

O PAPEL DO POLIMORFISMO SDF1-3'A NA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO POR HIV-1 EM PACIENTES SOROPOSITIVOS DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA CIDADE DE RIO GRANDE.

Barral MFM, Vieira VC, Mendoza-Sassi R, Silveira J, Martinez AMB.

Introdução:

Diversos fatores genéticos foram identificados por terem impacto na susceptibilidade de aquisição do HIV-1, na taxa de progressão a AIDS e óbito (HERSBERGER *et al.*, 2002). Receptores de quimiocinas funcionam como um portal de entrada para infecção por HIV-1, e seus ligantes podem modular a eficiência da infecção. (REICHE *et al.*, 2006). O co-receptor CXCR4, responsável pela entrada das cepas X4 nas células do hospedeiro, apresenta um único ligante conhecido, a quimiocina SDF-1. (WINKLER *et al.*, 1998).

Winkler e colaboradores (1998) observaram que uma mutação no gene SDF-1, chamada SDF1-3'A, restringe a emergência de cepas X4 pela superprodução de SDF-1. Este se liga e bloqueia os receptores CXCR4, levando a um atraso na progressão.

Diversas pesquisas, entretanto, não encontraram correlação entre a progressão a AIDS e o SDF1-3'A (IOANNIDIS *et al.*, 2001, REICHE *et al.*, 2006). Enquanto outros estudos relataram uma progressão mais rápida da doença (MUMMIDI *et al.*, 1998, DAAR *et al.*, 2005).

Este estudo tem por objetivo conhecer a frequência dos alelos SDF-1 e SDF1-3'A, e sua associação com a evolução da doença em pacientes HIV-1 + acompanhados no HUFURG de Rio Grande.

Material e métodos:

Após a assinatura de um termo de consentimento, foi coletada uma amostra de sangue de pacientes HIV-1 + para contagem de linfócitos TCD4, determinação da carga viral plasmática e extração do DNA genômico. A genotipagem do gene SDF-1 foi realizada através da técnica de PCR seguido de RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) com a enzima de restrição *MspI*. Para análise estatística foi utilizado o programa STATA 8.0.

Resultados:

No total foram genotipados 232 indivíduos. Após a RFLP, os alelos selvagens (+/+) apresentaram dois fragmentos: um com 100 pb e outro com 193 pb, enquanto que o alelo mutante SDF1-3'A (SDF1-3'A/SDF1-3'A) apresentou um fragmento de 293 pb (**Fig 1**). A frequência do alelo SDF1-3'A em homozigose foi de 1,72% (4), em heterozigose foi de 37,50% (87). A frequência de indivíduos homozigotos para o alelo selvagem foi de 60,78% (141). Indivíduos homozigotos para o alelo SDF1-3'A tiveram um maior risco de progressão a AIDS (RH = 1,51; p = 0,006). Além de apresentarem um maior risco para progressão ao óbito (RH = 1,65; p = 0,005).

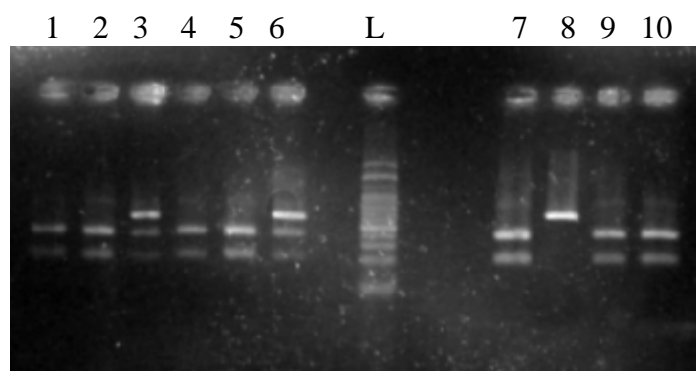


Fig 1: Eletroforese em gel de agarose dos alelos SDF-1 e SDF1-3'A após RFLP: L= 50 pb DNA ladder, +/-linhas 1,2,4,5,7,9,10, **SDF1-3'A/SDF1-3'A-8**, **+/SDF1-3'A-3,6**.

Discussão:

Estudos com o gene SDF-1 têm demonstrado resultados divergentes. Neste estudo foi observado que o risco de progressão a AIDS e óbito foram maiores em indivíduos com o polimorfismo em homozigose. O que indica que esta mutação não retarda a evolução da doença, mas a acelera, assim como já havia sido reportado por Mummidi *et al.* (1998).

A explicação biológica para o efeito do alelo SDF1-3'A na infecção pelo HIV-1 tem sido explorada por diversos grupos de pesquisa. Daar *et al.* (2005) detectou o tropismo celular do vírus em indivíduos durante os últimos anos de infecção, quando as cepas X4 podem ter uma maior influência na progressão da doença. Seus resultados sugerem que o efeito que o genótipo SDF-1 possui na presença de vírus X4 no plasma pode estar levando ao aumento no risco de progressão observado.

Embora o estudo tenha sido focado em apenas um dos fatores que podem influenciar a história natural de infecção pelo HIV-1, estes resultados demonstram a importância do estudo de novos polimorfismos, para que através destes possam-se obter novas estratégias terapêuticas.

Bibliografia:

- DAAR E *et al.* Stromal Cell-Derived Factor-1 Genotype, Coreceptor Tropism, and HIV Type 1 Disease Progression. *The Journal of Infectious Diseases*, 192:1597-605,2005.
- HERSBERGER M *et al.* Rapid detection of the CCR2-V64I, CCR5-A59029G and SDF1-G801A polymorphisms by tetra-primer PCR. *Clinical Biochemistry*, 35:399-403,2002.
- IOANNIDIS JPA *et al.* Effects of CCR5-D32, CCR2-64I, and SDF-1-3'A Alleles on HIV-1 Disease Progression: An International Meta-Analysis of Individual-Patient Data. *Annals of Internal Medicine*, 135:782-795,2001.

- MUMMIDI S *et al.* Genealogy of the *CCR5* locus and chemokine system gene variants associated with altered rates of HIV-1 disease progression. *Nature Medicine*, 4: 786-793,1998.
- REICHE E *et al.* Stromal cell-derived factor 1 (SDF1) genetic polymorphism in a sample of healthy individuals, seronegative individuals exposed to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and patients infected with HIV-1 from the Brazilian population. *International Journal of Immunogenetics*, 33: 127-133, 2006.
- WINKLER C *et al.* Genetic Restriction of AIDS Pathogenesis by an SDF-1 Chemokine Gene variant. *Science*. 279: 389-393,1998.