



Universidade Federal do Paraná
Setor de Ciências Biológicas
Pós-Graduação *Lato Sensu* em Biologia Celular e Tecidual



DANILO SANTOS EUGÊNIO

**HIV: ASPECTOS IMPORTANTES E A INFLUÊNCIA DE MMPs NA
INFECÇÃO**

**CURITIBA
2009**

DANILO SANTOS EUGÊNIO

**HIV: ASPECTOS IMPORTANTES E A INFLUÊNCIA DE MMPs NA
INFECÇÃO**

Monografia apresentada ao curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Biologia Celular e Tecidual da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do título de especialista, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Dr^a. Maria Cristina Leme Godoy dos Santos

CURITIBA

2009

Dedico este trabalho:

À minha esposa Luciana, à minha filha Camilla, à minha mãe Nely e àqueles amigos que me deram força e sempre confiaram em mim, em especial ao Fábio e ao Costa Vieira.

AGRADECIMENTOS

A Deus Senhor de todas as coisas, por todas as graças recebidas.

À Prof^a. Maria Cristina, pela orientação, pelo apoio e mais do que isso, por ter participado desta idéia de maneira tão compromissada, mesmo um semestre antes da data prevista.

Ao programa de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Biologia Celular de Tecidual da Universidade Federal do Paraná, por esta oportunidade.

Aos Professores do Curso que dedicaram horas importantes de suas sextas-feiras e sábados e o fizeram de maneira muito estimuladora e compromissada.

Aos colegas de pós-graduação, pois, foram importantes na realização deste curso e, de maneira especial, à Ketty pela amizade e pela revisão deste trabalho e ao Rafael e à Fabíola, pelo apoio, pela amizade e companheirismo.

À Prof^a. Lucélia por ter me indicado esta trilha, o início de um longo caminho.

“Obstáculos são aquelas coisas que você vê quando tira a sua mente dos objetivos.”

(Autor desconhecido)

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo descrever, através de uma revisão bibliográfica, aspectos importantes do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e analisar a influência das metaloproteases da matriz (MMP) na sua infecção e disseminação. Sua importância se deve à necessidade de condensar informações relacionadas ao contágio e a propagação do vírus, trazer informações importantes a respeito do quadro atual desta doença no Brasil, descrever as interações do vírus com células hospedeiras e descrever a correlação da infecção pelo HIV e a desregulação de MMPs, visando à produção de novos fármacos. O HIV é um retrovírus e o agente causador da AIDS, ele é um vírus intracelular obrigatório, que invade a célula do hospedeiro fusionando as membranas e liberando seu material genético no citoplasma da célula infectada, material que posteriormente será incorporado ao DNA da célula. As células mais atingidas pelo HIV são os linfócitos T CD4⁺, as quais são rompidas pelo vírus após se multiplicar. A entrada do HIV na célula ocorre através de receptores e co-receptores expressos em células de defesa; no interior da célula infectada o vírus provoca importantes alterações, resultando em desregulação de citocinas e alteração da função das células de defesa; conseqüentemente, pode alterar a produção, secreção e função de MMP, uma família de enzimas responsáveis pela degradação e remodelação dos tecidos. Estas MMPs podem potencialmente facilitar a disseminação do vírus em tecidos pela indução da degradação da matriz extracelular e violação da barreira endotelial. Dessa maneira, as MMP parecem exercer um papel importante nas infecções pelo HIV. Diversos estudos mostram que inúmeras MMPs apresentam maior expressão em células infectadas com o HIV quando comparadas com células saudáveis.

Palavras-chave: HIV; infecção; metaloproteases da matriz.

ABSTRACT

This study aimed to describe, through a literature review, important aspects of human immunodeficiency virus (HIV) and examine the influence of the matrix metalloproteinase (MMP) in its infection and dissemination. The importance of it is due to the need to condense information related to contagion and the spread of the virus, bringing important information about the current situation of this disease in Brazil, describing the interactions of virus with host cells and describe the correlation between HIV infection and dysregulation of MMPs in order to produce new drugs. HIV is a retrovirus and the causative agent of AIDS, he is an obligate intracellular, that invades the host cell membranes fusing and releasing their genetic material in the cytoplasm of the infected cell, material that will later be incorporated into the DNA of the cell. The cells most affected by HIV are the CD4⁺ T lymphocytes, which are disrupted by the virus after it multiply. The entry of HIV into the cell occurs through receptors and co-receptors expressed in immune cells, in cells infected with the virus causes significant changes, resulting in cytokine deregulation and impaired function of immune cells, and consequently may change the production, secretion and function of MMP, a family of enzymes responsible for the degradation and remodeling of tissues. These MMPs may potentially facilitate the dissemination of the virus in tissues by inducing extracellular matrix degradation and violation of the endothelial barrier. Thus, the MMP seem to play an important role in HIV infections. Several studies show that several MMPs have higher expression in cells infected with HIV when compared with healthy cells.

Key words: HIV; infection; matrix metalloproteinase.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – O VÍRUS DA IMUNODEFICIENCIA HUMANA – HIV	16
FIGURA 2 – ENTRADA DO HIV NA CÉLULA E AÇÃO DO ANTICORPO	18
FIGURA 3 – CASOS DE AIDS NO BRASIL – POR ESTADO.....	21
FIGURA 4 – TAXA DE INCIDÊNCIA DE AIDS BRASIL E GRANDES REGIÕES	21

LISTA DE SIGLAS

- ADC - Complexo de demência associado à AIDS (*AIDS Dementia Complex*)
- AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*)
- ART - Tratamento antiretroviral (*antiretroviral therapy*)
- BBB - Barreira hematoencefálica (*Blood-brain barrier*)
- DNA - Ácido desoxirribonucleico (*Desoxiribonucleic Acid*)
- HAD - Demência associada ao HIV-1 (*HIV-1 Associated dementia*)
- HIV - Vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus*)
- HTLV-III - Vírus da leucemia humana tipo III (*Human T-Leukemia Virus III*)
- IBGE - Instituto brasileiro de geografia e estatística
- IL-1 β - Interleucina-1-beta
- LAV - Vírus encontrado em linfonodos (*Lymphadenomopathy Associated Virus*)
- MMP - Metaloprotease da Matriz
- MMPis - Inibidores de MMPs (MMPs inhibitors)
- PBMC - Células sanguíneas mononucleares periféricas (*peripheral blood mononuclear cells*)
- RNA - Ácido ribonucleico (*Ribonucleic Acid*)
- RT - Transcriptase Reversa (*Reverse Transcriptase*)
- RT-PCR - Reação em cadeia da polimerase e transcriptase reversa (*Reverse transcriptase-Polymerase Chain Reaction*)
- SDF-1 - Fator derivado de células do estroma (*stromal cell derived factor-1*)
- SK - Sarcoma de Kaposi
- SNC - Sistema nervoso central
- TIMP - Inibidores teciduais de metaloproteases (*tissue inhibitors of metalloproteinases*)
- TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor-alfa*)

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

- et al.* - e outros (abreviatura de *et alii*)
- mg/dL - Miligramas por decilitros
- % - Por cento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 METODOLOGIA	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 HISTÓRIA DO HIV	15
3.2 O VÍRUS.....	16
3.2.1 HIV entrando na célula hospedeira	17
3.2.2 Transmissão do HIV	19
3.3 AIDS.....	20
3.4 HIV E DISTÚRBIOS CELULARES	24
3.5 METALOPROTEOLIPROTEASES DA MATRIZ (MMPs)	25
3.5.1 TIMPs, inibidores teciduais das MMPs.....	27
3.6 INFLUÊNCIA DAS MMPs NA INFECÇÃO PELO HIV	28
3.7 TRATAMENTO.....	31
4 CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	35
DOCUMENTOS CONSULTADOS	43

1 INTRODUÇÃO

No final da década de 70 e no início da década de 80 foram identificados os primeiros casos de Vírus da Imunodeficiência Humana (*Human Immunodeficiency Virus* - HIV), vírus que acomete o sistema imunológico e pode causar a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (*Acquired Immune Deficiency Syndrome* - AIDS). Desde então, o HIV tem sido alvo de intenso estudo por parte de vários grupos de pesquisa e órgãos de saúde em todo o mundo (CAMARGO Jr, 1994; HARE, 2006).

O HIV é um vírus que pertence ao gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae*, caracterizado por um ciclo de replicação em que o RNA viral sofre transcrição reversa em DNA pró-viral, o qual é capaz de se integrar ao genoma de células hospedeiras. Dessa forma, o HIV é um retrovírus capaz de transmitir seu material genético de forma inversa, ou seja, no sentido RNA-DNA, através da transcriptase reversa (ALBERTS *et al.*, 2004).

Os retrovírus do HIV são compostos de duas cópias de RNAs de fita simples que contêm 9 genes. O RNA é não-covalentemente ligado às proteínas essenciais, que por sua vez são cercadas por um envelope viral (HARE, 2006).

Ao entrar no organismo humano, o HIV age no interior das células do sistema imunológico, responsáveis pela defesa do indivíduo. As células de defesa mais atingidas pelo vírus são os linfócitos T CD4⁺ (KWONG *et al.*, 1998), justamente aquelas que comandam a resposta específica de defesa do organismo diante de agentes como vírus e bactérias.

Uma vez exposto ao vírus, o paciente produz anticorpos contra o HIV, que freqüentemente podem ser detectados após uma gripe aguda, e a partir daí o vírus começa a infectar células específicas do sistema imunológico, durante período assintomático que pode durar anos (PASTERNAK, 1986).

Infecção pelo HIV pode resultar em desregulação de citocinas (KEDZIERSKA *et al.*, 2001) e alteração da função das células de defesa (CROWE *et al.*, 1994; KEDZIERSKA *et al.*, 2000; BIGGS *et al.*, 1995; KEDZIERSKA *et al.*, 2002); conseqüentemente, pode alterar a produção, secreção e função de metaloproteases da matriz (MMP), uma família de enzimas responsáveis pela degradação e remodelação dos tecidos (WEBSTER; CROWE, 2006). Estas MMPs podem potencialmente facilitar a disseminação do vírus em tecidos pela indução da degradação da matriz extracelular e violação da barreira endotelial (CHAPEL *et al.*,

1994). Dessa maneira, as MMP parecem exercer um papel importante nas infecções pelo HIV.

O presente trabalho teve como objetivo descrever, através de uma revisão bibliográfica, aspectos importantes da síndrome da imunodeficiência adquirida, do vírus da imunodeficiência humana e analisar a influência das metaloproteases de matriz na sua infecção e disseminação. A importância deste trabalho se deve à necessidade de condensar informações relacionadas ao contágio e a propagação do vírus, trazer informações importantes a respeito do quadro atual desta doença no Brasil, descrever as interações do vírus com células hospedeiras e descrever a correlação da infecção pelo HIV e a desregulação de MMPs, visando à produção de novos fármacos.

2 METODOLOGIA

Neste trabalho foi feita uma revisão bibliográfica descrevendo aspectos importantes do HIV, além de analisar o papel das metaloproteases da matriz na infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. As bases de dados utilizadas foram: Pubmed (www.pubmed.gov) e Science Direct (www.sciencedirect.com) sendo selecionados os artigos de 1976 a 2009 relacionados ao tema. As palavras-chave utilizadas para a pesquisa foram: “HIV”, “MMP”, “AIDS”. Outras fontes bibliográficas como revistas, livros e sites, também foram utilizadas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. HISTÓRIA DO HIV

Em 1981 uma rara pneumonia, causada por um protozoário chamado *Pneumocystis jiroveci*, foi brevemente relatada na *Morbidity and Mortality Weekly Report*. A cidade da pesquisa foi Los Angeles, no estado norte americano da Califórnia e os indivíduos cinco homens jovens e homossexuais. Os casos de ocorrência desta doença nos Estados Unidos da América eram relatados quase exclusivamente em pacientes imunologicamente muito debilitados. Portanto, a infecção nestes jovens aparentemente saudáveis era, no mínimo, inusitada e as primeiras suposições para a infecção mencionavam os hábitos homossexuais como comportamento de risco (HARE, 2006; CAMARGO Jr, 1994; PASTERNAK, 1986).

Surge, simultaneamente, a descrição de dois vírus, que seriam responsáveis por causar o mesmo quadro clínico, o *Human T-Leukemia Virus III* (HTLV-III), relacionado à leucemia subtipo III, e o *Lymphadenomopathy Associated Virus* (LAV), encontrado em gânglios inflamados de alguns pacientes estudados. Mais tarde, evidenciou-se que ambos são o mesmo vírus, o qual recebeu o nome de *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) (CAMARGO Jr, 1994).

Através da técnica de culturas de células foi possível a produção em grande escala do vírus encontrado em pacientes com sintomas da doença. Essa produção em massa possibilitou a realização de testes que viriam a evidenciar uma semelhança suficientemente próxima do novo vírus com outros causadores de leucemia e linfomas, porém, com características específicas que o faziam ser considerado uma nova espécie. Eram as primeiras utilizações laboratoriais da transcriptase reversa, enzimas restritivas e reações da polimerase em cadeia (CAMARGO Jr, 1994).

O vírus fazia com que indivíduos normais adquirissem diversas doenças classificadas inicialmente como oportunistas. O Sarcoma de Kaposi (SK), por exemplo, é caracterizado pelo surgimento de diversos tumores em membros inferiores de pessoas idosas e entre os médicos era comum dizer que o paciente “morria com ele, mas não por causa dele” (PASTERNAK, 1986, p. 10), porém é um câncer mais comum entre os cânceres HIV-relacionado, apesar da causa desta correlação ainda não ser desvendada (BARBARO; BARBARINI, 2007).

Alguns anos após a descoberta de HIV-1, um segundo vírus, o HIV-2, foi encontrado na África Ocidental. HIV-1 e HIV-2 diferem quanto ao seu conteúdo do genoma, sendo que o HIV-2 parece ser menos agressivo (REEVES; DOMS, 2002).

No início, admitia-se apenas como grupo de riscos homens com hábitos homossexuais, porém, outros grupos de riscos surgiram incluindo usuários de drogas, hemofílicos, pessoas que receberam transfusão de sangue, crianças, mulheres parceiras de homens infectados, prisioneiros, haitianos e africanos (HARE, 2006; CAMARGO Jr, 1994; PASTERNAK, 1986). Com a ampla disseminação do vírus, a doença deixou de ser restrita a determinados grupos de risco e todas as pessoas se tornaram suscetíveis a AIDS (FIGUEIREDO, 2005). De grupo de risco passa-se a trabalhar com a idéia de comportamentos de risco.

3.2 O VÍRUS

Como falado anteriormente o HIV é um retrovírus e o agente causador da AIDS. O HIV (FIGURA 1) é um vírus intracelular obrigatório, que invade a célula do hospedeiro, fusionando as membranas e liberando seu material genético no citoplasma da célula infectada, material que posteriormente será incorporado ao DNA da célula. As células mais atingidas pelo HIV são os linfócitos T CD4⁺, as quais são rompidas pelo vírus após ele se multiplicar (ALBERTS *et al.*, 2004).

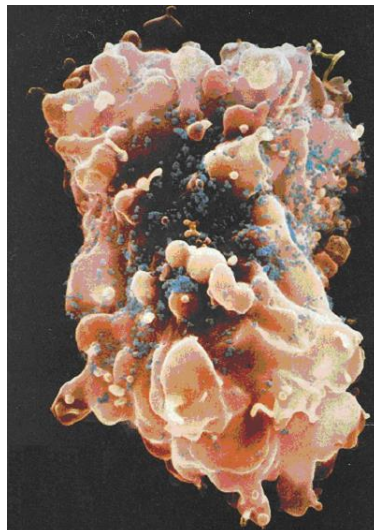


Figura 1 – Imagem, capturada por um microscópio eletrônico de varredura, de um linfócito T CD4⁺ liberando o vírus HIV (em azul). Aumento de 10 mil vezes.

FIGURA 1 - O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA - HIV

FONTE: *Scientific American* [200-]

O genoma do HIV consiste de cerca de 9.000 nucleotídeos e contém nove genes, todos já conhecidos e que codificam 15 diferentes proteínas. Três desses genes são comuns a todos os retrovírus (*gag*, *env* e *pol*). As principais proteínas virais são classificadas como estruturais (*gag*, *pol* e *env*), proteínas regulatórias (*tat* e *rev*, cujo RNA sofre splicing para produzi-las) e proteínas acessórias (*vpu*, *vpr*, *vif* e *nef*) (KWONG *et al.*, 1998; ALBERTS *et al.*, 2004). A gp120, uma subunidade protéica da *env*, proteína viral (MISSE *et al.*, 2001) e a gp41 estão envolvidas na infecção da célula hospedeira (KWONG *et al.*, 1998).

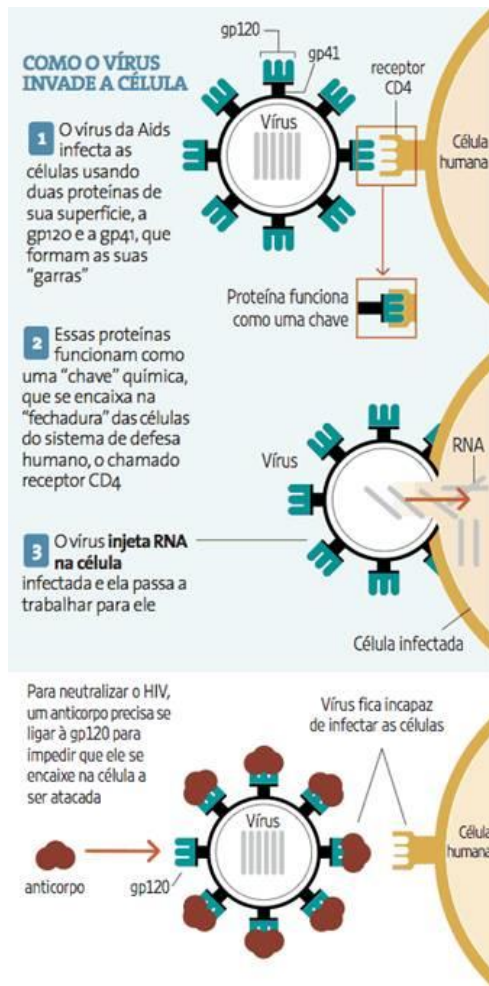
A transcriptase reversa está presente no envelope viral, dentro do capsídeo e é responsável por produzir cópias de DNA, a partir de moléculas de RNA, quando o vírus infecta a célula hospedeira. Subseqüentemente à produção de duas fitas de DNA ocorre a montagem de uma dupla-fita de DNA gerada, portanto, a partir da fita-simples RNA do genoma. A enzima integrase viral realiza a inserção deste seguimento de dupla-fita no cromossomo da célula hospedeira. A maquinaria celular do indivíduo infectado passa a produzir várias cópias do RNA viral. A tradução das cópias dos RNAs enviados para o citoplasmas irão gerar proteínas do capsídeo, do envelope e novas transcriptases reversas. Estes produtos juntamente com as fitas de RNA irão formar novas partículas virais (ALBERTS *et al.*, 2004).

Existem duas características que tornam o vírus letal. A primeira é que após a infecção o vírus provoca a morte do linfócito T, não existindo a simbiose comum em outros vírus, no entanto as células T são vitalmente importantes para a nossa defesa contra infecções. A segunda característica é que o pro-vírus, cromossomo viral dormente, apresenta uma tendência em se manter na forma latente nos cromossomos da célula infectada, esperando um evento raro desconhecido capaz de causar sua ativação. Acredita-se que isto inviabiliza qualquer tratamento da infecção com drogas antivirais (ALBERTS *et al.*, 2004).

3.2.1 HIV entrando na célula hospedeira

A infecção da célula hospedeira pelo HIV inicia-se com uma proteína da superfície do envelope (através de duas subunidades protéicas, gp120 e gp41 da *env*, uma proteína trímica) ligando-se ao seu receptor primário, a molécula CD4 da superfície da célula alvo (FIGURA 2). A ligação inicial ao CD4 expõe outra porção do *env* que também se liga a um co-receptor que podem ser diversas quimiocinas,

entre elas CXCR4, CCR5. Ocorre então a fusão de membranas entre a célula alvo e o vírus, cujo material é adicionado ao citoplasma da célula infectada. A partir daí, o material genético viral (RNA) pode ser copiado para DNA através da Transcriptase Reversa (RT) (SCARLATTI *et al.*, 1997, ALBRIGTH *et al.*, 2003; ANTHONY *et al.*, 2008).



A Figura 2 mostra de maneira simplificada como o HIV entra na célula e como o anticorpo funciona, bloqueando as proteínas do vírus que se ligariam aos receptores celulares.

FIGURA 2 - ENTRADA DO HIV NA CÉLULA E AÇÃO DO ANTICORPO

FONTE: Adaptado de Folha uol (2009)

O complexo de pré-integração, composto por DNA copiado e inúmeras proteínas virais e da própria célula, entram no núcleo da célula, onde a enzima viral integrase realiza a inserção do DNA copiado ao cromossomo da célula infectada. O então chamado pró-vírus, DNA copiado e inserido no material genético da célula

hospedeira, pode permanecer na forma latente por horas ou anos até iniciar a transcrição, porém, quando iniciada, o RNA enviado ao citoplasma irá produzir novas partículas virais que irão formar novos vírus (HARE, 2006).

As células-alvo do HIV são as células de defesa. A molécula CD4 é normalmente encontrada em linfócitos T, monócitos do sangue, macrófagos e algumas células dendríticas (ALBRIGHT *et al.*, 2003; ANTHONY *et al.*, 2008).

CXCR4, a primeira quimiocina a ser identificada, também conhecida como fusin, se expressa nas células T (FENG *et al.*, 1996). Co-expressão de CD4 e CXCR4 em uma célula permite que o vírus HIV isolado se funda à célula infectada. CXCR4 é expresso nas células T, mas normalmente não em macrófagos, não permitindo a fusão de macrófagos isolados ao HIV (FENG *et al.*, 1996).

O co-receptor CCR5 se expressa em macrófagos e em algumas populações de células T e também pode funcionar em conjunto com CD4 e HIV para permitir a fusão de membranas (DENG *et al.*, 1996; DRAGIC *et al.*, 1996; ALKHATIB *et al.*, 1996). Indivíduos com determinadas mutações no CCR5 são resistentes à infecção pelo HIV (LIU *et al.*, 2009; SAMSON *et al.*, 1996; DEAN *et al.*, 1996).

CXCR4 e CCR5 parecem ser os dois principais co-receptores para a entrada do HIV nas células, mas eles não são os únicos. Por exemplo, CCR3, uma quimiocina expressa em eosinófilos e microglia, é utilizada por algumas cepas de HIV para a infecção da microglia, resultando em patologia do sistema nervoso central (HE *et al.*, 1997).

3.2.2 Transmissão do HIV

O HIV pode ser transmitido através do sangue, sêmen, secreção vaginal, através de relação sexual sem uso de preservativo, transfusão de sangue que esteja contaminado, uso compartilhado de seringas contaminadas por usuários de drogas endovenosas e quando a mãe é infectada, via placentária, durante o parto ou aleitamento (PASTERNAK, 1986; AIDS.GOV).

Não se transmite AIDS a partir de situações como uso de copos, talheres, pratos ou coisas do gênero mesmo que manuseados anteriormente por pessoas infectadas, contatos casuais como aperto de mão, conversar, espirros ou gotículas de saliva no ar, picadas de vetores sugadores de sangue como insetos, frequentar hospitais e outros ambientes onde são tratados pacientes infectados. O ato de doar

sangue não faz com que a pessoa que está doando sangue seja infectada, de contra partida, sangue doado por uma pessoa soro positivo certamente provocará a infecção ao receptor (PASTERNAK, 1986; AIDS.GOV).

3.3 AIDS

AIDS é a abreviatura de *Acquired Immune Deficiency Syndrome* que em português significa Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Ela é causada pelo HIV e é caracterizada por uma desregulação do sistema imune do indivíduo. A partir desta disfunção várias infecções podem se instalar surgindo inclusive diversos tipos de cânceres (NEMCOMB-FERNANDEZ, 2003).

O diagnóstico da infecção pelo HIV é comumente realizado, com amostras de sangue, através de exames laboratoriais onde se procura anticorpos anti-HIV. O principal método utilizado é o Elisa, porém, ao verificar o positivo é correto realizar o teste *Western Blot*, o qual é mais sensível e preciso para definir a presença de anticorpos anti-HIV. Como o teste busca a presença ou não deste anticorpo, que é produzido pelo hospedeiro, existe um período de tempo, após a infecção com o vírus, em que a taxa de produção do anticorpo não é detectável pelo teste, este período é chamado de janela imunológica e costuma-se adotar um período de 60 dias (AIDS.GOV).

Atualmente existe uma nova opção para diagnosticar a infecção com o HIV sendo utilizado no país. No dia 04 de maio de 2011, o Brasil realizou o lançamento oficial do novo kit de diagnóstico: o teste rápido confirmatório Dual Path Platform (DPP®) HIV-1/2, que é produzido pela Bio-Manguinhos em parceria com o laboratório americano Chembio. O teste é realizado a partir de uma picada no dedo do paciente, que recebe o resultado em até 20 minutos. A técnica empregada é a imunocromatografia e a sensibilidade do teste é observada a partir do 25º dia de infecção (R7.COM, 2011; II SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE IMUNOBIOLOGICOS E SAÚDE HUMANA, 2011). Este teste é especialmente útil pela rapidez do diagnóstico, pois, o paciente já sai do atendimento sabendo o resultado.

No Brasil, desde 1980 a 2007 foram notificados 501.487 casos de AIDS, sendo que a maioria encontra-se na região Sudeste (FIGURA 3) (AIDS.GOV). No período de 1990 a 2003 observa-se uma taxa de incidência de AIDS crescente porém a partir de 2004 passa a se observar uma diminuição da mesma. A variação

foi de 6,25 casos por 100 mil habitantes no ano de 1990 a 21,3 em 2003 , no entanto, em 2005 foram identificados 37.071 casos de AIDS no Brasil, representando uma taxa de incidência de 20,1 (FIGURA 4). Em 2006 foram 35.459 casos notificados e em 2007, 33.689, mantendo a queda observada em 2004 e 2005 (FIGURA 3) (AIDS.GOV).

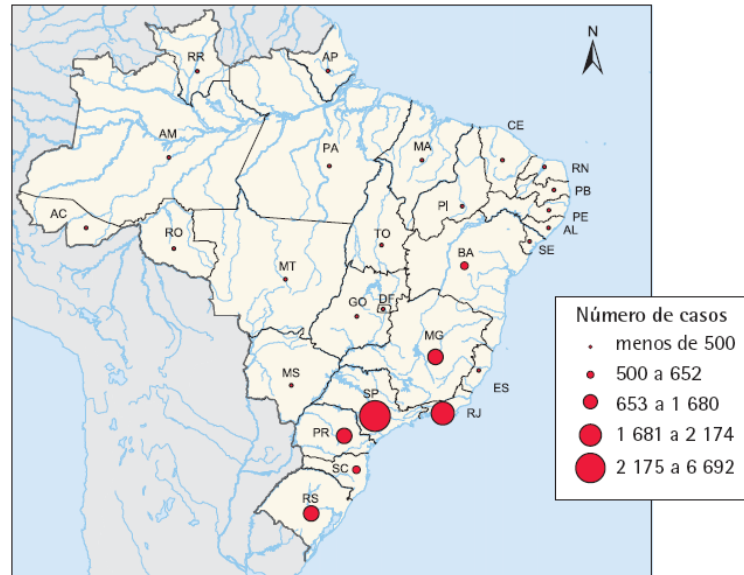


FIGURA 3 - CASOS DE AIDS NO BRASIL – POR ESTADO
FONTE: IBGE (2009)

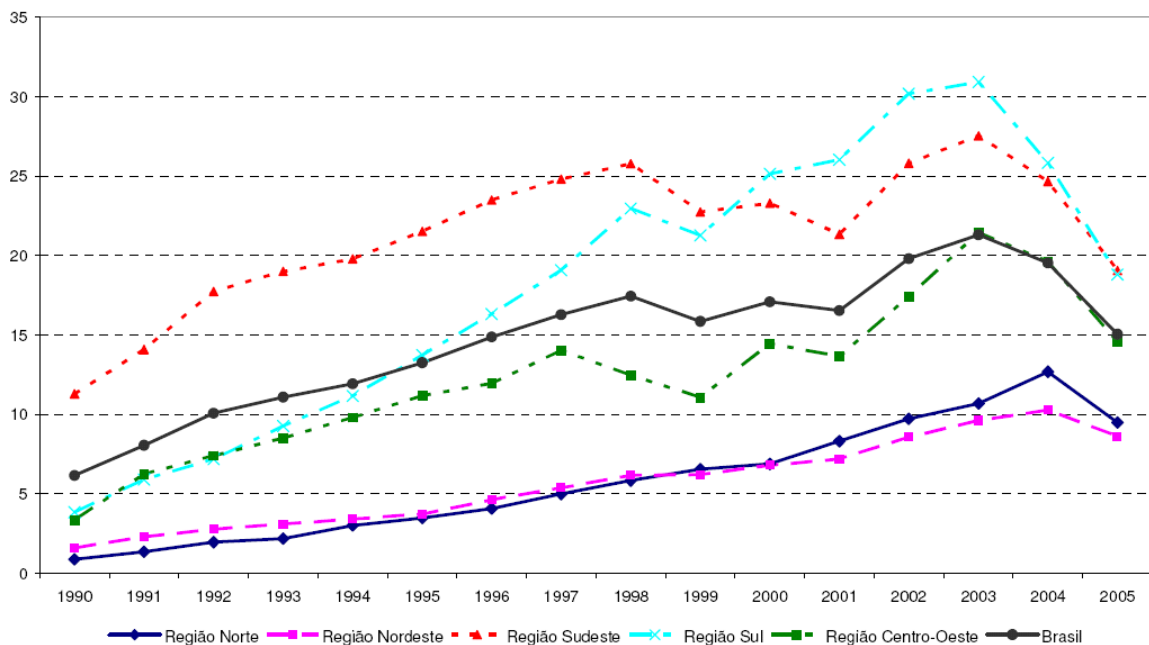


FIGURA 4 - TAXA DE INCIDÊNCIA DE AIDS. BRASIL E GRANDES REGIÕES, 1990-2005
FONTE: AIDS.GOV (2009)

O período de incubação desse vírus é prolongado antes do surgimento dos primeiros sintomas da doença, sendo que ela não se caracteriza por um sintoma apenas. Na verdade o que o vírus faz é invadir as células responsáveis pela defesa do organismo, como os linfócitos T, e após se multiplicarem dentro delas as rompem. A queda no número de linfócitos T está relacionada com a fase da doença e deixa a pessoa vulnerável a outras infecções chamadas oportunistas (AIDS.GOV).

Existem diferentes fases da doença, desde quando o indivíduo entra em contato com o HIV, até exibir a forma mais grave da doença, o que normalmente demora a acontecer. PASTERNAK (1986) dividiu a AIDS nas seguintes fases:

1ª Soro-positivo, porém indivíduo saudável;

2ª Síndrome linfadenopática: indivíduo com gânglios inflamados vulgarmente chamados de 'caroços', que se mantêm por até três meses;

3ª Infecção aguda pelo vírus: febre, manchas na pele, presença de gânglios e dores musculares;

4ª Complexo relacionado à AIDS: febre persistente, emagrecimento, presença de gânglios, diarreia crônica, fraqueza, dermatite seborréica no rosto, anemia, queda no número de glóbulos brancos e/ou plaquetas, início das infecções oportunistas, por exemplo, a candidíase na boca.

5ª AIDS propriamente dita: pacientes apresentam sarcoma de Kaposi, outros cânceres ou infecções oportunistas.

Existem diversos cânceres que ocorrem em pacientes com AIDS, alguns dos quais são definidos como relacionados com o HIV, tais como: Sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e câncer cervical invasivos; outros apesar de acometerem os pacientes HIV-positivos, não são definidos como relacionados com o HIV, são eles: Linfoma de Hodgkin, câncer anal, câncer de pulmão e tumores testiculares. Uma diversidade de tumores malignos acomete a comunidade dos HIV-infectado, existindo outros tipos que não estão presentes em nenhuma das duas classes anteriores, por exemplo: câncer de pele/lábio/língua; câncer de faringe/laringe; câncer de fígado; câncer dos rins; câncer do pâncreas; câncer gastrointestinal; câncer do cérebro, câncer do sistema nervoso central e muitos outros (NEWCOMB-FERNANDEZ, 2003).

O sarcoma de Kaposi é um dos cânceres mais comum a afetar indivíduos com AIDS, na população geral é de ocorrência rara e afeta pessoas idosas (GINGUES; GILL, 2006). O sarcoma de Kaposi, classificado como câncer HIV-

relacionado (NEWCOMB-FERNANDEZ, 2003), é caracterizado pelo surgimento de diversos tumores em membros inferiores derivado de pequenos vasos. Na pele ocorre com maior frequência sob a forma de manchas violáceas com elevações na pele. Comum no rosto, órgãos genitais, tronco e membros superiores. Oitenta por cento com ocorrência no tubo digestivo e neste caso ocorrem sangramentos e os indivíduos apresentam anemia (PASTERNAK, 2006). O sarcoma de Kaposi associado com a AIDS é a forma mais agressiva do tumor (ENSOLI; STÜRL, 1998)

As infecções oportunistas que os indivíduos HIV-infectados podem desenvolver quando apresentam a AIDS propriamente dita podem ser causados por bactérias, fungos, protozoários, vermes ou vírus. Essas doenças podem ocorrer em pessoas HIV negativas, entretanto, em pacientes com AIDS, elas são muito mais severas. Um exemplo é a herpes que além de não curar, nesses pacientes podem ainda progredir úlceras no local da lesão (PASTERNAK, 2006).

Abaixo estão listadas algumas das infecções oportunistas separadas por etiologia (PASTERNAK, 2006):

- Causadas por vírus: Herpes simples, Papovavírus, Herpes zoster, Citomegalovirus, Vírus de Epstein-Barr, Mononucleose infecciosa.
- Causados por bactérias: Tuberculose, Infecções por micobactérias atípicas, especialmente o *Micobactérium aviumintracelulare*, Salmonelose, Nocardioses
- Causadas por Fungos: Criptococose, Histoplasmose, Candidíase, Aspergilose
- Causadas por Protozoários: Toxoplasmose, Criptosporidiose, Pneumonia causado por *Pneumocistis jiroveci*
- Causadas por vermes: Estrongiloidíase sistêmica

A AIDS é uma desordem de múltiplos sistemas, incluindo o sistema nervoso central (SNC). O comprometimento neurológico afeta aproximadamente 60% dos pacientes infectados pelo HIV 1 (FISCHER-SMITH; RAPPAPORT, 2005). HIV-1 entra no SNC na fase inicial da infecção (KRAMER-HAMMERLE *et al.*, 2005), que pode persistir no sistema por décadas e provocar várias perdas motoras, disfunção cognitiva e alterações comportamentais. Muitos fatores podem contribuir para a neuropatologia da AIDS, especialmente infecções cerebrais oportunistas como *Cryptococcus*, *Toxoplasma gondii*, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, vírus da varicela zoster e herpes humano tipo 6 (ALMEIDA; LAUTENSCHLAGER, 2005).

Na ausência de infecções oportunistas, os principais sintomas clínicos da AIDS incluem problemas de memória de curto prazo juntamente com reduzida capacidade de concentração mental, fraqueza nas pernas, lentidão de movimentos de mão e marcha, bem como depressão (JANSSEN *et al.*, 1992; REGER *et al.*, 2002). Estes sintomas são freqüentemente acompanhados de sintomas comportamentais, tais como alterações de personalidade, apatia e retraimento social. Os termos complexo de demência associado à AIDS (*AIDS Dementia Complex - ADC*) e demência associada ao HIV-1 (*HIV-1 Associated dementia - HAD*), são usados para descrever estes sintomas neurológicos e psiquiátricos causados por HIV-1 (JANSSEN *et al.*, 1992; REGER *et al.*, 2002).

A progressão da doença pode ser monitorada pelo efeito do HIV no sistema imune, realizando a contagem dos linfócitos T CD4⁺ no sangue do paciente. Níveis de CD4 normal, ou seja entre 600 e 1200 células/uL indica que o sistema imune não foi suficientemente danificado a ponto de colocar o paciente em risco. Níveis de CD4 menor que 350 células/uL indica que as funções imunes sofreram algum dano e deve-se levar em consideração o tratamento anti-retroviral. Quando o paciente apresenta níveis CD4 menor que 200 células/uL ele encontra-se sob risco eminente de adquirir infecções oportunistas graves ou outras complicações da AIDS, e o tratamento anti-retroviral é recomendado (DYBUL *et al.*, 2002).

3.4 HIV E DISTÚRBIOS CELULARES

Pacientes infectados com HIV apresentam risco elevado de desenvolver câncer quando comparado com a população em geral. O HIV, como outros retrovírus, transforma permanentemente a célula infectada, através de uma mudança genética. A presença do DNA viral na célula, para a síntese de novas proteínas, acaba por alterar o controle de proliferação da célula hospedeira tornando-a oncogênica (ALBERTS *et al.*, 2004).

A teoria mais aceita relacionada ao aumento da incidência de cânceres em pacientes HIV-infectados é de que após a infecção o vírus faz com que a imunidade celular seja progressivamente prejudicada, isso permite a proliferação do vírus e células tumorais infectadas pelo vírus (GINGUES; GILL, 2006).

A entrada do HIV em linfócitos ou macrófagos pode resultar em desregulação de citocinas e alteração nas funções das células levando a uma alterada produção,

secreção e função de MMPs (WEBSTER; CROWE, 2006). Essas MMPs podem produzir brechas na barreira endotelial facilitando, conseqüentemente, a disseminação viral e de células oncogênicas (WEBSTER; CROWE, 2006; GINGUES; GILL, 2006).

As interações célula-célula e célula-matriz extracelular podem atuar diretamente na formação e disseminação de tumores. Sabe-se que os eventos biológicos que levam as células tumorais a romperem a membrana basal e invadirem tecidos são muito similares aos observados na cicatrização e recomposição de tecidos. Células tumorais, assim como as células normais (fibroblastos, miofibroblastos, células endoteliais e macrófagos), produzem enzimas proteolíticas como plasmina, uroquinase, trombina, metaloproteases da matriz que degradam a matriz extracelular (BIRKEDAL-HANSEN, 1990).

A matriz extracelular é uma rede complexa de macromoléculas que proporciona um arcabouço físico para a estabilização da estrutura tecidual e modela o comportamento celular. As metaloproteases da matriz são uma família de endopeptidases capazes de degradar todos os componentes da matriz extracelular (EGEBLAD *et al.*, 2008). É bem reconhecido que as MMPs são mediadores chave na invasão e metástases de tumores, estando também envolvidas na proliferação e migração celular, angiogêneses, sobrevivência celular e remodelação de tecidos (GIALELI *et al.*, 2011).

3.5 METALOPROTEASES DA MATRIZ (MMPs)

As metaloproteases da matriz (MMPs) compreendem uma família de enzimas que apresentam especificidade pelas macromoléculas da matriz extracelular. A família das MMPs é formada por pelo menos 24 membros em humanos que exibem similaridades estruturais e funcionais. As metaloproteases são secretadas na forma de zimógeno e como um complexo enzima-inibidor (STRICKLIN *et al.*, 1983; EMONARD; GRIMAUD, 1990), sendo que sua ativação se dá em duas etapas. Inicialmente o zimógeno sofre clivagem proteolítica que resulta na remoção da porção amino-terminal. A clivagem pode ser feita por várias enzimas como a tripsina, plasmina, catepsina B e elastase. Numa segunda etapa, a enzima sofre autodigestão que resulta na sua forma ativada (VAN WART; BIRKEDAL-HANSEN,

1990). Acredita-se que a ativação é causada pela ruptura da ponte existente entre o aminoácido cisteína e o íon zinco, que bloqueia o sítio ativo da molécula.

Outra característica comum entre as metaloproteases é a dependência dos íons de zinco e cálcio. A interação do zinco com dois resíduos de histidina, presentes no domínio catalítico da molécula, tem importância crucial para o funcionamento adequado das metaloproteases (SOUZA *et al.*, 2000). Os dois átomos de cálcio conferem estabilidade à estrutura terciária da proteína (DIOSZEGI *et al.*, 1995).

As metaloproteases representam a maior classe de enzimas responsável pelo metabolismo da matriz extracelular (KERRIGAN *et al.*, 2000), contribuindo para degradação e remodelação do colágeno de tecidos injuriados (BRIKEDAL-HANSEN, 1993). Elas são secretadas por células inflamatórias em resposta a estímulos como citocinas e lipopolisacarídeos (BRIKEDAL-HANSEN, 1993).

As MMPs desempenham papel importante em vários processos fisiológicos como na involução pós-parto (WEEKS *et al.*, 1976), remodelação óssea e cicatrização de feridas (WOESSNER, 1991). Alterações na atividade das MMPs estão relacionadas a diversas patologias tais como destruição da cartilagem e erosão óssea na artrite reumatóide (YE *et al.*, 2007), osteoartrite (BARLAS *et al.*, 2009), infarto agudo do miocárdio (KOH *et al.*, 2008), reabsorção óssea (OKADA *et al.*, 1995), perda de implantes ósseos integrados (SANTOS *et al.*, 2004; LEITE *et al.*, 2008) na carcinogênese (EGEBLAD; WERB, 2002) e na invasão e metástase de células tumorais (BASSET *et al.*, 1997; JOHNSEN *et al.*, 1998; STAACK *et al.*, 2006) e mais recentemente, na infecção do HIV (WEBSTER; CROWE, 2006).

As metaloproteases da matriz se organizam em três distintos e bem conservados domínios estruturais: pró-peptídios amino terminal, domínio catalítico e domínio Carboxi-terminal e apesar de possuírem grande semelhança estrutural apresentam diferentes subclasses, como: colagenases intersticiais, gelatinases, estromelinas, MMP de membrana, além da matrilisina, metaloelastase e enamelisina. Esta classificação baseia-se na especificidade ao substrato (KERRIGAN *et al.*, 2000).

Além de uma estrutura comum, as MMPs possuem gene semelhante sugerindo que se originaram por duplicação de um gene ancestral comum. Pelo menos oito dos conhecidos genes humanos de MMPs (MMP-1, -3, -7, -8, -10, -12, -

13 e -20) são agrupados no cromossomo 11, 11q21-23. Outros genes estão dispersos entre os cromossomos 1, 8, 12, 14, 16, 20 e 22 (SHAPIRO, 1998).

A atividade das MMPs é regulada em múltiplos níveis, incluindo conversão da pró-enzima em sua forma ativa, regulação da transcrição e através dos seus inibidores teciduais, os TIMPs (*Tissue inhibitors of metalloproteinases*).

3.5.1. TIMPs, inibidores teciduais das MMPs

Os TIMPs, inibidores teciduais das MMPs, estão distribuídos pelos tecidos e fluidos e são secretados por diversos tipos celulares. Quatro membros da família dos TIMPs têm sido descritos e partilham seqüências estruturais homólogas ao nível protéico (BAKER *et al.*, 2002),

A estrutura dos TIMPs tem basicamente dois domínios: um domínio N-terminal que consiste de seis resíduos de cisteína conservados formando três pontes de dissulfureto, o qual possui atividade inibitória de MMP, e um domínio C-terminal, que possui seis resíduos de cisteína conservados e três pontes dissulfureto (TUUTTILA *et al.*, 1998).

Por definição, todos os membros da família TIMP inibem a atividade das MMPs, através da uma competição pelo Zn^{+2} entre o sítio ativo da MMP e grupos amino e carbonil do domínio N-terminal dos TIMPs. No entanto, a inibição seletiva de alguns membros do MMPs tem sido observada, por exemplo: o TIMP-1 tem uma maior afinidade para a MMP-1 e -9, enquanto TIMP-2 tem afinidade para a MMP-2 e -8 (STETLER-STEVENSON, 2008). Além disso, muitos MMPs e TIMPs são regulados a nível de transcrição por uma variedade de fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas (YAN; BOYD, 2007).

Embora inicialmente caracterizada pela sua capacidade de inibir a atividade das MMPs, os TIMPs também apresentam atividades biológicas, tais como regulamentação de uma série de processos celulares, incluindo o crescimento celular, migração e apoptose (MASSAROTTI *et al.*, 2002).

De acordo com Ribeiro e colaboradores (2008), a expressão dos TIMPs é observada durante a remodelação tecidual fisiológica, contribuindo para a manutenção do equilíbrio metabólico e estrutural da matriz extracelular. Alterações nos níveis de síntese entre TIMPs e MMPs podem levar a um desequilíbrio na taxa

de degradação da matriz extracelular, podendo causar destruição anormal (MACNAUL *et al.*, 1990), e dessa maneira favorecer infecções virais.

3.6 INFLUÊNCIA DAS MMPs NA INFECÇÃO PELO HIV

A presença do HIV na célula altera suas funções normais. Segundo Webster e Crowe (2006) é possível verificar alterações na produção, excreção e função de MMPs que, conseqüentemente, leva a degradação da matriz extracelular e causa rompimento da barreira endotelial e da barreira hematoencefálica (Blood brain barrier – BBB), facilitando a disseminação viral através dos tecidos, inclusive do sistema nervoso.

A produção de MMP por monócitos e macrófagos é dependente do tipo celular, estado de diferenciação, nível de ativação e se estão contaminadas por vírus, por exemplo, o HIV. Monócitos e macrófagos infectados podem ter seu tráfico celular alterado e contribuir para o aparecimento e/ou agravamento de patologias associadas ao HIV (WEBSTER; CROWE, 2006).

A degradação da matriz neurovascular pela MMP-9 leva a apoptose neuronal, pois priva o neurônio de sinais de sobrevivência existente nas interações célula-matriz e o resultado são perdas das funções neuronais (como diminuição da capacidade motora) e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (TOSCHI *et al.*, 2001).

Alguns estudos *in vitro* revelam que a expressão de diversas MMPs é maior em células infectadas com HIV-1 quando comparadas com células não infectadas (BONOIU *et al.*, 2009). De fato, estudos *in vitro* mostram que a infecção pelo HIV em macrófagos aumenta a secreção de MMP-2 e MMP-9 com a retenção de seus inibidores intracelulares (TIMP-1 e α -2-macroglobulina) (CHAPEL *et al.*, 1994). Estas MMPs podem potencialmente induzir a degradação da matriz e violação das barreiras endoteliais, facilitando a disseminação do vírus pelos tecidos (CHAPEL *et al.*, 1994). A expressão de MMP-1 também está aumentada em culturas de monócitos e macrófagos infectados com HIV (GHORPADE *et al.*, 2001).

Na verdade, a MMP-9 parece ser a MMP mais aumentada em monócitos e macrófagos infectados com HIV. Análise de *microarrays* em macrófagos infectados com HIV-1 revelou um aumento de 3,1 vezes da MMP-9 e 2,2 vezes de MMP-12 em comparação com os macrófagos não infectados (VAZQUEZ *et al.*, 2005). Outros

pesquisadores mostram uma diminuição da MMP-9 tanto por Reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (*Reverse transcriptase-Polimerase Chain Reaction - RT-PCR*) (análise de RNA), quanto por zimografia (análise de proteína), em macrófagos com infecção pelo HIV, investigado (GHORPADE *et al.*, 2001) ou 14 dias após a infecção (CIBOROWSKI *et al.*, 2004). Diferenças nos níveis de MMP-9 de monócitos e macrófagos infectados pelo HIV podem estar relacionadas às diferentes condições experimentais e principalmente aos diferentes períodos analisados. Fato é que o nível de MMP-9 em células infectadas pelo HIV encontra-se alterado quando comparado com células não infectadas.

No sistema nervoso central de pacientes que desenvolveram demência associada ao HIV-1 (*Dementia HIV-Associated HAD*) existe um acúmulo característico de células CD16+, de linhagens de macrófagos, nos espaços perivasculares do cérebro (FISCHER-SMITH *et al.*, 2001) implicando numa forte relação entre monócitos/macrófagos no avanço da HAD (WEBSTER; CROWE, 2006). Outra característica desses pacientes é o elevado nível de concentração de RNAm e respectivas proteínas de certas MMP, incluindo MMP-1, -2, -3 e -9, nos tecidos cerebrais destes indivíduos (GHORPADE *et al.*, 2001; JOHNSTON *et al.*, 2000).

A ativação de monócitos não infectados por si só pode ser o evento central na migração de monócitos associados ao HIV através da BBB (PERSIDSKY; GENDELMAN, 1997) e na produção alterada de MMP. A tat, uma proteína do HIV, é um potente quimioatrativo de monócitos que pode promover a entrada de monócitos para o cérebro, de forma direta, durante a infecção do HIV-1 (ALBINI *et al.*, 1998) e, de forma indireta, via estimulação de astrócitos e células endoteliais (PARK *et al.*, 2001; CONANT *et al.*, 1998, WEISS *et al.*, 1999).

A proteína tat do HIV tem sido implicada na patogênese da HAD através de vários mecanismos possíveis, incluindo monócitos agindo no recrutamento de macrófagos ou ativação da microglia (com posterior produção de neurotoxinas potenciais), aumentando a liberação e/ou ativação das MMPs (CONANT *et al.*, 2004) e causando alterações da permeabilidade da BBB (AVRAHAM *et al.*, 2004).

A tat solúvel provoca um aumento na expressão de MMP-9 em monócitos, através da produção induzida de fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor-alfa* (TNF- α)) (JU *et al.*, 2009) e interleucina-1-beta (IL-1 β) (CORCORAN *et al.*, 1992). A

expressão de MMP-9 induzida pela tat pode ser bloqueada por inibidores de proteína tirosina fosfatase (KUMAR *et al.*, 1999) e anticorpos contra a MMP-2 e -7 (JOHNSTON *et al.*, 2001), entre outros. Administração do BB101, um inibidor do TNF, que também inibe a secreção de MMP, resultou em redução de alterações inflamatórias no cérebro de camundongos com encefalite (PERSIDSKY *et al.*, 2001).

Uma característica presente no cérebro de pacientes HIV-infectados, especialmente aqueles com HAD, é o aumento da permeabilidade da BBB e as MMPs estão envolvidas neste processo, degradando constituintes da matriz extracelular (LIUZZI *et al.*, 2000). O colágeno IV, um dos constituintes primários da membrana basal da BBB, que serve de substrato para as MMP-2 e MMP-9, encontra-se reduzido em cérebros HIV-infectados (BUTTNER *et al.*, 1996). A laminina, outro constituinte da BBB, também é substrato para as MMP-2 e MMP-9 e sua degradação pode resultar em morte neuronal (CHEN; STRICKLAND, 1997). MMPs, produzidos pelos macrófagos, como MMP-7 e MMP-12, também podem contribuir para neurotoxicidade (NAGASE, 1997).

Os astrócitos são células fortemente presentes nos tecidos cerebrais e funcionam como células imunoefetoras do SNC, sendo importantes também na BBB. As interações entre astrócitos e monócitos podem resultar em produção alterada de fatores neurotóxicos e inflamatórios e/ou promover a entrada de monócitos, o que levaria a potencializar os efeitos deletérios (WEBSTER; CROWE, 2006). Macrófagos HIV-infectados secretam pro-MMP-2, que são ativadas por MMP-14 nos neurônios. A MMP-2 ativa cliva uma quimiocina, o fator derivado de células do estroma (*stromal cell derived factor-1;SDF-1*), que é super-expressada por astrócitos durante a infecção com HIV, transformando-a em uma proteína fortemente neurotóxica que pode provocar a morte neuronal (ZHANG *et al.*, 2003; ELKINGTON; O'KANE; FRIEDLAND, 2005). O astrócito é capaz de produzir TIMP-1, porém, estimulação prolongada pode diminuir a capacidade do astrócito em oporem-se a neurotoxicidade induzidas por MMP, devido à diminuição verificada nos níveis de TIMP-1 nos tecidos cerebrais e fluidos cérebro-espinhal de pacientes com HAD quando comparado com controles (SURYADEVARA *et al.*, 2003).

MMPs são também indutores potentes da permeabilidade vascular e, como a tat, desempenham um papel no desenvolvimento do edema, uma das principais causas de morbidade em pacientes com SK. Um aumento no MMP-2 foi encontrado no plasma de pacientes com SK (TOSCHI *et al.*, 2001). Estudos *in vitro* mostram que

os inibidores de MMP-2 diminuem a invasão endotelial que ocorre em culturas de sarcoma de Kaposi infectados com HIV (BENELLI *et al.*, 1994).

A cinética de produção de MMP após a infecção com HIV apresenta uma complicada alteração, porém, são necessários estudos específicos para detectar estas variações.

3.7 TRATAMENTO

Cada infecção que ataca o indivíduo com AIDS tem seu próprio tratamento.

Inibidores de MMPs (MMPIs) podem ter potencial para o tratamento de pacientes infectados pelo HIV. Até recentemente, a maioria dos ensaios clínicos foi decepcionante, o que em retrospecto não é tão surpreendente, uma vez que envolve metas complexas (OVERALL; LOPEZ-OTIN, 2002; OVERALL; KLEIFELD, 2006). Além disso, o calendário da terapia é importante, como demonstrado nas terapias com MMPI em curso, onde MMPIs são benéficas na fase aguda, mas pode ser prejudicial para a fase de recuperação onde é necessária a remodelação (ZHAO *et al.*, 2006). Da mesma forma, é importante a concepção de MMPIs especificamente para a particular MMPs envolvida no início do curso de progressão da doença para melhorar seu sucesso e, possivelmente, evitar efeitos colaterais (OVERALL; KLEIFELD, 2006).

Na terapia de HIV-1, a identificação das MMPs envolvidas na patogênese e os mecanismos regulatórios envolvidos na sua síntese e atividade podem permitir uma terapia direcionada para o HIV específica relacionada com doenças como a HAD (WEBSTER; CROWER, 2006). Estratégias terapêuticas em desenvolvimento incluem a segmentação MMPs específicas no nível de transcrição de genes específicos e as vias de sinalização (ELKINGTON; O'KANE; FRIEDLAND, 2005). Outras abordagens exigiriam novas classes de inibidores a serem desenvolvidas, a fim de inibir a ativação de pró-MMP com proteases alvo, que ativam as MMPs, ou o bloqueio da fenda do sítio ativo ou sítio substrato de ligação (TOSCHI *et al.*, 2001).

Orientação e terapia específica para as diferentes fases de progressão da doença devem evitar a desregulamentação dos processos biológicos normais, demonstrado pelo fenótipo mais suave em camundongos knockout MMP (OVERALL; KLEIFELD, 2006), o que sugere que as MMPs individuais não são prejudiciais para a sobrevivência.

A literatura ainda não apresenta ensaio clínico usando MMPs em indivíduos infectados pelo HIV, sendo importantes estudos minuciosos para avaliar a eficiência de MMPs no combate ao HIV. A prevenção de sintomas da AIDS por estas abordagens exigem um conhecimento mais preciso das MMPs e sua contribuição para a perda da integridade da BBB.

O tratamento antiretroviral (*antiretroviral therapy* ART) apresenta-se como uma das possibilidades no tratamento de pacientes HIV-infectados agindo inclusive no controle de MMPs. Latronico e colaboradores (2007) mostraram que os níveis de MMP-9 em células mononucleares periféricas do sangue (*peripheral blood mononuclear cells* - PBMC) foi significativamente baixo em pacientes HIV-infectados que receberam o ART quando comparado com aqueles que não receberam o tratamento além disso, parte das MMP-9 encontrada em pacientes infectados pelo HIV com ART encontrava-se inativa.

A possível descoberta de uma vacina contra o vírus do HIV, causador da AIDS, foi assunto abordado pelos principais jornais e emissoras do mundo recentemente. Depois de mais de 15 anos de tentativas e erros neste campo, os pesquisadores do *Scripps Research Institute* e da Iniciativa Internacional de Vacina para AIDS, informaram ter descoberto dois novos e poderosos anticorpos para o HIV, o que potencialmente levarão ao desenvolvimento de um método para imunização contra o vírus. Embora a pesquisa seja ainda muito preliminar, podendo levar mais de dez anos antes de se tornar uma droga que pode ser usado em larga escala, a descoberta demonstra que o corpo humano tem a capacidade de se defender (pelo menos em alguns casos) do vírus. Estes superanticorpos, chamados 'bNAbs', têm extensas capacidades de neutralizar o HIV. Os anticorpos miram uma porção do HIV relativamente estável do vírus, que não tem participação nas extensas mutações que o HIV faz (SUNDLING et al., 2010).

Diversas pesquisas indicam um caminho promissor para criação de vacinas contra o HIV na imunização de linfócitos T CD8⁺, isso devido ao fato da transmissão viral ocorrer tipicamente ao redor da superfície da mucosa e a vacina baseada em células T seria capaz de desencadear uma potente resposta de linfócitos T CD8⁺ da mucosa impedindo a depleção de linfócitos T CD4⁺, que indicam a progressão da AIDS (BRENCHLEY et al., 2004; KAUFMAN et al., 2008; LIU et al., 2009; KAUFMAN; BAROUCH, 2009).

Um trabalho recente demonstrou que a imunização de células T CD8⁺ contra o HIV-1 provocou atividade antiviral inibindo a replicação do vírus de forma semelhante ao encontrado em indivíduos HIV-1+ controles (Indivíduos infectados pelo HIV a mais de um ano, que não faziam uso de ART e mantinham CD4 acima de 350 células/ul), indicando que estudos posteriores devem levar em consideração células T CD8⁺ em estratégia para confecção de vacinas (FREEL et al., 2010).

Esses avanços recentes somados aos diversos tratamentos existentes deixam claro que estamos ultrapassando a linha que separa uma era onde não detínhamos conhecimento e ferramentas contra este inimigo tão mortal e demonstra que existe possibilidade de um futuro recente e promissor na luta contra o HIV e a AIDS.

4 CONCLUSÃO

As células atingidas pelo HIV são as células de defesa do organismo, sendo um vírus de vida intracelular obrigatório, o HIV no interior da célula hospedeira utiliza-se da maquinaria celular para se multiplicar.

Célula infectada pelo HIV apresenta desregulação na expressão de citocinas e alteração na produção, função e secreção de MMPs.

Monócitos e macrófagos infectados pelo HIV podem apresentar alteração no seu tráfico celular, o que contribui para o aparecimento e/ou agravamento de patologias associadas ao HIV.

A infecção pelo HIV provoca um desequilíbrio entre a concentração de MMPs e seus TIMPs. As MMPs provocam rompimento das barreiras endoteliais e hematoencefálica, facilitando a disseminação viral.

A cinética de produção de MMP após a infecção com HIV apresenta uma complicada alteração e podem apresentar superexpressão de diferentes MMPs em diferentes momentos da infecção e disseminação. A MMP-9 parece ser a principal MMP relacionada ao HIV e aos sintomas da AIDS, porém diversas MMPs estão alteradas, como a MMP-1, 2, 3, 12, entre outras.

REFERÊNCIAS

- AIDS.GOV. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS59514B00PTBRIE.htm>> Acessado em: 15/10/2009.
- ALBERTS, B. *et al.* (2004). **Biologia molecular da célula**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed. 1463p.
- ALBINI, A. *et al.* (1998). Identification of a novel domain of HIV tat involved in monocyte chemotaxis. **J. Biol. Chem**, 273:15895–15900.
- ALBRIGHT, A. V.; SOLDAN, S. S.; GONZÁLEZ-SCARANO, F. (2003). Pathogenesis of human immunodeficiency virus-induced neurological disease. **J. Neurovirol**, 9(2):222-227.
- ALMEIDA, O. P.; LAUTENSCHLAGER, N. T. (2005). Dementia associated with infectious diseases. **Int. Psychogeriatr**, 17(Suppl 1):S65-S77.
- ALKHATIB, G.; BRODERB, C. C.; BERGER, E. A. (1996). Cell type-specific fusion cofactors determine human immunodeficiency virus type 1 tropism for T-cell lines versus primary macrophages. **J. Virol**, 70:5487-5494.
- ANTHONY, I. C. *et al.* (2008). The effects of illicit drugs on the HIV infected brain. **Front. Biosci**, 13:1294-1307.
- AVRAHAM, H. K. *et al.* (2004). HIV-1 Tat-mediated effects on focal adhesion assembly and permeability in brain microvascular endothelial cells. **J. Immunol**, 173:6228–6233.
- BAKER, A. H.; EDWARDS, D. R.; MURPHY, G. (2002). Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. **J. Cell. Scie**, 115:3719-3727.
- BARBARO, G.; BARBARINI, G. (2007). HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (Review). **Onc. Repor**. 17:1121-1126.
- BARLAS, I. O. *et al.* (2009). Association of (-1,607) 1G/2G polymorphism of matrix metalloproteinase-1 gene with knee osteoarthritis in the Turkish population (knee osteoarthritis and MMPs gene polymorphisms). **Rheumatol. Int**, 29:383-388.
- BASSET, P. *et al.* (1997). Matrix metalloproteinases as stromal effectors of human carcinoma progression: therapeutic implications. **Matrix Biol**, 15:535-541.
- BENELLI, R. *et al.* (1994). Inhibition of AIDS-Kaposi's sarcoma cell induced endothelial cell invasion by TIMP-2 and a synthetic peptide from the metalloproteinase propeptide: implications for an anti-angiogenic therapy. **Oncol. Res**, 6:251–257.

- BRENCHLEY, J. M. *et al.* (2004). CD4⁺ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. **J. Exp. Med.**, 200:749–59.
- BIGGS, B. A. *et al.* (1995). HIV-1 infection of human macrophages impairs phagocytosis and killing of *Toxoplasma gondii*. **J. Immunol.**, 154:6132–6139.
- BONOIU, A. *et al.* (2009). MMP-9 gene silencing by a quantum dot–siRNA nanoplex delivery to maintain the integrity of the blood brain barrier. **Brain Res.**, 1282:142-155.
- BRIKEDAL-HANSEN, H. (1993). Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. **J. Periodontol.**, 64:474-484.
- BUTTNER, A.; MEHRAEIN, P.; WEIS, S. (1996). Vascular changes in the cerebral cortex in HIV-1 infection. II. An immunohistochemical and lectin histochemical investigation. **Acta Neuropathol. (Berl.)**, 92:35–41.
- CAMARGO JUNIOR, K. R. (1994). A Aids e a Aids das ciências: O discurso médico e a construção da Aids. Rio de Janeiro: Relume-Dumará.
- CHAPEL, C. *et al.* (1994). Modulations of 92kDa gelatinase B and its inhibitors are associated with HIV-1 infection in human macrophage cultures. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, 204:1272–1278.
- CHEN, Z. L.; STRICKLAND, S. (1997). Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. **Cell**, 91:917–925.
- CIBOROWSKI, P.; ENOSE, Y.; MACK, A.; FLADSETH, M.; GENDELMAN, H. E. (2004). Diminished matrix metalloproteinase 9 secretion in human immunodeficiency virus-infected mononuclear phagocytes: modulation of innate immunity and implications for neurological disease. **J. Neuroimmunol.**, 157:11–16.
- CONANT, K. *et al.* (1998). Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in HIV-1 Tat-stimulated astrocytes and elevation in AIDS dementia. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 95, 3117–3121.
- CONANT, K. *et al.* (2004). Human immunodeficiency virus type 1 Tat and methamphetamine affect the release and activation of matrix-degrading proteinases. **J. Neurovirol.**, 10:21–28.
- CORCORAN, M. L. *et al.* (1992). Interleukin 4 inhibition of prostaglandin E2 synthesis blocks interstitial collagenase and 92-kDa type IV collagenase/gelatinase production by human monocytes. **J. Biol. Chem.**, 267:515–519.
- CROWE, S. M. *et al.* (1994). HIV infection of monocyte-derived macrophages in vitro reduces phagocytosis of *Candida albicans*. **J. Leukoc. Biol.**, 56:318–327.
- DEAN, M. *et al.* (1996). Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. **Science**, 273:1856-1862.

DENG, H. *et al.* (1996). Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. **Nature**, 381:647-648.

DIOSZEGI, M.; CANNON, P.; VAN WART, H. (1995). Vertebrate Collagenases. **Methods. Enzymol**, 248:413-449.

DRAGIC, T. *et al.* (1996). HIV-1 entry into CD4⁺ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. **Nature**, 20:667-673.

DYBUL, M. *et al.* (2002) Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. **Ann. Intern. Med**, 137:381-433.

EDZIERSKA, K. *et al.* (2002). HIV-1 down-modulates gamma signaling chain of Fc gamma R in human macrophages: a possible mechanism for inhibition of phagocytosis. **J. Immunol**, 168, 2895–2903.

EGBLAD, M.; . *et al.* (2008). Visualizing stromal cell dynamics in different tumor microenvironments by spinning disk confocal microscopy. **Dis. Mod. Mech**, 1:155-167.

EGBLAD, M.; WERB, Z. (2002). New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. **Nat. Rev. Cancer**, 2:161-174.

ELKINGTON, P. T. G.; O'KANE, C. M.; FRIEDLAND, J. S. (2005). The paradox of matrix metalloproteinases in infectious disease. **Clin. Exp. Immun**, 142:12-20.

EMONARD, H.; GRIMAUD, J.A. (1990). Matrix Metalloproteinases. **Cell. Molec. Biol**, 36:131-153.

ENSOLI, B.; STÜRZL, M. (1998). Kaposi's sarcoma: a result of the interplay among inflammatory cytokines, angiogenic factors and viral agents. **Cytok. Gro. Factor**, 9:63-83.

FENG, Y.; *et al.* (1996). HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor. **Scie**, 272:809-810.

FIGUEIREDO, N. M. A. (2005). **Ensinando a Cuidar em Saúde Pública**. São Caetano do Sul: Yendis. 523p.

FISCHER-SMITH, T. *et al.* (2001). CNS invasion by CD14⁺/CD16⁺ peripheral blood-derived monocytes in HIV dementia: perivascular accumulation and reservoir of HIV infection. **J. Neurovirol**, 7, 528–541.

FISCHER-SMITH, T.; RAPPAPORT, J. (2005). Evolving paradigms in the pathogenesis of HIV-1-associated dementia. **Expert. Rev. Mol. Med**, 7(27):1-26.

FOLHA UOL. Disponível em: <[HTTP://www1.folha.uol.com.br/folha/ciência](http://www1.folha.uol.com.br/folha/ciência)>. Acessado em: 19/10/2009.

FREEL, S. A. *et al.* (2010). Phenotypic and Functional Profile of HIV-Inhibitory CD8 T Cells Elicited by Natural Infection and Heterologous Prime/Boost Vaccination. **J Virol**, 84(10):4998–5006.

GHORPADE, A. *et al.* (2001). Mononuclear phagocyte differentiation, activation, and viral infection regulate matrix metalloproteinase expression: implications for human immunodeficiency virus type 1-associated dementia. **J. Virol**, 75:6572–6583.

GIALELI, C.; THEOCHARIS, A. D.; KARAMANOS, N. K. (2011). Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. **FEBS J.** 278(1):16-27.

GUINGUES, S.; GILL, M. J. The impact of highly active antiretroviral therapy on the incidence and outcomes of AIDS-defining cancers in Southern Alberta. **HIV Med**, 7:369–377.

HAO, B.Q. *et al.* (2006). Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke. **Nat. Med**, 12:441-445.

HARE, C. B. (2006). Clinical Overview of HIV disease. **HIVInSite Knowledge Base Chapter**. San Francisco. Disponível em: < <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-00&doc=kb-03-01-01>> . Acesso em: 06/10/2009.

HE, J. *et al.* (1997). CCR3 and CCR5 are co-receptors for HIV-1 infection of microglia. **Nature**, 13:645-649.

IBGE. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/ibgeteen/atlascolar/mapas_pdf/brasil_endemias.pdf>. Acessado em: 15/10/2009.

JANSSEN, R. S. *et al.* (1992). Epidemiology of human immunodeficiency virus encephalopathy in the United States. **Neur**, 42:1472-1476.

JOHNSEN, M. *et al.* (1998). Cancer invasion and tissue remodeling: common themes in proteolytic matrix degradation. **Curr. Opin. Cell. Biol**, 10:667-6671.

JOHNSTON, J. B. *et al.* (2000). Lentivirus infection in the brain induces matrix metalloproteinase expression: role of envelope diversity. **J. Virol**, 74:7211–7220.

JOHNSTON, J. B. *et al.* (2001), HIV-1 Tat neurotoxicity is prevented by matrix metalloproteinases inhibitors. **Ann. Neurol**, 49:230-241.

JU, S. M. *et al.* (2009). Extracellular HIV-1 Tat up-regulates expression of matrix metalloproteinase-9 via a MAPK-NF-κB dependent pathway in human astrocytes. **Exp. Mol. Medicine**, 2:86-93.

KADA, Y. *et al.* (1995). Localization of matrix metalloproteinase 9 (92-kilodalton gelatinase/type IV collagenase = gelatinase B) in osteoclasts: implications for bone resorption. **Lab. Invest**, 72:311-322.

KAUFMAN, D. R.; BAROUCH, D. H. (2009). Translational Mini-Review Series on Vaccines for HIV: T lymphocyte trafficking and vaccine-elicited mucosal immunity. **Clin. Exp. Immunol**, 157:165-173.

KAUFMAN, D.R. *et al.* (2008). Trafficking of antigen-specific CD8+ T-lymphocytes to mucosal surfaces following intramuscular vaccination. **J. Immunol**, 181:4188–4198.

KEDZIERSKA, K. *et al.* (2002). HIV-1 down-modulates gamma signaling chain of Fc gamma R in human macrophages: a possible mechanism for inhibition of phagocytosis. **J Immunol**. 168:2895-2903

KEDZIERSKA, K.; CROWE, S. M. (2001). Cytokines and HIV-1: interactions and clinical implications. **Antivir. Chem. Chemother**, 12:133–150.

KEDZIERSKA, K. *et al.* (2000). Granulocytemacrophage colony-stimulating factor augments phagocytosis of Mycobacterium avium complex by human immunodeficiency virus type 1-infected monocytes/macrophages in vitro and in vivo. **J. Infect. Dis**, 181:390–394.

KERRIGAN, J. J.; MANSELL, J. P.; SANDY, J. R. (2000). Matrix turnover. **J. Orthod**, 27:227-233.

KOH, Y. S. *et al.* (2008). A close relationship between functional polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and acute myocardial infarction. **Int. J. Cardiol**, 127:430-432.

KRAMER-HAMMERLE, S. *et al.* (2005). Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. **Virus Res**, 111(2):194-213.

KUMAR, A. *et al.* (1999). Human immunodeficiency virus-1-tat induces matrix metalloproteinase-9 in monocytes through protein tyrosine phosphatase-mediated activation of nuclear transcription factor NF-kappaB. **FEBS Lett**, 462:140–144.

KWONG, P. D. *et al.* (1998). Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. **Nature**, 393:648-659.

LATRONICO, T. *et al.* (2007). Antiretroviral therapy inhibits matrix metalloproteinase-9 from blood mononuclear cells of HIV-infected patients. **LWW**, 21:677–684.

LEITE, M.F. *et al.* (2008). Osseointegrated implant failure associated with MMP-1 promotor polymorphisms (-1607 and -519). **Int. J. Oral Maxillofac. Implants**, 23: 653-658.

LIU, J. *et al.* (2009). Immune control of an SIV challenge by a T-cell-based vaccine in rhesus monkeys. **Nature**, 457:87–91.

LIUZZI, G. M. *et al.* (2000). Increased activity of matrix metalloproteinases in the cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated neurological diseases. **J. Neurovirol**, 6:156–163.

MACNAUL, K.L. *et al.* (1990). Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid synovial fibroblasts. **J. Biol. Chem**, 265:17238-17245.

MASSAROTTI, M. *et al.* (2002). Polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter gene and severity of rheumatoid arthritis. **J. Rheumatol**, 29:15-20.

MISSE, D. *et al.* (2001). HIV-1 glycoprotein 120 induces the MMP-9 Cytopathogenic factor production that is abolished by inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. **Blood**, 98:541-547.

NAGASE, H. (1997). Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. **Biol. Chem**, 378:151–160.

NEWCOMB-FERNANDEZ, J. (2003). Cancer in the HIV-infected population. **Res. Initiat. Treat. Action**, 9:5-13.

OKADA, Y. *et al.* (1995). Localization of matrix metalloproteinase 9 (92-kilodalton gelatinase/type IV collagenase = gelatinase B) in osteoclasts: implications for bone resorption. **Lab Invest**. 72:311-32.

OVERALL, C. M.; KLEIFELD, O. (2006). Tumour microenvironment – opinion: validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. **Nat. Rev. Cancer**, 6:227-239.

OVERALL, C. M.; LOPEZ-OTIN, C. (2002). Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. **Nat. Rev. Cancer**, 2:657-672.

PARK, I. W.; WANG, J. F.; GROOPMAN, J. E. (2001). HIV-1 Tat promotes monocyte chemoattractant protein-1 secretion followed by transmigration of monocytes. **Blood**, 97:352–358.

PASTERNAK, J. (1986). **AIDS: síndrome de deficiência imunológica adquirida**. São Paulo: Ed. Nacional.

PERSIDSKY, Y.; GENDELMAN, H. E. (1997). Development of laboratory and animal model systems for HIV-1 encephalitis and its associated dementia. **J. Leukoc. Biol**, 62:100–106.

PERSIDSKY, Y. *et al.* (2001). Reduction in glial immunity and neuropathology by a PAF antagonist and an MMP and TNF α inhibitor in SCID mice with HIV-1 encephalitis. **J. Neuroimmunol**, 114:57–68.

R7, 2011. Fiocruz lança teste rápido de HIV que dá resultado em 20 minutos. **R7 Notícias**. Disponível em <<http://noticias.r7.com/saude/noticias/fiocruz-lanca-teste->

rapido-de-hiv-que-da-resultado-em-20-minutos-20110505.html> Acessado em 18/05/2011.

REEVES, J.D.; DOMS, R.W. (2002). Human immunodeficiency virus type 2. **J. Gen. Virol**, 83(Pt 6):1253-65.

REGER, M. *et al.* (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. **J. Int. Neuropsychol. Soc**, 8(3):410-424.

SAMSON, M. *et al.* (1996). Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. **Nature**. 382:722–725.

SANTOS, M.C. *et al.* (2004). Analysis of MMP-1 and MMP-9 promoter polymorphisms in early osseointegrated implant failure. **Int. J. Oral. Maxillofac. Implants**, 19:38-43.

SCARLATTI, G. *et al.* (1997). In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. **Nat. Med**, 3:1259-65.

Scientific American, [S. I.], [200-]. Edição especial – Vírus inimigos úteis.

SHAPIRO, S. D. (1998). Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequences. **Curr. Opin. Cell. Biol**, 10: 602-608.

SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE IMUNOBIOLOGICOS E SAÚDE HUMANA. 2., 2011, Rio de Janeiro. **[General Proceedings]** Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2011. Disponível em < <http://www.simposiobio35.com.br/not03.html>>. Acessado em 18/05/2011.

SOUZA, A.P.; GERLACH, R.F.; LINE, S.R. (2000). Inhibition of human gingival gelatinases (MMP-2 and MMP-9) by metal salts. **Dent. Mater**, 16:103-108.

STAACK, A. *et al.* (2006). Combined determination of plasma MMP2, MMP9, and TIMP1 improves the non-invasive detection of transitional cell carcinoma of the bladder. **BMC Urology**, 6:19.

STETLER-STEVENSON, W.G. (2008). Tissue inhibitors of metalloproteinases in cell signaling: metalloproteinase-independent biological activities. **Sci. Signal**, 1:re6.

STRICKLIN, G. P. *et al.* (1983). Human skin fibroblast procollagenase: mechanisms of activation by organomercurials and trypsin. **Biochemistry**, 22:61-68.

SUNDLING, C.; FORSELL, M. N.E.; O'DELL, S.; FENG, Y.; CHAKRABARTI, B.; RAO, S. S.; *et al.* (2010). Soluble HIV-1 Env trimers in adjuvant elicit potent and diverse functional B cell responses in primates. **J. Exp. Med.** 207(9):2003-2017.

SURYADEVARA, R. *et al.* (2003). Regulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by astrocytes: links to HIV-1 dementia. **Glia**, 44:47–56.

- TOSCHI, E. *et al.* (2001). Activation of Matrix-Metalloproteinase-2 and Membrane-Type-1-Matrix-Metalloproteinase in Endothelial Cells and Induction of Vascular Permeability In Vivo by Human Immunodeficiency Virus-1 Tat Protein and Basic Fibroblast Growth Factor. **Amer. Soc. Cell Biol**, 12:2934-2946.
- TUUTTILA, A. *et al.* (1998). Three-dimensional structure of human tissue inhibitor of metalloproteinases-2 at 2.1 Å resolution. **J. Mol. Biol**, 284:1133-1140.
- VAN WART, H. E.; BIRKEDAL-HANSEN, H. (1990). The cysteine switch: A principle of regulation of metalloproteinases activity with potential applicability to the entire matrix metalloproteinase gene family. **Proc. Natl. Acad. Sci**, 87:5578-5582.
- VAZQUEZ, N. *et al.* (2005). Human immunodeficiency virus type 1-induced macrophage gene expression includes the p21 gene, a target for viral regulation. **J. Virol**, 79:4479-4491.
- WEBSTER, N L.; CROWE, S. M. (2006). Matrix metalloproteinases, their production by monocytes and macrophages and their potential role in HIV-related diseases. **J. Leuk. Bio.** 80:1052–1066
- WEEKS, J. G.; HALME, J.; WOESSNER, J. (1976). Extraction of collagenase from the involuting rat uterus. **Biochem. Biophys. Acta.** 445:205-214.
- WEISS, J. M. *et al.* (1999). HIV-1 Tat induces monocyte chemoattractant protein-1-mediated monocyte transmigration across a model of the human blood-brain barrier and upregulates CCR5 expression on human monocytes. **J. Immunol**, 163:2953–2959.
- WOESSNER, J. F. (1991). Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. **FASEB J**, 5:2145-2154.
- YAN, C.; BOYD, D. D. (2007). Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. **J. Cell. Physiol**, 211:19-26.
- YE, S. *et al.* (2007). Variation in the matrix metalloproteinase-3, -7, -12 and -13 genes is associated with functional status in rheumatoid arthritis. **Int. J. Immunogenet**, 34:81-85.
- ZHANG, K. *et al.* (2003). HIV-induced factor-1 causes neurodegeneration. **Nat. Neurosci.** 6, 1065-1071.
- ZHAO, Y. *et al.* (2006). Comparison of properties of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) and some matrix metalloproteinases (MMPs) in catalytic domains. **J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.** 26(6):637-639.

DOCUMENTOS CONSULTADOS

LONGMAN dicionário escolar inglês-português * português-inglês. 2. ed. prim. reimp. [S. l.]: Pearson, 2009.

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas. **Teses, dissertações, monografias e outros trabalhos acadêmicos**. 2. ed. Curitiba: Ed. UFPR, 2007.

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas. **Citações e notas de rodapé**. 2. ed. Curitiba: Ed. UFPR, 2007.

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas. **Referências**. 2. ed. Curitiba: Ed. UFPR, 2007.