



## HIV: ASPECTOS GERAIS E DESENVOLVIMENTO DE VACINAS

Luana Maria Mosson Vieira<sup>1</sup>, Elenice Stroparo<sup>2</sup>

### Resumo

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é infeccioso e leva a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida e tem sido estudado desde sua descoberta. Sua infecção perdura por anos, já que o vírus permanece latente no organismo, sendo necessário tratamento durante a vida toda. A vacinação é um método de imunização muito eficiente no combate de doenças, ajudando no controle, na prevenção e impedindo progresso da infecção, o que poupa custos de tratamento. Até o presente momento não há uma vacina disponível contra o HIV, mas existem imunizantes que estão em diferentes fases de teste e são considerados possíveis candidatos para uso futuro em humanos. Algumas das pesquisas para o desenvolvimento de imunizantes têm sido focadas na indução de anticorpos amplamente neutralizantes (bnAb) pelos linfócitos B. Nesse artigo de revisão sobre o HIV serão apontados os aspectos gerais do vírus e sua infecção, desenvolvimento de imunizantes de células B e desafios para o não desenvolvimento de vacinas. A elaboração desse trabalho foi baseada em artigos originais e de revisão publicados em periódicos, publicações de sites oficiais e de revistas eletrônicas, em inglês e português publicados nos últimos dez anos. Dada a relevância do assunto, esse estudo contribuirá estabelecendo as principais características do HIV e sua patologia, esclarecendo os mecanismos da produção de anticorpos amplamente neutralizantes contra o vírus como estratégia para desenvolvimento de imunizantes. A perspectiva é que novas tecnologias de vacinas e engenharia genética, junto do esclarecimento da complexidade do imunógeno sejam capazes de controlar a transmissão do vírus, com o objetivo de erradicar a AIDS.

*Palavras-chave:* HIV. HIV infection. HIV vaccines. Broadly neutralizing antibodies.

### 1 Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é um retrovírus pertencente ao gênero *Lentivirus* dentro da família *Retroviridae*. Tem ampla distribuição geográfica e são conhecidos dois tipos desse vírus: HIV-1 e HIV-2, sendo o primeiro o principal causador da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS). O HIV-1 é associado ao vírus da imunodeficiência símios (SIVcpz) presente em primatas não humanos e acredita-se que o início da infecção por HIV em humanos tenha sido na África subsaariana, por volta dos anos 1920, de modo que o grupo M do HIV-1 e seu subtipo C, é o mais disseminado pelo mundo (FARIA *et al.*, 2019; CYRINO *et al.*, 2021; FISCHER *et al.*, 2021).

O material genético do patógeno consiste em dois filamentos de RNA similares contendo enzimas anexas nomeadas de transcriptase reversa, protease e integrase. As glicoproteínas de sua estrutura responsáveis por fazer contato do vírus com o receptor CD4 da membrana dos linfócitos T são: gp41 e gp120, sendo que esta última sofre diversas variações gênicas, possibilitando o surgimento de novas variantes (LOPES *et al.*, 2019).

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Endereço para correspondência: [luanamossonv@gmail.com](mailto:luanamossonv@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: [elenice.stroparo@utp.br](mailto:elenice.stroparo@utp.br)



São adotadas diversas medidas para a prevenção do HIV, chamada de prevenção combinada, em que diversas abordagens são utilizadas para abranger a sociedade como orientação para uso de preservativos durante a relação sexual, acesso a terapia com antirretrovirais (ARV), triagem do sangue e seus componentes antes da transfusão, disponibilidade à Profilaxia Pós-Exposição ao HIV (PEP) e Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) e acesso a métodos diagnósticos da infecção (BRASIL, 2022).

Uma alternativa considerada muito eficaz na prevenção e controle de doenças é a imunização por meio de vacinas. Quando surgem doenças infecciosas potencialmente ameaçadoras para a saúde humana, que manifestam alto risco de fatalidade e incidência, precisam ser contidas e a vacinação de início rápido da população confere controle da disseminação, imunidade de rebanho, evita a sobrecarga do sistema de saúde, previne aparecimento de sinais e sintomas graves e barateia os custos do tratamento. Desde o início da pandemia do HIV já foram feitos inúmeros estudos a fim de desenvolver alguma vacina eficaz e segura contra o vírus com a finalidade de conter a transmissão, sintomas e evitar complicações causadas pelo agente patogênico (GHATTAS et al., 2021).

De acordo com Hsu e O'Connell (2017) uma das abordagens para produção de vacinas para o HIV tem sido focada na imunização passiva utilizando anticorpos funcionais e anticorpos altamente neutralizantes (bnAb). Os *designs* de desenvolvimento de vacinas têm sido otimizados e tecnologias como imunógenos em mosaico, vetores competentes de replicação viral e estratégias de indução de bnAb vêm se mostrando alternativas para produção de vacinas contra o HIV.

Analisando o atual cenário da ausência de uma vacina disponível contra o patógeno, este estudo procura apresentar os principais aspectos do HIV e sua infecção, e esclarecer a tecnologia de indução de anticorpos amplamente neutralizantes contra o patógeno, justificando o não disponibilidade de uma vacina contra o vírus.

## 2 Metodologia

A revisão de literatura deste trabalho baseou-se em pesquisas bibliográficas e artigos de publicação nacional e internacional, priorizando aqueles publicados nos últimos 10 anos, utilizando as bases de dados: *PubMed*, *Scielo*, *Google Acadêmico*, *ScienceDirect*, publicações nos sites do Ministério da Saúde e da Organização Mundial da Saúde (OMS) e revistas eletrônicas. O período de pesquisa foi entre agosto de 2022 a junho de 2023, utilizando as palavras-chave: *Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)*, *HIV vaccines*, *HIV infection*, *broadly neutralizing antibodies*; utilizadas em diferentes combinações.

## 3 Discussão

Segundo as estatísticas dos relatórios da UNAIDS (2021), em 2021 viviam cerca de 38,4 milhões de pessoas vivendo com HIV, sendo 36,7 milhões com 15 anos ou mais e 1,7 milhão de crianças entre 0 a 14 anos. Dentro do total de casos de HIV, 54% correspondem a população do sexo



feminino. No mesmo ano, aproximadamente 5,9 milhões de pessoas não sabiam seu perfil sorológico para o HIV e 85% do total de pessoas vivendo com HIV sabiam de suas condições para infecção. 650 mil pessoas morreram por complicações relacionadas a AIDS, no entanto essas mortes sofreram uma redução de 52% desde 2010. Em 2021 1,5 milhão de pessoas no mundo foram infectadas pelo HIV, essas novas infecções tiveram uma redução de 54% desde 1996. 75% das pessoas vivendo com HIV tinham acesso a terapia antirretroviral, e dentro desses 75%, 92% conseguiram alcançar a supressão viral. 70% das infecções por AIDS correspondem as populações-chave, as quais seriam gays, homens que têm relações sexuais com outros homens, profissionais do sexo e sua clientela, pessoas trans e pessoas que fazem uso de drogas injetáveis. 94% das novas infecções pelo vírus estavam entre as populações-chave fora da África Subsaariana enquanto os novos casos nas populações-chave dentro da África Subsaariana equivaliam a 51% das infecções.

Fluidos corporais como secreções vaginais, sêmen, leite materno e sangue podem conter o vírus livre e células infectadas, transmitindo a doença quando ocorre exposição com o organismo de alguma pessoa. Essa transmissão pode acontecer por relações sexuais, uso compartilhado de seringas e agulhas, acidentes com perfurocortantes, transfusão sanguínea e hemoderivados, por transmissão vertical, pelo atravessamento da barreira placentária, no nascimento e no aleitamento (FRIOCRUZ, 2023).

O envelope viral é formado por uma bicamada lipídica originária de células do hospedeiro. Ligadas a essa bicamada existem duas glicoproteínas gp41 e gp120. A proteína p17 é uma matriz que circunda um nucleocapsídeo composto pela proteína p24 que engloba o genoma e enzimas virais (Figura 01). O HIV é um retrovírus que tem como material genético dois filamentos de RNA análogos contendo enzimas anexas nomeadas de transcriptase reversa (RT), protease e integrase (ROSA, SILVA e HORA, 2016).

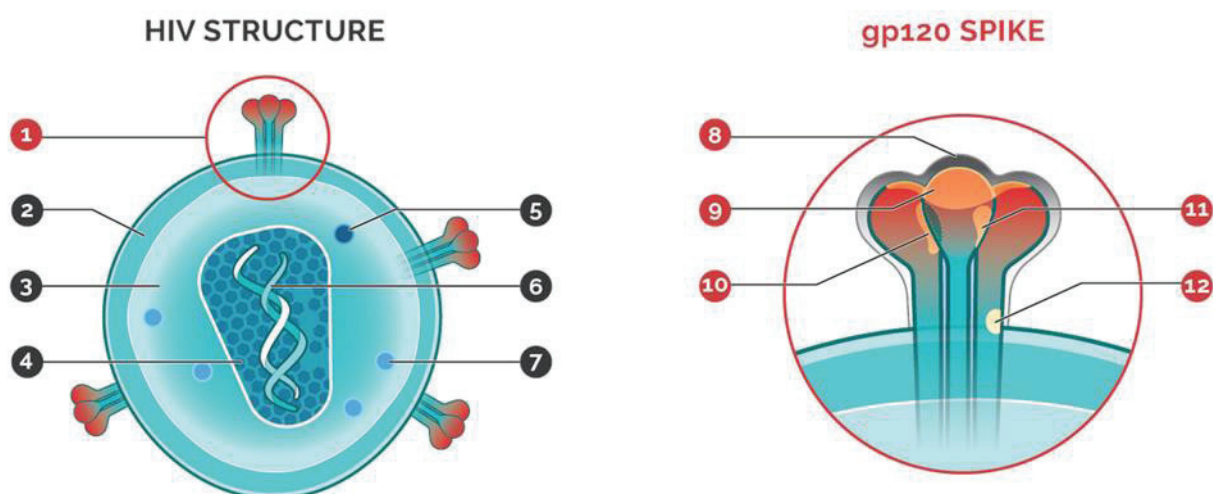


Figura 01. Estrutura do Vírus da Imunodeficiência Humana: 1) glicoproteína gp120; 2) envelope viral; 3) matriz; 4) capsídeo; 5) integrase; 6) RNA viral; 7) transcriptase reversa; 8) membrana de glicano; 9) alça V1-V2; 10) sítio de ligação CD4; 11) alça V3; 12) MPER (membrana-região externa proximal)

Fonte: HVTN (HIV Vaccine Trials Network), 2022. Modificado.



As glicoproteínas tipo-específicas do envelope viral são a gp41 e a gp120, sendo esta última encarregada pelo contato com os receptores CD4 e correceptores de quimiocinas na membrada celular. A ligação com esses correceptores e tropismo do vírus depende do tipo da molécula da alça V3 da gp120. Como o vírus tem afinidade por receptores CD4, acometerá células que expressam esse tipo de receptor, como macrófagos, células dendríticas e linfócitos T CD4+, mas sabe-se que o vírus também pode infectar células NK, linfócitos B, linfócitos T CD8+ e, dependendo do estágio da doença, pode infectar células epiteliais, endoteliais, neuronais, da glia e de órgãos como as do pulmão, do coração e do cérebro. Os vírus que têm tropismo por receptores de quimiocinas CCR5 ou CXCR4 e por ambos os receptores, são chamados, respectivamente, de R5, X4 e R5X4. O CCR5 é expresso em macrófagos, células dendríticas, e linfócitos T de memória, enquanto o CXCR4 é expresso em linfócitos T virgens e linfócitos T de memória (DEEKS *et al.*, 2015; YANDRAPALLY *et al.*, 2021).

O genoma do HIV possui principalmente genes codificantes de proteínas e genes reguladores. Os principais genes codificantes de proteínas estruturais são o gene env, gag e pol. O gene env é designado para codificação das glicoproteínas de membrana gp120, a qual se liga ao receptor CD4, e gp41, que intercede a fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira. O gene gag codifica as proteínas do nucleocapsídeo, p7 e p24, e da matriz, p17, necessárias para compor a partícula viral. O gene pol codifica as enzimas virais transcriptase reversa, integrase e protease. A transcriptase reversa é uma enzima bifuncional, ou seja, tem função de ribonuclease H e de polimerase. Sua função de ribonuclease consiste na degradação do RNA genômico viral, para produção da dupla fita de DNA viral. A função DNA-polimerase RNA-dependente faz a transcrição do RNA genômico em DNA pró-viral. A enzima integrase, como o nome diz, faz a integração do DNA viral como o DNA do hospedeiro, e a protease cliva poliproteínas precursoras em polipeptídios funcionais do vírus. Os genes rev e tat são reguladores e essenciais para replicação, suas proteínas codificadas ativam a transcrição do gene viral e transportam mRNAs tardios do citoplasma para o núcleo. Os genes reguladores acessórios, que não mediam a replicação viral são chamados de genes vpu, vpr, vif e nef, esses genes aumentam a liberação viral das células do hospedeiro, conduz os genes virais do citoplasma ao núcleo em células que não estão se dividindo, intensifica infectividade por inibição de enzimas causadoras de hipermutação, induz lise de linfócitos T citotóxicos não infectados e reduz proteínas de membrana, como CD4 e do MHC, de células infectadas (LIU *et al.*, 2022).

A partícula viral, ao entrar no organismo, liga-se, pela gp120 da glicoproteína do envelope (Env), à superfície das células expressivas de receptor CD4, o que estimula alterações conformacionais da gp120, assim como ocorre a ligação com as proteínas de superfície correceptoras CCR5 e CXCR4. Por seguinte, a glicoproteína gp41 exerce sua função de fusão do envelope viral com a membrana da célula hospedeira, permitindo a entrada do material viral no citoplasma celular. A ligação na célula alvo induz uma alteração de configuração da gp41 a qual permite a criação de um grampo formado por um feixe de seis hélices (6HB) composto de peptídeos de fusão possibilitando a fusão da membrana viral com a celular (MELIKYAN, 2013).



A transcriptase reversa faz a transcrição de duas fitas do RNA em dupla fita de cDNA sintetizado pela atividade de DNA polimerase da RT. O cDNA é translocado para o núcleo e segue para o processo de integração, que ocorre através de um complexo de pré-integração (PIC) e é intercedida pela endonuclease integrase, pelo material genético viral, e por proteínas do núcleo da célula do hospedeiro. A sequência terminal viral é integrada em áreas de transcrição ativa do núcleo formando o DNA pró viral, de transcrição ativa ou de cDNA latente. A partir do DNA pró viral integrado na célula hospedeira, o mRNA é transcrito pela atividade de RNA polimerases celulares, em seguida é traduzido em poliproteínas (CAMPBELL e HOPE, 2015).

Na primeira fase da tradução os mRNA transcritos são completamente processados, poliadenilados e seguem para o citoplasma e sua tradução gera os produtos gênicos Rev, Nef e Tat. Por ação de um fator celular e do sinal de localização nuclear do Rev, este é enviado novamente ao núcleo para possibilitar o transporte de transcritos que não tiveram *splicing* ou tiveram um *splicing* parcial do núcleo para o citoplasma. O Rev é essencial no transporte do material genético para o citoplasma, sem ele não é possível o evento de replicação. O Tat (proteína transativadora viral) liga-se na extremidade 5' do RNA e atrai fator de alongamento de transcrição. O Nef propicia a replicação de forma que favorecem a formação de mais vírions infecciosos, ampliando a disseminação viral, comprometem cascatas de sinalização e infrarregulam a expressão de CD4 nas membranas. Essa infrarregulação pelo Nef, quando em MHC de classe I, altera as respostas imunológicas adaptativas, inibindo a apoptose estendendo a vida da célula infectada, elevando a replicação do HIV. Na segunda fase da tradução esses mRNA que não tiveram *splicing* ou que foi feito de modo parcial, são traduzidos, por essa ordem, em Env, Vif, Vpr e Vpu e Gag e Gag-Pol. O vírion imaturo contendo poliproteínas precursoras se conecta a complexos da membrana plasmática e com seu brotamento na mesma, acontece clivagem de p55 e Gag-Pol, sendo o Gag, um polipeptídeo precursor de estruturas retrovirais como a matriz e nucleocapsídeo, tornando o vírus maduro e infeccioso. (ENGELMAN E CHEREPANOV, 2012; PAWLOWSKI *et al.*, 2012).

A liberação celular do vírus em células T CD4+ regularmente gera lise das mesmas, enquanto macrófagos e células dendríticas normalmente não sofrem esta ação, no entanto, acredita-se que têm capacidade de carrear o vírus pelo organismo e servir de reservatórios para produção viral latente quando não estimulados (WACLECHE *et al.*, 2018)

Na fase aguda da infecção, o vírus se replica de forma intensa se disseminado pelos tecidos e sistema linfóide diminuindo a quantidade de células T CD4+ circulantes, sendo a resposta imune ineficaz frente a infecção. O indivíduo apresenta alta viremia e desenvolve sintomas parecidos com os de gripe ou de mononucleose e dependendo da intensidade e duração dos sintomas, é traçado um perfil prognóstico para rápida progressão da infecção para AIDS (LORETO e AZEVEDO-PEREIRA, 2012).

A infecção prossegue para a fase latente, assintomática, com baixa replicação viral e diminuição do número de células T CD4+. Nessa fase ocorre a seroconversão, em que é possível a detecção de anticorpos específicos contra o HIV. Os macrófagos e células dendríticas foliculares do centro germinativo armazenam o vírus e cumprem sua função de apresentar o antígeno, nesse



caso o vírus, aos linfócitos T e B, levando a hiperplasia das células foliculares do centro germinativo. O decréscimo das células TCD4+ se dá pela replicação viral no interior da célula, culminando na lise da mesma, e pela atividade de linfócitos T citotóxicos contra essas células infectadas. Nessa etapa da infecção a relação de CD4:CD8 é invertida pela diminuição

de células T CD4+, e por conta disso, o indivíduo pode avançar para a fase crítica da infecção, progredindo para um quadro de AIDS (OKOYE e PIKER, 2013).

Na fase crítica da infecção podem ser encontrados outras patologias associadas ao HIV como linfomas, câncer cervical invasivo e sarcoma de Kaposi. Por conta da insuficiência do sistema imunológico, não há uma resposta imune adequada, tonando o indivíduo susceptível a infecções oportunistas e ao desenvolvimento de doenças infecciosas relacionadas a AIDS, como varicela zoster, tuberculose, pneumonia pneumocócica, criptosporidiose, infecção por citomegalovírus, toxoplasmose, entre outras diversas complicações que podem levar o indivíduo a óbito. A detecção de doenças associadas a AIDS e contagem de células T CD4 inferior que 200 células/uL diagnostica o quadro de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. As células T infectadas, quando ativadas, induzem a transcrição viral, intensificando a morte celular e elevam a mutação viral, assim fugindo dos controles imunológicos (DEEKS *et al.*, 2015).

A recomendação do Ministério da Saúde é que a investigação por infecção aguda pelo HIV-1 comece após a fase eclipse, a qual compreende o dia da exposição até detecção do primeiro marcador de infecção, auxiliando na escolha da terapia antirretroviral. O fluxograma recomendado para infecção aguda por HIV-1 em laboratório é o fluxograma 3, o qual consiste em uma testagem inicial por um imunoenensaio de 4ª geração, que detecta o antígeno p24, anticorpos específicos anti-HIV-1 e anticorpos anti-HIV-2, e um teste complementar através de um teste molecular. Caso os dois sejam reagentes é confirmado o diagnóstico para infecção por HIV-1, caso o teste molecular apresente resultado menor que 5000 cópias/ml é feito outro teste complementar por *westwernblot*, *imunoblot* ou *imunoblot* rápido para confirmação (BRASIL, 2018).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (2020) a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) é recomendada para pessoas com considerável risco de infecção pelo HIV, que são principalmente as populações-chave. Esse método de prevenção tem a finalidade de impedir a infecção pelo vírus utilizando doses diárias de ARV em indivíduos com status sorológico negativo, mas que apresentam alta probabilidade de infecção. Enquanto a Profilaxia Pós-Exposição (PEP) é realizada quando ocorreu exposição ao HIV dentro de até 72 horas, utilizando da terapia antirretroviral por 28 dias com o propósito de evitar a infecção pelo vírus. Além da utilização da PrEP e PEP como métodos prevenção contra HIV, também é importante adotar medidas como utilização de preservativos feminino ou masculino em qualquer relação sexual, fazer testagem para HIV e outras infecções sexualmente transmissíveis regularmente, conhecer o status de infecção, notificar os parceiros sexuais no caso de infecção, realizar a terapia antirretroviral quando houver diagnóstico doença, impedir a transmissão vertical fazendo administração da antirretrovirais e não compartilhamento de seringas, fazendo uso apenas de material estéril (OPAS, 2020).



As terapias antirretrovirais tornaram possível o controle da infecção e diminuiu a mortalidade relacionada a imunodeficiência. O método mais eficaz conhecido contra AIDS é a terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em que é usado um coquetel de medicamentos que inibem atividade das enzimas transcriptase reversa, protease e integrase. Para impedir o desenvolvimento de cepas virais resistentes são combinados inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa (NRTIs) e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTIs), com o papel de impedir a transcrição reversa, e inibidores da protease, dificultando a maturação do vírus. A utilização desses inibidores consegue impedir a ligação da glicoproteína do envelope viral gp120 com o correceptor CCR5 ou a constituição do feixe de seis hélices pela gp41, impossibilitando a fusão da membrana viral com a celular ou impede que o DNA viral se integre com o da célula hospedeira (ENGELMAN e CHEREPANOV, 2012).

Apesar de ser um tratamento muito eficiente, a HAART possui desvantagens como alta toxicidade, baixa biodisponibilidade, efeitos colaterais, interações medicamentosas, superdosagem e o tratamento ter que continuar por toda a vida (LV, CHU e WANG, 2015).

Frente a todas as abordagens que podem ser utilizadas como prevenção ou tratamento contra o HIV é de se pensar que uma vacina não seja mais necessária. No entanto, sabe-se que para controle da disseminação do vírus as medidas de prevenção são imprescindíveis, ainda que os medicamentos para tratamento são custosos e não só podem levar a diversos efeitos colaterais como também levar o indivíduo a desenvolver resistência. Pessoas que vivem em países de baixa e média renda podem não ter acesso ao tratamento, além de que as taxas de infecção por ano ultrapassam a capacidade do fornecimento de tratamento e a adesão ao mesmo ao redor do mundo é difícil por ter que ser administrado diariamente e perdurar a vida toda. Vacinas são alternativas para conter ou erradicar doenças e se bem desenvolvidas, são seguras, eficazes e práticas, trazendo a vantagem da economia com tratamentos, pois prevenir doenças é mais barato do que tratá-las (HVTN, 2022).

## *Anticorpos amplamente neutralizantes*

O isolamento de anticorpos amplamente neutralizantes (bnAbs) de pacientes HIV-1 positivos tem moldado design de imunógenos de células B. Essa tecnologia consiste em induzir linfócitos B a produzirem bnAbs que protejam contra cepas heterólogas HIV-1 e tem como alvo as glicoproteínas do envelope viral Env, que compreende três subunidades de gp 120 e três subunidades de gp41. Considerado que são raríssimas as linhagens de linfócitos B que produzem bnAb, um imunizante deve ser capaz de expandir essas linhagens (NG´UNI, CHASARA e NDHLOVU, 2020).

Não são todos os indivíduos que têm capacidade de produção de bnAb com alta amplitude e potência. São raras as linhagens de linfócitos B bnAb pois precisam passar por um longo período de maturação e eventos impulsionados pelo vírus em evolução, além da grande necessidade da hipermutação somática de anticorpos. Quando é desenvolvida a atividade de bnAbs, normalmente



é mediada por uma única linhagem clonal, raras vezes duas ou três linhagem de bnAb. São poucos os vírus com Env, que iniciaram a infecção, que ativam linhagens de células B que codificam ancestrais comuns não mutados (UCAs), os imunógenos Env devem ter alta afinidade para se ligarem aos UCAs da linhagem de células B bnAb e intermediários (HAYNES *et al.*, 2021).

Os indivíduos que produzem potentes bnAbs apresentam carga viral moderada a alta, altos níveis de células T fh circulantes, baixos níveis de células T reg e de células T fr circulantes, baixos níveis de células NK funcionais. Suas células B produtoras de bnAb tem características de serem polirreativas ou autorreativas (BCRs) e tem relação com a eficácia e amplitude da resposta humoral produzida pelos anticorpos neutralizantes. Por conta disso, o objetivo da vacina contra HIV deve ser a administração imunógenos capazes de se ligarem a BCRs percursores de bnAb, induzindo uma resposta ampla de células B policlonais aos epítomos bnAb Env presente em indivíduos infectados pelo vírus. Os imunógenos devem ser direcionados a BCRs virgens e, em seguida, imunógenos sequenciais selecionam células BCRs de memória com mutações improváveis que se ativam, proliferam e sofrem outras mutações funcionais, o que aumenta amplitude de bnAb (BURTON, 2019).

A produção de bnAbs é considerado um desafio pois o HIV sofre constante diversificação, diminuindo a sensibilidade de bnAbs, e depende de fatores como: a ligação de bnAbs ao Env, necessitando que a região externa proximal da membrana (MPER) apresente região 3 determinante de complementaridade de cadeia pesada longa (HCDR3s), os percursores de células B bnAb são removidos na medula óssea por conta da autoreatividade, a proteína Env do envelope do HIV, que é alvo primário dos bnAbs é muito glicosilada, tornando-a pouco imunogênica, além de ter epítomos não neutralizantes que competem com bnAbs em centros germinativos para células B e células T fh (PANCERA, CHANGELA e KWONG, 2017).

Nesse sentido, uma vacina que seja capaz de induzir bnAbs deve manter a maturação correta de células B bnAb a fim de que se liguem a UCAs induzindo respostas celulares potentes de CD4 Tfh para estimular altos níveis e bnAb altamente mutantes de longa duração. Também é importante que consiga produzir respostas de células T CD8 de reação cruzada ampla para remover células T CD4 infectadas com HIV-1, além de prevenir infecção contra a maioria das cepas circulantes de HIV-1 e por conta da evolução do vírus, a produção e resposta de anticorpos neutralizantes deve acompanhar o processo de atualização da diversidade viral (HAYNES *et al.*, 2021).

A utilização de bnAbs tem sido estudada para ser usada em conjunto com outras abordagens dentro de imunoterapias combinadas para controle do vírus. A estratégia da imunoterapia consiste em diminuir reservatório do vírus no organismo impedindo a recidiva da infecção por meio do início precoce de TARV combinando terapia gênica, bnAbs, agente reversor de latência (LRA), imunizantes, e células T do receptor de antígeno quimérico (CAR T), para que após a interrupção da TARV, haja um retardo progressivo do rebote e replicação viral, visando que futuramente não haja mais necessidade da continuidade do tratamento (DEEKS *et al.*, 2021).





## Conclusão

Apesar de os genes e proteínas do HIV aparentarem certa simplicidade, seus mecanismos de regulação e sua infecção são muito complexos e os estudiosos têm percorrido um longo caminho para profundo entendimento.

Por se tratar de um tópico importante de saúde pública muito tem sido questionado sobre o desenvolvimento de uma vacina contra o patógeno. A indução de anticorpos amplamente neutralizantes é considerada um grande avanço como estratégia contra o HIV, mas devido à complexidade desse mecanismo, tem sido considerada como uma parte importante dentro de estratégias de imunoterapia.

Até o presente momento não existe uma vacina disponível e as perspectivas são para a produção de vacinas terapêuticas utilizadas em conjunto com outras imunoterapias com a finalidade de reduzir o tempo de tratamento com antirretrovirais, excluindo a necessidade da terapia contínua.

As principais motivações para o não desenvolvimento de vacinas são a capacidade de evasão do vírus, o que produz respostas imunes ineficientes, sua alta variedade genética e capacidade de mutação, sendo difícil um *design* de imunizante que consiga driblar todas essas características do vírus. A esperança é que novas tecnologias de vacinas e engenharia genética, junto do esclarecimento da complexidade do imunógeno sejam capazes de controlar a transmissão do vírus, com o objetivo de erradicar a AIDS.

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças, 2018. Disponível em: [https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual\\_tecnico\\_hiv\\_27\\_11\\_2018\\_web.pdf#page=81&zoom=90,-272,766](https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2018/manual_tecnico_hiv_27_11_2018_web.pdf#page=81&zoom=90,-272,766). Acesso em: abr. 2023.

BRASIL. Ministério da saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. HIV/aids. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hiv-aids>. Acesso em: out. 2022.

BRASIL. Ministério da saúde. Fundação Oswaldo Cruz. HIV: sintomas, transmissão e prevenção, 2023. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/sintomas-transmissao-e-prevencao-nat-hiv>. Acesso em: abr. 23.

BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção contra aids/HIV. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aids-hiv/prevencao-contr-a-aids-hiv>. Acesso em: abr. 2023.

BURTON, D. R. Advancing an HIV vaccine; advancing vaccinology. *Nat Rev Immunol*, Vol. 19, n. 2, pp. 77-78, 2019.

CAMPBELL, E. M.; HOPE, T. J. HIV-1 capsid: the multifaceted key player in HIV-1 infection. *Nature Reviews Microbiology*, Vol. 13, n. 8, pp. 471–483, 2015.

CYRINO, L. S.; FIGUEIREDO, B. Q.; JUNIOR, C. H. L.; MARQUES, I. C.; CYRINO, L. S.; SILVA, M. F. C.; LESSA, M. P. P.; MARRA, M. S.; VALE, S.; PIRES, B. C. O. Infecção aguda pelo HIV com apresentação



clínica e laboratorial atípicas: relato de caso. *Research, Society and Development*, Vol. 10, n. 10, pp. 1-8, 2021.

DEEKS, S. G.; OVERBAUGH, J.; PHILLIPS, A.; BUCHBINDER, S. HIV infeccion. *Nat Rev Dis Primers*, Vol. 1, pp. 1-22, 2015.

DEEKS, S. G.; ARCHIN, N.; CANNON, P.; COLLINS, S.; JONES, R. B.; JONG, M. A. W. P.; LAMBOTTE, O.; LAMPLOUGH, R.; NDUNG'U, T.; SUGARMAN, J.; TIEMESSEN, C. T.; VANDEKERCKHOVE, L.; LEWIN, S. R.; THE INTERNATIONAL AIDS SOCIETY

GLOBAL SCIENTIFIC STRATEGY WORKING GROUP. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy. *Nat Med*, Vol. 27, pp. 2085–2098, 2021.

ENGELMAN, A.; CHEREPANOV, P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol*, Vol. 10, pp. 279–290, 2012.

FARIA, N. R.; VIDAL, N.; LOURENCO, J.; RAGHWANI, J.; SIGALOFF, K. C. E.; TATEM, J.; VIJVER, D. A. M. V.; PINEDA-PENA, A. C.; ROSE, R.; WALLIS, C. L.; AHUKA-MUNDEKE, S.; MUYEMBE-TAMFUM, J. J.; MUWONGA, J.; DELLICUOR, S. Distinct rates and patterns of spread of the major HIV-1 subtypes in Central and East Africa. *PLoS Pathog*, Vol.15, n. 12, pp. 1-23, 2019.

FISCHER, W.; GIORGI, E. E.; CHAKRABORTY, S.; NGUYEN, K.; BHATTACHARYA, T.; THEILER, J.; GOLOBOFF, P. A.; YOON, H.; ABFALTERER, W.; FOLEY, B. T.; TEGALLY, H.; SAN, J. E.; OLIVEIRA, T.; NETWORK FOR GENOMIC SURVEILLANCE IN SOUTH AFRICA; GNANAKARAN, S.; KORBER, B. HIV-1 and SARS-CoV-2: Patterns in the evolution of two pandemic pathogens. *Cell Host & Microbe*, Vol. 29, n. 7, pp. 1093- 1110, 2021.

GHATTAS, M.; DWIVEDI, G.; LAVERTU, M.; ALAMEH, M.-G. Vaccine Technologies and Platforms for Infectious Diseases: Current Progress, Challenges, and Opportunities. *Vaccines*, Vol.9, n.12, pp. 1-31, 2021.

HAYNES, B. F.; WIEHE, K.; BORROW, P.; SAUNDERS, K. O.; KORBER, B.; WAGH, K.; MCMICHAEL, A. J.; KELSOE, G.; HAHN, B. H.; ALT, F.; SHAW, G. M. Strategies for HIV- 1 vaccines that induce broadly neutralizing antibodies. *Nat Rev Immunol*, Vol. 23, pp. 142–158, 2023.

HSU, D. C.; O'CONNELL, R. J. Progress in HIV vaccine development. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, Vol. 0, n. 0, pp. 1–13, 2017.

HVTN. HIV Vaccine Trials Network. Key HIV Vaccine Topics. Disponível em: <https://www.hvtn.org/hiv-study-basics/key-hiv-vaccine-topics.html>. Acesso em: abr. 2023.

LIU, X.; XU, M.; LI, P.; ZHANG, W.; ZENG, L.; YANG, Y.; YANG, G. Roles of lncRNAs in the transcription regulation of HIV-1. *Biomedical Journal*, Vol. 45, n. 4, pp. 580-593, 2022.

LOPES, A. O. L.; NUNES, I. P. B; LEÃO, M. R; NOGUEIRA, M. de F. B. B; TEIXEIRA, A. Aspectos epidemiológicos e clínicos de pacientes infectados por HIV. *Revista Brasileira de Análise Clínicas*, Vol. 51, n. 4, pp. 296-299, 2019.

LORETO, L.; AZEVEDO-PEREIRA, J. M. A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, Vol. 2, n. 1, pp. 5-17, 2012.

LV, Z.; CHU, Y.; WANG, Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care*, Vol. 7, pp. 95-104, 2015.

MELIKYAN, G. B. HIV entry: a game of hide-and-fuse? *Curr Opin Virol*, Vol. 4, pp. 1-7, 2014.

NG'UNI, T.; CHASARA, C.; NDHLOVU, Z. M. Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions. *Front Immunol*, Vol.11, pp 1-17, 2020.

OKOYE, A. A.; PICKER, L. J. CD4+T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunological Reviews*, Vol. 254, n.1, pp. 54–64, 2013.



OMS. Organização Mundial da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. HIV/Aids. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/hivaids>. Acesso em: nov. 2022.

PANCERA, M.; CHANGELA, A.; KWONG, P. D. How HIV-1 entry mechanism and broadly neutralizing antibodies guide structure-based vaccine design. *Curr Opin HIV AIDS*, Vol. 12, pp. 229-240, 2017.

PAWLOWSKI, A.; JANSSON, M.; SKÖLD, M.; ROTTENBERG, M. E.; KÄLLENIUS, G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. *PLoS Pathog*, Vol. 8, n. 2, pp. 1-11, 2012.

ROSA, M. C.; SILVA, N. M. O.; HORA, V. P. Patogênese do HIV – características do vírus e transmissão materno-infantil. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, Vol. 48, n. 4, pp. 301- 306, 2016.

UNAIDS. Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids. Estatísticas. Disponível em: <https://unaids.org.br/estatisticas/>. Acesso em: out. 2022.

YANDRAPALLY, S.; MOHAREER, K.; AREKUTI, G.; VADANKULA, G. R. e BANERJEE, S. HIV co-receptor-tropism: cellular and molecular events behind the enigmatic co-receptor switching. *Critical Reviews in Microbiology*, Vol. 47, n. 4, pp. 499–516, 2021.

WACLECHE, V.S.; TREMBLAY, C.L.; ROUTHY, J.-P.; ANCUA, P. The Biology of Monocytes and Dendritic Cells: Contribution to HIV Pathogenesis. *Viruses*, Vol. 10, n. 2, pp. 1-31, 2018.

## Agradecimento

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos a minha orientadora Profa. Elenice Stroparo, por sua orientação e apoio ao longo deste trabalho. Também quero agradecer a Profa. Luciana Nowacki, que generosamente dedicou seu tempo durante as discussões e orientações individuais. Suas contribuições foram de grande importância para a qualidade deste trabalho.

Não posso deixar de agradecer aos meus amigos, em especial ao Victor Castanho, e familiares pelo apoio incondicional ao longo desta jornada. Seus encorajamentos, palavras de estímulo e compreensão foram fundamentais para superar os desafios e dificuldades encontrados.

Agradeço a Deus, por me guiar nos caminhos mais difíceis e à Universidade Tuiuti do Paraná pelo apoio recebido durante todo o processo.

A todos os mencionados e a todos os outros que contribuíram de alguma forma, meu profundo agradecimento.