

Avaliação da Influência de Polimorfismos nos Genes *TLR-7* e *TLR-9* na Progressão à Aids

A maioria dos pacientes HIV+ são caracterizados como progressores crônicos por manifestarem sintomas de aids em um período entre 3 e 9 anos, considerando nível de células CD4 e carga viral. No entanto, uma minoria de indivíduos pode manifestar os sintomas antes de 3 anos, ou depois de 10 anos, conhecidos, respectivamente, como progressores rápidos e lentos. Estudos indicam que variações em genes envolvidos na resposta imune inata ao HIV podem estar associadas às diferenças na progressão à aids. Receptores celulares do tipo *Toll* (*Toll-like receptors* - *TLRs*) reconhecem moléculas virais antigênicas e estimulam a resposta imune contra patógenos. O *TLR-7* é responsável por reconhecer ssRNA viral e o *TLR-9*, DNA proviral. O estudo teve como objetivo avaliar polimorfismos genéticos envolvidos na resposta imune inata (genes *TLR-7*, *TLR-9*) durante a infecção pelo HIV e suas influências na progressão à aids em pacientes soropositivos. A partir da investigação de 3.300 prontuários de pacientes atendidos no Hospital Conceição, em Porto Alegre, definiu-se a progressão à aids de 107 indivíduos HIV+ (crônicos, lentos e rápidos). Coletadas amostras de sangue, o DNA genômico foi extraído por meio da técnica de *salting-out*. Os polimorfismos G+1635A no *TLR-9* e A32T no *TLR-7* foram genotipados por PCR e digestão com endonucleases de restrição (*ApoI* e *BstUI* respectivamente). O polimorfismo T-1237C no *TLR-9* foi genotipado por PCR alelo específico. Os fragmentos obtidos foram submetidos à eletroforese em gel de agarose. Para avaliar a influência dos genótipos na progressão à aids, testes estatísticos como análise temporal (Kaplan-Meier) e regressão de Cox foram realizados. Dados sociodemográficos foram obtidos por meio da aplicação de questionários e investigação dos prontuários médicos. Foram observadas diferenças significativas na composição étnica quanto ao tempo de progressão, na qual 58,6% dos pacientes com progressão lenta eram afrodescendentes. A análise temporal para o polimorfismo T-1237C no *TLR-9* revelou uma associação significativa entre os portadores do alelo C e um tempo mediano maior (10 anos) de progressão à aids, quando comparado com os portadores do alelo A (6 anos) independentemente da etnia. Além disso, esta associação também foi reproduzida na regressão multivariada de Cox (0,616 Hz, 95% CI 0,379-1,003, $p < 0,05$), incluindo idade e etnia como variáveis. No entanto, ajustando o modelo para a presença dos alelos *CCR5del32* e *HLA-B27/57*, os quais sabidamente influenciam no tempo de progressão, a associação foi perdida. Quanto ao polimorfismo G+1635A no *TLR-9*, ao analisar a variação dentro dos grupos étnicos, foi encontrada uma associação significativa do alelo A com a progressão rápida à aids somente em eurodescendentes. Não foram encontradas influências significativas para o polimorfismo do gene *TLR-7* (A32T) e o tempo de progressão. Esses resultados sugerem que as características genéticas são importantes na progressão à aids, embora todos os genes e variantes responsáveis por este comportamento ainda não estejam identificados e correlacionados. Além disso, os dados indicam uma relação entre os polimorfismos -1237T/C e +1635G/A no gene *TLR-9* e progressão à aids.