

CESAR AUGUSTO CUNHA CERVANTES

EFEITO DA ATIVAÇÃO DE STING E RECEPTORES TOLL-
LIKE EM CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES E
MIELOIDES DE INDIVÍDUOS INFECTADOS POR HIV E DE
EXPOSTOS NÃO INFECTADOS

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

São Paulo

2015

CESAR AUGUSTO CUNHA CERVANTES

EFEITO DA ATIVAÇÃO DE STING E RECEPTORES TOLL-LIKE EM CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES E MIELOIDES DE INDIVÍDUOS INFECTADOS POR HIV E DE EXPOSTOS NÃO INFECTADOS

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

Área de concentração: Imunologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Notomi Sato

Versão Original

São Paulo

2015

Resumo

CERVANTES, C. A. C. Efeito da Ativação de STING e Receptores Toll-like em Célula Dendríticas Plasmocitóides e Mielóides de Indivíduos Infectados Por HIV e de Expostos Não Infectados. Dissertação (Mestrado em Imunologia)- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2015

A epidemia promovida pela infecção com o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) é um fator agravante de saúde pública mundial, representando altas taxas de morbidade, com perda de qualidade de vida e mortalidade. Contudo, existem indivíduos que são expostos ao HIV-1 e não se infectam apesar de contínuas exposições. Os fatores genéticos, virais e imunológicos, como também os fatores de imunidade inata devem ser importantes na resistência viral desses indivíduos que são expostos ao HIV-1, mas não se infectam (ENI). Uma vasta gama de fatores de resposta inata exercem atividade antiviral, sendo a maior parte deles regulados pelo interferon tipo I. Desta forma, a proposta de estudo foi avaliar a expressão de fatores antivirais e fatores reguladores da resposta de interferon tipo I em células mononucleares do sangue periférico e em células do lavado bucal, de indivíduos expostos ao HIV-1 e não infectados, seu parceiro infectado por HIV-1, de indivíduos infectados por HIV-1 com carga viral (CV) detectável (acima de 5000 cópias/ μ L) e indivíduos saudáveis. O perfil de quimiocinas no lavado bucal foi dosado por citometria de fluxo, e a frequência de células dendríticas mielóides (mDC) e dendríticas plasmocitoides (pDC) secretoras de citocinas após estímulo com o ligante de STING/cGAMP e de TLR7/TLR8/CL097 também foi avaliado nos casais sorodiscordantes e nos indivíduos saudáveis. Um aumento da expressão de mRNA para APOBEC3G em células mononucleares foi detectado nos parceiros infectados por HIV-1 e nos indivíduos infectados virêmico sem relação ao grupo ENI e controle. Similarmente, elevada expressão de mRNA de IFN- β e de TBK1 foi observado nos indivíduos infectados por HIV-1 em relação ao grupo ENI e controle. Já a expressão de STING e TRIM-5 α foi mais pronunciada no grupo virêmico em relação ao grupo ENI. A expressão do mRNA dos fatores de restrição TRIM22 e SAMHD1 não diferiu entre os grupos analisados. A expressão dos fatores reguladores que regulam a resposta de IFN tipo I como IL-10, SOCS3 e Trex1 foi identificada nos indivíduos infectados por HIV, principalmente nos indivíduos virêmico sem relação ao

grupo ENI. O perfil de expressão de fatores antivirais nas células do lavado bucal foi muito baixo, somente poucas amostras de indivíduos infectados por HIV mostraram expressão detectável de fatores, contudo, não diferiram entre os grupos analisados. Quanto a determinação de quimiocinas no fluido bucal, elevados níveis de IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 e CXCL9 foram detectados no grupo indivíduos infectados por HIV em relação ao grupo ENI. A frequência de pDC secretoras de IFN- α após estímulo com CL097 aumentou no grupo HIV e ENI em relação ao controle. Já as mDCs produtoras de TNF- α não foi diferente nos grupos do estudo. Os resultados obtidos até o momento mostram que a exposição ao HIV-1 não é capaz de induzir a expressão de fatores antivirais regulados por IFN tipo I, mostrando que é preciso a infecção ativa para indução dos fatores. Além disto, há baixa expressão de fatores reguladores, como também do nível de quimiocinas no lavado bucal do grupo ENI. Os resultados sugerem um importante mecanismo de controle nos indivíduos ENI para evitar inflamação e/ou ativação celular que propiciam permissividade e infecção por HIV-1.

Palavras-Chave: HIV-1. Células Dendríticas. Fatores Antivirais. APOBEC3G. STING. Casais Sorodiscordantes.

ABSTRACT

CERVANTES, C. A. C. Effect of the STING and Toll-like Receptors activation in Plasmocitoyd Dendritic Cells and Myeloid Dendritic Cells in Infected and Exposed non Infected Patients. Masters Thesis (Immunology)- Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2015

The quality of life and morbidity are the most important hallmarker or the HIV-1 infection on the worldwide. However, some subjects are exposed but non-infected, after been exposed sometimes. Some important factors has been connected with this protection, likewise genetic, viral and immune host factors. The type I Interferon (IFN-I) is the major factor in HIV-1 inflammatory response. Therefore, we investigate the expression levels of activation and regulation IFN-I factors expressed in peripheral mononuclear blood cells (PBMCs) and cells of buccal wash of Exposed non-infected subjects, your infected partner, high viremia subjects (under 5.000 copies/mL) and health controls. Profile of chemokines are dosed in buccal wash supernatant and after treatment of PBMCs with STING/TLR 7 ligand we investigate frequency ofinterleukine secretory Plasmacytoid Dendritic Cells and Myeloid Dendritic Cells. We observed an increase expression of APOBEC3G in high viremia subjects. Likewise an increase on mRNA levels of IFN-B and TBK-1 as observed too on HIV-1 infected patients relative to exposed and health controls. Already the expression of STING and TRIM- 5a was increased in high viremia subjects. Some regulatory factors of IFN-B production cascade (IL-10, SOCS3 and TREX1) has low expression in ENIs when compared to subjects with HIV-1 infection. The expression profile of antiviral factors in cells buccal wash it was low, some samples showed expression levels but don't differentiated between groups. When we look to concentration of chemokines in buccal wash supernatant we observed high levels of IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2 e CXCL9 in infected subjects. Already, the frequency of IFN- α secretory cells stimulated with CL097 increased in HIV-1 group. Whereas TNF- α mDCs showed no difference in both groups. Our results indicated na important control mechanism to avoid inflammation who provide the permissiveness and infection with HIV-1. This indicates that expression

of antiviral factors is upregulated by the active infection and the lower exposure was ineffective.

Keywords: HIV-1.Dendritic Cells. Antiviral Factors. APOBEC3G. STING. Serodiscordant couples.

1 INTRODUÇÃO

Epidemiologia do HIV-1

A epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1 – *human immunodeficiency virus type 1*) é um fator agravante de saúde pública mundial, representando altas taxas de morbidade e mortalidade. Atualmente, o HIV-1 infecta cerca de 35,3 milhões (32,2 – 38,8) de pessoas no mundo. O número de mortes relacionadas a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS – *acquired immunodeficiency syndrome*), bem como de novas infecções diminuiu desde o último censo, e a principal razão foi o aumento ao acesso à terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) (World Health Organization, UNAIDS, 2013).

No Sub-Saara da África, região que concentra a maior incidência da infecção, o HIV-1 infecta cerca de 22,5 milhões (20,9–24,2) de pessoas, aproximadamente 70% do total de infectados no mundo. Nas Américas Central e do Sul, existe aproximadamente 1,4 milhões (1,2–1,6) de infectados. No Brasil estima-se que 718 mil indivíduos vivam com HIV/AIDS no Brasil, representando uma taxa de prevalência de 0,4% na população geral. Numa escala global, na população de faixa etária de 15 a 49 anos a incidência é de cerca de 0,6%. Levando em consideração a população de vulneráveis acima de 18 anos, um levantamento realizado em 10 municípios brasileiros entre 2008 e 2009, estimou a taxa de prevalência do HIV-1 em 5,9% entre os usuários de drogas injetáveis, 4,9% entre trabalhadoras do sexo e 10,5% entre homossexuais (Boletim Epidemiológico, DST/AIDS, BRASIL, 2013).

Os mecanismos que regem a patogênese da infecção pelo HIV-1, ou mesmo a resistência à infecção resultam da interação entre o sistema imune e o vírus (MOGENSEN et al, 2010). Entre os infectados pelo HIV-1, essa interação origina três grupos que se distinguem pela cinética da progressão para AIDS. Os *Progressores Rápidos (PR)*– cujo curso da doença evolui com uma rapidez pouco usual em cerca de 3 a 4 anos e representam de 5 a 10% dos infectados (SHEPARD et al., 1993). Os *Progressores Típicos (PT)*– onde a progressão ocorre em cerca de 8 a 10 anos da infecção, representados por 80 a 90% dos infectados (DEEKS et al., 2007) e o terceiro e último grupo que é formado pelos *Progressores Lentos (PL)* – cuja característica é o retardo pouco comum da progressão da doença, onde mesmo na ausência do tratamento

antirretroviral os indivíduos se mantêm sem sinais da progressão por mais de 10 anos. Um subgrupo dentro dos progressores lentos são os *Controladores de Elite* cuja característica é a manutenção do número de células T CD4⁺ no sangue periférico acima de 500/mm³, além de reduzida carga viral, por mais de 10 anos na ausência de tratamento (PANTALEO et al., 1995).

Por outro lado, há aqueles indivíduos que se expõem e não se infectam com HIV-1. Esse grupo é conhecido como *Expostos não Infectados* (ENI). Não existem informações a respeito da frequência desses indivíduos em escala mundial. Porém, em alguns países africanos a frequência de casais heterossexuais sorodiscordantes onde um(a) dos membros é infectado(a) pelo HIV-1 e o outro não, é de dois terços (HUGONNET et al., 2002).

O mecanismo central que rege a resposta imune nos indivíduos ENIs parece recrutar a resposta T_H1 HIV-1-específica de maneira eficaz para evitar a infecção. O estudo mais detalhado dos mecanismos de resposta imunológica nesta população poderá ser importante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas anti-HIV-1.

A exposição e a não infecção pelo HIV-1

Desde o final da década de 80 é conhecido que alguns indivíduos mantêm-se soronegativos a despeito de repetidas exposições ao HIV-1 (FOWKE et al., 1996). Esse efeito foi inicialmente observado em trabalhadoras do sexo em Nairóbi no Quênia, mas coortes de indivíduos que se expõem ao HIV-1 e não se infectam são encontradas em diversos países do mundo. Um fenômeno que é observado em mulheres e homens (CARPENTER et al., 1999; QUINN, et al 2000).

Porém, esses indivíduos ENI apresentam um risco elevado de se tornarem infectados. Na África, cerca de 10% dos indivíduos ENI (que vivem relacionamentos estáveis) se infectam ao longo de 1 ano com repetidas exposições HIV-1 (QUINN, et al 2000). Os indivíduos ENI representam a principal fonte de novas infecções pelo HIV-1 em países africanos, onde se observa que até 95% das novas infecções pelo vírus ocorrem em indivíduos ENI, e em especial aqueles que vivem relacionamentos estáveis (DUNKLE et al., 2008).

A exposição ao HIV-1 sem infecção é observada em trabalhadoras do sexo (JENNES et al., 2006), casais hetero e homossexuais (CLERICI et al., 1992), em recém-nascidos filhos de mães infectadas pelo HIV-1 (BALLAN et al., 2007), em indivíduos

expostos intravenosamente, como trabalhadores da saúde (PINTO et al., 1995), hemofílicos transfundidos (KRONER et al., 1994), e usuários de drogas intravenosas (BOULET et al., 2008). Entre as diferentes rotas de exposição ao HIV, a exposição sexual possui um papel importante no contexto da infecção, pois é a principal rota de exposição das novas infecções em adultos (QUINN et al., 2000).

Na busca por um mecanismo que explicasse esse fenômeno, os estudos iniciais sugeriram que a coorte de trabalhadoras do sexo de Nairobi com sorologia negativa para o HIV-1, mostrava resposta das células T CD4⁺ específicas para as proteínas do envelope e do *core* viral (RANKI et al., 1989). Estudos posteriores confirmaram essa resposta das células T CD4⁺ HIV-1-específicas, e a hipótese era que a soroconversão não ocorria nos indivíduos ENI porque a exposição ao vírus primária às células T produzindo uma resposta “protetora” nesses indivíduos. Posteriormente, um novo conceito foi proposto, o de “resistência” a infecção pelo HIV-1 nos indivíduos ENI, com a evidência observada em trabalhadoras do sexo de Nairóbi que parte delas se tornaram infectadas por HIV-1 ao longo de um ano (FOWKE et al., 1996).

A contribuição do sistema imune inato nesse mecanismo de resistência entre os indivíduos ENIs ainda é pouco conhecida. Mas, a capacidade para recrutar a resposta antiviral precoce e aguda, como a produção de interferon tipo I (IFN-I) pode representar um importante mecanismo de resistência do hospedeiro ao HIV-1. Com efeito, esse mecanismo pode restringir a replicação e disseminação do vírus para outras células (BOASSO et al., 2008).

A imunopatogênese da infecção pelo HIV-1 na mucosa

A cavidade oral é considerada um sítio privilegiado quanto a transmissão do HIV-1, dos quais são estimados que 4 em cada 10,000 contatos resultam em infecção (VITTINGHOFF et al., 1999). A transmissão vertical durante a amamentação, também pode ocorrer e é uma via de infecção oral. (SCARLATTI, 2004). Em relação a proteção da mucosa oral, salientamos a presença de altas concentrações de fatores antiretrovirais e antimicrobianos solúveis presentes na saliva. (GREENWELL-WILD et al., 2006; SHUGARS AND WAHLL, 1998). O poder de inibição viral dessas proteínas não está bem determinado mas em alguns casos foi observado que anticorpos específicos ao HIV podiam ligar-se ao vírus e neutraliza-lo, recrutando elementos da resposta imune específica para promover o clearance do mesmo. Outros exemplo é o aumento de

proteínas ricas em prolina ácida, trombosplatina, proteínas poliânionicas, lactoferrina, mucinas e aglutininas salivares na cavidade oral após a interação com a gp120 do HIV-1.

Nos últimos anos muitos estudos mostraram a atividade do HIV em superfícies de mucosa intestinal. Muitos dados mostram subpopulações de células TCD4+ e Th17 são predominantes na mucosa do intestino, sendo células alvo para a replicação viral do SIV e também no decorrer da infecção natural pelo HIV-1. Em estudos experimentais em macacos *Rhesus*, Ocorreu a depleção desses subtipos celulares na mucosa, após a infecção. Além disso uma alta frequência de células Th17 que expressa a integrina $\alpha 4\beta 7$ foram depletadas e ainda mostraram um alvo preferencial para albergar DNA viral (KADER, M. *et al.* 2009). Em humanos o fenômeno se confirmou, quando indivíduos infectados pelo HIV foram comparados com indivíduos controle e o número de células também era menor. Na mucosa intestinal a porcentagem de células Th17 não foi afetada e em alguns indivíduos houve uma restauração dessas células após início do tratamento antiretroviral (KIM, CJ. *et al.* 2013). Além disso a infecção pelo HIV-1 também danifica a arquitetura intestinal por induzir apoptose dos enterócitos e mecanismos de reparo. Graças a esse comprometimento produtos de bacterianos translocam para a circulação periférica e ativa mecanismos inflamatórios, contribuindo assim para progressão para a AIDS (BRENCHLEY, M. *et al.* 2006)

Interferon tipo I (IFN-I)

As observações iniciais sobre a resposta do organismo a exposição viral, remetem-nos ao início do século XIX, quando os ensaios realizados por Jenner demonstraram que indivíduos desafiados com um macerado de lesões provocadas por vaccinia, gerou um efeito protetor após o segundo contato com o vírus em sua forma infectante, desenvolvia-se assim vários conceitos importantes entre eles o da imunização.

Em meados do século XX Isaacs e Lindeman (1957) desenvolveram um ensaio experimental onde células em cultura estimuladas com vírus inativado por calor, inibiram o crescimento viral após cultura dessas células com vírus íntegro, esse fenômeno foi denominado “interferência viral”. Eles sugeriram que esse efeito aconteceu graças à secreção de um fator solúvel, cuja função primária era bloquear a infecção viral, esse fator foi então denominado de interferon (IFN).

A família dos IFNs é classificada em três grupos: IFN tipo I, IFN tipo II e IFN tipo III. Os IFNs tipo I são as principais citocinas da resposta imune inata do hospedeiro contra infecções virais, e seu uso é clinicamente importante como adjuvante em terapia anticancer e antiviral (SHEILA et al., 2002). Em humanos essa família é composta por 16 membros, sendo 12 subtipos do IFN- α , 1 IFN- β , 1 IFN- ϵ , 1 IFN- κ e 1 IFN- ω (GONZÁLEZ-NAVAJAS, et al 2012). Os genes que codificam essas citocinas localizam-se no cromossomo 9. O IFN-II tem como único representante o IFN- γ , uma citocina que participa do mecanismo de diferenciação das células T_H0 em T_H1 , e desenvolvimento da resposta citotóxica das células NK e T $CD8^+$. Os IFNs tipo III, constituem a classe mais recente de citocinas da família dos IFNs, são denominadas IFN- $\lambda 1$ (IL-29), IFN- $\lambda 2$ (IL-28A) e IFN- $\lambda 3$ (IL-28B) (KOTENKO et al., 2003). Os IFNs-III também possuem atividade antiviral, mas se ligam a receptores distintos dos receptores do IFN-I e INF-II.

As citocinas da família do IFN do tipo I são produzidas por alguns tipos celulares, como leucócitos, fibroblastos e células endoteliais, e a via de sinalização para essa produção difere quanto ao estímulo, o microambiente e o tipo celular sensibilizado, mas não está totalmente elucidado o que leva a célula a se comprometer com a produção de IFN do tipo I (SCHAFER et al., 1998; HACKER et al., 2006). No sistema imune as células dendríticas plasmocitóides (pDCs – *plasmocitoid Dendritic Cells*) são consideradas as principais produtoras de IFN tipo I em resposta à infecções e em resposta à estímulo dos TLRs (CELLA et al., 1999; GIBSON et al., 2002; SIEGAL et al., 1999). As pDCs podem secretar 1000 vezes mais IFN-I que outros tipos celulares em resposta ao desafio microbiano (SIEGAL et al., 1999).

Os IFN-I também são induzidos pela ativação dos receptores *Toll-like* (TLR), receptores cruciais na resposta antimicrobiana do hospedeiro por reconhecerem assinaturas moleculares de patógenos (MONROE et al., 2010). Em humanos foram descritos 11 TLRs, expressos em uma variedade de células e tecidos. Os receptores TLRs que induzem a produção de IFN-I são TLR3, TLR4, TLR7, TLR8 e TLR9. Os TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 são intracelulares, localizados nos endossomos, enquanto o TLR4 está localizado na membrana plasmática.

Os receptores *Toll-like* se ligam a diferentes padrões moleculares expressos nos patógenos (PAMPs), bem como a moléculas que induzem danos aos tecidos, expressas pelo hospedeiro (DAMPs). O TLR3 reconhece RNA de dupla fita viral (dsRNA), o

TLR4 reconhece lipopolissacárides (LPS), os TLR7 e TLR8 reconhecem a fita simples de RNA viral (ssRNA), e o TLR 9 reconhece DNA não metilado, rico em motivos de citosinas e guaninas (CpG) de bactérias e vírus. Uma vez ativados os TLRs induzem a produção de IFN-I via proteína de diferenciação mieloide de resposta primária 88 (MYD88), exceto o TLR3 que utiliza a proteína adaptadora TRIF (KUMAR et al., 2009). A expressão dos TLR nas células dendríticas (DCs) pode variar de acordo com dois subtipos, as células dendríticas mieloides (mDC) expressam TLR3 e TLR8, enquanto o TLR7 e o TLR 9 é expresso nas pDCs (HOMUNG, 2002; KADOWAKI, 2001).

Contudo, a produção de IFN-I não é restrita a ativação de TLRs. Estudos em animais *knockout* para os genes dos TLRs mostraram uma via de produção do IFN-I, independente da ativação de TLRs (STETSON, 2006). As vias independentes de TLRs são geradas por sensores de DNA citoplasmáticos, como o gene induzível por ácido retinóico I (RIG-I) e gene associado à diferenciação de melanoma (MDA5). (KAWAI et al., 2009).

Recentemente, identificou-se uma via de indução de IFN-I que é mediada pelo sensor de DNA denominado sintase de monofosfato guanosa/monofosfato de adenosina (cGAS) (WU et al., 2013). A ligação do DNA ao cGAS, cataliza a síntese do isômero de cGAMP de trifosfato de adenosine (ATP) em trifosfato de guanosina (GTP). Este isômero, chamado 2'3'-cGAMP, contém ligações fosfodiéster 2'-5' e 3'-5' e funciona como um mensageiro secundário que ativa a proteína STING na membrana do retículo endoplasmático (ABLASSER et al., 2013). Além da função de reconhecer dinucleotídeos cíclicos o STING também reconhece fitas de DNA duplas no citoplasma, direcionando a ativação da quinase TBK1 (*tank binding kinase*), induzindo a ativação de NF- κ B que fosforila o fator 3 regulador de IFN (IRF3). IRF3 sofre homodimerização e esse complexo é translocado ao núcleo, onde estimula a produção de IFN-I (WOODWARD et al., 2010). (FIGURA 1)

Após sua secreção, os IFN-I ativam a uma cascata de sinalização via receptor IFN α/β (IFNAR). O IFNAR é constituído por duas subunidades (IFNAR1 e IFNAR2) e está associado na porção citoplasmática a duas enzimas, a Janus kinase 1 (JAK1) e a tirosina kinase não receptora (TYK2) (HONDA et al., 2006; PLATANIAS et al., 2005). A ativação de JAK1 e TYK2 resulta na fosforilação e ativação do sinal transdutor e fator de transcrição (STAT). Na maioria das células esse sinal se dá por STAT1, STAT2, STAT3 e STAT5, mas em linfócitos essa ativação é regida por STAT4 e

STAT6. (MATIKAINEN et al., 1999). A ativação de STAT1 e STAT2 muda a conformação proteica, se dimerizam e recrutam o Fator Regulador de Interferon 9 (IRF9) que juntos formam um complexo chamado de Fator 3 estimulador do gene do IFN (ISGF3), sendo translocado ao núcleo, se liga a elementos de resposta estimulados por IFN (ISREs) e promove a transcrição dos genes induzíveis por interferon (ISGs). Além desse complexo, outros complexos formados por STATs são induzidos por IFN I, como os homodímeros STAT3-STAT3, STAT4-STAT4, STAT5-STAT5, STAT6-STAT6, e heterodímeros STAT1-STAT4, STAT1-STAT5, STAT2-STAT3 e STAT5-STAT6 (PLATANIAS et al., 1999).

Outro fator importante na produção de IFN-I é também a homeostase do sistema em terminar essa síntese. A produção de IFN-I induz proteínas chamadas SOCS1 e SOCS3 (*supressor of cytokine signaling*) como função de *feedback* negativo, limitando a duração da resposta pelo IFN-I. As proteínas SOCS competem pelo sítio de ligação do receptor IFNAR com a proteína STAT e suprime a atividade de JAK1. (YOSHIMURA et al., 2007). Além disso a resposta de IFN-I pode ser interrompida por elementos transcricionais. Um fator recém identificado como FOXO3 (*transcription factor forkhead Box protein O3*) reprime elementos de transcrição de promotores de ISGs, como o IRF7. (LITVAK, et al., 2012)

A importância da via cGAS/STING na resposta antiviral é demonstrada em estudos *in vitro* com retrovírus e outros vírus de DNA. A linhagem de monócitos humanos THP-1 ativaram a via STING-TBK1 quando cultivadas com o HIV-1. E outro fator importante desse estudo é que a inibição do ciclo viral com antagonistas da transcriptase reversa do HIV-1 reprimiu a transcrição de IFN- β , já os inibidores da enzima integrase do HIV-1, que inibe a integração do vírus no genoma hospedeiro, não ocorreu, sugerindo que a transcrição reversa também ativa a resposta imune inata. Além disso, quando inibia-se o cGAS em linhagens celulares humanas e linhagens celulares de camundongos a indução de citocinas pelo HIV-1, vírus da leucemia murina e o Vírus da imunodeficiência Simia (SIV) também foi bloqueada. (GAO et al., 2013).

Recentemente, nosso grupo demonstrou que parturientes infectadas pelo HIV-1 possuem elevada expressão de mRNA de STING, em relação as parturientes não infectadas (PEREIRA et al., 2013). Dado o fato que na gravidez há um predomínio da resposta T_H2 em detrimento da resposta T_H1, e, portanto um modelo mais apropriado para o estudo da resposta antiviral “protetora” seja os observado nos indivíduos ENIs, salienta-se a importância de se estudar numa coorte de ENIs, a via cGAS/STING para

de RNA, vírus de DNA, bactérias e parasitas intracelulares. A sinalização induzida por IFN ainda coopera para a resposta imune adaptativa (GONZALES-NAVAJAS et al., 2012).

Apenas alguns ISGs foram estudados em detalhes, mas os mecanismos dos ISGs podem esclarecer como o estado celular induzido por IFN reprograma a biologia dessas células, primando-as para permitir aumento do reconhecimento de patógenos e uma resposta imune efetiva (RONNBLOM et al., 2011). Alterações na via dos IFNs são demonstradas em uma variedade de doenças autoimunes, sugerindo a importância do controle sobre a sinalização induzida por IFN.

Os ISGs possuem uma ampla variedade de atividades. Receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), IRFs, proteínas transdutoras de sinais (JAK e STAT) são expressas constitutivamente, mas reforçam a resposta induzida por IFN. Os IFN-I podem induzir ISGs que controlam o ciclo de vida dos patógenos (SCHEINDER et al., 2014). As proteínas APOBEC, TRIM e TREX1, são exemplos de moléculas coletivamente denominadas fatores antivirais, e são fortemente induzidas via ativação mediada por IFN-I.

APOBEC

Um fator importante na defesa antiviral são as Apolipoproteínas B – APOBEC – proteínas da família das citidinas desaminases que incluem 11 membros em humanos: APOBEC1, APOBEC2, APOBEC3A, APOBEC3B, APOBEC3C, APOBEC3DE, APOBEC3F, APOBEC3G, APOBEC3H, APOBEC4 e AID (ativação de desaminase induzida) (BISHOP et al, 2004). Estas proteínas são produzidas por linfócitos T, monócitos, macrófagos e DCs e fazem parte da resposta imunológica inata na defesa antiviral, particularmente dos retrovírus. A APOBEC3G e APOBEC3F são consideradas as mais eficientes no controle antiviral (DANG et al, 2006)

A proteína acessória Vif (fator de infectividade viral) do HIV utiliza proteínas da célula hospedeira para promover a degradação da APOBEC através do processo de ubiquitinação. Este fator age como um adaptador de proteínas conectando a APOBEC ao complexo ligase de ubiquitina E3, que inclui EloginB, EloginC, Cullin5 e Rbx-1 favorecendo a degradação da APOBEC através do sistema ubiquitina-proteossoma (MEHLE et al., 2004). Na ausência de Vif, comumente presentes no citoplasma, hipermuta as extremidades do RNA do HIV-1, removendo um grupo amina das citosinas, e convertendo-as em uracilas (DANG et al, 2006). Esta alteração impossibilita

a integração do pró-vírus no genoma do hospedeiro. Estas mutações também podem ocorrer de maneira inespecífica, inviabilizando uma nova infecção por este vírion (HOLMES et al, 2007). A APOBEC também possui atividade inibitória na transcrição reversa, interferindo no iniciador tRNA^{Lys-3} impedindo a polimerização da fita (GUO et al, 2006). Por outro lado, a mutação H168R do RNA do HIV-1 provocada pela APOBEC, proporcionou uma melhora no *fitness* viral favorecendo a progressão da doença (NA et al., 2004).

TRIM

A proteína TRIM (Tripartite Motif) pertence a uma família com mais de 100 membros em humanos, e também é denominada como RBCC por possuir uma arquitetura tríplice conservada que consiste no domínio RING (*Really Interesting New Gene*) seguido por 1 ou 2 ligações de zinco nomeadas B-box e a região *coiled coil* (RAMH et al, 2012; SAWYER et al, 2007). A RBCC é geralmente seguida por um ou dois domínios C-terminais que são específicos para cada TRIM (NISOLE, 2005). Aproximadamente 60% das proteínas TRIM possuem o domínio SPRY, uma proteína transmembrana pertencente à superfamília das imunoglobulinas com cerca de 140-200 aminoácidos (PONTING et al., 1997).

As proteínas TRIM podem se localizar na região citoplasmática (TRIM 5) ou nuclear da célula (TRIM 19) agindo principalmente em processos constitutivos como apoptose, transcrição, diferenciação e regulação da progressão do ciclo celular (Meroni, et al. 2005). Um grupo dessas proteínas possui atividades antivirais, principalmente para os retrovírus, como a TRIM 19, é capaz de inibir citomegalovírus, herpes tipo I, ebola e HIV (BJORNDAL et al, 2003; EVERETT et al, 2007).

O TRIM22 tem mostrado importante efeito antiviral contra o HIV-1, inibindo a liberação do vírus da célula hospedeira, ligando especificamente à partícula gag do HIV. A expressão de TRIM22 e TRIM 5alfa está aumentada em PBMCs de indivíduos infectados, sendo positivamente regulada por IFN-I (BARR et al., 2008). Além disso, quando a expressão de TRIM22 é silenciada, na presença de IFN-I, há um aumento na infecção e maior saída de vírus da célula (SINGH et al., 2011).

TREX1

A proteína citosólica TREX1(*three prime repair exonuclease 1*) tem um papel importante na infecção pelo HIV-1. Ela é uma exonuclease que degrada retrovírus

endógenos, e foi descrita também com a função de degradar o DNA do HIV-1. Entretanto, o HIV-1 tem um mecanismo que sequestra TREX1 como mecanismo de evasão (YAN, 2010). Perdas de função por mutações em humanos têm sido correlacionadas com a Síndrome de Aicardi-Goutières, uma patologia semelhante ao *Lupus* que tem como sinal a elevada expressão de citocinas inflamatórias e genes estimuladores de interferons (CROW et al., 2006).

Em estudo com fibroblastos murinos onde o TREX1 foi deletada ocorreu o acúmulo de elementos retrovirais de DNA endógeno induzindo uma produção excessiva de IFN-I (STETSON et al., 2008; YANG et al., 2007). E na ausência de uma infecção viral, camundongos que são transgênicos para o TREX1 desenvolveram uma miocardite inflamatória, causada por elevados níveis de IFN-I (MORITA et al., 2004; GALL et al. 2012). Além disso, quando ocorre dano oxidativo na molécula de DNA, esse efeito confere resistência ao TREX1, potencializando a ativação por STING (GEHRKE et al., 2013). Esses dados sugerem que TREX1 é um regulador negativo da resposta antiviral, ativada pela via de sinalização STING-TBK1-IRF3.

SAMDH1

Outro fator que está descrito como um fator de restrição viral frente a infecção pelo HIV-1 é o SAMDH1 (SAM domain and HD domain-containing protein 1). SAMDH1 atua diminuindo a oferta de nucleotídeos trifosfatados (dNTPs), que são necessários para a síntese do DNA viral, bloqueando assim a transcrição reversa. (LAHOUESSA H. et al., 2012)

A proteína Vpx do HIV-2 e SIV interage com SAMDH1 degradando-a, permitindo uma síntese viral efetiva e aumentando assim a replicação em células dendríticas. No HIV-1 a proteína homologa ao Vpx é o fator chamado Vpr, que também foi descrito como fator que degrada SAMDH1 (TRISTEM M. et al., 1988).

Sendo assim, é de suma importância um estudo que vise evidenciar o perfil de expressão desses fatores em indivíduos infectados e os indivíduos que se expõem mas não se infecta.

5 CONCLUSÃO

Os resultados permitiram concluir que:

1. A presença do HIV intracelular parece ser o principal fator de desencadeamento de fatores antivirais em células mononucleares do sangue periférico. Os resultados sugerem que a entrada do vírus na célula, desencadeia os fatores antivirais como também das vias de regulação da resposta de interferon tipo I, os quais não foram evidenciados com a exposição ao vírus;
2. Há baixa expressão de fatores antivirais em células do lavado bucal nos casais sorodiscordantes, contudo, nesse compartimento de mucosa, foram detectados elevados níveis de quimiocinas induzíveis por interferon-gama somente no parceiro infectado por HIV;
3. Os dados evidenciam que nos ENI há um menor potencial inflamatório, que precisam ser explorados para a compreensão dos mecanismos de resistência à infecção por HIV-1.

REFERÊNCIAS*

- ABLASSER, A.; GOLDECK, T., CAVLAR, T., DEIMLING, T., WITTE, I., ROHL, K., HOPFNER, J., LUDWIG, J., HORNING V. cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING. *Nature*, v. 498, p. 380–384, 2013
- AN, P.; BLEIBER, G.; DUGGAL, P.; NELSON, G.; MAY, M.; MAGEAT, B.; ALOBWEDE, I.; TRONO, D.; VLAHOV, D.; DONFIELD, S.; GOEDERT, J.J.; PHAIR, J.; BUCHBINDER, S.; O'BRIEN, S.; TELENTI, S.J.; WINKLER, C.A. APOBEC3G genetic variants and their influence on the progression to AIDS. *J. Virol.*, v.78, p.11070, 2004
- BALLAN, W.M.; VU, B.A.; LONG, B.R.; LOO, C.P.; MICHAELSSON, J.; BARBOUR, J.D.; LANIER, L.L.; WIZNIA A.A.; ABADI, J.; FENELLY, G.J.; ROSENBERG, M.G.; NIXON, D.F. Natural killer cells in perinatally HIV-1-infected children exhibit less degranulation compared to HIV-1-exposed uninfected children and their expression of KIR2DL3, NKG2C, and NKp46 correlates with disease severity. *J. Immuno.*, v. 179(5) p. 3362-3370, 2007
- BERG, R.K.; RAHBEEK, S.H.; KOFOD-OLSEN, E.; HOLM, C.K.; MELCHJORSEN, J.; JENSEN, D.G.; HANSEN, A.L. JORGENSEN, L.B.; OSTERGAARD, L., TOLSTRUP, M.; LARSEN, C.S.; PALUDAN, S.R.; JAKOBSEN, M.R.; MOGENSEN, T.H. T cells detect intracellular DNA but fail to induce type I IFN responses: implications for restriction of HIV replication. *PLoS One*. 2014
- BISHOP, K.N.; HOLMES, R.K.; SHEEHY, A.M.; MALIM, M.H. APOBEC-mediated editing of viral RNA. *Science*, v. 305, p. 645, 2014
- BJORNDAL, A.S.; SZEKELY, L.; ELGH, F. Ebola virus infection inversely correlates with the overall expression levels of promyelocytic leukaemia (PML) protein in cultured cells. *BMC Microbiol.*, v. 126, p. 235–242, 2003
- BOASSO, A.; SHEARER, G.M. Chronic innate immune activation as a cause of HIV-1 immunopathogenesis. *Clin Immunol.*, v. 31;22(12), p. 1487-1491, 2008
- BORROW, P. Innate immunity in acute HIV-1 infection. *Curr. Opin. HIV AIDS.*, 2011
- BOULET, S.; KLEYMAN, M.; KIM, J.Y.; KAMYA, P.; SHARAFI, S.; SIMIC, N.; BRUNEAU, J.; ROUTY, J.P.; TSOUKAS, C.M.; BERNARD, N.F. A combined genotype of KIR3DL1 high expressing alleles and HLA-B*57 is associated with a reduced risk of HIV infection. *AIDS*. 2008
- CARPENTER, L.M.; KAMALI, A.; RUBERANTWI, A.; MALAMBA, S.S.; WITHWORTH, J.A. Rates of HIV-1 transmission within marriage in rural Uganda in relation to the HIV sero-status of the partners. *AIDS*, v. 9, p. 1083-1089, 1999
- CLERICI, M.; GIORGI, J.V.; CHOU, C.C.; GUDEMAN, V.K.; ZACK, J.A. GUPTA, P. HO, H.N.; NISHNAN, P.G.; BERZOFKY, J.A. Cell-mediated immune response to human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in seronegative homosexual men with recent sexual exposure to HIV-1. *Shearer GM.J. Infect. Dis.*, v. 165(6), p. 1012-1019, 1992

CROW, Y.J.; HAYWARD, B.E.; PARMAR, R.; ROBINS, P.; LEITCH, A.; ALI, M.; BLACK, D.N.; VAN BOKHOVEN, H.; BRUNNER, H.G.; HAMEL, B.C.; CORRY, B.C.; CORRY, P.C.; COWAN, F.M.; FRINTS, S.G.; KLEPPER, J.; LIVINGSTON, J.H.; LYNCH, S.A.; MASSEY, R.F.; MERITET, J.F.; MICHAUD, J.L.; PONSOT, G.; VOIT, T.; LEBON, P.; BONTHRON, D.T.; JACKSON, A.P.; BARNES, D.E.; LINDAHL, T. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutières syndrome at the AGS1 locus. *Nat. Genet.*, v. 38, p. 917–920, 2006

DANG, Y.; WANG, X.; ESSELMAN, W.J.; ZHENG, Y.H. Identification of APOBEC3DE as another antiretroviral factor from the human APOBEC family. *J. Virol.*, v. 80, p. 10522, 2006

GAO, D.; WU, J.; WU, YOU-TONG.; DU, F.; AROH, C.; YAN, N.; SUN, L.; ZHIJIAN J. Cyclic GMP-AMP Synthase Is an Innate Immune Sensor of HIV and Other *Retroviruses* *ChenScience*, v. 341, p. 903-906, 2013

DUNKLE, K.L.; STEPHENSON, R.; KARITA, E.; CHOMBA, E.; KAYITEKORE, K.; VWALIKA, C.; GREENBERG, L.; ALLEN, S. New heterosexually transmitted HIV infections in married or cohabiting couples in urban Zambia and Rwanda: an analysis of survey and clinical data. *Lancet*, v. 371, p. 9631, 2008

EVERETT, R.D.; CHELBI-ALIX, M.K. K. PML and PML nuclear bodies: implications in antiviral defence. *Biochimie.*, v. 89, p. 819, 2007

FIEBIG, E.W. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS*, v. 17, p. 1871–1879, 2003

FOWKE, K.R.; NAGELKERKE, N.J.; KIMANI, J. Resistance to HIV-1 infection among persistently seronegative prostitutes in Nairobi, Kenya. *Lancet*, v. 348, p. 1347-1351, 1996

GALL, A.; TREUTING, P.; ELKON, K.B.; LOO, Y.M.; GALE, M.; BARBER, G.N.; STETSON, D.B. Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease. *Immunity*, 2012.

GOUGEON, M.L.; HERBEUVAL, J.P. IFN- α and TRAIL: a double edge sword in HIV-1 disease?. *Exp. Cell Res.*, v. 36, p. 120–131, 2012

GUO, F.; CEN, S.; NIU, M.; SAADATMAND, J.; KLEINMAN, L. Inhibition of formylated reverse transcription by human APOBEC3G during human immunodeficiency virus type 1 replication. *J Virol.*, v. 80, p. 11710, 2006

HACKER, H.; REDECKE, V.; BLAGOEV, B.; KRATCHMAROVA, I.; HSU, L.C.; WANG, G.G.; KAMPS, M.P.; RAZ, E.; WAGNER, W.; HACKER, G.; MANN, M.; KARIN, M. Specificity in Toll-like receptor signalling through distinct effector functions of TRAF3 and TRAF6. *Nature*, v. 439, p. 204–207, 2006

HALLMAN, M.; RAMET, M.; EZEKOWITZ, R.A. Toll-like receptors as sensors of pathogens. *Pediatric Research*, v.50, p.315, 2001

HARDY, GA.; SIEG, S.; RODRIGUEZ, B.; ANTHONY, D.; ASAAD, R.; JIANG, W.; MUDD, J.; SCHACKER, J.; FUNDERGURG, N.Y.; PILCH-COOPER, H.A.; DEBERNARDO, R.; RABIN, R.L.; LEDERMAN, MM.; HARDING, C.V. Interferon- α is the primary plasma type-I IFN in HIV-1 infection and correlates with immune activation and disease markers. *PLoS One*. v.8(2), p. 5652, 2013

HASSELROT, K. Genital and Mucosal immune response against HIV-1 in exposed uninfected individuals. *Crit. Rev. Immunol.*, 2009

HASSELROT, K.; BRATT, G.; HIRBOD, t.; SABERG, P.; EHNLUND, M.; LOPALCO, L.; SANDSTROM, E.; BROLIDEN, K. Orally exposed uninfected individuals have systemic anti-HIV responses associating with partners viral load *AIDS*, 2010

HOLMES, R.K.; KONING, F.A.; BISHOP, K.N.; MALIM, M.H. APOBEC3F can inhibit the accumulation of HIV-1 reverse transcription products in the absence of hypermutation. Comparisons with APOBEC3G. *J. Biol. Chem.*, 2007. v. 282, p. 2587, 2007

HONDA, K.; TANIGUCHI, T. IRFs: master regulators of signalling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nature Rev. Immunol.*, p .644–658, 2006.

HORNUNG, V.; ROTHENFUSER, S.; BRITCH, S.; KRUG, A.; JAHRSDORFER, B.; GIESE, T.; ENDRES, S.; HARTMANN, G. Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides. *J Immunol* v. 168, p. 4531, 2002.

HUGONNET, S.; MOSHA, F.; TODD, J.; MUGEYE, K.; KLOKKE, A.; NDEKI, L.; ROSS, D.; GROSSKURTH, H.; HAYES, R. Incidence of HIV infection in stable sexual partnerships: a retrospective cohort study of 1802 couples in Mwanza Region, Tanzania. *J Acquir Immune Defic. Syndr.*, v. 168, p. 4531, 2002

ISAACS, A.; LINDERMAN, J. Virus interference. I. The interferon. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, v. 147, p. 258–267, 1957

ISHIKAWA, H.; BARBER, GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature*, v. 455, p. 674-678, 2008

JENNER, E. Letter to the Editor. *Med. Phys. J.*, v. 194, p. 863, 1804

KADOWAKI, N.; HO, S.; ANTONENKO, S.; MALEFYT, R.W.; KASTELEIN, R.A., BAZAN, F.; LIU, Y.J. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J. Exp. Med.*, v. 194, p.863, 2001

KAWAI, T.; AKIRA, S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int. Immunol.*, v.21, p. 317–337, 2009.

KRONER, B.L.; ROSENBERG, P.S.; ALENDORT, L.M.; ALVORD, W.G.; GOEDERT, J.J. HIV-1 infection incidence among persons with hemophilia in the United States and western Europe, 1978-1990. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, v. 7(3), p. 279-86, 1994

KUMAR, H.; KAWAI, T.; AKIRA, S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem Biophys Res Commun.*, v. 388, p. 621–625, 2009

LAHOUESSA, H.; DADDACHA, W.; HOFMANN, H.; AYINDE, D.; LOGUE, E.C.; DRAGI, L.; BLOCH, N.; MAUDER, C.; BERTRAND, M.; GRAMBERG, M.; PANCINO, G.; PRIET, S.; CANARD, B.; LAGUETTE, N.; BENKIRANE, M.; TRANSY, C.; LANDAU, N.R.; KIM, B.; MARGOTTIN-COQUET, F. SAMHD1 restricts the replication of human immunodeficiency virus type 1 by depleting the intracellular pool of deoxynucleoside triphosphates. *Nat. Immunol.*, v. 13, p. 223–228, 2012

LEPELLEY, A.; LOUIS, S.; SOURISSEAU, M.; LAW, H.K.; POTCHLICHET, J.; SCHILTE, C.; CHAPEROT, L.; PLUMAS, J.; RANDALL, R.E.; SI-TAHAR, M.; MAMMANO, F.; ALBERT, M.L.; SCHATZ, O. Innate sensing of HIV-infected cells *PLoS Pathog.*, 2011

LIMA, J.F.; OLIVEIRA, L.M.; PEREIRA, N.Z.; MITSUNARI, G.E.; DUARTE, A.J.; SATO, M.N. Distinct natural killer cells in HIV-exposed seronegative subjects with effector cytotoxic CD56(dim) and CD56(bright) cells and memory-like CD57⁺NKG2C⁺CD56(dim) cells. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 2014

LITVAK, V. A FOXO3-IRF7 gene regulatory circuit limits inflammatory sequelae of antiviral responses. *Nature*, v. 490, p. 421–425, 2012

LIUZZI, G.; CHIRIANNI, A.; CLEMENTI, M.; BAGNARELLI, P.; VALENZA, A.; CATALDO, P.T.; PIAZZA, M. Analysis of HIV-1 load in blood, semen and saliva: evidence for different viral compartments in a cross-sectional and longitudinal study. *AIDS*, 1996

MATIKAINEN, S.; SARENEVA, T.; RONNI, T.; LEHTONEN, A.; KOSKINEN, P.J.; JULKUNEN, I. Interferon- α activates multiple STAT proteins and upregulates proliferation-associated *IL-2Ra*, *c-myc*, and *pim-1* genes in human T cells. *Blood*, v. 93, p. 1980–1991, 1999

MEHLE, A.; STRACK, B.; ANCUTA, P.; ZHANG, C.; MCPICK, M.; GABAUZDA, D.C. Vif overcomes the innate antiviral activity of APOBEC3G by promoting its degradation in the ubiquitin-proteasome pathway. *J. Biol. Chem.*, v. 279, p. 7792, 2004

MERONI, G.; DIEZ-TOUX, G. TRIM/RBCC, a novel class of 'single protein RING finger' E3 ubiquitin ligases. *Bioessays*, v. 27, p. 1147, 2005

MOGENSEN, T.H.; MELCHJORSEN, J.; LARSEN, C.S.; PALUDAN, S.R. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*, v. 7, p. 54–73, 2010

MONROE, K.M.; MCWHIRTER, S.M.; VANCE, R.E. Induction of type I interferons by bacteria. *Cell. Microbiol.*, v. 12, p. 881–890, 2010

MORITA, M.; STAMP, G.; ROBINS, P.; DULIC, A.; ROSEWELL, I.; HRIVNAK, G.; DALY, G.; LINDAHL, T.; BARNES, D.E. Gene-targeted mice lacking the Tbx1 (DNase III) 3=5= DNA exonuclease develop inflammatory myocarditis. *Mol. Cell. Biol.*, v. 24, p. 6719, 2004.

NIOLE, S.; STOYE, J.P.; SAIB, A. TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence. *Nat Rev Microbiol* v. 3, p. 799, 1997

PONTING, C.; SCHULTZ, J.; BORK, P. SPRY domains in ryanodine receptors (Ca(2+)-release channels). *Trends Biochem. Sci.* v. 22, p. 193, 1997

PEREIRA, N.Z.; CARDOSO, E.C.; OLIVEIRA L.M.; LIMA, J.F.; BRANCO, A.C.; RUOCCO, R.M.; ZUGAIB, M.; OLIVEIRA-FILHO, J.B.; DUARTE, A.J.; SATO, M.N. Upregulation of Innate Antiviral Restricting Factor Expression in the Cord Blood and Decidual Tissue of HIV-Infected Mothers. *PLoS ONE*, v. 8, p. 12, 2013

PESTKA, S.; KRAUSE, C.D.; WALTER, M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol. Rev.*, v. 202, p. 8–32, 2004

PLATANIAS, L.C. Mechanisms of type-I and type-II-interferon-mediated signalling. *Nature Rev. Immunol.*, v. 5, p. 375–386, 2005

PLATANIAS, L.C.; FISH, E.M. Signaling pathways activated by interferons. *Experimental Hematology*, v. 27, p. 1583-1592, 1999

QUINN, T.C.; WAWER, M.J.; SEWANKAMBO, N.; SERWADDA, D.; LI, C.; WABWIRE-ANGEN, F.; MEEHAN, M.O.; LOTALO, T.; GRAY, R.H. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*, n. 13, p. 921-929, 2000

RANKI, A.; MATTINEN, S.; YARCHOAN, R.; BRODER, S.; GHRAYEB, J.; LAHDERVITA, J.; KROHN, K. T-cell response towards HIV in infected individuals with and without zidovudine therapy, and in HIV-exposed sexual partners. *AIDS*, v. 3(2), p. 63-69, 1989

SANDLER, N.G.; BOSINGER, N.G.; ESTES, J.D.; ZHU, R.T.; THARP, G.K.; BORITZ, E.; LEVIN, D.; WIJEYESINGHE, S.; MAKAMDOP, K.N.; DEL PRETE, G.Q.; HILL, B.J.; TIMMER, J.K.; REISS, E.; YARDEN, G.; DARKO, S.; CONTIJOCH, E.; TODD, J.P.; SILVESTRI, G.; NASON, M.; NORNGREN, R.B.; KEELE, B.F.; RAO, S.; LANGER, J.A.; LIFSON, J.D.; SCHREIBER, G.; DOUEK, D.C. Type I interferon responses in rhesus macaques prevent SIV infection and slow disease progression. *Nature*, v. 511, p. 601-605, 2014

SAWYERS, S.L.; EMERMAN, M.; MALIK, H.S. Discordant evolution of the adjacent antiretroviral genes TRIM22 and TRIM5 in mammals. *PLoS Pathog*, v. 3, p. 197, 2007

SCHAEFER, T.M.; FAHEY, J.V.; WRIGHT, J.A.; WIRA, C.R. Innate immunity in the human female reproductive tract: antiviral response of uterine epithelial cells to the TLR3 agonist poly(I:C). *J. Immunol.*, v. 174, p. 992, 2005

SEWRAM, S.; SINGH, R.; KORMUTH, E.; WERNER, L.; MLISANA, K.; KARIM, S.S.; NDUNG'U, G.; CAPRISA TEAM. Human TRIM5 α expression levels and reduced susceptibility to HIV-1 infection. *J Infect Dis.*, 2009

SCHAFER, S.L.; LIN, R.; MOORE, P.A.; HISCOTT, J.; PITHA, P.M. Regulation of type I interferon gene expression by interferon regulatory factor-3. *J. Biol. Chem.*, v. 273, p. 2714-2720, 1998

STETSON, D.B.; KO, J.S.; HEIDMANN, T.; MEDZHITOV, R. Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. *Cell*, v. 134, p. 587-598, 2008

STETSON, D.B.; MEDZHITOV, R. Recognition of cytosolic DNA activates an IRF3-dependent innate immune response. *Immunity*, v. 24, p. 93-103, 2006

SUN, W.; LI, Y.; CHEN, L.; CHEN, H.; YOU, F.; ZHOU, X.; ZHOU, Y.; ZHAI, Z.; CHEN, D.; JIANG, Z. ERIS, an endoplasmic reticulum IFN stimulator, activates innate immune signaling through dimerization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, v. 106, p. 8653-8658, 2009

TRISTEM, M.; PURVIS, A.; QUICKE, D.L. Complex evolutionary history of primate lentiviral vpr genes. *Virology*, v. 240, p. 232-237, 1998

VANDERFORD, T.H.; SLITCHER, C.; ROGERS, K.A.; LAWSON, B.O.; OBAEDE, R.; ELSE J.; VILLINGER, F.; BOSINGER, S.E.; SILVESTRI, G. Treatment of SIV-infected sooty mangabeys with a type-I IFN agonist results in decreased virus replication without inducing hyperimmune activation. *Blood*, 2012

VAZQUEZ-PEREZ, J.A.; ORMSBY, C.E.; HERNANDEZ-JUAN, R.; TORRES, K.J.; REYES-TERAN, G. APOBEC3G mRNA expression in exposed seronegative and early stage HIV infected individuals decreases with removal of exposure and with disease progression. *Retrovirology.*, 2009

WOODWARD, J.J.; IAVARONE, A.T.; PORTNOY, D.A. c-di-AMP secreted by intracellular *Listeria monocytogenes* activates a host type I interferon response. *Science*, v. 328, p. 1703–1705, 2010

WU, L.; SUN, X.; CHEN, F.; DU, H.; SHI, C.; CHEN, Z.J. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*, v. 339, p. 826–830, 2013

YAN, N.; REGALADO-MAGDOS, A.D.; STIGGELBOURT, B.; LEE-KIRSCH, M.A.; LIEBERMAN, J. The cytosolic exonuclease TREX1 inhibits the innate immune response to human immunodeficiency virus type 1. *Nature Immunol.*, 2010

YANG, Y.G.; LINDAHL, T.; BARNES, D.E. Trex1 exonuclease degrades ssDNA to prevent chronic checkpoint activation and autoimmune disease. *Cell*, v. 131, p. 873–886, 2007

YOSHIMURA, A.; NAKA, T.; KUBO, M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nature Rev. Immunol.*, v.7, p.454–465, 2007