



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



Juan Manuel Cubillos Angulo

**Avaliação da associação entre HLA-B em mães com HIV- 1 e crianças
expostas verticalmente**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Carlos Brites

Salvador

2018

FICHA CATALOGRAFICA

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA), com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Cubillos Angulo, Juan Manuel

Avaliação da associação entre HLA-B em mães com HIV-1 e crianças expostas verticalmente / Juan Manuel Cubillos Angulo, Taryn Castro Cuesta. -- Salvador, 2018.

63 f. : il

Orientador: Carlos Brites.

Dissertação (Mestrado - Pós-graduação em Medicina e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, 2018.

1. Human Immunodeficiency Virus Type. 2. Mother to child transmission . 3. Vertical Infection Transmission; . 4. HLA-B Alleles. 5. Pediatrics Infection. I. Castro Cuesta, Taryn. I. Brites, Carlos. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Dra. Cynthia Rodamilans Serra Lorenzo: Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (1989). Mestre em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia. Atualmente, é pediatra do pronto atendimento Hospital São Rafael- Monte Tabor, medica concursada da Sesab lotada no Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa (CEDAP), atendimento pediatria/infetopediatria em consultório privado (GEORT/ Itaigara Memorial) e coordenadora médica do Estudo ZIP (Zika in infants and pregnancy). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Pediatria (ambulatório e emergência) e infetopediatria (principalmente HIV/Aids, Infecções Congênitas e Imunização).

Dra. Jamile Leão Rego: Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia. Mestre e doutoranda em Ciências da Saúde com ênfase em genética da hanseníase pela Universidade Federal da Bahia. Atualmente é Farmacêutica Bioquímica do Laboratório de Imunogenética e Transplante de Órgãos do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos. Possui experiência na área de Farmácia, Bioquímica com ênfase em Laboratório de Análises Clínicas, Imunogenética e Biologia Molecular voltada para doenças infecciosas e transplantes. É membro do Serviço de Imunologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (SIM/HUPES) da Universidade Federal da Bahia.

Dra Ana Gabriela Alvares Travassos: Graduada em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (1996), com Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal da Bahia (1999) e especialização em Colposcopia e Citopatologia pela mesma Universidade (2000), Mestra em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia/FIOCRUZ (2012), Doutora em Medicina e Saúde na Universidade Federal da Bahia (2016). Atualmente atuando como Professora do curso de Medicina na Universidade Estadual da Bahia (UNEB), médica e pesquisadora do Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa - CEDAP (Centro de Referência em DST/AIDS). Membro associado da SOGIBA, SBPCUC e SBDST. Vem desenvolvendo pesquisa com ênfase em Patologias do Trato Genital e HPV, Prevenção da Transmissão Vertical do HIV e Infecções Sexualmente Transmissíveis, ensino médico e educação em saúde.

AGRADECIMENTOS

A à minha esposa, Taryn por ser a pedra angular em minha vida e pelo amor que foi o motor para finalizar esta etapa, e a meu filho, Martin por seu sorriso que iluminavam as noites mais escuras;

A o meu pai, Victor por ensinar como ser uma pessoa trabalhadora e honesta, e a à minha amada mãe, Helena que sempre está em meu coração, e tudo é por ela;

Às doutoras Celia Pedroso e Rosangela Silva pelo ensino e consideração;

Ao Dr. Eduardo Martins Netto por ser um exemplo a seguir como pesquisador e como pessoa;

Ao pessoal do Laboratório de Pesquisa em Infectologia (LAPI), pela ajuda em tudo momento, pelo carinho e por ser pessoas incríveis que sempre tinham um sorriso, uma palavra bonita, sem importar a hora ou o dia;

A minha família na Colômbia por seu apoio e aos meus amigos no Brasil por ser parte importante em esta aventura;

Ao Dr. Carlos Brites, meu agradecimento por cada uma das aprendizagens e por ajudar-nos no desafio de estudar em outro país;

E por último a OEA, grupo COIMBRA e CAPES por abrir este espaço de aprendizagem para estrangeiros em este encantador país e especialmente em esta formosa cidade chamada Salvador.

“Uma pessoa que nunca cometeu um erro nunca tentou nada de novo” Albert Einstein

SUMÁRIO

Conteúdo	
1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	10
Objetivo Principal	10
Objetivos Secundários	10
3. ARTIGO DE REVISÃO.....	11
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	30
5. ARTIGO ORIGINAL	37
6. ANEXOS	58
Anexo A: Estratégia de Pesquisa da Literatura na revisão sistemática	58
Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60

RESUMO

INTRODUÇÃO: Os antígenos leucocitários humanos de classe I e, mais especificamente, as moléculas codificadas no *locus B* (HLA-B) estão associados ao risco de desenvolvimento da HIV/AIDS. Tem sido descritos diferentes grupos de alelos HLA-B com efeito protetor ou alelos que aumentam a susceptibilidade à infecção pelo HIV, e que são expressos desde as etapas iniciais da gestação. **OBJETIVO.** Avaliar que variantes do HLA-B estão associados ao risco de transmissão vertical do HIV-1, em uma população de mulheres infectadas pelo vírus e seus filhos expostos à infecção durante a gestação, parto ou aleitamento, em um centro de referência para HIV. **METODOS.** Em um estudo transversal, descritivo, realizamos a tipagem do HLA-B, em 52 mães (65 filhos), acompanhadas no ambulatório de HIV/AIDS do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, em Salvador Brasil. **RESULTADOS.** A profilaxia das mães mostra associação significativa com a prevenção da transmissão vertical do HIV-1 ($p= 0.03$) e as crianças corroboram a associação com um 95,1% de crianças HIV-1 negativas que recebeu profilaxia ($p = <0.001$). A frequência dos grupos alélicos HLA-B*14 (29.2%) e o HLA-B*18 (16.7%) foi significativamente mais elevada nas crianças HIV-1 positivas ($p=0.002$ e $p=0.04$ respectivamente). O subgrupo HLA-B*14:01 também foi mais frequentemente detectado em crianças HIV-1 positivas ($p=0.01$). Não observamos diferenças significativas entre a frequência de alelos HLA-B entre as mães que transmitiram o vírus, comparadas às que não o fizeram. Observou-se uma associação positiva significativa entre risco de transmissão do HIV e ausência de profilaxia durante o parto, mas a diferença na frequência de alelos persistiu mesmo após ajuste para este fator.

CONCLUSÃO. A presença do alelo HLA-B*14 é preditivo da transmissão vertical em filhos expostos ao HIV-1. Essas descobertas ajudam a entender a patogenia da transmissão vertical do HIV-1 e colocam o alelo HLA-B*14 como uma parte crucial desse processo.

Palavras-chave: “transmissão vertical mãe-filho”, “HIV”, “HLA-B”

Abstract

BACKGROUND: Class I human leukocyte antigens, more specifically, the molecules encoded at the B locus (HLA-B) are associated with the risk progression HIV / AIDS. Different groups of HLA-B alleles have been reported with protective effect or increasing susceptibility to HIV infection, and those are expressed from the earliest stages of gestation. **OBJECTIVE:** The aim of this study is to evaluate which variants of HLA-B are associated with the risk of vertical transmission of HIV-1 in HIV-infected women and their children exposed during pregnancy, delivery or breastfeeding, in a referral HIV center in Salvador Bahia. **METHODS.** Cross-sectional study, were performed with HLA-B typing in 52 mothers (65 children), who were referred to the HIV / AIDS clinic of Professor Edgard Santos University Hospital in Salvador, Brazil. **RESULTS.** Mothers' prophylaxis shows a significant association with the prevention of vertical HIV-1 transmission ($p = 0.03$). Children corroborate the association, 95.1% HIV-1 negative children received prophylaxis ($p = 0.001$). Group allele frequencies of HLA-B * 14 (29.2%) and HLA-B * 18 (16.7%) was significantly higher in HIV-1 positive children ($p = 0.002$ and $p = 0.04$, respectively). The HLA-B * 14: 1 subgroup was also more frequently detected in HIV-1 positive children ($p = 0.01$). Not significant differences of HLA-B alleles were observed among mothers who transmitted the virus compared to those who did not.

There was a positive significant association between risk of HIV transmission and absence of prophylaxis during the delivery, but the difference in allele frequency persisted even after statistical adjustment for this factor.

CONCLUSIONS. The presence of the HLA-B * 14 allele is predictive of vertical transmission in children exposed to HIV-1. These findings help to understand the pathogenesis of HIV-1 vertical transmission and revealed the HLA-B * 14 allele as a crucial part of this process.

Key words: “mother-to-child transmission”, “HIV”, “HLA-B”

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

De acordo com a ordem em que aparecem no texto:

HLA-B: Antígeno leucocitário humano parte do complexo maior de histocompatibilidade de classe I (Receptores de cadeia pesada) *locus B*.

HIV: Sigla em ingles para o Human Immunodeficiency Virus.

HIV-1: Tipo 1 do vírus do HIV.

PMC: PUBMed Central.

SciELO: Base de busca, siglas em ingles: Scientific Electronic Library Online.

T CD4+ e CD8+: Linfócito T auxiliar e citotóxico.

CTLs: Linfocitos T citotóxicos.

Nef: Fator regulador negativo dos lentivirus.

IMGT/HLA: Banco de dados especializado para sequências do complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC) que inclui as sequências oficiais dos genes.

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

PRISMA: Sigla em inglês para os Itens do Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

HLA-B*35Py e HLA-B*35Px: Subtipos do HLA-B*35 divididos em função da especificidade da ligação peptídica: Py é HLA-B*35:01 que é ligado aos epítomos, prolina na posição 2 e tirosina na posição 9. Px é mais amplamente reactivo, e que também é ligado aos epítomos com prolina na posição 2, assim como a outros aminoácidos, mas não a tirosina.

HLA-C, E, G: Outros antígenos leucocitários humanos, parte do complexo maior de histocompatibilidade de classe I (Receptores de cadeia pesada). *Locus C* (Próximo ao locus B). HLA-E é não clássico e caracterizado por polimorfismos limitados e uma expressão de superfície celular mais baixa. HLA-G também não clássico e relacionado com a tolerância imune na gravidez.

HUPES: Hospital Universitário Professor Edgard Santos, na cidade de Salvador-Bahia.

SISCEL: Sistema de Controle de Exames Laboratoriais do Ministério de Saúde.

gDNA: Ácido desoxirribonucleico genômico.

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético, usado para impedir a coagulação da amostra de sangue obtida.

INVITROGEN: Provedor de produtos de uso em biologia molecular.

RNA: Ácido ribonucleico.

PCR: Reação em cadeia de polimerase.

SSO: Oligonucleotidos de sequência específicos.

One Lambda: Provedor de produtos para o uso em biologia molecular.

SAPE: Streptavidina coniugada a R- Ficoeritrina.

LABScan™ 100: Analisador de fluxo sensível capaz de processar até 100 regiões quando usado com a família de produtos LABType e LABScreen da One Lambda, o sistema permite que o usuário faça leitura dos anticorpos HLA, bem como a tipagem HLA.

PE: Ficoeritrina.

REDOME: Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea.

NT: Mães HIV (+) que não transmitiram HIV (+)

EU: Crianças não infectadas pelo HIV (+) das Mães

INF: Crianças infectadas pelo HIV (+) das Mães

TR: Mães HIV (+) que transmitiram HIV (+) para suas crianças

IP: Crianças HIV (+) infectadas intraparto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Resumo e características dos artigos e resultados dos HLA-B relatados.....	19
Tabela 2 Socio-demographic and clinical characteristics of HIV-1 positive mothers enrolled in the study according to MTCT status.	43
Tabela 3 Frequency of HLA-B allelic groups and subgroups potentially associated with mother to child transmission of HIV-1 in exposed children.	45
Tabela 4 Frequency of HLA-B allelic groups potentially associated with HIV MTCT in HIV-1 positive children that received antiretroviral prophylaxis.....	46
Tabela 5 Frequency of HLA-B allelic groups and subgroups potentially associated with mother to child transmission of HIV-1 in positive mothers.	48
Tabela 6 Crude and adjusted OR of alleles' expression associated to HIV-1 MTCT in exposed children.....	49

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos	17
Figura 2 HLA-B allelic groups in children exposed to HIV-1	46
Figura 3 HLA-B allelic sub groups in children exposed to HIV-1	47
Figura 4 HLA-B allelic groups in HIV-1 positive mothers	48
Figura 5 HLA-B allelic subgroups in HIV-1 positive mothers	48

1. INTRODUÇÃO

A transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana tipo um (HIV-1) é a principal via de transmissão em crianças. Com os esquemas de profilaxia e terapia antirretroviral a transmissão vertical foi reduzida sobretudo nos países desenvolvidos, mas nos países em desenvolvimento este problema ainda persiste, já que o acesso à terapia antirretroviral é incompleto para todos os pacientes nestes países. Além disso, o HIV-1 está evoluindo de uma forma constante o que limita o tratamento já que está adquirindo mutações resistentes à os medicamentos, representado um desafio em novos alvos para terapias e vacinas. A transmissão vertical de HIV-1 pode ocorrer durante a gravidez, parto ou aleitamento. Esta é relacionada por uma combinação de fatores virológicos, do ambiente, imunológico e genéticos do hospedeiro. Nos últimos anos, vários estudos têm sugerido que os fatores genéticos do hospedeiro têm um papel determinante na evolução da transmissão vertical e no desenvolvimento da patogênese.

Os genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) tem uma alta importância nos humanos e apresentam associações no desenvolvimento de algumas doenças. Os genes HLA são muito polimórficos e estão associados com suscetibilidade ou proteção na infecção pelo HIV-1, já que o controle da infecção precisa resposta das células T CD4+ e CD8+, que ocorrem pela apresentação dos peptídeos virais pelos alelos HLA.

O alelo HLA-B é o mais polimórfico dos alelos HLA e talvez como consequência disto tem mostrado associação com o desenvolvimento do HIV/AIDS.

Atualmente, não há estudos no Brasil avaliando associação dos alelos HLA-B e a transmissão vertical. Este estudo busca avaliar que variantes do HLA-B estão associados ao risco de transmissão vertical do HIV-1, na população de mulheres infectadas e seus filhos expostos durante a gestação, em um centro de referência para HIV na cidade de Salvador, Bahia.

2. OBJETIVOS

Objetivo Principal

Avaliar que variantes do HLA-B estão associados ao risco de transmissão vertical do HIV-1, na população de mulheres infectadas pelo vírus e seus filhos expostos à infecção durante a gestação e ou amamentação, em um centro de referência para HIV.

Objetivos Secundários

- Identificar as evidências disponíveis sobre o impacto dos polimorfismos relatados do HLA-B na transmissão vertical do HIV-1.
- Definir quais polimorfismos do HLA-B estão associados à transmissão vertical.
- Avaliar a frequência da distribuição dos alelos HLA-B em mulheres infectadas pelo HIV-1 e seus filhos expostos à infecção durante a gestação e aleitamento em um centro de referência para HIV.
- Determinar se existe associação entre os polimorfismos do HLA-B e a probabilidade de transmissão vertical da infecção, na população de mulheres infectadas pelo HIV-1 e seus filhos expostos à infecção durante a gestação e aleitamento.

3. ARTIGO DE REVISÃO

TÍTULO: Evidência do impacto dos polimorfismos do HLA-B na transmissão vertical do HIV-1: Revisão sistemática

AUTORES:

Juan Manuel Cubillos Angulo^{1,2,3}

Taryn Ariadna Castro Cuesta^{2,3}

Carlos Brites^{1,3,4}

¹Laboratório de Pesquisa em Infectologia

²Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Universidade Federal da Bahia

³Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos Universidade Federal da Bahia

⁴Professor of Infectious Diseases, Department of Medicine, Salvador, Bahia

RESUMO

Importância: A transmissão vertical do HIV-1 é a principal via de infecção em crianças. Estudos genéticos sugerem um importante papel do HLA-B na transmissão, progressão e controle da infecção pelo HIV-1. **Objetivo:** Definir quais polimorfismos do HLA-B estão envolvidos na transmissão vertical do HIV-1. **1. Metodologia** Foi conduzida uma revisão sistemática das bases de dados PubMed, Europe PMC, Cochrane e Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), utilizando as palavras chave: “HIV infection”, “HIV new born”, “HLA

polimorfismos”, “HLA-B” e “Mother to child transmission”, por 2 revisores independentes. **Resultados:** Foram identificados nove estudos relevantes que tiveram como objetivo avaliar a transmissão vertical do HIV-1 e a evolução da infecção do HIV-1 na criança baseados na análise molecular dos polimorfismos do HLA-B herdados da mãe e do pai. Dezesesseis grupos de alelos HLA-B foram relacionados ao HIV-1, cinco deles (31.25%) associados com a progressão lenta ou diminuição da transmissão vertical, enquanto seis grupos de alelos (37.5%) foram associados com a progressão rápida da infecção nas crianças e com o aumento da transmissão vertical. As evidências disponíveis sugerem que o HLA-B*57 reduz a progressão da doença, com impacto no controle viral, enquanto o HLA-B*35 aumenta a transmissão vertical e a progressão da infecção nas crianças. Outros achados continuam contraditórios, como o papel do alelo HLA-B*18, associado a proteção contra a aquisição precoce de HIV-1 mas também a uma maior capacidade replicativa viral. **Conclusão:** Os alelos HLA-B estão relacionados a um menor risco de transmissão vertical do HIV-1. Novos estudos da interação HLA-B/HIV-1 são importantes para conhecer epítopes imunodominantes e no futuro ajudar na realização de vacinas que complementem o tratamento antirretroviral.

Palavras-chave: Human Immunodeficiency Virus Type 1; Vertical Infection Transmission; HLA-B; Alleles; Pediatrics Infection

INTRODUÇÃO

A transmissão vertical do HIV-1 é a principal via de infecção em crianças em todo o mundo (1). Embora a magnitude da carga viral materna seja o fator preponderante na transmissão vertical do HIV-1, fatores genéticos desempenham um importante papel no risco de transmissão do vírus (2,3).

O papel do genes HLA no controle da replicação do HIV-1, tem sido estudado desde 1996 (4). O foco atual concentra-se em variantes das regiões codificantes dos genes HLA que podem afetar propriedades estruturais e funcionais influenciando a resposta imune à infecção pelo HIV-1. Os alelos HLA são responsáveis pela apresentação de peptídeos derivados de patógenos para células T CD8+ e CD4+ (5–9). Embora existam evidências consistentes que mostram um relevante papel dos polimorfismos HLA-B no risco de transmissão vertical do HIV-1, os dados disponíveis muitas vezes são contraditórios (10–22).

Os estudos mais recentes tem se concentrado em variantes das regiões codificantes dos genes HLA que podem afetar propriedades estruturais e funcionais influenciando a sua capacidade de apresentar antígenos às células T CD8+ e CD4+, e, conseqüentemente, a efetividade da resposta imune (5–9).

Foi descrito por Rajapaska e colaboradores, que os linfócitos T citotóxicos (CTLs) poderiam exercer um melhor controle sobre a infecção pelo HIV-1 na resposta aos epítomos apresentados pelos alelos HLA-B devido à resistência relativa deste último à regulação negativa mediada por Nef (23).

O gene HLA-B é o mais polimórfico, apresentando um total de 4,950 alelos (ver de IMGT/HLA database) (5). Existem na literatura vários alelos HLA-B associados à progressão da infecção pelo HIV/AIDS em adultos infectados

(24), porém os dados disponíveis sobre seus efeitos na transmissão vertical são insuficientes.

A presente revisão sistemática objetiva identificar as evidências disponíveis sobre o impacto dos polimorfismos reportados do HLA-B na transmissão vertical do HIV-1, e definir quais polimorfismos do HLA-B estão associados à transmissão vertical.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática sobre HLA e sua associação com a transmissão vertical da infecção pelo HIV-1, seguindo os métodos definidos na declaração de diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (25). Foram analisadas publicações indexadas nas bases de dados: PubMed, Europe PMC, Cochrane e Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs). As palavras chave foram: “HIV infection”, “HIV new born” como o problema, “HLA polimorfisms”, “HLA-B” como o preditor e “Mother to child transmission” como o resultado. A estratégia de busca do PubMed está no anexo 1.

As buscas foram realizadas por dois revisores independentes (JMCA, TACC), em língua portuguesa, espanhol e inglês, sem delimitação por período, nem população estudada.

Durante a busca foi feita uma primeira leitura dos títulos e abstracts dos artigos (Figura 1). Revisões científicas, cartas ao editor e comentários não foram incluídas, mas foram lidos na procura de referências relevantes que não tenham aparecido na primeira busca.

Os critérios de inclusão foram: 1) artigos de corte transversal caso controle e coortes, 2) que abordaram a transmissão vertical do HIV-1 durante a gestação, parto ou amamentação 3) que descreveram os polimorfismos do HLA-B, que 4) abordaram métodos moleculares para estudo do HLA-B: Polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (RFLP), PCR-RFLP, iniciação específica da sequência de PCR (SSP), sequência de PCR oligonucleótidos

específicos (SSO), PCR-Luminex, e sequência de PCR baseada em tipificação (SBT), e que 5) compararam crianças HIV-1 positivas e negativas que foram expostas ao HIV-1 durante a gestação ou período de amamentação.

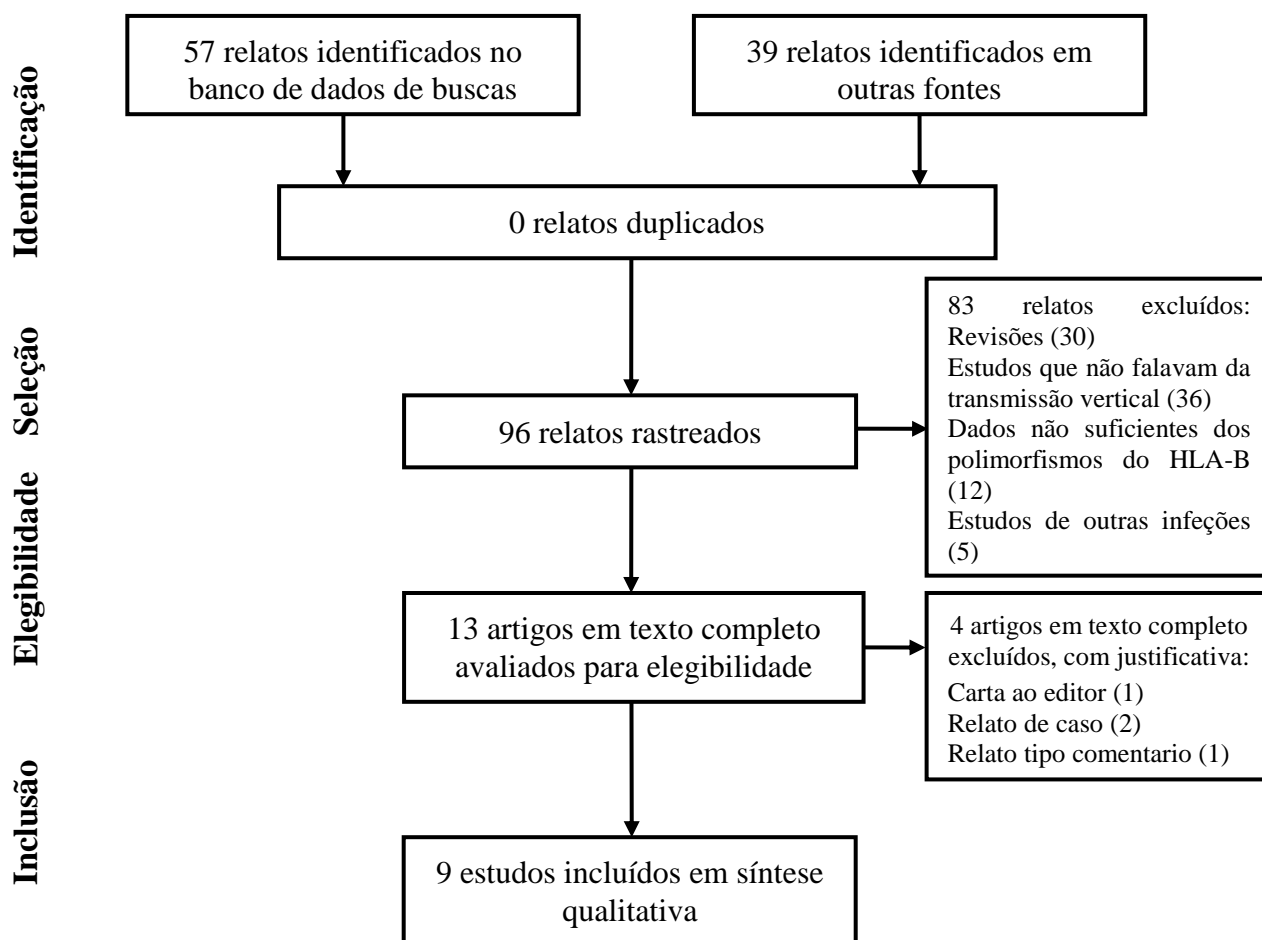
Os artigos que não estudaram a participação do HLA-B na transmissão vertical, duplicados ou sem a descrição dos polimorfismos do HLA-B foram excluídos.

Foi desenvolvida uma tabela de extração de dados por cada um dos revisores antes da redação do manuscrito. Esta tabela continha informações descritivas sobre as variáveis importantes de cada estudo, bem como dados sobre: Tempo do Diagnóstico do HIV-1 nas mães, tempo de tratamento nas mães, se a profilaxia foi feita durante a gravidez: antes do parto, intraparto ou pós-parto, tipo de parto: Vaginal ou cesárea, parto a termo ou não e a presença de co-infecção publicada nos estudos. A extração de dados foi conduzida e as discrepâncias resolvidas por consenso.

RESULTADOS

Um total de 57 artigos foi obtido na primeira busca nas bases de dados. Foram adicionados mais 39 estudos relevantes, obtidos das revisões de outros textos não detectados na busca eletrônica inicial. Do total (96 artigos), foram selecionados treze estudos, segundo os critérios descritos na metodologia (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos



O tempo de intervalo das publicações foi de 2004 até 2015, seis (66.7%) foram publicados de 2004 a 2009 e três (33.3%) foram publicados entre 2011 e 2015 (Tabela 1).

Tabela 1. Resumo e características dos artigos e resultados dos HLA-B relatados.

Autores	Tipo de estudo	N	Alelos HLA-B estudados	População	Resultados principais
(Nkenfou, Nemes E, Mekue L, Grifoni A, Dambaya B, 2015) ¹⁹	Coorte	28 = EU 34 = INF	HLA-B *44	Camarões	Associado com a resistência à infecção pelo HIV após a exposição da mãe ao filho.
(Adland et al., 2015) ¹⁰	Coorte	47= TR 84 = INF	HLA-B *45:01 HLA-B *18:01 HLA-B *58:02 HLA-B *57 HLA-B *58:01 HLA-B *81:01	Kimberley, África do Sul.	Capacidade replicativa viral foi maior nas crianças quando a mãe carregou qualquer destes alelos susceptíveis à doença Uma modesta diminuição na capacidade replicativa viral em crianças com estes alelos
(Paximadis et al., 2011) ¹⁸	Caso controle	150=NT 150=EU 72=INF 74=TR	Homozigótico para o HLA-B * HLA-B *08:01 HLA-B *14:02 HLA-B *42:01	Joanesburgo, África do Sul	Maior representação em IP em comparação com EU. Menor representação em INF em comparação com as EU Maior representação em TR em comparação com NT. Menor representação em TR em comparação com NT.
(Arnaiz-Villena et al., 2009) ²⁰	Caso controle	63=INF 57= EU 31= TR 36 = NT 175= Controles	HLA-B *35	Espanha	Associado consistentemente ao desenvolvimento da AIDS.

(Schneidewind et al., 2009) ¹⁵	Coorte	13= TR 13= INF	HLA-B *57	Jamaica Barbados Haiti	Confere uma vantagem consistente em relação ao controle viral durante a infância que é independente de sua herança.
(Thobakgale et al., 2009) ¹⁶	Coorte	61= TR 61= INF 236=NT	HLA-B *81:01 HLA-B *58:01 HLA-B *57	Durban, África do Sul	Progressão lenta da doença em INF, particularmente quando esses alelos HLA protetores não foram compartilhados com a mãe.
(Winchester et al., 2004) ¹⁷	Caso Controle	163 =NT 163 = EU 83 = INF 83= TR	HLA-B *35:01 HLA-B *35:03 HLA-B *44:02 HLA-B *14:02 HLA-B *13:02 HLA-B *50:01 HLA-B *49:01 HLA-B *53:01	Coorte Multicêntrica a prospectiva WITS	Mais TR tiveram comparadas com as NT. Aumento da transmissão foi encontrado principalmente entre os casos com cargas virais baixas. Aumento da transmissão foi significativo entre as mães afro-americanas e hispânicas. Está fragilmente associado ao aumento da transmissão materno-infantil. Associado ao aumento da transmissão em todas as mães. Predominantemente entre mães hispânicas associadas ao aumento da transmissão neste grupo étnico. Menor risco de transmissão vertical de HIV-1 em mães com cargas virais elevadas.
(Kuhn et al., 2004) ¹⁴	Coorte	59 = INF 59= TR	Homozigótico para o HLA-B ¹ HLA-B *27 HLA-B *57	Nova Iorque	Foram três vezes mais propensas a desenvolver AIDS ou morte. Quando era herdado do pai o tempo para desenvolver AIDS ou a morte era mais longo.

(Farquhar et al., 2004) ²¹	Coorte	76= INF 357=EU	HLA B *18	Kenia, Nairóbi	O alelo foi protetor contra a aquisição precoce de HIV-1. Nenhuma lactente que expressa o alelo adquiriu o HIV-1 após o mês 1, sugerindo que pode proteger contra a infecção tardia pelo leite materno
---------------------------------------	--------	-------------------	-----------	-------------------	--

1= Em este estudo também foi considerado Homozigoto para os dois alelos HLA-B iguais aos da mãe

NT = Mães HIV (+) que não transmitiram HIV (+)

EU = Crianças não infectadas pelo HIV (+) das Mães

INF = Crianças infectadas pelo HIV (+) das Mães

TR = Mães HIV (+) que transmitiram HIV (+) para suas crianças

IP= Crianças HIV (+) infectadas intraparto

Foram excluídos outros quatro artigos que incluíam: Dois relatos de caso, uma carta e uma comunicação breve (11–13,22). Portanto, nove artigos descrevendo polimorfismos do HLA-B relacionados à transmissão vertical do HIV-1 foram selecionados para inclusão na revisão final (Tabela 1).

Dentre os 9 artigos selecionados, três (33.3%) eram caso/controle, enquanto os outros seis (66.7%) eram estudos de coorte. Em todos os estudos, os casos foram crianças HIV-1 positivas. Todos os estudos foram baseados em coortes previamente iniciadas com adultos HIV-1 positivos.

Os estudos são representativos de nove países a nível mundial, três estudos realizados no mesmo país: África do Sul, em três cidades diferentes (Johanesburgo, Kimberley e Durban) (Tabela 1).

Todos os estudos incluíram a contagem de células CD4+ e a Carga viral materna como variáveis importantes para identificar o papel dos alelos HLA-B. Entretanto, seis (66.7%) dos nove estudos só avaliaram estas variáveis para as mães HIV-1 positivas, dois estudos (22.2%) avaliaram as variáveis tanto para mães como para os filhos, e um estudo avaliou apenas os dados das crianças (11,1%). Além disso, um estudo (11.1%) analisou apenas o HLA-B (17), enquanto os demais incluíram todos os alelos do HLA classe I na análise final (Tabela 1).

Na presente revisão, foram achados 16 grupos de alelos significativamente relacionados à infecção pelo HIV-1 (Tabela 1). Consideramos a homozigose para o HLA-B como um grupo alélico. O alelo HLA-B*57 é o que mais se repetiu sendo um alelo protetor contra o risco de infecção nas crianças em quatro diferentes estudos (10,14–16). Em particular, quatro (25%) grupos de

alelos (HLA-B*27, B*57, B*58, B*81) foram associados à progressão lenta da infecção em crianças e seis (37.5%) grupos de alelos (HLA-B*8, B*18, B*42, B*44, B*49, B*53) foram associados à diminuição da transmissão vertical (Tabela 1). O alelo HLA-B*53:01 foi associado à diminuição da transmissão vertical por Winchester e colaboradores, mas este mesmo foi associado com uma rápida progressão para AIDS por Gao e colaboradores (17,26).

Contrariamente, cinco (31.25%) grupos de alelos (HLA-B*18, B*35, B*45, B*58 e qualquer HLA-B*Homozigoto) foram associados com a progressão rápida da infecção nas crianças e seis (37.5%) grupos de alelos (HLA-B*13, B*14, B*35, B*44, B*50 e qualquer HLA-B*Homozigoto) foram associados com o aumento da transmissão vertical (Tabela 1). O alelo HLA-B*35 foi associado com o aumento da transmissão vertical (17) e também com a rápida progressão da infecção nas crianças (20).

Entretanto, dois (12.5%) dos 16 grupos de alelos apresentaram dados contraditórios (Tabela 1). O grupo de alelo HLA-B*44 foi associado à resistência a infecção por Nkenfou e colaboradores (19), embora Winchester e colaboradores associaram o subgrupo HLA-B*44:02 ao aumento da transmissão vertical (17). O grupo de alelo HLA-B*18 foi associado a proteção contra a aquisição precoce de HIV-1 por Farquhar e colaboradores (21) enquanto Adland e colaboradores o associaram a uma maior capacidade replicativa viral (10).

DISCUSSÃO

Os polimorfismos do HLA-B têm relações evolutivas e diferenças inerentes ao processamento de epítopes e ao ligamento com os peptídeos (27). Essa característica resulta na indução de respostas das células T e NK aos agentes patogênicos com distintas especificidades (7). Por esta razão, é importante conhecer as associações que existem entre estas variantes polimórficas e a transmissão vertical do HIV-1, que situa o HLA-B como um fator genético importante para entender a patogenia da doença. Esta revisão sistemática revelou que existem 16 grupos de alelos do HLA-B que estão relacionados com a transmissão vertical do HIV-1, a principal via de transmissão do HIV em crianças no mundo (28).

Oito dos nove estudos fizeram análises moleculares de todos os alelos de HLA classe I, e as associações mais fortes foram achadas nos grupos alélicos dos HLA-B. Carrington e Walker descrevem que funcionalmente os polimorfismos dentro dos nucleotídeos que codificam a região de ligação ao antígeno, determinam a especificidade no controle do HIV-1. Uma vez que o HLA-B é o mais polimórfico dentro do HLA classe I, seus aminoácidos estão mais fortemente associados ao controle do HIV-1 do que qualquer HLA (8).

Nossa revisão sistemática identificou que o alelo HLA-B*53:01 foi associado a um menor risco de transmissão vertical em mães com cargas virais elevadas (17). Entretanto, Gao e colaboradores demonstraram que alguns pacientes apresentando este alelo manifestavam uma predisposição para rápida progressão para AIDS (26). Aparentemente, o HLA-B*53:01 serve como um protetor para transmissão vertical, apesar de ter papel similar no

desenvolvimento acelerado para AIDS, ao do alelo HLA-B*35 já que estes dois são filogeneticamente próximos (26).

HLA-B*35 na revisão foi associado com aumento da transmissão vertical (17) e com a progressão rápida da infecção nas crianças (20). As evidências disponíveis apontam que este alelo é associado com o desenvolvimento acelerado de infecção HIV/AIDS nos pacientes que o apresentam (29). Uma possível explicação para este fato, segundo Carrington E O'Brien, é que esse alelo não se liga aos peptídeos do HIV-1 e não consegue mediar uma resposta protetora em indivíduos infectados pelo HIV-1 (30).

Quatro autores coincidem na avaliação de que o alelo HLA-B*57 (10,14–16), está associado a progressão mais lenta da infecção pelo HIV-1 com impacto mínimo na contagem de células CD4+. A razão para isto foi descrita por Košmrlj e colaboradores, ao demonstrar que, no timo, as células T restritas por uma molécula de HLA como o HLA-B*57 apresentam menos auto-peptídeos, e por isso são mais eficazes em reconhecer mutantes pontuais de peptídeos virais direcionados (31).

Zhang e colaboradores demonstram que os perfis dos alelos HLA são diferentes em áreas geográficas distintas, e por isso algumas associações detectadas para um determinado alelo em uma população, em outra poderia não ser aplicável (32). Um exemplo disto é o grupo alélico B*44. Nkenfou e colaboradores acharam resistência a infecção por HIV-1 em uma população de crianças em Camarões (19), mas, Winchester e colaboradores associaram o subgrupo HLA-B*44:02 ao aumento da transmissão vertical em mães afro americanas e hispânicas de uma população de mães dos Estados Unidos e

Porto Rico (17). Estas duas populações são diferentes não só geograficamente, mas também por que uma corresponde a mães HIV-1 positivas e a outra a crianças expostas ao HIV-1.

Após a revisão destes dados, podemos concluir que os alelos HLA-B*57 e HLA-B*81, podem ser enquadrados no grupo de alelos clássicos protetores da transmissão vertical. O alelo HLA-B*57 em vários estudos em diferentes populações (33,34), foi associado a baixa viremia e menor velocidade de evolução para AIDS, enquanto o alelo HLA-B*81 também foi associado a menor redução nos níveis de células CD4 em pacientes HIV-1 positivos (35).

Por outro lado, o alelo HLA-B*35 pode ser enquadrado no grupo de geradores de susceptibilidade à doença por transmissão vertical, apesar de estar relacionado com menor carga viral nas mães (17). Repare-se que a característica homozigose dos alelos HLA-B, assim como a concordância também podem ser enquadrados neste grupo.

Alguns subtipos do alelo HLA-B*35 podem ser categorizados em dois grupos principais com base nas habilidades de ligação ao peptídeo, B*35Py e B*35Px (36). O grupo B*35-Px foi associado a uma progressão rápida para AIDS e ao maior declínio na contagem de células CD4+, e inclui o subtipo B*35:03, identificado nessa revisão (37).

Por outro lado, tem sido descrito que mães homozigotas para o HLA-B possuem maior carga viral (18,38), e esta característica está relacionada com maior transmissão vertical e progressão rápida da doença. Deve-se notar que essa descoberta é repetida independentemente do tipo de alelos ou da carga

viral das mães, gerando nas crianças uma resposta aloimune fraca e, portanto, sobrevivência prolongada de células infectadas (38).

Os dados encontrados na presente revisão também ressaltam a relevância da observação da concordância de HLA-B entre mães e filhos, fato que aumenta a susceptibilidade da transmissão intra-uterina (38) e reduz a capacidade dos filhos de reconhecer o HIV-1 através da resposta imune materna, e portanto, tem menor probabilidade das respostas aloimunes.(20,19,18,38).

Aparentemente, a herança dos mesmos tipos do HLA-B da mãe reduz a capacidade citotóxica de linfócitos T, uma vez que as moléculas na superfície das células infectadas são reconhecidas como próprias (39). Considerando os aspectos descritos, a avaliação de alelos HLA-C, E, G, mas também os grupos alélicos do HLA-B no trofoblasto poderiam identificar as crianças com maior risco de serem infectadas por via vertical, como descrito por Meuleman e colaboradores (39), e assim preparar a equipe medica para o tratamento do recém-nascido infectado.

Observou-se que os estudos estão sujeitos a algumas limitações, por exemplo, as associações das doenças e o HLA são em sua maioria, difíceis de replicar, devido em parte aos polimorfismos do HLA e as variações entre as populações (14). Adland e colaboradores discutem que uma de suas limitações são as faixas de idade entre os grupos das crianças de progressão rápida e das crianças de progressão lenta (10).

Também é importante considerar as limitações desta revisão, que apesar de ser uma extensa revisão da literatura, com critérios de inclusão estritos, são relatados um menor número de polimorfismos que favorece a progressão lenta

do HIV-1. Outra limitação se refere aos tamanhos de amostra, as estratificações relevantes, e a variabilidade das populações já que em sua maioria (55%) os estudos foram realizados na África, limitando a generalização dos achados para outras populações.

Os dados obtidos nesta revisão sistemática propiciam maior informação sobre os mecanismos genéticos envolvidos na transmissão vertical do HIV-1, em especial sua relação com a herança dos alelos do HLA-B. Os achados sugerem que os polimorfismos do gene HLA-B modificam a infecção pelo HIV-1 e o desenvolvimento de AIDS nas crianças infectadas por transmissão vertical. As limitações já apontadas sugerem que estudos mais amplos e melhor controlados, sobre a associação entre os alelos HLA-B e o reconhecimento imune do feto ao vírus associado a células e o vírus livre, incluindo diferentes populações, são necessários para obtenção de conclusões consistentes e estimativas de risco mais precisas para cada população.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática revelou que existe uma influência dos alelos HLA-B com o desenvolvimento da transmissão vertical do HIV-1, porque são responsáveis tanto pela proteção, quanto pela susceptibilidade à doença. Pelo menos 16 grupos de alelos foram achados associados à taxa de transmissão e progressão HIV/AIDS. No futuro consideramos importante realizar mais estudos aonde o foco principal seja a interação HLA-B/HIV-1, para gerar maiores conhecimentos em epitopos imunodominantes que podem ser protetores e ajudar na realização de vacinas que complementem o tratamento anti-retroviral.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fouda GG, Moody MA, Permar SR. Antibodies for prevention of mother-to-child transmission of HIV. 2015;2(2):177–82.
2. Levy JA. HIV and the Pathogenesis of AIDS [Internet]. 3rd ed. Levy JA, editor. Vol. 1, Address editorial. Address editorial; 2007. 680 p. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm0395-273>
3. Milligan C, Overbaugh J. The role of cell-associated virus in mother-to-child HIV transmission. *J Infect Dis*. 2014;210(Suppl 3):S631–40.
4. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Muñoz A, Saah AJ, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV–1 infection. *Nat Med* [Internet]. 1996 Apr 25;2(4):405–11. Available from: <http://www.nature.com/articles/nm0496-405>
5. Goulder PJR, Watkins DI. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(8):619–30.
6. Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, et al. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature*. 2004;432(7018):769–74.
7. Raghavan M, Geng J. HLA-B polymorphisms and intracellular assembly modes. *Mol Immunol* [Internet]. 2015;68(2):89–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.07.007>

8. Carrington M, Walker BD. Immunogenetics of Spontaneous Control of HIV. *Annu Rev Med* [Internet]. 2012;63(1):131–45. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-med-062909-130018>
9. Jan Klein AS. The HLA System. *Nejm*. 2000;343(10):702–9.
10. Adland E, Paioni P, Thobakgale C, Laker L, Mori L, Muenchhoff M, et al. Discordant Impact of HLA on Viral Replicative Capacity and Disease Progression in Pediatric and Adult HIV Infection. *PLoS Pathog* [Internet]. 2015;11(6):1–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004954>
11. Child L, Feeney ME, Tang Y, Roosevelt KA, Leslie AJ, Karthas N, et al. Immune Escape Precedes Breakthrough Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viremia and Broadening of the Cytotoxic T-Lymphocyte Response in an Immune Escape Precedes Breakthrough Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viremia and Broadening of the Cytotoxic T-L. *J Virol*. 2004;78(16):8927–30.
12. Feeney ME, Tang Y, Rathod A, Kneut C, McIntosh K. Absence of detectable viremia in a perinatally HIV-1-infected teenager after discontinuation of antiretroviral therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):324–30.
13. Goulder PJR, Brander C, Tang Y, Tremblay C, Colbert RA, Addo MM, et al. Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature*. 2001;412(6844):334–8.
14. Kuhn L, Abrams EJ, Palumbo P, Bulterys M, Aga R, Louie L, et al.

- Maternal versus paternal inheritance of HLA class I alleles among HIV-infected children: Consequences for clinical disease progression. *Aids*. 2004;18(9):1281–9.
15. Schneidewind A, Tang Y, Brockman MA, Ryland EG, Dunkley-Thompson J, Steel-Duncan JC, et al. Maternal transmission of human immunodeficiency virus escape mutations subverts HLA-B57 immunodominance but facilitates viral control in the haploidentical infant. *J Virol* [Internet]. 2009;83(17):8616–27. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2738193&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 16. Thobakgale CF, Prendergast A, Crawford H, Mkhwanazi N, Ramduth D, Reddy S, et al. Impact of HLA in mother and child on disease progression of pediatric human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* [Internet]. 2009;83(19):10234–44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2748050&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 17. Winchester R, Pitt J, Charurat M, Magder LS, Göring HHH, Landay A, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: Strong association with certain maternal HLA-B alleles independent of viral load implicates innate immune mechanisms. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(2):659–70.
 18. Paximadis M, Minevich G, Winchester R, Schramm DB, Gray GE, Sherman GG, et al. KIR-HLA and maternal-infant HIV-1 transmission in sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2011;6(2).
 19. Nkenfou, Nemes E, Mekue L, Grifoni A, Dambaya B et al. Human

- Leucocyte Antigen Class I Diversity among Human Immunodeficiency Virus Exposed Negative and Positive Children in Cameroon. *J AIDS Clin Res* [Internet]. 2015;6(4). Available from:
<https://www.omicsonline.org/open-access/human-leucocyte-antigen-class-i-diversity-among-human-immunodeficiency-virus-exposed-negative-and-positive-children-in-cameroon-2155-6113-1000439.php?aid=44633>
20. Arnaiz-Villena A, Martín-Villa JM, Amador JTR, Cendoya-Matamoros A, Tomé MIG, Rivera JM, et al. Risk of vertical HIV transmission combines the “B35-Cw4 disadvantage” and the “pattern of inheritance” theories of progression. *Curr HIV Res* [Internet]. 2009;7(3):314–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442128>
21. Farquhar C, Rowland-Jones S, Mbori-Ngacha D, Redman M, Lohman B, Slyker J, et al. Human leukocyte antigen (HLA) B*18 and protection against mother-to-child HIV type 1 transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2004;20(7):692–7. Available from:
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-3843137248&partnerID=tZOtx3y1>
22. Mackelprang RD, Carrington M, John-Stewart G, Lohman-Payne B, Richardson BA, Wamalwa D, et al. Maternal Human Leukocyte Antigen A*2301 Is Associated with Increased Mother-to-Child HIV-1 Transmission. *J Infect Dis* [Internet]. 2010;202(8):1273–7. Available from:
<https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/656318>
23. Rajapaksa US, Li D, Peng Y-C, McMichael AJ, Dong T, Xu X-N. HLA-B

- may be more protective against HIV-1 than HLA-A because it resists negative regulatory factor (Nef) mediated down-regulation. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2012;109(33):13353–8. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1204199109>
24. Goulder PJR, Walker BD. HIV and HLA Class I: An Evolving Relationship. *Immunity* [Internet]. 2012;37(3):426–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2012.09.005>
25. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21;6(7):e1000100. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
26. Gao X, Nelson GW, Karacki P, Martin MP, Phair J, Kaslow R, et al. Effect of a Single Amino Acid Change in MHC Class I Molecules on the Rate of Progression to AIDS. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 May 31;344(22):1668–75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200105313442203>
27. Sidney J, Peters B, Frahm N, Brander C, Sette A. HLA class I supertypes: A revised and updated classification. *BMC Immunol*. 2008;9:1–15.
28. UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Jt United Nations Program HIV/AIDS [Internet]. 2017;1–248. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf

29. O'Brien SJ, Gao X, Carrington M. HLA and AIDS: A cautionary tale. *Trends Mol Med*. 2001;7(9):379–81.
30. Carrington M, O'Brien SJ. The Influence of HLA Genotype on AIDS*. *Annu Rev Med* [Internet]. 2003;54(1):535–51. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.med.54.101601.152346>
31. Košmrlj A, Read EL, Qi Y, Allen TM, Altfeld M, Deeks SG, et al. Effects of thymic selection of the T-cell repertoire on HLA class I-associated control of HIV infection. *Nature*. 2010;465(7296):350–4.
32. Zhang X, Huang XJ, Xia W, Li WH, Zhang T, Wu H, et al. HLA-B*44 is associated with a lower viral set point and slow CD4 decline in a cohort of Chinese homosexual men acutely infected with HIV-1. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(7):1048–54.
33. Coloccini RS, Dilernia D, Ghiglione Y, Turk G, Laufer N, Rubio A, et al. Host genetic factors associated with symptomatic primary HIV infection and disease progression among argentinean seroconverters. *PLoS One*. 2014;9(11):1–10.
34. Li X, Price MA, He D, Kamali A, Karita E, Lakhi S, et al. Host genetics and viral load in primary HIV-1 infection: clear evidence for gene by sex interactions. *Hum Genet*. 2014;133(9):1187–97.
35. Prentice HA, Porter TR, Price MA, Cormier E, He D, Farmer PK, et al. HLA-B*57 versus HLA-B*81 in HIV-1 Infection: Slow and Steady Wins the Race? *J Virol* [Internet]. 2013;87(7):4043–51. Available from:

<http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.03302-12>

36. Kaur G, Mehra N. Genetic determinants of HIV-1 infection and progression to AIDS: Immune response genes. *Tissue Antigens*. 2009;74(5):373–85.
37. Gao X, Bashirova A, Iversen AKN, Phair J, Goedert JJ, Buchbinder S, et al. AIDS restriction HLA allotypes target distinct intervals of HIV-1 pathogenesis. *Nat Med*. 2005;11(12):1290–2.
38. Mackelprang RD, John-Stewart G, Carrington M, Richardson B, Rowland-Jones S, Gao X, et al. Maternal HLA Homozygosity and Mother-Child HLA Concordance Increase the Risk of Vertical Transmission of HIV-1. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1156–61.
39. Meuleman T, Lashley LELO, Dekkers OM, van Lith JMM, Claas FHJ, Bloemenkamp KWM. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol* [Internet]. 2015;76(5):362–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2015.02.004>

5. ARTIGO ORIGINAL

TÍTULO:

HLA-B*14 ALLELE PREDICTS HIV-1 MOTHER-TO-CHILD-TRANSMISSION,
IN SALVADOR, BRAZIL

AUTORES:

Juan Manuel Cubillos Angulo^{1,2,3}

Taryn Ariadna Castro Cuesta^{2,3}

Eliane Pereira Menezes³

Celia Pedroso^{1,3}

Carlos Brites^{1,3,4}

¹Laboratório de Pesquisa em Infectologia

²Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Universidade Federal da
Bahia

³Complexo Hospitalar Prof. Edgard Santos Universidade Federal da Bahia

⁴Professor of Infectious Diseases, Department of Medicine, Salvador, Bahia

Abstract

BACKGROUND: Class I human leukocyte antigens, especially the molecules encoded at the B locus (HLA-B), are associated with AIDS progression risk. Different groups of HLA-B alleles have been associated to a protective effect or increasing susceptibility to HIV infection and are expressed from the earliest

stages of gestation. **OBJECTIVE:** The aim of this study is to evaluate which variants of HLA-B are associated with the risk of vertical transmission of HIV-1 in HIV-infected women and their children exposed during pregnancy, in a referral center in Salvador Bahia. **METHODS.** We performed HLA-B genotyping in 52 HIV-infected mothers and their children exposed to HIV-1 during pregnancy (N=65) in Salvador, Brazil. We compared the HLA-B alleles' frequency for mothers, uninfected, and infected children, according to the use of antiretroviral prophylaxis. **RESULTS.** Absence of antiretroviral prophylaxis was significantly associated with prevention of vertical transmission of HIV-1 ($p = 0.005$, and $p = 0.001$ for mothers and children respectively). Frequency of HLA-B * 14 (29.2%, $p = 0.002$), HLA-B * 18 (16.7%, $p = 0.04$) or HLA-B * 14: 1 (20.8%, $p = 0.01$) alleles subgroup was significantly higher in HIV-1 positive children and persisted (HLA-B * 14, $p=0.04$) even after adjusting for use of antiretroviral prophylaxis. No significant difference in expression of HLA-B alleles was observed among mothers who transmitted the virus compared to those who did not. **CONCLUSIONS.** Expression of HLA-B * 14 allele is predictive of vertical transmission in children exposed to HIV-1 and reinforces the important role of genetics in MTCT.

Key words: "mother to child transmission", "HIV", "HLA-B"

INTRODUCTION

In 2016 there were 36.7 million of people living with HIV / AIDS (PLHIV) including 2,1 million of children under 15 years of age. ¹. Up to 30-40% of children born from HIV-positive mothers are infected, during pregnancy (5-10%), delivery (15%), or through breastfeeding (15%) ².

The association between human leucocytes antigen system (HLA) class I and HIV infection is already known ³. The HLA system includes a part of the major histocompatibility complex (MHC) that modulates the host immune response. Class I genes are expressed by most somatic cells ⁴, and are characterized by a large number of alleles ($n = 12,893$, March, 2018, IMGT-HLA). Most variants are localized in the peptide-binding region, which confers an evolutive advantage for the control and Evolution of infections ⁵.

The HLA-B allele has been associated with HIV infection progression, in comparison to other HLA alleles. This is likely because the large number of alleles ³ (4,950 by March, 2018, IMGT-HLA) and its physiological influence on T-CD8 lymphocytes' activity. ⁶. Fetal proteins are expressed early in embryonic development, in the first trimester of pregnancy. Classical HLA class I proteins are expressed in all non-trophoblastic cells of mother and fetus. ⁷.

The association between the presence of certain HLA-B antigens and the likelihood of mother-to-child-transmission (MTCT) has been reported by several authors, as protective or predictive of higher susceptibility to HIV infection ⁸⁻²³. Such antigens are expressed early in the gestational period and can influence the progression to AIDS.

The important role of HLA-B*57 allelic groups against HIV progression in adults is well documented^{6,24-27}. Similarly, in MTCT studies it was detected a Strong association between these alleles and a slow progression to AIDS in HIV-infected children^{8-10,12}. On the other hand, the available evidences suggest that the expression of the allelic groups HLA-B*35 is linked to a faster progression to AIDS, and to a higher risk of MTCT^{2,3} than that found in individuals not expressing such HLA alleles^{8,11}.

The available reports on frequency of HLA-B polymorphisms in HIV-positive mothers and their children are scarce. Our study aims to evaluate the frequency of HLA-B alleles' distribution in HIV-infected mothers and their children and to define if there is any association between HLA-B alleles polymorphisms and the likelihood of MTCT, in Salvador, Brazil.

METHODS

We performed a cross-sectional study to evaluate the variants of HLA-B alleles in HIV-positive women and their children exposed to HIV infection during mother's pregnancy. The participants were followed at the Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) HIV outpatient clinics, in Salvador, Brazil, from April 2017 to February 2018. We included HIV-positive women older than 18 years, and their children.

After written consent to participate in the study the women were interviewed on demographics, HIV diagnosis, route of HIV transmission, and gestational period. Data on HIV-1 plasma viral load and CD4+/CD8+ cells count were retrieved from Brazilian National Database on HIV viral load and lymphocytes count (SISCEL).

Blood samples were collected in tubes containing EDTA to perform HLA alleles evaluation. Briefly, DNA extraction was performed by Pure Genomic DNA mini kit (Invitrogen). The concentration of genomic DNA was measured by a DNA quantifier, to keep it between 50 and 280 ng / ml. All laboratory tests were performed at the Laboratório de Pesquisas em Infectologia (LAPI), and Immunogenetics Laboratory, both located at HUPES.

HLA genotyping was performed by using LABType SSO HLA-B Locus (One Lambda), according to manufacturer's instructions. Briefly, LABType use a Luminex platform to perform inverted sequence specific oligonucleotides (SSO DNA) typing. Initially, the target DNA is amplified by PCR using a specific primer for the target group. The PCR product is biotinylated to allow detection by a streptavidin-conjugated R-phicoeritrin (SAPE). The PCR product is then

denatured and hybridized with DNA complementary probes conjugated with fluorescent microspheres. A flow analyzer (LABScan 100) reads the fluorescence intensity of phycoerythrin in each microsphere. HLA typing is defined by comparison of the obtained reaction pattern with those associated with HLA sequences already published.

Statistical analysis

The categorical variables were described by frequency distribution and percentages. Comparison between frequency groups and subgroups of HLA-B alleles detected in mothers and children was performed by Pearson-corrected chi-square. P values <0.05 were considered significant. Homozygous alleles or HLA-B subtypes were read as a single one, to avoid data duplicity.

The frequency of children alleles significantly associated with HIV transmission was further analyzed by binary logistic regression. Continuous variables were described by central tendency measures, median and interquartile intervals.

Allelic frequencies were calculated by alleles counting method. Genotype deviation and Hardy-Weinberg balance were checked for mothers and children by using the software Genepop version 4.2²⁸. All analysis were performed by the statistical package SPSS, version 21. The software JMP version 11 was used to graphic analysis of allelic frequencies.

RESULTS

We evaluated 65 blood samples of children exposed to HIV-1 during pregnancy, 24 of them infected by the virus. We also evaluated 52 samples of mothers, 14 of them transmitted HIV to their children. The discrepancy between the number of mothers and children is due to the fact that were included 3 twin pairs, and the death of 3 mothers, before samples could be collected. Table 2 shows the socio-demographic and clinic characteristics of the included mothers.

Table 2. Socio-demographic and clinical characteristics of HIV-1 positive mothers enrolled in the study according to MTCT status.

	Transmitters (n=14) ^a	Non-transmitters (n=38) ^a	p-value
Ethnicity (%)			0.5
White	0	1 (2.6)	
Black	1 (20.0)	17 (44.7)	
Brown	4 (80.0)	20 (52.6)	
Marital status (%)			0,14
Single	3 (60.0)	16 (42.1)	
Married	2 (40.0)	4 (10.5)	
Widowed	0	1 (2.6)	
Unmarried/Cohabitationa	0	17 (44.7)	
Education (%)			0.77
< 5 years	1 (25.0)	13 (34.2)	
5-8 years	0	7 (18.4)	
8-11 years	1 (25)	4(10.5)	
> 11 years	2 (50)	13 (34.2)	
Illiterate	0	1 (2.6)	
Employment (%)			0.81
Housewife	4 (80.0)	24 (63.2)	
Retired	0	1 (2.6)	
Student	0	5 (13.2)	
Others	1 (20.0)	8 (21.1)	
Smoking (%)			0.11
Smoker	0	4 (10.5)	
Ex- smoker	3 (60.0)	7 (18.4)	
Non smoker	2 (40.0)	27 (71.1)	
Illicit drug use (%)			0.82
Marijuana	0	3 (7.9)	
Cocaine	0	3 (7.9)	

Non illicit drug use	5 (100)	32 (84.2)	
Alcohol use (%)			0.35
Occasional	2 (40.0)	7 (18.4)	
Daily	0	3 (7.9)	
Discontinued use in pregnancy	0	12(31.6)	
Sober	3 (60.0)	16 (42.1)	
Comorbidities (%)			0.089
Yes	3 (60.0)	9 (23.7)	
No	2 (40.0)	29 (76.3)	
Mother use of prophylaxis against HIV (%)			0.005
Yes	11 (50.0)	32 (84.2)	
No	11 (50.0)	6 (15.8)	
Type of delivery (%)			0.446
Cesarean section	4 (80.0)	35(92.1)	
Vaginal	1 (20.0)	3 (7.9)	
Previous Abortion (%)			0.009
Spontaneous	2 (50.0)	4 (10.5)	
Induced	1 (25.0)	1 (2.6)	
No abortion	1 (25.0)	33 (86.8)	
Gestational age (%)			0.446
Term	5 (100.0)	34 (89.5)	
Preterm	0	4 (10.5)	

a Note that each subcategory may have a value of n smaller by incomplete data in the questionnaire.

Among the 38 mothers that did not transmit HIV-1 to their children 32 (84%) received MTCT prophylaxis, while among those who transmitted HIV-1 to their children only 11/22 (50%, two mothers were lost to follow up and did not provide samples to test) received it ($p=0.007$).

HIV-1 infection was confirmed in 24/65 (37%) of exposed children, as shown in table 2. The proportion of HIV infected children was similar for males (11/30) and females (13/35).

As expected we also observed a clear association between use of antiretroviral prophylaxis in the first four weeks of life and lower risk of HIV infection for

exposed children, than that observed for children that did not receive prophylaxis: among uninfected children peri-partum prophylaxis was used in 39 (95%) of them, while among infected children the prophylaxis reached only 13 (54%, $p < 0.001$).

We did not find significant deviation from Hardy–Weinberg equilibrium among children. However, it was detected among mothers, probably as a consequence of a selection bias (all mothers were infected by HIV-1).

We detected a significant association between the frequency of HLA-B*14 ($p = 0.002$) e HLA-B*18 ($p = 0.04$) allelic groups and HIV infection among exposed children as shown in table 3.

Table 3. Frequency of HLA-B allelic groups and subgroups potentially associated with mother to child transmission of HIV-1 in exposed children.

Alleles	HIV		<i>p</i> -value	OR (95% IC)
	Positive (n=24)	Negative (n=41)		
B7*	3(12.5)	5 (12.2)	0,97	1.0 (0.2-4.7)
B14	7 (29.2)	1 (2.4)	0,002	16.5 (1.9 - 144.4)
B15*	4 (16.7)	11 (26.8)	0,348	0.5 (0.2 - 2.0)
B18	4 (16.7)	1 (2.4)	0,04	8 (0.8-76.4)
B35	4 (16.7)	8 (19.5)	0,78	0.8 (0.2-3.1)
B41	0	4 (9.8)	0,11	-
B42	2 (8.3)	5 (12.2)	0,62	0.7 (0.1-3.7)
B44	5 (20.8)	6 (14.6)	0,52	1.5 (0.4-5.7)
B52	0	4 (9.8)	0,11	-
B53	2 (8.3)	5 (12.2)	0,6	0.7 (0.1-3.7)
B57	1 (4.2)	3 (7.3)	0,6	0.6 (0.1-5.6)
Subgroups				
B07:02*	2(8.3)	4 (9.8)	0,85	0.8 (0.1-4.9)
B14:01	5 (20.8)	1 (2.4)	0,01	10.5 (1.2 - 96.5)
B15:03*	1(4.2)	7 (17.1)	0,13	0.2 (0.02 - 1.8)
B35:01	3 (12.5)	6 (14.6)	0,81	0.8 (0.2-3.7)
B44:02	3 (12.5)	2 (4.9)	0,27	2.8 (0.4-18.0)

B44:03	2 (8.3)	4 (9.8)	0,85	0.8 (0.1-4.9)
B51:01	4 (16.7)	5(12.2)	0,61	1.4 (0.3-5.9)
B53:01	2(8.3)	5 (12.2)	0,63	0.7 (0.1-3.6)

* Presence of homozygotes in the sample

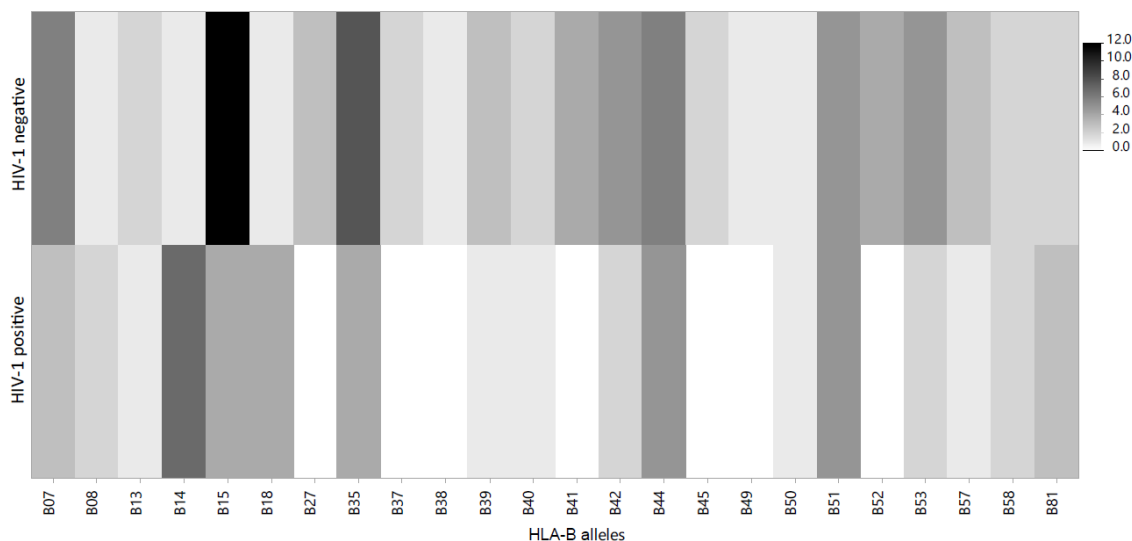
After adjusting for use of antiretroviral prophylaxis against HIV, we found that the association between HLA-B*14 and MTCT remained significant (table 4, $p=0.04$).

Table 4. Frequency of HLA-B allelic groups potentially associated with HIV MTCT in HIV-1 positive children that received antiretroviral prophylaxis.

Alleles	Prophylaxis		p-value	OR (95% IC)
	Yes (n=13)	Not (n =11)		
B14	6 (46.2)	1 (9.1)	0.04	8.6 (0.8 - 87.8)
B15	2 (15.4)	2 (18.2)	0.85	0.81 (0.1 - 7.0)
B18	2 (15.4)	2 (18.2)	0.85	0.82 (0.1 - 7.0)
B42	1 (7.7)	1 (9.1)	0.90	0.83 (0.1 -15.1)

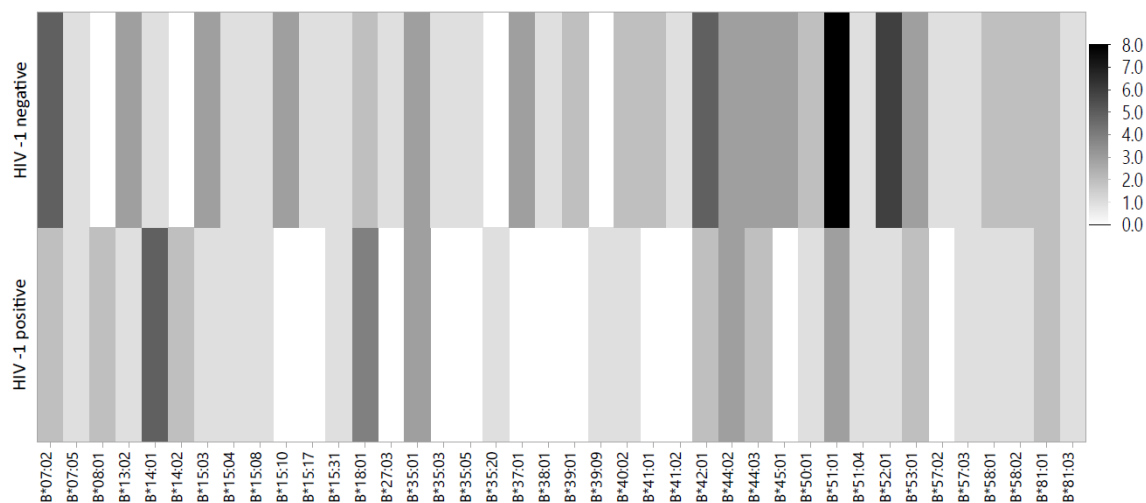
MTCT of HIV was also associated to the expression of HLA-B*14:01 subgroup (table 3, $p=0.02$). On the other hand, we did not detect any significant association between HIV transmission and expression of HLA-B*41 or HLA-B*52 alleles. Figure 2 and 3 displays the alleles' frequency in the children population.

Figure 2. HLA-B allelic groups in children exposed to HIV-1



Data from Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador-Bahia, Laboratory of infectology and immunology, april 2017 to february 2018.

Figure 3. HLA-B allelic sub groups in children exposed to HIV-1



Data from Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador-Bahia, Laboratory of infectology and immunology, april 2017 to february 2018.

Among mothers, the frequency of studied alleles was similar, regardless MTCT. However, we detected a marginally significant ($p=0.06$ Table 5) association between HLA-B*44 allele and a lower chance of HIV transmission.

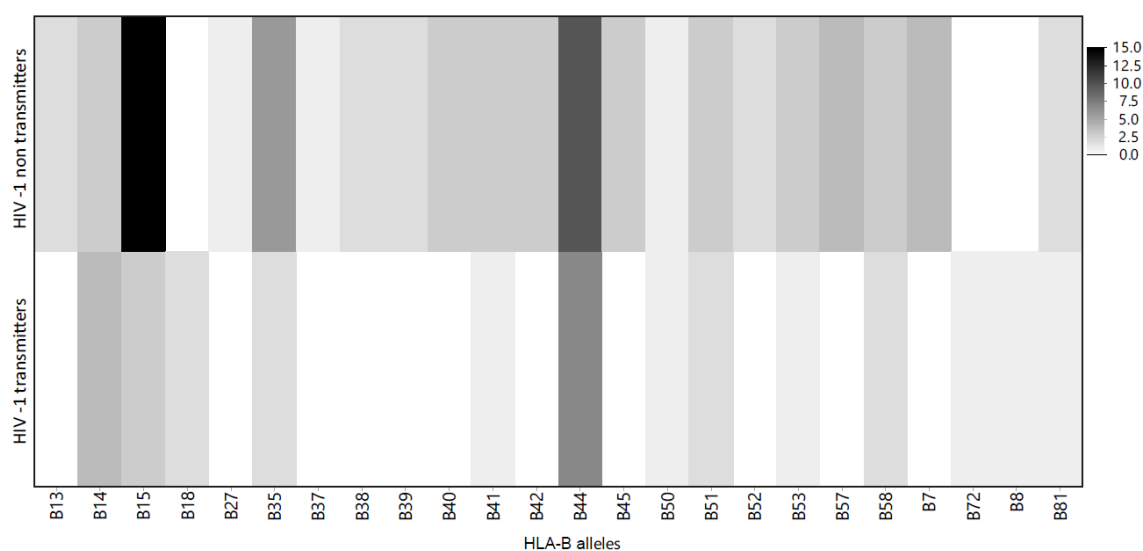
Table 5. Frequency of HLA-B allelic groups and subgroups potentially associated with mother to child transmission of HIV-1 in positive mothers.

Alleles	Non Transmitters		<i>p</i> -value	OR (95% IC)
	(n=14)	(n=38)		
B15*	3 (21.4)	14 (34.2)	0,38	0.5 (0.1 - 2.2)
B35	2 (14.3)	6 (15.8)	0,89	0.9 (0.2-5.0)
B44*	7 (50)	9 (23.7)	0,06	3.2 (0.9-11.6)
B57	0	4 (10.5)	0,21	-
Subgroups				
B15:03*	3(21.4)	5(13.2)	0,46	1.8 (0.37 - 8.8)
B44:02	4 (28.6)	4(10.5)	0,11	3.4 (0.6 - 12.7)
B44:03	3 (21.4)	5 (13.2)	0,46	1.8 (0.4 - 8.8)
B57:01	0	3 (7.9)	0,28	-

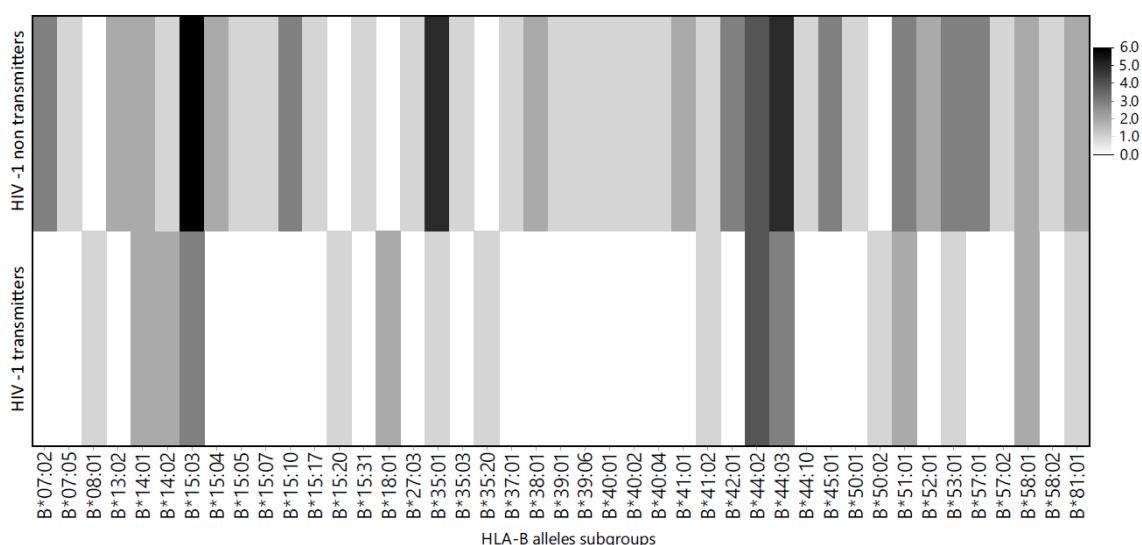
* Presence of homozygotes in the sample

Figures 4 and 5 summarize the alleles' frequencies in mothers.

Figure 4. HLA-B allelic groups in HIV-1 positive mothers



Data from Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador-Bahia, Laboratory of infectology and immunology, april 2017 to february 2018.

Figure 5. HLA-B allelic subgroups in HIV-1 positive mothers

Data from Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador-Bahia, Laboratory of infectology and immunology, april 2017 to february 2018.

We can observe that the frequency of HLA-B*44:02 subtype is similar for mothers who transmitted or not HIV for their children. HLA-B*57 allele and HLA-B*57:01 subgroup were not found among mothers who transmitted HIV. The overall frequency of these alleles was 3.1 and 2.3%, respectively.

Expression of HLA-B*14 allele was predictive ($p=0.01$) of HIV-1 MTCT. Logistic regression (table 6) showed a persistent association between frequency of HLA-B*14 and increased risk of HIV-1 MTCT, in comparison with uninfected children (OR, 18.1; IC95%, 2.05–166.33).

Table 6. Crude and adjusted OR of alleles' expression associated to HIV-1 MTCT in exposed children.

Alleles	crude OR	adjusted OR	95% IC	p-value
B14	16.5	18.1	(2.05-166.33)	0.01
B15	0.5	1.4	(0.32-6.13)	0.66
B18	8	10.2	(0.96-107.9)	0.06
B44	1.5	2.1	(0.48-9.14)	0.33

DISCUSSION

HIV-1 MTCT depends on the magnitude of maternal HIV-1 viral load, and complex immunological and genetics mechanisms. We detected a significant association between the risk of MTCT and expression of HLA-B*14 in children infected by MTCT. The association remained significant after adjusting rates of MTCT by antiretroviral prophylaxis, indicating that genetic characteristics play a major role in the pathogenesis of HIV-1 MTCT. Among HIV-infected children born from mothers that received antiretroviral prophylaxis 46.2% expressed HLA-B*14 allele, against only one infected child born from mother who did not received prophylaxis.

The frequency of HLA-B*14 e B*18 in the general population in Bahia is 5.6% and 4.3%, respectively, according to the National Registry of Bone Marrow Donors (REDOME, available <http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp>). In our study, the frequency of HLA-B*14 allele was 29.2% among HIV-infected children, but only 2.4% among uninfected ones (table 2). This reinforce the consistency of our findings, and demonstrates that there is a strong association between HLA-B*14 allele and HIV-1 MTCT.

Previous studies suggest that HLA-B*14 could play an important role in HIV pathogenesis. Winchester et al detected a higher frequency of HLA-B*14 in HIV-infected children, in comparison to uninfected ones ¹¹. On the other hand, Paximadis et al found a higher fequency of HLA-B*14 among mothers that transmitted HIV to their children than in those that did no, reinforcing the association between that allele expression and MTCT ¹⁹. Other findings suggest that HLA-B*14 is associated with high levels of viremia in HIV-infected individuals, and higher replicative capacity in mothers^{6,8}. In addition, we

detected a higher frequency (16.7%) of HLA-B*18 in HIV-infected children than that observed in the general population of Salvador (2.4%, $p=0.04$).

Winchester et al also detected a higher frequency of HLA-B*44 allele in transmitting mothers, and a higher risk of MTCT for Afro-Americans or Hispanic women ¹¹. In our study, there was a higher frequency of HLA-B*44 among transmitting mothers than in non-transmitting, but it was only marginally significant. The small sample size probably was a limitation for detection of such difference. Similarly, we did not detect expression of HLA-B*57 allele in transmitting mothers, reinforcing its potentially protective effect against MTCT, because decreased replicative capacity attributed to its expression, as described by Adland ⁸. However, the difference did not reach statistical significance.

The main limitation of our study is its small sample size, which probably affect our power to detect differences in expression of alleles HLA-B*44 e B*57, already detected by previous studies. However, the significant association between MTCT and HLA-B*14 allele expression reinforces the importance of genetic characteristics and MTCT of HIV-1. Larger, prospective studies can increase our understanding of the role of genetic mechanisms on HIV transmission and pathogeny. Our findings demonstrate that MTCT is strongly associated with HLA-B*14 expression and can predict the likelihood of HIV-1 MTCT, probably as a consequence of an inadequate immune response to HIV infection.

Acknowledgments

We thank Marcos Neri and Augusto Hora for blood collection and Maria Arriaga for her support in statistical analyses. This study was supported by a grant from Fundação Bahiana de infectologia.

REFERENCES

1. UNAIDS. UNAIDS Data 2017. Jt United Nations Program HIV/AIDS 2017. Retrieved March 01, 2018; Available at: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf
2. Prendergast AJ, Klenerman P, Goulder PJR. The impact of differential antiviral immunity in children and adults. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(9):636–48.
3. Martin MP, Carrington M. Immunogenetics of HIV disease. *Immunol Rev*. 2013;254(1):245–64.
4. Klein, Jan and Sato, Akie. The HLA System. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(10):702–9.
5. Sidney J, Peters B, Frahm N, Brander C, Sette A. HLA class I supertypes: A revised and updated classification. *BMC Immunol*. 2008;9:1–15.
6. Kiepiela P, Leslie AJ, Honeyborne I, Ramduth D, Thobakgale C, Chetty S, et al. Dominant influence of HLA-B in mediating the potential co-evolution of HIV and HLA. *Nature*. 2004;432(7018):769–74.
7. René C, Lozano C, Eliaou J-F. Expression of classical HLA class I molecules: regulation and clinical impacts. *HLA*. 2016;87(5):338–49.
8. Adland E, Paioni P, Thobakgale C, Laker L, Mori L, Muenchhoff M, et al. Discordant Impact of HLA on Viral Replicative Capacity and Disease Progression in Pediatric and Adult HIV Infection. *PLoS Pathog*. 2015;11(6):1–26.

9. Schneidewind A, Tang Y, Brockman MA, Ryland EG, Dunkley-Thompson J, Steel-Duncan JC, et al. Maternal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Escape Mutations Subverts HLA-B57 Immunodominance but Facilitates Viral Control in the Haploidentical Infant. *J Virol*. 2009;83(17):8616–27.
10. Thobakgale CF, Prendergast A, Crawford H, Mkhwanazi N, Ramduth D, Reddy S, et al. Impact of HLA in Mother and Child on Disease Progression of Pediatric Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *J Virol*. 2009;83(19):10234–44.
11. Winchester R, Pitt J, Charurat M, Magder LS, Göring HHH, Landay A, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: Strong association with certain maternal HLA-B alleles independent of viral load implicates innate immune mechanisms. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(2):659–70.
12. Kuhn L, Abrams EJ, Palumbo P, Bulterys M, Aga R, Louie L, et al. Maternal versus paternal inheritance of HLA class I alleles among HIV-infected children: Consequences for clinical disease progression. *AIDS*. 2004;18(9):1281–9.
13. Farquhar C, Rowland-Jones S, Mbori-Ngacha D, Redman M, Lohman B, Slyker J, et al. Human leukocyte antigen (HLA) B*18 and protection against mother-to-child HIV type 1 transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(7):692–7.
14. Polycarpou A, Ntais C, Korber BT, Elrich H a, Winchester R, Krogstad P, et al. Association between maternal and infant class I and II HLA alleles and of their concordance with the risk of perinatal HIV type 1

- transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2002;18(11):741–6.
15. MacDonald KS, Embree J, Njenga S, Nagelkerke NJ, Ngatia I, Mohammed Z, et al. Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis*. 1998;177(3):551–6.
 16. Mackelprang RD, John-Stewart G, Carrington M, Richardson B, Rowland-Jones S, Gao X, et al. Maternal HLA Homozygosity and Mother-Child HLA Concordance Increase the Risk of Vertical Transmission of HIV-1. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1156–61.
 17. Nkenfou, Nemes E, Mekue L, Grifoni A, Dambaya B et al. Human Leucocyte Antigen Class I Diversity among Human Immunodeficiency Virus Exposed Negative and Positive Children in Cameroon. *J AIDS Clin Res*. 2015;6(4).
 18. Mackelprang RD, Carrington M, John-Stewart G, Lohman-Payne B, Richardson BA, Wamalwa D, et al. Maternal Human Leukocyte Antigen A*2301 Is Associated with Increased Mother-to-Child HIV-1 Transmission. *J Infect Dis*. 2010;202(8):1273–7.
 19. Paximadis M, Minevich G, Winchester R, Schramm DB, Gray GE, Sherman GG, et al. KIR-HLA and maternal-infant HIV-1 transmission in sub-Saharan Africa. *PLoS One*. 2011;6(2).
 20. Arnaiz-Villena A, Martín-Villa JM, Amador JTR, Cendoya-Matamoros A, Tomé MIG, Rivera JM, et al. Risk of vertical HIV transmission combines the “B35-Cw4 disadvantage” and the “pattern of inheritance” theories of progression. *Curr HIV Res*. 2009;7(3):314–9.

21. Goulder PJR, Brander C, Tang Y, Tremblay C, Colbert RA, Addo MM, et al. Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature*. 2001;412(6844):334–8.
22. Child L, Feeney ME, Tang Y, Roosevelt KA, Leslie AJ, Karthas N, et al. Immune Escape Precedes Breakthrough Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viremia and Broadening of the Cytotoxic T-Lymphocyte Response in an Immune Escape Precedes Breakthrough Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viremia and Broadening of the Cytotoxic T-L. *J Virol*. 2004;78(16):8927–30.
23. Feeney ME, Tang Y, Rathod A, Kneut C, McIntosh K. Absence of detectable viremia in a perinatally HIV-1-infected teenager after discontinuation of antiretroviral therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):324–30.
24. Kaslow RA, Carrington M, Apple R, Park L, Muñoz A, Saah AJ, et al. Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV–1 infection. *Nat Med*. 1996 Apr 25;2(4):405–11.
25. Gao X, Bashirova A, Iversen AKN, Phair J, Goedert JJ, Buchbinder S, et al. AIDS restriction HLA allotypes target distinct intervals of HIV-1 pathogenesis. *Nat Med*. 2005;11(12):1290–2.
26. Altfeld M, Addo MM, Rosenberg ES, Hecht FM, Lee PK, Vogel M, et al. Influence of HLA-B57 on clinical presentation and viral control during acute HIV-1 infection. *AIDS*. 2003;17(18):2581–91.
27. Migueles SA, Sabbaghian MS, Shupert WL, Bettinotti MP, Marincola FM,

- Martino L, et al. HLA B*5701 is highly associated with restriction of virus replication in a subgroup of HIV-infected long term nonprogressors. *Proc Natl Acad Sci.* 2000;97(6):2709–14.
28. Raymond M. & Rousset F. Population genetics software for exact-tests and ecumenicism. *Genepop version 12 J Hered.* 1995;86(248–9).

6. ANEXOS

Anexo A: Estratégia de Pesquisa da Literatura para à revisão sistemática

Questão Clínica PPR: **Em pacientes com HIV será que os polimorfismos de HLA contribuem para aumentar ou diminuir a transmissão vertical?**

	Problema	Preditor	Resultado
Questão PPR	Pacientes com HIV	Polimorfismos de HLA	Aumentar ou diminuir a transmissão vertical
Termos de Procura	"HIV infection" "HIV new born"	" HLA polymorphisms "	"Mother-to-child transmission"

Termos Redutores (potencial aumento de especificidade e qualidade dos artigos): ("clinical trial"[Publication Type] OR review[Publication Type] OR "meta analysis"[Publication Type] OR "systematic review")

Data de publicação: Qualquer

Língua (idioma): Inglês, Português e espanhol.

Pesquisa	Sintaxe	N Artigos em 12/2017
#1	"HIV"[Title/Abstract]	278052
#2	"HIV vertical transmission"[Title/Abstract]	101
#3	"HIV transmission" [Title/Abstract]	21
#4	#1 OR #2 OR #3	278052
#5	"hla type" [Title/Abstract]	774
#6	"HLA" [Title/Abstract]	89234
#7	"HLA variants" [Title/Abstract]	84
#8	"MHC" [Title/Abstract]	54617
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	134600
#10	"Mother to child transmission" [Title/Abstract]	4100
#11	"Vertical transmission" [Title/Abstract]	5400
#12	#10 OR #11	9039

Pesquisa	Sintaxe	N Artigos em 12/2017
#13 (PPR)	#4 AND #9 AND #12	38
#14	(((("clinical trial"[Publication Type]) OR "systematic review"[Title/Abstract]) OR "systematic revision"[Title/Abstract]) OR "meta analysis"[Publication Type]	936365
#15	#14 AND #15	0

Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: Avaliação da atividade de células NK mediada por moléculas HLA de classe I em crianças expostas verticalmente ao HIV-1

Pesquisador Responsável: Juan Manuel Cubillos

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

O objetivo do estudo é: Investigar um fator protetor em crianças e adolescentes seronegativos e seropositivos expostos ao Vírus da Imunodeficiência Humana tipo-1 (VIH)

Duração do Estudo A duração total do estudo é de 1 ano. A sua participação no estudo será de aproximadamente 1 ano

Descrição do Estudo

Participarão do estudo aproximadamente 40 indivíduos.

Este estudo será realizado no Laboratório de Pesquisa em Infectologia do C-HUPES

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque é portador do HIV 1 e possui filho (s) seronegativo ou seropositivos para HIV-1.

Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, serão realizados: coleta de dados gerais (sexo, idade, tempo de doença, tratamentos prévios), coleta de 15 ml de sangue periférico para realização dos exames de rotina e o excedente será utilizado para a pesquisa. Os resultados dos exames estarão disponíveis no LAPI, onde os

mesmos serão processados.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Os desconfortos potenciais se referem à punção de sangue periférico (dor / desconforto local, pequenos hematomas). Não há necessidade de curativo ou uso de medicações, salvo sob orientação médica. Raramente desmaio ou infecções locais ocorrem decorrentes destes procedimentos. Caso aconteçam, tais intercorrências serão tratadas pela equipe deste estudo o tempo que for necessário.

Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante desse estudo. Trata-se de um estudo testando a hipótese de que os haplótipos de HLA-C podem ser fatores protetores contra o Vírus de Imunodeficiência humana tipo 1 em crianças e adolescentes expostos verticalmente.

Os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar a entender melhor a patogênese da doença e indiretamente influenciar em novos tratamentos.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional, caso seja sua visita de rotina. Caso seja chamado para retornar ao laboratório lhe será fornecido o valor de transporte adicional

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser. A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento médico tão pouco alterará a relação da equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo

(revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações colhidas, os registros médicos e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente científico, mantendo-se a confidencialidade (segredo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o identifique serão divulgados.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Deve Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo nesta instituição são **Juan Manuel Cubillos** e **Carlos Brites** que poderão ser encontrados no Hospital Universitário Professor Edgard Santos, LAPI 6º andar, endereço: R. Dr. Augusto Viana, S/n – e nos respectivos telefones: (71) 3283-8380.

Este estudo está incluído no estúdio de coorte Brasileira AIDS e foi aprovado por a comite de ética e Pesquisa

Nome do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à
Máquina

Data

Assinatura do Sujeito de Pesquisa

Nome do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa
Letra de Forma ou à Máquina (quando aplicável)

Data

Assinatura do Representante Legal do Sujeito de
Pesquisa (quando aplicável)

Nome da pessoa obtendo o Consentimento

Data

Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento

Nome do Pesquisador Principal

Data

Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal
