

# Prioridades de Pesquisa para a Cura do HIV: Estratégia Científica Global da IAS 2021

A ciência em contexto



# Uma nova estratégia científica para a cura do HIV

[Prioridades de Pesquisa para a Cura do HIV: A Estratégia Científica Global da IAS 2021](#), publicada na revista Nature Medicine, destaca as lacunas críticas e o progresso promissor na pesquisa da cura do HIV, sugerindo recomendações estratégicas para pesquisadores, doadores, mobilizadores sociais e outras partes interessadas para os próximos cinco anos. Por meio de seu programa Rumo à Cura do HIV, a Sociedade Internacional de AIDS – IAS – reuniu um Grupo de Trabalho Científico Internacional composto por 68 pessoas, entre pesquisadores, membros de comitês de ética, representantes da indústria e lideranças comunitárias para desenvolver a terceira Estratégia Científica Global. A inovadora primeira Estratégia Científica Global da IAS: Rumo à Cura do HIV foi publicada em 2012 e atualizada em 2016. A estratégia incorpora análises de mais de 150 estudos e contribuições de partes

interessadas em todo o mundo por meio de consultas on-line e um questionário..

Prioridades de Pesquisa para a Cura do HIV: a Estratégia Científica Global da IAS 2021 faz recomendações concretas de prioridades de pesquisa de cura em ciências básicas, translacionais, clínicas, comportamentais e sociais. Há uma ênfase na importância das implicações éticas, fortalecendo a pesquisa de cura em cenários de baixa e média renda e envolvendo de modo significativo as comunidades afetadas pelo HIV, que são fundamentais para o sucesso de qualquer cura.



## A Estratégia Científica Global serve como:

- Um guia para a pesquisa científica, para abordar as lacunas de conhecimento mais críticas e as questões pendentes nessa área
- Uma ferramenta para financiadores e formuladores de políticas, para orientar seu apoio para a pesquisa mais eficaz e eficiente rumo à cura do HIV
- Uma estrutura de suporte para mobilizadores sociais, para apoiar pesquisas éticas, com bom custo-benefício e de alta qualidade que possam levar à cura do HIV

# A necessidade da cura do HIV:

Embora a terapia antirretroviral (TARV) possa controlar o vírus e melhorar a vida das pessoas vivendo com o HIV, o tratamento requer adesão por toda a vida, o que é desafiador para muitos devido a uma série de fatores que podem impedir ou dificultar o acesso. Indivíduos que recebem o tratamento antirretroviral também podem apresentar efeitos colaterais ou toxicidade medicamentosa, incluindo disfunções do sistema imunológico e inflamação crônica.

Os sistemas de saúde também enfrentam desafios para fornecer serviços de prevenção e testagem do HIV para pessoas em risco de infecção pelo HIV, bem como para fornecer tratamento, cuidados e serviços de retenção

para as pessoas vivendo com o HIV hoje e os milhões mais que precisarão deles no futuro.

Há dez anos, houve um consenso global de que uma intervenção de cura era uma alta prioridade para as pessoas vivendo com o HIV e seria necessária para ajudar a controlar a epidemia do HIV. Uma cura poderia superar as limitações da TARV, limitar novas transmissões do HIV, reduzir o estigma e a discriminação, além de ser uma solução financeira sustentável para o controle da epidemia.





## Principais fatos de 2020 que apoiaram a pesquisa da cura do HIV

**37,7 milhões**

de pessoas no mundo vivendo com o HIV

**1,5 milhão**

de novas pessoas contraíram o HIV recentemente

**680 000**

pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS

**27,5 milhões**

de pessoas tinham acesso à TARV

**US\$26 bilhões**

foi o valor empregado em cuidados referentes à AIDS em países de baixa e média renda

O financiamento destinado para programas de HIV/AIDS foi **insuficiente** para atingir

as metas **95-95-95** da UNAIDS



## Definições de cura do HIV

Para impactar a epidemia global de HIV, as intervenções de cura devem, em última análise, provar que são seguras e eficazes, fornecer proteção contra reinfeção, ser acessíveis em países em desenvolvimento e ser escalonáveis para enfrentar a epidemia. Os critérios mínimos que seriam os ideais para diferentes estratégias de cura do HIV, incluindo a adesão, foram definidos após uma extensa consulta à múltiplas partes envolvidas ([IAS 2020 consultation](#)).

### Erradicação

Uma cura clássica eliminaria completamente o HIV do corpo, inclusive dos reservatórios ocultos.

### Remissão

Uma remissão do HIV mantida sem TARV reduziria a quantidade de vírus no corpo a níveis indetectáveis, não causaria doenças nem seria transmitido – mas não seria removido completamente do corpo.

## Progressos na pesquisa da cura do HIV aumenta a esperança de cura

- Pesquisas feitas com “controladores do HIV”, pessoas que naturalmente controlam o HIV, sem TARV ou após uma intervenção relacionada à cura, forneceram novas informações e orientações para a pesquisa de cura.
- Os reservatórios do HIV (células que são a fonte do HIV assim que a TARV é interrompida) são agora vistos como fontes em evolução, em vez de fontes estáticas do HIV e não são alcançados pela TARV. Foram identificadas diferenças importantes entre as pessoas vivendo com o HIV, como o sexo biológico, que afetam a localização e a dinâmica do reservatório.
- Os desenvolvimentos tecnológicos permitem uma melhor compreensão de como a latência do HIV se estabelece e como o vírus é reativado após a interrupção do tratamento analítico (realizada no contexto da pesquisa da cura do HIV). Esses achados permitem identificar novos alvos para a cura do HIV.
- Novos medicamentos e intervenções estão sendo desenvolvidos e começaram a demonstrar resultados positivos em modelos animais (pré-clínicos).



Foram registrados vários casos de remissão e erradicação. A pesquisa rumo à cura do HIV baseia-se nesses casos do mundo real, bem como nos controladores de HIV, para entender melhor como funcionaria uma cura e ajudar a identificar alvos para intervenções relacionadas à cura do HIV. Os exemplos incluem:

- Timothy Ray Brown, o “paciente de Berlim” (2008), e Adam Castillejo, o “paciente de Londres” (2019), que permaneceram livres do vírus mesmo sem a terapia antirretroviral após um complexo transplante de células-tronco.
- A coorte VISCONTI (2013) de 14 pessoas que iniciaram a TARV logo após contraírem o HIV e permaneceram em tratamento por no mínimo três anos e controlaram a replicação do HIV desde que interromperam com a TARV.
- A “criança sul-africana” (2017) recebeu terapia antirretroviral por 40 semanas desde o seu nascimento e foi capaz de suprimir o vírus sem medicação após interromper o tratamento.
- Loreen Willenberg (2020) e a “paciente Esperanza” (2021), que leva o nome da cidade argentina onde nasceu, são conhecidas como “controladoras excepcionais do HIV” devido à capacidade natural de seu sistema imunológico de eliminar o vírus a um nível indetectável.



## Pré-requisitos para a cura do HIV: além da ciência

- Gerenciamento dos investimentos para buscar as abordagens de pesquisa mais promissoras da cura do HIV
- Fortalecimento de colaborações internacionais para garantir uma abordagem multidisciplinar para o desenvolvimento de uma cura que seja acessível e escalonável em diversos cenários
- Promoção do envolvimento de pesquisadores em início de carreira e pesquisadores de países mais afetados pelo HIV
- Incentivo da comunicação e da troca de informações entre pesquisadores do setor público e privado que trabalham na pesquisa da cura do HIV para aliviar os desafios regulatórios e logísticos associados ao desenvolvimento de medicamentos
- Implementação da capacidade de pesquisa da cura do HIV entre diferentes populações e cenários para aumentar o escopo da pesquisa e da defesa da cura do HIV em todo o mundo
- Maior envolvimento da comunidade na pesquisa da cura do HIV por meio da disseminação de conhecimento e criação da capacidade de mobilização e efetivo envolvimento para representar seus interesses
- Incentivo à pesquisa sobre implicações psicossociais e éticas da participação na pesquisa clínica da cura do HIV para garantir que tanto os participantes quanto os formuladores de ensaios clínicos estejam bem informados e preparados



# Recomendações da estratégia 2021

Essa terceira Estratégia Científica Global da IAS é um roteiro abrangente que apresenta as lacunas mais urgentes na pesquisa da cura do HIV e nas prioridades de pesquisa para guiar o campo em direção a uma cura amplamente acessível e aceitável. A estratégia descreve recomendações em oito áreas principais.



As pesquisas dependem de uma melhor compreensão dos reservatórios de HIV **1**, em particular como o vírus integra seu material genético no genoma humano, e como medir o tamanho do reservatório **2**, bem como identificar as fontes de rebote viral quando a TARV é interrompida e os mecanismos de expansão celular que se seguem.

Compreender os mecanismos de controle do vírus **3**, particularmente o controle natural do HIV de controladores do HIV na ausência da TARV, fornecerá pistas para traçar intervenções de cura, especialmente aquelas direcionadas ao sistema imunológico do hospedeiro.

Para apoiar às intervenções de cura, será necessário desenvolver ferramentas baseadas em tecnologias inovadoras para melhor compreender a biologia do HIV, identificar novos alvos e medir o sucesso dessas intervenções. A

descoberta de marcadores biológicos ajudará a identificar e alvejar de forma inequívoca as células infectadas com o HIV, bem como otimizar, padronizar e validar modelos animais, como modelos de camundongos humanizados.

As intervenções de cura se concentrarão em alvejar o provírus **4** e o sistema imunológico **5** além de potencializar as terapias celulares e genéticas **6**.

O sucesso da pesquisa de cura dependerá da integração das ciências sociais e comportamentais, bem como dos aspectos éticos da pesquisa de cura **8** e não se limitará a adultos – incluirá pesquisas da cura do HIV em crianças **7**.

As ferramentas de pesquisa geralmente dependem de tecnologias complexas não facilmente acessíveis ou disponíveis em todos os contextos e cenários de pesquisa. Identificar marcadores biológicos e desenvolver testes para serem feitos em locais de atendimento são importantes para facilitar a compreensão do reservatório do HIV e medir o impacto das intervenções de cura. Essas ferramentas devem ser escalonáveis e acessíveis em vários cenários.

A pesquisa pré-clínica se baseia em modelos animais, especialmente em situações em que seria antiético ou impraticável usar humanos. A pesquisa em animais fornece informações e conhecimentos cruciais que sustentam os avanços científicos e podem fornecer entendimentos sobre como as intervenções de cura afetam o reservatório, a reativação viral durante a TARV ou a recrudescência viral após a interrupção da TARV.

# Prioridades de pesquisa para a cura do HIV

## Provírus como alvo

O reservatório do HIV continua sendo o principal alvo para a cura do vírus. As três abordagens que visam o reservatório são identificadas como áreas prioritárias.

- “Poke and clear” ou “golpear e eliminar” (anteriormente “shock and kill” ou “estimular e matar”) envolve medicamentos chamados agentes de reversão de latência (LRA) para despertar o vírus dormente em células infectadas com o HIV. Após a ativação, as células produtoras de vírus são eliminadas por uma segunda intervenção.
- “Block and lock” ou “Bloquear e travar” é uma estratégia no lado oposto do espectro que, em vez de despertar o reservatório de HIV, leva o reservatório a um estado de repouso permanente mais profundo.
- “Reduce and control” ou “Reduzir e controlar” tenta diminuir o tamanho do reservatório e ajudar o sistema imunológico a controlar a replicação viral sem a necessidade da terapia antirretroviral de longo prazo.

Essas abordagens podem usar um ou mais agentes, incluindo anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs), várias células exterminadoras, vacinas terapêuticas e terapias celulares e gênicas.

O esforço para alvejar o reservatório do HIV terá que levar em conta as diferenças observadas entre as pessoas e o desenvolvimento de agentes de reversão de latência mais potentes, com menos efeitos inespecíficos e perfis de segurança aprimorados.

Para avaliar o impacto dessas abordagens, a estratégia enfatiza a necessidade de encontrar biomarcadores e desenvolver melhores ferramentas para detectar, medir e compreender o reservatório de HIV.

### Desafios ao visar o reservatório de HIV

- Compreender o panorama viral: localização, estado e capacidade do vírus de se tornar ativo e produzir mais cópias do vírus
- Mitigar o risco de efeitos não esperados causados por medicamentos e abordagens empregados
- Melhorar a precisão, a especificidade e a sensibilidade dos testes para diferentes partes do vírus (DNA, RNA, proteínas) e tipos de vírus que circulam em diferentes populações
- Harmonizar testes entre laboratórios



## Sistema imunológico como alvo

O reconhecimento de células infectadas pelo sistema imunológico humano pode contribuir para a remissão do HIV mantida sem TARV. Há uma robusta e crescente gama de terapias imunológicas baseadas em vacinas e estimuladores e moduladores imunológicos que prometem avançar para testes de prova de conceito.

Recomenda-se realizar pesquisas sobre o desenvolvimento e o uso de anticorpos amplamente neutralizantes isoladamente ou em combinação com outras abordagens, incluindo vacinas terapêuticas, imunomoduladores e/ou agentes de reversão de latência.

Serão estudos intensivos e complexos, que precisarão de biomarcadores para avaliar sua eficácia, uma vez que ainda não foram aplicados em humanos. São estudos que apresentam vários desafios do ponto de vista metodológico e regulatório.

Os anticorpos amplamente neutralizantes são obtidos originalmente de uma pessoa vivendo com o HIV que apresenta respostas imunológicas particularmente boas contra o vírus. Eles podem ser modificados para aumentar sua potência e meia-vida e podem ser combinados com outros anticorpos amplamente neutralizantes ou outras intervenções.

## Terapias celulares e gênicas

Inspirada pela eliminação do HIV em Timothy Ray Brown e Adam Castillejo, a estratégia endossa novas pesquisas baseadas em terapias celulares e gênicas. Isso inclui edição de genes a tecnologia CRISPR/Cas9 (ou relacionada) e terapias baseadas em células que usam células T com receptores de antígeno quiméricos (CAR-T).

Terapias celulares e gênicas também podem ser usadas para entregar moléculas semelhantes a anticorpos que podem imitar o controle imunológico natural do vírus.

A aplicação dessas intervenções em humanos é um desafio e será necessário superar esses obstáculos, bem como para garantir que possam ser implantadas em locais de baixa e média renda.

### Terapias celulares e gênicas para a cura do HIV

Tem sido desenvolvidas diversas abordagens inovadoras baseadas na edição do genoma como estratégias de cura. Essas abordagens podem ser entregues in vivo (usando nanotecnologia para entregar a terapia para as células-alvo no corpo) ou ex vivo (as células são retiradas do paciente, modificadas em um laboratório e reintroduzidas no paciente).

### Tecnologia de edição de genoma CRISPR-Cas9 (ou similar)

Identificada pela primeira vez em bactérias, a tecnologia CRISPR usa uma enzima capaz de editar o material genético em células humanas. A abordagem poderia ser usada para remover o HIV escondido no reservatório celular ou para remover a proteína da superfície das células humanas usada pelo HIV para entrar e infectar as células. Nucleases de dedo de zinco (ZFNs) e nucleases efetoras semelhantes a ativadores de transcrição (TALENs)

são duas outras tecnologias de edição de genoma desenvolvidas para a cura do HIV.

### Células T com receptores de antígeno quiméricos (CAR-T)

As aplicações clínicas de células CAR-T em humanos começaram há 25 a 30 anos. As células CAR-T podem reconhecer e eliminar células infectadas com o HIV. As células T são retiradas do sangue do paciente, modificadas em um laboratório e devolvidas ao paciente por infusão.

Os estudos de terapias celulares e gênicas em humanos ainda são poucos e têm mostrado sucesso limitado até agora. A pesquisa ainda precisa superar alguns desafios, notadamente a diversidade de localização do reservatório de células e o risco de efeitos inespecíficos.

## Remissão e cura pediátrica

Em 2020, cerca de 160 mil crianças contraíram HIV globalmente, longe da meta global da UNAIDS para 2020 de 20 mil. Em 2019, apenas 58% das mulheres grávidas com HIV na África Ocidental e Central receberam TARV para prevenir a transmissão perinatal. O contexto único da aquisição perinatal do HIV necessita de estratégias pediátricas específicas para alcançar a remissão sem TARV em crianças.

Terapia antiviral precoce por si só (por exemplo, o “bebê do Mississippi”) não será suficiente para alcançar a cura. É necessário incluir bebês e crianças nos avanços de pesquisas da cura do HIV feitas com adultos.

Os objetivos das pesquisas para os próximos cinco anos incluem estudar as diferenças na dinâmica do reservatório de HIV de crianças e adultos e desenvolver ferramentas e metodologias de pesquisa não invasivas especificamente para estudos com crianças.



### Principais diferenças entre adultos e crianças relevantes para a pesquisa da cura do HIV

- As crianças nascidas com o HIV possuem um sistema imunológico que sempre esteve exposto ao vírus, o que difere dos adultos que contraíram o HIV após o pleno desenvolvimento do seu sistema imunológico.
- Os bebês e as crianças devem precisar de TARV por mais décadas do que a maioria dos adultos vivendo com o HIV. Esse fato sugere que a sua necessidade de uma cura é maior.
- A TARV aplicada logo após o nascimento pode tornar o reservatório do HIV menor e potencialmente mais fácil de eliminar do que em adultos, que são diagnosticados quando a infecção já está em uma fase mais avançada.

# Contexto da pesquisa em cura

A pesquisa voltada para a cura do HIV entrelaça críticos aspectos sociais, comportamentais, éticos, comunitários e de engajamento das partes interessadas que devem ser incorporados no escopo da pesquisa científica. *Prioridades de Pesquisa para a Cura do HIV: Estratégia Científica Global da IAS 2021* defende:

- O envolvimento das comunidades vivendo com o HIV e afetadas pelo vírus em todos os estágios da pesquisa da cura, incluindo esforços educacionais por parte dos pesquisadores, apoiados por financiamentos adequados
- A ampliação da representação e da diversidade das partes interessadas durante o desenvolvimento de intervenções de pesquisa da cura do HIV
- A combinação de pesquisas sociais, comportamentais e éticas com ensaios clínicos para obter uma melhor compreensão de como gênero, raça e outras características moldam e aumentam a participação na pesquisa
- A avaliação do impacto social da pesquisa em termos comunitário e individual para garantir a viabilidade, a aceitabilidade e a adequação das intervenções de pesquisa da cura do HIV
- O aumento da compreensão da pesquisa tanto por parte dos participantes quanto de seus parceiros
- O fator da equidade e da justiça na concepção e no desenvolvimento de estratégias eficazes para garantir a aceitabilidade, a escalabilidade e o bom custo-benefício das intervenções de pesquisa da cura do HIV

Espera-se que o estabelecimento da Parceria de Aceleração da Cura do HIV na África (*HCAAP*) permita ampliar o envolvimento e facilite a rápida implementação de qualquer estratégia bem-sucedida em cenários de baixa e média renda.



## Agradecimentos:

Agradecemos as generosas contribuições de todos os membros do Grupo de Trabalho Científico Internacional, em especial a Simon Collins, Steven G. Deeks, Karine Dubé, Sarah Fidler, Fernanda Heloise Côrtes, Edward Nelson Kankaka, Sharon R. Lewin, Rosanne Lamplough, Olivier Lambotte, Michael Louella, Aurelio Orta-Reséndiz e Gabriela Turk pelo desenvolvimento deste documento.

A citação: Deeks, S.G., Archin, N., Cannon, P. et al. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01590-5>



# Principais recomendações das Prioridades de Pesquisa para a Cura do HIV: Estratégia Científica Global da IAS 2021

## ① Melhor compreensão dos reservatórios de HIV

Definir e caracterizar as fontes dos vírus capazes de reativação e replicação durante a TARV.

Definir o fenótipo de células que abrigam genomas do HIV intactos.

Definir o significado clínico de provírus defeituoso, porém induzível.

Definir os mecanismos de proliferação clonal.

Determinar se as células infectadas que persistem durante a TARV são resistentes à morte celular.

Definir o impacto do sexo e de outros fatores nas terapias específicas para o reservatório e o vírus.

## ② Mensuração do reservatório do HIV

Desenvolver e validar um ensaio de alto rendimento para quantificar o reservatório com capacidade de replicação e de reativação

Desenvolver ensaios que quantifiquem os sítios de integração.

Desenvolver ensaios que levem em consideração as principais diferenças qualitativas em transcritos virais.

Desenvolver métodos para quantificar a expressão de proteínas do HIV em células e tecidos.

Desenvolver modalidades de imagem que quantifiquem o tamanho, a distribuição e a atividade do reservatório nos tecidos.

Definir a ligação entre os reservatórios celulares, a viremia plasmática residual e o vírus que foi fonte do rebote viral.

Desenvolver ensaios para monitoramento de carga viral em locais de atendimento e eventualmente em domicílio.

## ③ Mecanismos de controle do vírus

Identificar os mecanismos que contribuem para o controle do SIV/HIV.

Definir o papel dos anticorpos específicos para o HIV, células B e a resposta imune inata na eliminação ou controle do vírus.

Definir a dinâmica viral e os biomarcadores associados ao controle pós-tratamento.

Otimizar modelos de organoides humanos, bem como modelos de camundongos e primatas não humanos para estudos relacionados à cura e à remissão.

## ④ Provírus como alvo

Desenvolver estratégias aprimoradas para reverter a latência.

Desenvolver estratégias para silenciar permanentemente o provírus.

Determinar o impacto de alvejar o provírus no início da TARV.

Definir o papel do subtipo viral na eficácia das intervenções que visam o provírus.

## ⑤ Sistema imunológico como alvo

Desenvolver abordagens de "redução e controle".

Desenvolver moduladores imunológicos.

Realizar ensaios clínicos para determinar se a combinação de imunoterapias resultará em remissão segura e durável do HIV.

## ⑥ Terapia celular e gênica

Definir o nível de expressão do antígeno necessário para permitir o reconhecimento de células infectadas por imunoterapias.

Desenvolver estratégias de edição de genes que tenham o provírus como alvo.

Desenvolver estratégias para a produção continuada in vivo de anticorpos antivirais.

Fazer uso dos avanços em outros campos biomédicos para desenvolver abordagens mais seguras e escalonáveis.

## ⑦ Remissão e cura pediátrica

Caracterizar o estabelecimento, a persistência e o potencial para prevenir ou reverter a latência do HIV em bebês e crianças em TARV.

Desenvolver ensaios para monitorar e identificar biomarcadores para prever a eficácia da terapia de cura do HIV-1.

Testar imunoterapias para o HIV e outras estratégias em bebês e crianças.

## ⑧ Aspectos sociais, comportamentais e éticos da pesquisa de cura

Expandir o envolvimento da comunidade/partes interessadas e o desenvolvimento de capacidades.

Desenvolver pesquisas para a cura do HIV com equidade, representação e escalabilidade.

Estabelecer padrões para a realização segura da pesquisa clínica.

Integrar pesquisas sociais, comportamentais e éticas como parte dos testes de cura do HIV.

Capacitar para o desenvolvimento de pesquisas básicas e ensaios clínicos em locais com alta taxa de infecção/transmissão, onde os recursos para o HIV são limitados.