

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE – FACES  
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**PALOMA VIEIRA BEZERRA**

**FATORES GENÉTICOS RESPONSÁVEIS PELA RESISTÊNCIA E PROGRESSÃO DA  
INFECÇÃO POR HIV: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão do curso apresentado em forma de artigo científico ao Uniceub como requisito parcial para conclusão de curso de Bacharelado Biomedicina sob a orientação da Prof.<sup>a</sup> Kelly Cristina Rodrigues Simi.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por ter me guiado durante todo o processo da minha graduação e por ter me direcionado também durante o processo de pesquisa e escrita desse trabalho de conclusão.

Aos meus pais, Fabiana Vieira e Antonio Esternilson, que sempre tiveram presentes e lutaram tanto para que eu pudesse ter todas as oportunidades na minha vida. Agradeço também a minha avó, Valmira Alves, que me apoiou e cuidou de mim em todas as etapas da minha vida. Ao meu namorado, Lucas Gomes Soares, que por diversas aguentou o meu mau humor, me apoiou e cuidou de mim. A admiração e o amor que sinto por eles não se compara a nada, amo vocês.

A minha orientadora, Kelly Rodrigues Cristina Simi, que não poderia ter sido uma escolha melhor, esteve sempre presente com paciência e muita dedicação. Obrigada, professora! Que exista no mundo mais professores como você.

# FATORES GENÉTICOS RESPONSÁVEIS PELA RESISTÊNCIA E PROGRESSÃO DA INFECÇÃO POR HIV: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Paloma Vieira Bezerra<sup>1</sup>

Kelly Cristina Rodrigues Simi<sup>2</sup>

## Resumo

A síndrome da imunodeficiência humana (AIDS) é adquirida através de um vírus da família retroviridae denominado HIV. O HIV é uma IST que é incorporado ao DNA do hospedeiro e, quando o indivíduo é infectado, pode apresentar-se em três fases: aguda, crônica ou assintomática. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o polimorfismo dos receptores dos indivíduos infectados por HIV e associar como essas mutações podem afetar a progressão da doença ou tornar o indivíduo resistente ao vírus. O vírus da imunodeficiência humana é capaz de interagir com diversos receptores, quimiocina, fatores de restrição e citocinas presentes no DNA humano. Diante disso, esses podem sofrer polimorfismo e essa interação, de acordo com cada mutação, pode acarretar na progressão da infecção seja ela lenta ou acelerada. Pode também auxiliar no retardo da progressão e até mesmo relacionar o aumento ou diminuição na aquisição do HIV. A metodologia desse trabalho é uma revisão bibliográfica narrativa baseada em artigos previamente publicados nas bases de dados: Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde, Google acadêmico e Medline. O período definido para essa pesquisa foi entre os anos 2000 e 2018.

**Palavras chave:** "HIV", "polimorfismo", "progressão", "quimiocina", "fatores de restrição", "citocinas".

## THE GENETIC FACTORS RESPONSIBLE FOR THE RESISTANCE OF HIV INFECTION: A REVIEW OF THE LITERATURE

### Abstract

Human immunodeficiency syndrome (AIDS) is acquired through a virus of the retroviridae family called HIV. HIV is an IST that is the DNA of the host and, when the individual is infected, can present in three phases: acute, chronic or asymptomatic. The virus file was created as a literature review on the HIV-infected virus receptor polymorphism and it is possible that the mutations could be a disease progression or become a virus-resistant organism. The human immunodeficiency virus is able to get rid of DNA, chemo, restriction factors and cytokines. Given this, they can undergo polymorphism and this interaction, according to each mutation, can cause the progression of the campaign to be slow or accelerated. They can also help progression and even increase or increase HIV research. The work edition is a bibliographic narrative publication based on data, based on the databases: Scielo, Virtual Health Library, Google academic and Medline. The period of a decade for the years 2000 and 2018.

**Key words:** "HIV", "polymorphism", "progression", "chemokine", "restriction factors", "cytokines".

---

<sup>1</sup> Estudante de Biomedicina do UniCEUB

<sup>2</sup> Professora do curso de Biomedicina do UniCEUB

## 1. Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), um retrovírus da Família Retroviridae, tem um genoma formado por ácido ribonucleico (RNA) necessitando de uma enzima denominada transcriptase reversa para que ocorra a transcrição do RNA para o ácido desoxirribonucleico (DNA). O DNA formado irá incorporar-se ao genoma do hospedeiro (ICTV, 2011).

A Síndrome da Imunodeficiência adquirida (AIDS), que pode ser considerada uma IST (infecção sexualmente transmissível), ocorre através da infecção do vírus HIV e foi descoberta em 1981. O vírus HIV afeta o sistema imunológico do paciente, porque o vírus tem tropismo por células CD4+. O indivíduo quando infectado pelo vírus, seja através da relação sexual, transmissão sanguínea ou de forma vertical, pode desenvolver a fase aguda, crônica ou sintomática. Na fase aguda o indivíduo é mais suscetível a infecções oportunistas (BRASIL, 2003).

Quando o vírus infecta um indivíduo, a resposta a esta infecção irá depender do conjunto de polimorfismo que esse indivíduo carrega. Existem alelos que conferem proteção a infecção e outros que aumentam a suscetibilidade levando a progressão da AIDS (FIGURA 1) (AN et al., 2010).

FIGURA 1 – Impacto genético na infecção pelo HIV



Fonte: ADAPTADO DE AN et al., (2018).

A infecção pelo HIV em células do hospedeiro é dependente de receptores de quimiocinas, moléculas que direcionam as células do sistema imune para o sítio de inflamação, que são utilizadas para entrarem nas células alvo e exercem sua função via receptores. Os receptores de quimiocinas mais pesquisados são os CCR5, CXCR4, CCR2, CXCR1 e servem como co-receptores para o vírus HIV. Os genes destes co-receptores apresentam, muitas vezes, alterações na sua sequência nucleotídica que pode influenciar na progressão da AIDS ou na resistência ao vírus na entrada da célula humana. (SUZUKI et al., 2012).

Outros fatores genéticos que podem ser associados à doença da AIDS são os fatores de restrição e as citocinas. As citocinas, são moléculas proteicas que orquestram os mecanismos imunológicos no combate a infecções virais permitindo uma resposta imune rápida. Na infecção pelo HIV, diversas citocinas e fatores de restrição atuam com o objetivo de interromper o ciclo viral em algum momento. Exemplos desses fatores e citocinas são: TRIM5, APOBEC3G, APOBEC3B, IL-10, IFN-g e IRF-1. Diversos polimorfismos para estas moléculas e suas relações com a atividade viral já foram descritos (AN et al., 2010).

Dessa forma o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o polimorfismo dos receptores dos indivíduos infectados por HIV e associar como essas mutações podem afetar a progressão da doença ou tornar o indivíduo resistente ao vírus (NA et al., 2010).

## **2. Metodologia**

A pesquisa foi uma revisão bibliográfica do tipo narrativa. A revisão narrativa tem caráter amplo e é apropriada para desenvolver determinado assunto, perante contexto histórico e científico (ROTHER, 2007). Refere-se a uma revisão baseada em artigos previamente publicados. Para a busca de artigos foram utilizadas as bases de dados tanto nacionais quanto internacionais, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Google Acadêmico e Melinde, por meio das palavras chave: “vírus HIV”, “perfil epidemiológico do vírus HIV” e “polimorfismo dos receptores do vírus HIV”, quimiocinas. A seleção dos artigos para essa pesquisa aconteceu tanto em inglês, espanhol e português com período definido entre os anos 2000 e 2018. Os critérios de inclusão foram: artigos com foco nas mutações dos receptores do HIV.

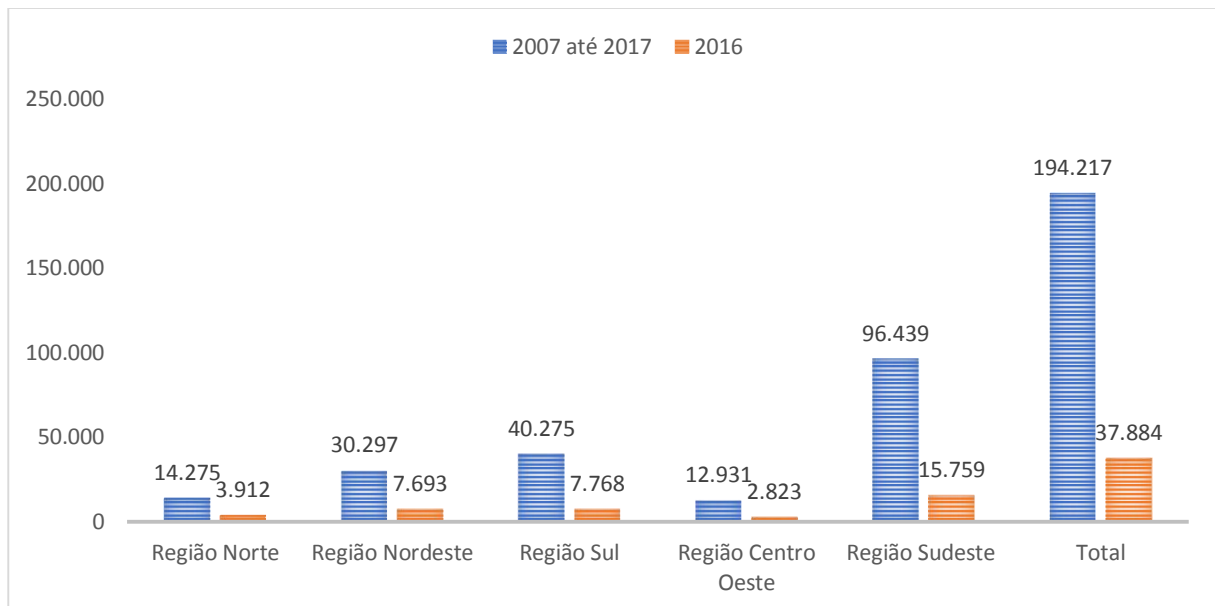
### 3. Desenvolvimento

#### 3.1. Epidemiologia do HIV no Brasil

O Vírus da imunodeficiência humana é uma das infecções que impactam na saúde mundial e é considerada uma epidemia (BRASIL, 2015). O total de pessoas infectadas no mundo é de 36,7 milhões, sendo que ocorrem 5700 novas infecções por dia e 1,1 milhões de pessoas já morreram (UNAIDS, 2016). O tratamento para essa doença, no entanto, tem apresentado alcance notável, pois em 2000 apenas 685 mil pessoas tinham acesso e no ano de 2017, até o mês de junho, esse número aumentou para 20,9 milhões de pessoas (UNAIDS, 2017).

O ministério da saúde mostra que o número de pessoas portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) notificados no Sistema de Notificação de Agravos de Informação (SINAN) de 2007 até junho de 2017 no Brasil foram de 194.217. Sendo que, a região que mais apresentou indivíduos infectados foi a sudeste, por ser a região mais populosa, e a que menos apresentou foi a região centro oeste (FIGURA 2) (BRASIL, 2017).

Figura 2 – Indivíduos infectados por HIV por região no Brasil no período de 2007 a 2017.



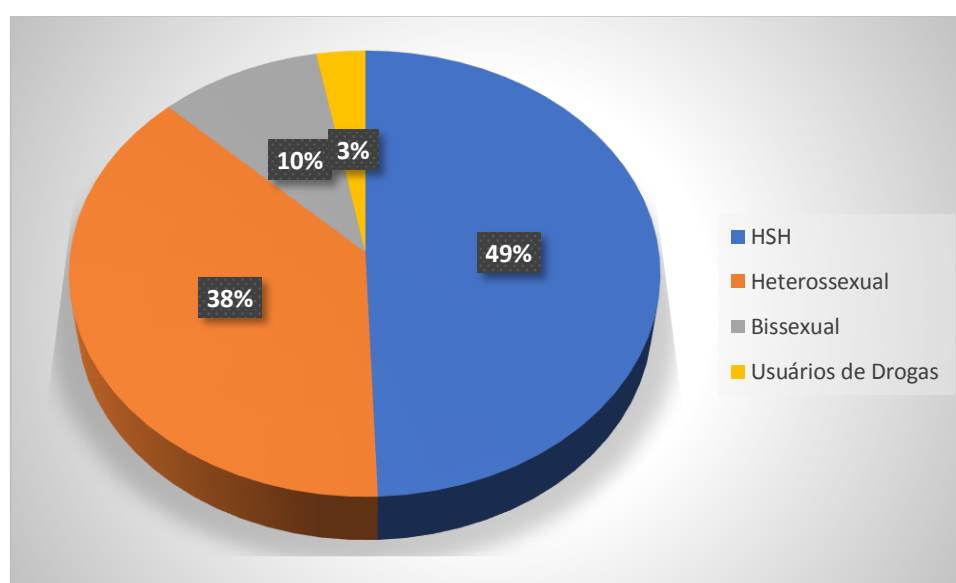
Fonte: ADAPTADO DE OMS (2018).

Os casos de HIV notificados no SINAN, no período de 2007 a 2017, de acordo com sexo aponta que 131.969 (67,9 %) eram do sexo masculino e 62.198 (32,1 %) eram do sexo feminino. Nesse mesmo período, no que refere a faixa etária, notou-se que o maior número de casos de infecção por esse vírus ocorre na faixa etária entre 20 e 34 anos, com a percentagem de 52,5 % dos casos (BRASIL, 2017). Mulheres infectadas demonstram que ocorreu um aumento na

incidência dos casos de HIV nas idades entre 40 e 59 anos, e isso aconteceu devido ao fato de que a mulher ficou mais independente financeiramente (SANTOS et al., 2002).

Nos homens, nesse mesmo período, verifica-se que o maior número de indivíduos infectados é por relação homossexual. Sendo que, 48,9 % dos casos foram devido a exposição homossexual, 37,6 % heterossexual, 9,6% bissexual e 2,9 % eram usuários de drogas injetáveis (BRASIL, 2017). Pesquisas apontam que o aumento da infecção, entre homens que fazem sexo com homens (HSH), ocorre devido ao fato do estigma, da discriminação, comportamento sexual e questões com adesão e busca de cuidados (KERR et al., 2018).

Figura 3 – Homens infectados por HIV no período de 2007 a 2017



Fonte: ADAPTADO DE OMS (2018)

### 3.2. Classificações e as características do vírus HIV

O vírus HIV infecta linfócitos T CD4<sup>+</sup>, macrófagos e células dendríticas. Esse é um retrovírus que pertence ao gênero Lentivírus e apresenta características da família Retroviridae. O vírus possui uma característica cuja estrutura exclusiva é um nucleóide cilíndrico, capsídeo lipoprotéico, envelope formado por uma bicamada lipídica e o seu genoma é formado por duas fitas simples de RNA. O material genético dessa natureza proporciona níveis elevados de recombinação genética e incorpora-se ao DNA da célula do hospedeiro (GUTIERREZ, 2013).

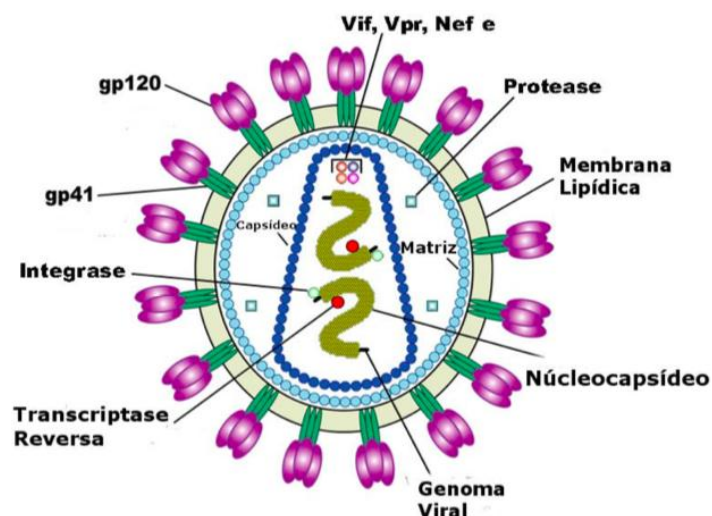
Existem dois tipos identificados desse agente infeccioso causador da AIDS, o HIV 1 e 2. Os dois tipos são diferenciados tanto pela patogenicidade e quanto pela evolução da doença. O HIV-2 é encontrado mais na África Ocidental e apresenta menor viremia que o HIV-1, no entanto, é possível constatar que a maioria dos indivíduos infectados por HIV são pelo tipo 1. As semelhanças dos genomas entre esses dois tipos são apenas de 40% (ROSA et al., 2013).

O HIV possui genes estruturais, regulatórios e os acessórios. Os estruturais são *gag*, *env* e *pol*, que são clivadas pelas proteases virais em proteínas individuais. Os regulatórios são os *tat*, *rev* e *nef* e os acessórios são os *vif*, *vpr* e *vpu* (HIV-1) ou *vpx* (HIV-2). A região *gag* codifica as proteínas estruturais internas: matriz (p17), capsídeo (p24), nucleocapsídeo (p7) e a p6. A proteína *env* está localizada no envelope do vírus, constituída pelas proteínas de transmembrana (gp41) e superfície (gp120) que fica exposta à camada externa do envelope. No interior desse vírus existe também uma proteína viral matriz (p15), envolvido por está proteína é encontrado o capsídeo composto pela p24. As proteínas codificadas pela *pol* são: transcriptase reversa (p66/p51, RT), protease (p11, PR) e integrase (p3, IN) (FERREIRA et al., 2010).

A proteína *Vif* está relacionada a infectividade viral e ao controle da produção das partículas virais infecciosas. A *Vpr* está relacionada à distribuição do DNA pós-viral para o núcleo da célula infectada. A *Nef* e *Vpu* auxiliam para a diminuição das células CD4+, células de MHC classe 1 e 2 e as proteínas *Tat* e *Rev* estão envolvidas com a regulação da expressão gênica (Figura 4) (GUTIERREZ, 2013).

O ciclo replicativo desse vírus tem início na ligação da proteína gp 120 do envelope do vírus ao receptor primário CD4. Logo após essa ligação, a alça V3 dessa proteína fica evidenciada e pronta para a ligação aos receptores de quimiocina. Após essa segunda ligação ocorre a junção das membranas virais e do hospedeiro através da gp 41. O nucleocapsídeo viral entra no citoplasma da célula, libera o RNA e por intermédio da transcriptase reversa é convertido em DNA, sendo que esse é integrado ao cromossomo celular pela ação da integrase. Esse vírus integrado ao cromossomo permanece latente até ser convertido em RNA viral e replicado pela célula hospedeira produzindo novos vírons (Figura5) (GROTTO, 2006).

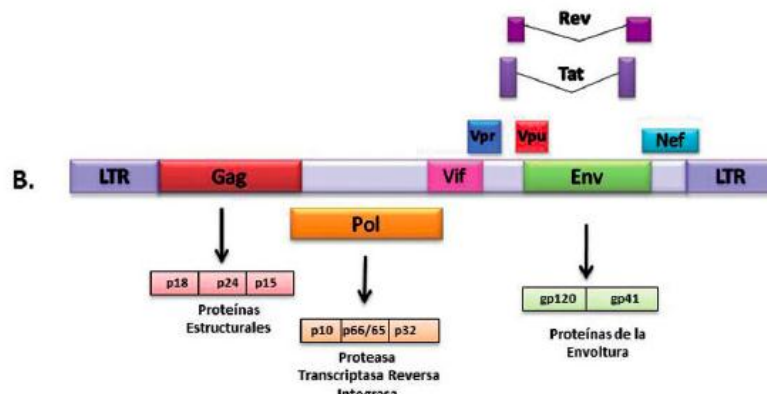
Figura 4 - Estrutura do Vírus HIV e suas respectivas proteínas



Fonte: CAETANO (2016).



Figura 5 – Mapa genético do HIV -1, gene e suas proteínas codificadas



Fonte: ARROYAVE et al., (2013)

### 3.3. Quimiocinas e Receptores de quimiocinas

As quimiocinas são proteínas que direcionam as células de defesa do corpo humano, os leucócitos. Os principais exemplos são os leucócitos, que são liberados após a indução da resposta imune diante de um processo infeccioso e fazem parte da família das citocinas. As quimiocinas, no entanto, são moléculas bem menores que as citocinas e realizam as suas atividades por intermédio de um receptor através das sete hélices transmembranas acopladas a proteína G (SUZUKI et al., 2012).

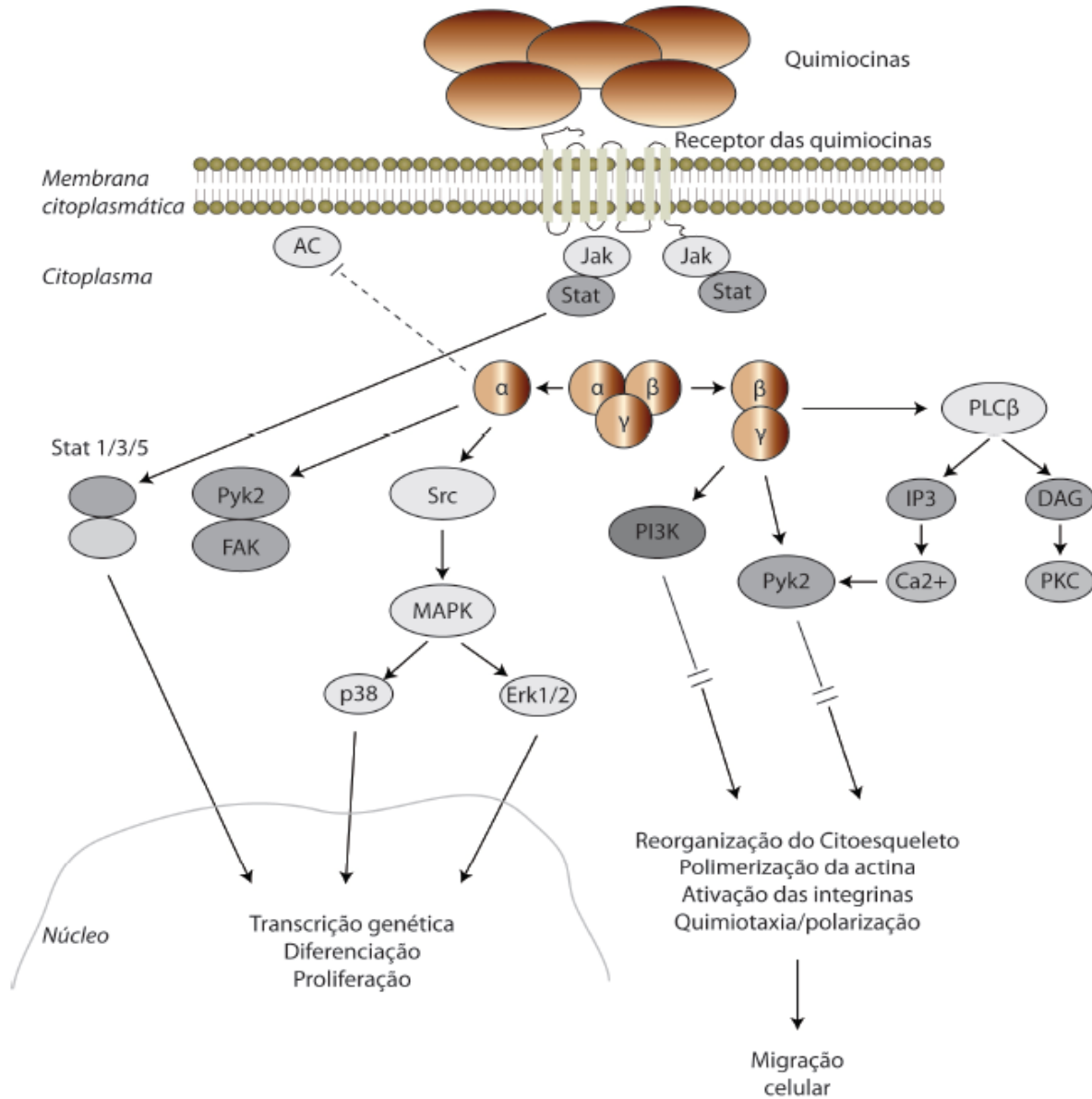
Essas proteínas são classificadas em quatro famílias: CXC, CC, CX3C e C. A quimiocina CC apresenta resíduos de cisteínas e ativa os linfócitos, monócitos, eosinófilos e basófilos. A CXC, todavia, apresenta um aminoácido entre os dois resíduos e age sobre os neutrófilos. Já a subfamília CX3C, que apresenta três aminoácidos entre os resíduos, atua sobre as células mononucleadas do sangue periférico e a última apresenta dois resíduos de cisteínas e tem atividade restrita aos linfócitos auxiliares, citotóxicos e as natural killers (NKs). As cisteínas residuais são localizadas próximas a região N terminal (PALOMINO et al., 2015).

As quimiocinas são classificadas em inflamatórias e homeostáticas. As inflamatórias são expressas em tecidos inflamados por células infiltradas através da estimulação de citocinas ou durante o contato com os patógenos. E as homeostáticas, por outro lado, são produzidas em microambientes, como os tecidos da mucosa e da pele. A classificação, contudo, não é absoluta, pois há várias quimiocinas que são inseridas nas duas categorias (MOSER et al., 2001).

Os receptores de quimiocinas são acoplados a proteínas G. Esses estão presentes na superfície celular das células alvo, têm sete domínios transmembrana. A região extracelular é constituída pela região N terminal e por três anéis que auxiliam na ligação com a quimiocina. E a região intracelular é formada pela região C terminal mais três anéis que intervêm na transdução de sinal. Os receptores têm especificidade para uma única família. São denominados de CXCR1 a

CXCR6 (quimiocina CXC), CCR1 a CCR10 (quimiocina CC), CX3CR1 (quimiocina CX3C) e XCR1 (quimiocina C) (Figura 6) (GUERREIRO et al., 2011).

Figura 6 – Interação entre quimionas e receptores através da transdução de sinal

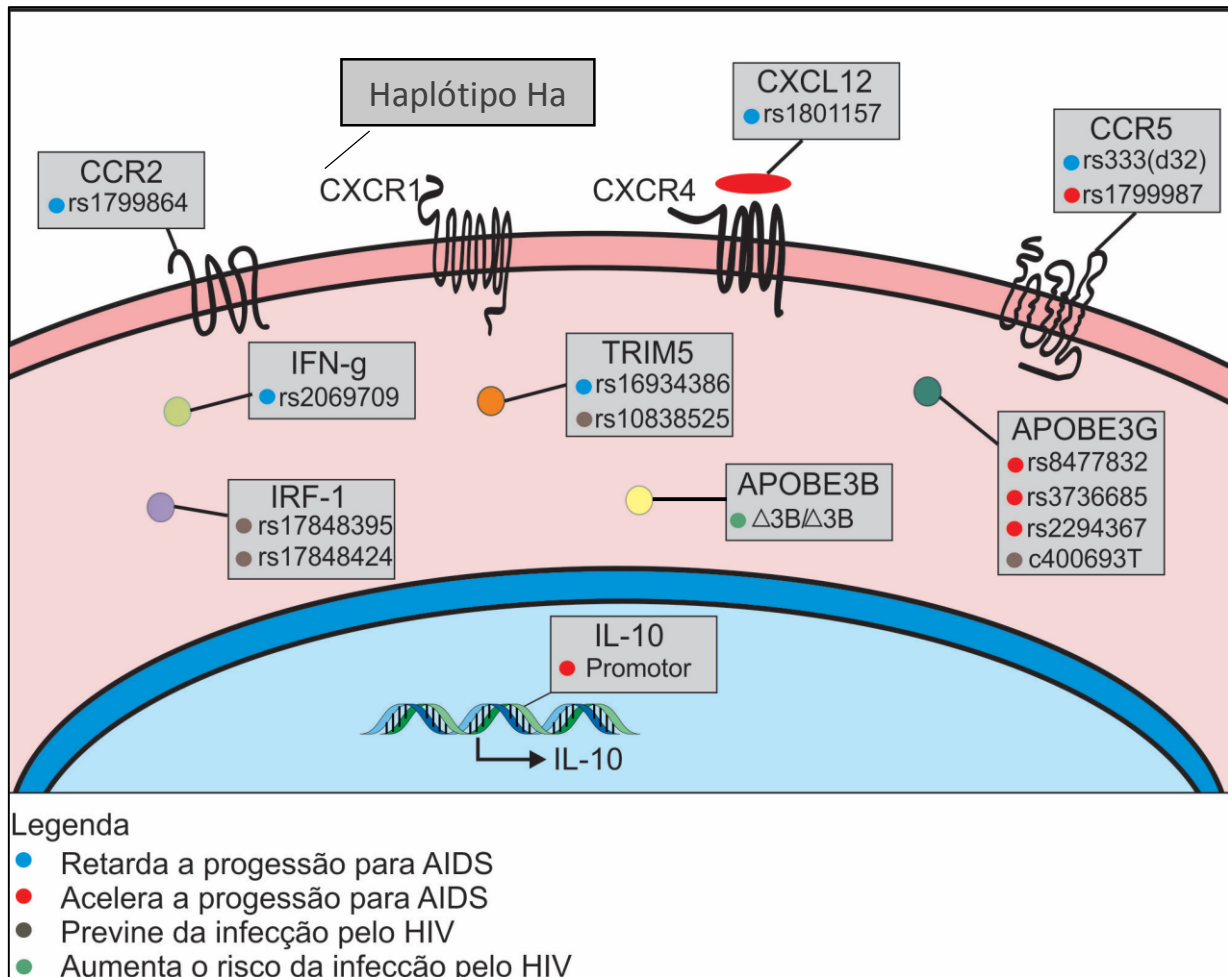


Fonte: GUERREIRO et al., (2011).

### 3.4. Polimorfismo de genes que conferem resistência ou suscetibilidade à infecção

A variabilidade genética nos receptores de quimiocina, fatores de restrição, citocinas e interferons são responsáveis pelo desempenho dos mecanismos que estão relacionados a progressão, resistência e aquisição da infecção.

FIGURA 7 – Representação de todas as citocinas, fatores de restrição e receptores



Fonte: ELABORADA PELOS AUTORES (2018).

### 3.5. Mutações nos receptores do vírus do HIV

#### 3.5.1. Receptor CCR5

As células do sistema imune, os linfócitos T, macrófagos, monócitos e as células natural killers (NK) apresentam o receptor CCR5, da família da quimiocina CC, que auxilia no deslocamento das células para os sítios de inflamação e tem 68 aminoácidos. O vírus do HIV-1 tem a necessidade da presença dessa para entrar nas células humanas e infecta-las. O gene desse receptor está localizado no braço curto do cromossomo 3 (AGUSTONI,2011).

Uma variante desse receptor é o CCR5 $\Delta$ 32 (rs333) que impede a entrada do vírus HIV nas células humanas através do não reconhecimento das proteínas ligantes do vírus, o que dificulta a

introdução do material genético do vírus nas células, portanto, indivíduos homocigotos para essa mutação são resistentes ao vírus. Os indivíduos heterocigotos para essa mutação, no entanto, apresentam progressão mais lenta da infecção por esse vírus. É importante salientar que apesar desses indivíduos resistentes para essa infecção são portadores e transmissores do vírus (DOMS et al., 2000).

Essa mutação é a deleção de 32 nucleotídeos na sequência gênica, codifica o receptor CCR5, produzindo um stop códon prematuro que é defeituoso e não é expresso na superfície da célula. (GROTTO et al, 2006).

O genótipo da população brasileira para homocigoto CCR5/CCR5 é encontrado em 93% dos indivíduos e nos heterocigotos com a mutação, CCR5/ CCR5 $\Delta$ 32 é de 7%. A população europeia que mais apresenta a mutação é a da Finlândia com 16% e que menos apresenta essa mutação é a da Sardenha com 4%. Os alelos homocigotos são encontrados, respectivamente, 2% e 1,5% nesses mesmos países da Europa, sendo que só de 18 populações europeias foram pesquisadas. A frequência dessa mutação em caucasianos é de 92%, no entanto, está ausente nas populações japonesas, Europa Ocidental e África Central (NUNES et al., 2013).

Há evidências, no qual, essa mutação ocorreu durante o surto da varíola na Europa através da seleção natural histórica, pois representou uma alta letalidade e resistência aos indivíduos sobreviventes. A varíola foi uma grande epidemia durante o século XIX e acometeu crianças europeias desde o início do alelo, provocando a pressão seletiva necessária para gerar a deleção CCR5-32 (GALVANI et al.,2003). Outros estudos demonstram também que a seleção negativa em decorrência do processo de expansão do império romano foram os responsáveis pela disseminação mundial desse polimorfismo (SILVA, 2010).

Outro polimorfismo associado às taxas de progressão do HIV é alteração da valina por guanina na posição 59029A (rs1799987), essa é localizada no sítio promotor jusante (Pd) do CCR5. O Pd é responsável pela maioria das atividades transcricionais em células ativas e com o aumento da atividade desse promotor associado à mutação pode ocorrer a hiper-regulação da expressão do CCR5 e conseqüentemente o aumento dos níveis da produção do RNAm. Dessa forma, os indivíduos que são heterocigotos para essa alteração e não apresentam a mutação CCR5 $\Delta$ 32 progrediram a AIDS 3,8 anos mais rápido do que aqueles que são homocigotos. Aqueles que apresentam as mutações rs333 e rs1799987, toda via, a aceleração em relação a progressão da doença é diminuída (AO et al., 2000).

### **3.5.2. Quimiocina CXCL12**

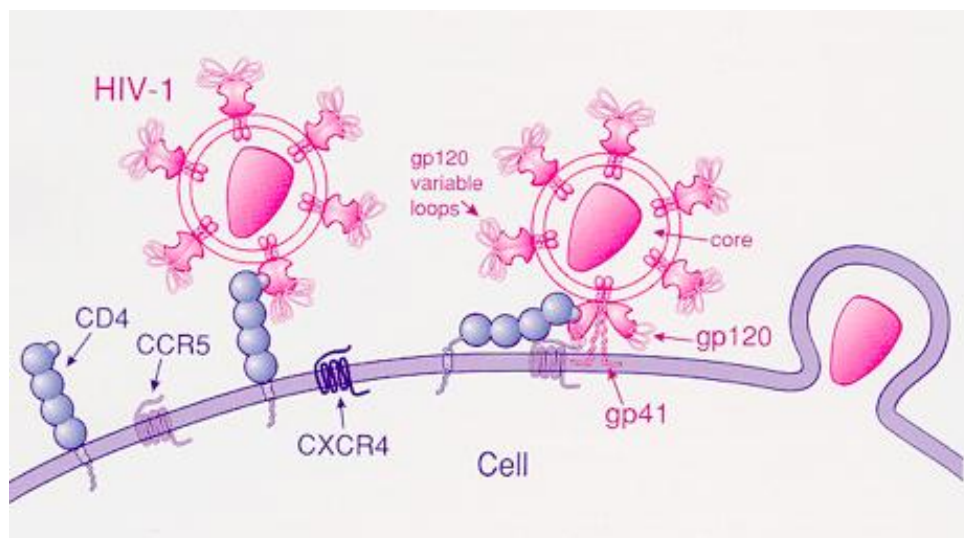
Um receptor de quimiocina denominado CXCR4, que é acoplado a proteína G, desencadeia sinalização intracelular e processo celulares quando associado com o ligante de quimiocina CXCL12/SDF-1. Esse receptor está envolvido em diversos processos biológicos importantes, como:

desenvolvimento embrionário de sistemas hematopoiéticos, cardiovasculares, migração de leucócitos e outros. No entanto, observou-se que além desses processos essenciais, esse receptor está envolvido em alguns processos de patogenia (HOUT et al., 2018).

O SDF-1 está localizado no cromossomo 10 e é o ligante do CXCR4 para infecção do HIV, sendo que esse receptor apresenta um polimorfismo. Essa junção antecipa a entrada do HIV na célula hospedeira. Essa isoforma, denominada rs1801157, é a alteração da adenina para guanina na posição 801 na região 3' do RNAm (SDF1-3`A) (GIANESIN et al., 2012).

Essa quimiocina com a presença desse polimorfismo aumenta a meia-vida duas vezes e quando em homozigose, há estudos que indicam, diminuir a progressão da infecção pelo HIV. Outros estudos também indicam que essa diminuição da progressão ocorra porque a mutação SDF1-3`A resulta em maior produção de nível plasmático SDF1 impedindo a entrada do HIV nas células que tem tropismo ao receptor CXCR4 (Figura 8) (MORUJA et al, 2009).

Figura 8 – Ligação do vírus HIV ao receptor CCR5 ou CXCR4



Fonte: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, (2011).

### 3.5.3. CCR2

O receptor CCR2 pertence à família CC das quimiocinas e apresenta um polimorfismo de nucleotídeo único no códon 64 (CCR2-64I, rs1799864). Essa mutação provoca a mudança da isoleucina (ACT) para valina (GCT) e apresenta efeito protetor sobre o vírus HIV causando um retardo na progressão da infecção. de uma análise da categoria da doença definida, como: soroconversores e soropreversores. Essa mutação é comum em todos os grupos étnicos, sendo que indivíduos sem essa alteração a infecção progrediu 40% mais rápido. O efeito protetor dessa é percebido através de uma análise da categoria da doença definida, como: soroconversores e soropreversores (KASLOW etl., 2005).

O mecanismo dessa mutação para o atraso da progressão do HIV ainda não é totalmente elucidado, no entanto, existem três possíveis modos de restrição. A primeira é que indivíduos com essa alteração estendem a disseminação e patogênese viral alterando cinética pela infecção do HIV. A segunda é que a concentração de CCR2 pode afetar indiretamente a disponibilidade CCR5 nas células alvo para o HIV. E a terceira é que essa mutação pode rastrear outras mutações e alterar o equilíbrio de ligação com outras quimiocinas (SMITH et al., 1997).

#### **3.5.4. CXCR1**

Dois polimorfismos são identificados nesse receptor de quimiocina: mudança de metionina para arginina na posição 31 do domínio extracelular e no outro ocorre uma mudança de arginina para cisteína na posição 335 no domínio C-terminal. Quando presente, esse polimorfismo diminui a modulação da expressão de CD4+ e CXCR4 acarretando em um atraso na progressão da AIDS (VASILESCU et al., 2006).

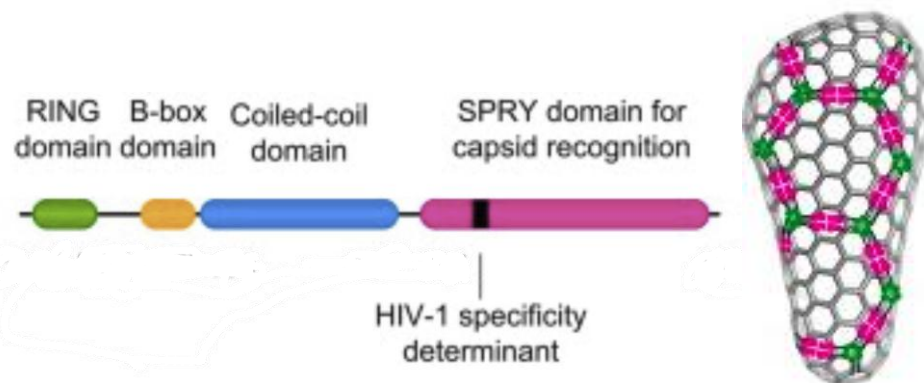
### **3.6. Outros polimorfismos associados a entrada do vírus HIV no organismo**

#### **3.6.1. TRIM5**

O TRIM5a é um fator de restrição e é derivado do TRIM5. Esse foi descoberto inicialmente em espécies do macaco rhesus. Essa variação do fator de restrição reconhece os capsídeos virais e impede a transcrição reversa do vírus. A TRIM5a humano, no entanto, apresenta menor atividade de restrição quando comparado ao fator de restrição presente nessa espécie do macaco. Toda vida, foram descobertos polimorfismos nessa variação humana que melhoram na atividade anti-viral (ALLOUCH et al., 2011).

O gene TRIM5 está localizado no cromossomo 11 formado por oito íntrons e nove éxons, que codifica uma proteína denominada “tripartite motif 5”, apresenta formas diferentes através do splicing alternativo. As estruturas da proteína TRIM são: um domínio RING N-terminal; um ou dois domínios B-box e por uma região “coiled-coil”. O primeiro domínio é codificado pelo éxon 2 e possui uma atividade E3 ubiquitina ligase que é importante para a atividade antiviral. O segundo domínio, codificado também pelo éxon 2, interfere na formação direta da proteína “tripartite motif”. A última região é codificada tanto pelo éxon 2 quanto pelo 4, e essa é responsável pelo desenvolvimento dos homodímeros e auxilia na verificação do capsídeo viral. Uma região C-terminal não está presente em todas as proteínas com formas variadas. E a TRIM 5a é a única que apresenta SPRY, codificada tanto pelo éxon 7 quanto pelo éxon 8, determina a restrição do retrovírus específica (FIGURA 9) (EMI et al., 2015).

Figura 9 – Representação dos domínios TRIM 5a



Fonte: Ianco-Melo et al. (2012)

As variações genéticas do TRIM5 que têm atividade contra o vírus são: H43RY (rs3740996) localizado no domínio RING e R136Q (rs10838525) localizado no domínio B-box. O H43RY é uma troca de uma guanina para arginina no códon número 136 e no R136Q é uma alteração da citosina para timina no éxon 2. Ambos indicam uma proteção em indivíduos sujeitos a exposição em grupos afro-americanos através da retirada prematura do capsídeo do HIV-1, evitando dessa forma, a integração e replicação do vírus (PRICE et al., 2010).

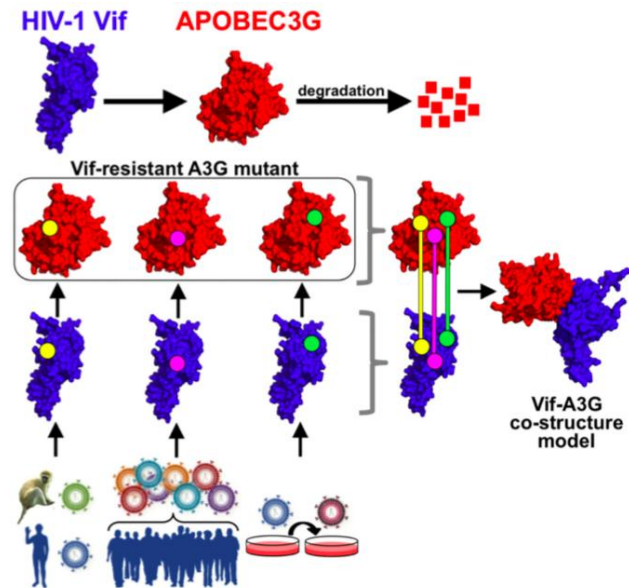
Outro polimorfismo também identificado na região reguladora, 50ª região UTR, é uma mudança do nucleotídeo guanina para adenina (rs16934386) e auxilia no aumento da regulação da expressão do TRIM5a o que ocasiona no aumento da aquisição do HIV (MELO et al., 2012).

### 3.6.2. APOBEC3G

As células humanas apresentam proteínas antivirais naturais, como por exemplo: APOBEC3G (3G). Essas evitam a replicação do vírus HIV de forma agressiva, no entanto, o vírus apresenta uma resposta através da sua proteína acessória vif. A 3G, que causa a degradação das proteínas naturais humanas (Figura 10). Dessa forma, o vírus só pode ser restringido quando a proteína for expressa de forma exacerbada em culturas de células e essa for incorporada ao vírus exercendo sua atividade antiviral através da desaminação dos capsídeos no DNA viral, resultando em hipermutação de guanina para adenina durante a transcrição reversa. Encontros repetidos com os vírus, diante disso, causaram variações genéticas da APOBEC3G (LETKO et al., 2015).



FIGURA 10 – Interação da APOBEC3G com região vif do vírus



Fonte: LETKO (2015).

Uma substituição da histidina para arginina no códon 186 gera uma mutação H186R e essa (rs8177832) está relacionada com a progressão acelerada da AIDS em indivíduos homocigotos (G/G) afro-americanos e com altos valores de carga viral em mulheres africanas. Tudo indica que a presença desse polimorfismo ocorre devido ao aumento da expressão APOBEC3G. Outro aspecto importante é que indivíduos com essa transformação polimórfica tem o comprometimento mais rápido do sistema nervoso central (SNC), pois a APOBEC3G é expressa em neurônios e astrócitos e com o aumento da expressão acontece o aumento da replicação viral no SNC (SINGH et al., 2001).

Outros polimorfismos também são identificados, no entanto, não totalmente elucidados. Nucleotídeos com alteração de base única (SNP) geram alterações intrônicas C400693T, 1993766 (rs2294367) e 1971936 (rs37366685) o que aumenta risco para a aquisição do HIV e progressão do HIV, respectivamente (AN, WINKLER, 2010).

### 3.6.3. APOBEC3B

A APOBEC3B (A3B), é uma enzima que pertence a família APOBEC3, que pode restringir o retrovírus em alguns tipos de células. Essa restrição ocorre quando o HIV for deficiente na estrutura vif, no entanto, casos de deleção dessa enzima já foi registrado e isso gera um aumento do risco na aquisição do HIV (HULTQUIST, 2009).



### **3.7. CITOCINAS**

#### **3.7.1. IL-10**

A interleucina 10 é uma citocina, que apresenta estrutura homodimérica, constituída sem a presença de carboidratos e apresenta cadeia polipeptídica na forma de  $\alpha$  -hélices. Essa pode ser produzida por: linfócitos Th2, linfócitos Th0, células B e células dendríticas. A IL-10 limita a replicação do vírus HIV após o reconhecimento do DNA do vírus, essa é ativada e passa a produzir citocinas inflamatórias (Blackburn et al., 2007).

Polimorfismo nessa interleucina é indentificado no primer, uma cadeia curta de nucleotídeos que fornece um ponto de partida para a síntese do genoma, e esse auxilia na aceleração da progressão da doença. Essa alteração ocorre na posição 592 do promotor e ocorre uma mudança do nucleotídeo citocisina para adenina (IL 10-5 A). Essa mutação é do tipo de polimorfismo de repetição curta (STR). Estudos também indicam que essa progressão é pronunciada em indivíduos após 5 anos a exposição ao vírus, sendo que essa progressão corrobora com literatura, pois o alelo do promotor tem afinidade diferencial para os fatores de proteção e diminuiu a produção de IL-10 o que aumenta a velocidade da replicação viral. É importante salientar quando o indivíduo apresenta os genótipos protetores CCR2-64I e CCR5- $\Delta$ 32 associado ao IL 10-5 A a infecção progride mais rapidamente independente da presença da mutação (SHIN et al.,2000).

### **3.8. INTERFERON**

#### **3.8.1. INF-g**

Interferon g, localizado no cromossomo 12 no longo (q24.1), é um tipo de interferon do tipo 2 que é essencial na regulação da resposta imune contra patógenos virais e bacterianos. Esses são secretados por células linfócitos T auxiliares dos tipos: Th1, linfócitos T citotóxicos CD8, além das células natural killers. O IFN-g também induz a produção de citocinas e quimicinas pró-inflamatórias nas células endoteliais, epiteliais e fibroblastos, sendo que essa resposta pró-inflamatória é importante para avaliar a resposta antiviral em pacientes com HIV (ROFF et al., 2014).

Polimorfismo no gene da INF-g causa aceleração na progressão para HIV, porque afeta a regulação desse interferon. Essa mutação (rs2069709) acontece apenas em um único nucleotídeo guanina para timina (BENDARY et al.,2017).

#### **3.8.2. IRF-1**

O fator regulatório de Interferon 1 (IRF-1) desempenha um papel fundamental na defesa da imunidade do hospedeiro através da regulação da replicação e transcrição do vírus do HIV. Dois polimorfismos SNP foram identificados nesse interferon. O primeiro ocorre uma mudança na posição 619 da citosina para adenina (rs17848395) e o segundo na posição 6516 e ocorre a

alteração da timina por guanina sendo que, ambos foram associados a resistência à aquisição ao HIV por conta da diminuição da regulação e da resposta ao IRF-1 (BALL et al., 2007).

Tabela 1- Mutações nos fatores genéticos associados à progressão e aquisição do HIV

FATORES GENÉTICOS	MUTAÇÃO	POSIÇÃO
CCR5	DEL 32	
	V > G	50029 (Pd)
CXCL12	A > G	3' RNAm
CCR2	ISO > VAL	CÓDON 64
CXCR1	MET > ARG	31 extracelular
	ARG > CIS	335 C terminal
TRIM5a	G > A	50 UTR
	C > T	B-BOX
APOBEC3G	HIS > ARG	CÓDON 186
	BASE ÚNICA	Intraiônicas
APOBEC3B	DEL 3B	
IL-10	C > A	PRIMER (592)
INF-g	G > T	
IRF-1	C > A	POSIÇÃO 619
	T > G	POSIÇÃO 6516

Fonte: ELABORADA PELOS AUTORES (2018).

#### **4. Considerações finais**

O estudo desses polimorfismos permitiu a conclusão de uma melhor compressão de como a célula hospedeira reage diante da variabilidade genética e como as mutações estão relacionados com a progressão acelerada ou retardada da infecção pelo vírus HIV e também relacionar com o aumento da aquisição ou diminuição na aquisição do HIV. Dessa forma, é importante salientar a importância desses estudos para conhecer e rastrear genes para uma possível cura e vacina para a AIDS.

Mutações em um único nucleotídeo diante de todas as pesquisas realizadas para o trabalho são as alterações mais comuns nos fatores de restrição, nas citocinas e interferons. Os receptores de quimiocina, no entanto, apresentam deleções de 32 nucleotídeos, como no caso do receptor de quimiocina CCR5 e alteração de um aminoácido no receptor CCR2.

Outro ponto importante desse trabalho é que a progressão lenta e a proteção contra o vírus estão presentes, nas maiorias dos estudos, em indivíduos afro-americanos. Além disso, as pesquisas não estão melhores elucidadas por conta dos estudos limitados em alguns Países e pela presença de poucas amostras.

## 5. REFERÊNCIAS

AO, C. et al., CCR5 promoter polymorphisms, CCR5 59029A and CCR5 59353C, are under represented in HIV-1-infected long-term non-progressors. The Australian Long-Term Non-Progressor Study Group. **Department of Immunology**, Australia, v. 14, n.2, p. 103-108, jan. 2000.

AN, P; WINKLER C. A. Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery. **Trends genet**, Berlin, v. 26, n. 3, p. 119-131, mar. 2010.

BANDERA, A. *et al.* The NLRP3 inflammasome is Upregulated in hiV-infected antiretroviral Therapy-Treated individuals with Defective immune recovery. **Frotiers in Immunology**, v. 9, n. 214, p. 1-8, feb. 2018.

BALL, T. B. et al., Polymorphisms in IRF-1 associated with resistance to HIV-1 infection in highly exposed uninfected Kenyan sex workers. **Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases**, Canadá, v. 21. N. 9, p. 91-101, may. 2007.

BENDERY, M. E. et al. Association of interferon gamma gene polymorphism and susceptibility to hepatitis C virus infection in Egyptian patients: A multicenter, family-based study. **Journal of gastroenterology and hepatology**, Cheuk Nang, v. 1, n. 4, p.140-147, dec. 2017.

BLACKBURN S. D. et al., IL-10, T cell exhaustion and viral persistence. **TRENDS in Microbiology**, Filadélfia, v. 15, n. 4, p 143-146, mar. 2007.

BRASIL (MINISTÉRIO DA SAÚDE) **Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento**, São Paulo, 2003. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids\\_etiologia\\_clinca\\_diagnostico\\_tratamento.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Aids_etiologia_clinca_diagnostico_tratamento.pdf)>

CAETANO, D. G. **Caracterização de variantes virais de hiv- 1 em indivíduos soropositivos com perfil de controle da progressão para a aids e da replicação viral: avaliação da ocorrência de variantes de escape da resposta imune**. 2016. 97 f. Dissertação (Mestrado) apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.

CACCURI, F. *et al.* Cellular aspartyl proteases promote the unconventional secretion of biologically active HIV-1 matrix protein p17. **Scientific Reports** 6, n. 38027, dec. 2016.

FERREIRA, S. C. R.; RIFFEL, A.; SANTANA, G. E. A. HIV: Mecanismo de Replicação, Alvos Farmacológicos e Inibição Por Produtos Derivados de Plantas. **Química Nova**, Vol. 33, No. 8, p. 1743-1755, ago. 2010.

GALVANI, A. P; SLATKIN, M. Evaluating plague and smallpox as historical selective pressures for the CCR5-Δ32 HIV-resistance allele. **Department of Integrative Biology**, Berkeley, v. 100, n. 25, dec. 2003.

GIANESIN, K. et al., The Role of Genetic Variants of Stromal Cell-Derived Factor 1 in Pediatric HIV-1 Infection and Disease Progression. **JOURNAL PLOS ONE**, California, v. 7, n.9, set. 2012.

GROTTO, R. et al., Biologia molecular do HIV-1 e genética da resistência humana à AIDS. **Laboratório de Biologia Molecular – Divisão Hemocentro – Faculdade de Medicina de Botucatu**, São Paulo, v. 13, n. 3, jul-set. 2006.

GUERREIRO, R; COSTA, Q. S; PEREIRA, J. M. A. As quimiocinas e os seus receptores: características e funções. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24, p. 967-976, 2011.

GUTIERREX, E. et al., Retrovírus e Síndrome da Imunodeficiência adquirida. In: COURA, J. **Dinâmica das doenças infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2013. p. 1923-1927.

HOUT, A et al., CXCR4-targeting nanobodies differentially inhibit CXCR4 function and HIV entry. **Biochemical Pharmacology**, Kansas, v. 158, p. 402-412, dec. 2018.

HULTQUIST, J. F., HARRIS, R. S. Leveraging APOBEC3 proteins to alter the HIV mutation rate and combat AIDS. **Future Virol**, Canadá, v. 4, n. 6, p. 605-619, nov. 2009.

ICTV (COMITÊ INTERNACIONAL DE TAXONOMIA VIRAL. **Retroviridae**, Washington, 2011. Disponível em: <[http://talk.ictv.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/reverse-transcribing-dna-and](http://talk.ictv.org/ictv-reports/ictv_9th_report/reverse-transcribing-dna-and)>. Acesso em: 27 nov. 2018.

KASLOW, R. A. et al., Influence of Host Genetic Variation on Susceptibility to HIV Type 1 Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 191, p. 68-77, nov. 2018.

LETKO, M. et al., Identification of the HIV-1 Vif and human APOBEC3G protein interface. **HHS PUBLIC ACCESS**, Washington, v. 13, n. 9, dec. 2015.

MARQUEZINE, F. L.; BONI, M. S. Avaliação de estudos relacionados à busca da cura de portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Revista Uningá**, Maringá, PR. v. 51, n. 3, jan. 2018.

PAES, C. M. **Polimorfismos do gene msp1 e concentração sérica de msp-3 em pacientes infectados pelo HIV e coinfectados pelo HBC e HCV**. Dissertação (Mestrado) apresentada ao

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2014.

PALOMINO, D. C. T; MARTI, L. C. Quimiocinas e imunidade. **Einstein**, São Paulo, v. 13, n. 3, July/Sep. 2015.

POLO, A. T. **A Influência de Polimorfismos de Fatores de Restrição na Suscetibilidade ao HIV e na Progressão à Aids**. 2017. 63 f. Dissertação (Mestrado) apresentado Programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular da UFRGS, Porto Alegre, 2017.

PRICE, H. et al., A Trim5alpha Exon 2 Polymorphism is Associated with Protection from HIV-1 Infection in Pumwani Sexworker Cohort. **National Institutes for Health**, Rockville Pike, v. 24, n. 12, p. 1813-1821, jul. 2010.

ROFF, S. R. et al., The Significance of Interferon- $\gamma$  in HIV-1 Pathogenesis, Therapy, and Prophylaxis. **Frontiers Immunology**, Lausana, v. 4, n. 498, p. 1-11, jan. 2014.

ROUZIC, L. E.; BENICHO, S. The Vpr protein from HIV-1: distinct roles along the viral life cycle. **Retrovirology**, Paris, France. v.2, n.11, feb. 2005.

SINGH, K, K. et al., Genetic Variants in the Host Restriction Factor *APOBEC3G* are Associated With HIV-1–Related Disease Progression and Central Nervous System Impairment in Children. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, California, v. 62, n. 2, p. 197-203, fev. 2001.

SMITH, M. W. et al., ontrasting Genetic Influence of CCR2 and CCR5 Variants on HIV-1 Infection and Disease Progression. **Science**, Whashington, v. 277, p. 959-965, jul, 1997.

STREMLAU, M. et al. The cytoplasmic body component TRIM5a restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. **Nature Publishing Group**, Boston, v. 427, p. 848- 853, feb. 2004.

SUZUKI, E. L. et al. Análise do polimorfismo rs1801157 da quimiocina cxcl12 em descendentes asiáticos em Maringá - PR. **Biosaúde**, Londrina, v. 14, n. 2, 2012.

TELELAB (Programa de Educação Continuada). **Diagnóstico do HIV**. Santa Catarina, 2014. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/bvs>>. Acesso em: 10 setembro 2018.

UNAIDS (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre AIDS/HIV). **Novo relatório do UNAIDS mostra que 18,2 milhões de pessoas estão em terapia antirretroviral em todo o mundo.** Brasília, 2016. Disponível <<http://www.unaids.org.br>>. Acesso: 10 outubro 2018.

UNAIDS (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre AIDS/HIV). **Cerca de 21 milhões de pessoas vivendo com HIV estão em tratamento, diz novo relatório global do UNAIDS.** Brasília, 2017. Disponível <<http://www.unaids.org.br>>. Acesso: 10 outubro 2018.

VASILESCU, A. et al., A haplotype of the human CXCR1 gene protective against rapid disease progression in HIV-1<sup>+</sup> patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Connecticut, v. 104, n. 9, p. 3354 -3359, fev. 2007.