

CCR5DELTA32 NA INFECÇÃO PELO HBV E COINFECÇÃO HBV/HIV

Bruna Kulmann Leal¹, José Artur Bogo Chies¹

1. Laboratório de Imunobiologia e Imunogenética, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.



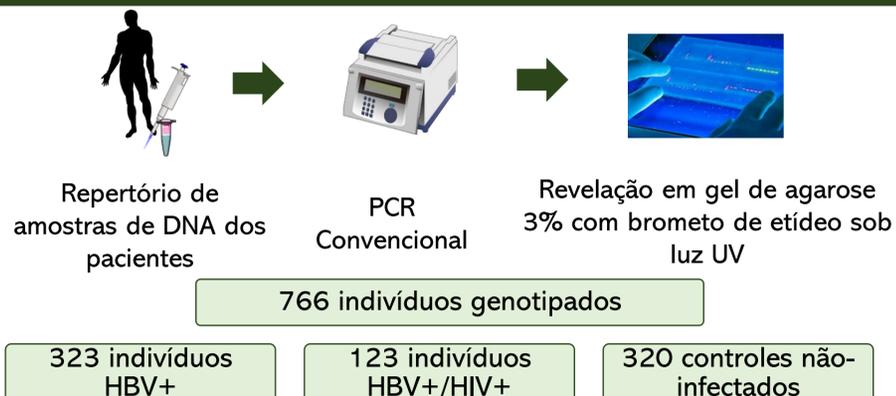
INTRODUÇÃO

A proteína CCR5 é um receptor de quimiocinas envolvido em diferentes respostas imunes, tendo um papel de destaque na mediação da migração leucocitária em relação a regiões de inflamação. Este receptor é expresso em uma ampla variedade de células, como macrófagos e linfócitos T. O CCR5 é tradicionalmente conhecido pela sua participação na infecção pelo HIV-1, sendo usado como co-receptor pela partícula viral. A infecção pelo HIV é ainda um dos maiores problemas de saúde pública do mundo, sendo responsável pela ocorrência de AIDS. Por outro lado, a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é responsável pela maioria das doenças hepáticas causadas por microrganismos. Nesse contexto, ligantes de CCR5 como CCL3, CCL4 e CCL5 são quimiocinas importantes na resposta imune contra a infecção pelo HBV. O polimorfismo conhecido como CCR5 Δ 32 consiste em uma deleção de 32 pares de base (pb) no éxon 1 do gene *CCR5*, o que resulta no aparecimento de um códon de parada prematuro, levando à produção de uma proteína truncada que não é expressa na superfície celular. Esse alelo confere proteção contra a infecção pelo HIV-1, uma vez que o vírion fica impossibilitado de interagir com o seu co-receptor, assim impedindo a penetração do vírus na célula. No entanto, o papel desse mesmo polimorfismo ainda não foi bem esclarecido em relação à infecção pelo HBV.

OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é avaliar as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo CCR5 Δ 32 em indivíduos infectados por HBV (HBV+), co-infectados por HBV e HIV (HBV+/HIV+) e controles não-infectados, além de investigar a influência dessa variante na infecção pelo HBV e co-infecção por HBV/HIV.

MATERIAIS E MÉTODOS



A variante CCR5 Δ 32 foi avaliada através de PCR convencional utilizando primers específicos. Para as análises, os indivíduos foram divididos em carreadores e não-carreadores do alelo delta32. Foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson para comparação dos dados, e valores de p menores que 0,05 foram definidos como estatisticamente significativos. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). Todos os participantes da pesquisa assinaram um termo de consentimento desenvolvido de acordo com a Declaração de Helsinque.

RESULTADOS

A Tabela 1 retrata as frequências do alelo CCR5 Δ 32 entre os diferentes grupos amostrais. Todos os grupos estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg (valores de $p > 0,05$ em todos os grupos). Não observamos uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de indivíduos mono-infectados por HBV e o grupo controle em relação ao número de carreadores do alelo Δ 32 (Tabela 2). Entretanto, encontramos um resultado significativo comparando o grupo de indivíduos co-infectados por HBV e HIV com o grupo controle e também com o grupo de indivíduos mono-infectados por HBV, em que se observa uma menor frequência do alelo Δ 32 no primeiro grupo em relação aos dois últimos.

Tabela 1. Frequências do alelo CCR5 Δ 32 entre os grupos.

CCR5 Δ 32	Grupo HIV+/HBV+ (n = 123)	Grupo HBV+ (n = 323)	Grupo Controle (n = 320)
wt/wt, n (%)	114 (92,68)	267 (82,66)	271 (84,69)
wt/ Δ 32, n (%)	9 (7,32)	54 (16,72)	49 (15,31)
Δ 32/ Δ 32, n (%)	-	2 (0,62)	-
Carreadores do Δ 32, n (%)	9 (7,32)	56 (17,34)	49 (15,31)
Não-carreadores do Δ 32, n (%)	114 (92,68)	267 (82,66)	271 (84,69)
Frequência do alelo Δ 32	0,037	0,090	0,076

n, número amostral. wt/wt, genótipo homocigoto selvagem. wt/ Δ 32, genótipo heterocigoto. Δ 32/ Δ 32, genótipo homocigoto variante.
Frequência do alelo Δ 32 = $(2 \times n \text{ indivíduos } \Delta 32/\Delta 32) + (n \text{ indivíduos wt}/\Delta 32) / (2 \times n \text{ total indivíduos})$.

Tabela 2. Comparações entre os grupos considerando a presença ou ausência do alelo Δ 32*.

Comparações	O.R.	I.C. 95%	p-value**
Grupo HIV+/HBV+ versus Grupo controle	0,44	0,21-0,92	0,038
Grupo HIV+/HBV+ versus Grupo HBV+	0,38	0,18-0,79	0,011
Grupo HBV+ versus Grupo controle	1,16	0,76-1,76	0,557

O.R., odds ratio. I.C., intervalo de confiança. *Análise considerando o número de carreadores e não-carreadores do alelo Δ 32 em cada grupo. **Teste de qui-quadrado com correção de Yates (valores estatisticamente significativos são destacados em negrito).

Esses resultados indicam que o efeito protetivo do alelo CCR5 Δ 32 contra a infecção pelo HBV (no contexto da co-infecção por HIV/HBV) é um resultado da clássica proteção do CCR5 Δ 32 contra a infecção pelo HIV.

CONCLUSÕES

O alelo CCR5 Δ 32 aparenta ter um efeito protetivo contra a co-infecção por HIV/HBV, ainda que nenhum efeito tenha sido observado na susceptibilidade a infecção por HBV. Finalmente, esses resultados são preliminares e serão confirmados ou refutados com o aumento do número amostral.