

Resistência natural aos inibidores de entrada do HIV-1 entre os subtipos C, B e CRF31_BC.

Luvison, L.A.A.¹; Matte, M.C.C.^{1 2}; de Medeiros, R.M.^{1 2}; Maletich, D.J.^{1 2}; Almeida, S.E.M.¹
¹ Centro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, FEPPS, Porto Alegre;
² Programa de Pós Graduação em Genética e Biologia Molecular - UFRGS, Porto Alegre;
E-mail:leonardo_luvison@hotmail.com

1. Introdução:

O desenvolvimento recente de medicamentos para o tratamento do HIV tem concentrado-se na inibição da maquinaria protéica do processo de entrada do vírus na célula hospedeira, gerando importantes implicações na aptidão viral [1]. A classe de antirretrovirais (ARV) que bloqueia a entrada do vírus na célula alvo são os inibidores de entrada, sendo o Enfuvirtida (ENF), Maraviroc e Vicriviroc os principais ARVs desenvolvidos até o momento. Diversos estudos relatam acúmulo de resistência no decorrer do tratamento de tais ARVs, dependendo das propriedades biológicas do envelope viral [1,2]. A investigação da ocorrência natural de mutações associadas aos inibidores de entrada entre os diversos subtipos do HIV é necessário, visto que as diferenças genéticas entre as variantes do HIV podem influenciar o surgimento de resistência aos inibidores de entrada. Apesar da importância do subtipo C, que predomina mundialmente, a maioria dos estudos incluem apenas o subtipo B.

Objetivo:

Avaliar a prevalência de mutações de resistência e polimorfismos nos genes virais do envelope (gp41 e gp120) em pacientes *naïve* dos subtipos B, C e CRF31_BC.

2. Materiais e Métodos:

Foram incluídos no estudo oitenta amostras de sangue de pacientes HIV-positivos, que não estavam em tratamento (*naïve*), coletadas entre os anos de 2006 e 2008 em Porto Alegre. O gene do envelope foi parcialmente amplificado e sequenciado, englobando 564pb da gp120 e 597pb da gp41. Os fragmentos foram subtipados utilizando o programa *Rega HIV Subtyping Tool* e as análises de mutações de resistência aos fármacos inibidores de entrada, como Enfuvirtida, Maraviroc e Vicriviroc foram conduzidas com base na literatura [2]. As comparações estatísticas entre os subtipos foram feitas através do teste χ^2 de Pearson com resíduos ajustados e teste exato de Fisher.

3. Resultados:

Das 80 amostras coletadas foi possível sequenciar 65 na região da gp120 e 67 da gp41. Mutações associadas à resistência ao Enfuvirtida, presentes na gp41, não foram relacionadas com qualquer subtipo. Todavia, o subtipo C apresentou uma prevalência maior de polimorfismos na gp41 quando comparado ao subtipo B. Mutações de resistência ao Maraviroc foram encontradas em 52,3% (34/65) das amostras, sendo 18,2% correspondentes (04/22) ao subtipo B e 75% (21/28) ao subtipo C. Mutações de resistência ao Vicriviroc foram encontradas em 69,2% (45/65) dos indivíduos, sendo 27,3% (06/22) correspondentes ao subtipo B e 96,4% (27/28) ao subtipo C. As mutações A316T e R315Q na gp120, que estão relacionadas à resistência ao Maraviroc e Vicriviroc respectivamente, foram predominantes no subtipo C ($p < 0,05$). Mutações associadas à resistência aos inibidores de entrada e sua distribuição entre os subtipos estão detalhadas na Tabela I.

Tabela I. Mutações de resistência aos inibidores de entrada entre os subtipos B, C e CRF31_BC. URF= Forma Recombinante única.

Mutações ENF	Subtipo				p
	B (n=21)	C (n=31)	CRF 31 (n=7)	URF (n=8)	
V69I	9.5%	0%	0%	0%	NS
S129N	23.8%	35.5%	42.85%	12.5%	NS
L130I	19%	16.12%	14.3%	0%	NS
E137K	4.7%	6.45%	0%	12.5%	NS
S138A	4.7%	3.22%	0%	0%	NS
Mutações Vicriviroc					
K305R	18.2%	10.7%	0%	42.85%	NS
R308P	4.5%	0%	0%	14.3%	NS
R315Q	4.5%	92.85%	75%	42.85%	<0.001
Adjusted residuals	-5.9	5.29	1.19	-0.71	
residuals p value	<0.001	<0.001	0.233	0.48	
Mutações Maraviroc					
A316T	18.2%	67.8%	75%	42.85%	<0.05
Adjusted residuals	-3.58	2.61	1.56	-0.36	
residuals p value	<0.001	<0.05	0.129	0.721	
I323V	0%	7.14%	0%	0%	

4. Conclusões:

Apesar do relativo pequeno número amostral, nossos dados corroboram achados anteriores [3, 4] e indicam que o subtipo C tem um acúmulo natural de polimorfismos que podem gerar resistência a inibidores de entrada em comparação ao subtipo B. Entretanto, ensaios *in vitro* e *in vivo* são necessários para elucidar se o *background* genético dos subtipos analisados afeta a eficácia do tratamento antirretroviral nesta classe de medicamentos.

5. Referências:

- [1] Michael A. Lobritz, Annette N. Ratcliff and Eric J. Arts. HIV-1 Entry, Inhibitors, and Resistance. *Viruses* 2010, 2, 1069-1105; doi:10.3390/v2051069
- [2] Ogert RA, Wojcik L, Buontempo C, Ba L, Buontempo P, Ralston R, et al. Mapping resistance to the CCR5 co-receptor antagonist vicriviroc using heterologous chimeric HIV-1 envelope genes reveals key determinants in the C2-V5 domain of gp120. *Virology* 2008; 373, 387-399.
- [3] Sandra Gonzalez, Clement Gondwe, Damien C. Tully, Veenu Minhas, Danielle Shea, Chipepo Kankasa, Tendai M'soka, and Charles Wood. Short Communication: Antiretroviral Therapy Resistance Mutations Present in the HIV Type 1 Subtype C pol and env Regions from Therapy-Naive Patients in Zambia. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES*, 2010
- [4] Cecilia S. Alencar, Anna S. Nishiya, Suzete Ferreira, Maria Teresa M. Giret, Ricardo S. Diaz, 1 and Ester C. Sabino. Evaluation of Primary Resistance to HIV Entry Inhibitors Among Brazilian Patients Failing Reverse Transcriptase/ Protease Inhibitors Treatment Reveal High Prevalence of Maraviroc Resistance-Related Mutations. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES*, 2010