 2000.
- [52] RAMBAUT, A.; POSADA, D.; CRANDALL, K. A. *et al.*, The Causes and Consequences of HIV Evolution. *Nature Reviews Genetic*, Oxford, v. 5, p.52-61, jan. 2004.
- [53] ROBERTSON, D.L.; ANDERSON, J.P.; BRADAC, J.A. *et al.* HIV-1 nomenclature proposal. *Science*. v. 288, n. 5463, p.492-505, abril. 2000.
- [54] RODRIGUEZ-GARCIA, M.; BISWAS, N.; PATEL, M.V. *et al.*, Estradiol Reduces Susceptibility of CD4+T Cells and Macrophages to HIV-Infection. *PLoS ONE*, Austrália, v. 8, n. 4, p.1-11, abril. 2013.
- [55] ROUZIC, E.L.; BENICHOUS, S. The Vpr protein from HIV-1: distinct roles along the viral life cycle. *Retrovirology*, Paris, v. 11, n. 2, p.1-14, fev. 2005.
- [56] SANTOS, N.J.S; TAYRA, A.; SILVA, S.R. *et al.*, A aids no Estado de São Paulo: as mudanças no perfil da epidemia e perspectivas da vigilância epidemiológica. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo, v.5, n.3, p.286-310, 2002.
- [57] SNUSTAD, D.P.; SIMMONS M.J. *Fundamentos de genética* 2ª edição. Editora Guanabara, 756 p. 2001.
- [58] SOUZA, T.R.C. de. *Impacto Psicossocial da Aids: Enfrentando perdas... Ressignificando a vida*. Centro de Referência e Treinamento DST/Aids, São Paulo, p.1-90, 2008.
- [59] TANURI, A.; VICENTE, A.C.P; OTSUKI, K. *et al.*, Genetic Variation and Susceptibilities to Protease Inhibitors among Subtype B and Isolates in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Rio de Janeiro, v. 43, n. 2. P.253-258, fev. 1999.
- [60] TITANJI, B.K; CHAPMAN-AASA, M.; PILLAY, D. *et al.*, Protease inhibitors effectively block cell-to-cell spread of HIV-1 between T cells. *Retrovirology*, London, v. 10, n. 161, p.1-11, 2013.
- [61] TRIBLE, R.P; NARUTE, P.; EMERT-SEDLAK, L.A. *et al.*, Discovery of a diaminoquinoxaline benzenesulfonamide antagonist of HIV-1 Nef function using a yeast-based phenotypic screen. *Retrovirology*, v. 10, n. 135, p.1-17, 2013.
- [62] VODICKA, M.A; KOEPP, D.M; SILVER, P.A. *et al.*, HIV-1 Vpr Interacts with the Nuclear Transport Pathway to Promote Macrophage Infection. *Genes & Development*, Seattle, v. 12, p.175-185, nov. 1998.
- [63] WHO – World Health Organization. HIV/AIDS, 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/features/qa/71/en/>>. Acessado em: 25 Mar. 2014.
- [64] WILLEY, R.L; MALDARELLI, F.; MARTIN, M.A. *et al.*, Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vpu Protein Regulates the Formation of Intracellular gp160-CD4 Complexes. *Journal of Virology*, Bethesda, v. 66, n. 1, p.226-234, jan. 1992.
- [65] ZHANG, H.; POMERANTZ, R.J; DORNADULA, G. *et al.*, Human Immunodeficiency Virus Type 1 Vif Protein Is an Integral Component of an mRNP Complex of Viral RNA and Could Be Involved in the Viral RNA Folding and Packaging Process. *Journal of Virology*, Philadelphia, v. 74, n. 18, p.8252-8261, set. 2000.