



CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC



Fernanda Maria Bragança Milione

**FATORES GENÉTICOS DETERMINANTES NA INFECÇÃO
POR HIV**

Pindamonhangaba-SP

2019



CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC



Fernanda Maria Bragança Milione

**FATORES GENÉTICOS DETERMINANTES NA INFECÇÃO
POR HIV**

Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso de Farmácia do Centro Universitário Funvic.

Orientadora: Me Heleneide Cristina Campos Brum.

Pindamonhangaba – SP

2019

Milione, Fernanda M.B.

Fatores Genéticos Determinantes na Infecção por HIV / Fernanda Maria
Bragança Milione / Pindamonhangaba-SP : UniFUNVIC Centro
Universitário FUNVIC, 2019.

23f. :il

Monografia (Graduação em Farmácia) UniFUNVIC-SP.

Orientador: Prof. Me. Heleneide Cristina Campos Brum.

1 CCR5. 2 CCR5Δ32. 3 Infecção. 4 HIV I Fatores Genéticos Determinantes na
Infecção por HIV II Fernanda Maria Bragança Milione.



CENTRO UNIVERSITÁRIO FUNVIC



FERNANDA MARIA BRAGANÇA MILIONE

FATORES GENÉTICOS DETERMINANTES NA INFECÇÃO POR HIV

Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso de Farmácia do Centro Universitário Funvic.

Data: _____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Heleneide Cristina Campos Brum

Centro Universitário UniFunvic

Assinatura _____

Prof. Dr. Matheus Diniz Gonçalves Coelho

Centro Universitário UniFunvic

Assinatura _____

Prof. Dra. Luciane Vieira Garcia

Centro Universitário UniFunvic

Assinatura _____

RESUMO

Existem aproximadamente 37,9 milhões de pessoas soropositivas no mundo, sendo a AIDS um problema de saúde pública, causada pelo vírus da imunodeficiência Humana (HIV). O HIV infecta células T CD4, porém, este processo depende da ligação das proteínas virais (co-receptores virais) aos receptores de superfície celular, como o CCR5, para que ocorra a internalização do vírus à célula hospedeira. O HIV pertence à família *Retroviridae*, responsável por causar doenças fatais. O HIV é dividido em HIV-1, mais distribuído pelo mundo e HIV-2, sendo mais encontrado na África. A infecção viral inicia-se pelo contato de fluídos corporais, contato sexual, agulhas e passagem placentária de pessoas infectadas com indivíduos não infectados. Estudos mostram que a deleção no receptor CCR5 pode conferir aos indivíduos resistência total à doença, quando estes são homocigotos para a deleção (CCR5 Δ 32/CCR5 Δ 32); e resistência parcial ou progressão lenta da doença quando são heterocigotos (CCR5 Δ 32/CCR5). Esse tipo de mutação é mais comum em populações caucasianas, havendo várias teorias sobre o surgimento da deleção. Apesar do grande avanço na descoberta de drogas antirretrovirais vários estudos ainda são necessários para verificar o real papel das mutações nos receptores CCR5 e o curso da doença, podendo esta ser uma alternativa de tratamento de fácil administração, pouca toxicidade e grande esperança de cura e prevenção da AIDS no mundo. Este trabalho se propôs a fazer uma revisão de literatura sobre os fatores genéticos determinantes na infecção por HIV, focando principalmente no receptor CCR5.

Palavras-chave: CCR5. CCR5 Δ 32. HIV. AIDS. Tratamento.

ABSTRACT

There are approximately 37.9 million people with HIV worldwide, and AIDS is a problem of public health, caused by the Human Immunodeficiency Virus (HIV). HIV infects CD4 T cells, however, this process depends upon the binding of the viral proteins (viral co-receptors) to cell surface receptors such as CCR5 internalization to occur the virus to the host cell. HIV belongs to the family Retroviridae, responsible for causing fatal diseases. HIV is divided into HIV-1, more spread worldwide, and HIV-2, and most frequently found in Africa. Viral infection is initiated by contact with body fluids, sexual contact, needles and placental passage of people infected with uninfected individuals. Studies show that the deletion in the CCR5 receptor may give individuals total resistance to disease when they are homozygous for the deletion ($CCR5\Delta32/CCR5\Delta32$) and partial resistance or slow progression of the disease when they are heterozygous ($CCR5\Delta32/CCR5$). This type of mutation is more common in Caucasian populations, with various theories about the emergence of deletion. Despite the advances in antiretroviral drug discovery more studies are needed to ascertain the true role of mutations in the CCR5 and course of the disease, which may be a treatment alternative for easy administration, low toxicity and great hope of cure and prevention AIDS in the world. This paper aims to review the literature on the genetic factors that determine HIV infection, focusing mainly on the CCR5 receptor.

Keywords: CCR5. $CCR5\Delta32$. HIV. AIDS. Treatment.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1 HIV	9
2.2 Classificação e Morfologia.....	9
2.3 Patogênese Viral	10
2.4 Receptores	10
2.5 CCR5	11
2.6 CCR5 Δ 32	12
2.7 Histórico e Distribuição na População	13
2.8 Homozigotos e Heterozigotos	14
2.9 Tratamento	15
3 MÉTODO	17
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	18
Referências	19

1 INTRODUÇÃO

O vírus da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, o HIV, foi mencionado pela primeira vez em 1981, nos Estados Unidos, em homens homossexuais, que sofriam de infecções oportunistas. Porém, nos últimos anos, vem ocorrendo um aumento na transmissão do vírus em heterossexuais.¹

Em 2018, foram descritos 37,9 milhões de HIV soropositivos no mundo, foram registradas 1,7 milhão de novas infecções; 23,3 milhões receberam tratamento anti-retroviral. Sendo que nas Américas são 3,4 milhões de casos de infecções pelo vírus.²

O HIV é um retrovírus, que se multiplica a partir de uma fita simples de RNA, que irá infectar macrófagos e linfócitos T CD4, os quais possuem receptores de superfície (CCR5) para sua ligação e replicação. Após a ligação do material genético do vírus à célula hospedeira ocorrerá transformação nas suas propriedades bioquímicas e posterior controle da maquinaria celular pelo vírus. Já foram descritos dois grupos de HIV: Tipo I e Tipo II. O HIV tipo I é mais encontrados pelo mundo e o HIV tipo II é mais encontrado na África.³

Já se sabe que alterações nos receptores CCR5 do HIV podem conferir resistência à sua adsorção à célula hospedeira. O principal evento que leva a essa resistência é uma mutação pela deleção de 32 pares de bases (bp), denominado CCR5 Δ 32, que torna as pessoas resistentes à exposição ao vírus, quando estas são homozigotas para a deleção (CCR5 Δ 32/CCR5 Δ 32); já os indivíduos heterozigotos (CCR5 Δ 32/CCR5) apresentam resistência parcial à infecção ou progressão mais lenta da doença. Esta mutação é prevalente em populações caucasianas e rara em não caucasianos.⁴ Foram criados vários quimioterápicos que interferem nas etapas do ciclo reprodutivo do vírus e melhoram a qualidade de vida dos infectados.⁵ Porém, estes fármacos possuem alta toxicidade e já existem relatos de resistência viral, o que desperta o interesse para a criação de novas drogas que atuem nestes receptores celulares. O primeiro fármaco a ser aprovado foi o Maraviroc que compete com os receptores celulares por agir como um análogo do co-receptor viral.⁶

O objetivo deste trabalho foi através de uma breve revisão de literatura, descrever os fatores genéticos determinantes na infecção por HIV, abordando desde a morfologia da partícula viral até o tratamento da AIDS, com especial ênfase no receptor CCR5.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HIV

A Síndrome da Imunodeficiência Humana, HIV, é uma doença pandêmica, sendo um problema de saúde pública, causada pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).⁷ É um agente etiológico capaz de infectar células humanas, causando imunossupressão e infecções oportunistas. O HIV infecta as células T CD4+ auxiliares, macrófagos e células dendríticas, que são células do sistema imunológico.⁸

O HIV foi descrito pela primeira vez nos Estados Unidos, em 1981, em homossexuais, do sexo masculino, que apresentavam infecções consideradas raras. Após dois anos do aparecimento dos primeiros casos do HIV foi descrito o primeiro vírus associado à essa síndrome.⁴ Houve diversas confusões na terminologia para o agente, sendo descrito em 1986 o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1); no mesmo ano, outro vírus foi descrito possuindo a mesma morfologia e estrutura, denominado vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 2 (HIV-2) encontrado na África.³

2.2 Classificação e Morfologia

O HIV pertence à família Retroviridae, gênero *Lentivirus* (*lentus*=lento), responsável por produzir doenças fatais que desenvolve lentamente, pois é capaz de causar infecção nas células latentes a longo prazo e a longo prazo causa efeitos citopáticos. O vírus é dividido em HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é mais encontrado pelo mundo, possuindo maior virulência em relação ao HIV-2 que possui progressão mais lenta e é mais encontrado na África.⁹

Apresenta um formato esférico, com 100nm de diâmetro, revestida por um envelope de natureza lipoproteica, no qual se encontram as glicoproteínas virais gp 41 e gp 120. A glicoproteína de superfície gp120 possui sítios de ligação dos receptores celulares e domínios de neutralização.⁸

O envelope interno possui a matriz viral formado pela proteína p17. No interior do capsídeo viral, formado pela proteína p24, possui material genético composto por duas cópias idênticas de RNA genômico de fita simples envolvida por proteínas de nucleocapsídeo, enzimas

da transcriptase reversa, integrase e protease, além das proteínas necessárias para replicação viral como Nef, Vif, Vpr e Vpu (HIV-1) e Vpx (HIV-2).

O *Lentivírus* possui elevada diversidade genética. Como possui variabilidade, será o gene *env* a região mais utilizada no estudo filogenético entre as espécies do HIV-1 e HIV-2.⁹

2.3 Patogênese Viral

A infecção viral se inicia pelo contato com partículas virais presentes no sangue, sêmen e fluídos corporais, transmitidas por contato sexual, agulha e passagem placentária.

O HIV irá infectar as células alvo que apresentam o CD4 como marcador de superfície, sendo os linfócitos T CD4 as principais células alvo do HIV no organismo, encontrados principalmente no trato gastrointestinal, além dos nódulos linfáticos, tecidos linfáticos e sangue periférico.¹⁰ O HIV gera uma diminuição do número de células T CD4, porém ainda não se sabe por quais mecanismos.⁵

É sabido que há interação entre proteínas do vírus com receptores da célula alvo, ou seja, ligação da glicoproteína gp120 e receptor CD4. Porém, apenas a interação entre gp120 e CD4 não é suficiente para a entrada do HIV na célula alvo. Necessita também da interação entre o vírus e moléculas de co-receptores.¹⁰ Após a interação, há uma mudança na célula que permite a ligação secundária da gp120 com o co-receptor de quimiocina (CCR5 e CXCR4).⁴ Ocorrerá a ligação do co-receptor que gera mudança na forma da glicoproteína gp41, ocorrendo a fusão das membranas celular e viral, com posterior penetração do vírus e liberação do nucleocapsídeo no citoplasma, processo chamado de desnudamento.

Após a liberação do ácido nucleico no citoplasma, o RNA viral é convertido à DNA complementar através da enzima transcriptase reversa fornecida pelo vírus.¹

2.4 Receptores

Estudos sugerem que a entrada do vírus na célula hospedeira está relacionada a presença da molécula CD4 e um co-receptor, indicando que o CCR5 e o CD4 funcionam em cooperação como mediadores da entrada do vírus nos macrófagos.¹¹

Foram descobertos receptores para citocinas quimiotáticas, denominados de quimiocinas, atuando como co-receptores para penetração do HIV na célula-alvo e início do ciclo replicativo. Quimiocinas são peptídeos com 70-120 resíduos de aminoácidos, que são responsáveis por mediar efeitos pró-inflamatórios em leucócitos.¹² As quimiocinas possuem pelo menos quatro famílias, sendo classificadas de acordo com a posição de resíduos de cisteína na região amino terminal. Porém, duas dessas famílias são consideradas as principais, as α quimiocinas que apresentam um aminoácido separando as duas cisteínas terminais (CXC), e as β quimiocinas no qual os dois primeiros resíduos de cisteína são adjacentes um ao outro (CC). As quimiocinas são secretadas por uma variedade de células como os leucócitos, células dendríticas, células endometriais, células epiteliais, fibroblastos, hepatócitos entre outras.¹³ Os receptores e suas quimiocinas ativam múltiplas vias sinalizadoras intracelulares e esses receptores são identificados como co-receptores para a infecção celular pelo HIV-1. As quimiocinas terão sua função fisiológica pela ligação e ativação dos receptores de membrana.¹² Os receptores de quimiocinas são capazes de atravessar a membrana celular sete vezes e estão associados à proteína G. A proteína G desencadeia resposta intracelular que gera alterações nas funções celulares.⁹

Dezenove co-receptores demonstraram ter atividade *in vitro* para a entrada do HIV-1 e HIV-2, porém *in vivo* somente os receptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 são importantes na patogênese da infecção do HIV.¹³

2.5 CCR5

O CCR5 é um receptor acoplado a proteína G, sendo o receptor uma proteína formada por 352 aminoácidos e massa molecular de 40,6 kDA. É codificada pelo gene CXMKBR5, localizada na região p21.3 no cromossomo 3 humano.¹⁴ O receptor é encontrado na superfície de células do sistema imunológico, é expresso em vários tecidos humanos, sendo maior no timo e baço, também é expresso em linhagens de células hematopoiéticas e linfócitos T. Seus ligantes são: Rantes, MIP-1 α e MIP-1 β que irá controlar o desenvolvimento, recrutamento e ativação dos linfócitos, sendo responsável pela resposta imune.¹⁵

A proteína de membrana CCR5 codifica receptor de citocina na superfície de células que será utilizada como entrada de algumas amostras do vírus da imunologia humana, HIV.¹⁶ As glicoproteínas do envelope da estirpe M-trópica do HIV-1 se ligam ao receptor.¹¹ O co-receptor

utilizado pelo HIV-1 (R5) são utilizados na fase inicial, sendo isolado na fase assintomática, infectando macrófagos, não irão formar sincícios (células gigantes multinucleadas) e possui uma taxa de replicação lenta, sendo o co-receptor fundamental para a transmissão e estabelecimento da infecção.¹⁷

O co-receptor da superfície da célula se liga à gp120, que irá gerar alterações nas estruturas, permitindo a inserção do peptídeo gp41 na membrana plasmática.¹⁸ O CCR5 possui vários estados conformacionais em equilíbrio com outros estados conformacionais, que auxilia na fusão com o HIV, pois a entrada de diferentes cepas do HIV-1 necessita de diferentes domínios extracelulares.¹⁹

Assim, qualquer mutação no co-receptor CCR5 pode diminuir a interação com o HIV. Estudos apontaram que a deleção do CCR5 Δ 32 irá proteger pacientes contra a infecção pelo HIV, apresentando diferentes graus de resistência.²⁰

2.6 CCR5 Δ 32

O CCR5 Δ 32 é uma mutação por deleção, sendo uma variante genética, ou seja, ocorre uma deleção de 32 pares de base (pb) no segmento do gene que codifica a segunda alça extracelular do receptor.^{14 20} Esta deleção no gene irá gerar uma proteína truncada, codificando uma proteína não funcional.¹⁵

Haverá ausência do co-receptor expresso na superfície celular, impedindo que as linhagens do HIV-1 penetrem e utilizem o co-receptor CCR5,^{15 16} pois o CCR5 é o principal co-receptor para o vírus HIV-R5, que é o responsável pela infecção inicial.²¹

A proteína truncada formada ocorre na região onde é codificado o gene CCR5, onde ocorrerá a paragem prematura do cordão criado pelo gene CCR5. Essa proteína codificada possui 215 aminoácidos, ao invés de 352 aminoácidos, não possuindo os 3 últimos segmentos transmembrana do receptor.^{15 22}

Por isso, há ausência de expressão na superfície celular, que impede a junção e exposição do receptor CCR5 com a membrana, devido a uma terminação incorreta e prematura. Esta mutação no gene CCR5 Δ 32 confere um grau de resistência ao vírus HIV, podendo ser um indivíduo homocigoto ou heterocigoto.²³

Quando há prevalência do HIV em uma população é indicativo de baixa frequência do alelo CCR5Δ32, sendo que em populações com alta frequência haverá menos casos de infecção por HIV. A ocorrência do alelo CCR5Δ32 pode influenciar epidemiologias.²⁴ Em caucasianos e hispânicos a frequência do CCR5Δ32 é de 10-15%; em afro-americanos a taxa é 6-7% e praticamente ausente em africanos e asiáticos.^{25 26}

Porém, estudos revelaram que a mutação CCR5Δ32 pode favorecer a associação de doenças autoimunes e aumenta o risco de aneurisma na aorta abdominal e sarcoide.²⁷

É necessário ressaltar que a deleção no CCR5 não é o único fator responsável pela resistência a infecção do HIV, havendo diferentes mecanismos, como mutações em co-receptores ou fatores imunológicos.²⁸

2.7 Histórico e Distribuição na População

Segundo dados liberados pelo Programa Conjunto das Nações Unidas para a Unaid, o número de pessoas com o HIV e a doença no mundo é de 37,9 milhões, estimado em 2019.²⁹

Pessoas que entraram em contato com o HIV, constantemente, e continuaram soronegativas para o vírus são consideradas resistentes, possuindo o genótipo CCR5Δ32/CCR5Δ32.³⁰

Com base na distribuição geográfica do alelo CCR5Δ32, estima-se que a deleção de 32-pb ocorreu, aproximadamente, 1000 anos atrás no Nordeste Europeu.³¹ Em populações caucasianas existe um número de mutações significativas do gene CCR5Δ32 e é raro em populações não caucasianas, existem diversas teorias: Como, a mutação CCR5Δ32 ocorreu apenas uma vez em um grupo caucasiano.³² No Brasil, são descritos genes CCR5Δ32, em populações do Norte do país, pois possui variedades étnicas, no qual estão sendo estudadas.³³

Outra teoria aceita é de acordo com a distribuição geográfica do alelo, pesquisadores acreditam que este ocorreu pela primeira vez na Escandinávia.³¹ Sendo os Vikings os disseminadores desta mutação na Escandinávia até outros países da Europa.³⁴

Como a frequência da mutação é alta em caucasianos da região Norte-sul da Europa, pesquisas sugerem que a mutação ocorreu em 1300, no Período da Peste Negra, explicando a alta frequência.

Fortes eventos históricos podem ser considerados os responsáveis pelo aumento da frequência do alelo CCR5 Δ 32, por exemplo, doenças infecto-contagiosas de agentes que utilizam o CCR5 para infectar a célula do hospedeiro, como o bacilo da Peste Negra.³²

2.8 Homozigotos e Heterozigotos

A progressão do vírus em indivíduos é analisada desde o principio de sua descoberta e o começo da epidemia. Observou-se desde então indivíduos com evidências de uma resistência natural para o vírus, que não são infectados, apesar do contato com o HIV.

O CCR5 é o principal co-receptor para o vírus HIV-1 na fase inicial da infecção. A ausência ou alteração nos receptores funcionais irá gerar graus de dificuldade na infecção pelo vírus, podendo ser um individuo homozigoto ou heterozigoto.³⁵

Na homozigose (CCR5 Δ 32/CCR5 Δ 32) há deleção no segmento de 32 pb do gene Δ CCR5, que codifica a segunda alça extracelular do CCR5 (Δ CCR5), conferindo alta resistência a infecções.²¹ Estudos *in vitro* mostram que as células brancas do sangue de indivíduos homozigotos CCR5 são bem resistentes ao vírus. Além de demonstrar ausência de homozigose em soropositivos.^{22 36} Assim, homozigotos do gene CCR5 não possuem receptor de superfície celular, e são resistentes à infecção do HIV. Esta mutação demonstra ser benigna, pois a única alteração conhecida até o momento é a resistência ao vírus.³⁷

Indivíduos que apresentam mutação em heterozigose (CCR5 Δ 32/CCR5) possuem resistência parcial e uma progressão mais lenta da doença. Sugerindo que este genótipo não possui resistência ao vírus.^{38 39}

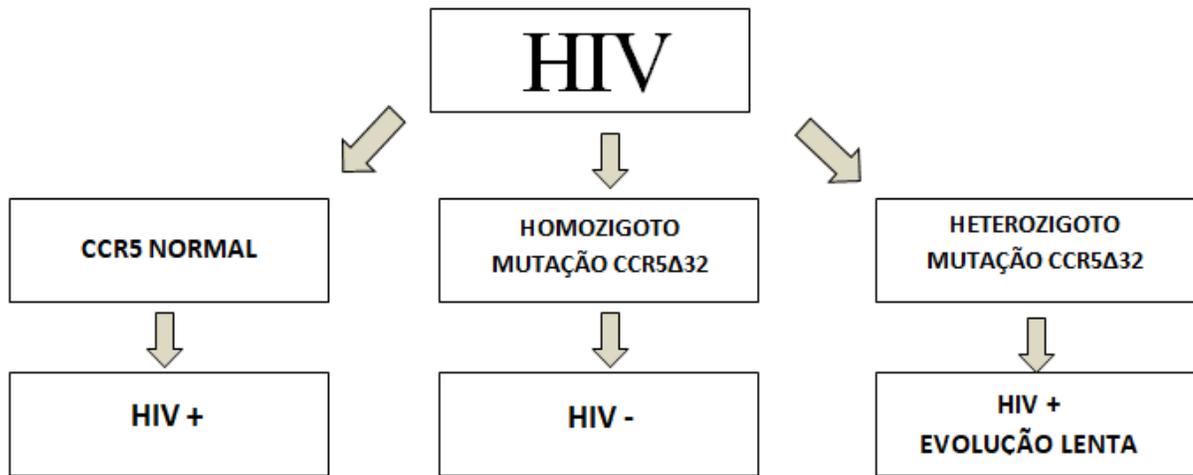


Figura 1: Representação gráfica da ação do receptor CCR5 na determinação da infecção por HIV.

2.9 Tratamento

A quimioterapia para o tratamento do HIV vem crescendo ao longo dos anos. Houve a produção de quimioterápicos a partir da interferência em qualquer das etapas do ciclo reprodutivo. Os atuais inibidores irão interferir a função das enzimas transcriptase reversa e protease.⁵ Esses medicamentos melhoraram a expectativa de vida e o controle da infecção nos infectados. Porém, há surgimento de vírus resistentes aos fármacos usados, alta toxicidade e em alguns pacientes baixa resposta terapêutica.^{4 0}

Devido a esses fatores, tornou-se necessária a pesquisa de novos fármacos anti-retrovirais. Algumas dessas pesquisas se baseiam na ocupação do receptor CCR5 por agonistas, antagonistas e anticorpos. A droga Maraviroc é o primeiro antagonista do CCR5 aprovado.⁶

O único bloqueador dos co-receptores CCR5 que está disponível no mercado é o Maraviroc (MVC). Formulado, com o intuito de utilização em combinação com outros anti-retrovirais existentes. A sua ação reside no bloqueio irreversível do co-receptor CCR5 existente na superfície dos linfócitos T CD4+, monócitos e macrófagos, impedindo assim a ligação do vírus à célula e a sua entrada. Este apresenta apenas ação sobre o co-receptor CCR5, não tendo atividade sobre o co-receptor CXCR4.^{4 1}

Além das drogas usadas no tratamento do HIV, há relatos da cura da infecção por HIV através de transplante de células-tronco com a deleção CCR5Δ32. Em 2009, um paciente HIV positivo com leucemia mieloide aguda (LMA) recebeu transplante de células-tronco de um doador CCR5Δ32 homozigoto. O paciente se manteve sem evidência do HIV por 45 meses, sem o uso de terapia antirretroviral.

A terapia com células-tronco CCR5Δ32 pode ser uma esperança no tratamento de pacientes HIV positivo, entretanto, pacientes com receptor CXCR4 podem não ser beneficiados com esse tratamento.^{4 2}

A terapia genética alcançou sucesso com as nucleases de dedos de zinco (ZFN), que apresentam a capacidade de se ligar a regiões específicas do ADN, e conseguindo desta forma regular a expressão de determinados genes (como a inibição da expressão do gene CCR5 nas células hematopoiéticas CD34+ e nas células T CD4+, que impede a iniciação da replicação viral). Foram aplicadas alterações nas células eliminando o co-receptor CCR5, em modelos animais utilizando ratos.^{4 3} Porém, ainda são necessários vários estudos para a comprovação da eficácia e tolerância dessa terapia na região específica.^{4 4}

3 MÉTODO

Esta revisão bibliográfica teve como ferramentas de pesquisa a análise de textos científicos disponíveis eletronicamente nos bancos de dados: Bireme, Scielo e Lilacs. Além de livros, dissertações e revistas. Foram selecionados trabalhos da literatura inglesa e portuguesa, publicados no período de 1998 a 2019. As palavras-chave foram determinadas a partir das utilizadas em artigos pré-selecionados.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos sobre os receptores celulares do HIV, principalmente o CCR5, permitem um melhor entendimento do processo infeccioso, contribuindo para a elucidação da imunologia deste vírus.

Nos últimos anos houve um grande avanço na descoberta de anti-retrovirais, que servem de esperança de cura para o tratamento da AIDS e sua prevenção, apesar de já ter sido relatada resistência de alguns vírus a esses fármacos. Somado a isso, essas drogas possuem alta toxicidade.

Com isso se desperta o interesse em desenvolver novos fármacos que tenham fácil administração e atuem como auxiliares no controle da infecção. Porém, estudos mostram que os vírus possuem grande facilidade em adquirir resistência às drogas devido a mudanças nas suas proteínas de superfície, por mutação, alterando a forma de adsorção à célula hospedeira. Assim, drogas como o Maravirok são promissoras uma vez que funcionam como análogo dos receptores virais e competem pelos sítios de ligação à célula hospedeira.

Muito ainda deve ser pesquisado sobre os fatores genéticos que influenciam na infecção por HIV.

REFERÊNCIAS

- 1 Ferreira WF, Souza JG. Molecular Epidemiology of HIV Type 1 Infection in Portugal: High Prevalence of Non-B Subtypes. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2002; 18(5):313-25.
- 2 World Health Organization (WHO). Policy on collaborative TB/HIV activities: Guidelines for national programmes and other stakeholders. 2019.
- 3 Barré FS et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983; 220(4599):868-71.
- 4 Galvani PA, Novembre J. The evolutionary history of the CCR5-D32 HIV- resistance mutation. *Microbes and Infection*. 2005;(7):302-9.
- 5 Santos NOS, Romanos MTV, Wigg MD. Vírus da imunodeficiência humana. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. Introdução à virologia; p.183-97.
- 6 Cooper DA et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naive subjects with ccr5-tropic hiv-1 infection. *J Infect Dis*. 2010;(201):803-13.
- 7 Piot P. The Global impact of HIV/AIDS. *Nature*. 2001;(410):968-973.
- 8 Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Imunologia Congênitas e Adquiridas*. 7. Ed. São Paulo: Elsevier, 2008. *Imunologia celular e molecular*; p. 458-69.
- 9 Borrego P et al. The role of the humoral immune response in the molecular evolution of the envelope C2, V3 and C3 regions in chronically HIV-2 infected patients. *Retrovirology*. 2008;5(78).
- 10 Douek DC et al. HIV Preferentially infects HIV-specific CD4+ T cells. *Nature*. 2002;(417):95-98.
- 11 Deng H et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*. 1996;(381):661-66.
- 12 Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Adv Immunol*. 1994;(55):97-179.
- 13 Hasegawa H, Fujita S. Chemokines and lymphocytes: The role of chemokines and their receptors in the immune system. *Cell Mol Biol*. 2001;(47):599-607.
- 14 Vargas AE. Frequency of CCR5_32 in Brazilian populations. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2006;(39):321-25.

- 15 Samson M et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996;382(6593):722–25.
- 16 Vieira VC et al. The effect of combined polymorphisms in chemokines and chemokine receptors on the clinical course of HIV-1 infection in a Brazilian population. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2011;106(4).
- 17 Dean M et al. Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression To AIDS By a Deletion Allele of the CCR5 Structural Gene. *Science*. 2006;273:1856-62.
- 18 Weissenhorn W et al. Atomic structure of the ectodomain from HIV-1 gp41. *Nature*. 1997; (387):426-30.
- 19 Lee B et al. Epitope mapping of CCR5 reveals multiple conformational states and distinct but overlapping structures involved in chemokine and coreceptor function. *J Biological Chemistry*. 1999;(274):9617-26.
- 20 Carrington M et al. Novel Alleles of the Chemokine-Receptor Gene CCR5. *Am J. Hum Genet*. 1997;61(6):1261-7.
- 21 Liu R et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996;86(3):367–77.
- 22 Rana S et al. Role of CCR5 in infection of primary macrophages and lymphocytes by M-tropic strains of HIV: resistance to patient-derived and prototype isolates resulting from the Δ ccr5 mutation. *J. Virol*. 1997;(71):3219–27.
- 23 Angelis DSA et al. CCR5 genotypes and progression to HIV disease in perinatally infected children. *Braz J Infect Dis*. 2007;11(2):10-5.
- 24 Sullivan AD, Wigginton J, Kirschner D. The coreceptor mutation CCR532 influences the dynamics of HIV epidemics and is selected for by HIV. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(18):10214-19.
- 25 Williamson C et al. Allelic frequencies of host genetic variants influencing susceptibility to HIV-1 infection and disease in South African populations. *AIDS*. 2000;14(4):449-51.
- 26 Wang FS et al. Population survey of CCR5 delta32, CCR5 m303 , CCR2b 64I and SDF1 3'A allele frequencies in indigenous Chinese healthy individuals and in HIV-1-infected and HIV-1-uninfected individuals in HIV-1 risk groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(2):124-30.
- 27 Navratilova Z. Polymorphisms in CCL2 e CCL5 chemokines/chemokine receptors genes and their association with diseases. *Pap Biomed Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006;(150):191-204.

- 28 Diaz FJ et al. Frequency of CCR5 Delta-32 Mutation in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-seropositive and HIV-exposed Seronegative Individuals and in General Population of Medellin, Colombia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2000;95(2).
- 29 Unaid. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. *Global HIV/AIDS response.* 2019.
- 30 Huang Y et al. The Role of a Mutant CCR5 Allele: HIV-1 Transmission and Disease Progression. *Nature.* 1996;(2):1240-3.
- 31 Libert F et al. The *ccr5* mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian populations has a single and recent origin in Northeastern Europe. *Human Molecular Genetics.* 1998;(7):399-406.
- 32 Stephens JC et al. Dating the Origin of the *ccr5*-delta32 aids-resistance allele by the coalescence of haplotypes. *Am J hum genet.* 1998;62(6):1507-15.
- 33 Carvalhaes F. Mutações do gene receptor de quimiocina *ccr5* em japoneses do Estado do Pará. *Rev Gen Mol Biol.* 2000;(23):633.
- 34 Lucotte G, Dieterlen F. More about the Viking hypothesis of origin of the $\Delta 32$ mutation in the CCR5 gene conferring resistance to HIV-1 infection. *Rev Inf Gen Evol.* 2003;3(4):293–95.
- 35 Stefani et al. Entendendo como o hiv infecta células humanas: quimiocinas e seus receptores. *Rev. Patol.* 1998;27(1):01-10.
- 36 Aarons E et al. CC-chemokine receptor 5 genotype and in vitro susceptibility to HIV-1 of a cohort of British HIV-exposed uninfected homosexual men. *AIDS.* 1997;11(5):688-89.
- 37 Thompson JD et al. Strong dispersive coupling of a high-finesse cavity to a micromechanical membrane. *Nature.* 2008;(452):72-5.
- 38 Hendel H. et al. Distinctive effects of *ccr5*, *ccr2*, and *ssdf1* genetic polymorphisms in aids progression. *J Acquir Immune Defic syndr hum Retrovirol.* 1998;(19):381-6.
- 39 Misrahi M et al. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. *JAMA.* 1998;279(4):277–80.
- 40 Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(12):959-66.
- 41 Rathbun R. C. Chemokine Receptor Antagonists. *Antiretroviral Therapy for HIV Infection.* Retrieved, 2014;10(1).
- 42 Rajesh GT. Curring. *AIDS Clinical Care.* 2011;23(2):15.

43 Gu WG. Chen XQ. Targeting CCR5 for anti-HIV research. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;10(1).

44 Lewin SR. Finding a cure for HIV: much work to do. *Annals of Internal Medicine*. 2014; 161(5), 368–9.

Autorizo a cópia total ou parcial desta obra apenas para fins de estudo e pesquisa, sendo expressamente vedado qualquer tipo de reprodução para fins comerciais sem prévia autorização específica da autora. Autorizo também a divulgação do arquivo no formato PDF no banco de monografia da Biblioteca institucional

Fernanda Maria Bragança Milione

Pindamonhangaba, 02 dezembro de 2019.