

FATORES IMUNOGENÉTICOS ENVOLVIDOS NA PROGRESSÃO PARA A AÍDS

IMMUNOGENETIC FACTORS INVOLVED IN THE PROGRESSION TO AIDS

Ana Paula M Fernandes¹, Maria Alice G Gonçalves², Elucir Gir³, Eduardo A Donadi⁴

RESUMO

A síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) é uma doença caracterizada pela progressão para graves infecções oportunistas e neoplasias resultantes da progressiva imunossupressão adquirida após a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A variedade de padrões temporais para iniciação e progressão para a Aids leva-nos à hipótese da existência de vários fatores desencadeadores da doença. Fatores genéticos tais como os alelos de histocompatibilidade (HLA) têm sido associados com a rápida ou a lenta progressão da doença, podendo ser utilizados como marcadores imunogenéticos a fim de predizermos o tipo de evolução da doença.

Palavras-chave: HLA, HIV/Aids, fatores imunogenéticos

ABSTRACT

Acquired immunodeficiency syndrome (Aids) is a disease characterized by the progression towards opportunistic infections and neoplasia due to the progressive acquired immunosuppression after Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. The variety of temporal patterns from the initiation of HIV infection to the progression of aids make us believe in the hypothesis of several factors involved in the development of the disease. Genetic factors, such as *Human Leukocyte Antigen* (HLA) have been associated with rapid or slow progression of the disease, and may be utilized as immunogenetic markers in order to predict the evolution of the disease.

Keywords: *VIH/aids, HLA, immunogenetic factors*

ISSN: 0103-4065

DST - J bras Doenças Sex Transm 14(4): 36-38, 2002

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) apresenta um amplo espectro clínico, incluindo desde quadros assintomáticos até formas plenamente manifestas que podem evoluir para a morte. Por tratar-se de uma doença de conhecimento recente, tanto a velocidade de progressão da infecção, assim como a probabilidade da doença se manter em formas estáveis ainda não está claramente definida.¹ Uma alta prevalência de infecção pelo HIV em indivíduos assintomáticos, especialmente oriundos de populações vulneráveis, tem sido demonstrada através de inquéritos soro-epidemiológicos. O portador assintomático representa, portanto, a grande maioria dos indivíduos infectados pelo HIV.² A real probabilidade de o portador assintomático evoluir para o estágio de doença ainda não está bem estabelecida.³

Após o diagnóstico de infecção pelo HIV, variações no padrão de progressão para Aids, têm sido descritas por vários autores,⁴⁻⁶ porém os mecanismos precisos envolvidos na iniciação e progressão da doença, com evolução mais rápida ou mais lenta, ainda não estão totalmente elucidados. Estudos recentes sugerem um mecanismo de ação multifatorial, envolvendo participações de fatores genéticos, imunológicos e ambientais.^{7,8}

Atualmente, a presença de indicadores laboratoriais de imunodeficiência, tais como a contagem de células T CD4+ e a quantificação da carga viral são os principais parâmetros utilizados para se identificar o status dos pacientes com infecção pelo HIV.⁹ Apesar de ser considerada como um marcador clássico de progressão, a contagem de células T CD4+ apresenta uma grande variabilidade intra- e interindividual, principalmente quando os níveis encontram-se > 200 células/mm³, dificultando a sua valorização nas fases mais precoces da infecção.¹⁰

Segundo dados da literatura mundial, aproximadamente 10% dos portadores do HIV progridem para a Aids em cerca de seis meses a dois anos (rápidos progressores). No extremo oposto, aproximadamente 5-10% mantêm-se assintomáticos, com níveis de linfócitos T CD4+ estáveis por cerca de 10 anos (não progressores).¹¹⁻¹⁶

¹ Profª Assistente do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP

² Pós-Doutoranda do Departamento de Clínica Médica, Divisão de Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

³ Profª Associada do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto-USP

⁴ Prof. Associado do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP

Enquanto que os fatores de risco associados à progressão da doença e ao tempo de vida dos indivíduos infectados pelo HIV ainda estão fracamente definidos,^{4,5} os estudos dos fatores imunogenéticos confere novos conhecimentos sobre a patogenia da infecção pelo HIV.¹⁷⁻²⁰

Este artigo traz uma breve revisão da diversidade imunogenética que afeta a susceptibilidade da infecção e progressão para a Aids.

REVISÃO DA LITERATURA

Alguns marcadores moleculares têm sido associados à susceptibilidade ou à proteção em relação à rápida progressão para a Aids, entre esses, o Complexo Principal de Histo-compatibilidade (CPH). Este complexo é composto pelo conjunto de genes responsável pela codificação das moléculas de histocompatibilidade em uma determinada espécie, sendo chamado no ser humano de sistema HLA (*Human Leukocyte Antigen*).

Localizado no cromossomo 6, o CPH compõe o conjunto de genes mais polimórficos até então conhecido, ou seja, eles possuem uma grande variedade de alelos que são responsáveis pela diversidade de moléculas HLA expressas nos diferentes tipos celulares. As moléculas HLA podem ser categorizadas em dois grupos: -classe I (HLA-A, -B e -C) e -classe II (HLA-DR, DQ e -DP), tendo como principal função a apresentação de peptídeos provenientes de agentes infecciosos para os linfócitos T CD8+ e CD4+, respectivamente.¹⁹

O polimorfismo (diversidade de alelos) dessas moléculas determina a especificidade dos peptídeos que serão apresentados às células T, definindo, por conseguinte, o padrão de resposta imunológica às doenças infecciosas.²¹

Várias teorias têm sido propostas para explicar as associações entre os alelos HLA e a rápida progressão para a Aids.^{22,23} Um possível mecanismo seria a diversidade das moléculas HLA na apresentação dos peptídeos do HIV aos linfócitos T específicos e na indução de uma resposta imune apropriada.

TOMIYAMA²⁴ aventou a hipótese de que os indivíduos portadores de determinadas moléculas HLA, ao apresentarem os peptídeos virais de maneira mais apropriada, desenvolveriam progressão mais lenta para a Aids. Em contrapartida, aqueles portadores de moléculas HLA, que apresentam os peptídeos virais inadequadamente, não induziriam resposta imunológica apropriada, e, por conseguinte, apresentariam rápida progressão para a Aids. Um exemplo típico é o caso da molécula HLA-B35 que foi relacionada com a rápida progressão e com a apresentação deficiente de peptídeos do HIV aos linfócitos T CD8+.

Se por um lado, dois haplótipos HLA-A1-Cw7-B8-DR3-DQ2 e HLA-A11-Cw4-B35-DR1-DQ1 foram descritos em casos de rápida progressão para a Aids, associados à diminuição da contagem de linfócitos T CD4+ e ao aumento da carga viral,²⁵⁻³⁸ por outro lado, os alelos HLA-B44, HLA-B55 e HLAB1*5701 foram relacionados com a lenta progressão para a doença.^{6,39}

Outros marcadores imunogenéticos têm também sido associados à resistência para adquirir a infecção e para a progressão da doença, sendo os receptores de quimiocinas, CCR5 e CXCR4, os mais estudados atualmente. Quimiocinas

são proteínas solúveis que têm como função o direcionamento e o tráfego de células para os locais de infecção, para que a resposta imunológica seja deflagrada.

A fim de se consumir a infecção pelo HIV, os receptores virais necessitam interagir com as moléculas CCR5 e CXCR4 das células hospedeiras, sendo estas, portanto utilizadas como co-receptores para a penetração do HIV (na qual a molécula CD4+ é o principal receptor para o vírus).^{40,41}

Os receptores CCR5 e CXCR4 são responsáveis pelo tropismo celular do HIV, sendo considerados linfocitotrópicos, os vírus que se acoplam aos co-receptores CXCR4 (infectando linfócitos T CD4+) e macrófagotrópicos, aqueles que se acoplam aos co-receptores CCR5 (infectando células dendríticas, macrófagos e células T).⁴²

Alguns autores sugeriram que a resistência à infecção pelo HIV em indivíduos com alto risco de exposição ao vírus ocorra devido à deleção de alguns aminoácidos do co-receptor CCR5, dando origem a uma variante não funcional deste receptor. Indivíduos homocigóticos para essa deleção apresentam maior resistência à aquisição da infecção pelo HIV e à progressão para a Aids.⁴³⁻⁴⁵ A deficiência heterocigótica da deleção do CCR5 pode conferir proteção contra a transmissão sexual da infecção pelo HIV e uma taxa razoavelmente pequena de progressão da doença.⁴⁶

CONCLUSÃO

Estudos dos fatores imunogenéticos das doenças infecciosas, como a Aids, apontam para importância de mecanismos protetores e patogênicos, associados com a susceptibilidade para aquisição da infecção e a subsequente evolução clínica. Tais mecanismos podem determinar padrões específicos de respostas imunes, tanto humorais quanto celulares. Pesquisas futuras nesta área poderão propiciar o desenvolvimento de intervenções profiláticas e terapêuticas mais eficazes, assim como fornecer subsídios para o desenvolvimento de vacinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HOGAN CM, HAMMER SM. -Host determinants in HIV infection and disease. Part I: cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med*, 134 (9Pt1): 761-776, 2001.
- NASCIMENTO A. -AIDS uma epidemia em mutação. *Radis/Fiocruz*, 1996.
- http://www.aids.gov.br
- MELLORS JW, RINALDO CR, GYPTA P, et al. -Prognosis in HIV infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*, 272 (5265): 1167-1170, 1996.
- HO WZ, LI YH, ZHU XH, et al. - Induction of HIV-1 expression in chronically infected promonocytic cells cocultured with human lung fibroblasts. *Clin Immunol Immunopathol*, 80 (2): 171-178, 1996.
- SORRENTINO AH, MARINIC K, MOTTA P, et al. -HLA class I alleles associated with susceptibility or resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection among a population in Chicago province, Argentina. *J Infect Dis*, 182(5):1523-1526, 2000.
- O'NEIL SP, NOVEMBRE FJ, HILL AB, et al. -Progressive infection in a subset of HIV-1 positive chimpanzees. *J Infect Dis*, 182(4):1051-1062, 2000.
- REYNES J, PORTALES P, SEGONDY M, et al. -CD4+ T cells surface density as a determining factor of virus load in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 181(3):927-932, 2000.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. -Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR*; 41: 1-19, 1992.
- http://www.riscobiologico.org
- LIFSON AR, BUCHBINDER SP, SHEPPARD HW, et al. -Long-term hu-

- man immunodeficiency virus infection in symptomatic homosexual and bisexual men with normal CD4 lymphocyte counts: immunologic and virologic characteristics. *J Infect Dis*, 163 (5): 959-965, 1991.
12. SHEPPARD HW, LANG W, ASCHER MS, *et al.*-The characterisation of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4 T cells levels. *AIDS*, 7 (9): 1159-1166, 1993.
 13. PHAIR JP. -Keynote address: variations in the natural history of HIV infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 10 (8): 883-885, 1994.
 14. CAO Y, QIN L, ZHANG L, *et al.*-Virologic and immunologic characterisation of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 332 (4): 201-208, 1995.
 15. PANTALEO G, MENZO S, VACCAREZZA M, *et al.*-Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 332 (4): 209-216, 1995.
 16. HAYNES BF. -New frontiers of immunotherapy for HIV. *Lancet*, 348 (9041): 1531-1532, 1996.
 17. ROHN WM, LEE YJ, BENVENISTE EN. -Regulation of class II MHC expression. *Crit Rev Immunol*, 16(3):311-30, 1996.
 18. ROGER M. -Influence of host genes on HIV-1 disease progression. *FASEB*, 12 (9): 625-632, 1998.
 19. ROE DL, LEWIS RE, CRUSE JM. -Association of HLA-DQ and -DR alleles with protection from or infection with HIV-1. *Exp Mol Pathol*, 68(1):21-28, 2000.
 20. SAIFUDDIN M, SPEAR GT, CHANG C, *et al.*-Expression of MHC class II in T cells is associated with increased HIV-1 expression. *Clin Exp Immunol*, 121(2):324-331, 2000.
 21. ASHTON-RICKARDT PG, Tonegawa S. -A differential-avidity model for T-cell selection. *Immunol Today*, 15:362-66, 1994.
 22. JUST JJ. -Genetic predisposition to HIV-1 infection and acquired immune deficiency virus syndrome: a review of the literature examining associations with HLA. *Hum Immunol*, 44 (3): 156-169, 1995.
 23. WESTBY M, MANCA F, DALGLEISH AG. -The role of host immune responses in determining the outcome of HIV infection. *Immunol Today*, 17 (3): 120-126, 1996.
 24. TOMIYAMA H, MIWA K, SHIGA H, *et al.*-Evidence of presentation of multiple HIV-1 cytotoxic T lymphocyte epitopes by HLA-B*3501 molecules that are associated with the accelerated progression of AIDS. *J Immunol*, 158 (10): 5026-5034, 1997.
 25. KASLOW RA, DUQUESNOY R, VANRADEN M, *et al.*-A1, Cw7, B8, DR3 HLA antigens combination associated with rapid decline of T helper lymphocytes in HIV-1 infection. A report from the multicenter AIDS cohort study. *Lancet*, 335 (8695): 927-930, 1990.
 26. KASLOW RA, CARRINGTON M, APPLE R, *et al.*-Influence of combination of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. *Nat Med*, 2 (4): 405-411, 1996.
 27. CAMERON PU, MALLAL AS, FRENCH MA, *et al.*-Major histocompatibility complex genes influence the outcome of HIV infection. Ancestral haplotypes with C4 null alleles explain diverse HLA associations. *Hum Immunol*, 29 (4): 282-295, 1990.
 28. FABIO G, SMERALDI RS, GRINGERI A, *et al.*-Susceptibility to HIV infection and AIDS in Italian haemophiliacs is HLA associated. *Br J Haematol*, 75 (4): 531-536, 1990.
 29. KAPLAN C, MULLER JY, DOINEL C, *et al.*-HLA associated susceptibility to acquired immune deficiency syndrome in HIV-1 seropositive subjects. *Hum Hered*, 40 (5): 290-298, 1990.
 30. LOUI LG, NEWMAN B, KING MC. -Influence of host genotype on progression to AIDS among HIV infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 4 (8): 814-818, 1991.
 31. ITESCU S, MATHUR-WAGH U, SKOVVAN ML, *et al.*-HLA-B35 is associated with accelerated progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 5 (1): 37-45, 1992.
 32. ITESCU S, ROSE S, DWYER E, *et al.*-Certain HLA-DR5 and DR-6 major histocompatibility complex class II alleles are associated with a CD8 lymphocytic host response to human immunodeficiency virus type 1 characterised by low lymphocyte viral strain heterogeneity and slow disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91 (24): 11472-11476, 1994.
 33. DONALD JÁ, RUDMAN K, COOPER DW, *et al.*-Progression of HIV related disease is associated with HLA DQ and DR alleles defined by restriction fragment length polymorphisms. *Tissue Antigens*, 39 (5): 241-248, 1992.
 34. KLEIN MR, KEET IP, D'AMARO J, *et al.*-Associations between HLA frequencies and pathogenic features of human immunodeficiency virus type 1 infection in seroconvertes from the Amsterdam cohort of homosexual men. *J Infect Dis*, 169 (6): 1244-1249, 1994.
 35. MCNEIL AJ, YAP PL, GORE SM, *et al.*-Association of HLA types A1-B8-DR3 and B27 with rapid and slow progression of HIV disease. *QJM*, 89 (3): 177-185, 1996.
 36. JUST J, CASABONA J, BERTRAND J, *et al.*-MHC class II alleles associated with clinical and immunological manifestations of HIV-1 infection among children in Catalonia, Spain. *Tissue Antigens*, 47 (4): 313-318, 1996.
 37. KEET IP, JANSSEN M, VEUGELERS PJ, *et al.*-Longitudinal analysis of CD4 T cells counts, T cell reactivity and human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in persons remaining AIDS-free despite CD4 cells counts <200 for >5 years. *J Infect Dis*, 176 (3): 665-671, 1997.
 38. CARRINGTON M, NELSON GW, MARTIN MP, *et al.*-HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B*35-Cw*04 disadvantage. *Science*, 283(5408):1748-1752, 1999.
 39. MIGUELES AS, SABBAGHIAN MS, SHUPERT WL, *et al.*-HLA-B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 14:97(6):2709-2714, 2000.
 40. CONNOR RI, SHERIDAN KE, CERADINI D, *et al.*-Change in coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1 infected individuals. *J Exp Med*, 185:621-628, 1997.
 41. MOORE JP, TRKOLA A, DRAGIC T. Coreceptors for HIV 1 entry. *Curr Opin Immunol*, 9:551-562, 1997.
 42. UNUTMAZ D, LITTMAN DR. -Expression pattern of HIV 1 coreceptors on T cells: implications for viral transmission and lymphocyte homing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:1615-1618, 1997.
 43. LIU R, PAXTON WA, CHOE S, *et al.* -Homozygous defect in HIV coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV 1 infection. *Cell*, 86:367-377, 1996.
 44. SAMSON M, LIBERT F, DORANZ BJ, *et al.*-Resistance to HIV 1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR5 chemokines receptor gene. *Nature*, 382:722-725, 1996.
 45. SMITH MW, DEAN M, CARRINGTON M, *et al.*-Contrasting genetic influence of CCR2 and CCR5 variations on HIV-1 infection and disease progression. *Science*, 277:959-965, 1997.
 46. PASI KJ, SABIN CA, JENKINS PV, *et al.*-The effects of the 32-bp CCR-5 deletion on HIV transmission and HIV disease progression in individuals with haemophilia. *Br J Haematol*, 111(1):136-142, 2000.

Endereço para correspondência:

ANA PAULA M FERNANDES

Av. Bandeirantes 3900, Monte Alegre

CEP 14040-902

E-mail: anapaula@eerp.usp.br

Visite nossa página
www.uff.br/dst/

DST 5, RECIFE 2004
www.dstbrasil.org.br