



Inibição do Receptor Aril-hidrocarboneto por Fármacos e CRISPR-Cas9: Abordagens para o Tratamento da Imunodeficiência Humana

Carlos Eduardo Rogerio ⁽¹⁾; Victor Vinicius Rodrigues Vieira ⁽²⁾; Elaine Campana Sanches Bornia ⁽³⁾

⁽¹⁾ Acadêmico do Curso de Biomedicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar – UniCesumar. Bolsista PIVIC/ICETI-UniCesumar. carloswoods115@gmail.com.

⁽²⁾ Acadêmico do Curso de Biomedicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar – UniCesumar. Bolsista PIVIC/ICETI-UniCesumar. victorvieirain@gmail.com.

⁽³⁾ Orientadora, Docente no Curso de Biomedicina, UniCesumar. elaine.bornia@unicesumar.edu.br.

RESUMO

Introdução: O vírus da imunodeficiência humana é um retrovírus que afeta as células de defesa do sistema imunológico ao ponto de desenvolver a Síndrome da Imunodeficiência Humana. A partir disso o CRISPR/Cas9 é um sistema de edição genética que permite fazer alterações no DNA para que as células de defesa do hospedeiro consigam evidenciar as formas latentes do vírus. A ativação do receptor AhR no linfócito T secreta citocinas para bloquear a replicação do HIV em macrófagos, a inibição do receptor através da técnica molecular e dos fármacos utilizados gera a supressão destas citocinas, aumentando a replicação viral e a percepção do sistema imune devido a reativação do vírus latente. **Objetivo:** Explorar novas pesquisas para o tratamento do HIV através da técnica de Crispr/Cas9 em conjunto com fármacos inibidores do receptor AhR, para promover a reativação das cópias virais latentes e consequentemente sua eliminação pelas células de defesa do hospedeiro. **Metodologia:** Este projeto envolve uma revisão abrangente da literatura qualitativa e quantitativa, com pesquisa em bancos de dados como PubMed, Cell Reports, Bireme e SciELO. A maioria dos artigos científicos avaliados foi em língua inglesa. Os descritores e palavras-chave utilizadas neste projeto foram pesquisados nos Descritores de Ciências em Saúde (DeCS). As palavras-chave utilizadas durante a pesquisa foram HIV, CRISPR-Cas9, Célula T CD4+, terapia viral, aryl hydrocarbon, edição de genes, tratamento do HIV e TARV. Foram incluídos artigos publicados entre 2019 e 2024 relacionados à infecção por HIV, técnica CRISPR-Cas9 e viabilidade celular das células T. Para a elaboração da pesquisa, os artigos foram selecionados por exclusão, ou seja, foram excluídos aqueles que não se enquadravam nos temas abordados e publicações de anos anteriores. **Resultados:** Embora o tratamento antirretroviral atual contra o HIV seja eficaz na prevenção do desenvolvimento da AIDS, estes fármacos não conseguem eliminar completamente o vírus causador devido a permanência de reservatórios virais em células T. Em testes *in vitro* com amostras de pacientes saudáveis (não contaminados), os linfócitos T não infectados foram submetidos a eletroporação *in vitro* com antígenos CD3 e CD28, com seguida exposição à uma cepa específica do HIV por três dias e, nesse ínterim, observou-se que o receptor AhR estava naturalmente ativado em pacientes infectados com HIV, realizando a função de bloquear a replicação viral em macrófagos e estimular a produção de citocinas por células T que expressam a proteína CCR6, mas ao mesmo tempo foi verificado o surgimento de reservatórios virais em células que não são detectados pelo sistema imune. Foram feitas as aplicações do fármaco antagonista



sintético “CH-223191” do receptor AhR e a edição do gene AhR mediada por CRISPR-Cas9 as quais apresentaram a diminuição da viabilidade celular e de secreção de citocinas pelos linfócitos T CD4⁺ auxiliar 17, ao mesmo tempo ocorreu o aumento *in vitro* da replicação do HIV nessas células e do antígeno p24 na circulação. A interpretação *in vitro* mostrou que esse aumento viral corresponde ao vírus latente que foi reativado, e pressupondo-se de que a inibição induzida por fármacos e por genes do receptor AhR nos linfócitos T CD4⁺ promove a reativação e a circulação de células contendo os reservatórios virais, e assim o sistema imune volte a detectar essas células infectadas com cópias virais até então latentes, permitindo o provável emprego da técnica farmacológica de “choque-e-mate” com tratamento antirretrovirais. Vale ressaltar que nos estudos avaliados foram utilizados apenas dois fármacos para o receptor AhR: o antagonista CH-223191 e o agonista FICZ sendo inegável que existem diferentes ligantes naturais e sintéticos de AhR com suas atividades biológicas, suscitando, assim, a necessidade de mais estudos para avaliar o efeito de vários ligantes na replicação/crescimento do HIV. **Considerações Finais:** Os estudos da inibição do receptor AhR ainda continuam e através de novas tecnologias moleculares há um novo horizonte para portadores do HIV. Os resultados obtidos mostram que a possibilidade de remissão está cada vez mais perto de ser realizada, sendo fundamental a continuação dessas pesquisas feitas tanto com a técnica de CRISPR/CAS9 e de fármacos inibidores de AhR como o antagonista CH-223191. Além disso, a oportunidade de retirar cada vez mais os preconceitos que ainda existem para as pessoas que têm essa doença é igualmente importante, há também um benefício bônus que é a remoção da necessidade do uso contínuo de medicamentos para esses pacientes que também geram muitos efeitos colaterais. O prosseguimento e persistência nas pesquisas para que essas técnicas evoluam como um tratamento promissor para o HIV devem ser fomentadas.

Palavras-chave: HIV; CRISPR-Cas9; célula T CD4⁺; terapia viral; *aryl hydrocarbon*