

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA

JESSYCA KALYNNE FARIAS RODRIGUES

**A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS FATORES DE RESTRIÇÃO VIRAL
TRIM5 E TRIM22 NA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1**

Recife
2022

JESSYCA KALYNNE FARIAS RODRIGUES

**A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS FATORES DE RESTRIÇÃO VIRAL
TRIM5 E TRIM22 NA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1**

Defesa de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre em Genética.

Orientador: Sergio Crovella

Coorientador: Ronaldo Celerino da Silva

Recife

2022

Catálogo na Fonte:
Bibliotecária Natália Nascimento, CRB4/1743

Rodrigues, Jessyca Kalynne Farias.

A influência de polimorfismos dos fatores de restrição viral TRIM5 e TRIM22 na transmissão vertical do HIV-1. / Jessyca Kalynne Farias Rodrigues. – 2022.

87 f. : il., fig.; tab.

Orientador: Sergio Crovella.

Coorientador: Ronaldo Celerino da Silva.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-graduação em Genética, 2022.

Inclui referências.

1. Suscetibilidade ao HIV. 2. Fatores genéticos do hospedeiro. 3. SN. 4. Tripartite Motif Containing. 5. Tripartite Motif Containing 22. I. Crovella, Sergio. (Orient.). II. Silva, Ronaldo Celerino da. (coorient.). III. Título.

587

CDD (22.ed.)

UFPE/CB – 2023-112

Jessyca Kalynne Farias Rodrigues

**A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS FATORES DE RESTRIÇÃO VIRAL
TRIM5 E TRIM22 NA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1**

Aprovado em 25/07/2022

Banca Examinadora:

Dr. Sergio Crovella

Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Paula Sandrin Garcia

Universidade Federal de Pernambuco

Dra. Mônica Lúcia Adam

Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Dra. Suelen Cristina de Lima

Instituto Aggeu Magalhães

Recife

2022

Dedico este trabalho as mães e crianças envolvidas neste trabalho. A razão de todos os esforços.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela força de cada dia. Seu amor foi meu alicerce quando pensei em desistir. Agradeço a instituição de ensino UFPE, que apesar das limitações, forneceu as oportunidades necessárias para o meu crescimento profissional. Aos órgãos de fomento (CNPq e FACEPE) pelo apoio científico e financeiro. Ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) e ao Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP-PE), por toda estrutura e aos funcionários, bem como aos pacientes que participaram desse trabalho, mães e crianças, sem eles esse trabalho não seria realizado.

Agradeço ao meu orientador Dr. Sergio Crovella pela oportunidade e atenção e especialmente ao meu coorientador Dr. Ronaldo Celerino por todos ensinamentos, confiança, ajuda, paciência e compreensão.

Agradeço a banca pelo tempo dedicado e pelas importantes contribuições.

Agradeço ao meu querido noivo Moabe, pelo companheirismo em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis. Agradeço aos meus pais Kelson e Josyane pelo dom da vida e a todos meus familiares. Aos meus queridos avós, Estela, Pedro e em memória de Dinelza e José Nildo. Tudo que conquistei foi pela ajuda e carinho de vocês.

Agradeço a todos os meus amigos antigos e novos, especialmente, Grazy, Leandro, Joelson, Lucas, Anne, Bruno, Karla, Myza, Marília, Micaelle e Laís pelo apoio nos momentos difíceis, ensinamentos e experiências compartilhadas.

Por fim, agradeço a todos que colaboraram direta e indiretamente para a minha formação e construção desse trabalho.

“A felicidade não se resume na ausência de problemas, mas sim na sua capacidade de lidar com eles.”

Albert Einstein

RESUMO

A transmissão vertical do HIV-1 ocorre durante a gravidez, parto e/ou amamentação. No entanto, a maioria das crianças, mesmo expostas ao HIV-1, não são infectadas, sugerindo a presença de fatores de restrição limitando a infecção viral. Estudos demonstram que SNPs nos genes dos fatores de restrição TRIM5 e TRIM22 possuem impacto funcional, restringindo a replicação viral e modulando a suscetibilidade à infecção pelo HIV-1. Neste sentido, avaliamos as distribuições dos SNPs em TRIM5 (rs3740996/rs10838525) e TRIM22 (rs7935564/ rs1063303) e as suas relações com a transmissão vertical do HIV-1. O estudo envolveu 208 mulheres infectadas pelo HIV-1 e seus filhos, oriundos do Estado de Pernambuco. Através da caracterização clínica da população, foi verificado que a TARV durante a gestação e/ou parto, o parto cesáreo, a inibição da amamentação e a carga viral indetectável no final da gestação foram fundamentais na profilaxia da infecção em crianças expostas ao HIV-1 e devem ser ampliadas. Os alelos e genótipos G e GG (rs3740996), C e CC (rs10838525), A e A/G (rs7935564) e G e C/G (rs1063303) foram os mais frequentes entre as crianças expostas infectadas e não-infectadas, bem como entre as mães transmissoras e não transmissoras. Apesar de não encontrarmos associações significativas, o estudo foi pioneiro em abordar tais polimorfismos em uma população pediátrica exposta ao HIV-1. Novos estudos devem ser realizados para melhor compreensão da relação dessas variantes com a susceptibilidade ao HIV-1.

Palavras-chave: Suscetibilidade ao HIV; Fatores genéticos do hospedeiro; SNP; Tripartite Motif Containing 5; Tripartite Motif Containing 22.

ABSTRACT

Vertical transmission of HIV-1 occurs during pregnancy, delivery, and/or breastfeeding. However, most children, even if exposed to HIV-1, are not infected, suggesting the presence of restriction factors limiting viral infection. Studies demonstrate that SNPs in the restriction factor genes TRIM5 and TRIM22 have functional impact, restricting viral replication and modulating susceptibility to HIV-1 infection. In this regard, we evaluated the distributions of SNPs in TRIM5 (rs3740996/rs10838525) and TRIM22 (rs7935564/ rs1063303) and their relationships with vertical transmission of HIV-1. The study involved 208 HIV-1 infected women and their children from the State of Pernambuco. Through clinical characterization of the population, it was found that ART during pregnancy and/or delivery, cesarean delivery, inhibition of breastfeeding, and undetectable viral load at the end of pregnancy were fundamental in prophylaxis of infection in children exposed to HIV-1 and should be expanded. The alleles and genotypes G and GG (rs3740996), C and CC (rs10838525), A and A/G (rs7935564) and G and C/G (rs1063303) were the most frequent among infected and non-infected exposed children, as well as among transmitting and non-transmitting mothers. Although we found no significant associations, the study was pioneering in addressing such polymorphisms in a pediatric HIV-1-exposed population. Further studies should be conducted to better understand the relationship of these variants with HIV-1 susceptibility.

Key words: HIV susceptibility; Host genetic factors; SNP; Tripartite Motif Containing 5; Tripartite Motif Containing 22.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Item	
Figura 1. Estrutura do HIV.	23
Figura 2. Organização genômica do HIV.	24
Figura 3. Ciclo Viral do HIV-1.	26
Figura 4. Curso Clínico da infecção pelo HIV-1.	28
Figura 5. Etapas iniciais da replicação do HIV-1.	34
Figura 6. Localização de SNPs no gene TRIM5.	35
Figura 7. Localização de SNPs no gene TRIM22.	38
Figura 8. Representação dos grupos de mães e crianças.	41
Figura 9. Análise de desequilíbrio de ligação entre os SNPs em TRIM5 (A) e TRIM22 (B) em crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical.	53

LISTA DE TABELAS

Item	
Tabela 1 Caracterização dos SNPs nos genes TRIM5 e TRIM22 selecionados para o estudo.	47
Tabela 2 Caracterização clínico-epidemiológica de crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical e suas respectivas mães de uma população de Pernambuco.	51
Tabela 3 Distribuição alélica e genotípica de SNPs em TRIM5 em crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical e suas respectivas mães de uma população de Pernambuco.	53
Tabela 4 Distribuição alélica e genotípica dos SNPs de TRIM22 em crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical e suas respectivas mães de uma população do estado de Pernambuco,	56
Tabela 5 Distribuição haplotípicas em crianças expostas ao HIV-1 e suas respectivas mães HIV-1+ para polimorfismos do gene TRIM5.	60
Tabela 6 Alelos combinados de TRIM22 em crianças expostas ao HIV-1 e suas respectivas mães HIV-1+.	60
Tabela 7 Concordância e discordância genotípica de SNPs em TRIM5 e TRIM22 em crianças expostas ao HIV-1 e suas respectivas mães.	61

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Item	Definição
AIDS	do inglês, Acquired Immunodeficiency Syndrome
APCs	Células Apresentadoras de Antígeno
APOBEC3	do inglês, Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like 3
AZT	Zidovudina ou Azidotimidina
CCR5	do inglês, Chemokine (C-C motif) receptor 5
CD4+	do inglês, Cluster of Differentiation 4 receptor positive
CD8+	do inglês, Cluster of Differentiation 8 receptor positive
cDNA	DNA Complementar
CI	Crianças Infectadas
CNI	Crianças Não-Infectadas
CUL5	Do inglês, Cullin 5
CXCR4	do inglês, Chemokine (C-X-C motif) receptor 4
DC	Célula Dendrítica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
gp120	do inglês, Glycoprotein 120
gp41	do inglês, Glycoprotein 41
HIV-1	do inglês, Human Immunodeficiency Virus type 1
HIV-2	do inglês, Human Immunodeficiency Virus type 2
IC	Intervalo de Confiança
IFN	Interferon
MNT	Mães Não-Transmissoras
mRNA	RNA mensageiro
MT	Mães Transmissoras
Nef	do inglês, Negative Regulatory Factor
NK	do inglês, Natural Killer
Pb	pares de bases
PCR	Reação da Polimerase em Cadeia
RING	do inglês, Really Interesting New Gene
RNA	Ácido ribonucleico
SNP	do inglês, Single nucleotide polymorphism
TARV	Terapia Antirretroviral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCR	do inglês, T Cell Receptor
TRIM5	do inglês, Tripartite motif 5
TRIM22	do inglês, Tripartite motif 22

TV	Transmissão Vertical
UNAIDS	do inglês, Joint United Nations Program on HIV/AIDS
UTR	do inglês, Untranslated Region
Vif	do inglês, Viral infectivity fator
Vpr	do inglês, Viral Protein R

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)	19
3.1.1 Histórico	19
3.1.2 Epidemiologia	21
3.2 VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)	22
3.2.1. Aspectos Gerais	22
3.2.2. Aspectos Estruturais	22
3.2.3. Aspectos genômicos e filogenéticos	24
3.2.4. Ciclo Viral	25
3.2.5 Patogênese	27
3.3 TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1	29
3.4 VARIABILIDADE GENÉTICA HUMANA, FATORES DE RESTRIÇÃO VIRAL E A TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1	32
3.4.1 Família TRIM	32
3.4.1.1 TRIM5	33
3.4.1.2 TRIM22	36
4 MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO, COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS	39
4.2 ESCOLHAS DOS SNPS E GENOTIPAGEM	41
4.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	43
5 RESULTADOS	44
5.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DA POPULAÇÃO ESTUDADA	44
5.2 DISTRIBUIÇÃO ALÉLICA E GENOTÍPICAS DE SNPS NO GENE TRIM5	47
5.2 DISTRIBUIÇÃO ALÉLICA E GENOTÍPICAS DE SNPS NO GENE TRIM22	50
5.3 ANÁLISE DE DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO E POSSÍVEIS HAPLÓTIPOS	53
5.3 ANÁLISES DE CONCORDÂNCIA GENOTÍPICA ENTRE MÃES E FILHOS	55
6 DISCUSSÃO	59

7 CONCLUSÕES	66
8 REFERÊNCIAS	67
9 ANEXOS	80
ANEXO A —PARECER SUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS	80
ANEXO B — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	81
ANEXO C — TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	83
10 CURRICULUM VITAE (LATTES)	85

1 INTRODUÇÃO

A transmissão de mãe para filho do HIV-1 ou transmissão vertical (TV) é considerada como a principal causa da infecção em crianças menores de 13 anos, podendo ocorrer durante a gravidez, o parto e/ou amamentação.

Apesar da redução no número de crianças vivendo com HIV-1 em todo mundo, graças à implementação exitosa de medidas profiláticas e da terapia antirretroviral, a transmissão vertical ainda é uma realidade em muitas regiões do nosso país e do mundo, onde o acesso ao diagnóstico precoce e terapia antirretroviral são fatores limitantes.

Por se tratar de um evento multifatorial, diversos fatores atuam na modulação a susceptibilidade à transmissão do HIV-1, desde fatores ambientais, passando por fatores imunológicos e fatores genéticos, tanto do vírus quanto do hospedeiro. Todavia é observado que a maior parte das crianças, mesmo expostas ao HIV-1 via TV (gestação, parto ou amamentação), nasce livres da infecção, o que pode ser explicado, em parte, pela presença de fatores hospedeiros que limitam a infecção viral, como os fatores de restrição viral.

Os fatores de restrição viral são proteínas hospedeiras que atuam na primeira linha de defesa, interferindo em etapas críticas do ciclo viral, com o intuito de evitar a infecção e propagação do vírus. São considerados sensores inatos das infecções, sendo constitutivamente expressos em vários tipos celulares. Dentre os vários fatores de restrição descritos, as proteínas da família TRIM apresentam particular importância na contenção do HIV-1.

A família TRIM é constituída por diversos genes, dos quais, vamos abordar dois deles neste trabalho: TRIM5 e TRIM22. A proteína TRIM5 α , codificada pelo gene TRIM5 no cromossomo 11, é um potente fator de restrição viral, promovendo o bloqueio da replicação do vírus em um estágio de pré-integração, logo após a entrada na célula hospedeira. Ela reconhece e desmonta, de forma prematura, os capsídeos virais, evitando assim o andamento da transcrição reversa. Já a proteína TRIM22, codificada pelo gene TRIM22 no cromossomo 11, possui atividade antiviral e atua na inibição da replicação viral.

Adicionalmente, a variabilidade genética do hospedeiro, também, mostra-se importante na modulação da susceptibilidade à transmissão e para o entendimento

dos mecanismos associados às infecções, como a infecção pelo HIV-1. Neste contexto, o estudo de polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) em genes codificadores de fatores de restrição, como TRIM5 e TRIM22, são de grande importância para o entendimento acerca dos fatores relacionados a TV.

Assim, o presente estudo tem por objetivo avaliar as distribuições de SNPs não-sinônimos e funcionais nos genes TRIM5 (rs3740996 e rs10838525) e TRIM22 (rs7935564 e rs1063303) e as suas relações com a susceptibilidade à transmissão vertical do HIV-1.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência de polimorfismos de base única (SNPs) em genes de fatores de restrição TRIM5 e TRIM22 na suscetibilidade à infecção pelo HIV-1 via transmissão vertical.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Verificar as distribuições alélicas e genotípicas dos SNPs rs3740996, rs10838525 (gene TRIM5), rs7935564 e rs1063303 (gene TRIM22) e suas possíveis associações com a suscetibilidade à infecção pelo HIV-1 em crianças expostas ao vírus via transmissão vertical e suas respectivas mães.
- ✓ Avaliar a influência da concordância genotípica entre filhos e mães, para os SNPs em TRIM5 e TRIM22, na suscetibilidade a transmissão vertical do HIV-1.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é um grave quadro de imunodeficiência ocasionado pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que conduz uma perda progressiva de linfócitos T CD4+ auxiliares (Gallo et al. 1983; Hutchinson et al. 2001). Ao entrar nos linfócitos, o vírus sofre o processo de transcrição reversa e se integra ao genoma hospedeiro, utilizando-se de sua maquinaria replicativa para produzir novas cópias virais, as quais ao serem liberadas ou por meio de sinalização celular ocasionam a lise da célula infectada e de células vizinhas, destruindo-as (Stevenson et al. 2003; Moir et al. 2011a)

A AIDS acontece quando o indivíduo soropositivo atinge uma contagem de linfócitos T CD4+ inferior 200 células/mm³ e a partir de então, desencadeia um quadro de deficiência imune grave, doenças constitucionais com sinais e sintomas com duração maior que um mês (febre, diarreia, perda de peso), infecções oportunistas, complicações neurológicas e neoplasias incomuns em indivíduos saudáveis (Weiss et al. 2008; Stevenson et al. 2012; Barré-Sinoussi et al. 2013).

3.1.1 Histórico

Os primeiros casos de HIV relatados aconteceram entre outubro de 1980 e maio de 1981, na cidade de Los Angeles nos Estados Unidos. Um grupo de indivíduos com perfil clínico semelhante foram acometidas por uma doença desconhecida, caracterizada por uma forte depleção imunológica e infecções oportunistas incomuns. Tratava-se de cinco jovens homossexuais com um quadro de pneumonia causada pelo fungo *Pneumocystis carinii*, uma grave deficiência imune de origem desconhecida e infecções oportunistas por candidíase e citomegalovírus (Masur et al. 1981; Weiss 2008; Barré-Sinoussi et al. 2013).

Devido ao perfil dos acometidos e o possível modo de transmissão, as relações sexuais, a doença foi denominada inicialmente de “Gay-related immunodeficiency (GRID)”. No entanto, em 1982, a doença se disseminou

além-fronteiras, acometeu usuários de drogas e indivíduos submetidos a transfusões sanguíneas, hemofílicos, o que sugeria outras formas de disseminação. A partir de então, foi apontado o primeiro grupo de risco para infecção, denominado de “Os quatro Hs” (homossexuais, hemofílicos, viciados em heroína e haitianos); e as manifestações clínicas da doença emergente foram agrupadas, pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Humana (AIDS) (CDC 1982; Gallo 2006; Weiss 2008; Barré-Sinoussi et al. 2013).

O agente etiológico ficou desconhecido até 1983, quando o grupo liderado por Luc Montagnier, no Instituto Pasteur na França, fez o isolamento de um retrovírus a partir de células linfocitárias de um paciente. O retrovírus foi denominado de “Lymphadenopathy-Associated Virus” (LAV) (Barre-Sinoussi et al. 1983). Adicionalmente, Robert Gallo, nos Estados Unidos, também apontou um provável agente infectante, denominado de “Human T-lymphotropic virus III” (HTLV-III) (Gallo et al. 1983). Em 1986, após análises genéticas dos possíveis agentes etiológicos, concluiu-se que ambas as descobertas se tratava do mesmo retrovírus e a partir de então, o agente etiológico foi denominado de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (Gallo 2006; Weiss 2008; Barré-Sinoussi et al. 2013).

A identificação do agente etiológico, juntamente com um maior aprofundamento dos mecanismos biológicos da infecção pelo vírus, possibilitou o desenvolvimento do primeiro fármaco utilizado no tratamento, a Zidovudina ou Azidotimidina (AZT) em 1987, um inibidor nucleosídico da transcriptase reversa (INTR), o qual foi utilizado por diversos anos como único fármaco no combate à infecção. Posteriormente, outros fármacos foram desenvolvidos, como os inibidores de protease (IPs) e inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTRs). No entanto, todos eram utilizados na forma de monoterapia, o que limitou o tratamento, principalmente pelo surgimento de resistência genética do vírus às drogas (AIDSinfo 1987; Montaner et al. 1998; Barre-Sinoussi et al. 2013; Li and De Clercq 2016).

Em meados dos anos 90, verificou-se que a associação de diferentes classes de fármacos anti-HIV resultava em uma maior supressão viral, pela redução da carga viral em níveis identificáveis pelos métodos diagnósticos (<40 cópias/ml), e aumento da contagem de linfócitos T CD4+. A associação de fármacos promoveu

uma verdadeira revolução no curso da doença, ganhando um caráter crônico, com uma maior expectativa de vida para os pacientes. O novo esquema terapêutico passou a ser conhecido com Terapia antirretroviral de alta eficiência (HAART, do inglês Highly Active Antiretroviral Treatment) (Palella et al. 1998; Hirsch et al. 1998; Polis et al. 2001; Pau and George 2014).

3.1.2 Epidemiologia

Desde o início da pandemia de HIV/AIDS até os dias atuais, estima-se que mais de 79,3 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus e cerca de 36,3 milhões de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS (UNAIDS, 2021). Para o ano de 2020, estimativas do Programa Conjunto das Nações Unidas em HIV/AIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) – UNAIDS, indicaram a existência de 37,7 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, destes 36 milhões eram adultos, sendo 53% mulheres (19,08 milhões), e 1,7 milhões eram crianças (0-14 anos). A incidência da infecção pelo HIV em 2020 foi 1,5 milhão, sendo 50% em mulheres e meninas. De 2010 a 2020, as novas infecções pelo HIV entre crianças diminuíram 53%, passando de 320.000 em 2010 para 150.000 em 2020 (UNAIDS, 2021).

O acesso à terapia antirretroviral apresentou um grande aumento passando de 7,8 milhões de pessoas em 2010 para 28,2 milhões de pessoas vivendo com HIV em tratamento em 2021. No ano de 2020, 73% das pessoas que vivem com HIV estavam em tratamento antirretroviral. Estratificando por grupos, o acesso a terapia em adultos foi 74% em mulheres foi 79%, homens 68% e em crianças (0-14 anos) 54%. No mesmo ano de 2020, 85% das gestantes vivendo com HIV, teve acesso a terapia, prevenindo a transmissão do vírus para seus filhos (UNAIDS 2021).

Devido às políticas públicas de incentivo à terapia antirretroviral, o número de mortes relacionada à AIDS em todo o mundo vem em declínio, ao longo dos anos. Em 2004, foram registradas 1,9 milhões de mortes por causas relacionadas à AIDS, já 2010, o número de óbitos ficou em 1,3 milhão, uma redução de 64%. Em 2020, o número de mortes atingiu cerca de 680 mil, uma redução de 47% (UNAIDS, 2021).

No Brasil, desde 1980 até julho de 2021, foram notificadas aproximadamente 1.045.355 pessoas infectadas pelo HIV, em sua maioria na região

Sudeste (50,6%), seguidas pelas regiões Sul (19,8%), Nordeste (16,5%), Norte (6,9%) e Centro-Oeste (6,2%). O Desde 2012, observa-se uma diminuição na taxa de detecção de AIDS no Brasil, passando de 22,0/100 mil habitantes (2012) para 14,1/100 mil habitantes em 2020, um decréscimo de 35,7% (Brasil 2021).

Em relação à mortalidade, desde 1980 até junho de 2021, foram registrados 360.323 óbitos por causa básica AIDS (CID10: B20 a B24). No ano de 2020, foram registrados 10.417 óbitos em decorrência de AIDS, atingindo uma taxa de mortalidade de 4,0/100 mil habitantes. Apesar dos números, a taxa de mortalidade diminuiu em 30,6% entre os anos 2014 e 2020 (Brasil 2021).

Entre as regiões brasileiras, o Nordeste figura em terceiro lugar, tanto em número de casos (172.129 notificações) como em número de óbitos (51.157 notificações) no período de 1980 até junho de 2021. Dentre os estados nordestinos, Pernambuco é o segundo estado com maior número de casos (39.277 notificações) e o primeiro em número de óbitos por causa básica AIDS (13.119 notificações), no período de 1980 até junho de 2021 (Brasil 2021).

3.2. VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

3.2.1. Aspectos Gerais

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é responsável por uma infecção crônica e consequente depleção do sistema imune do hospedeiro, conduzindo a AIDS. Quando não tratada, pode conduzir o hospedeiro ao óbito (Hutchinson 2001).

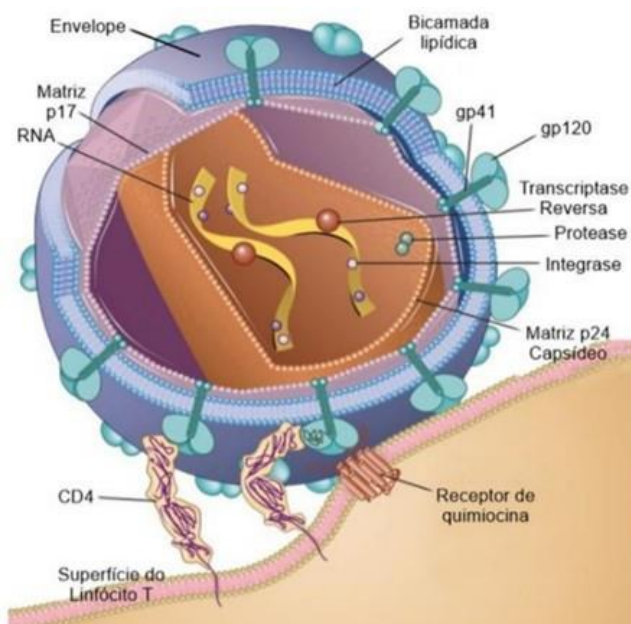
Sua transmissão pode ocorrer por meio do contato entre fluídos corporais de indivíduos infectados (sangue, sêmen, secreções vaginais), com regiões de mucosas ou com ferimentos, através da exposição sexual sem proteção, da exposição intravenosa entre usuários de drogas (compartilhamentos de objetos pontiagudos e perfurantes), exposição ocupacional (acidentes de trabalho, transfusões sanguíneas), ou de mãe para filho através da transmissão vertical (na gravidez, no parto ou na amamentação) (Hutchinson 2001; Deeks et al. 2015).

3.2.2. Aspectos Estruturais

O HIV apresenta uma morfologia esférica de 100 a 120 nm de diâmetro, possuindo um envelope viral, constituído por uma bicamada lipídica, de origem

hospedeira, e pelas glicoproteínas gp120 e gp41. As glicoproteínas gp120 e gp41 são fundamentais para o reconhecimento, a aderência e fusão à membrana da célula hospedeira (Figura 1) (Hahn et al. 2000b; Hutchinson 2001; Wilen et al. 2012; Abbas et al. 2015).

Figura 1. Estrutura do HIV. Na superfície viral, observam-se as glicoproteínas gp120 e gp41, fundamentais para o reconhecimento, aderência e fusão à célula hospedeira. Internamente, observa-se uma matriz proteica formada pela proteína p17 e o capsídeo, formado pela proteína p24, o qual protege as duas moléculas de RNA e as enzimas constitutivas (transcriptase reversa, protease e integrase).



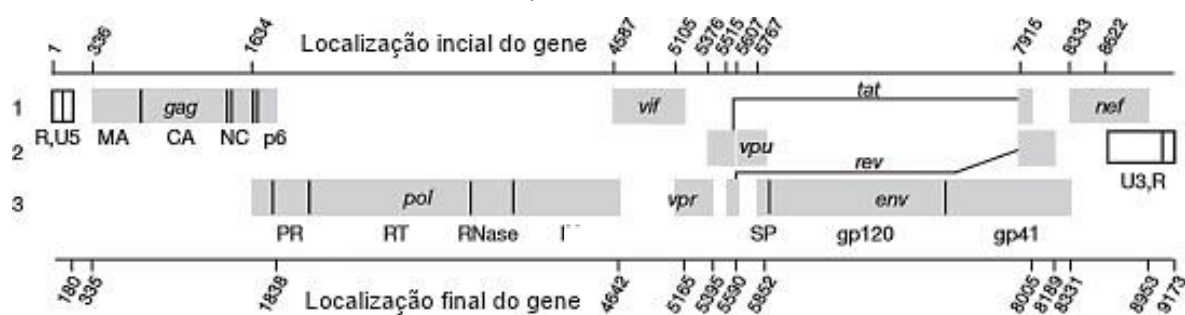
Fonte: Adaptado de Abbas et. al (2015).

Após o envelope, observa-se uma matriz proteica formada pela proteína p17, importante para a incorporação do complexo gp120-gp41 na formação de novos vírus. No centro da estrutura viral, encontra-se um duplo capsídeo, denso, trucado e constituído por várias unidades da proteína p24, que abriga o genoma viral. O nucleocapsídeo é constituído por duas proteínas (p6 e p7), associadas à estabilidade do RNA viral, duas moléculas idênticas de RNA fita simples e as enzimas constitutivas virais: transcriptase reversa (TR), integrase (I) e protease (P). Adicionalmente, a estrutura viral ainda abriga outras proteínas regulatórias e acessórias, as quais são importantes para o processo de infecção e patogênese (Hutchinson 2001; Freed 2001; Gummuluru and Emerman 2002; Sierra et al. 2005; Wilen et al. 2012; Abbas et al. 2015).

3.2.3. Aspectos genômicos e filogenéticos

O genoma do HIV-1 é formado por duas moléculas de RNA fita simples de sentido positivo, contendo 9181 nucleotídeos, os quais abrigam nove genes codificantes para quinze proteínas. As proteínas virais são classificadas conforme sua funcionalidade em: estruturais, acessórias e regulatórias (Figura 2) (Hutchinson 2001; Watts et al. 2009; Barré-Sinoussi et al. 2013; Abbas et al. 2015).

Figura 2. Organização genômica do HIV. O genoma é flanqueado nas extremidades 5' e 3' por regiões longas terminais (LTR). No interior destas regiões, observam-se os genes codificantes das proteínas virais.



Fonte: Adaptado de Watts (2009).

O genoma viral é delimitado por duas regiões terminais longas (5'LTR e 3'LTR), as quais atuam na regulação dos processos de transcrição, integração no DNA hospedeiro e a conclusão do ciclo viral (Watts et al. 2009; Vicenzi and Poli 2013).

Os genes estruturais gag e env codificam proteínas responsáveis, respectivamente, pela sustentação/regulação (p17, p24, p6, p7) e as glicoproteínas do envelope (gp120 e gp41). Já o gene gag-pol, também estrutural, codifica a cadeia polipeptídica para as três enzimas constitutivas: TR, I e P, as quais atuam na transcrição reversa, no processo de integração no genoma hospedeiro e no processo de maturação das partículas virais (Watts et al. 2009; Foley et al. 2015).

Os genes regulatórios (tat, rev e nef) e acessórios (vif, vpr e vpu) são responsáveis pela síntese de proteínas importantes no processo de infecção e na patogênese viral (Watts et al. 2009; Li and De Clercq 2016).

Trata-se de um retrovírus da família Retroviridae, subfamília Lentivirinae e do gênero Lentivirus, possuindo dois tipos virais, o HIV-1 e o HIV-2. Ambos os vírus

são capazes de infectar humanos, possuem morfologia e transmissão similares, diferindo em relação à origem, distribuição, infecciosidade e presença dos genes virais *vpu* (HIV-1) e *vpx* (HIV-2). De forma geral, o HIV-1 é mais virulento, cosmopolita e, filogeneticamente, relacionado ao vírus da imunodeficiência símia de chimpanzés (SIVcpz), sendo responsável por cerca de 95% das infecções. Já o HIV-2 possui maior proximidade ao SIV de mangabeys (SIVcm), apresentando uma menor infecciosidade e com distribuição limitadas ao Norte da África, e alguns países, como Portugal e Índia (Gao et al. 1999; Hahn et al. 2000a; Hutchinson 2001; Sharp et al. 2001; Santos and Soares 2010; Sharp and Hahn 2011; D'arc et al. 2015).

O HIV-1 é dividido em quatro grupos: M (major), N (non-major ou non-outlier), O (outlier) e P. Já o HIV-2 é dividido em oito grupos (A, B, C, D, E, F, G e H). Dentre os grupos formados pelo HIV-1, o grupo M é o mais frequente, sendo responsável pela maior parte das infecções e constituído por dez subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K e L) e por cepas recombinantes circulantes (CRFs e URFs), dos quais, o subtipo B é o mais frequente em países ocidentais, como o Brasil. Em relação aos demais grupos, estes apresentam uma dispersão limitada, sendo encontrados, principalmente, em Camarões e países vizinhos. De forma geral, todos os grupos e subtipos descritos são capazes de depletar o sistema imunológico hospedeiro (Santos and Soares 2010; Vallari et al. 2010; Vallari et al. 2011; Smyth et al. 2012; D'arc et al. 2015; Yamaguchi et al. 2020).

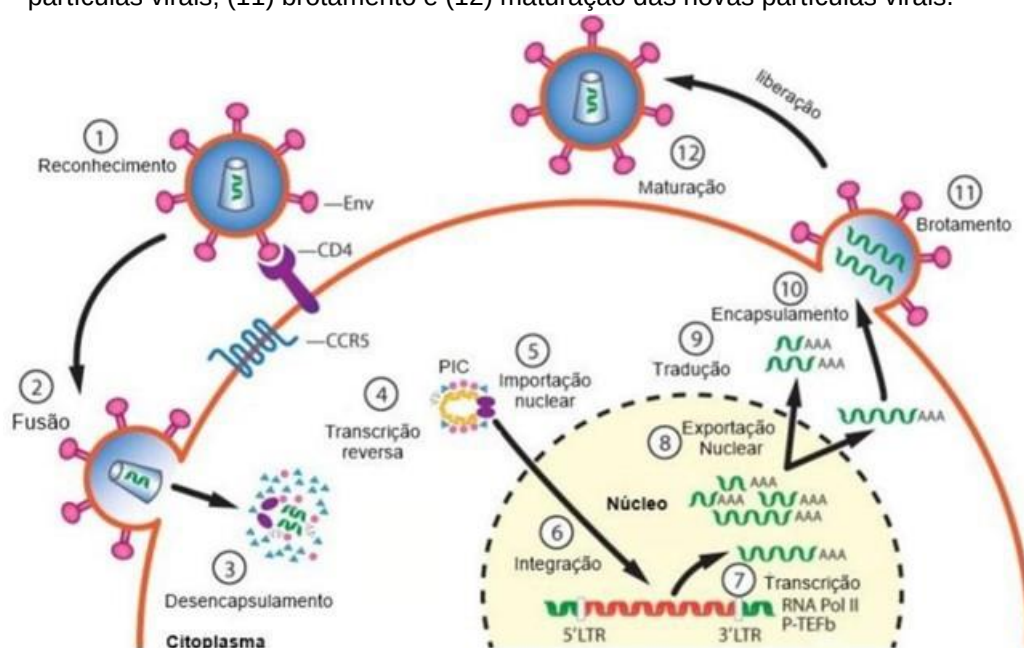
3.2.4. Ciclo Viral

O HIV-1 para se replicar, necessita de entrar nas células hospedeiras. Tal entrada acontece em células que expressam, em sua superfície, o receptor CD4, como os linfócitos T auxiliares. No entanto, outras células (monócitos, macrófagos e células dendríticas), também são utilizadas pelo vírus (Carter and Ehrlich 2008; Ganser-Pornillos et al. 2008; Fanales-Belasio et al. 2010; Gringhuis et al. 2010).

O ciclo replicativo é iniciado com o reconhecimento e entrada viral, por meio das glicoproteínas do envelope e receptores da célula hospedeira. Inicialmente, a gp120 reconhece e se liga ao receptor CD4 da célula hospedeira, possibilitando uma segunda interação com receptores de quimiocinas (CXCR4 ou CCR5). A ligação aos correceptores promove uma mudança conformacional no

complexo gp120-gp41, permitindo a fusão entre o envelope viral e a membrana celular da célula hospedeira (Figura 3) (Ferguson et al. 2002; Fanales-Belasio et al. 2010; Moyo et al. 2015; Kaplan et al. 2016; Novikova et al. 2019).

Figura 3. Ciclo viral do HIV-1. Etapas: (1) reconhecimento do receptor CD4 e correceptores; (2) fusão do envelope viral e membrana da célula hospedeira; (3) Desmonte do capsídeo viral e liberação para o citoplasma hospedeiro do genoma viral; (4) processo de transcrição reversa do RNA viral em DNA de fita dupla, por meio da enzima transcriptase reversa; (5) importação do DNA de fita dupla viral para o núcleo hospedeiro; (6) Integração do DNA viral no genoma hospedeiro, pela ação da integrase viral, formando um provírus; (7) provírus estimula a transcrição hospedeira, gerando inúmeras cópias de seus material genético; (8) exportação para o citoplasma dos transcritos virais; (9) Formação da proteínas virais e migração das fitas de RNA não traduzidas para periferia da célula hospedeira; (10) Encapsulamento do material genético e das proteínas virais, formando novas partículas virais; (11) brotamento e (12) maturação das novas partículas virais.



Fonte: Adaptado de Rice et al (2015).

No citoplasma hospedeiro, o capsídeo viral é desintegrado, liberando as fitas simples de RNA e as enzimas essenciais para o processo de replicação viral. A enzima transcriptase reversa transcreve o RNA viral em DNA complementar e posteriormente, em DNA de fita dupla. O DNA recém-formado se liga à enzima integrase, sendo estes direcionados para o núcleo da célula hospedeira, onde ocorre a integração do genoma viral ao genoma hospedeiro, dando origem ao pro-vírus (Fanales-Belasio et al. 2010; Friedrich et al. 2011; Engelman and Singh 2018).

Depois de integrado, o pro-vírus passa a controlar a transcrição da célula hospedeira, transcrevendo DNA pro-viral em RNAs virais mensageiros. São formados diferentes mRNA virais, onde parte deles serão direcionados ao processo

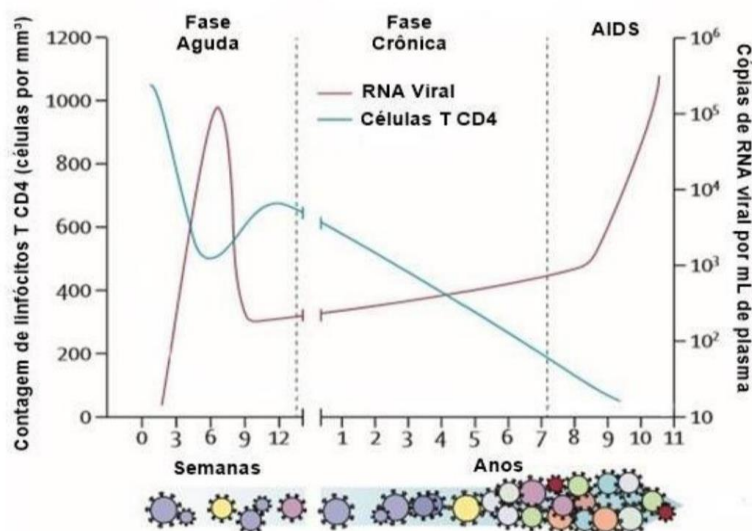
de tradução das proteínas estruturais e acessórias do vírus, e outra parte, comporá o genoma viral. As proteínas e as fitas de RNAs virais são direcionadas para a periferia celular para geração de novas partículas virais e levando a lise celular, caracterizando o processo de brotamento viral. Por fim, as novas partículas virais são maturadas sob ação da protease, tornando-as infecciosas e aptas a infectar novas células (Ferguson et al. 2002; Freed 2015; Engelman and Singh 2018; Ajasin and Eugenin 2020; Kleinpeter and Freed 2020).

3.2.5 Patogênese

A infecção pelo HIV-1 se inicia com a entrada do vírus no hospedeiro por meio da mucosa. Na mucosa, células dendríticas residentes se ligam ao agente viral e migram até os linfonodos, visando debelar a infecção. No entanto, nos linfonodos, o vírus acaba por interagir e infectar linfócitos T CD4⁺, promovendo sua replicação e propagação para os nódulos linfáticos regionais e, posteriormente, para a corrente sanguínea. Tal processo configura a fase aguda da infecção (Fanales-Belasio et al. 2010; Okoye and Picker 2013b; Maartens et al. 2014; Abbas et al. 2015; Loos et al. 2015).

A fase aguda da infecção pelo HIV-1 é caracterizada por uma alta carga viral plasmática (viremia) e depleção de linfócitos T CD4⁺ (Figura 4). Quanto à sintomatologia, alguns indivíduos apresentam sintomas inespecíficos (febre, dor de garganta e mialgia), enquanto outros não apresentam nenhum sintoma, dificultando a identificação precoce da infecção. Nesta fase, o indivíduo portador se tornar um potencial transmissor (Derdeyn and Silvestri 2005; Fanales-Belasio et al. 2010; Cohen et al. 2011; Moir et al. 2011b; Abbas et al. 2015).

Figura 4. Curso clínico da infecção pelo HIV-1.



Fonte: Adaptado de Maartens et al. (2014)

Passadas algumas semanas, a viremia é reduzida pela ação da resposta imune celular e humoral contra os antígenos virais. Além de controlar a infecção, a resposta imune adaptativa, pode restaurar as quantidades de células TCD4⁺, mas não aos níveis esperados para um indivíduo saudável. Apesar de controlar a infecção, o hospedeiro não é capaz de erradicar o vírus, pois as altas taxas de mutações no genoma viral favorece o escape do sistema imunológico (Fanales-Belasio et al. 2010; Jakobsen et al. 2010; Borrow 2011; Moir et al. 2011b; Naif 2013a; Maartens et al. 2014).

O controle da viremia induz a entrada na fase de latência e o estabelecimento da infecção crônica (Figura 4), caracterizada por uma baixa taxa de replicação viral e pela ausência de sintomatologia, quadro que pode durar anos. Ao longo desta fase, alguns efeitos patogênicos (destruição das células T pelo vírus, apoptose e ativação de linfócitos T CD8⁺) persistem e induzem a uma redução lenta e progressiva de linfócitos T CD4⁺, ocasionando a exaustão do sistema imunológico (Lackner et al. 2012; Maartens et al. 2014; Gonzalez et al. 2016).

A destruição dos linfócitos T CD4⁺ e a falta de atividade das células imunológicas efectoras, conduz o indivíduo a progressão para o estágio clínico da AIDS, caracterizado por taxas de linfócitos T CD4⁺ menores que 200 células/ μ L de

sangue (Figura 4). Neste estágio, pelo fato do sistema imunológico do hospedeiro estar debilitando, o que o torna susceptível a diversas infecções oportunistas e neoplasias incomuns, as quais, se não tratadas de forma adequada, podem conduzir a morte do hospedeiro (Derdeyn and Silvestri 2005; Fanales-Belasio et al. 2010; Lackner et al. 2012; Okoye and Picker 2013a; Naif 2013b; Maartens et al. 2014; Vijayan et al. 2017).

3.3 TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1

A transmissão de mãe para filha ou transmissão vertical do HIV-1 é a principal via de infecção em crianças menores de 13 anos. Estima-se que a cada 10000 crianças expostas, 2260 sejam acometidas pela infecção. Segundo estimativas da UNAIDS, cerca 1,7 milhão de crianças estavam vivendo com HIV-1 no mundo em 2021. Apenas no ano de 2000, foram registradas aproximadamente 160 mil novas infecções (UNAIDS, 2021).

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, no período de 1980 a 2021, 17.935 crianças menores de 5 anos foram infectadas pelo HIV-1 via transmissão vertical, destas 2.876 crianças apenas na região Nordeste. Entre as crianças menores de 13 anos infectadas pelo HIV-1 via transmissão vertical, o número de registro passa dos 15 mil casos desde 1980 (Brasil 2021).

Apesar dos significativos avanços na detecção, frutos de um maior acompanhamento no período pré-natal e do sistema de vigilância da transmissão vertical, a transmissão vertical do HIV-1 ainda continua sendo um grande problema, sobretudo em regiões afastas dos grandes centros, como as regiões Norte e Nordeste do Brasil. O estado de Pernambuco, dentre os estados nordestinos, ocupa o segundo lugar em número de crianças menores de 5 anos infectadas pelo HIV com 702 notificações em 2021 (Brasil 2021).

A transmissão vertical do HIV-1 pode ocorrer durante a gestação (em qualquer momento da gestação), no parto (no trabalho de parto ou no parto propriamente dito) e na amamentação. Trata-se de um evento multifatorial, sendo associada a fatores fetais (prematuridade, baixo peso ao nascer), maternos (baixa quantidade de células T CD4+, status clínico-imunológico, ISTs e coinfeções, uso de drogas, múltiplos parceiros, sexo desprotegido), virais (carga viral, resistência viral, tipo viral), obstétricos (tempo de ruptura das membranas amnióticas, idade

gestacional, tipo de parto) e genéticos (Naarding et al. 2006; Luzuriaga 2007; Boily-Larouche et al. 2009; Forbes et al. 2012; Celerino da Silva et al. 2013; Patel et al. 2014; Hoffmann et al. 2016; Nakamura et al. 2017; Nkenfou et al. 2019).

A transmissão intrauterina ou transplacentária ocorre em 25% das crianças infectadas pelo HIV-1, principalmente no último trimestre de gestação, podendo ser diagnosticada nas primeiras 48 horas de vida, através de PCR ou cultura e isolamento viral, a partir de sangue periférico de recém-nascido, na ausência de aleitamento materno. A susceptibilidade e/ou resistência à transmissão intrauterina pode ser modulada por mecanismos placentários, orquestrados por células que sintetizam fatores solúveis e receptores celulares, capazes de barrar a infecção viral, como: hormônios, quimiocinas, citocinas, receptores do complexo principal de histocompatibilidade de classe I – MHCI e fatores de restrição viral (Martinez et al. 2016; Nakamura et al. 2017; Domingues et al. 2018).

No entanto, o vírus pode burlar as barreiras placentárias. Durante todo período gestacional, precursores hematopoiéticos fetais podem ser infectados pelo contato com leucócitos maternos decíduais, células Hofbauer, células endoteliais e por trofoblastos infectados. Alguns trofoblastos podem expressar o receptor CD4, sendo alvos para o vírus, e a transmissão, também, pode se dar por meio da fagocitose de partículas virais, pelos sinciciotrofoblastos. Adicionalmente, coinfeções ocasionam inflamação dos tecidos placentários e, conseqüentemente, lesões nas vilosidades coriônicas e trofoblastos, favorecendo a infecção viral (Lehman and Farquhar 2007; Al-husaini 2009; Martinez et al. 2016; Nakamura et al. 2017; Domingues et al. 2018).

A transmissão vertical intraparto corresponde a cerca de 65% dos casos. Esta ocorre durante o trabalho de parto ou no momento do parto pelo contato das mucosas fetais com líquido amniótico, sangue contaminado e secreções do colo do útero. O diagnóstico é realizado por PCR ou cultura viral a partir do 7º dia de vida em crianças não amamentadas. Testes nas primeiras 48 horas apresentam resultados falso-negativos (Ministério da Saúde/Brasil 2014; Hoffmann et al. 2016; Nakamura et al. 2017; Domingues et al. 2018).

A transmissão pós-parto é responsável por 7-10% dos casos de transmissão vertical e ocorre através do aleitamento materno ou amamentação cruzada. Neste sentido, a amamentação é considerada um risco adicional à infecção pelo HIV-1. A

detecção deste tipo de transmissão, pode ser feita através de PCR utilizando como amostra o leite materno. O vírus presente no leite materno pode alcançar a mucosa gastrointestinal da criança, entrando em contato com células imunológicas da Placa de Peyer, o que propicia a infecção (Kourtis and Bulterys 2010; Nakamura et al. 2017; Wang et al. 2018).

A taxas de transmissão vertical do HIV-1 variam de 25 a 30% entre gestantes que não utilizam as medidas profiláticas, o que sugere a presença de barreiras naturais protetoras (MINISTÉRIO DE SAÚDE DO BRASIL 2017).

Desde 1997, medidas profiláticas têm sido implementadas no Brasil com o intuito de reduzir a transmissão vertical do HIV-1. As medidas envolvem: a testagem para HIV-1 de todas as gestantes, a administração de terapia antirretroviral em gestantes infectadas a partir 14^a semana até o fim da gestação, administração de zidovudina (AZT) intravenoso desde a 1^a hora do trabalho de parto até o clampeamento do cordão umbilical (cesarianas eletivas, o AZT deve ser administrado 3 horas antes), administração de AZT oral a todos os neonatos expostos ao HIV-1 durante seis semanas, contra-indicação do aleitamento materno (MINISTÉRIO DE SAÚDE DO BRASIL 2017; Brasil 2010; Ministério da Saúde/Brasil 2014; Ministério da Saúde/Brasil 2018).

Outra medida profilática é a adoção do parto cesáreo, o qual é recomendado para gestantes com carga viral plasmática maior que 1.000 cópias/mL ou desconhecida, visto que no parto vaginal, as contrações propiciam microtransfusões placentárias, aumentando o contato do sangue materno com o neonato e estimulando uma maior circulação viral (Read and Newell 2005; Maartens et al. 2014; Miranda et al. 2016; Dong et al. 2020).

De forma geral, o diagnóstico infantil para a infecção pelo HIV-1, é primordial para o início precoce da terapia antirretroviral, contribuindo para prevenção de infecções oportunistas e distúrbios nutricionais. Em crianças menores de 18 meses, o diagnóstico é realizado pelo exame de carga viral do HIV-1 (quantificação do RNA viral). Já em crianças maiores que 18 meses, além dos testes moleculares, são recomendados os testes sorológicos (MINISTÉRIO DE SAÚDE DO BRASIL 2017).

3.4 VARIABILIDADE GENÉTICA HUMANA, FATORES DE RESTRIÇÃO VIRAL E A TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1

A transmissão vertical do HIV-1 é considerada um fenômeno multifatorial, e como tal, sua susceptibilidade é influenciada por fatores ambientais (carga viral materna, tipo de parto, amamentação), juntamente com fatores genéticos do vírus e do hospedeiro (De Souza et al. 2006; Boily-Larouche et al. 2009; Celerino da Silva et al. 2011; da Silva et al. 2012; Celerino da Silva et al. 2013; Zupin et al. 2016; Kamada et al. 2016; Celerino da Silva et al. 2021).

Sabe-se que as variações genéticas do hospedeiro, contribuem em parte para o elevado grau de heterogeneidade observado na infecção pelo HIV-1. Adicionalmente, diferenças interindividuais na susceptibilidade ao vírus, presentes em populações geneticamente distintas, tem despertado para importância do estudo de polimorfismos em diversos contextos da infecção pelo HIV-1, desde a transmissão até a resposta a terapia antirretroviral (Lama and Planelles 2007; An and Winkler 2010; Raghavan et al. 2012).

Genes codificantes hospedeiros para diversas proteínas envolvidas no ciclo viral têm sido elencadas. Dentre estas, os fatores de restrição viral, tem despertado particular atenção. Os fatores de restrição viral são proteínas que atuam na primeira linha de defesa hospedeira, interferindo em etapas críticas da replicação viral, com o intuito de evitar a propagação do vírus. Por isso, são considerados sensores inatos às infecções. Diversos fatores de restrição viral têm sido descritos como inibidores da replicação do HIV-1, sendo, constitutivamente, expressos em alguns tipos celulares. Outros podem ainda ser estimulados, principalmente, por interferon do tipo 1 (IFN-I), como: APOBEC3G, SAMHD1, Teterina (BST-2), motivo tripartido 5 (TRIM5 α), Mx2, proteínas transmembranas induzidas por interferon (IFITMs), Schlafen 11 (SFLN11) e outros (Neil and Bieniasz 2009; Liu et al. 2011b; Bitzegeio et al. 2013; Kluge et al. 2015; Colomer-Iluch et al. 2018).

3.4.1 Família TRIM

A família do “tripartite motif” (TRIM) é um grande grupo de proteínas envolvidas em diversos processos celulares, sendo reconhecidas por seus papéis na regulação da resposta imune inata e na atividade antiviral (Nisole et al. 2005;

Baumann 2006; Kawai and Akira 2011; Napolitano and Meroni 2012; Rahm and Telenti 2012; Kelly et al. 2014).

Proteínas da família TRIM podem ser divididas em dois grupos principais, com base na organização genômica, domínios e propriedades evolucionárias. O grupo 1 (G1) está presente em espécies de invertebrados e vertebrados, sendo caracterizado por um domínio C-terminal variável. O grupo 2 (G2) está presente apenas em vertebrados e sendo caracterizado por um domínio C-terminal B30.2. Ambos os grupos de proteínas TRIM possui um motivo RBCC conservado no domínio N-terminal, o qual consiste em um domínio RING, um ou dois domínios B-box, e uma predita região “coiled-coil”. O domínio RING, frequentemente, possui uma atividade E3 ligase, permitindo a alguns TRIMs modificar outras proteínas (incluindo proteínas virais) com moléculas de ubiquitina ou similares (Nisole et al. 2005; Uchil et al. 2008; Kawai and Akira 2011; Versteeg et al. 2013; Kelly et al. 2014).

Em humanos, um conjunto de genes TRIM do grupo 2 apresenta particular importância no contexto das infecções virais. Trata-se do cluster presente no cromossomo 11, formado quatro genes (TRIM6, TRIM34, TRIM5 e TRIM22), os quais apresentam atividades antivirais, especialmente TRIM5 e TRIM22 (Sawyer et al. 2007; Tareen and Emerman 2011; Kelly et al. 2014).

3.4.1.1 TRIM5

A proteína TRIM5 α (do inglês “tripartite motif-containing protein 5 alpha”), inicialmente descoberta em células de macacos Rhesus, é um importante fator de restrição viral envolvido no bloqueio da replicação do HIV-1 nas fases pós-entrada e/ou pré-integração do ciclo viral (Stremlau et al. 2004; Stremlau et al. 2006).

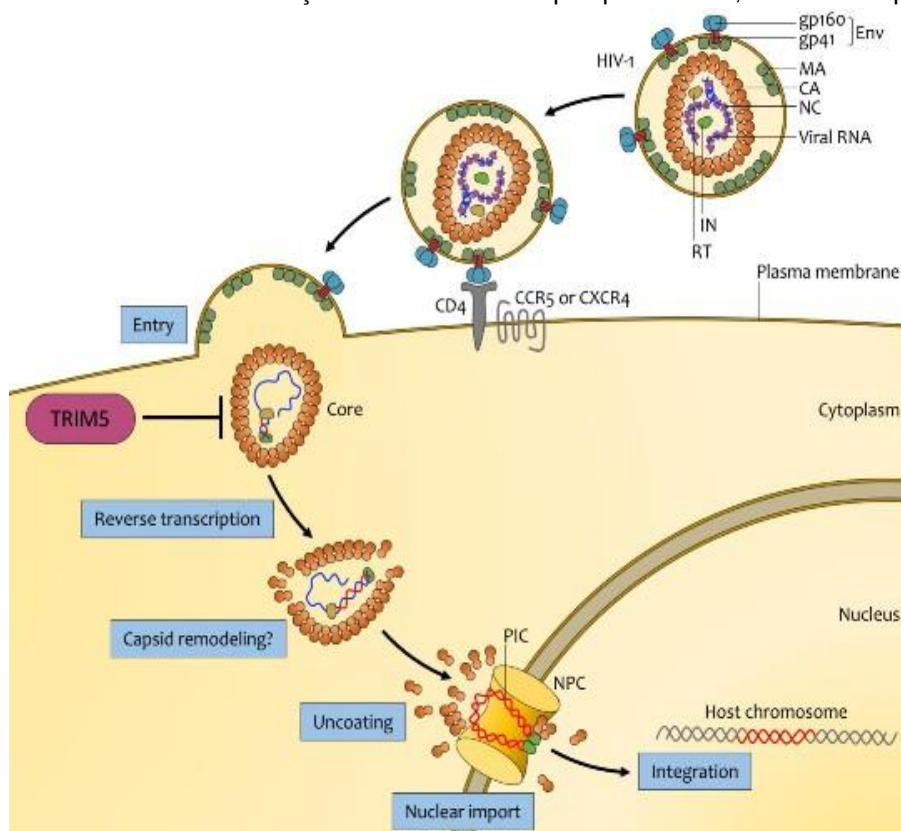
TRIM5 α é codificada pelo gene TRIM5, localizando no cromossomo 11 (11p15), e consiste em 8 introns e 9 éxons. Em decorrência de processamento alternativo, é capaz de produzir diferentes transcritos, sendo a isoforma mais longa responsável por originar a proteína funcional (Reymond et al. 2001; Stremlau et al. 2004; Grütter and Luban 2012).

Estruturalmente, a proteína é composta por quatro distintos domínios (RING, B-box 2, coiled-coil e C-terminal SPRY), os quais estão envolvidos em importantes

mecanismos de restrição viral, como: a atividade de E3 ubiquitina ligase, formação de corpos citoplasmáticos contendo TRIM5 α , reconhecimento de capsídeo viral, reconhecimento e restrição específico de retrovírus (Stremlau et al. 2004; Javanbakht et al. 2005; Mische et al. 2005; Stremlau et al. 2005; Javanbakht et al. 2006b; Stremlau et al. 2006; Ohkura et al. 2006; Li et al. 2007; Maillard et al. 2010).

TRIM5 α reconhece e se liga ao capsídeo viral (CA), promove sua desmontagem prematura, desestabilizando o núcleo viral, o que pode inibir tanto a transcrição reversa, quanto a replicação viral, restringindo a efetivação da infecção (Stremlau et al. 2006; Chatterji et al. 2006; Battivelli et al. 2011). Adicionalmente, TRIM5 α pode recrutar a maquinaria de degradação celular dependente de ubiquitina e ativar vias do sistema imune inato hospedeiro (Ganser-Pornillos and Pornillos 2019).

Figura 5- Etapas iniciais da replicação do HIV-1. TRIM5 intercepta e desativa o núcleo de maneira que induz a falha da transcrição reversa e das etapas posteriores, inibindo a replicação viral



Fonte: Ganser-Portilhos et al. (2019).

O reconhecimento promovido por TRIM5 α , acontece graças à ligação do domínio SPRY a proteínas CA do capsídeo viral, o qual é formado por moléculas de

CA/p24 montadas geometricamente em formato de cone de fulereno, com rede hexagonal simétrica. Tal ligação impede a progressão das etapas do ciclo viral, provocando defeitos na desmontagem e estabilidade do capsídeo, necessárias para progressão da transcrição reversa e replicação viral (Mische et al. 2005; Ganser-Pornillos and Pornillos 2019). Adicionalmente, a atividade restritiva de TRIM5 α é variável, sendo mais pronunciada em células de macacos Rhesus em comparação com células humanas (Stremlau et al. 2004; Javanbakht et al. 2006b; Stremlau et al. 2006; Chatterji et al. 2006).

Estudos tem sugerido que variações no gene TRIM5 pode modular a atividade anti-HIV-1 da molécula. Dentre os polimorfismos não-sinônimos identificados, dois merecem destaque (H43Y e R136Q) em decorrência de seu impacto funcional na atividade antiviral (Figura 6) (Speelman et al. 2006; Goldschmidt et al. 2006; Sawyer et al. 2006; Javanbakht et al. 2006a; Nakayama et al. 2007; van Manen et al. 2008; Nakajima et al. 2009; Price et al. 2010; Liu et al. 2011a; Celerino da Silva et al. 2016; Singh et al. 2018; Amanya et al. 2020).



Fonte: Adaptado de Price et al. (2011).

As trocas de aminoácidos H43Y (rs3740996, domínio RING) e R136Q (rs10838525, domínio B-box2) podem afetar negativamente a atividade putativa da E3 ubiquitina ligase e a multimerização proteica, respectivamente (Mische et al. 2005; Sawyer et al. 2006).

O SNP rs3740996 é uma mutação do tipo não-sinônima onde o nucleotídeo contendo Citosina é trocado por outro com Timina (c.127C>T), gerando a troca do aminoácido Histidina por Tirosina na posição 43. Ele está localizado na região “loop2” do domínio RING, que possui atividade de ubiquitina ligase E3, assim a variante 43Y, pode estar envolvida na interface de interação entre as enzimas E2 e E3. Portanto, a alteração do resíduo de Histidina (H43) que é carregado

positivamente para resíduo de tirosina que é um aminoácido polar neutro, provavelmente aumentará a interação entre as enzimas E2 e E3, aumentando a degradação proteassômica do HIV-1 (Sawyer et al. 2006).

No SNP rs10838525 (R136Q), também ocorre uma mutação do tipo não-sinônima onde uma Guanina é trocada por uma Adenina (407G>A), gerando a troca do aminoácido Arginina por Glutamina na posição 136. Este SNP está localizado no domínio coiled-coil de TRIM5, o qual é necessário para o reconhecimento e ligação do HIV-1 (Perez-Cabellero et al. 2005; Stremlau et al. 2006). Sugere-se que este domínio também seja necessário para a multimerização de partículas de TRIM5, o tornando a ligação ao vírus mais eficaz. É possível que variações na sequência de aminoácidos no domínio coiled-coil possam alterar a multimerização de TRIM5 e, por sua vez, a afinidade de ligação viral à superfície da proteína, tornando a proteína mais ativa contra o HIV-1 (Perez-Cabellero et al. 2005; Mische et al. 2005; Javanbakht et al. 2005; Li et al. 2008).

Em indivíduos Afro-Americanos, o resíduo 136Q tem sido associado com uma menor susceptibilidade a infecção pelo HIV-1. Em cultura de células, o resíduo 136 Q exibe uma melhor atividade anti-HIV-1 que R136, enquanto que 43Y foi menos eficiente que o variante H43 na restrição de HIV-1 e leucemia murina associada a infecção viral (Javanbakht et al. 2006a). A troca de arginina por glutamina no códon 136 de TRIM5 α conferiu proteção contra HIV-1 em uma coorte de trabalhadoras do sexo de Pumwani (Quênia) e um aumento da susceptibilidade a infecção pelo HIV-1 em indivíduos euro-americanos (Mische et al. 2005; Sawyer et al. 2006). Estudos nas populações japonesas, indianas e chinesas mostraram um aumento da frequência do resíduo 43Y em controle saudáveis e em indivíduos expostos não-infectados (Nakajima et al. 2009; Liu et al. 2011a).

3.4.1.2 TRIM22

TRIM22, também conhecido como fator de ação trans estimulado de 50 kDa (Staf50), é um importante mediador da resposta antiviral, codificado pelo gene de mesmo nome no cromossomo 11 (11p15.4) e expresso de forma constitutiva em vários tecidos humanos, bem como em linfócitos do sangue periférico em resposta a estimulação com IFN- α . Sua expressão, também pode ser modulada em resposta a

diversos vírus (HIV-1, rubéola, hepatite, HPV, Epstein-Barr, influenza, etc) e antígenos virais (Carthagen et al. 2009; Hattlmann et al. 2012; Pagani et al. 2021).

Desde sua descoberta em 1995, TRIM22 tem sido caracterizada por sua capacidade de impedir a transcrição do HIV-1. TRIM22 pode inibir a HIV-1 replicação do HIV-1 em linhagens de células pro-monocíticas e em monócitos primários derivados de macrófagos (Bouazzaoui et al. 2006; Kajaste-Rudnitski et al. 2011).

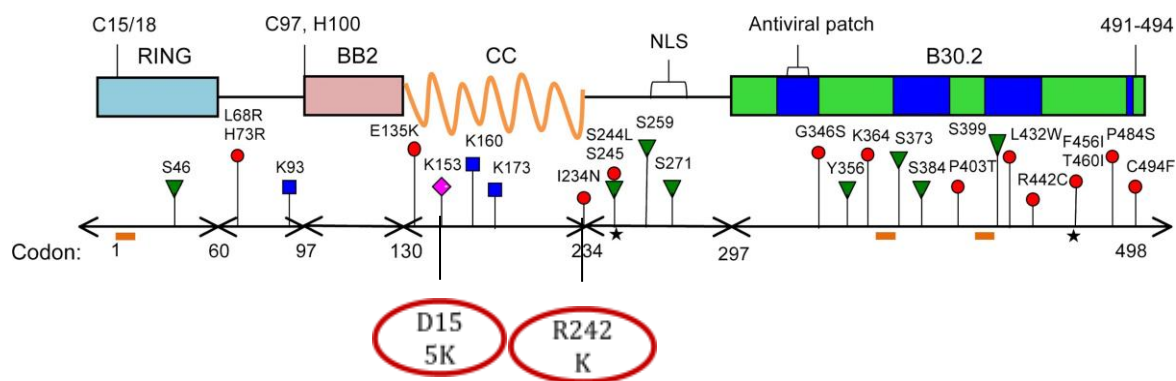
Como um fator de restrição hospedeiro, TRIM22 atua no bloqueio do fator de transcrição Sp1 e ligação à região LTR do HIV-1, diminuindo assim a transcrição viral. Também existem evidências que TRIM22 possa prevenir a liberação de partículas virais através de sua associação com proteínas Gag (Barr et al. 2008; Turrini et al. 2015).

Indivíduos infectados pelo HIV-1 apresentam um aumento na expressão de TRIM22, em células mononucleares do sangue periférico, associado com alta contagem de células T CD4+ e baixa carga viral plasmática (Singh et al. 2011); fato não observado em crianças infectadas (Boswell et al. 2021).

O gene TRIM22 é constituído por 8 éxons e 7 introns, sendo altamente polimórfico. Vários SNPs, principalmente os localizados nos éxons 3 e 4, têm sido relacionados com alterações estruturais e funcionais na estrutura proteica. Os éxons 3 e 4 são traduzidos formando o domínio “coiled-coil” da proteína TRIM22, a qual é responsável pela formação de multímeros, poliubiquitinação e ativação de domínio de oligomerização ligado a nucleotídeo contendo 2 (NOD2) (Li et al. 2016; Esposito et al. 2017).

Dois SNPs não-sinônimos têm recebido especial destaque, por suas implicações funcionais, rs7935564 e rs1063303 (Figura 7). O SNP rs7935564, uma transição de A por G, promove a troca de asparagina por ácido aspártico na posição 155 de TRIM22 (Asn155Asp). Enquanto, o SNP rs1063303, uma transversão de C por G, promove a substituição de uma treonina por uma arginina na posição 242 de TRIM22 (Thr242Arg). Esses dois SNPs não-sinônimos foram associados a alterações na replicação do HIV in vitro, onde células mononucleares do sangue periféricos de indivíduos com a combinação haplotípica Asn155/Thr242 apresentaram um menor eficiência de replicação do HIV-1 em relação aos que não portavam tal haplótipo (Franzoso et al. 1994; Ghezzi et al. 2013).

Figura 7. Localização de SNPs no gene TRIM22.



Fonte: Adaptado de Kelly; Barr (2014).

Outros estudos têm associado tais variantes a diferentes contextos clínicos inerentes ao HIV-1 (Ghezzi et al. 2013; Moura Rodrigues et al. 2016; Boswell et al. 2021). Em uma coorte italiana, um haplótipo formado pelos dois SNPs foi associado com a doença avançada pelo HIV-1 em adultos (Ghezzi et al. 2013). Por outro lado, tais SNPs não foram associados a marcadores de progressão entre crianças infectadas pelo HIV-1 (Boswell et al. 2021). Adicionalmente, o SNP rs7935564 também foi associado com uma boa resposta a uma imunoterapia baseada em células dendríticas autólogas (Moura Rodrigues et al. 2016).

Em relação a transmissão vertical do HIV-1, o presente estudo é o primeiro envolvendo SNPs de TRIM5 e TRIM22 e populações pediátricas expostas ao HIV-1 via TV. No entanto, estudos com polimorfismos em outros genes codificadores de fatores de restrição foram associados à TV do HIV-1 (Pereira et al. 2013; Kamada et al. 2016), demonstrando que as características genéticas do hospedeiro colaboram expressivamente na compreensão de mecanismos envolvidos na susceptibilidade às infecções (Boily-Larouche 2009; Purohit et al. 2010; Ricci et al. 2010; Zupin 2016). Dessa forma, os SNPs em TRIM5 e TRIM22, analisados no presente estudo, podem estar envolvidos com o menor risco da transmissão materno-infantil do HIV-1 em uma população do estado de Pernambuco.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO, COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

Foi desenvolvido um estudo caso-controle e de coorte, não-randomizado, envolvendo 208 crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical e suas respectivas mães, ambos oriundas da região metropolitana do Recife e de cidades do interior do Estado de Pernambuco.

Todos os procedimentos metodológicos foram apreciados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humano do IMIP-PE, sob o número 2629-13 (Anexo A).

O recrutamento das crianças e suas respectivas mães foi realizado no Hospital Dia Pediátrico Engenheiro Manoel Figueira do Instituto de Medicina Integral de Pernambuco Professor Fernando Figueira (IMIP-PE), durante as coletas de exames laboratoriais de rotina do serviço. Inicialmente, os pesquisadores envolvidos faziam uma breve apresentação da pesquisa para as mães, convidando-as a participarem, juntamente com seus filhos. Após o aceite em fazer parte da pesquisa, as mães assinavam o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Anexo B), referente à sua participação, e Termo de Assentimento (TA) (Anexo C) autorizando a participação de seu filho. Paralelamente, respondiam um questionário para complementação de informações clínico-epidemiológicas (Anexo D). De posse dos

termos, procedeu-se a coleta das amostras biológicas e dos dados clínicos a partir dos prontuários médicos das crianças e suas respectivas mães.

Foram recrutadas para o estudo mães pernambucanas infectadas pelo HIV-1, que durante a gestação apresentaram ao menos uma carga viral detectável (>40 cópias/ml), com ou sem uso de terapia antirretroviral (TARV); e seus respectivos filhos expostos ao HIV-1 via transmissão vertical, com idade limite de 13 anos. Foram excluídos do estudo, todos os indivíduos não enquadrados nos critérios acima.

Juntamente com os exames solicitados pela rotina médica do serviço (carga viral, contagem de CD4⁺ e bioquímica), foram coletados 4 mL de sangue venoso periférico, em tubos contendo EDTA, das crianças e suas respectivas mães, os quais foram acondicionados sob refrigeração por até 4 horas e conduzidos até o Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco, para processamento.

No laboratório, foram realizadas a separação do plasma (sendo acondicionadas em tubos de 1,5 mL e mantidas em ultra freezer -80°C), e extração do DNA genômico pelo método de Salting out modificado (Miller et al. 1988). O DNA genômico obtido foi devidamente identificado com os códigos da pesquisa, quantificado em espectrofotômetro (NanoDrop™ 2000) e armazenados em freezers -20°C .

Adicionalmente, as amostras foram caracterizadas do ponto de vista clínico e epidemiológico, com base na análise dos dados obtidos dos prontuários médicos das crianças e suas respectivas mães. Foram extraídas dos prontuários, informações referentes às condições maternas, as condições do parto, bem como as condições das crianças expostas. Foram coletadas informações, como: sexo, idade, tipo de parto, amamentação, tempo e forma de diagnóstico, informações antropométricas, carga viral, contagem de CD4⁺, resultados de exames bioquímicos e presença de coinfeções.

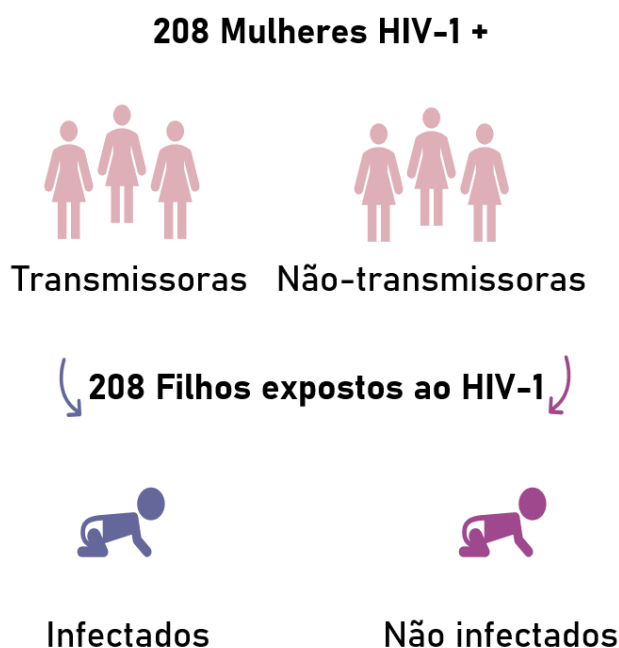
Em consonância com as condições clínicas, grupos foram formados (Figura 8). As mães foram categorizadas de acordo com a transmissão para o filho em: transmissoras e não-transmissoras.

- ✓ Mães transmissoras – caracterizadas pela presença de ao menos uma carga viral detectável (>40 cópias/ml) durante a gestação e conceber um filho infectado pelo HIV-1.
- ✓ Mães não-transmissoras - caracterizadas pela presença de ao menos uma carga viral detectável (>40 cópias/ml) durante a gestação e conceber um filho não-infectado pelo HIV-1.

As crianças expostas ao HIV-1, nascidas de mães infectadas com carga viral detectável em algum momento da gestação, foram dois grupos:

- ✓ Crianças expostas e infectadas (HIV-1⁺) - caracterizadas pela presença de ao menos duas cargas virais detectáveis, e/ou sorologia positiva para HIV-1;
- ✓ Crianças expostas e não-infectadas (HIV-1⁻) - caracterizadas pela presença mínima de duas cargas virais indetectáveis, e/ou sorologia negativa para o HIV-1.

Figura 8. Representação dos grupos de mães e crianças



Fonte: A autora (2022).

4.2 ESCOLHAS DOS SNPS E GENOTIPAGEM

Os polimorfismos de base única (SNPs) nos genes TRIM5 e TRIM22 foram selecionados com base em evidências da literatura, impacto funcional da variante e frequência alélica mínima (MAF) maior ou igual a 10% nas populações Yoruba (YUR) e Caucasiana (CEU), as quais contribuem para composição étnica da população de estudo. Para caracterização dos SNPs, foram utilizados os bancos de dados “SNPedia”, “SNPnexus”, “dbSNPs” e “1000 genomes”.

Dois SNPs, em cada gene, foram selecionados para o estudo e sua caracterização se encontra na tabela 1.

Tabela 1. Caracterização dos SNPs nos genes TRIM5 e TRIM22 selecionados para o estudo.

Gene	SNP Selecionado	Ensaio	Variação	MAF geral	Tipo do SNP	Localização gênica	Impacto funcional na proteína
TRIM5	rs3740996	C_25923723_20	G/A	0,11	Não-sinônimo	Éxon 2	Troca de Histidina (H) por Tirosina (Y) na posição 43 (H43Y)
	rs10838525	C_1452187_20	C/T	0,18	Não-sinônimo	Éxon 2	Troca de Arginina (R) por Glutamina (Q) na posição 136 (R136Q)
TRIM22	rs7935564	C_1452153_10	G/A	0,46	Não-sinônimo	Éxon 3	Troca de Aspartato (D) por Asparagina (N) na posição 155 (D155K)
	rs1063303	C_1452150_20	A/G	0,43	Não-sinônimo	Éxon 4	Troca de Arginina (R) por Lisina (K) na posição 242 (R242K)

Fonte: A autora (2022).

Os SNPs foram genotipados através de sondas fluorogênicas alelo-específicas (®TaqMan) em PCR em tempo real no termociclador ABI 7500

(Applied Biosystems, Foster City, Califórnia, EUA). As genotipagens foram analisadas com auxílio de softwares específicos acoplados ao termociclador.

4.3 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As frequências alélicas e genotípicas foram obtidas por contagem direta utilizando o programa Genotype transposer (Cox and Canzian 2001). A distribuição genotípica foi verificada quanto à aderência ao equilíbrio de Hardy-Weinberg por meio do Teste do Qui-quadrado.

Devido à proximidade física dos SNPs selecionados, análises de desequilíbrio de ligação e haplotípica foram realizadas por meio do software Haploview 2.0 (Barrett et al. 2005).

As prováveis associações das distribuições alélicas, genotípicas e haplotípicas com a transmissão vertical do HIV-1 foram aferidas através do Teste Exato de Fisher.

Também foram realizadas análises de concordância genotípica entre crianças e suas respectivas mães, sendo as possíveis associações verificadas por meio do Teste Exato de Fisher.

Todas as análises estatísticas foram realizadas através do programa R (versão 3.4.3) e tiveram como nível de significância estatística fixado em $\alpha < 0,05$, sendo o intervalo de confiança de 95% (IC-95%).

O poder estatístico do estudo foi analisado por meio do programa G*power 2.0, seguindo as especificações de Faul et al. (2007), onde são fornecidas as informações do MAF da variante e número amostral da população de estudo. O teste G power é capaz de avaliar a confiabilidade estatística do estudo para determinado número amostral (Faul et al. 2007).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A caracterização clínico-epidemiológica das 208 crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical e suas respectivas mães, encontra-se apresentada na Tabela 2.

O grupo de crianças expostas foi composto por 88 indivíduos expostos e infectados (42,3%) e 120 expostos e não infectados (57,7%). Entre as crianças expostas e infectadas, a maioria era do sexo feminino (54,5%), com peso ao nascer normal (63,6%) nascidas de parto vaginal (53,4%) e amamentadas com leite materno (56,8%). Neste grupo, a mediana de idade no diagnóstico foi de 11 anos, enquanto a mediana do peso ao nascer foi de 3.175 gramas (Tabela 2).

Já entre as crianças expostas e não-infectadas, a maioria era do sexo feminino (54,2%), com peso ao nascer considerado normal (48,3%), nascidas por meio de parto cesariano (72,5%) e sem aleitamento materno (96,7%). Adicionalmente, a mediana da idade de diagnóstico foi de aproximadamente 1 mês e a do peso ao nascer de 2.985 gramas (Tabela 2)

A comparação entre crianças expostas infectadas e crianças expostas não-infectadas revelou diferenças estatisticamente significativas quanto às características acima descritas. Crianças expostas infectadas apresentaram uma maior idade de diagnóstico ($p < 0,0001$), uma maior frequência de nascimento por parto vagina ($p = 8,01e^{-5}$) e amamentação ($p = 2,2e^{-16}$), diferindo significativamente das crianças expostas não-infectadas. Por outro lado, o peso ao nascer considerado insuficiente ($p = 0,001$), foi significativamente mais frequente em crianças expostas não-infectadas em comparação as crianças expostas infectadas (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização clínico-epidemiológica de crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical e suas respectivas mães de uma população de Pernambuco.

Variáveis	Crianças expostas ao HIV-1		Teste univariado e não-paramétrico OR (95%IC), p-value
	Infectadas n=88 (42,3%)	Não-infectadas n=120 (57,7%)	
Crianças	n (%)	n (%)	
Sexo			
Feminino	48 (54,5)	65 (54,2)	Referência
Masculino	40 (45,5)	55 (45,8)	0,98 (0,55-1,77), 1,000
Faixas de peso ao nascer			
Normal (3000-3999)	56 (63,6)	58 (48,3)	Referência
Insuficiente (2500-2999)	12 (13,6)	43 (35,8)	0,29 (0,13-0,63), 0,001*
Baixo (1500-2499)	11 (12,5)	15 (12,5)	0,76 (0,29-1,95), 0,664
Acima do peso (>4000)	5 (5,7)	2 (1,7)	2,57 (0,40-28,04), 0,439
Muito baixo (1000-1499)	1 (1,1)	0 (0,0)	Não tem possibilidade estatística
Extremamente baixo (<1000)	1 (1,1)	0 (0,0)	Não tem possibilidade estatística
Dado não disponível	2 (2,3)	2 (1,7)	Não tem possibilidade estatística
Tipo de parto			
Cesariana	38 (43,2)	87 (72,5)	Referência
Vaginal	47 (53,4)	33 (27,5)	3,24 (1,74-6,11), 8,01e ⁻⁵ *
Dado não disponível	3 (3,4)	0 (0,0)	Não tem possibilidade estatística
Amamentação			
Não	36 (40,9)	116 (96,7)	Referência
Sim	50 (56,8)	4 (3,3)	39,44 (13,19-160,22), 2,2e ⁻¹⁶ *
Dado não disponível	2 (2,3)	0 (0,0)	Não tem possibilidade estatística
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Idade no diagnóstico (meses)	11 (1-31,5)	1 (1-2)	<0,0001*
Peso ao nascer (gramas)	3175 (2713-3573)	2985 (2782-3275)	0,098
Mães	Transmissoras n=88 (42,3%)	Não-transmissoras n=120 (57,7%)	
Diagnóstico			
Pré-natal	18 (20,5)	52 (43,3)	Referência
Antes do pré-natal	6 (6,8)	54 (45,0)	0,32 (0,10-0,93), 0,024*

Parto	19 (21,6)	13 (10,8)	12,67 (3,93-47,12), $8,5e^{-7*}$
Pós-parto	45 (51,1)	1 (0,8)	355,04 (46,33-14535,98), $2,2e^{-16*}$
TARV na gestação			
Sim	9 (10,2)	91 (75,8)	Referência
Não	79 (89,8)	29 (24,2)	26,96 (11,70-69,01), $2,2e^{-16*}$
TARV no parto			
Sim	21 (23,9)	86 (71,7)	Referência
Não	60 (68,2)	28 (23,3)	8,66 (4,35-17,85), $6,46e^{-12*}$
Dado não disponível	7 (8,0)	6 (5,0)	Não tem possibilidade estatística
Carga viral no 3º trimestre de gestação			
Detectável	82 (93,2)	75 (62,5)	Referência
Indetectável	3 (3,4)	38 (31,7)	0,07 (0,01-0,25), $4,13e^{-8*}$
Dado não disponível	3 (3,4)	7 (5,8)	Não tem possibilidade estatística
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Idade no parto (anos)	23 (20-28,75)	26 (22,55-31,00)	0,012*

OR= Razão de chances; 95%CI= 95% Intervalo de confiança; n= número simples;; *= significativo; IQR= Interquartil

Fonte: A autora (2022).

Já o grupo das mães infectadas pelo HIV-1, cerca de 42% delas, transmitiram o vírus para seus filhos, enquanto, aproximadamente, 58% das mães não transmitiram o HIV-1 para seus filhos (Tabela 2).

Entre as mães transmissoras, estas apresentaram uma mediana de idade de parto de aproximadamente 23 anos. A maior parte, destas mães, foi diagnosticada para o HIV-1 no pós-parto (51,1%) e não fazia uso de terapia antirretroviral (TARV) na gestação (89,8%) e/ou parto (68,3%) (Tabela 2).

Por outro lado, entre as mães não-transmissoras, a mediana de idade de parto foi de 26 anos. Diferentemente das mães transmissoras, a maioria das mães não-transmissoras foi diagnosticada antes do pré-natal (45%), com carga viral detectável no terceiro trimestre de gestação (62,5%) e em uso de TARV na gestação (75,8%) e parto (71,7%) (Tabela 2).

Diferenças estatisticamente significativas foram observadas na comparação entre mães transmissoras e mães não-transmissoras: Mães transmissoras apresentaram uma menor idade de parto (23 anos) em relação às mães não-transmissoras (26 anos), diferindo significativamente ($p=0,012$). Adicionalmente,

o diagnóstico tardio durante o parto ($p=8,5e^{-7}$) e no pós-parto ($p=2,2e^{-16}$), assim como o não uso da TARV na gestação ($p=2,2e^{-16}$) e no parto ($p=6,46e^{-16}$) foram significativamente mais frequentes entre mães transmissoras. Por outro lado, o diagnóstico precoce (antes do pré-natal) ($p=0,024$) e a carga viral indetectável no 3º trimestre da gestação ($p=4,13e^{-8}$) foram significativamente mais frequentes entre as mães não-transmissoras (Tabela 2).

5.2 DISTRIBUIÇÃO ALÉLICA E GENOTÍPICAS DE SNPS NO GENE TRIM5

As frequências alélicas e genotípicas dos SNPs rs3740996 e rs10838525 em TRIM5 em crianças expostas e suas respectivas mães, encontram-se descritos na Tabela 3. A distribuição genotípica dos SNPs, tanto em crianças quanto em suas respectivas mães, estava de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Tabela 3. Distribuição alélica e genotípica de SNPs em TRIM5 em crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical e suas respectivas mães de uma população de Pernambuco.

Genes SNPs	Crianças		Teste Exato de Fisher OR (95%IC), p-value	Mães		Teste Exato de Fisher OR (95%IC), p-value
	Expostas ao HIV-1			Infectadas pelo HIV-1		
	I	NI		T	NT	
rs3740996						
(H43Y)	n=82	n=116		n=84	n=117	
G	145 (88,4)	201 (86,6)	Referência	151 (89,9)	208 (88,9)	Referência
A	19 (11,6)	31 (13,4)	0,85 (0,43-1,62), 0,647	17 (10,1)	26 (11,1)	0,90 (0,44-1,79), 0,870
G/G	63 (76,8)	86 (74,1)	Referência	69 (82,1)	93 (79,5)	Referência

G/A	19 (23,2)	29 (25,0)	0,89 (0,43-1,82), 0,866	13 (15,5)	22 (18,8)	0,80 (0,34-1,80), 0,577
A/A	0 (0,0)	1 (0,9)	Não tem possibilidade estatística	2 (2,4)	2 (1,7)	1,34 (0,09-18,98), 1,000
X ² teste	1,41	0,74		1,87	0,27	
G*power	0,169			0,150		
rs1083852						
5 (R136Q)	n=87	n=118		n=86	n=119	
C	141 (81,0)	181 (76,7)	Referência	142 (82,6)	190 (79,8)	Referência
T	33 (19,0)	55 (23,3)	0,77 (0,46-1,28), 0,331	30 (17,4)	48 (20,2)	0,84 (0,49-1,42), 0,525
C/C	59 (67,8)	70 (59,3)	Referência	57 (66,3)	77 (64,7)	Referência
C/T	23 (26,4)	41 (34,7)	0,67 (0,34-1,29), 0,218	28 (32,6)	36 (30,3)	1,05 (0,55-2,00), 0,879
T/T	5 (5,7)	7 (5,9)	0,85 (0,20-3,29), 1,000	1 (1,2)	6 (5,0)	0,23 (0,005-1,95), 0,240
X ² teste	1,70	0,09		1,46	0,44	
G*power	0,468			0,455		

OR = Razão de chances; 95%IC= 95% Intervalo de confiança; n = número simples; * = p-value significativo; IQR = Interquartil; I= Infectadas; NI= Não-infectadas;

Fonte: A autora (2022).

Em relação ao polimorfismo rs3740996 foi realizada a genotipagem de 198 crianças expostas, sendo 82 infectadas e 116 não-infectadas. O alelo G e o genótipo homozigoto G/G foram os mais frequentes entre as crianças expostas e infectadas (88,4% e 76,8%, respectivamente), bem como entre as crianças expostas não-infectadas (86,6% e 74,1%, respectivamente). O alelo variante A foi mais frequente em crianças expostas não-infectadas (13,4%) do que em crianças expostas infectadas (11,6%). Similarmente, o genótipo heterozigoto G/A foi predominante entre crianças expostas não-infectadas (25%) em relação as crianças expostas infectadas (23,2%). Já o genótipo homozigoto A/A foi apenas observado entre crianças expostas não-infectadas (0,9%) (Tabela 3).

O SNP rs3740996 foi genotipado em 201 mães, sendo 84 (41,8%) transmissoras e 117 (58,2%) não transmissoras. O alelo G e o genótipo homozigoto G/G foram os mais frequentes tanto em as mães transmissoras (89,9% e 82,1%, respectivamente) quanto em mães não-transmissoras (88,9% e 79,5%, respectivamente). O alelo variante A mostrou-se mais frequente entre mães não-transmissoras (11,1%) que mães transmissoras (10,1%). O genótipo heterozigoto G/A foi mais frequentes entre mães não-transmissoras (18,8%) que nas mães transmissoras (15,5%). Por outro lado, o genótipo homozigoto A/A foi mais frequente entre mães transmissoras (2,4%) em relação às mães não-transmissoras (1,7%) (Tabela 3).

Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas em relação às distribuições alélicas e genotípicas do SNP rs3740966 tanto entre crianças expostas infectadas e não-infectadas, quanto entre as mães transmissoras e não-transmissoras (Tabela 3).

Quanto ao SNP rs10838525, foram analisadas 87 crianças infectadas (42,2%) e 118 não-infectadas (57,6%), bem como 86 mães transmissoras (42,05%) e 119 não-transmissoras (58,9%). O alelo C e o genótipo homozigoto C/C foram os mais frequentes entre as crianças expostas infectadas (81% e 67,8%, respectivamente) e não-infectadas (76,7% e 59,3%, respectivamente), bem como entre as mães transmissoras (82,6% e 66,3%, respectivamente) e não-transmissoras (79,8% e 64,7%, respectivamente). O alelo variante T e o genótipo homozigoto T/T foram os mais frequentes entre crianças expostas e não-infectadas (23,3% e 5,9%, respectivamente), bem como entre mães

não-transmissoras (20,2% e 5,0%, respectivamente). Já o genótipo heterozigoto C/T, mostrou-se mais frequente entre crianças expostas não-infectadas (34,7%), bem como em mães transmissoras (32,6%) (Tabela 3).

Apesar das diferenças percentuais entre os grupos de crianças expostas e entre as mães, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto a distribuição alélica e genotípica para o SNP rs10838525.

5.2 DISTRIBUIÇÃO ALÉLICA E GENOTÍPICAS DE SNPS NO GENE TRIM22

As frequências alélicas e genotípicas dos SNPs rs7935564 e rs1063303 em TRIM22 encontram-se descritos na Tabela 4. A distribuição genotípica de ambos os SNPs, nas crianças e mães, encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg (Tabela 4).

O SNP rs7935564 foi genotipado para 78 crianças expostas infectadas (45,6%) e 93 crianças expostas não-infectadas (54,4%). O alelo A e o genótipo correspondente A/A foram os mais frequentes tanto em crianças expostas infectadas (54,5% e 29,5%, respectivamente), quanto em crianças expostas não-infectadas (56,5% e 35,5%, respectivamente). O alelo variante G foi mais frequente entre crianças expostas infectadas (45,5%) em comparação às crianças expostas não-infectadas (43,5%). Por outro lado, o genótipo variante G/G foi mais frequente entre crianças expostas não-infectadas (22,6%) em relação às crianças expostas infectadas (20,5%). O genótipo heterozigoto A/G, mostrou-se mais frequente entre crianças expostas infectadas (50%) que em crianças expostas não-infectadas (41,9%). Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas na comparação dos alelos e genótipos para o SNP rs7935564 entre crianças expostas infectadas e não-infectadas (Tabela 4).

Tabela 4. Distribuição alélica e genotípica dos SNPs de TRIM22 em crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical e suas respectivas mães de uma população do estado de Pernambuco.

TRIM22 SNPs	Crianças		Teste Exato de		Teste Exato de	
	Expostas ao		Fisher OR (95%IC), p-value	Mães		Fisher OR (95%IC), p-value
	I	NI		T	NT	

rs79355	n=78	n=93		n=82	n=113	
64						
A	85 (54,5)	105 (56,5)	Referência	85 (51,8)	119 (52,7)	Referência
G	71 (45,5)	81 (43,5)	1,08 (0,69-1,70), 0,744	79 (48,2)	107 (47,3)	1,03 (0,68-1,58), 0,918
A/A	23 (29,5)	33 (35,5)	Referência	19 (23,2)	28 (24,8)	Referência
A/G	39 (50,0)	39 (41,9)	1,43 (0,68-3,05), 0,380	47 (57,3)	63 (55,8)	1,10 (0,52-2,35), 0,861
G/G	16 (20,5)	21 (22,6)	1,09 (0,43-2,75), 1,000	16 (19,5)	22 (19,5)	1,07 (0,41-2,79), 1,000
X ² teste	0,005	2,01		1,79	1,57	
G*power	0,344			0,062		
rs10633	n=86	n=10		n=83	n=113	
03		6				
G	96 (55,8)	128 (60,4)	Referência	95 (57,2)	123 (54,4)	Referência
C	76 (44,2)	84 (39,6)	1,20 (0,79-1,85), 0,405	71 (42,8)	103 (45,6)	0,89 (0,58-1,36), 0,608
G/G	30 (34,9)	41 (38,7)	Referência	25 (30,1)	36 (31,9)	Referência
C/G	36 (41,9)	46 (43,4)	1,06 (0,54-2,14), 0,871	45 (54,2)	51 (45,1)	1,27 (0,63-2,57), 0,512
C/C	20 (23,3)	19 (17,9)	1,43 (0,61-3,39), 0,425	13 (15,7)	26 (23,0)	0,72 (0,28-1,79), 0,528
X ² teste	1,97	0,92		0,96	0,92	
G*power	0,280			0,585		

OR = Razão de chances; 95%IC= 95% Intervalo de confiança; n = número simples; * = p-value significativo; IQR = Interquartil; I= Infectados; NI= Não-infectado; T= Transmissoras; NT= Não-transmissoras;

Fonte: A autora (2022).

Adicionalmente, o SNP rs7935564 foi genotipado para 82 mães transmissoras (42%) e 113 mães não-transmissoras (58%). Assim como nas crianças o alelo A e o genótipo homozigoto A/A foram os mais frequentes, tanto entre as mães transmissoras (51,8% e 23,2% respectivamente) quanto nas mães não-transmissoras (52,7% e 24,8%, respectivamente). O alelo variante G mostrou-se mais frequente entre mães transmissoras (48,2%) que nas não-transmissoras (47,3%). Similarmente, o genótipo heterozigoto A/G foi mais frequente entre as mães transmissoras (57,3%) que nas não-transmissoras (55,8%). Já o genótipo variante G/G foi igualmente frequente em ambos os grupos de mães (19,5%). Apesar das diferenças percentuais, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à distribuição alélica e genotípica para o SNP rs7935564 nos grupos analisados.

Já o polimorfismo rs1063303 foi genotipado em 86 crianças expostas infectadas (44,8%) e 106 crianças expostas não infectadas (55,2%). Já entre as mães, 83 transmissoras (42,3%) e 113 não transmissoras (57,7%) foram genotipadas. O alelo G foi predominante tanto entre as crianças expostas infectadas (55,8%) e não-infectadas (60,4%), quanto nas mães transmissoras (57,2%) e não transmissoras (54,4%). O alelo variante C foi mais frequente entre crianças expostas infectadas (44,2%) que em não-infectadas (39,6%). Já entre as mães, o alelo foi mais frequente entre mães não-transmissoras (45,6%) que nas transmissoras (42,8%).

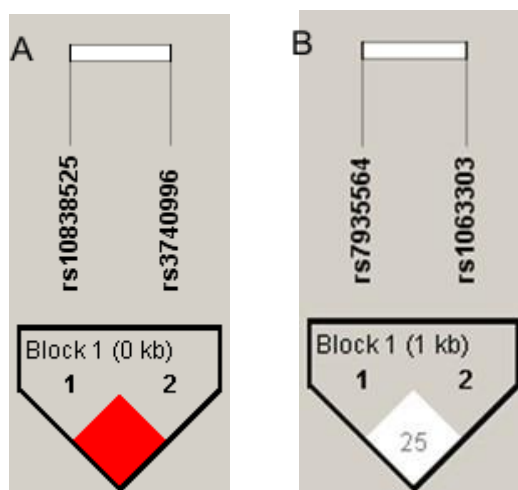
Quanto à distribuição genotípica, o genótipo homozigoto G/G foi o mais frequente entre crianças expostas não-infectadas (38,7%) e mães não-transmissoras (31,9%) que em crianças infectadas (34,9%) e mães transmissoras (30,1%). O genótipo heterozigoto C/G foi mais frequente entre crianças expostas não-infectadas (43,4%) em relação a crianças expostas infectadas (41,9%). Entre as mães, o heterozigoto foi mais frequente entre as mães transmissoras (54,2%) que nas não-transmissoras (45,1%). Em relação ao genótipo variante C/C, este predominou entre as crianças expostas infectadas (23,3%) em relação às não-infectadas (17,9%). Por outro lado, G/G foi mais frequente entre as mães não-transmissoras (23%) em relação as transmissoras (15,7%). Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas quanto à distribuição alélica e genotípica para o SNP rs1063303 entre os grupos estudados.

5.3 ANÁLISE DE DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO E POSSÍVEIS HAPLÓTIPOS

Devido à proximidade física, os SNPs em TRIM5 e TRIM22, foram analisados quanto à presença de desequilíbrio de ligação e formação de possíveis blocos haplotípicos.

Para os SNPs em TRIM5 foi observado que a proximidade física resulta em um forte desequilíbrio de ligação ($D' > 0,9$) (Figura 8A), gerando 4 possíveis haplótipos (CG, TG, CA, TA) apresentados na tabela 5.

Figura 9. Análise de desequilíbrio de ligação entre os SNPs em TRIM5 (A) e TRIM22 (B) em crianças expostas ao HIV-1 via transmissão vertical.



Fonte: A autora (2022).

O haplótipo CG foi o mais frequente entre as crianças expostas infectadas e não-infectadas, bem como entre as mães transmissoras e não-transmissoras, com frequências superiores a 70%. Quanto aos demais haplótipos, apesar das diferenças percentuais em sua distribuição nos diferentes grupos, diferenças estatisticamente significativas não foram observadas (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição haplotípicas em crianças expostas ao HIV-1 e suas respectivas mães HIV-1+ para polimorfismos do gene TRIM5.

Trim5	Crianças Expostas	Mães HIV-1+
	Teste Exato de Fisher	Teste Exato de Fisher

rs3	rs1			OR (IC95%),		OR (IC95%),	
74	08	I	NI	p-value	T	NT	p-value
09	38	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
96	52						
	5						
C	G	108	163	Referência	112	172	Referência
		(73,0)	(71,0)		(74,7)	(72,9)	
T	G	25	36	1,05 (0,57-1,91),	22	38	0,89 (0,47-1,64),
		(16,9)	(15,5)	0,886	(14,7)	(16,1)	0,771
C	A	13	24	0,82 (0,36-1,76),	12	22	0,84 (0,36-1,85),
		(8,8)	(10,3)	0,720	(8,0)	(9,3)	0,712
T	A	2	9	0,34 (0,03-1,67),	4	4	1,53 (0,28-8,41),
		(1,3)	(3,9)	0,211	(2,7)	(1,7)	0,717

I= infectados; NI= não-infectados; OR= Odds Ratio; IC95%= intervalo de confiança de 95%; *= p-value significativo

Fonte: A autora (2022).

A análise de desequilíbrio de ligação entre SNPs de TRIM22 revelou um fraco desequilíbrio ($D' > 0,25$) (Figura 5B), indicando a ausência de haplótipos. Mesmo assim, realizamos a análise de alelos combinados e encontramos 4 possíveis combinações (A-G, C-G, G-G, A-C) tanto nas crianças quanto nas mães. A combinação A-G foi a mais frequente, tanto entre as crianças quanto entre as mães, com frequências superiores a 31%. Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas entre os grupos estudados (Tabela 6).

Tabela 6. Alelos combinados de TRIM22 em crianças expostas ao HIV-1 e suas respectivas mães HIV-1+.

TRIM22	Crianças	Mães HIV-1+
	Expostas	
	Teste Exato de Fisher	Teste Exato de Fisher
	OR (IC95%),	OR (IC95%),
	p-value	p-value

rs	rs1	I	NI		T	NT	
7	06	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
9	33						
3	03						
5							
5							
6							
4							
A	G	48 (31,2)	57 (32,8)	Referência	59 (36,4)	74 (33,6)	Referência
G	G	35 (22,7)	42 (24,1)	0,99 (0,52-1,86), 1,000	43 (26,5)	58 (26,4)	0,99 (0,57-1,72), 1,000
A	C	35 (22,7)	39 (22,4)	1,06 (0,56-2,02), 0,880	35 (21,6)	47 (21,4)	0,93 (0,51-1,69), 0,888
G	C	36 (23,4)	36 (20,7)	1,19 (0,62-2,26), 0,646	25 (15,4)	41 (18,6)	0,77 (0,40-1,46), 0,447

I= infectados; NI= não-infectados; OR= Odds Ratio; IC95%= intervalo de confiança de 95%; nc= não-calculado; *= p-value significativo

Fonte: A autora (2022).

5.3 ANÁLISES DE CONCORDÂNCIA GENOTÍPICA ENTRE MÃES E FILHOS

A análise de concordância/discordância genotípica entre mães e filhos para os polimorfismos estudados em TRIM5 e TRIM22, se encontram apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Concordância e discordância genotípica de SNPs em TRIM5 e TRIM22 em crianças expostas ao HIV-1 e suas respectivas mães.

Genótipos Crianças Mães	Crianças e Mães		Teste Exato de Fisher OR (95%IC), p-value
	Infectadas + transmissoras	Não-infectadas + Não-transmisso ras	
TRIM5			

rs3740996	n=78	n=114	
GG GG	54 (69,2)	74 (64,9)	Referência
GA GG	11 (14,1)	17 (14,9)	0,89 (0,34-2,20), 0,835
GG GA	6 (7,7)	12 (10,5)	0,69 (0,20-2,13), 0,611
GA GA	5 (6,4)	8 (7,0)	0,86 (0,21-3,16), 1,000
GA AA	2 (2,6)	2 (1,8)	1,37 (0,10-19,40), 1,000
AA GA	0 (0,0)	1 (0,9)	Não tem possibilidade estatística
Concordantes	59 (75,6)	82 (71,9)	Referência
Discordantes	19 (24,4)	32 (28,1)	0,83 (0,40-1,67), 0,620
rs10838525	n=85	n=117	
CC CC	47 (55,3)	54 (46,2)	Referência
CT CC	9 (10,6)	21 (17,9)	0,49 (0,18-1,26), 0,142
CT CT	14 (16,5)	17 (14,5)	0,95 (0,39-2,29), 1,000
CC CT	10 (11,8)	15 (12,8)	0,77 (0,28-2,03), 0,656
TT CT	4 (4,7)	4 (3,4)	1,15 (0,20-6,52), 1,000
TT TT	1 (1,2)	3 (2,6)	0,39 (0,01-5,00), 0,623
CT TT	0 (0,0)	3 (2,6)	Não tem possibilidade estatística
Concordantes	62 (72,9)	74 (63,2)	Referência
Discordantes	23 (27,1)	43 (36,8)	0,64 (0,33-1,22), 0,172

TRIM22			
rs7935564	n=72	n=89	
AG AG	17 (23,6)	22 (24,7)	Referência
AA AG	14 (19,4)	18 (20,2)	1,01 (0,35-2,86), 1,000
AA AA	7 (9,7)	13 (14,6)	0,70 (0,19-2,41), 0,585
AG AA	10 (13,9)	11 (12,4)	1,17 (0,35-3,88), 0,792
GG AG	9 (12,5)	11 (12,4)	1,06 (0,31-3,57), 1,000
GG GG	4 (5,6)	9 (10,1)	0,58 (0,11-2,54), 0,522
AG GG	9 (12,5)	4 (4,5)	2,85 (0,66-14,93), 0,199
AA GG	1 (1,4)	1 (1,1)	1,29 (0,02-106,05), 1,000
GG AA	1 (1,4)	0 (0,0)	Não tem possibilidade estatística
Discordantes	44 (61,1)	45 (50,6)	Referência
Concordantes	28 (38,9)	44 (49,4)	0,65 (0,33-1,28), 0,204
rs1063303	n=81	n=99	
GG GC	11 (13,6)	22 (22,2)	Referência
GC GC	21 (25,9)	16 (16,2)	2,59 (0,90-7,81), 0,058
GC GG	8 (9,9)	16 (16,2)	1,00 (0,28-3,49), 1,000
GG GG	16 (19,8)	15 (15,2)	2,11 (0,69-6,63), 0,206
GC CC	5 (6,2)	11 (11,1)	0,91 (0,20-3,80), 1,000

CC CC	6 (7,4)	8 (8,1)	1,49 (0,33-6,42), 0,741
CC GC	13 (16,0)	8 (8,1)	3,17 (0,91-11,90), 0,052
GG CC	1 (1,2)	2 (2,0)	1,00 (0,02-21,24), 1,000
CC GG	0 (0,0)	1 (1,0)	Não tem possibilidade estatística
Discordantes	38 (46,9)	60 (60,6)	Referência
Concordantes	43 (53,1)	39 (39,4)	1,74 (0,92-3,29), 0,073

OR= razão de chances; 95%IC= Intervalo de confiança de 95%; n= número amostral; *=p-value significativo;

Fonte: A autora (2022).

Em relação aos SNPs do gene TRIM5, a concordância genotípica entre mãe e filho para o SNP rs3740996 foi mais frequente no grupo positivo para transmissão vertical (crianças expostas infectadas e mães transmissoras) (75,6%) que no grupo negativo para TV (crianças expostas não-infectadas e mães não-transmissoras (71,9%). Já a discordância foi mais frequente no grupo negativo (28,1%) para TV do que para o grupo positivo para TV (24,4%). Nenhuma combinação apresentou diferença significativa entre os grupos positivo e negativo para TV (Tabela 7). Resultados similares observados para o SNP rs10838525, onde a concordância genotípica foi predominante entre os indivíduos do grupo positivo (72,9%) para TV em relação ao grupo negativo (63,2%). Consequentemente, a discordância foi predominante no grupo de indivíduos negativos para TV (36,8%) em relação ao positivo (27,1%). Apesar das diferenças percentuais, estas não se mostram significativas (Tabela 7).

Já para o SNP rs1063303, a discordância foi maior no grupo onde a transmissão vertical foi negativa e a concordância maior no grupo onde a transmissão vertical foi positiva. Da mesma forma, não foram encontradas

diferenças estatisticamente significativas entre a similaridade dos genótipos de mães e filhos e o risco da transmissão materno-fetal do HIV-1 (tabela 7).

Em relação aos SNPs no gene TRIM22, observou-se uma predominância da discordância genotípica (Tabela 7). Para o SNP rs7935564, a frequência de discordância genotípica foi maior entre indivíduos do grupo positivo para TV (61,1%) em relação ao grupo negativo (50,6%). Já a concordância foi mais frequente entre os indivíduos negativos para TV (49,4%), no entanto sem diferenças estatisticamente significativas (Tabela 7).

Em relação ao SNP rs1063303, observou-se uma maior frequência de discordância genotípica entre os indivíduos negativos para TV (60,6%) em relação aos positivos (46,9%). Já os genótipos concordantes foram mais frequentes nos indivíduos positivos para TV (53,1%) que nos negativos (39,4%). Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas nas diferentes comparações realizadas, no entanto, indivíduos positivos para TV com concordância para o genótipo GC foram mais frequentes (25,9%) que indivíduos negativos para TV, com um valor de p-value de 0,058, indicando um possível efeito de borda (Tabela 7).

6 DISCUSSÃO

Entender os mecanismos envolvidos no desfecho da transmissão vertical é um desafio, sobretudo devido à sua natureza multifatorial. Neste sentido, estudamos

uma população de crianças expostas ao HIV-1 via TV, e suas respectivas mães, com o intuito de encontramos fatores de risco clínicos e genéticos envolvidos na susceptibilidade a TV do HIV-1.

Uma menor idade de diagnóstico infantil e o peso insuficiente ao nascer, frequente em crianças expostas não-infectadas pernambucanas foram relacionadas a uma menor susceptibilidade a TV do HIV-1. O diagnóstico precoce é imperante na prevenção e na contenção de consequências oriundas da infecção. Enquanto o diagnóstico tardio, retarda o tratamento, possibilitando a disseminação viral e dificultando o controle da infecção (Ministério da Saúde/Brasil 2018). Já o peso insuficiente ao nascer, observado em nossa população, não corroboraram com Segat et al. (2014) em uma coorte da Zâmbia. A maioria das mães de crianças expostas e não-infectadas no presente estudo fizeram o uso da TARV no início da gestação, diferente do observado na população da Zâmbia. O uso da TARV no 1º trimestre de gestação pode reduzir o peso fetal, como observamos (WANG et., 2018).

Por outro lado, o aumento de susceptibilidade à TV foi relacionado com o parto vaginal e aleitamento, corroborando diversos estudos (Gaillard et al. 2000; Read and Newell 2005; Becquet et al. 2009; Liang et al. 2009; Lockman and Creek 2009; Gouvêa et al. 2020; Operto 2020; Napyo et al. 2020). Segundo o European Collaborative Study (2012), entre gestantes infectadas pelo HIV-1, o parto cesariano eletivo é o mais indicado para evitar a TV. Mesmo com as devidas precauções, o parto vaginal viabiliza a exposição da criança ao sangue e secreções maternas contaminadas (Ministério da Saúde/Brasil 2018). Adicionalmente, o leite materno também é um forte fator de risco para TV, pois o leite não está isento de vírus, mesmo em genitoras em TARV e com carga viral suprimida (Shapiro et al. 2005).

Em relação às variáveis maternas, a menor idade no momento do parto, o diagnóstico tardio e o não uso de TARV na gestação e/ou momento do parto foram associadas a uma maior susceptibilidade, enquanto o diagnóstico precoce (antes do parto) a uma menor susceptibilidade a TV. Genitoras mais jovens refletem o comportamento da infecção pelo HIV-1 no Brasil. A menor idade implica em menor condição socioeconômica observada através de variáveis como escolaridade, renda per capita familiar, ocupação e em maior relaxamento nos cuidados pessoais e com os filhos, implicando em diagnóstico e tratamento tardio, aumentando as chances de

transmissão (Nkenfou et al. 2019; Dong et al. 2020; Nguyen et al. 2020; Menegotto et al. 2021).

O diagnóstico materno precoce é essencial para adoção de medidas preventivas e profiláticas visando o combate à TV, como: início imediato da TARV, supressão do aleitamento e tipo de parto (De Moura and De Praça 2006; Tornatore et al. 2010; Ministério da Saúde/Brasil 2018). As diretrizes brasileiras recomendam que todas as gestantes durante o pré-natal (1ª consulta e início do 3º trimestre de gestação), no parto e no pós-parto façam a testagem para o HIV-1 (Ministério da Saúde/Brasil 2018). No entanto, em regiões distantes dos grandes centros, como o interior do Nordeste, tais recomendações acabam falhando e possibilitando a TV.

A aderência à TARV, também, é crucial para impedir a TV. Segundo Townsend et al. (2008), o uso da TARV na gestação e/ou momento do parto, reduzem significativamente as chances de transmissão do vírus para os filhos, sobretudo no último trimestre de gestação. Mães pernambucanas com carga viral detectável no 3º trimestre de gestação foram mais susceptíveis à TV, sugerindo a importância do uso e adesão à TARV no combate à TV (Miranda et al. 2016; Ministério da Saúde/Brasil 2018).

Em relação às variáveis genéticas, o presente estudo observou uma baixa frequência do alelo variante 43Y (rs37400996) de TRIM5 em mães não-transmissoras e crianças expostas não-infectadas, mas sem associação significativa com a susceptibilidade a TV do HIV-1 como em alguns estudos realizados no Brasil (Celerino da Silva et al. 2016), China (Liu et al. 2011a), Estados Unidos (Speelmon et al. 2006; Javanbakht et al. 2006a) e Quênia (Price et al. 2010).

Similarmente ao nosso estudo, Celerino da Silva et al. (2016) evidenciaram uma baixa frequência do alelo 43Y e ausência da associação em uma população brasileira de 234 indivíduos adultos saudáveis (HIV-1⁻) em comparação com 213 adultos infectados pelo HIV-1 sob HAART, de ambos os sexos. Os participantes recrutados por Celerino da Silva et al. (2016) foram recrutados na mesma instituição de saúde que o presente estudo (IMIP), ou seja, possuem a mesma estrutura genética. Apesar da forte mistura genética esperada para o estado de Pernambuco, foi demonstrado por Coelho et al. (2015) que a população de Recife possui uma

baixa subestrutura genética, com predomínio de contribuição genética europeia (59,7%), seguido de africana (23,0%) e ameríndia (17,3%).

Liu et al. (2011a), estudando usuários de drogas intravenosas (UDIs) chineses, demonstraram uma associação entre o homozigoto para o alelo 43Y e uma menor suscetibilidade (OR:0,46; IC: 0,22-0,94; $p=0,033$) ao HIV-1 em uma coorte de 666 indivíduos soronegativos e 485 infectados com HIV-1. Apesar dos participantes de Liu et al (2011a), também foram expostos ao HIV assim como no presente estudo, a via de exposição foi diferente assim como a constituição étnica e os subtipos de HIV-1.

Do mesmo modo, em afro-americanos, o alelo 43Y foi associado com a menor susceptibilidade ao HIV-1 (OR:0,61; IC:0,38-0,99; $p=0,043$) (Javanbakht et al. 2006a). Os participantes envolvidos foram recrutados em San Francisco, EUA, com diferentes etnias: euro-americanos e afro-americanos e sob HAART.

Outros estudos realizados entre mulheres quenianas altamente expostas ao HIV-1 e homens (Price et al. 2010) e homossexuais de ascendência europeia-americana (Speelman et al. 2006), não evidenciaram associação desta variante com a susceptibilidade a infecção. Ambos os estudos (Price et al. 2010; Speelman et al. 2006) analisaram participantes expostos ao HIV-1, mas não infectados, como no presente estudo, sendo por vias de exposição e etnias distintas,

Diferentemente dos nossos achados e dos achados da literatura listadas acima, Nakajima et al. (2009) estudando coortes de indivíduos indianos (101 indivíduos infectados pelo HIV-1 e 99 controles saudáveis) e japoneses (94 indivíduos infectados pelo HIV-1 e 487 controles saudáveis), observaram uma menor frequência do alelo 43Y entre os indivíduos infectados das duas populações, sendo associado com uma maior susceptibilidade à infecção pelo HIV-1, apenas na população indiana (OR: 0,52; IC: 0,31-0,89; $p<0,05$) (Nakajima et al. 2009). Os diferentes comportamentos do alelo 43Y entre do presente estudo e o de Nakajima et al. (2009) podem estar relacionados a diferente constituição genética das populações e a distribuição diferente dos subtipos do HIV-1. Na população indiana foi mais prevalente o subtipo C do HIV-1 e o alelo 43Y foi associado com maior susceptibilidade. Já na população japonesa o mais prevalente foi o subtipo B do HIV-1, assim como no presente estudo, e não sendo encontrada associação. As

atividades antirretrovirais do TRIM5 diferem entre os subtipos de HIV-1 (Kaumanns et al. 2006).

Estudos *in vivo* e *in vitro* indicam que a variante 136Q pode induzir a remoção prematura do capsídeo do HIV-1, evitando integração e replicação do vírus, explicando assim uma menor susceptibilidade à infecção (Javanbakht et al. 2005; Mische et al. 2005; Li et al. 2007).

Já no que se refere à distribuição do polimorfismo R136Q em TRIM5, observou-se, em nossa população, uma predominância do alelo selvagem C (R136) e do genótipo C/C e uma baixa frequência do alelo variante T (136Q) entre as crianças expostas e mães infectadas. O alelo variante T (136Q) foi predominante em crianças expostas e não-infectadas, mas sem associações significativas, corroborando as evidências apresentadas por Liu et al. (2011a) em uma população chinesa de usuários de drogas injetáveis, onde também foram incluídos participantes expostos e não-infectados pelo HIV-1.

Nossos resultados divergem de alguns estudos já reportados na literatura (Speelman et al. 2006; Javanbakht et al. 2006a; Price et al. 2010; Celerino da Silva et al. 2016). Celerino da Silva et al. (2016) em seu estudo em uma população do nordeste do Brasil, observaram uma associação do alelo 136Q (OR:0,66; IC:0,49-0,90; $p=0,008$) e do genótipo 136QQ com uma menor susceptibilidade ao HIV-1 (OR:0,33; IC:0,13-0,79; $p=0,008$). Apesar da similaridade étnica dos participantes de Celerino da Silva et al. (2006) e o presente estudo, vale ressaltar a diferença entre as características clínicas das populações. No presente estudo foram analisadas populações pediátricas expostas ao HIV-1 e adultos infectados pelo HIV-1 apenas do sexo feminino com filhos. Price et al. (2010) em um estudo conduzido entre de trabalhadoras do sexo quenianas (expostas ao HIV-1) sugeriu uma associação do alelo 136Q com uma reduzida susceptibilidade (OR:2,991; IC:1,806-4,953; $p=1,104E-05$). Adicionalmente, Javanbakht et al. (2006a) constataram uma menor susceptibilidade ao HIV-1 entre indivíduos de origem afro-americana (OR: 0,52; $p=0,043$). A diversa distribuição da variante 136Q e os diferentes haplótipos podem ser responsáveis por essa discrepância com o presente estudo. Esses achados evidenciam a importância dessa variante na imunidade inata das populações.

Diante dos diversos estudos realizados até o momento, observamos que não há um consenso entre o SNP R136Q, assim como no H43Y e a associação com a infecção pelo HIV-1. Estes diferentes resultados podem ser causados por fatores como a capacidade do HIV-1 infectar diferentes tipos celulares de acordo com via de transmissão, bem como as variações nos níveis de expressão de TRIM5 em diferentes tipos celulares e subtipos do HIV-1 (Kaumanns et al. 2006; Sewram et al., 2009).

Já no que se refere ao gene TRIM22, também não observamos associações entre os SNPs estudados e a TV do HIV-1. A variante A do SNP rs7935564 foi a mais frequente em ambos os grupos de mães e crianças, sendo mais frequente nos grupos onde a transmissão vertical não ocorreu, podendo estar exercendo função como fator de restrição, porém não foi encontrada associação estatisticamente estatística. Em relação ao SNP rs1063303, também não encontramos associação, sendo o alelo selvagem C mais frequente nos grupos estudados.

Poucos estudos (Boswell et al., 2021; Medrano et al. 2016; Ghezzi et al. 2013; Moura Rodrigues et al. 2016) abordam tais variantes no contexto da infecção pelo HIV-1, sendo estes mais voltados para progressão da AIDS e coinfeções. Até o momento, o presente trabalho é o primeiro estudo de associação genética envolvendo variantes de TRIM22 e a susceptibilidade à infecção pelo HIV-1. No Zimbábue, foi realizado um estudo de associação genética com marcadores de progressão da AIDS em crianças e indicadores de doença avançada (contagem de células T CD4 +, carga viral do HIV-1, atraso no crescimento ou diarreia crônica). O total de 241 crianças infectadas pelo HIV-1, sem TARV, com idades entre 6 e 16 anos, foram recrutadas. Ambos os SNPs de TRIM22 (rs7935564 e rs1063303) não foram associados à progressão da AIDS (Boswell et al., 2021). Outro estudo conduzido entre indivíduos espanhóis coinfectados com HIV/HCV, sugeriu que o homozigoto selvagem G/G rs1063303 foi associado à fibrose hepática significativa (Medrano et al. 2016).

Em indivíduos de descendência europeia, foi observado que a replicação do HIV-1 foi mais eficiente em PBMCs de indivíduos portadores de alelos selvagens que em indivíduos com alelos variantes para ambos os SNPs de TRIM22 estudados. Foram envolvidos 182 indivíduos saudáveis e 228 indivíduos infectados pelo HIV-1, classificados de acordo com a progressão a AIDS. Em relação ao TRIM22

rs7935564, o homozigoto G/G e o heterozigoto A/G foram mais frequentes em progressores rápidos que em progressores lentos ou mesmo normais, podendo determinar a gravidade da doença. Por outro lado, o TRIM22 rs1063303 não foi associado à progressão da doença do HIV-1 (Ghezzi et al. 2013)

Um estudo de associação genômica ampla (Genome-wide) foi realizado em indivíduos infectados pelo HIV, tratados com imunoterapia baseada em células dendríticas em ensaios clínicos realizados por grupos de pesquisa na Espanha e no Brasil (Moura Rodrigues et al. 2016). Através dessa varredura genômica foi encontrada associação do alelo selvagem G rs7935564 com a não progressão a longo prazo para AIDS em pacientes italianos (OR:0,20; IC:0,04-0,88; $p=0,02$). O mesmo alelo também foi associado a uma boa resposta à imunoterapia baseada em células dendríticas, estando envolvido como fator de restrição (Moura Rodrigues et al. 2016).

Adicionalmente, o gene TRIM22 possui uma extensa variação genética, caracterizada por Kelly et al. (2014) por análise In Silico. O rs1063303, abordado em nosso estudo, foi identificado como um SNP altamente prevalente que influencia a função gênica, onde sua variante G pode aumentar a expressão de TRIM22, porém diminui a atividade antiviral de TRIM22 (Kelly et al. 2014).

O impacto funcional das variantes de TRIM22 não foi totalmente elucidado até o momento e sua relação com a susceptibilidade ao HIV-1 é pouco explorada na literatura, sendo necessária a realização de mais estudos em diferentes populações.

O presente estudo apresentou um baixo poder estatístico, como verificado pelo teste G Power. Nesse sentido, a replicação desse estudo com maior número amostral pode mostrar a associação entre as variantes genéticas estudadas e a Transmissão vertical do HI-V-1, visto que foi observada uma tendência de associação. Com o baixo número amostral desse estudo não foi possível encontrar indivíduos portadores do genótipo A/A para o SNP rs3740996, onde era esperado encontrar devido ao MAF, sendo um viés presente no estudo.

Nesse sentido, apesar de não terem sido encontradas associações estatisticamente significativas no presente estudo, as variantes de TRIM5 e TRIM22 podem atuar na regulação da imunidade inata das populações estudadas frente a infecção pelo HIV-1 como fatores de restrição viral.

. Novos estudos, com maior número amostral e com abordagem funcional, como análise da expressão gênica destes genes são incentivados a fim de elucidar o papel de SNPs nos genes TRIM5 e TRIM22 na modulação da susceptibilidade ao HIV-1.

7 CONCLUSÕES

- ✓ Através da caracterização clínica da população de estudo, foi verificada a importância das medidas profiláticas. O uso da TARV durante a gestação e/ou parto, o parto cesáreo, a inibição da amamentação e a carga viral indetectável no final da gestação foram fundamentais na profilaxia da infecção em crianças expostas ao HIV-1 e devem ser ampliadas.
- ✓ A distribuição alélica e genotípica dos SNPs estudados é bastante variável entre os diferentes grupos étnicos, não apresentou associações significativas com a transmissão vertical do HIV-1 na população de Pernambuco. No entanto, o estudo foi pioneiro em abordar tais polimorfismos em uma população pediátrica exposta ao HIV-1.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Cellular and molecular immunology**. Elsevier Health Sciences, 2014.
- AJASIN, David; EUGENIN, Eliseu. **HIV-1 Tat: Role in Bystander Toxicity**. Front Cell Infect Microbiol, 2020.
- AL-HUSAINI, A. M. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus. **Journal of Perinatology**, v. 29, n. 5, p. 331-336, 2009.
- AMANYA, Sharon Bright *et al.* Variations in Trim5 α and Cyclophilin A genes among HIV-1 elite controllers and non controllers in Uganda: a laboratory-based cross-sectional study. **Retrovirology**, v. 17, n. 1, p. 1-11, 2020.
- AN, Ping; WINKLER, Cheryl A. Host genes associated with HIV/AIDS: advances in gene discovery. **Trends in genetics**, v. 26, n. 3, p. 119-131, 2010.
- BARR, Stephen D.; SMILEY, James R.; BUSHMAN, Frederic D. The interferon response inhibits HIV particle production by induction of TRIM22. **PLoS pathogens**, v. 4, n. 2, p. e1000007, 2008.
- BARRÉ-SINOUSSE, Françoise *et al.* Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983.
- BARRÉ-SINOUSSE, Françoise; ROSS, Anna Laura; DELFRAISSY, Jean-François. Past, present and future: 30 years of HIV research. **Nature Reviews Microbiology**, v. 11, n. 12, p. 877-883, 2013.
- BARRETT, Jeffrey C. *et al.* Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. **Bioinformatics**, v. 21, n. 2, p. 263-265, 2005.
- BATTIVELLI, Emilie *et al.* Gag cytotoxic T lymphocyte escape mutations can increase sensitivity of HIV-1 to human TRIM5 α , linking intrinsic and acquired immunity. **Journal of virology**, v. 85, n. 22, p. 11846-11854, 2011.
- BAUMANN, Jorg G. Intracellular restriction factors in mammalian cells-an ancient defense system finds a modern foe. **Current HIV research**, v. 4, n. 2, p. 141-168, 2006.
- BECQUET, Renaud *et al.* Universal antiretroviral therapy for pregnant and breast-feeding HIV-1-infected women: towards the elimination of mother-to-child transmission of HIV-1 in resource-limited settings. **Clinical infectious diseases**, v. 49, n. 12, p. 1936-1945, 2009.
- BITZEGEIO, Julia *et al.* Adaptation to the interferon-induced antiviral state by human and simian immunodeficiency viruses. **Journal of virology**, v. 87, n. 6, p. 3549-3560, 2013.

BK, Ganser-Pornillos. Yeager M. Sundquist WI. The structural biology of HIV assembly. **Curr Opin Struct Biol**, v. 18, n. 2, p. 203-217, 2008.

BOILY-LAROUCHE, Geneviève *et al.* Functional genetic variants in DC-SIGNR are associated with mother-to-child transmission of HIV-1. **PLoS One**, v. 4, n. 10, p. e7211, 2009.

BORROW, Persephone. Innate immunity in acute HIV-1 infection. **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 6, n. 5, p. 353, 2011.

BOSWELL, Michael T. *et al.* TRIM22 genotype is not associated with markers of disease progression in children with HIV-1 infection. **AIDS**, v. 35, n. 15, p. 2445-2450, 2021.

BOUAZZAOUI, Abdellatif *et al.* Stimulated trans-acting factor of 50 kDa (Staf50) inhibits HIV-1 replication in human monocyte-derived macrophages. **Virology**, v. 356, n. 1-2, p. 79-94, 2006.

BRASIL. **Boletim Epidemiológico HIV / Aids**, 2021.

BRASIL. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do hiv e terapia antirretroviral em gestantes**, 2010.

BRASIL *et al.* Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. 2018.

CARTER, Carol A.; EHRLICH, Lorna S. Cell biology of HIV-1 infection of macrophages. Annu. **Rev. Microbiol.**, v. 62, p. 425-443, 2008.

CARTHAGENA, Laetitia *et al.* Human TRIM gene expression in response to interferons. **PloS one**, v. 4, n. 3, p. e4894, 2009.

CDC. Current Trends Update: Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS) United States. **Morb Mortal Wkly Rep** 32:465–467. 1982.

DA SILVA, R. Celerino *et al.* HIV mother-to-child transmission: A complex genetic puzzle tackled by Brazil and Argentina research teams. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 19, p. 312-322, 2013.

CELERINO DA SILVA, Ronaldo *et al.* TRIM5 gene polymorphisms in HIV-1-infected patients and healthy controls from Northeastern Brazil. **Immunologic research**, v. 64, n. 5, p. 1237-1242, 2016.

CHATTERJI, Udayan *et al.* Trim5 α accelerates degradation of cytosolic capsid associated with productive HIV-1 entry. **Journal of Biological Chemistry**, v. 281, n. 48, p. 37025-37033, 2006.

COELHO, A. V. *et al.* **A rapid screening of ancestry for genetic association studies in an admixed population from Pernambuco, Brazil**, 2015.

COLOMER-LLUCH, Marta *et al.* Restriction factors: from intrinsic viral restriction to shaping cellular immunity against HIV-1. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2876, 2018.

COX, David G.; CANZIAN, Federico. Genotype transposer: automated genotype manipulation for linkage disequilibrium analysis. **Bioinformatics**, v. 17, n. 8, p. 738-739, 2001.

D'ARC, Mirela *et al.* Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 11, p. E1343-E1352, 2015.

DA SILVA, Ronaldo Celerino; SEGAT, Ludovica; CROVELLA, Sergio. Role of DC-SIGN and L-SIGN receptors in HIV-1 vertical transmission. **Human immunology**, v. 72, n. 4, p. 305-311, 2011.

DA SILVA, Ronaldo Celerino *et al.* Association of SNPs in HLA-C and ZNRD1 Genes With HIV-1 Mother-to-Child Transmission in Zambia Population. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 86, n. 4, p. 509-515, 2021.

DA SILVA, Ronaldo Celerino *et al.* Polymorphisms in DC-SIGN and L-SIGN genes are associated with HIV-1 vertical transmission in a Northeastern Brazilian population. **Human Immunology**, v. 73, n. 11, p. 1159-1165, 2012.

DE SOUZA, P. R. *et al.* CCR5 promoter polymorphisms and HIV-1 perinatal transmission in Brazilian children. **Journal of reproductive immunology**, v. 69, n. 1, p. 77-84, 2006.

DEEKS, Steven G. *et al.* HIV infection. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2015.

DERDEYN, Cynthia A.; SILVESTRI, Guido. Viral and host factors in the pathogenesis of HIV infection. **Current opinion in immunology**, v. 17, n. 4, p. 366-373, 2005.

DOMINGUES, Rosa Maria Soares Madeira; SARACENI, Valeria; LEAL, Maria do Carmo. Mother to child transmission of HIV in Brazil: Data from the "Birth in Brazil study", a national hospital-based study. **PLoS One**, v. 13, n. 2, p. e0192985, 2018.

DOSSEVA-PANOVA, Velitchka; MLACHKOVA, Antoaneta; POPOVA, Christina. Gene polymorphisms in periodontitis. **Overview. Biotechnology & Biotechnological Equipment**, v. 29, n. 5, p. 834-839, 2015.

DONG, Yu *et al.* Preventing mother to child transmission of HIV: lessons learned from China. **BMC Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2020.

ENGELMAN, Alan N.; SINGH, Parmit K. Cellular and molecular mechanisms of HIV-1 integration targeting. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 75, n. 14, p. 2491-2507, 2018.

ESPOSITO, Diego; KOLIOPOULOS, Marios G.; RITTINGER, Katrin. Structural determinants of TRIM protein function. **Biochemical Society Transactions**, v. 45, n.

1, p. 183-191, 2017.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Mode of delivery in HIV-infected pregnant women and prevention of mother-to-child transmission: changing practices in Western Europe. **HIV medicine**, v. 11, n. 6, p. 368-378, 2010.

FANALES-BELASIO, Emanuele *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 46, p. 5-14, 2010.

FAUL, Franz *et al.* G* Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior research methods**, v. 39, n. 2, p. 175-191, 2007.

FERGUSON, Monique R. *et al.* HIV-1 replication cycle. **Clinics in laboratory medicine**, v. 22, n. 3, p. 611-635, 2002.

FOLEY, Brian Thomas *et al.* **HIV Sequence Compendium 2015**. Los Alamos National Lab.(LANL), Los Alamos, NM (United States), 2015.

FORBES, J. C. *et al.* Canadian Pediatric AIDS Research Group (CPARG). A national review of vertical HIV transmission. **AIDS**, v. 26, n. 6, p. 757-63, 2012.

FRANZOSO, Guido *et al.* A family of serine proteases expressed exclusively in myelo-monocytic cells specifically processes the nuclear factor-kappa B subunit p65 in vitro and may impair human immunodeficiency virus replication in these cells. **The Journal of experimental medicine**, v. 180, n. 4, p. 1445-1456, 1994.

FREED, Eric O. HIV-1 replication. **Somatic cell and molecular genetics**, v. 26, n. 1, p. 13-33, 2001.

FREED, Eric O. HIV-1 assembly, release and maturation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 8, p. 484-496, 2015.

FRIEDRICH, Brian M. *et al.* Host factors mediating HIV-1 replication. **Virus research**, v. 161, n. 2, p. 101-114, 2011.

GAILLARD, Philippe *et al.* Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. **Aids**, v. 14, n. 15, p. 2341-2348, 2000.

GALLO, Robert C. A reflection on HIV/AIDS research after 25 years. **Retrovirology**, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2006.

GALLO, Robert C. *et al.* Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 865-867, 1983.

GANSER-PORNILLOS, Barbie K.; PORNILLOS, Owen. Restriction of HIV-1 and other retroviruses by TRIM5. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 9, p. 546-556, 2019.

GAO, F.; BALLE, E.; ROBERTSON, D. L. **ChenY. Rodenburg, CM, Michael, S., Cummins, LB, Arthur, LO, Peeters, M., Shaw, GM, Sharp, PM, and Hahn, B**, p. 436-441, 1999.

GHEZZI, Silvia *et al.* Identification of TRIM22 single nucleotide polymorphisms associated with loss of inhibition of HIV-1 transcription and advanced HIV-1 disease. **Aids**, v. 27, n. 15, p. 2335-2344, 2013.

GOLDSCHMIDT, Valérie *et al.* Role of common human TRIM5 α variants in HIV-1 disease progression. **Retrovirology**, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2006.

GONZALEZ, Sandra Milena; ZAPATA, Wildeman; RUGELES, María Teresa. Role of regulatory T cells and inhibitory molecules in the development of immune exhaustion during human immunodeficiency virus type 1 infection. **Viral immunology**, v. 29, n. 1, p. 2-10, 2016.

GOUVÊA, Abilene do Nascimento *et al.* Vertical transmission of HIV from 2007 to 2018 in a reference university hospital in Rio de Janeiro. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, 2020.

GRINGHUIS, Sonja I. *et al.* HIV-1 exploits innate signaling by TLR8 and DC-SIGN for productive infection of dendritic cells. **Nature immunology**, v. 11, n. 5, p. 419-426, 2010.

GRÜTTER, Markus G.; LUBAN, Jeremy. TRIM5 structure, HIV-1 capsid recognition, and innate immune signaling. **Current opinion in virology**, v. 2, n. 2, p. 142-150, 2012.

GUMMULURU, Suryaram; EMERMAN, Michael. Advances in HIV molecular biology. **AIDS**, v. 16, p. S17-S23, 2002.

HAHN, Beatrice H. *et al.* AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. **Science**, v. 287, n. 5453, p. 607-614, 2000.

HATTLMANN, Clayton J.; KELLY, Jenna N.; BARR, Stephen D. TRIM22: a diverse and dynamic antiviral protein. **Molecular biology international**, v. 2012, 2012.

HIRSCH, Martin S. *et al.* Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection: implications for clinical management. **Jama**, v. 279, n. 24, p. 1984-1991, 1998.

HOFFMANN, Izabel Cristina *et al.* A five-year review of vertical HIV transmission in a specialized service: cross-sectional study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 134, p. 508-512, 2016.

HUTCHINSON, Janis Faye. The biology and evolution of HIV. **Annual review of anthropology**, p. 85-108, 2001.

JAKOBSEN, Martin R. *et al.* Viral tropism, fitness and pathogenicity of HIV-1 subtype C. Future **Virology**, v. 5, n. 2, p. 219-231, 2010.

JAVANBAKHT, Hassan *et al.* Effects of human TRIM5 α polymorphisms on antiretroviral function and susceptibility to human immunodeficiency virus infection. **Virology**, v. 354, n. 1, p. 15-27, 2006.

JAVANBAKHT, Hassan *et al.* The contribution of RING and B-box 2 domains to retroviral restriction mediated by monkey TRIM5 α . **Journal of biological chemistry**, v. 280, n. 29, p. 26933-26940, 2005.

JAVANBAKHT, Hassan *et al.* Characterization of TRIM5 α trimerization and its contribution to human immunodeficiency virus capsid binding. **Virology** p. 353:234–246, 2006.

KAJASTE-RUDNITSKI, Anna *et al.* TRIM22 inhibits HIV-1 transcription independently of its E3 ubiquitin ligase activity, Tat, and NF- κ B-responsive long terminal repeat elements. **Journal of virology**, v. 85, n. 10, p. 5183-5196, 2011.

KAMADA, Anselmo Jiro *et al.* Protective role of BST2 polymorphisms in mother-to-child transmission of HIV-1 and adult AIDS progression. **Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)**, v. 72, n. 3, p. 237, 2016.

KAPLAN, Gilad *et al.* Range of CD4-bound conformations of HIV-1 gp120, as defined using conditional CD4-induced antibodies. **Journal of virology**, v. 90, n. 9, p. 4481-4493, 2016.

KAUMANN, Patrick; HAGMANN, Isabel; DITTMAR, Matthias T. Human TRIM5 α mediated restriction of different HIV-1 subtypes and Lv2 sensitive and insensitive HIV-2 variants. **Retrovirology**, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2006.

KAWAI, Taro; AKIRA, Shizuo. Regulation of innate immune signalling pathways by the tripartite motif (TRIM) family proteins. **EMBO molecular medicine**, v. 3, n. 9, p. 513-527, 2011.

KELLY, Jenna N. *et al.* Ancient and Recent Adaptive Evolution in the Antiviral TRIM 22 Gene: Identification of a Single-Nucleotide Polymorphism That Impacts TRIM 22 Function. **Human mutation**, v. 35, n. 9, p. 1072-1081, 2014.

KLEINPETER, Alex B.; FREED, Eric O. HIV-1 maturation: Lessons learned from inhibitors. **Viruses**, v. 12, n. 9, p. 940, 2020.

KLUGE, Silvia F.; SAUTER, Daniel; KIRCHHOFF, Frank. SnapShot: antiviral restriction factors. **Cell**, v. 163, n. 3, p. 774-774. e1, 2015.

KOURTIS, Athena P.; BULTERYS, Marc. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. **Clinics in perinatology**, v. 37, n. 4, p. 721-737, 2010.

LACKNER, A. A.; LEDERMAN, Michael M.; RODRIGUEZ, Benigno. HIV pathogenesis: the host. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 2, n. 9, p. a007005, 2012.

LAMA, Juan; PLANELLES, Vicente. Host factors influencing susceptibility to HIV infection and AIDS progression. **Retrovirology**, v. 4, n. 1, p. 1-25, 2007.

LEHMAN, Dara A.; FARQUHAR, Carey. Biological mechanisms of vertical human immunodeficiency virus (HIV-1) transmission. **Reviews in medical virology**, v. 17, n. 6, p. 381-403, 2007.

LI, Guangdi; DE CLERCQ, Erik. HIV genome-wide protein associations: a review of 30 years of research. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 80, n. 3, p. 679-731, 2016.

LI, Qi *et al.* Variants in TRIM22 that affect NOD2 signaling are associated with very-early-onset inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 150, n. 5, p. 1196-1207, 2016.

LI, X.; GOLD, B, *et al.* Unique features of TRIM5alpha among closely related human TRIM family members. **Virology**, v.24, n. 4, p. 360:419–33, 2006.

LIANG, Ke *et al.* A case series of 104 women infected with HIV-1 via blood transfusion postnatally: high rate of HIV-1 transmission to infants through breast-feeding. **The Journal of infectious diseases**, v. 200, n. 5, p. 682-686, 2009.

LIU, Feng-Liang *et al.* An HIV-1 resistance polymorphism in TRIM5α gene among Chinese intravenous drug users. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 56, n. 4, p. 306-311, 2011.

LIU, Li *et al.* A whole genome screen for HIV restriction factors. **Retrovirology**, v. 8, n. 1, p. 1-15, 2011.

LOCKMAN, Shahin; CREEK, Tracy. Acute maternal HIV infection during pregnancy and breast-feeding: substantial risk to infants. **The Journal of infectious diseases**, v. 200, n. 5, p. 667-669, 2009.

Loos BG, John RP, Laine ML, Dosseva-Panova V, Mlachkova A and Popova C (2015) Gene polymorphisms in periodontitis. Overview. **J Clin Periodontol** 29:159–179. doi: 10.1080/13102818.2015.1056230.

Luzuriaga K (2007) Mother-to-child transmission of HIV: A global perspective. **Curr Infect Dis Rep** 9:511–517.

Maartens G, Celum C and Lewin SR (2014) HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. **Lancet** 384:258–271. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60164-1.

Maillard P V, Ecco G, Ortiz M and Trono D (2010) The specificity of TRIM5 alpha-mediated restriction is influenced by its coiled-coil domain. **J Virol** 84:5790–5801. doi: 10.1128/JVI.02413-09.

Martinez J, Santiago MR, Souza DA, Silva GEB, Chahud F, Quintana SM,

Mendes-Junior CT, Donadi EA and Fernandes APM (2016) The role of the placenta in the vertical transmission of HIV-1. **Med (Ribeirao Preto Online)** 49:80. doi: 10.11606/issn.2176-7262.v49i1p80-85.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW et al. (1981) An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis carinii Pneumonia . **N Engl J Med** 305:1431–1438. doi: 10.1056/nejm198112103052402.

Medrano LM, Rallón N, Berenguer J, Jiménez-Sousa MA, Soriano V, Aldámiz-Echevarria T, Fernández-Rodríguez A, García M, Tejerina F, Martínez I et al. (2016) Relationship of TRIM5 and TRIM22 polymorphisms with liver disease and HCV clearance after antiviral therapy in HIV/HCV coinfectd patients. **J Transl Med** 14:257. doi: 10.1186/s12967-016-1005-7.

Menegotto M, Magdaleno AM, da Silva CLO, Friedrich L and da Silva CH (2021) Mother-to-Child HIV Transmission among Pregnant Women in a City with the Highest Rates of HIV in Brazil. **Am. J. Perinatol.**

Miller SA, Dykes DD and Polesky HF (1988) A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Res** 16:1215.

Ministério da Saúde/Brasil (2014) Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE DOENÇAS DE CONDIÇÕES CRÔNICAS E INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, sífilis e hepatites virais. 2019.

Miranda AE, Pereira GFM, Araujo MAL, Da Silveira MF, Tavares LDL, Da Silva LCF, Moreira-Silva SF and Saraceni V (2016) Avaliação da cascata de cuidado na prevenção da transmissão vertical do HIV no Brasil. **Cad Saude Publica** 32:1–10. doi: 10.1590/0102-311X00118215.

Mische CC, Javanbakht H, Song B, Diaz-Griffero F, Stremlau M, Strack B, Si Z and Sodroski J (2005) Retroviral restriction factor TRIM5alpha is a trimer. **J Virol** 79:14446–14450. doi: 10.1128/JVI.79.22.14446-14450.2005.

MOIR, Susan; CHUN, Tae-Wook; FAUCI, Anthony S. Pathogenic mechanisms of HIV disease. **Annual review of pathology: mechanisms of disease**, v. 6, p. 223-248, 2011.

MOURA, Edilene Lins de; PRAÇA, Neide de Souza. Transmissão vertical do HIV: expectativas e ações da gestante soropositiva. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 14, p. 405-413, 2006.

MONTANER, Julio SG *et al.* A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. **Jama**, v. 279, n. 12, p. 930-937, 1998.

MOURA RODRIGUES, Ronald *et al.* Genome-wide scan in two groups of HIV-infected patients treated with dendritic cell-based immunotherapy. **Immunologic research**, v. 64, n. 5, p. 1207-1215, 2016.

MOYO, Sikhulile. *et al.* Identifying Recent HIV Infections: From Serological Assays to Genomics. **Viruses**, v. 47, n. 5, p. 5508–5524. 2015.

NAARDING, Marloes A. *et al.* Bile salt-stimulated lipase from human milk binds DC-SIGN and inhibits human immunodeficiency virus type 1 transfer to CD4⁺ T cells. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 50, n. 10, p. 3367-3374, 2006.

NAIF, Hassan M. Pathogenesis of HIV infection. **Infectious disease reports**, v. 5, n. S1, p. 26-30, 2013.

NAKAJIMA, Toshiaki *et al.* Impact of novel TRIM5 α variants, Gly110Arg and G176del, on the anti-HIV-1 activity and the susceptibility to HIV-1 infection. **Aids**, v. 23, n. 16, p. 2091-2100, 2009.

NAKAMURA, Kyle J. *et al.* Breast milk and in utero transmission of HIV-1 select for envelope variants with unique molecular signatures. **Retrovirology**, v. 14, n. 1, p. 1-19, 2017.

NAKAYAMA, Emi E. *et al.* Wild type and H43Y variant of human TRIM5 α show similar anti-human immunodeficiency virus type 1 activity both in vivo and in vitro. **Immunogenetics**, v. 59, n. 6, p. 511-515, 2007.

NAPOLITANO, Luisa M.; MERONI, Germana. TRIM family: Pleiotropy and diversification through homomultimer and heteromultimer formation. **IUBMB life**, v. 64, n. 1, p. 64-71, 2012.

NAPYO, Agnes *et al.* Exclusive breastfeeding among HIV exposed infants from birth to 14 weeks of life in Lira, Northern Uganda: a prospective cohort study. **Global health action**, v. 13, n. 1, p. 1833510, 2020.

NEIL, Stuart; BIENIASZ, Paul. Human immunodeficiency virus, restriction factors, and interferon. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 29, n. 9, p. 569-580, 2009.

NGUYEN, Rang Ngoc *et al.* Mother-to-Child Transmission of HIV and Its Predictors Among HIV-Exposed Infants at an Outpatient Clinic for HIV/AIDS in Vietnam. **HIV/AIDS (Auckland, NZ)**, v. 12, p. 253, 2020.

NISOLE, Sébastien; STOYE, Jonathan P.; SAÏB, Ali. TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 10, p. 799-808, 2005.

NKENFOU, Céline N. *et al.* Maternal age, infant age, feeding options, single/multiple pregnancy, type of twin sets and mother-to-child transmission of HIV. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 65, n. 3, p. 280-286, 2019.

NOVIKOVA, Mariia *et al.* Multiple roles of HIV-1 capsid during the virus replication cycle. **Virologica Sinica**, v. 34, n. 2, p. 119-134, 2019.

OHKURA, Sadayuki *et al.* All three variable regions of the TRIM5 α B30. 2 domain can contribute to the specificity of retrovirus restriction. **Journal of virology**, v. 80, n. 17, p. 8554-8565, 2006.

OKOYE, Afam A.; PICKER, Louis J. CD 4+ T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. **Immunological reviews**, v. 254, n. 1, p. 54-64, 2013.

OPERTO, Emily. Knowledge, attitudes, and practices regarding exclusive breastfeeding among HIV-positive mothers in Uganda: A qualitative study. **The International Journal of Health Planning and Management**, v. 35, n. 4, p. 888-896, 2020.

PAGANI, Isabel; POLI, Guido; VICENZI, Elisa. TRIM22. A multitasking antiviral factor. **Cells**, v. 10, n. 8, p. 1864, 2021.

PALELLA JR, Frank J. *et al.* Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 13, p. 853-860, 1998.

PATEL, Pragna *et al.* Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. **AIDS (London, England)**, v. 28, n. 10, p. 1509, 2014.

PAU, Alice K.; GEORGE, Jomy M. Antiretroviral therapy: current drugs. **Infectious Disease Clinics**, v. 28, n. 3, p. 371-402, 2014.

PEREZ-CABALLERO, David *et al.* Human tripartite motif 5 α domains responsible for retrovirus restriction activity and specificity. **Journal of virology**, v. 79, n. 14, p. 8969-8978, 2005.

POLIS, M. A. *et al.* Correlation between reduction in plasma HIV-1 RNA concentration 1 week after start of antiretroviral treatment and longer-term efficacy. **The Lancet**, v. 358, n. 9295, p. 1760-1765, 2001.

Price H, *et al.* A Trim5 α exon 2 polymorphism is associated with protection from HIV-1 infection in Pumwani sexworker cohort. **AIDS (London, England)**, v. 24, n. 12, p. 1813, 2010.

RAGHAVAN, S.; ALAGARASU, K.; SELVARAJ, P. Immunogenetics of HIV and HIV associated tuberculosis. **Tuberculosis**, v. 92, n. 1, p. 18-30, 2012.

RAHM, Nadia; TELENTI, Amalio. The role of tripartite motif family members in mediating susceptibility to HIV-1 infection. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 7, n. 2, p. 180-186, 2012.

READ, Jennifer S.; NEWELL, Marie-Louise. **Efficacy and safety of cesarean**

delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 4, 2005.

REYMOND, Alexandre *et al.* The tripartite motif family identifies cell compartments. **The EMBO journal**, v. 20, n. 9, p. 2140-2151, 2001.

SANTOS, André F.; SOARES, Marcelo A. HIV genetic diversity and drug resistance. **Viruses**, v. 2, n. 2, p. 503-531, 2010.

SAWYER, Sara L.; EMERMAN, Michael; MALIK, Harmit S. Discordant evolution of the adjacent antiretroviral genes TRIM22 and TRIM5 in mammals. **PLoS pathogens**, v. 3, n. 12, p. e197, 2007.

SAWYER, Sara L. *et al.* High-frequency persistence of an impaired allele of the retroviral defense gene TRIM5 α in humans. **Current biology**, v. 16, n. 1, p. 95-100, 2006.

SEGAT, Ludovica *et al.* HLA-G 14 bp deletion/insertion polymorphism and mother-to-child transmission of HIV. **Tissue Antigens**, v. 83, n. 3, p. 161-167, 2014.

SEWRAM, Shamman *et al.* Human TRIM5 α expression levels and reduced susceptibility to HIV-1 infection. **The Journal of infectious diseases**, v. 199, n. 11, p. 1657-1663, 2009.

SHAPIRO, R. L. Ndung u'T, Lockman S, Smeaton LM, Thior I, Wester C. Highly active antiretroviral therapy started during pregnancy or postpartum suppresses HIV-1 RNA, but not DNA, in breast milk. **J Infect Dis**, v. 192, p. 713-9, 2005.

SHARP, Paul M. *et al.* The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when?. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. **Series B: Biological Sciences**, v. 356, n. 1410, p. 867-876, 2001.

SHARP, P. M. and Hahn, B., H.(2011)“Origins of HIV and the AIDS Pandemic”. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 1, n. 1, p. a006841.

SIERRA, Saleta; KUPFER, Bernd; KAISER, Rolf. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. **Journal of clinical virology**, v. 34, n. 4, p. 233-244, 2005.

SINGH, HariOm *et al.* Impact of cellular restriction gene (TRIM5 α , BST-2) polymorphisms on the acquisition of HIV-1 and disease progression. **The journal of gene medicine**, v. 20, n. 2-3, p. e3004, 2018.

HEATH, Livio *et al.* Recombination patterns in aphthoviruses mirror those found in other picornaviruses. **Journal of virology**, v. 80, n. 23, p. 11827-11832, 2006.

SMYTH, Redmond P.; DAVENPORT, Miles P.; MAK, Johnson. The origin of genetic diversity in HIV-1. **Virus research**, v. 169, n. 2, p. 415-429, 2012.

SPEELMON, Emily C. *et al.* Genetic association of the antiviral restriction factor TRIM5 α with human immunodeficiency virus type 1 infection. **Journal of virology**, v.

80, n. 5, p. 2463-2471, 2006.

STEVENSON, Mario. Review of basic science advances in HIV. **Topics in antiviral medicine**, v. 20, n. 2, p. 26, 2012.

STEVENSON, Mario. HIV-1 pathogenesis. **Nature medicine**, v. 9, n. 7, p. 853-860, 2003.

STREMLAU, Matthew *et al.* The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. **Nature**, v. 427, n. 6977, p. 848-853, 2004.

STREMLAU, Matthew *et al.* Specific recognition and accelerated uncoating of retroviral capsids by the TRIM5 α restriction factor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 14, p. 5514-5519, 2006.

STREMLAU, Matthew *et al.* Species-specific variation in the B30. 2 (SPRY) domain of TRIM5 α determines the potency of human immunodeficiency virus restriction. **Journal of virology**, v. 79, n. 5, p. 3139-3145, 2005.

TAREEN, Semih U.; EMERMAN, Michael. Trim5 TAKes on pattern recognition. **Cell host & microbe**, v. 9, n. 5, p. 349-350, 2011.

TORNATORE, Michele *et al.* HIV-1 vertical transmission in Rio Grande, southern Brazil. **International journal of STD & AIDS**, v. 21, n. 5, p. 351-355, 2010.

TOWNSEND, Claire L. *et al.* Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. **Aids**, v. 22, n. 8, p. 973-981, 2008.

TURRINI, Filippo *et al.* HIV-1 transcriptional silencing caused by TRIM22 inhibition of Sp1 binding to the viral promoter. **Retrovirology**, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2015.

UCHIL, Pradeep D. *et al.* TRIM E3 ligases interfere with early and late stages of the retroviral life cycle. **PLoS pathogens**, v. 4, n. 2, p. e16, 2008.

UNAIDS. **Global Hiv Statistics**. End AIDS epidemic 1–3. 2021.

VALLARI, Ana *et al.* Four new HIV-1 group N isolates from Cameroon: Prevalence continues to be low. **AIDS research and human retroviruses**, v. 26, n. 1, p. 109-115, 2010.

VALLARI, Ana *et al.* Confirmation of putative HIV-1 group P in Cameroon. **Journal of virology**, v. 85, n. 3, p. 1403-1407, 2011.

VAN MANEN, Danielle *et al.* The effect of Trim5 polymorphisms on the clinical course of HIV-1 infection. **PLoS pathogens**, v. 4, n. 2, p. e18, 2008.

VERSTEEG, Gijs A. *et al.* The E3-ligase TRIM family of proteins regulates signaling pathways triggered by innate immune pattern-recognition receptors. **Immunity**, v. 38, n. 2, p. 384-398, 2013.

VICENZI, E.; POLI, Guido. Novel factors interfering with human immunodeficiency virus-type 1 replication in vivo and in vitro. **Tissue Antigens**, v. 81, n. 2, p. 61-71, 2013.

VIDYA VIJAYAN, K. K. *et al.* Pathophysiology of CD4+ T-cell depletion in HIV-1 and HIV-2 infections. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 580, 2017.

WANG, Liming *et al.* Risk factors associated with preterm delivery and low delivery weight among HIV-exposed neonates in China. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 142, n. 3, p. 300-307, 2018.

WATTS, Joseph M. *et al.* Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. **Nature**, v. 460, n. 7256, p. 711-716, 2009.

WEISS, R. A. Special anniversary review: twenty-five years of human immunodeficiency virus research: successes and challenges. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 152, n. 2, p. 201-210, 2008.

WILEN, C. B.; TILTON, J. C.; DOMS, R. W. **HIV: cell binding and entry**. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2: a006866.

YAMAGUCHI, J. *et al.* **Complete genome sequence of CG-0018a-01 establishes HIV-1 subtype LJ Acquir**. Immune Defic. Syndr, 2019.

ZUPIN, Luisa *et al.* MBL2 genetic polymorphisms and HIV-1 mother-to-child transmission in Zambia. **Immunologic research**, v. 64, n. 3, p. 775-784, 2016.

9 ANEXOS

ANEXO A —PARECER SUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Instituto de Medicina Integral
Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o projeto de pesquisa nº 3629 - 13 intitulado “Fatores Genéticos humanos envolvidos no curso da Infecção pelo HIV: Transmissão vertical, imunidade e resposta à terapia antirretroviral.” apresentado pelo (a) pesquisador (a) Antonio Victor Campos Coelhos foi APROVADO pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, em reunião ordinária de 13 de novembro de 2013.

Recife, 18 de novembro de 2013


Dr. José Eulálio Cabral Filho
 Coordenador do Comitê de Ética
 em Pesquisa em Seres Humanos do
 Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA
ESTRADA DE PÉDREGA, 300 - PARRICÓ, RECIFE - PE
CEP: 51030-000
FONE: (51) 3222-4556
FAX: (51) 3222-4552
E-MAIL: imip@imip.org.br
www.imip.org.br

Rua dos Gados, 300 Para Vista
Parricó - PE - Brasil - CEP: 51030-000
PAÍS: (51) 3222-4556
Fax: (51) 3222-4552 E-mail: imip@imip.org.br
www.imip.org.br

ANEXO B — TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

COD	DATA
	PRONTUÁRIO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da pesquisa: Fatores Genéticos Humanos Envolvidos no Curso da Infecção pelo HIV: Transmissão Vertical, Imunidade e Resposta à Terapia Antirretroviral

Pesquisador responsável
 Antonio Victor Campos Coelho
 Local de trabalho: Laboratório de Imunopatologia
 Keizo Asami (LIKA)
 Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária,
 Recife, PE. CEP: 50670-901. Telefone: 2101-2542
 antonio.victor@ufpe.br

Médico supervisor da pesquisa
 Luiz Cláudio Araes de Alencar (IMIP)
 lualaraes@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa
 Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, PE.
 Diretoria de Pesquisa, Prédio Orlando Onofre, 1º
 Andar.
 Funcionamento: 2ª a 6ª feira, 7h às 11h30/13h30
 às 16h.
 Telefone: 2122-4756
 comitedeetica@imip.org.br

Convidamos você a participar de uma pesquisa que estamos realizando sobre diferenças genéticas envolvidas no comportamento do HIV no organismo. Algumas pessoas combatem melhor o vírus que outras durante a infecção; outras respondem melhor à terapia com os antirretrovirais. Além disso, algumas crianças adquirem o vírus durante o parto ou amamentação (transmissão vertical), enquanto outras não. Estamos fazendo essa pesquisa para tentar descobrir se diferenças genéticas expliquem essa diferença entre as pessoas convivendo com o HIV e pretendemos recrutar 400 voluntários ao todo. Essa pesquisa é importante porque poderá contribuir para que no futuro os médicos melhorem os tratamentos contra o HIV. Além disso, você poderá solicitar aos pesquisadores que comuniquem os resultados a você e a seu médico para que ele avalie se você obterá benefícios com as descobertas.

Com sua autorização, gostaríamos de realizarmos entre uma e cinco coletas de pequenas quantidades do seu sangue (no máximo 8 mL por coleta), colhidas durante os exames de rotina de acompanhamento da infecção pelo HIV. Caso sejam necessárias mais de uma coleta, elas serão feitas a cada três ou quatro meses, de acordo com a rotina de suas consultas. Solicitamos também a sua autorização para utilizar dados do prontuário, como idade que iniciou o acompanhamento médico e os resultados dos seus últimos exames de rotina para avaliar o controle do HIV. Como a Genética está em constante evolução, é possível que novas pesquisas além desta sejam realizadas com suas informações e material biológico armazenados. Caso isso ocorra, os pesquisadores entrarão em contato com o comitê de ética e com você para solicitar nova autorização.

Informamos que o material contribuído por você será armazenado no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), que fica na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Seu material não será enviado a outros pesquisadores brasileiros ou estrangeiros, permanecendo apenas no LIKA. O endereço do LIKA e as formas de contato com os pesquisadores estão no começo desse documento.

Informamos que os riscos que você corre ao participar da pesquisa são apenas sintomas provocados pela coleta do sangue como: vermelhidão e dor no braço no local da coleta e enjoo. Além disso, todas as suas informações pessoais estarão seguras. Nenhuma pessoa fora da pesquisa terá acesso a elas.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária. Não haverá nenhum gasto pela sua participação, não recebendo cobrança com o que será realizado. Você também não

receberá nenhum pagamento ou benefício financeiro pela sua participação. Da mesma forma, não haverá nenhum prejuízo a você caso não queira participar ou desistir de participar desta pesquisa.

Caso você se sinta prejudicado(a) pelo andamento da pesquisa, asseguramos que você receberá todas as assistências cabíveis neste hospital, incluindo o direito de solicitar indenização aos pesquisadores por eventuais danos. Caso você possua alguma dúvida acerca dos objetivos do estudo, por favor, entre em contato com os responsáveis pela pesquisa. Além disso, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, também pode entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP), que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

Eu, _____ (nome completo) compreendi as informações repassadas e autorizo que seja realizada a avaliação genética da amostra de sangue coletada, e concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa. Declaro que fui informado(a) pela equipe do pesquisador Sergio Crovella sobre os objetivos da pesquisa e estou consciente de que:

1. Concordei em participar da pesquisa sem nenhum tipo de pressão;
2. Posso a qualquer momento entrar em contato por telefone com o pesquisador se tiver qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa;
3. Posso a qualquer momento desistir de participar da pesquisa, sem que isso prejudique meu atendimento no hospital;
4. O pesquisador poderá ter acesso ao meu prontuário e que minhas informações pessoais serão mantidas em sigilo;
5. Recebi uma cópia deste documento.

Assinatura do Voluntário	
Assinatura da Testemunha	Assinatura da Testemunha
Assinatura do Pesquisador Responsável	
Inclusão no Braço (Transmissão vertical do HIV) C do estudo?	
SIM ()	NÃO ()
Se SIM, aplicar o termo de assentimento para a coleta do(a) filho(a) da paciente.	

ANEXO C — TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

COD	DATA
	PRONTUÁRIO

TERMO DE ASSENTIMENTO (TRANSMISSÃO VERTICAL – BRAÇO C)

Título da pesquisa: Fatores Genéticos Humanos Envolvidos no Curso da Infecção pelo HIV: Transmissão Vertical, Imunidade e Resposta à Terapia Antiretroviral

Pesquisador responsável
Antonio Victor Campos Coelho
 Local de trabalho: Laboratório de Imunopatologia
 Keizo Asami (LIKA)
 Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade
 Universitária, Recife, PE. CEP: 50670-901.
 Telefone: 2101-2542
 antonio.victor@ufpe.br

Comitê de Ética em Pesquisa
 Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista, Recife, PE.
 Diretoria de Pesquisa, Prédio Orlando Onofre, 1ª
 Andar.
 Funcionamento: 2ª a 6ª feira, 7h às 11h30/13h30 às
 16h.
 Telefone: 2122-4756
 comitedeetica@imlp.org.br

Médico supervisor da pesquisa
Luiz Cláudio Araoz de Alencar (IMIP)
 lularaos@hotmail.com

Estamos realizando uma pesquisa sobre como o vírus que causa a AIDS é passado de mãe para filho. Desta forma convidamos você e seu(sua) filho(a) a participar. O vírus da imunodeficiência humana (HIV) também pode ser passado da mãe para o filho durante ou após a gravidez, e esse tipo de passagem é conhecido como transmissão vertical. No entanto, nem todas as crianças filhas de mães infectadas pelo vírus, nascem com ele, ou seja, algumas podem nascer infectadas, enquanto outras não. Pouco se sabe sobre como isso acontece.

Nesse sentido, nossa pesquisa sobre transmissão vertical pretende recrutar 100 voluntários e vai tentar descobrir quais são os fatores genéticos que expliquem essa diferença. Com isso, futuramente poderemos fazer novas formas de impedir a entrada do vírus e também melhorar a forma do tratamento anti-HIV. Além disso, você poderá solicitar aos pesquisadores que comuniquem os resultados a você e a seu médico para que ele avalie se seu(sua) filho(a) obterá benefícios com as descobertas. Solicitamos a você a autorização para realizarmos uma coleta de pequena quantidade de sangue do seu(sua) filho(a) (4 mL de sangue), colhida durante os exames de rotina de acompanhamento da infecção pelo HIV.

Solicitamos também a sua autorização para utilizar dados do prontuário do(a) seu(sua) filho(a), como idade, tipo de parto, e os resultados dos últimos exames de rotina para avaliar o controle do HIV. Como a Genética está em constante evolução, é possível que novas pesquisas além desta sejam realizadas com suas informações e material biológico armazenados. Caso isso ocorra, os pesquisadores entrarão em contato com o comitê de ética e com você para solicitar nova autorização.

Informamos que o material contribuído por você será armazenado no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), que fica na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Seu material não será enviado a outros pesquisadores brasileiros ou estrangeiros, permanecendo apenas no LIKA. O endereço do LIKA e as formas de contato com os pesquisadores estão no começo desse documento.

Informamos que os riscos que seu(sua) filho(a) corre ao participar da pesquisa são apenas sintomas provocados pela coleta do sangue como: vermelhidão e dor no braço no

local da coleta. Além disso, todas as suas informações pessoais e de seu(sua) filho(a) estarão seguras. Nenhuma pessoa fora da pesquisa terá acesso a elas.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária. Não haverá nenhum gasto pela sua participação, não recebendo cobrança com o que será realizado. Você também não receberá nenhum pagamento ou benefício financeiro pela sua participação. Da mesma forma, não haverá nenhum prejuízo a você e a seu(sua) filho(a) caso não queira participar ou desistir de participar desta pesquisa. Caso você se sinta prejudicado(a) pelo andamento da pesquisa, asseguramos que você e seu(sua) filho(a) receberão todas as assistências cabíveis neste hospital, incluindo o direito de solicitar indenização aos pesquisadores por eventuais danos. Caso você possua alguma dúvida acerca dos objetivos do estudo, por favor, entre em contato com os responsáveis pela pesquisa. Além disso, se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre esta pesquisa, também pode entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CEP-IMIP), que objetiva defender os interesses dos participantes, respeitando seus direitos e contribuir para o desenvolvimento da pesquisa desde que atenda às condutas éticas.

Eu, _____ (nome completo) compreendi as informações repassadas e autorizo que seja realizada a avaliação genética da amostra de sangue coletada do(a) meu(minha) filho(a), _____ (nome completo) e concordo que os dados obtidos sejam utilizados para pesquisa. Declaro que fui informado(a) pela equipe do pesquisador Sergio Crovella sobre os objetivos da pesquisa e estou consciente de que:

1. Concordei em participar da pesquisa sem nenhum tipo de pressão;
2. Posso a qualquer momento entrar em contato por telefone com o pesquisador se tiver qualquer dúvida sobre os procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa;
3. Posso a qualquer momento desistir de participar da pesquisa, juntamente com meu(minha) filho(a) sem que isso prejudique nosso atendimento no hospital;
4. O pesquisador poderá ter acesso ao meu prontuário e do(a) meu(minha) filho(a) e que nossas informações pessoais serão mantidas em sigilo;
5. Recebi uma cópia deste documento.

Assinatura da Mãe Voluntária	
Assinatura da Testemunha	Assinatura da Testemunha
Assinatura do Pesquisador Responsável	

Número do prontuário da criança	Código de amostra da criança

10 CURRICULUM VITAE (LATTES)

Jessyca Kalynne Farias Rodrigues

Curriculum Vitae

Formação acadêmica/titulação

- 2019 - Atual Mestrado em Genética.
Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, Brasil
Título: A influência de polimorfismos dos fatores de restrição viral TRIM5 e TRIM22 na transmissão vertical do HIV-1,
Orientador: Sergio Crovella
Co-orientador: Ronaldo Celerino da Silva
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 2014 - 2018 Graduação em Biomedicina.
Universidade Federal de Pernambuco, UFPE, Recife, Brasil
Título: POLIMORFISMO INSERÇÃO/DELEÇÃO DE 14 PB NO GENE HLA-G: ASPECTOS POPULACIONAIS E SUA RELAÇÃO COM A TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV-1
Orientador: Ronaldo Celerino da Silva
- 2011 - 2013 Ensino Médio (2o grau).
Colégio e Curso Menino Jesus, CCMJ, Brasil, Ano de obtenção: 2013

Atuação profissional

1. Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - LIKA
-

Vínculo institucional

2019 - 2022 Vínculo: Bolsista, Enquadramento funcional: Mestrado em Genética, Regime: Parcial

Produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

1. ANDRADE ARRAIS, CLAUDIA R.; LIMA, KLEDOALDO; BARREIROS, MARTA; RODRIGUES, JESSYCA K. F.; SOUSA, NILVIANE P. S.; COSTA, DANIEL D.; SANTOS, FRANCISCO D. R. P.; PEREIRA, GERSON F. M.; SILVA VIANA, ANTONIA I.; BARROS, ALLAN K.; LEAL, ÉLCIO

HIV-1 subtypes and drug resistance in children during antiretroviral therapy in Brazil. *Journal of Medical Virology.* , v.93, p.4908 - 4914, 2021.

2. LEAL, ÉLCIO; ARRAIS, CLAUDIA REGINA; BARREIROS, MARTA; FARIAS RODRIGUES, JESSYCA KALYNNE; SILVA SOUSA, NILVIANE PIRES; DUARTE COSTA, DANIEL; RODRIGO PEREIRA SANTOS, FRANCISCO DIMITRE; DANTAS SILVA, ANTONIO; SILVA VIANA, ANTONIA IRACILDA E; BARROS, ALLAN KARDEC; LIMA, KLEDOALDO

Characterization of HIV-1 genetic diversity and antiretroviral resistance in the state of Maranhão, Northeast Brazil. *PLoS One.* , v.15, p.e0230878 - , 2020.

3. COSTA, CLEVSON P.; RODRIGUES, JESSYCA K. F.; MORAIS, VIVIANE M. S.; ANDRADE, CARLOS A. D. N.; NEVES, PATRÍCIA A. F.; LIMA, KLEDOALDO

HIV-1 subtype frequency in Northeast Brazil: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology.* , v.92, p.3219 - 3229, 2020.

4. RODRIGUES, JESSYCA KALYNNE FARIAS; CROVELLA, SERGIO; CELERINO DA SILVA, RONALDO

The HLA-G 14-bp allele frequency in different populations: A global meta-analysis.

META GENE. , v.23, p.100624 - , 2020.

Produção técnica

Demais produções técnicas

1. NASCIMENTO, D. Q.; SILVA, I. I. F. G.; RODRIGUES, J. K. F.

PCR: Princípios e Aplicações, 2019. (Extensão, Curso de curta duração ministrado)