ANNA JULIA PIETROBON

**Imunomodulação da resposta antiviral de macrófagos
de recém-natos por adjuvantes de interferon tipo I**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Imunologia.

Orientadora: ProfªDrª Maria Notomi Sato

Versão original.

São Paulo

2018

RESUMO

PIETROBON, AJ. **Imunomodulação da resposta antiviral de macrófagos de recém-natos por adjuvantes de interferon tipo I**. 2018. 98 p. Dissertação (Mestrado em Imunologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Recém-natos (RNs) são mais susceptíveis a infecções devido à relativa imaturidade das respostas imunes inata e adaptativa. Nesse cenário, a modulação imunológica tem sido investigada como uma estratégia para aumentar a proteção contra infecções. Os macrófagos atuam tanto na imunidade inata quanto adaptativa, sendo potenciais alvos para estimular a resposta imune neonatal. Na infecção pelo HIV, os macrófagos atuam como reservatórios virais contribuindo com a replicação viral por longos períodos de tempo. Agonistas de receptores do tipo *Toll* podem controlar a replicação do HIV-1 em macrófagos de adultos *in vitro*, mas o impacto de tais moléculas em macrófagos de RNs ainda não foi verificado. Assim, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito imunomodulador e antiviral de adjuvantes indutores de interferon tipo I em macrófagos de neonatos e adultos. Para isso, macrófagos foram gerados a partir de monócitos isolados de sangue de cordão umbilical e sangue periférico de adultos. Foi observado que os macrófagos de RNs possuem um perfil anti-inflamatório e de produção de IL-10. Os achados mostram ainda que os macrófagos neonatais são semelhantes aos macrófagos de adultos quanto à expressão gênica de componentes da imunidade inata. No entanto, as células neonatais mostram maior replicação viral quando infectadas com HIV-1 *in vitro*. Também verificou-se que o tratamento com os agonistas de TLR7/TLR8 (CL097), STING (cGAMP) e TLR3/RIG-I/MDA-5 (Poly-I:C) induz a expressão de IFN- β e do fator antiviral MxA em macrófagos de RNs e adultos, mas CL097 é mais eficaz em promover a expressão de sensores citosólicos, em especial RIG-I e cGAS, além de inibir a expressão de TREX-1. Esse agonista também promove a indução de citocinas inflamatórias e β -quimiocinas, bem como, da citocina reguladora IL-10. Os resultados indicam ainda que CL097 inibe a replicação do HIV-1 em macrófagos de RNs e adultos, e esse efeito não parece ser dependente da ativação de NF- κ B. Portanto, o agonista CL097 mostra um potencial terapêutico relevante como adjuvante da resposta neonatal, sendo capaz de induzir fatores antivirais que inibem a replicação do HIV-1.

Palavras-chave: Recém-natos. Macrófagos. Adjuvantes de IFN-I. HIV.

ABSTRACT

PIETROBON, AJ. **Immunomodulation of the antiviral response of macrophages of newborns by type I interferon adjuvants**. 2018. 98 p. Dissertation (Masters thesis in Immunology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Newborns (NBs) are more susceptible to infections due to the relative immaturity of innate and adaptive immune responses. In this scenario, immunological modulation has been investigated as a strategy to increase protection against infections. Macrophages play a role on both innate and adaptive immunity, being potential targets for stimulating the neonatal immune response. In HIV infection, macrophages act as viral reservoirs contributing to viral replication for long periods of time. Toll-like receptor agonists can control HIV-1 replication in adult macrophages *in vitro* but the impact of such molecules on macrophages of NBs has not yet been verified. Therefore, the aim of this study was to evaluate the immunomodulatory and antiviral effects of type I interferon adjuvants on macrophages of neonates and adults. For this, macrophages were generated from monocytes isolated from umbilical cord blood and peripheral blood from adults. It was observed that the macrophages of NBs have an anti-inflammatory profile with IL-10 production. The findings also show that neonatal macrophages are similar to adult macrophages regarding the gene expression of innate immunity components. However, neonatal cells show increased viral replication when infected with HIV-1 *in vitro*. It has also been found that the treatment with TLR7/TLR8 (CL097), STING (cGAMP) and TLR3/RIG-I/MDA-5 (Poly-I:C) agonists induces the expression of IFN- β and the antiviral factor MxA in macrophages of NBs and adults, however CL097 is more effective in promoting the expression of cytosolic sensors, especially RIG-I and cGAS, in addition to inhibit the expression of TREX-1. This agonist also promotes the induction of inflammatory cytokines and β -chemokines, as well as the regulatory cytokine IL-10. The results further indicate that CL097 inhibits HIV-1 replication in macrophages of NBs and adults, and this effect does not seem to be dependent on NF- κ B activation. Therefore, CL097 shows a relevant therapeutic potential as adjuvant of the neonatal response, being able to induce antiviral factors that inhibit HIV-1 replication.

Keywords: Newborns. Macrophages. IFN-I Adjuvants. HIV.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Resposta imune neonatal

As doenças infecciosas e complicações neonatais, como prematuridade e desnutrição, são responsáveis pela grande maioria das mortes em indivíduos menores de cinco anos em todo o mundo. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde e do Grupo de Estudo de Epidemiologia Materna e Infantil (Unicef, 2015), das 5,9 milhões de mortes em crianças menores de cinco anos ocorridas em 2015, cerca de metade foram causadas por doenças infecciosas como pneumonia, diarreia, malária, meningite, tétano, HIV e sarampo. Estima-se ainda que 45% das mortes em crianças menores de 5 anos ocorrem nos primeiros 28 dias de vida (período neonatal) e estão fortemente associadas a desnutrição, prematuridade, pneumonia, complicações durante o parto, diarreia, sepse e malária.

A maior suscetibilidade a infecções no início da vida está associada a relativa imaturidade das respostas imune inata e especialmente adaptativa (Holt e Jones, 2000). As respostas imunes fetal e do recém-nato (RN) são reconhecidas pelas diferenças qualitativas e quantitativas com adultos em quase todos os aspectos da imunidade. Os monócitos, células dendríticas (DC) e macrófagos de neonatos secretam quantidades menores de TNF- α , IL-12p70 e IFN- α (IFN-I), e expressam menos CD80, CD86 e moléculas de MHC de classe II após ativação via receptores do tipo *Toll* (TLR) (Kollmann *et al.*, 2009; Renneson *et al.*, 2009; Winterberg *et al.*, 2015). Há também uma menor secreção de IL-18 por DCs, que atua em conjunto com IL-12 e IFN-I ativando células *natural killer* (NK) (La Pine *et al.*, 2003). No entanto, a secreção de IL-1 β , IL-6, IL-23 e IL-10 é semelhante ou até maior do que os níveis de adultos (Kollmann *et al.*, 2009), sugerindo que as DC neonatais têm a capacidade de secretar citocinas, mas que sua resposta frente a um estímulo difere dos adultos.

As células de RNs também são caracterizadas por uma menor produção de IFN-I quando comparadas com células de adulto sob estímulo viral ou com agonistas de TLR (Sullender *et al.*, 1987; De Wit *et al.*, 2004; Renneson *et al.*, 2009), possivelmente devido à menor interação do fator de transcrição IRF3 com o co-ativador CREB e o DNA (Aksoy *et al.*, 2007). A menor produção de IFN- α e IFN- β também está associada à reduzida translocação do fator IRF7 para o núcleo em DCs plasmocitóides (pDCs) (Danis *et al.*, 2008). Macrófagos derivados de monócitos

(MDMs) de sangue de cordão umbilical mostram menor produção de IL-6 e TNF- α quando expostos ao vírus sincicial respiratório, sugerindo que macrófagos neonatais podem ser menos eficientes na indução de citocinas inflamatórias (Matsuda *et al.*, 1996). Os MDMs de neonatos também são hiporrespondedores à ativação por IFN- γ , devido à menor fosforilação da quinase associada ao receptor, STAT1 (Maródi *et al.*, 2001). Essas células ainda produzem níveis mais elevados da citocina supressora IL-27 que regulam a expressão de IDO, a qual promove tolerância imunológica através da supressão de respostas de células T (Jung *et al.*, 2016).

Vários fatores contribuem ainda para a imaturidade da resposta adaptativa neonatal, como a ausência de um microambiente anatômico apropriado para a interação de células T e B nos tecidos linfóides, a menor capacidade das células T em regular a expressão de CD40L e ainda, a baixa expressão de receptores de moléculas de adesão como LFA-1, LFA-3 e CD2, e moléculas de MHC (Adkins *et al.*, 2004). As DCs foliculares de neonatos também são mais lentas para formação de centros germinativos nos órgãos linfóides secundários e para promover a ativação e proliferação dos linfócitos B (Pihlgren *et al.*, 2003). Tais características acarretam em uma produção tardia de anticorpos aos antígenos T dependentes, com menor afinidade e de curta duração comparado com adultos (Adkins *et al.*, 2004). A maior suscetibilidade às infecções também pode ser decorrente da deficiente resposta aos antígenos T independentes, como polissacarídeos bacterianos, que ocorre devido à provável redução da expressão de TACI nos linfócitos B de neonatos (Kanswal *et al.*, 2008). Outra peculiaridade dos neonatos é a predisposição em desenvolver respostas predominantemente Th2 a imunizações com vírus vivos ou atenuados (Bot *et al.*, 1997), em função da diminuída secreção de citocinas Th1, como o IFN- γ e IL-12 e configurações epigenéticas que favorecem a produção de IL-4 e IL-13 (Rose *et al.*, 2007; Webster *et al.*, 2007).

Fatores solúveis, como as proteínas do sistema complemento, também estão diminuídos em RNs além de mostrarem reduzida capacidade lítica e opsonizante (Mcgreal *et al.*, 2012). No entanto, as concentrações de adenosina estão elevadas no plasma de neonatos, podendo exercer funções supressoras nas células imunes através da indução de cAMP (Levy *et al.*, 2006), que inibe a transcrição de citocinas do perfil Th1 e induz IL-10 e citocinas Th17 (IL-6 e IL-23) (Haskó *et al.*, 2000; Levy *et al.*, 2006; Kollmann *et al.*, 2012).

Apesar da imaturidade imunológica dos neonatos, as respostas nesses indivíduos podem ser capazes de estabelecer níveis similares a de adultos quando estimulados com adjuvantes da resposta imune (Adkins *et al.*, 2004). Nesse contexto, a modulação imunológica tem sido investigada como estratégia para ampliar a proteção contra infecções e doenças nesse período da vida. Receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) são componentes da imunidade inata essenciais para o desenvolvimento de resposta imune contra diversos patógenos e têm sido explorados como alvos imunoterapêuticos no combate a infecções. Dentre as terapias com adjuvantes estudadas, os agonistas de TLRs parecem ser uma abordagem promissora no combate a doenças infecciosas, uma vez que a ativação desses receptores induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, IFN-I, quimiocinas e peptídeos microbianos (Akira *et al.*, 2006; Reppe *et al.*, 2009; Campbell e Spector, 2012). Tais agonistas têm se mostrado eficientes na potencialização da resposta inata, diminuição da bacteremia e aumento da sobrevivência no quadro de sepse neonatal em modelo experimental murino (Wynn *et al.*, 2008). Esses agonistas também contribuem com a ativação de leucócitos de sangue de cordão umbilical humano *in vitro*, promovendo a polarização da resposta para um perfil Th1 que pode fortalecer as defesas neonatais (Krumbiegel *et al.*, 2007).

Trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa mostram o papel adjuvante do agonista de TLR7/TLR8 (CL097) na produção de IFN- α em células mononucleares de mães infectadas pelo HIV-1 e RNs expostos ao vírus (Cardoso *et al.*, 2013). Outros estudos também sugerem que agonistas de TLRs podem estimular citotoxicidade das células NK e a produção de IFN-I (Fujieda *et al.*, 2000). O oligodeoxinucleotídeo sintético contendo CpG (CpG-ODN), agonista de TLR9, mimetiza o DNA bacteriano e é capaz de ativar células apresentadoras de antígeno (APCs), induzindo a produção de IFN- α , a atividade microbicida e a expressão de moléculas co-estimuladoras (Stacey *et al.*, 1996). Estudos em camundongos neonatos infectados com arnavírus mostram ainda que o uso de inibidores de TNF- α em conjunto com os agonistas da imunidade inata, aumenta a sobrevivência dos animais (Pedras-Vasconcelos *et al.*, 2006). Além dos agonistas de TLRs intracelulares, os ativadores de STING, como c-di-AMP, são candidatos para potencializar a resposta IFN-I, como também exercer atividade adjuvante de mucosa e imunoestimuladora em DCs e macrófagos em modelos pré-clínicos (Libanova *et al.*, 2010; Škrnjug *et al.*, 2014).

Para que o desenvolvimento e implementação de intervenções imunomoduladoras seja possível, o sistema imune neonatal precisa ser melhor compreendido no contexto celular e molecular. Os macrófagos, APCs profissionais que desempenham um importante papel na resposta imune inata e contribuem com o desenvolvimento da resposta imune adaptativa, podem ser alvos estratégicos para potencializar a resposta neonatal via ativação de receptores de imunidade inata.

1.2 Imunopatologia da infecção pelo HIV

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) constitui um grande problema de saúde pública, sendo que em 2016 1 milhão de pessoas morreram de doenças relacionadas à síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) causada pelo vírus (Unaid, 2018). Atualmente, cerca de 36,7 milhões de pessoas no mundo vivem com o HIV, sendo que desse total, 2,1 milhões são crianças. No Brasil, cerca de 830.000 pessoas viviam com o HIV em 2016 e foram registradas 48.000 novas infecções no mesmo ano (Unaid, 2017).

O HIV é um retrovírus cujo genoma é formado por duas cópias de RNA simples fita (ssRNA) com 9,8 Kb, composto de nove genes: três estruturais (env, pol e gag), dois regulatórios (tat e rev) e quatro genes acessórios (nef, vif, vpr e vpu/vpx). O material genético viral é revestido por um nucleocapsídeo formado pela proteína p24 que, por sua vez, é envolto por um envelope proveniente da célula hospedeira e apresenta em sua superfície as glicoproteínas virais gp41 (transmembrana) e gp120 (glicoproteína de superfície). A entrada do vírus na célula hospedeira ocorre pela ligação das proteínas gp41 e gp120 ao receptor CD4 e receptores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 (Figura 1), sendo os linfócitos T CD4+ o principal alvo na infecção. Após a entrada do vírus na célula hospedeira, o genoma é liberado no citoplasma, convertido em DNA dupla fita (dsDNA) pela ação da transcriptase reversa viral e se integra no genoma do hospedeiro pela integrase viral. O genoma viral pode então ser transcrito em células ativadas, dando origem às proteínas virais que se associam formando novas partículas do vírus.

Figura 1. Ciclo replicativo do HIV-1. O primeiro passo no ciclo de replicação do HIV-1 é a ligação da glicoproteína viral Env com os receptores de superfície celular CD4 e co-receptores (CCR5 ou CXCR4). A fusão da membrana do envelope viral com a membrana celular permite a entrada do capsídeo na célula. O genoma viral de RNA é retrotranscrito em DNA de fita dupla, que é integrado no genoma do hospedeiro. Após a integração ocorre a transcrição dos genes virais que são traduzidos em proteínas, as quais formam a partícula viral juntamente com o genoma de RNA. Partículas virais imaturas brotam da célula e amadurecem posteriormente através do processamento proteolítico de proteínas que resulta em partículas virais maduras. Modificado de: Rambaut *et al.*, 2004.

Os mecanismos de entrada do HIV são diversos. Cerca de 80% dos adultos são infectados pelo vírus por meio de exposições da mucosa, sendo que os demais casos estão relacionados a inoculações percutâneas e intravenosas (Cohen *et al.*, 2011). Em crianças, a forma mais comum de transmissão do HIV é a transmissão vertical, na qual mães portadoras transferem o vírus para o feto, sendo responsável por 9% das novas infecções em todo o mundo (Who, 2017). A transmissão vertical ocorre durante a gravidez, trabalho de parto ou parto, ou pela amamentação (Schwartz *et al.*, 1995; Zijenah *et al.*, 2004; Lehman *et al.*, 2008). Sem tratamento, aproximadamente 15% a 30% dos bebês nascidos de mulheres HIV positivas são infectados durante a gestação e o parto, com mais 5-15% sendo infectados pela amamentação (Who, 2017). A administração da zidovudina (AZT) durante a gestação, no momento do parto e no RN, reduz a taxa de transmissão vertical para 8,3% (Saúde,

2007), enquanto a terapia antirretroviral combinada (TARV) pode reduzir o risco de transmissão para aproximadamente 1-2% (Siegfried *et al.*, 2011). Apesar da distribuição da TARV, em 2016 ainda foram registradas mundialmente 160.000 novas infecções pelo HIV decorrentes da transmissão vertical (Unaid, 2018).

Embora os linfócitos T CD4+ sejam o principal alvo da infecção, macrófagos e DCs também expressam os receptores CD4 e CCR5 e podem ser infectados pelo HIV (Lee *et al.*, 1999; Bergamini *et al.*, 2002). Os macrófagos são mais resistentes ao efeito citopático do vírus (Gendelman *et al.*, 1988; Raposo *et al.*, 2002) e são menos susceptíveis à ação de células T CD8+ antígeno específicos (Vojnov *et al.*, 2012; Clayton *et al.*, 2018), permitindo a replicação por longos períodos de tempo (Bergamaschi e Pancino, 2010). Os macrófagos infectados presentes nos tecidos podem disseminar o vírus para diferentes locais anatômicos, estabelecendo a formação de santuários virais, em especial nas mucosas e no sistema nervoso. Macacos tratados com TARV mostram que os macrófagos cerebrais são capazes de replicar vírus mesmo após 2 anos de tratamento, evidenciando seu potencial como reservatórios (Avalos *et al.*, 2017). Além disso, os macrófagos podem liberar o vírus em exossomos e microvesículas, facilitando ainda mais a disseminação do HIV (Kadiu *et al.*, 2012).

Durante os estágios iniciais da infecção, as células T CD4+ efectoras, que possuem alta expressão de CCR5, são drasticamente depletadas, a carga viral plasmática é alta e há o aumento de linfócitos T CD8+ e anticorpos específicos contra o vírus, caracterizando a fase aguda da infecção (Okoye e Picker, 2013). Esse estágio é seguido da fase crônica da infecção, definida pela estabilização da viremia, persistente ativação imunológica e pelo escape viral. Com a progressão da doença, os níveis de T CD4+ caem para valores inferiores a 200 células/ μ L e os portadores do vírus atingem o estágio de aids onde se tornam mais susceptíveis a infecções oportunistas e desenvolvimento de câncer (Lloyd, 1996; Carmichael, 1997). Os infectados crônicos pelo HIV-1, que possuem a habilidade de manter a contagem de T CD4+ normal por um período maior que 10 anos, são denominados de não-progressores de longo prazo. Uma pequena parcela dos não-progressores, denominados controladores de elite, permanecem com viremia indetectável (<50 cópias RNA/ml) por longos períodos de tempo, mesmo na ausência de TARV (Deeks e Walker, 2007).

Com os avanços no desenvolvimento de TARVs a sobrevivência dos indivíduos infectados se elevou em função da supressão viral e restauração dos níveis das células T CD4+ (Cihlar e Fordyce, 2016). No entanto, o tratamento não elimina completamente o vírus e os pacientes tratados acabam sofrendo de outras morbidades como a imunossupressão crônica (Deeks *et al.*, 2013). Nesse contexto, os macrófagos exercem um papel importante na manutenção da cronicidade da infecção, considerando que alguns inibidores virais são menos eficientes em macrófagos infectados do que em linfócitos T (Perno *et al.*, 1998). Essas células podem ainda adquirir o vírus pela fagocitose de células infectadas (Baxter *et al.*, 2014) e favorecer a infecção de linfócitos T CD4+ via transinfecção mediada por receptores de lectina (CD169) (Sewald *et al.*, 2015), evidenciando o papel dos macrófagos na patogênese da doença.

Apesar da grande maioria das crianças de mães infectadas por HIV-1 não se infectarem mesmo na ausência de TARV (Who, 2017), as que se infectam desenvolvem uma maior viremia quando comparadas a adultos e uma rápida progressão para aids nos primeiros meses de vida, sendo que aproximadamente 10-15% morrem antes de completar um ano (Tovo *et al.*, 1992; Mawhinney *et al.*, 1993; Newell *et al.*, 2004). Uma característica dos RNs é que o número de linfócitos T CD4+ sistêmicos é maior do que em adultos, mas a maior parte apresenta um fenótipo *naïve* e poucos expressam CCR5 (D'arena *et al.*, 1998; Bunders *et al.*, 2012), sugerindo que os macrófagos podem ter um papel importante durante a infecção pelo HIV nesse estágio da vida. Embora a patologia da aids pediátrica ainda não seja completamente esclarecida, acredita-se que a imaturidade imunológica possa contribuir com a rápida progressão da doença.

1.3 Reconhecimento viral

Os vírus, assim como outros microrganismos invasores, são inicialmente reconhecidos por componentes da imunidade inata, considerada a primeira linha de defesa contra infecções. Esse reconhecimento inicial é feito por PRRs do hospedeiro localizados tanto na superfície celular quanto no interior das células. Os PRRs reconhecem domínios conservados denominados padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs), que podem ser estruturas de superfície, material genético viral, produtos de replicação, capsídeo, entre outros. Cada PRR ativa uma via específica

de sinalização para induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e IFN-I, o qual tem um importante papel na imunidade inata antiviral (Samuel, 2001; Theofilopoulos *et al.*, 2005).

Partículas virais localizadas no meio extracelular podem ser reconhecidas por receptores presentes na membrana celular, como os TLRs, que se ligam a estruturas presentes na superfície viral, em especial, glicoproteínas (Kurt-Jones *et al.*, 2000; Boehme *et al.*, 2006; Leoni *et al.*, 2012). Intracelularmente, os receptores TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9, encontrados nos endossomas, promovem o reconhecimento de material genético viral endocitado ou presente em autofagossomos. O TLR3 reconhece RNA dupla fita (dsRNA) e sua deficiência está associada à maior permissividade do HSV-2 ao sistema nervoso central em camundongos (Reinert *et al.*, 2012). Em humanos, deleções no TLR3 estão relacionadas a menor produção de IFN- β , IFN- γ e IL-6 durante a infecção pelo HSV e ao maior risco de encefalite em crianças (Zhang *et al.*, 2007). Já os TLR7 e TLR8 reconhecem ssRNA, incluindo HIV-1, influenza A e o vírus da dengue 2 (Wang *et al.*, 2006; Meier *et al.*, 2007), e são altamente expressos em pDCs. Por fim, TLR9 reconhece porções ricas em CpG não metilado no genoma de vírus de DNA, como o HSV e outros herpes vírus (Lund *et al.*, 2003; Fiola *et al.*, 2010; Yu *et al.*, 2011). Todos os TLRs podem promover a sinalização via NF- κ B e MAPK, culminando na transcrição de citocinas e quimiocinas inflamatórias, mas os TLRs endossomais ativavam vias adicionais que favorecem a fosforilação dos fatores de transcrição IRF1, 3 e 7, que induzem a expressão de IFN- α e IFN- β (Honda *et al.*, 2005; Onoguchi *et al.*, 2007).

Como a maior parte dos vírus ocupa o citosol durante a replicação viral, esse compartimento celular acomoda uma série de PRRs que respondem à presença de vírus. A família dos receptores tipo RIG (RLR) é composta pelas proteínas citosólicas RIG-I, MDA5 e LGP2, que apresentam um domínio helicase ligante de RNA (Yoneyama *et al.*, 2004). RIG-I reconhece principalmente ssRNA mas também pode reconhecer pequenos fragmentos de dsRNA, enquanto MDA5 reconhece preferencialmente fragmentos longos de dsRNA (Yoneyama *et al.*, 2004; Pichlmair *et al.*, 2006; Kato *et al.*, 2008). Tanto RIG-I quanto MDA5 apresentam domínios de recrutamento de caspase (CARD) que interagem com a proteína adaptadora MAVS (também denominada IPS-1, CARDIF e VISA) presente na membrana mitocondrial, levando à ativação de TBK-1 e posterior fosforilação dos fatores de transcrição IRF7 e IRF3 (Fitzgerald *et al.*, 2003; Kawai *et al.*, 2005; Seth *et al.*, 2005). Na infecção pelo

HIV-1, o material genético do vírus ativa RIG-I e foi verificado que a protease viral promove a degradação desse sensor como mecanismo de evadir a resposta antiviral (Solis *et al.*, 2011).

Figura 2. Receptores de reconhecimento de padrão e suas vias de sinalização. Os TLRs sinalizam via proteína MYD88 ou TRIF, que culminam na produção de citocinas pró-inflamatórias e/ou IFN-I. A família dos RLRs reconhece RNA e sinalizam através da proteína adaptadora MAVS localizada na mitocôndria, desencadeando a produção de IFN-I e citocinas. Os NLRs interagem com a proteína adaptadora ASC e caspase-1, formando o complexo do inflamassoma que resulta na produção de IL-1 β e IL-18. Os sensores citosólicos de DNA podem ativar IRF3/IRF7 e NF- κ B via STING e TBK1 ou promover ativação da via do inflamassoma, dependendo do receptor. Adaptado de: Ma e Damania, 2016.

Além de proteínas reconhecedoras de RNA, o citosol também abriga sensores especializados no reconhecimento de DNA viral. As proteínas IFI16 e cGAS reconhecem moléculas de DNA e sinalizam via a proteína adaptadora STING, localizada na membrana do retículo endoplasmático. Quando DNA se liga à cGAS há a catalisação de GMP-AMP cíclico (cGAMP), que atua como um segundo mensageiro se ligando a STING (Sun *et al.*, 2013). Após ativação de STING, TBK1 é recrutada levando à fosforilação da proteína adaptadora e do fator de transcrição IRF3, e consequente produção de IFN-I (Tanaka e Chen, 2012; Liu *et al.*, 2015). A via cGAS-STING-IFN parece ser importante no reconhecimento de muitos vírus de DNA, como

HSV, CMV e KSHV (Wu *et al.*, 2015; Paijo *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2016). Em camundongos geneticamente deficientes de cGAS e STING é observada alta carga viral e reduzida produção de IFN-I na infecção por HSV-1 (Li *et al.*, 2013). Além disso, cGAS também está envolvido no reconhecimento de material genético de HIV-1 e HIV-2 produzido após a transcrição reversa (Gao *et al.*, 2013; Lahaye *et al.*, 2013).

Na infecção pelo HIV, a indução de IFN-I via a cascata STING-TBK1-IRF3 pode ser potencializada através do bloqueio da expressão da proteína TREX-1. A TREX-1 é uma exonuclease que possui alta afinidade por DNA, principalmente ssDNA, que reconhece e degrada material genético de retrovírus endógenos, prevenindo seu acúmulo no citoplasma (Stetson *et al.*, 2008). Mutações nessa exonuclease estão associadas com o desenvolvimento de doenças autoimunes, dentre elas a síndrome de Aicardi-Goutières, uma encefalopatia subaguda hereditária, e lupus eritematoso sistêmico (Crow *et al.*, 2006). Devido à similaridade estrutural com os retrovírus endógenos, TREX-1 também reconhece ácidos nucleicos provenientes da replicação do HIV, impedindo seu acúmulo no citoplasma e desfavorecendo o reconhecimento e resposta mediada por sensores citosólicos (Figura 3) (Yan *et al.*, 2010).

Figura 3. Efeito de TREX-1 no reconhecimento e resposta imune ao HIV-1. Esquerda: Células que expressam TREX-1 degradam parte do DNA retrotranscrito enquanto a fração de DNA que escapa desse processo se integra no genoma do hospedeiro sem ativar sensores inatos. Direita: Em células deficientes de TREX-1 o DNA viral se acumula no citoplasma levando à ativação da via de STING e produção de IFN-I. Modificado de: Manel e Littman, 2011.

O sensor IFI16 está localizado tanto no citosol quanto no núcleo e pode reconhecer ssDNA e dsDNA, induzindo a produção de IFN-I via STING (Unterholzner *et al.*, 2010). Em macrófagos infectados com HSV-1 e CMV, IFI16 co-localiza com DNA viral no citoplasma e sua ausência está associada ao aumento da replicação desses vírus (Conrady *et al.*, 2012; Gariano *et al.*, 2012; Horan *et al.*, 2013). IFI16 também participa do reconhecimento de resíduos de DNA provenientes da infecção pelo HIV-1 uma vez que seu silenciamento aumenta a produção de partículas virais em macrófagos (Jakobsen *et al.*, 2013). O mecanismo pelo qual esse sensor promove a ativação de STING e induz a resposta de IFN-I não está completamente esclarecido, mas foi verificado que IFI16 pode potencializar a síntese de cGAMP dependente de cGAS, além de contribuir com o recrutamento de TBK-1 para o complexo de STING em macrófagos humanos, levando a produção de IFN-I (Jønsson *et al.*, 2017).

Além de induzir a resposta de IFN-I, também tem sido demonstrado que IFI16 pode interagir com a proteína adaptadora ASC durante a infecção pelo herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), levando à ativação de caspase-1 pela via do inflamassoma e secreção de IL-1 β e IL-18 (Kerur *et al.*, 2011). Na infecção pelo HIV, a ativação dessa via de sinalização por IFI16 parece ter um papel importante na progressão para aids, uma vez que esse sensor está envolvido no reconhecimento de transcritos de DNA incompletos provenientes de infecções abortivas em células T CD4+ quiescentes, resultando em piroptose, um tipo de morte celular programada dependente de caspase-1 (Monroe *et al.*, 2014). Contraditoriamente foi demonstrado que IFI16 pode desempenhar um papel anti-inflamatório por inibir a ativação da cascata do inflamassoma por outros receptores citoplasmáticos (Veeranki *et al.*, 2011), sugerindo que alguns aspectos funcionais do IFI16 ainda precisam ser melhor compreendidos.

Um receptor citosólico estruturalmente semelhante à IFI16 é AIM2. AIM2 também está envolvido no reconhecimento de DNA em infecções bacterianas e virais, levando à ativação do inflamassoma (Hornung *et al.*, 2009; Unterholzner *et al.*, 2010). Em contraste com IFI16, AIM2 parece ser dispensável para a produção de IFN-I (Gray *et al.*, 2016), embora alguns trabalhos sugiram que sua estimulação promova a ativação de IRF3 (Stein e Falck-Pedersen, 2012). Em modelo experimental de infecção por citomegalovírus foi demonstrado que AIM2 desempenha um importante

papel na produção de IFN- γ por células NK através do estímulo com IL-18, além de induzir piroptose de células infectadas (Rathinam *et al.*, 2010).

A cascata do inflamassoma também pode ser ativada por receptores do tipo NOD (NLRs) presentes no citoplasma, sendo NLRP3 o mais estudado. NLRP3 pode ser ativado em diversas infecções virais, como influenza e vírus Sendai, levando à produção de IL-1 β e IL-18 que contribuem com o recrutamento de células efetoras que auxiliam no combate à infecção e reparo tecidual (Ichinohe *et al.*, 2009; Rider *et al.*, 2011; Chen e Ichinohe, 2015). NLRP3 também parece ser importante no reconhecimento e resposta ao HIV-1, visto que polimorfismos no gene desse receptor estão associados a maior susceptibilidade a infecção (Pontillo *et al.*, 2012). O receptor NLRP1 também ativa a via da inflamassoma e foi observado que a ativação de NLRP1a pelo vírus da coriomeningite linfocitária (LCMV) induz piroptose (Masters *et al.*, 2012). Além dos sensores de DNA e NLRs, receptores de RNA como RIG-I também promovem a ativação do inflamassoma em resposta a infecções virais (Poeck *et al.*, 2010), sugerindo que essa via pode ter um papel importante para o desenvolvimento da resposta antiviral e resolução da infecção. Entretanto, tem sido mostrado que a ativação de caspase-1 via inflamassoma leva à degradação da proteína adaptadora TRIF e diminuição da fosforilação de IRF3, atenuando a resposta de IFN-I (Jabir *et al.*, 2014; Banerjee *et al.*, 2017). Além disso, a ativação do inflamassoma também está associada à degradação de cGAS, interferindo no reconhecimento e resposta contra vírus de DNA (Wang, Y. *et al.*, 2017). Esses resultados mostram que o papel da via do inflamassoma em infecções virais e sua regulação da resposta IFN-I ainda precisa ser melhor compreendido.

Em RNs, as células mononucleares do cordão umbilical (CBMN), possuem reduzida expressão de TLR3 e dos sensores citosólicos cGAS e STING, o que favorece infecções virais (Slavica *et al.*, 2013; Wang, Z. S. *et al.*, 2017). Assim, a maior susceptibilidade de RNs está relacionada não apenas a relativa imaturidade da resposta imune adaptativa e menor capacidade de produção de citocinas da imunidade inata, mas também à falha no reconhecimento viral.

1.4 Resposta imune inata contra infecções virais

O reconhecimento viral estimula vias de sinalização intracelulares que resultam na ativação de fatores de transcrição, iniciando uma resposta inata antiviral. Várias

citocinas são induzidas durante infecções, incluindo IL-6, IL-12 e TNF- α decorrentes da ativação de diversos fatores de transcrição, em especial NF- κ B. No entanto, as principais citocinas que orquestram a resposta antiviral são os IFN-I, que incluem principalmente 13 subtipos de IFN- α (14 em camundongos) e IFN- β (Pestka *et al.*, 2004). Diferente do IFN tipo II, que é produzido por linfócitos T e células NK, o IFN-I pode ser produzido por todas as células nucleadas em resposta a infecções virais.

Os fatores de transcrição que regulam a produção de IFN-I são principalmente IRF3 e IRF7, que ao serem ativado translocam para o núcleo e se ligam às regiões promotoras dos genes de IFN- α e IFN- β (Taniguchi *et al.*, 2001). Esses fatores de transcrição também regulam a produção de IFN tipo III (IFN- λ) durante infecções por influenza, HSV e sarampo, desempenhando funções biológicas semelhantes ao IFN-I (Coccia *et al.*, 2004; Berghäll *et al.*, 2006; Melchjorsen *et al.*, 2006). Tem sido demonstrado que o IFN- λ inibe a replicação do HIV-1 em macrófagos e dos vírus hepatite B e C em hepatócitos por promover a indução de IRFs e diversos fatores antivirais (Robek *et al.*, 2005; Hou *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2013). No entanto, sua atividade antiviral é mais restrita aos sítios de entrada virais como mucosas e pele, considerando que seu receptor é mais expresso em células epiteliais e queratinócitos (Brand *et al.*, 2005; Lasfar *et al.*, 2006).

Ao serem produzidos, os IFN-I são secretados e se ligam ao seu receptor IFNAR presente na membrana celular de células vizinhas ou mesmo da própria célula que o produziu. A ativação desse receptor promove a oligomerização de STAT1 e STAT2 que se ligam a IRF9 formando o complexo ISGF3, o qual induz a transcrição de genes estimulados por IFN (ISGs) responsáveis pela ativação do estado antiviral da célula (Figura 4). Animais e humanos deficientes de STAT1 mostram reduzida produção de IFN-I e maior susceptibilidade à diversas infecções virais (Durbin *et al.*, 1996; Dupuis *et al.*, 2003). Em pacientes infectados pelo HIV há uma menor expressão de pSTAT1 e análises *in vitro* demonstraram que a proteína viral Vif promove a ubiquitinação e degradação proteossomal desse fator de transcrição, o que ajuda a explicar porque terapias com IFN- α não são eficientes no controle da infecção pelo HIV (Gargan *et al.*, 2018).

Figura 4. Ativação do estado antiviral pela sinalização por IFN-I. O IFN-I produzido após o reconhecimento viral se liga ao seu receptor na membrana plasmática da célula infectada e de células vizinhas, levando à ativação de STAT1 e STAT2 que se associam à IRF9 formando o complexo ISGF3. ISGF3, por sua vez, induz a expressão de diversos ISGs que estão envolvidos na amplificação e regulação da resposta de IFN-I e inibição do ciclo viral. Modificado de: Ortega-Prieto e Dorner, 2017.

Os ISGs abrangem diversas proteínas que de alguma maneira contribuem com a eliminação viral. Muitos sensores citosólicos, como RIG-I, MDA-5 e cGAS, são produzidos após a ativação por IFN-I e atuam potencializando o reconhecimento e a resposta antiviral, favorecendo a eliminação do patógeno (Schneider *et al.*, 2014). Outros ISGs controlam a infecção viral por atuar diretamente em vias e mecanismos necessários durante o ciclo replicativo, impedindo que ele se complete corretamente. Pelo papel que desempenham, tais ISGs são denominados fatores de restrição viral.

As proteínas da família Mx, MxA e MxB, atuam logo após a entrada viral, promovendo a degradação de estruturas do nucleocapsídeo de vários vírus de RNA, além de bloquear o transporte do nucleocapsídeo para o núcleo, a transcrição de genes e a montagem da partícula viral (Gordien *et al.*, 2001; Turan *et al.*, 2004; Haller e Kochs, 2011). Na infecção pelo HIV MxB impede o transporte do genoma viral para

o núcleo, evitando a integração no DNA da célula hospedeira, além de ser necessário para potencializar a resposta de IFN- α (Goujon *et al.*, 2013; Kane *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2013). Além disso, em PBMCs e pDCs de pacientes infectados com HIV-1 há uma maior expressão de MxA, sugerindo a participação desse fator na resposta antiviral (Badolato *et al.*, 2008; Lehman *et al.*, 2008).

Outros fatores antivirais são as proteínas da família APOBEC, comumente presentes no citoplasma. As proteínas APOBEC estão envolvidas na resposta a diversos vírus de DNA, como HSV-1, EBV, HPV e HBV, e vírus de RNA, promovendo hipermutações de sequências de ácidos nucleicos virais (Turelli *et al.*, 2004; Vartanian *et al.*, 2008; Suspène *et al.*, 2011; Fehrholz *et al.*, 2012). Na infecção pelo HIV-1, APOBEC3G induz a troca de G por A no cDNA viral sintetizado durante a transcrição reversa, impossibilitando a integração do pró-vírus com o genoma do hospedeiro (Mangeat *et al.*, 2003). Em trabalhos anteriores do nosso grupo foi evidenciado o aumento da expressão de APOBEC3G, assim como MxA e outros fatores antivirais, em células mononucleares de RNs expostos ao HIV, que pode estar associado a proteção contra o vírus e a baixa taxa de infecção vertical (Pereira *et al.*, 2013).

Ainda no contexto da infecção pelo HIV um fator de restrição viral bastante relevante é SAMHD-1, expresso principalmente em células mielóides como macrófagos e DCs, e linfócitos TCD4⁺ em repouso. Este fator impede a retrotranscrição do HIV-1 por sequestrar e promover a degradação de nucleotídeos trifosfatos (dNTPs) necessários para a síntese de DNA viral (Hrecka *et al.*, 2011; Laguette *et al.*, 2011; Lahouassa *et al.*, 2012). Embora o papel de SAMHD-1 seja bastante explorado na infecção pelo HIV, esse fator de restrição também pode atuar no controle da replicação de vírus de DNA como o HSV-1 (Kim *et al.*, 2013).

6 CONCLUSÕES

- ❖ Macrófagos de RNs mostram um perfil fenotípico anti-inflamatório e de secreção de IL-10, e são semelhantes aos macrófagos de adultos quanto à expressão de componentes da imunidade inata. No entanto, os macrófagos neonatais mostram maior capacidade replicativa do HIV-1 quando infectados *in vitro*;
- ❖ O tratamento com o agonista de TLR7/TLR8, CL097, induz a resposta de IFN-I, além de promover a produção de β -quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias, bem como, da citocina anti-inflamatória IL-10 em macrófagos de adultos e RNs;
- ❖ CL097 inibe a replicação do HIV-1 em macrófagos e seu efeito antiviral parece não depender da ativação de NF- κ B, mas sim da modulação da expressão de fatores inatos;
- ❖ CL097 mostra um potencial terapêutico relevante como adjuvante da resposta neonatal.

REFERÊNCIAS*

ADKINS, B.; LECLERC, C.; MARSHALL-CLARKE, S. Neonatal adaptive immunity comes of age. **Nat Rev Immunol**, v. 4, n. 7, p. 553-64, 07 2004. ISSN 1474-1733. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229474> >.

AKIRA, S.; UEMATSU, S.; TAKEUCHI, O. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 783-801, Feb 2006. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497588> >.

AKSOY, E. et al. Interferon regulatory factor 3-dependent responses to lipopolysaccharide are selectively blunted in cord blood cells. **Blood**, v. 109, n. 7, p. 2887-93, Apr 2007. ISSN 0006-4971. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138826> >.

AVALOS, C. R. et al. Brain Macrophages in Simian Immunodeficiency Virus-Infected, Antiretroviral-Suppressed Macaques: a Functional Latent Reservoir. **MBio**, v. 8, n. 4, 08 2017. ISSN 2150-7511. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28811349> >.

BADOLATO, R. et al. Type I interferon-dependent gene MxA in perinatal HIV-infected patients under antiretroviral therapy as marker for therapy failure and blood plasmacytoid dendritic cells depletion. **J Transl Med**, v. 6, p. 49, Sep 2008. ISSN 1479-5876. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18782441> >.

BANERJEE, I. et al. Control of type I interferon responses by the AIM2 inflammasome. **The Journal of Immunology**, v. 198, n. 1 Supplement, 2017.

BAUERNFEIND, F. G. et al. Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. **J Immunol**, v. 183, n. 2, p. 787-91, Jul 2009. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19570822> >.

BAXTER, A. E. et al. Macrophage infection via selective capture of HIV-1-infected CD4+ T cells. **Cell Host Microbe**, v. 16, n. 6, p. 711-21, Dec 2014. ISSN 1934-6069. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25467409> >.

BERGAMASCHI, A.; PANCINO, G. Host hindrance to HIV-1 replication in monocytes and macrophages. **Retrovirology**, v. 7, p. 31, Apr 2010. ISSN 1742-4690. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20374633> >.

BERGAMINI, A. et al. Increased CD4 and CCR5 expression and human immunodeficiency virus type 1 entry in CD40 ligand-stimulated macrophages. **J Infect Dis**, v. 185, n. 11, p. 1567-77, Jun 2002. ISSN 0022-1899. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023762> >.

BERGER, E. A.; MURPHY, P. M.; FARBER, J. M. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease. **Annu Rev Immunol**, v. 17, p. 657-700, 1999. ISSN 0732-0582. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10358771> >.

*De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24 p.

BERGHÄLL, H. et al. The interferon-inducible RNA helicase, mda-5, is involved in measles virus-induced expression of antiviral cytokines. **Microbes Infect**, v. 8, n. 8, p. 2138-44, Jul 2006. ISSN 1286-4579. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782388> >.

BOEHME, K. W.; GUERRERO, M.; COMPTON, T. Human cytomegalovirus envelope glycoproteins B and H are necessary for TLR2 activation in permissive cells. **J Immunol**, v. 177, n. 10, p. 7094-102, Nov 2006. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082626> >.

BOT, A. et al. Induction of humoral and cellular immunity against influenza virus by immunization of newborn mice with a plasmid bearing a hemagglutinin gene. **Int Immunol**, v. 9, n. 11, p. 1641-50, Nov 1997. ISSN 0953-8178. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9418125> >.

BRAND, S. et al. IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v. 289, n. 5, p. G960-8, Nov 2005. ISSN 0193-1857. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16051921> >.

BUNDERS, M. J. et al. Memory CD4(+)CCR5(+) T cells are abundantly present in the gut of newborn infants to facilitate mother-to-child transmission of HIV-1. **Blood**, v. 120, n. 22, p. 4383-90, Nov 2012. ISSN 1528-0020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033270> >.

CAMPBELL, G. R. et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Nef Inhibits Autophagy through Transcription Factor EB Sequestration. **PLoS Pathog**, v. 11, n. 6, p. e1005018, Jun 2015. ISSN 1553-7374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26115100> >.

CAMPBELL, G. R.; SPECTOR, S. A. Hormonally active vitamin D3 (1alpha,25-dihydroxycholecalciferol) triggers autophagy in human macrophages that inhibits HIV-1 infection. **J Biol Chem**, v. 286, n. 21, p. 18890-902, May 2011. ISSN 1083-351X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21454634> >.

_____. Toll-like receptor 8 ligands activate a vitamin D mediated autophagic response that inhibits human immunodeficiency virus type 1. **PLoS Pathog**, v. 8, n. 11, p. e1003017, 2012. ISSN 1553-7374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23166493> >.

CARDOSO, E. C. et al. TLR7/TLR8 Activation Restores Defective Cytokine Secretion by Myeloid Dendritic Cells but Not by Plasmacytoid Dendritic Cells in HIV-Infected Pregnant Women and Newborns. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. e67036, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23826189> >.

CARMICHAEL, C. Prevention and treatment of common HIV-associated opportunistic complications. **Prim Care**, v. 24, n. 3, p. 561-74, Sep 1997. ISSN 0095-4543. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9271692> >.

CASSOL, E. et al. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms. **J Immunol**, v. 182, n. 10, p. 6237-46, May 2009. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19414777> >.

_____. Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin mediates HIV-1 infection of and transmission by M2a-polarized macrophages in vitro. **AIDS**, v. 27, n. 5, p. 707-16, Mar 2013. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23211775> >.

CHEN, I. Y.; ICHINOHE, T. Response of host inflammasomes to viral infection. **Trends Microbiol**, v. 23, n. 1, p. 55-63, Jan 2015. ISSN 1878-4380. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456015> >.

CIHLAR, T.; FORDYCE, M. Current status and prospects of HIV treatment. **Curr Opin Virol**, v. 18, p. 50-6, 06 2016. ISSN 1879-6265. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27023283> >.

CLAYTON, K. L. et al. Resistance of HIV-infected macrophages to CD8. **Nat Immunol**, v. 19, n. 5, p. 475-486, May 2018. ISSN 1529-2916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29670239> >.

COCCIA, E. M. et al. Viral infection and Toll-like receptor agonists induce a differential expression of type I and lambda interferons in human plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells. **Eur J Immunol**, v. 34, n. 3, p. 796-805, Mar 2004. ISSN 0014-2980. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14991609> >.

COHEN, M. S. et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. **N Engl J Med**, v. 365, n. 6, p. 493-505, Aug 2011. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767103> >.

CONRADY, C. D. et al. Resistance to HSV-1 infection in the epithelium resides with the novel innate sensor, IFI-16. **Mucosal Immunol**, v. 5, n. 2, p. 173-83, Mar 2012. ISSN 1935-3456. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236996> >.

CROW, Y. J. et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. **Nat Genet**, v. 38, n. 8, p. 917-20, Aug 2006. ISSN 1061-4036. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16845398> >.

D'ARENA, G. et al. Flow cytometric characterization of human umbilical cord blood lymphocytes: immunophenotypic features. **Haematologica**, v. 83, n. 3, p. 197-203, Mar 1998. ISSN 0390-6078. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9573672> >.

DANIS, B. et al. Interferon regulatory factor 7-mediated responses are defective in cord blood plasmacytoid dendritic cells. **Eur J Immunol**, v. 38, n. 2, p. 507-17, Feb 2008. ISSN 0014-2980. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18200500> >.

DE WIT, D. et al. Blood plasmacytoid dendritic cell responses to CpG oligodeoxynucleotides are impaired in human newborns. **Blood**, v. 103, n. 3, p. 1030-2, Feb 2004. ISSN 0006-4971. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504106> >.

DEEKS, S. G.; LEWIN, S. R.; HAVLIR, D. V. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. **Lancet**, v. 382, n. 9903, p. 1525-33, Nov 2013. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24152939> >.

DEEKS, S. G.; WALKER, B. D. Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. **Immunity**, v. 27, n. 3, p. 406-16, Sep 2007. ISSN 1074-7613. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17892849> >.

DEGUINE, J.; BARTON, G. M. MyD88: a central player in innate immune signaling. **F1000Prime Rep**, v. 6, p. 97, 2014. ISSN 2051-7599. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25580251> >.

DI MARZIO, P.; TSE, J.; LANDAU, N. R. Chemokine receptor regulation and HIV type 1 tropism in monocyte-macrophages. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 14, n. 2, p. 129-38, Jan 1998. ISSN 0889-2229. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9462923> >.

DOITSH, G. et al. Cell death by pyroptosis drives CD4 T-cell depletion in HIV-1 infection. **Nature**, v. 505, n. 7484, p. 509-14, Jan 2014. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356306> >.

DOMINGUES, R. et al. The dysfunctional innate immune response triggered by Toll-like receptor activation is restored by TLR7/TLR8 and TLR9 ligands in cutaneous lichen planus. **Br J Dermatol**, v. 172, n. 1, p. 48-55, Jan 2015. ISSN 1365-2133. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24976336> >.

DOWLING, D. J. et al. Toll-like receptor 8 agonist nanoparticles mimic immunomodulating effects of the live BCG vaccine and enhance neonatal innate and adaptive immune responses. **J Allergy Clin Immunol**, v. 140, n. 5, p. 1339-1350, Nov 2017. ISSN 1097-6825. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343701> >.

DOYLE, S. et al. IRF3 mediates a TLR3/TLR4-specific antiviral gene program. **Immunity**, v. 17, n. 3, p. 251-63, Sep 2002. ISSN 1074-7613. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354379> >.

DUH, E. J. et al. Tumor necrosis factor alpha activates human immunodeficiency virus type 1 through induction of nuclear factor binding to the NF-kappa B sites in the long terminal repeat. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 86, n. 15, p. 5974-8, Aug 1989. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2762307> >.

DUPUIS, S. et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. **Nat Genet**, v. 33, n. 3, p. 388-91, Mar 2003. ISSN 1061-4036. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12590259> >.

DURBIN, J. E. et al. Targeted disruption of the mouse Stat1 gene results in compromised innate immunity to viral disease. **Cell**, v. 84, n. 3, p. 443-50, Feb 1996. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608598> >.

ELDREDGE, L. C. et al. CD11b(+) Mononuclear Cells Mitigate Hyperoxia-Induced Lung Injury in Neonatal Mice. **Am J Respir Cell Mol Biol**, v. 54, n. 2, p. 273-83, Feb 2016. ISSN 1535-4989. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26192732> >.

FEHRHOLZ, M. et al. The innate antiviral factor APOBEC3G targets replication of measles, mumps and respiratory syncytial viruses. **J Gen Virol**, v. 93, n. Pt 3, p. 565-76, Mar 2012. ISSN 1465-2099. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22170635> >.

FIOLA, S. et al. TLR9 contributes to the recognition of EBV by primary monocytes and plasmacytoid dendritic cells. **J Immunol**, v. 185, n. 6, p. 3620-31, Sep 2010. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20713890> >.

FITZGERALD, K. A. et al. LPS-TLR4 signaling to IRF-3/7 and NF-kappaB involves the toll adapters TRAM and TRIF. **J Exp Med**, v. 198, n. 7, p. 1043-55, Oct 2003. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14517278> >.

FUJIEDA, S. et al. Synthetic oligodeoxynucleotides inhibit IgE induction in human lymphocytes. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 162, n. 1, p. 232-9, Jul 2000. ISSN 1073-449X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10903247> >.

GAO, D. et al. Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. **Science**, v. 341, n. 6148, p. 903-6, Aug 2013. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23929945> >.

GARGAN, S. et al. HIV-1 Promotes the Degradation of Components of the Type 1 IFN JAK/STAT Pathway and Blocks Anti-viral ISG Induction. **EBioMedicine**, v. 30, p. 203-216, Apr 2018. ISSN 2352-3964. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29580840> >.

GARIANO, G. R. et al. The intracellular DNA sensor IFI16 gene acts as restriction factor for human cytomegalovirus replication. **PLoS Pathog**, v. 8, n. 1, p. e1002498, Jan 2012. ISSN 1553-7374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291595> >.

GENDELMAN, H. E. et al. Efficient isolation and propagation of human immunodeficiency virus on recombinant colony-stimulating factor 1-treated monocytes. **J Exp Med**, v. 167, n. 4, p. 1428-41, Apr 1988. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3258626> >.

GORDIEN, E. et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by the interferon-inducible MxA protein. **J Virol**, v. 75, n. 6, p. 2684-91, Mar 2001. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11222692> >.

GOUJON, C. et al. Human MX2 is an interferon-induced post-entry inhibitor of HIV-1 infection. **Nature**, v. 502, n. 7472, p. 559-62, Oct 2013. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24048477> >.

GRAY, E. E. et al. The AIM2-like Receptors Are Dispensable for the Interferon Response to Intracellular DNA. **Immunity**, v. 45, n. 2, p. 255-66, 08 2016. ISSN 1097-4180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27496731> >.

GROß, C. J. et al. K(+) Efflux-Independent NLRP3 Inflammasome Activation by Small Molecules Targeting Mitochondria. **Immunity**, v. 45, n. 4, p. 761-773, Oct 2016. ISSN 1097-4180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27692612> >.

HALLER, O.; KOCHS, G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. **J Interferon Cytokine Res**, v. 31, n. 1, p. 79-87, Jan 2011. ISSN 1557-7465. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166595> >.

HASAN, M. et al. Trex1 regulates lysosomal biogenesis and interferon-independent activation of antiviral genes. **Nat Immunol**, v. 14, n. 1, p. 61-71, Jan 2013. ISSN 1529-2916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23160154> >.

HASKÓ, G. et al. Adenosine inhibits IL-12 and TNF-[alpha] production via adenosine A2a receptor-dependent and independent mechanisms. **FASEB J**, v. 14, n. 13, p. 2065-74, Oct 2000. ISSN 0892-6638. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023991> >.

HERBEIN, G.; MONTANER, L. J.; GORDON, S. Tumor necrosis factor alpha inhibits entry of human immunodeficiency virus type 1 into primary human macrophages: a selective role for the 75-kilodalton receptor. **J Virol**, v. 70, n. 11, p. 7388-97, Nov 1996. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8892857> >.

HERZYK, D. J. et al. Macrophage and monocyte IL-1 beta regulation differs at multiple sites. Messenger RNA expression, translation, and post-translational processing. **J Immunol**, v. 149, n. 9, p. 3052-8, Nov 1992. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1401931> >.

HO, W. Z. et al. Infection of cord blood monocyte-derived macrophages with human immunodeficiency virus type 1. **J Virol**, v. 66, n. 1, p. 573-9, Jan 1992. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727500> >.

HOLT, P. G.; JONES, C. A. The development of the immune system during pregnancy and early life. **Allergy**, v. 55, n. 8, p. 688-97, Aug 2000. ISSN 0105-4538. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10955693> >.

HONDA, K. et al. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses. **Nature**, v. 434, n. 7034, p. 772-7, Apr 2005. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15800576> >.

HORAN, K. A. et al. Proteasomal degradation of herpes simplex virus capsids in macrophages releases DNA to the cytosol for recognition by DNA sensors. **J Immunol**, v. 190, n. 5, p. 2311-9, Mar 2013. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23345332> >.

HORNUNG, V. et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. **Nature**, v. 458, n. 7237, p. 514-8, Mar 2009. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19158675> >.

HOU, W. et al. Lambda interferon inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages. **J Virol**, v. 83, n. 8, p. 3834-42, Apr 2009. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19193806> >.

HRECKA, K. et al. Vpx relieves inhibition of HIV-1 infection of macrophages mediated by the SAMHD1 protein. **Nature**, v. 474, n. 7353, p. 658-61, Jun 2011. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21720370> >.

ICHINOHE, T. et al. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses. **J Exp Med**, v. 206, n. 1, p. 79-87, Jan 2009. ISSN 1540-9538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139171> >.

JABIR, M. S. et al. Caspase-1 cleavage of the TLR adaptor TRIF inhibits autophagy and β -interferon production during *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Cell Host Microbe**, v. 15, n. 2, p. 214-27, Feb 2014. ISSN 1934-6069. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24528867> >.

JAKOBSEN, M. R. et al. IFI16 senses DNA forms of the lentiviral replication cycle and controls HIV-1 replication. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 110, n. 48, p. E4571-80, Nov 2013. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24154727> >.

JANAS, A. M.; WU, L. HIV-1 interactions with cells: from viral binding to cell-cell transmission. **Curr Protoc Cell Biol**, v. Chapter 26, p. Unit 26.5, Jun 2009. ISSN 1934-2616. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19499507> >.

JUNG, J. Y. et al. Elevated interleukin-27 levels in human neonatal macrophages regulate indoleamine dioxygenase in a STAT-1 and STAT-3-dependent manner. **Immunology**, v. 149, n. 1, p. 35-47, Sep 2016. ISSN 1365-2567. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27238498> >.

JØNSSON, K. L. et al. IFI16 is required for DNA sensing in human macrophages by promoting production and function of cGAMP. **Nat Commun**, v. 8, p. 14391, Feb 2017. ISSN 2041-1723. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28186168> >.

KADIU, I. et al. Biochemical and biologic characterization of exosomes and microvesicles as facilitators of HIV-1 infection in macrophages. **J Immunol**, v. 189, n.

2, p. 744-54, Jul 2012. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711894> >.

KANE, M. et al. MX2 is an interferon-induced inhibitor of HIV-1 infection. **Nature**, v. 502, n. 7472, p. 563-6, Oct 2013. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24121441> >.

KANSWAL, S. et al. Deficient TACI expression on B lymphocytes of newborn mice leads to defective Ig secretion in response to BAFF or APRIL. **J Immunol**, v. 181, n. 2, p. 976-90, Jul 2008. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18606649> >.

KATO, H. et al. Length-dependent recognition of double-stranded ribonucleic acids by retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5. **J Exp Med**, v. 205, n. 7, p. 1601-10, Jul 2008. ISSN 1540-9538. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591409> >.

KAWAI, T.; AKIRA, S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. **Trends Mol Med**, v. 13, n. 11, p. 460-9, Nov 2007. ISSN 1471-4914. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029230> >.

KAWAI, T. et al. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and Mda5-mediated type I interferon induction. **Nat Immunol**, v. 6, n. 10, p. 981-8, Oct 2005. ISSN 1529-2908. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16127453> >.

KAWASAKI, T.; KAWAI, T. Toll-like receptor signaling pathways. **Front Immunol**, v. 5, p. 461, 2014. ISSN 1664-3224. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25309543> >.

KERUR, N. et al. IFI16 acts as a nuclear pathogen sensor to induce the inflammasome in response to Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus infection. **Cell Host Microbe**, v. 9, n. 5, p. 363-75, May 2011. ISSN 1934-6069. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575908> >.

KIM, E. T. et al. SAMHD1 restricts herpes simplex virus 1 in macrophages by limiting DNA replication. **J Virol**, v. 87, n. 23, p. 12949-56, Dec 2013. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067963> >.

KOHLER, J. J. et al. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) induces activation of multiple STATs in CD4+ cells of lymphocyte or monocyte/macrophage lineages. **J Leukoc Biol**, v. 73, n. 3, p. 407-16, Mar 2003. ISSN 0741-5400. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629155> >.

KOLLMANN, T. R. et al. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults. **J Immunol**, v. 183, n. 11, p. 7150-60, Dec 2009. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917677> >.

_____. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly. **Immunity**, v. 37, n. 5, p. 771-83, Nov 2012. ISSN 1097-4180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23159225> >.

KOSCSÓ, B. et al. Adenosine augments IL-10-induced STAT3 signaling in M2c macrophages. **J Leukoc Biol**, v. 94, n. 6, p. 1309-15, Dec 2013. ISSN 1938-3673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23922379> >.

KRUMBIEGEL, D.; ZEPP, F.; MEYER, C. U. Combined Toll-like receptor agonists synergistically increase production of inflammatory cytokines in human neonatal dendritic cells. **Hum Immunol**, v. 68, n. 10, p. 813-22, Oct 2007. ISSN 0198-8859. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17961769> >.

KURT-JONES, E. A. et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. **Nat Immunol**, v. 1, n. 5, p. 398-401, Nov 2000. ISSN 1529-2908. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11062499> >.

KYEI, G. B. et al. Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis and regulates viral yields in macrophages. **J Cell Biol**, v. 186, n. 2, p. 255-68, Jul 2009. ISSN 1540-8140. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19635843> >.

LA PINE, T. R. et al. Defective production of IL-18 and IL-12 by cord blood mononuclear cells influences the T helper-1 interferon gamma response to group B Streptococci. **Pediatr Res**, v. 54, n. 2, p. 276-81, Aug 2003. ISSN 0031-3998. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736393> >.

LAGUETTE, N. et al. SAMHD1 is the dendritic- and myeloid-cell-specific HIV-1 restriction factor counteracted by Vpx. **Nature**, v. 474, n. 7353, p. 654-7, May 2011. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21613998> >.

LAHAYE, X. et al. The capsids of HIV-1 and HIV-2 determine immune detection of the viral cDNA by the innate sensor cGAS in dendritic cells. **Immunity**, v. 39, n. 6, p. 1132-42, Dec 2013. ISSN 1097-4180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24269171> >.

LAHOUESSA, H. et al. SAMHD1 restricts the replication of human immunodeficiency virus type 1 by depleting the intracellular pool of deoxynucleoside triphosphates. **Nat Immunol**, v. 13, n. 3, p. 223-8, Mar 2012. ISSN 1529-2916. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327569> >.

LAMKANFI, M.; DIXIT, V. M. Mechanisms and functions of inflammasomes. **Cell**, v. 157, n. 5, p. 1013-22, May 2014. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855941> >.

LANE, B. R. et al. TNF-alpha inhibits HIV-1 replication in peripheral blood monocytes and alveolar macrophages by inducing the production of RANTES and decreasing C-C chemokine receptor 5 (CCR5) expression. **J Immunol**, v. 163, n. 7, p. 3653-61, Oct 1999. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10490959> >.

LASFAR, A. et al. Characterization of the mouse IFN-lambda ligand-receptor system: IFN-lambdas exhibit antitumor activity against B16 melanoma. **Cancer Res**, v. 66, n.

8, p. 4468-77, Apr 2006. ISSN 0008-5472. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618774> >.

LEE, B. et al. Quantification of CD4, CCR5, and CXCR4 levels on lymphocyte subsets, dendritic cells, and differentially conditioned monocyte-derived macrophages. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 9, p. 5215-20, Apr 1999. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10220446> >.

LEHMAN, D. A. et al. HIV-1 persists in breast milk cells despite antiretroviral treatment to prevent mother-to-child transmission. **AIDS**, v. 22, n. 12, p. 1475-85, Jul 2008. ISSN 1473-5571. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614871> >.

LEONI, V. et al. Herpes simplex virus glycoproteins gH/gL and gB bind Toll-like receptor 2, and soluble gH/gL is sufficient to activate NF- κ B. **J Virol**, v. 86, n. 12, p. 6555-62, Jun 2012. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496225> >.

LEVY, O. et al. The adenosine system selectively inhibits TLR-mediated TNF- α production in the human newborn. **J Immunol**, v. 177, n. 3, p. 1956-66, Aug 2006. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849509> >.

_____. Selective impairment of TLR-mediated innate immunity in human newborns: neonatal blood plasma reduces monocyte TNF- α induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharide, and imiquimod, but preserves the response to R-848. **J Immunol**, v. 173, n. 7, p. 4627-34, Oct 2004. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383597> >.

LI, X. D. et al. Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. **Science**, v. 341, n. 6152, p. 1390-4, Sep 2013. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23989956> >.

LIBANOVA, R. et al. The member of the cyclic di-nucleotide family bis-(3', 5')-cyclic dimeric inosine monophosphate exerts potent activity as mucosal adjuvant. **Vaccine**, v. 28, n. 10, p. 2249-58, Mar 2010. ISSN 1873-2518. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060510> >.

LIU, S. et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation. **Science**, v. 347, n. 6227, p. aaa2630, Mar 2015. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636800> >.

LIU, Z. et al. The interferon-inducible MxB protein inhibits HIV-1 infection. **Cell Host Microbe**, v. 14, n. 4, p. 398-410, Oct 2013. ISSN 1934-6069. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24055605> >.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402-8, Dec 2001. ISSN 1046-2023. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11846609> >.

LLOYD, A. HIV infection and AIDS. **P N G Med J**, v. 39, n. 3, p. 174-80, Sep 1996. ISSN 0031-1480. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795558> >.

LUND, J. et al. Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. **J Exp Med**, v. 198, n. 3, p. 513-20, Aug 2003. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900525> >.

MA, Z.; DAMANIA, B. The cGAS-STING Defense Pathway and Its Counteraction by Viruses. **Cell Host Microbe**, v. 19, n. 2, p. 150-8, Feb 2016. ISSN 1934-6069. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867174> >.

MANEL, N.; LITTMAN, D. R. Hiding in plain sight: how HIV evades innate immune responses. **Cell**, v. 147, n. 2, p. 271-4, Oct 2011. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000008> >.

MANGEAT, B. et al. Broad antiretroviral defence by human APOBEC3G through lethal editing of nascent reverse transcripts. **Nature**, v. 424, n. 6944, p. 99-103, Jul 2003. ISSN 1476-4687. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12808466> >.

MARÓDI, L. et al. Cytokine receptor signalling in neonatal macrophages: defective STAT-1 phosphorylation in response to stimulation with IFN-gamma. **Clin Exp Immunol**, v. 126, n. 3, p. 456-60, Dec 2001. ISSN 0009-9104. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11737062> >.

MASTERS, S. L. et al. NLRP1 inflammasome activation induces pyroptosis of hematopoietic progenitor cells. **Immunity**, v. 37, n. 6, p. 1009-23, Dec 2012. ISSN 1097-4180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219391> >.

MATSUDA, K. et al. Characteristics of IL-6 and TNF-alpha production by respiratory syncytial virus-infected macrophages in the neonate. **J Med Virol**, v. 48, n. 2, p. 199-203, Feb 1996. ISSN 0146-6615. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8835355> >.

MAWHINNEY, S.; PAGANO, M.; THOMAS, P. Age at AIDS diagnosis for children with perinatally acquired HIV. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 6, n. 10, p. 1139-44, Oct 1993. ISSN 0894-9255. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8410670> >.

MCGREAL, E. P.; HEARNE, K.; SPILLER, O. B. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. **Immunobiology**, v. 217, n. 2, p. 176-86, Feb 2012. ISSN 1878-3279. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21868122> >.

MEIER, A. et al. MyD88-dependent immune activation mediated by human immunodeficiency virus type 1-encoded Toll-like receptor ligands. **J Virol**, v. 81, n. 15, p. 8180-91, Aug 2007. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507480> >.

MELCHJORSEN, J. et al. Induction of cytokine expression by herpes simplex virus in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells is dependent on virus

replication and is counteracted by ICP27 targeting NF-kappaB and IRF-3. **J Gen Virol**, v. 87, n. Pt 5, p. 1099-108, May 2006. ISSN 0022-1317. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16603509> >.

MITCHELL, D.; OLIVE, C. Regulation of Toll-like receptor-induced chemokine production in murine dendritic cells by mitogen-activated protein kinases. **Mol Immunol**, v. 47, n. 11-12, p. 2065-73, Jul 2010. ISSN 1872-9142. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451253> >.

MONROE, K. M. et al. IFI16 DNA sensor is required for death of lymphoid CD4 T cells abortively infected with HIV. **Science**, v. 343, n. 6169, p. 428-32, Jan 2014. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24356113> >.

MOSSER, D. M.; EDWARDS, J. P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. **Nat Rev Immunol**, v. 8, n. 12, p. 958-69, Dec 2008. ISSN 1474-1741. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19029990> >.

NETEA, M. G. et al. Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1beta in monocytes and macrophages. **Blood**, v. 113, n. 10, p. 2324-35, Mar 2009. ISSN 1528-0020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104081> >.

NEWELL, M. L. et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. **Lancet**, v. 364, n. 9441, p. 1236-43, 2004 Oct 2-8 2004. ISSN 1474-547X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464184> >.

NING, S.; PAGANO, J. S.; BARBER, G. N. IRF7: activation, regulation, modification and function. **Genes Immun**, v. 12, n. 6, p. 399-414, Sep 2011. ISSN 1476-5470. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21490621> >.

OKOYE, A. A.; PICKER, L. J. CD4(+) T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. **Immunol Rev**, v. 254, n. 1, p. 54-64, Jul 2013. ISSN 1600-065X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23772614> >.

ONOGUCHI, K. et al. Viral infections activate types I and III interferon genes through a common mechanism. **J Biol Chem**, v. 282, n. 10, p. 7576-81, Mar 2007. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17204473> >.

ORTEGA-PRIETO, A. M.; DORNER, M. Immune Evasion Strategies during Chronic Hepatitis B and C Virus Infection. **Vaccines (Basel)**, v. 5, n. 3, Sep 2017. ISSN 2076-393X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28862649> >.

OSBORN, L.; KUNKEL, S.; NABEL, G. J. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 86, n. 7, p. 2336-40, Apr 1989. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2494664> >.

PAIJO, J. et al. cGAS Senses Human Cytomegalovirus and Induces Type I Interferon Responses in Human Monocyte-Derived Cells. **PLoS Pathog**, v. 12, n. 4, p. e1005546,

Apr 2016. ISSN 1553-7374. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27058035> >.

PEDRAS-VASCONCELOS, J. A. et al. CpG oligodeoxynucleotides protect newborn mice from a lethal challenge with the neurotropic Tacaribe arenavirus. **J Immunol**, v. 176, n. 8, p. 4940-9, Apr 2006. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16585590> >.

PEREIRA, N. Z. et al. Upregulation of innate antiviral restricting factor expression in the cord blood and decidual tissue of HIV-infected mothers. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e84917, 2013. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367701> >.

PERNO, C. F. et al. Relative potency of protease inhibitors in monocytes/macrophages acutely and chronically infected with human immunodeficiency virus. **J Infect Dis**, v. 178, n. 2, p. 413-22, Aug 1998. ISSN 0022-1899. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9697721> >.

PESTKA, S.; KRAUSE, C. D.; WALTER, M. R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. **Immunol Rev**, v. 202, p. 8-32, Dec 2004. ISSN 0105-2896. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546383> >.

PHILBIN, V. J. et al. Imidazoquinoline Toll-like receptor 8 agonists activate human newborn monocytes and dendritic cells through adenosine-refractory and caspase-1-dependent pathways. **J Allergy Clin Immunol**, v. 130, n. 1, p. 195-204.e9, Jul 2012. ISSN 1097-6825. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22521247> >.

PICHLMAIR, A. et al. RIG-I-mediated antiviral responses to single-stranded RNA bearing 5'-phosphates. **Science**, v. 314, n. 5801, p. 997-1001, Nov 2006. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17038589> >.

PIHLGREN, M. et al. CpG-motifs enhance initial and sustained primary tetanus-specific antibody secreting cell responses in spleen and bone marrow, but are more effective in adult than in neonatal mice. **Vaccine**, v. 21, n. 19-20, p. 2492-9, Jun 2003. ISSN 0264-410X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12744883> >.

POECK, H. et al. Recognition of RNA virus by RIG-I results in activation of CARD9 and inflammasome signaling for interleukin 1 beta production. **Nat Immunol**, v. 11, n. 1, p. 63-9, Jan 2010. ISSN 1529-2916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19915568> >.

POLI, G. et al. Interleukin 6 induces human immunodeficiency virus expression in infected monocytic cells alone and in synergy with tumor necrosis factor alpha by transcriptional and post-transcriptional mechanisms. **J Exp Med**, v. 172, n. 1, p. 151-8, Jul 1990. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2193094> >.

PONTILLO, A. et al. A 3'UTR SNP in NLRP3 gene is associated with susceptibility to HIV-1 infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 54, n. 3, p. 236-40, Jul 2010. ISSN 1944-7884. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20502346> >.

_____. Polymorphisms in inflammasome' genes and susceptibility to HIV-1 infection. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 59, n. 2, p. 121-5, Feb 2012. ISSN 1944-7884. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22227487> >.

PORCHERAY, F. et al. Macrophage activation and human immunodeficiency virus infection: HIV replication directs macrophages towards a pro-inflammatory phenotype while previous activation modulates macrophage susceptibility to infection and viral production. **Virology**, v. 349, n. 1, p. 112-20, May 2006. ISSN 0042-6822. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16564558> >.

RAMBAUT, A. et al. The causes and consequences of HIV evolution. **Nat Rev Genet**, v. 5, n. 1, p. 52-61, Jan 2004. ISSN 1471-0056. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14708016> >.

RAPOSO, G. et al. Human macrophages accumulate HIV-1 particles in MHC II compartments. **Traffic**, v. 3, n. 10, p. 718-29, Oct 2002. ISSN 1398-9219. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12230470> >.

RATHINAM, V. A. et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. **Nat Immunol**, v. 11, n. 5, p. 395-402, May 2010. ISSN 1529-2916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351692> >.

REINERT, L. S. et al. TLR3 deficiency renders astrocytes permissive to herpes simplex virus infection and facilitates establishment of CNS infection in mice. **J Clin Invest**, v. 122, n. 4, p. 1368-76, Apr 2012. ISSN 1558-8238. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426207> >.

RENNESON, J. et al. IL-12 and type I IFN response of neonatal myeloid DC to human CMV infection. **Eur J Immunol**, v. 39, n. 10, p. 2789-99, Oct 2009. ISSN 1521-4141. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637227> >.

REPPE, K. et al. Immunostimulation with macrophage-activating lipopeptide-2 increased survival in murine pneumonia. **Am J Respir Cell Mol Biol**, v. 40, n. 4, p. 474-81, Apr 2009. ISSN 1535-4989. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931326> >.

RIDER, P. et al. IL-1 α and IL-1 β recruit different myeloid cells and promote different stages of sterile inflammation. **J Immunol**, v. 187, n. 9, p. 4835-43, Nov 2011. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930960> >.

ROBEK, M. D.; BOYD, B. S.; CHISARI, F. V. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. **J Virol**, v. 79, n. 6, p. 3851-4, Mar 2005. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731279> >.

ROBINSON, T. O. et al. CD4 regulatory T cells augment HIV-1 expression of polarized M1 and M2 monocyte derived macrophages. **Virology**, v. 504, p. 79-87, 04 2017. ISSN 1096-0341. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28157548> >.

ROSE, S. et al. Murine neonatal CD4+ cells are poised for rapid Th2 effector-like function. **J Immunol**, v. 178, n. 5, p. 2667-78, Mar 2007. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17312108> >.

SAMUEL, C. E. Antiviral actions of interferons. **Clin Microbiol Rev**, v. 14, n. 4, p. 778-809, table of contents, Oct 2001. ISSN 0893-8512. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11585785> >.

SAÚDE, M. D. **Protocolo para a prevenção de transmissão vertical de HIV e sífilis**. 2007

SCHLAEPFER, E. et al. Triggering TLR2, -3, -4, -5, and -8 reinforces the restrictive nature of M1- and M2-polarized macrophages to HIV. **J Virol**, v. 88, n. 17, p. 9769-81, Sep 2014. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24942590> >.

SCHNEIDER, W. M.; CHEVILLOTTE, M. D.; RICE, C. M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. **Annu Rev Immunol**, v. 32, p. 513-45, 2014. ISSN 1545-3278. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555472> >.

SCHWARTZ, D. H. et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected lymphocytes to fetal placental cells: a model of maternal --> fetal transmission. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 92, n. 4, p. 978-82, Feb 1995. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7862677> >.

SETH, R. B. et al. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. **Cell**, v. 122, n. 5, p. 669-82, Sep 2005. ISSN 0092-8674. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16125763> >.

SEWALD, X. et al. Retroviruses use CD169-mediated trans-infection of permissive lymphocytes to establish infection. **Science**, v. 350, n. 6260, p. 563-567, Oct 2015. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26429886> >.

SIEGFRIED, N. et al. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 7, p. CD003510, Jul 2011. ISSN 1469-493X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21735394> >.

SLAVICA, L. et al. TLR3 impairment in human newborns. **J Leukoc Biol**, v. 94, n. 5, p. 1003-11, Nov 2013. ISSN 1938-3673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901120> >.

SOLIS, M. et al. RIG-I-mediated antiviral signaling is inhibited in HIV-1 infection by a protease-mediated sequestration of RIG-I. **J Virol**, v. 85, n. 3, p. 1224-36, Feb 2011. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084468> >.

STACEY, K. J.; SWEET, M. J.; HUME, D. A. Macrophages ingest and are activated by bacterial DNA. **J Immunol**, v. 157, n. 5, p. 2116-22, Sep 1996. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8757335> >.

STEIN, M. et al. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. **J Exp Med**, v. 176, n. 1, p. 287-92, Jul 1992. ISSN 0022-1007. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1613462> >.

STEIN, S. C.; FALCK-PEDERSEN, E. Sensing adenovirus infection: activation of interferon regulatory factor 3 in RAW 264.7 cells. **J Virol**, v. 86, n. 8, p. 4527-37, Apr 2012. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22345436> >.

STETSON, D. B. et al. Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. **Cell**, v. 134, n. 4, p. 587-98, Aug 2008. ISSN 1097-4172. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18724932> >.

STOUT, R. D. et al. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences. **J Immunol**, v. 175, n. 1, p. 342-9, Jul 2005. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972667> >.

SULLENDER, W. M. et al. Humoral and cell-mediated immunity in neonates with herpes simplex virus infection. **J Infect Dis**, v. 155, n. 1, p. 28-37, Jan 1987. ISSN 0022-1899. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3025306> >.

SUN, L. et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. **Science**, v. 339, n. 6121, p. 786-91, Feb 2013. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258413> >.

SUNDARAVARADAN, V. et al. Differential expression and interaction of host factors augment HIV-1 gene expression in neonatal mononuclear cells. **Virology**, v. 400, n. 1, p. 32-43, Apr 2010. ISSN 1096-0341. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138641> >.

_____. Differential HIV-1 replication in neonatal and adult blood mononuclear cells is influenced at the level of HIV-1 gene expression. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 103, n. 31, p. 11701-6, Aug 2006. ISSN 0027-8424. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16868088> >.

SURPRIS, G. et al. Cutting Edge: Novel Tmem173 Allele Reveals Importance of STING N Terminus in Trafficking and Type I IFN Production. **J Immunol**, v. 196, n. 2, p. 547-52, Jan 2016. ISSN 1550-6606. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26685207> >.

SUSPÈNE, R. et al. Genetic editing of herpes simplex virus 1 and Epstein-Barr herpesvirus genomes by human APOBEC3 cytidine deaminases in culture and in vivo.

J Virol, v. 85, n. 15, p. 7594-602, Aug 2011. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632763> >.

TANAKA, Y.; CHEN, Z. J. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway. **Sci Signal**, v. 5, n. 214, p. ra20, Mar 2012. ISSN 1937-9145. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22394562> >.

TANIGUCHI, T. et al. IRF family of transcription factors as regulators of host defense. **Annu Rev Immunol**, v. 19, p. 623-55, 2001. ISSN 0732-0582. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11244049> >.

THEOFILOPOULOS, A. N. et al. Type I interferons (alpha/beta) in immunity and autoimmunity. **Annu Rev Immunol**, v. 23, p. 307-36, 2005. ISSN 0732-0582. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15771573> >.

TOVO, P. A. et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. **Lancet**, v. 339, n. 8804, p. 1249-53, May 1992. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1349667> >.

TRAPP, S. et al. Double-stranded RNA analog poly(I:C) inhibits human immunodeficiency virus amplification in dendritic cells via type I interferon-mediated activation of APOBEC3G. **J Virol**, v. 83, n. 2, p. 884-95, Jan 2009. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19004943> >.

TURAN, K. et al. Nuclear MxA proteins form a complex with influenza virus NP and inhibit the transcription of the engineered influenza virus genome. **Nucleic Acids Res**, v. 32, n. 2, p. 643-52, 2004. ISSN 1362-4962. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14752052> >.

TURELLI, P. et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by APOBEC3G. **Science**, v. 303, n. 5665, p. 1829, Mar 2004. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15031497> >.

UNAIDS. **UNAIDS Data 2017**. 2017

_____. **Fact Sheet – World AIDS day 2017** 2018.

UNICEF. **Levels and trends in child mortality**. 2015

UNTERHOLZNER, L. et al. IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. **Nat Immunol**, v. 11, n. 11, p. 997-1004, Nov 2010. ISSN 1529-2916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20890285> >.

VARTANIAN, J. P. et al. Evidence for editing of human papillomavirus DNA by APOBEC3 in benign and precancerous lesions. **Science**, v. 320, n. 5873, p. 230-3, Apr 2008. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403710> >.

VEERANKI, S. et al. IFI16 protein mediates the anti-inflammatory actions of the type-I interferons through suppression of activation of caspase-1 by inflammasomes. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. e27040, 2011. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22046441> >.

VOJNOV, L. et al. The majority of freshly sorted simian immunodeficiency virus (SIV)-specific CD8(+) T cells cannot suppress viral replication in SIV-infected macrophages. **J Virol**, v. 86, n. 8, p. 4682-7, Apr 2012. ISSN 1098-5514. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318140> >.

WANG, J. P. et al. Flavivirus activation of plasmacytoid dendritic cells delineates key elements of TLR7 signaling beyond endosomal recognition. **J Immunol**, v. 177, n. 10, p. 7114-21, Nov 2006. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082628> >.

WANG, M. et al. Combined blockade of the histamine H1 and H4 receptor suppresses peanut-induced intestinal anaphylaxis by regulating dendritic cell function. **Allergy**, v. 71, n. 11, p. 1561-1574, Nov 2016. ISSN 1398-9995. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27059534> >.

WANG, Y. et al. Inflammasome Activation Triggers Caspase-1-Mediated Cleavage of cGAS to Regulate Responses to DNA Virus Infection. **Immunity**, v. 46, n. 3, p. 393-404, Mar 2017. ISSN 1097-4180. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314590> >.

WANG, Z. S. et al. Intracellular DNA sensing pathway of cGAS-cGAMP is decreased in human newborns and young children. **Mol Immunol**, v. 87, p. 76-85, Apr 2017. ISSN 1872-9142. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28412547> >.

WEBSTER, R. B. et al. The human IL-13 locus in neonatal CD4+ T cells is refractory to the acquisition of a repressive chromatin architecture. **J Biol Chem**, v. 282, n. 1, p. 700-9, Jan 2007. ISSN 0021-9258. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090525> >.

WEWERS, M. D.; HERZYK, D. J. Alveolar macrophages differ from blood monocytes in human IL-1 beta release. Quantitation by enzyme-linked immunoassay. **J Immunol**, v. 143, n. 5, p. 1635-41, Sep 1989. ISSN 0022-1767. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2788190> >.

WHEELER, L. A. et al. TREX1 Knockdown Induces an Interferon Response to HIV that Delays Viral Infection in Humanized Mice. **Cell Rep**, v. 15, n. 8, p. 1715-27, 05 2016. ISSN 2211-1247. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27184854> >.

WHO. **Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis** 2017.

WINTERBERG, T. et al. Distinct phenotypic features of neonatal murine macrophages. **Eur J Immunol**, v. 45, n. 1, p. 214-24, Jan 2015. ISSN 1521-4141. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25329762> >.

WU, J. J. et al. Inhibition of cGAS DNA Sensing by a Herpesvirus Virion Protein. **Cell Host Microbe**, v. 18, n. 3, p. 333-44, Sep 2015. ISSN 1934-6069. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26320998> >.

WYNN, J. L. et al. Defective innate immunity predisposes murine neonates to poor sepsis outcome but is reversed by TLR agonists. **Blood**, v. 112, n. 5, p. 1750-8, Sep 2008. ISSN 1528-0020. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591384> >.

XU, J. et al. TLR ligands up-regulate Trex1 expression in murine conventional dendritic cells through type I Interferon and NF- κ B-dependent signaling pathways. **J Leukoc Biol**, v. 96, n. 1, p. 93-103, Jul 2014. ISSN 1938-3673. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24598055> >.

YAN, N. et al. The cytosolic exonuclease TREX1 inhibits the innate immune response to human immunodeficiency virus type 1. **Nat Immunol**, v. 11, n. 11, p. 1005-13, Nov 2010. ISSN 1529-2916. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20871604> >.

YONEYAMA, M. et al. The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. **Nat Immunol**, v. 5, n. 7, p. 730-7, Jul 2004. ISSN 1529-2908. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15208624> >.

YU, H. R. et al. IFN- α production by human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus through TLR9-dependent and -independent pathways. **Cell Mol Immunol**, v. 8, n. 2, p. 181-8, Mar 2011. ISSN 2042-0226. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21317915> >.

ZAITSEVA, M. et al. Interferon gamma and interleukin 6 modulate the susceptibility of macrophages to human immunodeficiency virus type 1 infection. **Blood**, v. 96, n. 9, p. 3109-17, Nov 2000. ISSN 0006-4971. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11049991> >.

ZHANG, G. et al. Cytoplasmic isoforms of Kaposi sarcoma herpesvirus LANA recruit and antagonize the innate immune DNA sensor cGAS. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 113, n. 8, p. E1034-43, Feb 2016. ISSN 1091-6490. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811480> >.

ZHANG, S. Y. et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. **Science**, v. 317, n. 5844, p. 1522-7, Sep 2007. ISSN 1095-9203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17872438> >.

ZHOU, Y. et al. TLR3 activation efficiency by high or low molecular mass poly I:C. **Innate Immun**, v. 19, n. 2, p. 184-92, 2013. ISSN 1753-4267. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23035017> >.

_____. A critical function of toll-like receptor-3 in the induction of anti-human immunodeficiency virus activities in macrophages. **Immunology**, v. 131, n. 1, p. 40-9, Sep 2010. ISSN 1365-2567. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636339> >.

ZIJENAH, L. S. et al. Timing of mother-to-child transmission of HIV-1 and infant mortality in the first 6 months of life in Harare, Zimbabwe. **AIDS**, v. 18, n. 2, p. 273-80, Jan 2004. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15075545> >.

ŠKRNJUG, I. et al. The mucosal adjuvant cyclic di-AMP exerts immune stimulatory effects on dendritic cells and macrophages. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e95728, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24755640> >.