

Pesquisa (PESQ - 811)

Responsável

Vanusa Pousada da Hora

Unidades Envolvidas

FaMed - Faculdade de Medicina

Título

Prova de conceito para desenvolvimento de vacina terapêutica contra HIV/Aids com base em epítomos virais arquivados e tipagem de HLA de classe I

Resumo

Desde as recentes tentativas de cura de pacientes infectados com base no transplante de medula óssea em adulto ou no início precoce do tratamento com posterior interrupção em uma criança, têm se observado que a erradicação do HIV ainda é um desafio. No entanto, algumas estratégias têm sido propostas para erradicar o vírus de um indivíduo infectado. Uma delas é baseada na "expulsão" dos vírus escondidos em células T infectadas em estado latente, um reservatório muito estável de células T de memória de longa duração carregando vírus competentes em replicação e integrados. Outra estratégia proposta baseia-se na vacinação terapêutica de indivíduos infectados pelo HIV, provocando respostas imunes que poderão ajudar controlando a replicação do HIV após a descontinuação do tratamento antirretroviral em pacientes que têm controle da viremia do HIV a longo prazo e reconstituição imunológica parcial devido ao sucesso da HAART por um certo número de anos. A capacidade para controlar a infecção pelo HIV tem sido correlacionada com certos alelos de antígenos leucocitários humanos (HLA), por exemplo, B*57:01, B*27:05 e B*14. É proposto que os peptídeos virais apresentados por estas moléculas de HLA induzem fortes respostas para o HIV de células T CD8 específicas, que são responsáveis pelo controle viral observado. As respostas celulares são dependentes do arcabouço imunogenético do indivíduo, e principalmente dos seus tipos de alelos HLA de classe I. Os melhores imunógenos para vacinas seriam epítomos virais que se encontram presentes nos reservatórios virais arquivados no indivíduo vacinado e que este último seja capaz de restringir, através do HLA, pela apresentação ao sistema imunológico. O Brasil, maior país da América do Sul e que responde por cerca de dois terços das infecções pelo HIV-1 no continente, tem provavelmente a maior diversidade relatada do HIV. O subtipo do HIV-1 de maior circulação do país é o B, mas outros subtipos, tais como F1, C, e diversos recombinantes F/B e B/C também circulam, conforme relatado pelo nosso grupo e por outros. Devido à alta prevalência de HIV-1B e C no Sul do Brasil, nós também caracterizamos uma CRF que compreende estes dois subtipos (CRF31_BC), com circulação importante no país. Em relação à base genética da população brasileira, a maioria dos dados disponíveis diz respeito a etnias específicas, notadamente de origem Ameríndia, e amostragens de conveniência. Em geral, as estimativas da frequência dos alelos de HLA da população geral mista no Brasil são escassas. O Brasil é um país de dimensões continentais, com uma população mista complexa, composta das

etnias Caucasiana, Ameríndia e Africana. Essa heterogeneidade torna o Brasil um local muito atraente para estudos genéticos humanos das interações entre patógeno e hospedeiro. Trabalhos anteriores mostraram que a análise combinada de quasispécies arquivadas de HIV e dos haplótipos HLA do hospedeiro é viável e fornece informações importantes sobre a capacidade dos pacientes para restringir seus próprios vírus arquivados. Enquanto alguns indivíduos apresentavam uma boa afinidade teórica (AT) para epítomos de seus provírus com base em informações de seu HLA, outros carregavam vírus com epítomos mutantes com reduzida AT para seus alelos de HLA. Um estudo piloto foi realizado na França com apenas onze pacientes, e agora queremos expandir esse trabalho com pacientes adicionais no cenário brasileiro, mais complexo, com diversas origens genéticas de hospedeiros e de vírus. Apesar do fato de que a nossa abordagem de vacinação terapêutica é focada em um conceito baseado no indivíduo, é possível que os epítomos comuns compartilhados por vírus de diferentes indivíduos com haplótipos HLA localmente semelhantes possam permitir o desenho de produtos vacinais mais amplos que podem ser usados em vários indivíduos, reduzindo assim o custo de uma potencial vacina. Além da determinação de AT de epítomos de HLA, esse estudo preliminar também analisou os padrões de mutações de resistência a drogas presentes nos provírus arquivados dos indivíduos por pirosequenciamento ultraprofundo. Esta informação pode direcionar possíveis trocas terapêuticas e evitar falência virológica nos pacientes avaliados.