

TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMETOPOIÉTICAS EM PACIENTES INFECTADOS COM HIV-1

Felipe Boczkoski Mazur¹, Juliana Schauben²

Resumo

O HIV-1 (tipo 1) infecta células com receptor CD4 e com os co-receptores *CCR5* e/ou *CXCR4* em sua superfície, como os linfócitos T (auxiliar), macrófagos e células dendríticas. Predominantemente, no início da infecção, o HIV-1 utiliza o receptor CD4 e o co-receptor *CCR5*. Porém existem indivíduos que apresentam uma mutação na qual há uma deleção em homozigose de 32 pares de base (*CCR5* Δ 32/ Δ 32), fazendo com que o co-receptor *CCR5* não seja expresso na superfície celular do hospedeiro, impedindo assim que o HIV-1 utilize o co-receptor para entrada viral e a consequente entrada na célula do hospedeiro. A Terapia Antirretroviral (TARV) não é capaz de erradicar o vírus que reside em reservatórios, sendo capaz de emergir assim que a TARV é descontinuada. Apesar de todo o avanço na TARV, ela sozinha, não é capaz de restaurar a saúde e a qualidade de vida dos pacientes de maneira satisfatória, além de aumentar potencialmente o risco de doenças neurológicas, hepáticas, cardiovasculares e renais. Esta é uma revisão bibliográfica sobre a cura do HIV-1 através de TCTH com homozigosidade para a deleção de 32 pares de base, (*CCR5* Δ 32/ Δ 32). Onde são revisados cinco casos de Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) em pacientes infectados com HIV-1 e com neoplasias do sistema linfático e/ou hematopoiético. Diferentes técnicas de quimioterapia, irradiação de corpo inteiro, HLA idênticos, compatíveis, aparentados e não aparentados, foram utilizadas antes do TCTH. Dois pacientes receberam TCTH *CCR5* selvagem (*CCR5* wt/wt) e três *CCR5* Δ 32/ Δ 32. Nos pacientes que receberam o TCTH *CCR5* wt/wt, após descontinuação da TARV, apresentaram replicação viral, e retomaram o uso da TARV. Dos três pacientes que receberam TCTH *CCR5* Δ 32/ Δ 32, um apresentou tropismo viral R4 trópico, entrando posteriormente em óbito e dois pacientes obtiveram a cura do HIV-1 e da referida neoplasia.

Palavras-chave: HIV. HIV-1. AIDS. *CCR5*. Transplante.

Abstract

HIV-1 (type 1) infects CD4 receptor cells and *CCR5* and / or *CXCR4* co-receptors on their surface, such as T (helper) lymphocytes, macrophages, and dendritic cells. Predominantly, at the onset of infection, HIV-1 utilizes the CD4 receptor and the *CCR5* co-receptor. However, there are individuals who have a mutation in which there is a 32 base pair homozygous deletion (*CCR5* Δ 32 / Δ 32), causing the *CCR5* co-receptor not to be expressed on the host cell surface, thus preventing HIV-1. Use the co-receptor for viral entry and consequent entry into the host cell. Antiretroviral Therapy (ART) is not able to eradicate reservoir-dwelling viruses and is able to emerge as soon as ART is discontinued. Despite all the advancement in ART, it alone cannot restore patients' health and quality of life satisfactorily and potentially increase the risk of neurological, liver, cardiovascular and renal disease. This is a literature review on the cure of HIV-1 through HSCT with homozygosity for the 32 base pair deletion (*CCR5* Δ 32 / Δ 32). In which five cases of Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) are reviewed in patients infected with HIV-1 and with lymphatic and / or hematopoietic system neoplasms. Different techniques of chemotherapy, whole body irradiation, identical, compatible, related and unrelated HLA were used before HSCT. Two patients received wild *CCR5* HSCT (*CCR5* wt / wt) and three *CCR5* Δ 32 / Δ 32. In patients who received HSCT *CCR5* wt / wt, after ART discontinuation, they presented viral replication and resumed the use of ART. Of the three patients who received HSCT *CCR5* Δ 32 / Δ 32, one had tropic R4 viral tropism, and later died, and two patients had a cure for HIV-1 and this neoplasm.

Keywords: HIV. HIV-1. AIDS. *CCR5*. Transplant.

1 Acadêmico de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. felipe.boczkoski.3183@gmail.com

2 Biomédica, professora Doutora, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. juliana.schauben@utp.br

1. Introdução

O vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), HIV 1 e HIV 2, são retrovírus da família lentivírus, que infectam células com receptores CD4 na sua superfície, como os linfócitos T (auxiliar), macrófagos e células dendríticas (BARMANIA, F; PEPPER, M.S., 2013). A entrada do vírus na célula ocorre através das glicoproteínas presentes no vírus, e de receptores presentes na célula do hospedeiro. No envelope do vírus há a glicoproteína gp 120 que é responsável pela ligação do vírus no receptor CD4 da célula do hospedeiro. Há então, uma mudança estrutural no vírus, a qual expõe a proteína de superfície gp 41 que liga-se ao co-receptor *CCR5* ou *CXCR4*, colocando o vírus próximo a membrana da célula hospedeira, facilitando a fusão e a entrada do vírus (BARMANIA, F; PEPPER, M.S., 2013).

Observa-se que no início da infecção o vírus HIV-1 utiliza predominantemente, além do receptor CD4, o co-receptor, ou receptor de quimiocina *CCR5* (R5 trópicos), enquanto o co-receptor *CXCR4* (R4 trópicos) é utilizado na infecção tardia do HIV, quando o paciente esta progredindo para AIDS. Existem indivíduos que apresentam uma mutação, na qual há uma deleção de 32 pares de base entre os nucleotídeos 794 a 825, *CCR5*-delta32 (*CCR5* Δ 32/ Δ 32), fazendo com que a proteína *CCR5* não seja expressa na superfície celular impedindo que o HIV utilize o receptor para entrada viral e a consequente fusão do envelope do vírus. Indivíduos heterozigotos *CCR5* desenvolvem a doença mais lentamente. Porquanto indivíduos homozigotos para a variante do gene *CCR5* delta 32 (*CCR5* Δ 32/ Δ 32), são naturalmente resistente à infecção por cepas de HIV-1 com tropismo para o *CCR5* (ALLERS *et al.*, 2011; BARMANIA, F; PEPPER, M.S., 2013; BURKE *et al.*, 2013).

A Terapia Antirretroviral (TARV) consiste em uma combinação de medicamentos capazes de conter a replicação viral, os quais inicialmente causavam muitos efeitos colaterais. Com o passar dos anos a TARV foi aperfeiçoada causando menos efeitos colaterais e oferecendo melhores condições de sobrevivência aos pacientes infectados. Porém apesar da TARV utilizar várias drogas capazes de inibir diferentes etapas da replicação viral, ela isoladamente não é capaz de erradicar o vírus que reside em reservatórios, sendo capaz de emergir assim que a TARV é descontinuada. Apesar de todo o avanço na TARV, ela não é capaz de restaurar a saúde e a qualidade de vida dos pacientes de maneira satisfatória, além de aumentar potencialmente o risco de doenças neurológicas, hepáticas, cardiovasculares e renais, pois a disfunção imune que persiste no paciente HIV aumenta o risco de morbidade e mortalidade relacionadas ou não à AIDS (PASSAES; SÁEZ-CIRIÓN, 2014). Entretanto, nos últimos tempos alguns casos de sucesso com Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) em pacientes HIV-1 obtiveram sucesso, sendo esta uma alternativa para o tratamento, visando à melhor qualidade de vida.

Assim, a TCTH em pacientes HIV-1 é uma potencial alternativa de tratamento, visando à melhor qualidade de vida.

O presente trabalho tem como objetivo revisar o papel do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) de doadores homozigotos para a deleção de *CCR5*-delta32 (*CCR5* Δ 32/ Δ 32) para a terapia contra o HIV-1 em pacientes com neoplasias em células dos tecidos hematopoiético e linfóide, visando eliminação total de células infectadas inclusive de seus reservatórios mesmo na ausência da TARV.

2. Metodologia

O presente artigo é uma revisão bibliográfica sobre transplantes de células tronco de doador homocigoto para *CCR5* delta 32 em pacientes com câncer e infecção por HIV-1. Para o seu desenvolvimento foram feitos levantamentos bibliográficos de artigos científicos de língua inglesa e portuguesa, onde as bases de dados consultadas foram: *NCBI*, *PubMed*, *SciELO*, utilizando palavras chave: HIV, HIV-1, AIDS, *CCR5*, Transplante. O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre dezembro de 2018 a setembro de 2019.

3. Discussão

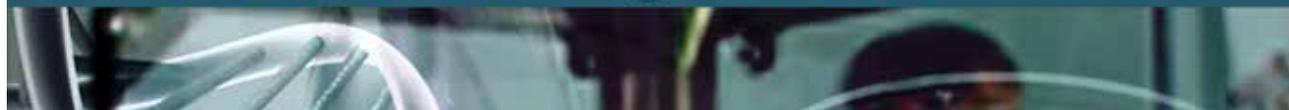
3.1 Transplantes de células-tronco hematopoiéticas em pacientes HIV-1

O primeiro TCTH *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ em paciente HIV-1, foi realizado em 2007 no paciente conhecido como “Paciente de Berlim”, desde então vários TCTH surgiram, aplicando diferentes técnicas de quimioterapia, irradiação de corpo inteiro, HLA idênticos, compatíveis, aparentados e não aparentados, seguidas de TCTH com *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ e *CCR5* selvagem (*CCR5* wt/wt), (Quadro 1). A deleção de 32 pares de base (*CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$) confere resistência à entrada do vírus que utiliza o co-receptor *CCR5* na célula, mas não ao vírus que utiliza o co-receptor *CXCR4* que, assim como o co-receptor *CCR5* selvagem (*CCR5* wt/wt), não oferece resistência alguma ao HIV-1, uma vez que o *CCR5* wt/wt apresenta o co-receptor *CCR5* na superfície da célula hospedeira.

Quadro 1: Histórico de transplantes de células-tronco hematopoiéticas em pacientes HIV-1

Local do Transplante	Idade do Paciente	Tipo de câncer	Tipo de enxerto	Resultado pós-transplante
Berlim HÜTTER <i>et al.</i> , (2009)	40	Leucemia mieloide aguda.	HLA idêntico não aparentado <i>CCR5</i> $\Delta 32/\Delta 32$, em 2007.	Vivo após 12 anos, sem rebote viral, sem TARV.
Boston – A HENRICH <i>et al.</i> , (2014)	Não relatado.	Linfoma de Hodgkin.	HLA-C incompatível (correspondente 7/8) não aparentado <i>CCR5</i> wt/wt em 2007.	Detectada viremia no plasma do paciente, 84 dias após interrupção da TARV.
Boston – B HENRICH <i>et al.</i> , (2014)	Não relatado.	Linfoma de Hodgkin.	TCTH autólogo em 2007, seguido de TCTH alogênico compatível aparentado em 2010, <i>CCR5</i> wt/wt.	Detectado nível plasmático de RNA do HIV-1 225 dias após a interrupção da TARV.
Essen KORDELAS <i>et al.</i> , (2014)	27	Linfoma não-Hodgkin de células T (Linfoma Anaplásico de Grandes Células).	HLA idêntico não aparentado <i>CCR5</i> $\Delta 32/\Delta 32$, em 2012.	Rebote do HIV-1, R4 trópico. Paciente morreu por recaída do linfoma não-Hodgkin após 12 meses.
Londres GUPTA <i>et al.</i> , (2019)	Não relatado.	Linfoma de Hodgkin.	HLA idêntico 9/10 não aparentado <i>CCR5</i> $\Delta 32/\Delta 32$ com incompatibilidade alélica no HLA-B.	Vivo após 18 meses, da descontinuação da TARV, sem rebote viral.

Fonte: o autor.



3.1.1 O paciente de Berlim

A primeira cura por esterilização tem sido citada e conhecida como “O paciente de Berlim”, um paciente americano, residente em Berlim, do sexo masculino, branco de 40 anos de idade, diagnosticado com infecção pelo HIV-1 em 1995, e com Leucemia mielóide aguda (LMA) (subtipo FAB M4, com características citogenéticas normais), em 2006 (HÜTTER *et al.*, 2009).

Timothy Brown, “O paciente de Berlim”, quando diagnosticado com LMA, estava em uso de TARV (600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina e 300 mg de tenovir por dia) nos últimos 4 anos, nos quais nenhuma doença associada a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram observados. No momento da identificação da LMA, o paciente estava sem carga viral detectável (estágio CDC A2) (HÜTTER *et al.*, 2009; SOUSA; FERNANDES; MEDINA-ACOSTA, 2012).

Para o tratamento da LMA, ainda no mesmo ano, o paciente foi submetido a dois ciclos de quimioterapia de indução e a um ciclo de quimioterapia de consolidação. Efeitos tóxicos hepáticos graves acompanhados de insuficiência renal, durante o primeiro ciclo de indução ocorreram, logo, a TARV foi descontinuada levando um rebote viral de $6,9 \times 10^6$ cópias de RNA de HIV por milímetro. Imediatamente a TARV foi retomada, antes que um estado estável viral fosse alcançado, e 3 meses depois, o RNA do HIV-1 era indetectável (HÜTTER *et al.*, 2009).

Sete meses após houve recidiva da LMA, e foi indicado transplante alogênico de células tronco. A análise sequencial das variantes virais do paciente revelaram o uso do co-receptor *CCR5* pela cepa viral do HIV-1, responsáveis pela infecção do paciente. Na análise do sequenciamento Ultradeep, 2,9% das cepas virais, exibiram tropismo para *CXCR4* ou para ambos (*CCR5/CXCR4*). Dentre 80 potenciais doadores de células tronco HLA idênticos em 5 loci, 62 foram selecionados para sequenciamento de DNA genômico na região *CCR5*, dentre os quais apenas 1 doador era homocigoto para a deleção *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$. Células portadoras do marcador CD34+ foram, então, selecionadas e retiradas deste doador. A profilaxia da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) começou três dias antes do transplante. A TARV foi administrada até o dia anterior ao procedimento, e até o décimo terceiro dia após o transplante foi administrada, no paciente, a profilaxia contra a rejeição (HÜTTER *et al.*, 2009).

Em fevereiro de 2007, o primeiro transplante de células tronco com um doador *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ ocorreu. O paciente foi submetido a um regime de condicionamento, e recebeu um enxerto contendo $2,3 \times 10^6$ células CD34+ por quilograma de peso corporal. Apenas a DECH de grau I de pele foi observada, a qual foi tratada com o ajuste da dose de ciclosporina. Nenhuma infecção grave ou efeitos tóxicos além do grau I foram observados durante o acompanhamento no primeiro ano. 332 dias após o transplante a LMA recidivou, com quimerismo diminuindo para 15%. Assim a profilaxia contra rejeição foi retomada, no paciente, submetendo-o a terapia de reindução, e uma dose única de irradiação de corpo inteiro (200 cGy), recebendo no dia 391 o segundo transplante, consistindo de $2,1 \times 10^6$ células CD34+ por quilograma do mesmo doador. O procedimento levou a completa remissão da LMA, e o paciente teve o tratamento com imunossupressor interrompido 38

meses após o transplante, sem recorrência de DECH. Aliado a cura do câncer o paciente também obteve a cura da AIDS, pois mesmo na ausência da TARV, permanece sem carga viral detectável, passados mais de dez anos do transplante (ALLERS *et al.*, 2011; HÜTTER *et al.*, 2009; HÜTTER, 2018; SOUSA; FERNANDES; MEDINA-ACOSTA, 2012).

3.1.2 Os pacientes de Boston

Dois pacientes do sexo masculino, identificados apenas como paciente A e paciente B, infectados com o vírus do HIV, ambos heterozigotos para *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ e com linfoma de Hodgkin foram submetidos a TCTH alogênico, de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) com células doadoras do tipo selvagem (*CCR5* wt/wt) suscetível ao HIV-1. O paciente A recebeu TARV durante 3 a 4 anos antes do transplante, ocorrido em 2007, e continuou a receber o mesmo regime durante o pós-transplante. O paciente B recebeu a TARV antes do transplante, ocorrido em 2010, e também no pós-transplante. Para prevenção da DECH, ambos os pacientes receberam sirolimus, tacrolimus e metotrexato de curta duração. O paciente A desenvolveu DECH com envolvimento crônico de fígado, olhos e pele 9 meses após o TCTH, recebendo prednisona como tratamento. Já o paciente B, no dia 220 após o TCTH, desenvolveu DECH de fígado, pele e orofaringe sendo administrada prednisona por via oral (HENRICH *et al.*, 2013; HENRICH *et al.*, 2014).

Após o quimerismo total das células doadoras e a recuperação das células T CD4+, o HIV-1 tornou-se indetectável no sangue periférico. Desta forma foi realizada leucoferese 4,3 anos após o TCTH para o paciente A, e 2,6 anos após TCTH no paciente B, onde não foi detectado DNA do HIV-1 em ambos os pacientes. Em ambos os pacientes, nenhum componente de replicação do HIV-1 foi recuperado já que as células doadoras substituíram as células hospedeiras de ambos os pacientes, sob a cobertura da TARV. Também não foi detectado DNA do HIV-1 em biópsias retais no paciente B. Nos dias 1416 e 736, após o TCTH, o teste de quimerismo revelou que apenas 0,0004% e 0,001% das células sanguíneas periféricas eram de origem hospedeira, para os pacientes A e B respectivamente (HENRICH *et al.*, 2013; HENRICH *et al.*, 2014).

Dada a situação houve a necessidade de estabelecer se a remissão viral foi alcançada, sendo então iniciada a interrupção analítica do tratamento antirretroviral (ATI). No entanto no dia 84 após a descontinuação da TARV, foi detectada viremia de 904 cópias de RNA/mL no plasma do paciente A, e no dia 225 após a descontinuação da TARV, foi detectado nível plasmático de RNA do HIV de 1,9 milhões de cópias/mL no paciente B. Logo, ambos os pacientes retomaram imediatamente a TARV (HENRICH *et al.*, 2013; HENRICH *et al.*, 2014).

3.1.3 O paciente de Essen

Um paciente de 27 anos, não identificado, com linfoma não-Hodgkin de células T (Linfoma anaplásico de grandes células) e infecção pelo HIV-1, foi submetido à TCTH alogênico HLA idêntico

CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ em 2012. A genotipagem da sequência de aminoácidos V3, que classifica o vírus como X4 trópico, intermediário ou R5 trópico, revelou um tropismo viral intermediário. A TARV inicial consistiu em lopinavir-ritonavir, tenofovir e emtricitabina. Vinte dias após o TCTH alogênico, houve o início da interrupção da TARV, o qual culminou novamente na replicação de vírus, porém X4 trópicos, (93.390 cópias do RNA do HIV por mililitro). Sendo assim a TARV foi recomeçada imediatamente com lopinavir-ritonavir, lamivudina e abacavir e posteriormente alterada para lamivudina, abacavir e raltegravir, levando, então, a supressão viral. Novamente a TARV precisou ser interrompida após recidiva do linfoma, levando a um rebote viral de 7.582496 cópias de RNA do HIV-1 por mililitro, entrando o paciente em óbito após 14 dias (KORDELAS; ESSER, 2014).

3.1.4 O paciente de Londres

Um paciente, cuja identidade não foi divulgada, conhecido como “O paciente de Londres”, é o segundo caso decura do HIV relatado. Diagnosticado com HIV-1 em 2003, com a contagem de CD4 de 290 células/mm³, e carga viral plasmática de 180.000 cópias/mL, foi diagnosticado com linfoma de Hodgkin (LH) de estágio IV-B (esclerose nodular) em 2012. No mesmo ano foi iniciada a TARV com tenofovir, disoproxil e fumarato (TDF), emtricitabina (FTC) e efavirenz (EFV). A LH não respondeu de maneira adequada a quimioterapia de primeira linha, Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Dacarbazina (ABVD). Dada à situação, foram utilizados esquemas de resgate como o ESHAP (etoposídeo, metilprednisolona, citarabina e cisplatina), anticorpo monoclonal anti-CD30 (Brentuximabe) e mini-LEAM. Consequentemente durante o período de quimioterapia, a TARV teve que ser alterada para TDF / FTC / raltegravir (RAL), porém com a interrupção da TARV durante um período de 5 dias houve um rebote viral de 1.500 cópias/mL do HIV. Logo o regime foi novamente alterado para rilpivirina (RPV), lamivudina (3TC) e dolutegravir (DTG), o qual obteve sucesso na supressão viral (GUPTA *et al.*, 2019).

O TCTH autólogo não foi possível, pois a mobilização celular (técnica que estimula as células fazendo com que, saiam da medula óssea e circulem no sangue periférico, onde por meio de aférese coleta-se o material) falhou. Em 2016, após quimioterapia com o IGEV (ifosfamida, gemcitabina e vinorelbina), a remissão metabólica completa foi alcançada e confirmada pelos critérios de Tomografia por Emissão de Pósitrons e Tomografia Computadorizada (PET/TC) (GUPTA *et al.*, 2019).

Para o TCTH, foi identificado um doador HLA idêntico em 9 de 10 loci (9/10) não aparentado CCR5 $\Delta 32/\Delta 32$ com uma incompatibilidade alélica no HLA-B. O paciente foi submetido a um regime de condicionamento com Lomustina, Ara-C, Ciclofosfamida e Etoposídeo (LACE), seguido de infusão de $3,6 \times 10^6$ CD34 + células / kg. Como forma de diminuir a incidência da DECH, devido a incompatibilidade HLA entre o doador e paciente, empregou-se, anti-CD52 (Alemtuzumab), 10 mg por dia durante 5 dias (dias -7 a -3), na depleção de células T in vivo. Para a profilaxia da DECH usou Ciclosporina-A (CsA) com um curto ciclo de metotrexato (MTX). A TARV foi mantida durante todo o período (GUPTA *et al.*, 2019).

Trinta e um dias após o TCTH alogênico o paciente recebeu alta. No dia +85 houve reativação do vírus Epstein-Barr, tratado com anticorpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab), e do citomegalovírus tratado com ganciclovir. A DECH de grau I surgiu no dia +77, e foi resolvida sem intervenções. A partir do dia +30 foi alcançado e mantido o quimerismo completo em todas as células leucocitárias e nas frações de células T CD3+. O genótipo do paciente antes ao TCTH alogênico, *CCR5* selvagem (*CCR5* wt/wt), tornou-se *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ no pós-transplante, evidenciando perda da expressão da superfície do *CCR5* das células T CD4 e CD8. A CsA foi interrompida no dia +180. Nos dias +120 e +365 a PET/TC confirmou a remissão completa do LH, sem recidiva. Células brancas e subconjuntos linfoides, na contagem pós-transplante, retornaram a níveis pré-transplante, exceto as contagens de CD4 que se recuperaram mais lentamente. Após o TCTH a TARV foi mantida e no dia +510 foi iniciada a interrupção do tratamento analítico (ITA). A quantificação da carga viral plasmática foi realizada e permaneceu indetectável. Nos primeiros 3 meses, foi realizada a carga viral plasmática (CVP) semanal e posteriormente mensal. A CVP do HIV-1 permaneceu indetectável. No mês +16 a TARV foi interrompida. Atualmente 18 meses após a interrupção da TARV, o paciente permanece com carga viral indetectável (GUPTA *et al.*, 2019).

3.2 A cura através do TCTH em pacientes infectados com HIV-1

Essa revisão apresenta 5 casos de TCTH em pacientes infectados com HIV-1, e com neoplasias do sistema linfático e/ou hematopoiético, dos quais 2 receberam TCTH *CCR5* wt/wt e 3 *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$. Nos pacientes de Boston, após o TCTH com *CCR5* wt/wt, algumas semanas depois da descontinuação da TARV, houve a replicação viral, demonstrando que a quimioterapia foi capaz de eliminar as células infectadas com o vírus do HIV-1, porém não foi capaz de eliminar o reservatório viral, o qual emergiu assim que a TARV foi descontinuada (HENRICH *et al.*, 2014).

No paciente de Essen, após o TCTH com *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ e a descontinuação da TARV, o vírus emergiu como R4 trópico, e com a recidiva do linfoma a TARV teve que ser descontinuada, levando conseqüentemente a um rebote viral e óbito do paciente (KORDELAS; ESSER, 2014).

O paciente de Berlim passou por radioterapia de corpo inteiro e por ciclos de quimioterapia, no pré-transplante, muito mais intensos quando comparado ao paciente de Londres. Ambos passaram por TCTH com *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$, alcançando um quimerismo total do doador e a conseqüente remissão do câncer. Os pacientes de Berlim e Londres permanecem sem carga viral detectável, na ausência da TARV, há mais de 12 anos, e de 18 meses, respectivamente, sendo considerados os primeiros pacientes curados da AIDS.

Vale ressaltar que, como demonstrado no paciente de Londres, é prudente continuar com a TARV até que se atinja um quimerismo estável do doador, evitando que o reservatório viral seja capaz de emergir, ou até mesmo uma mudança de tropismo viral para *CXCR4*, como observado no paciente de ESSEN.

Conclusão

Esta revisão demonstra a importância do TCTH com *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ para a cura do HIV-1, pois a deleção de 32 pares de base no *CCR5* inviabiliza a entrada do HIV-1(R5 trópico) na célula do hospedeiro, já que a ausência de CXCR4 e/ou de CD4 é incompatível com a vida (HÜTTER; GANEPOLA, 2011). Entretanto com o passar do tempo de infecção do HIV-1, o vírus pode ser capaz de mudar seu tropismo para o co-receptor *CXCR4*, como demonstrado no caso do paciente de Essen. É essencial para o sucesso do TCTH, o *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$, pois como demonstrado nos pacientes de Boston, mesmo após a quimioterapia, o reservatório viral é capaz de emergir assim que a TARV é interrompida, necessitando assim da presença do *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ para a proteção da re-infestação do vírus HIV-1. Portanto, é importante que sejam rastreados para o TCTH, doadores *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ HLA idênticos ou compatíveis em vários locos, além de manter a TARV no pós-transplante até que seja estabelecido um quimerismo total e estável do doador.

Referências

- ALLERS K.; HÜTTER G.; HOFMANN J.; LODDENKEMPER, C.; RIEGER, K.; THIEL, E.; SCHNEIDER, T. Evidence for the Cure of HIV Infection by *ccr5* $\Delta 32/\Delta 32$ Stem Cell Transplantation. *Blood*, 117: 2791–9, 2011.
- BARMANIA, F; PEPPER, M.S., 2013. C-C chemokine receptor type five (CCR5): An emerging target for the control of HIV infection. *Elsevier*, 2: 3-16, 2013.
- [BURKE, B.P.](#); BOYD, M.P.; IMPEY, H.; BRETON, L.R.; BARTLETT, J.S.; SYMONDS, G.P.; HÜTTER, G. *CCR5* as a Natural and Modulated Target for Inhibition of HIV. *Viruses*, 6(1):54-68, 2013.
- GUPTA, R.K.; ABDUL-JAWAD,S.; MCCOY, L.E.; MOK, H.P.; PEPPA, D.; SALGADO, M.; MARTINEZ-PICADO, J.; NIJHUIS, M.; WENSING, A.M.J.; LEE, H.; GRANT, P.; NASTOULI, E.; LAMBERT, J.; PACE, M.; SALASC, F.; MONIT, C.; INNES, A.; MUIR, L.; WATERS, L.; FRATER, J.; LEVER, A.M.L.; EDWARDS, S.G.; GABRIEL, I.H.; OLAVARRIA, E. HIV-1 Remission Following *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ Haematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Nature* 568, 175-176, 2019.
- HENRICH, T. J.; HU, Z.; LI, J.Z.; SCIRANGHELLA, G.; BUSCH, M.P.; KEATING, S.M.; GALLIEN, S.; LIN, N.H.; GIGUEL, F.F.; LAVOIE, L.; HO, V.T.; ARMAND, P.; SOIFFER, R.J.; SAGAR, M. LACASCE, A.S.; KURITZKES, D.R. Long-Term Reduction in Peripheral Blood HIV Type 1 Reservoirs Following Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J. Infect*, 207, 1694–1702, 2013.
- HENRICH, T.J.; HANHAUSER, E.; MARTY, F.M.; SIRIGNANO, M.N.; KEATING, S.; LEE, T.H.; ROBLES, Y.P.; DAVIS, B.T.; LI, J.Z.; HEISEY, A.; HILL, A.L.; BUSCH, M.P.; ARMAND, P.; SOIFFER, R.J.; ALTFELD, M.; KURITZKES, D.R. Antiretroviral-Free HIV-1 Remission and Viral Rebound Following Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Report of Two Cases. *Ann Intern Med*, 161(5): 319–327, 2014.
- HÜTTER, G.; GANEPOLA, S. Eradication of HIV by Transplantation of *CCR5*-Deficient Hematopoietic Stem Cells. *TheScientificWorldJOURNAL*, 11, 1068–1076, 2011.
- HÜTTER G.; NOWAK D.; MOSSNER M.; GANEPOLA, S.; MÜßIG, A.; ALLERS, K.; SCHNEIDER, T.; HOFMANN J.; KÜCHERER, C.; BLAU, O.; BLAU, I.W.; HOFMANN, W.K.; THIEL, E. Long-Term Control of HIV by *CCR5* $\Delta 32/\Delta 32$ Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*, 360:692–8, 2009.
- HÜTTER, G. Die Heilung des Timothy Brown. *MMW - Fortschritte der Medizin*, 160(Suppl 2): 27, 2018.



KORDELAS, L.; ESSER, S. Shift of HIV Tropism in Stem-Cell Transplantation with CCR5 Delta32 Mutation. *New England Journal of Medicine*, 880 – 882, 2014.

PASSAES C.P.; SÁEZ-CIRIÓN A. HIV Cure Research: Advances and Prospects. *Virology*. Apr: 454-455, p. 340-52, 2014.

SOUSA, T.L.; FERNANDES, R.C.S.C.; MEDINA-ACOSTA, E. Tratamento para Cura do HIV-1: “O Paciente de Berlim”. Perspectiva – Série “Desmistificando a Ciência”. Tratamento para cura do HIV: “O Paciente de Berlim”. *Revista Científica da FMC*, Vol. 7, nº1, 2012.