

A mutação do gene CCR5 e seu papel na possível cura do HIV

The mutation of the CCR5 gene and its role in the possible cure of HIV

Victoria Silva Miguel^a e Renata Ruoco Loureiro^b

a: Graduanda em Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas -FMU/Brasil

b: Biomédica, Professora Doutora do Curso de Biomedicina no Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU/Brasil

RESUMO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado pela primeira vez no ano de 1983, por se tratar de um retrovírus, é necessário que se ligue ao receptor CD4 e ao correceptor CCR5 para causar a infecção. Ao longo do tempo foi sendo identificado uma mutação chamada de delta 32 neste correceptor, que é capaz de produzir uma proteína não funcional causando uma alteração na fase de leitura durante a tradução, desta forma, promovendo uma resistência a infecção pelo vírus em indivíduos homozigotos e uma progressão mais lenta da doença aos heterozigóticos. Este trabalho de revisão bibliográfica tem como objetivo a descrição e aprofundamento em como a mutação genética do gene CCR5 pode favorecer a imunidade ou retardamento do HIV, além de revisar a literatura de tratamentos realizados com base nas descobertas sobre a mutação do gene CCR5. Através do levantamento de artigos científicos foi constatado que, mesmo com os estudos acerca da mutação e com casos comprovados, ainda não é possível garantir a cura do HIV, visto que, foram necessários tratamentos quimioterápicos e transplantes de medula óssea.

Descritores: CCR5, HIV, transplante de células-tronco

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus (HIV) was identified for the first time in 1983. As it is a retrovirus, it must bind to the CD4 receptor and the CCR5 coreceptor to cause infection. Over time, a mutation called delta 32 in this corrector was identified, which is capable of producing a non-functional protein causing a change in the reading phase during translation, thus promoting resistance to virus infection in homozygous individuals and a slower progression of the disease in heterozygotes. This bibliographic review project aimed to describe and delve deeper into how the genetic mutation of the CCR5 gene can promote immunity or delay HIV, in addition to reviewing the literature on treatments carried out based on discoveries about the CCR5 gene mutation. Through the scientific articles used in the research, it was found that even with studies on the mutation with proven cases, it is still not possible to guarantee a cure for HIV, as it was necessary for patients to undergo chemotherapy treatments and bone marrow transplants.

Descriptors: CCR5, HIV, stem cell transplantation

INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado pela primeira vez em 1983, e pertence à subfamília lentivírus dos retrovírus humanos, sendo do tipo ácido ribonucleico (RNA) que tem como característica a presença da transcriptase reversa, permitindo a transição do RNA viral em ácido desoxirribonucleico (DNA) e tendo como principal alvo as

células CD4⁺¹.

Para que o vírus consiga realizar o processo de infecção é imprescindível que a célula possua o receptor CD4 e um dos receptores de quimiocinas, geralmente CCR5 ou o CXCR4, que funcionam como correceptores².

A infecção começa através da adsorção, que consiste na ligação do vírion à superfície da célula alvo por meio da interação de alta afinidade entre o domínio extracelular da glicoproteína viral gp120 e os receptores celulares específicos, sendo o CD4 o principal e as quimiocinas CCR5 e CXCR4 também participam do processo como principais correceptores *in vivo*³. Assim, após a ligação da gp120 ao receptor CD4, ocorrem alterações conformacionais que facilitam a ligação com os correceptores e consequentemente, a entrada do vírus na célula³.

Ao longo dos anos, foi descoberta uma mutação no gene CCR5, onde indivíduos homocigotos desenvolveram resistência ao vírus e os heterocigotos apresentaram progressão mais lenta da imunodeficiência causada pelo HIV.¹

Sendo assim, este trabalho de revisão bibliográfica tem como objetivo a descrição e aprofundamento em como a mutação genética do gene CCR5 pode favorecer a imunidade ou retardamento do HIV, além de revisar a literatura de tratamentos realizados com base nas descobertas sobre a mutação do gene CCR5.

MÉTODOS

Esta pesquisa tem caráter exploratório no levantamento bibliográfico em artigos científicos usufruindo da base de dados da Pubmed da NLM (National Library of Medicine), Scielo (Scientific Electronic Library) e o Google Acadêmico. Utilizando para pesquisa no idioma inglês e português CARACTERÍSTICAS DO HIV.

O HIV é o agente responsável pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e pertencente à família *retroviridae*, sub-família *Orthoretrovirinae*, gênero *Lentivirus* e ao sub-gênero *Lentivirus* dos Primatas². Os vírions, partículas virais completas, chegam a medir entre 80 - 100 nm de diâmetro, possui um envelope lipoproteico “esférico”, capsídeo cilíndrico e seu genoma é formado por duas fitas simples *sense* de RNA linear e enzimas virais (transcriptase reversa, integrase e protease)^{3,4}.

O HIV possui três genes estruturais comuns dos retrovírus, são eles: *gag*, *env* e *pol*³. Os genes estruturais codificam as lipoproteínas Gag, Env e Pol, clivadas pelas proteinases virais em proteínas individuais³. A proteína Gag se divide em 4: Matriz (MA, p17), capsídeo (CA,

p24), nucleocapsídeo (NC, p7) e p6; Env se divide em duas glicoproteínas: superfície (SU, gp120) e transmembrana (TM, gp41) que são componentes estruturais para a formação do capsídeo e do envelope viral³. As três proteínas Pol, protease (PR, p11), transcriptase reversa (TR, p66/p51) e a integrase (IN, p32) fornecem funções enzimáticas e também são encapsuladas com a partícula viral³.

O HIV codifica mais seis proteínas adicionais e três delas (Vif, Vpr e Nef) são encontradas na partícula viral³. A proteína Vif está relacionada a infectividade viral e ao controle das partículas virais infecciosas; a Vpr contribui para o transporte do DNA pró-viral até o núcleo da célula infectada; e a Nef ajuda a diminuir os níveis celulares de CD4, MHC classe I e II³. Já as proteínas Tat e Rev fazem parte da expressão gênica, e a proteína transmembrana Vup diminui a expressão de CD4, MHC classe II e promove a liberação de novos vírions³.

Processo de infecção

A infecção pelo HIV é considerada crônica/persistente já que o hospedeiro é incapaz de eliminar o agente infeccioso e o processo de infecção passa por três fases principais e sequenciais: primária, de latência clínica e sintomática².

A fase primária inicia-se com a etapa de adsorção, que consiste na ligação do vírion à célula alvo³. O processo é mediado por uma ligação de alta afinidade entre o domínio extracelular da glicoproteína viral gp120 e seus receptores celulares específicos, sendo o CD4 o principal receptor para o HIV-1 e HIV-2³. Após a interação inicial, a alça V3 da gp120 fica exposta e apta à ligação com os correceptores CCR5 e CXCR4, que auxiliam na subsequente entrada viral^{4,3}. O processo é decorrente da fusão do envelope viral com a membrana celular, que é facilitado devido à ajuda da gp41³.

Após a fase primária, segue-se com a fase de latência clínica onde ocorre a recuperação clínica do paciente, com a redução da replicação viral, devido ao desenvolvimento da resposta imunitária². Durante o desenvolvimento de anticorpos, que persistem no organismo durante toda a vida, ocorre a soroconversão e é nesta etapa que observa-se um equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imunológica do hospedeiro². A duração média desta fase é de 8 a 12 anos, apesar de não existir latência virológica e nem imunológica². Durante este período também ocorre a destruição de cerca de 50 a 100 linfócitos por ano, sendo bem mais acentuada nos anos precedentes ao aparecimento da AIDS².

Já na fase sintomática, ocorre intensa replicação viral e conseqüentemente a diminuição da resposta imunológica, devido a gradual diminuição dos linfócitos T CD4+ ao longo da fase assintomática, esta fase pode durar alguns meses ou até vários anos².

Gene CCR5

O correceptor CC de quimiocina 5 (CCR5) vem de uma longa família de co-receptores do grupo de proteínas G, que contém sete domínios transmembrana de 352 aminoácidos, o gene para síntese desta proteína está localizado no braço curto do cromossomo 3, sendo expresso principalmente por macrófagos, monócitos e células T CD4+ de perfil TH1 imatura, preparada e de memória^{5,6}. Além disso, também é expresso no sistema nervoso central, em neurônios, astrócitos e micróglia⁷.

O CCR5 é o correceptor de maior importância para a entrada e propagação de um vírus na célula, já que o R5-tropical sempre está presente no início da infecção participando ativamente da resposta imune e se ligando principalmente com as citocinas CCL3 (MIP-1alpha), CCL4 (MIP-1beta) e CCL5 (RANTES) envolvidas no início das respostas efetoras, sendo possível interações com as citocinas CCL8, CCL13 e CCL16^{5,6}.

O CCR5 está presente na imunidade celular por meio de uma cascata mediada pelo CCL5/RANTES, que é uma resposta quimiotática independente⁶. CCL5 realiza a indução da expressão dos marcadores de ativação na superfície da célula T primária, aumentando a proliferação de antígenos nas células T CD4+ e conseqüentemente a secreção de citocinas⁶. CCR5 também consegue sustentar o recrutamento das células T CD8+ virgens para células dendríticas apresentadoras de antígenos⁶. Seu mecanismo de sinalização se inicia com a união dos ligantes aos domínios extracelulares do receptor, seguindo pela dimerização e fosforilação do receptor, a transdução do sinal intracelular, mediada pela liberação de GDP que necessita da ligação e hidrólise de uma nova molécula de GTP⁶. Desta forma, a proteína G ativada desprende do domínio citoplasmático do CCR5 e inicia a ativação da cascata do segundo mensageiro, sustentada pela fosfolipase C quinase, inositol-trifosfato (IP3-quinase) e quinases ativadas por mitógeno (MAP) ou outras tirosinas quinases⁶.

O CCR5 foi identificado como um micro-domínio de membrana, onde sua localização subcelular contribuiu para a quimiotaxia e para a entrada do HIV na célula⁶. O fluxo de entrada e saída das moléculas de CCR5 é extremamente regulado, devido à densidade do receptor de superfície ser inversamente correlacionada com os níveis de expressão do CCL5/RANTES⁶. O CCR5 consegue se ancorar às balsas lipídicas da membrana plasmática através dos resíduos das cisteínas palmitoilados que ficam localizadas no domínio-C terminal⁶. CCR5 e CD4 não são associados apenas aos correceptores do HIV, o CD4 também se associa a moléculas de CCR5 presentes no retículo endoplasmático, promovendo sua exposição na superfície celular⁶. As moléculas que são coladas nessas balsas se agrupam para perto da célula CD4 presente na superfície celular, criando um local propício para a ligação do HIV fazendo com a molécula fique exposta na superfície celular⁶.

Quando a ligação da quimiocina começa a interferir no acoplamento do HIV, os ligantes naturais do CCR5 acabam se tornando “competidores” com diferentes resultados: CCL3, CCL4, CCL5 e CCL8 apresentam propriedades inibidoras para o HIV, já o CCL2 (MCP-1) acaba causando o aumento da infecção⁶. O gene CCR5 do tipo selvagem é capaz de polimerizar com sua forma truncada delta 32, com outros receptores de quimiocina, como o receptor opioide⁶.

Foram encontrados polimorfismos no gene CCR5 em diferentes populações⁷. Nas populações caucasianas, foi identificada uma deleção homozigótica de 32 pares de bases que permitiu o desenvolvimento de uma resistência à entrada do HIV na célula^{1,7}.

Mutação Delta 32

A mutação delta 32 é responsável pela deleção de 32 pares de bases do nucleotídeo 794 ao 825 na região do quadro de leitura aberto (ORF *open read frame*) do gene^{8,9}. Identificado especialmente em caucasianos, o gene mutado produz uma proteína não funcional que causa uma alteração na fase de leitura (*frameshift*) durante a tradução, acarretando na inclusão de sete novos aminoácidos após o aminoácido 174 da proteína e um término prematuro devido à formação de um códon de parada (*stop codon*) logo após o aminoácido 182, fazendo com que ocorra a redução ou abolição do correceptor de CCR5 (figura 1)^{5,8,9,10}.

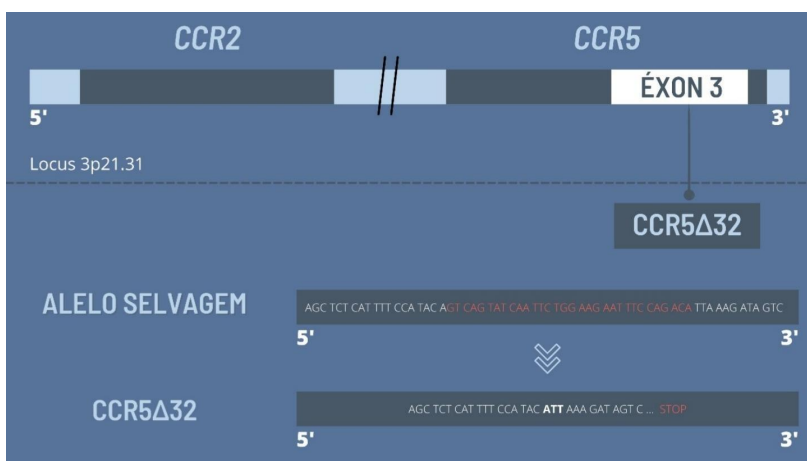


Figura 1. Imagem ilustrativa evidenciando o alelo selvagem e o alelo CCR5 delta32 contendo a mutação que profere ao gene a capacidade de proteção contra a infecção pelo vírus do HIV. (5)

A mutação afeta o local de expressão do CCR5, fazendo com que passe a ser localizada no citoplasma, resultando na expressão reduzida da molécula de tipo selvagem na superfície

celular^{8,9}. Desta forma, o fenótipo mutante do correceptor CCR5 confere uma proteção contra a infecção causada pelo HIV, já que o vírus não consegue se ligar e entrar na célula CD4 do hospedeiro⁹.

A mutação é autossômica recessiva, o que faz com que indivíduos homocigotos desenvolvam resistência à infecção pelo vírus do HIV, já os indivíduos heterocigotos desenvolvem uma progressão mais lenta da doença^{5,8}.

Há relatos de casos raros onde indivíduos que contêm a mutação se infectaram pelo vírus HIV, sugerindo que o X4 isolado pode iniciar a infecção mesmo na ausência do CCR5⁸. Outros receptores de quimiocina homólogos se ligam a um conjunto sobreposto de ligantes de quimiocina, o que pode compensar a ausência do CCR5 em indivíduos homocigotos para a mutação⁸.

Tratamento para o HIV baseado no gene CCR5

Desde a descoberta do HIV, foram feitos diversos estudos e pesquisas em busca de um tratamento eficaz contra o vírus¹¹. Na década de 1980 surgiram os primeiros tratamentos antirretrovirais (ARV) que inibem a multiplicação do HIV no organismo, evitando o enfraquecimento do sistema imunológico e permitindo que as pessoas que são portadoras do vírus vivam tranquilamente¹².

Com o passar do tempo, foi descoberta a mutação no gene CCR5 e com isso iniciaram-se novas pesquisas em busca de tratamentos baseados na mutação⁶. Recentemente, foram publicados dois artigos a respeito de dois casos de “cura” para o HIV envolvendo a mutação CCR5 delta32, que ficaram conhecidos como o caso de Berlim e de Londres¹¹.

Caso de Berlim

Timothy Ray Brown contraiu HIV em 1995, com 29 anos, e viveu a base de tratamentos antirretrovirais até 2006, quando foi diagnosticado com Leucemia Mieloide Aguda (LMA)¹¹. Os médicos iniciaram o tratamento da leucemia e, durante o seu período de remissão, ofereceram a Timothy um tratamento experimental que poderia curá-lo do HIV e da LMA¹¹. O experimento consistia em um transplante de medula óssea de um doador que tivesse a mutação no gene CCR5¹¹.

Os médicos localizaram um doador na Alemanha com a mutação CCR5 delta32 para realizar o transplante que ocorreu no dia 6 de fevereiro de 2007¹¹. Mesmo após o transplante, Timothy foi submetido a um regime intenso de quimioterapia e radioterapia para destruir o sistema

imunológico, de modo a abrir espaço para o crescimento das células imunológicas transplantadas¹¹.

Timothy foi encorajado a parar com o tratamento antirretroviral para o HIV e a partir dos meses seguintes não foi possível detectar o HIV em seu corpo, tornando-se o primeiro caso de remissão total ao HIV¹¹.

Caso de Londres

Adam Castillejo foi diagnosticado com HIV em 2003 e viveu normalmente com o uso dos antirretrovirais até 2011, quando foi diagnosticado com Linfoma de Hodgkin estágio 4¹¹. Em 2015, os médicos recomendaram o transplante de medula óssea após anos de quimioterapia e, devido a um aumento na carga viral do HIV, o procedimento foi realizado apenas em maio de 2016¹¹.

Assim como Timothy, Adam recebeu células de um doador que era portador da mutação CCR5 delta 32¹¹. Mesmo após o transplante, Adam teve que ser submetido a uma quimioterapia de condicionamento menos agressiva e manteve o tratamento antirretroviral, apesar do sucesso do transplante realizado com as células resistentes ao HIV que substituíram totalmente suas células vulneráveis¹¹. Somente em 2017, o uso dos antirretrovirais foi interrompido e, desde então, os pesquisadores não conseguiram mais encontrar HIV funcional no seu sangue, sêmen, nódulos linfócitos, tecido intestinal ou líquido cefalorraquidiano, caracterizando uma cura esterilizante¹¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mesmo após 42 anos da descoberta do HIV, por Luc Montagnier e Roberto Gallo, o vírus continua a assolar a população mundial e ainda sem uma cura efetiva. Hoje em dia, as pessoas infectadas pelo vírus conseguem ter uma vida normal à base dos coquetéis que evitam a multiplicação desenfreada do vírus, impedindo que o sistema imunológico seja seriamente prejudicado, possibilitando uma melhor qualidade de vida.

Mesmo com todos os estudos que estão sendo feitos acerca da mutação CCR5-delta 32, que se mostrou promissora com casos de cura comprovados, acredita-se que a cura não esteja tão próxima de uma realidade para a maior parte da população acometida com a doença. Uma vez que, para a remissão total dos casos de Berlim e Londres foi necessário submeter os pacientes a um tratamento quimioterápico debilitando seus corpos e dependendo de doadores de medula óssea com a mutação para que fosse possível o tratamento.

Todo este processo demanda muitos gastos e a submissão do paciente às quimioterapias que são exaustivas na maioria das vezes. Mais estudos são necessários a fim de viabilizar possíveis tratamentos de cura para pacientes com HIV, focados na mutação delta32.

REFERÊNCIAS

1. Pontes ES, Balbino VQ. Influência dos marcadores CCR2 e CCR5 na progressão clínica em indivíduos soropositivos para o Hiv. CONIC VII CONITI IV ENIC [Internet]. 2020 May 20 [cited 2023 Feb 14]:1-8. Available from: https://www.ufpe.br/documents/616030/866811/Influencia_dos_marcadores_ccr2_eccr5.pdf
2. Loreto S, Azevedo-Pereira JM. A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. Acta Farmacêutica Portuguesa [Internet]. 2012 Jun 30;1(2):5–17. Available from: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/18>
3. Ferreira RCS, Riffel A, Sant'Ana AEG. HIV: mecanismo de replicação, alvos farmacológicos e inibição por produtos derivados de plantas. Química Nova. 2010;33(8):1743–55.
4. Grotto R, Pardini M. Biologia molecular do HIV-1 e genética da resistência humana à AIDS. 2006;13(3). Available from: https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-13-3/ID%20168.pdf
5. Leal BK. CCR5 e variante CCR5Δ32 : funções, aplicações e impactos clínicos em condições inflamatórias, doenças infecciosas e câncer. lumeufrgsbr [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 19]; Available from: <http://hdl.handle.net/10183/250267>
6. Lopalco L. CCR5: From Natural Resistance to a New Anti-HIV Strategy. Viruses [Internet]. 2010 Feb 5;2(2):574–600. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3185609/>
7. Mueller A, Strange PG. The chemokine receptor, CCR5. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2004 Jan;36(1):35–8
8. Carrington M. Genetics of HIV-1infection: chemokine receptor CCR5 polymorphism and its consequences. Human Molecular Genetics [Internet]. 1999 Sep 1;8(10):1939–45. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/8/10/1939/620321>
9. Oliveira EHD de, Mascarenhas R de S, Duarte MJ, Miglioli N de A. O gene CCR5 e a mutação que confere proteção contra o vírus HIV. Genética na Escola. 2021 Jun 10;16(2):294–305.
10. Silva DF, Monteiro MFBC, Pinheiro GJ, Trevisan JA, Leão AM, Eduardo N, Rosa ACCC. O Genótipo CCR5Δ32 em pacientes infectados pelo HIV candidatos à transplante de medula. Brazilian Journal of health Review [Internet]. 2020 May 20 [cited 2023 May 9]:5082–5106. Available from: <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-089>
11. Oliveira KH de. Dispositivos experimentais para a cura do HIV: os casos de Berlim e Londres. Anais da ReACT - Reunião de Antropologia da Ciência e Tecnologia [Internet]. 2022 Apr 28;5(5). Available from: <https://ocs.ige.unicamp.br/ojs/react/article/view/3739>
12. Jota FA. Os antirretrovirais através da história, da descoberta até os dias atuais. wwwarcafiocruzbr [Internet]. 2011; Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11130>

CONTATO

Victoria Silva Miguel: victoriamiguel_2003@hotmail.com