

Índice

Sumário.....	2
Abstract.....	3
Lista de abreviaturas e acrónimos	4
1. Introdução.....	6
2. Material e métodos	8
3. Conceitos básicos e patogénese global da Infeção VIH	10
4. Transmissão.....	16
4.1. Transmissão através do epitélio	16
4.2. Infeção de células imunitárias.....	27
5. Amplificação viral	32
6. Alterações estruturais e imunológicas	36
6.1. Cavidade oral	36
6.2. Esófago.....	39
6.3. Estômago.....	40
6.4. Intestino.....	41
6.5. Região anorretal	47
7. Discussão	48
8. Conclusão	55
Agradecimentos	56
Referências bibliográficas	57

Sumário

O presente trabalho expõe qual o papel do trato gastrointestinal na patogenia da infeção VIH, sendo explorados os aspetos fisiopatológicos subjacentes à transmissão da infeção, à amplificação viral e às alterações estruturais e imunológicas induzidas naquele sistema de órgãos. Foi feita uma revisão sistemática e organizada da literatura atual sobre o tema.

Tendo como ponto de contacto o trato gastrointestinal, a transmissão da infeção VIH pode ocorrer por via sexual ou por transmissão vertical, tendo regra geral dois passos: transposição do epitélio e infeção de células imunitárias.

A capacidade de ligação do vírus à proteína $\alpha_4\beta_7$ permite a sua migração para o trato gastrointestinal. Assim, independentemente da forma de aquisição da infeção, o trato gastrointestinal é um importante local de amplificação viral, facto traduzido por uma rápida e irreversível depleção do número de linfócitos T CD4+ aí existente.

Todavia, os mecanismos subjacentes às alterações estruturais e imunológicas induzidas no trato gastrointestinal pela infeção VIH ainda não se encontram totalmente esclarecidos. A lesão da barreira epitelial que ocorre no intestino possibilita a translocação de bactérias e outros produtos que perpetuarão um processo de estimulação imunitária sistémica que, por sua vez, é responsável pela evolução da infeção VIH para a cronicidade.

Uma visão da evolução global da doença que tem em conta a depleção rápida e irreversível de linfócitos T CD4+ logo na fase aguda, e a exposição de diversos mecanismos passíveis de se constituírem como alvos terapêuticos representam os principais pontos de destaque do trabalho.

Palavras-chave

VIH; infeções VIH; trato gastrointestinal; fisiopatologia; linfócitos T CD4 positivos

Abstract

This work exposes the role of the gastrointestinal tract in the pathogeny of HIV infection, exploring the physiopathological aspects of the transmission, viral amplification and structural and immunological alterations taking place in this system of organs. A systematic and organized review of current literature about the subject was done.

Having the gastrointestinal tract as a contact point, the transmission of HIV infection can occur through sexual or vertical transmission, taking basically two steps: transposition of the epithelium and infection of immune cells.

The ability of the virus to bond to $\alpha_4\beta_7$ protein allows its migration to the gastrointestinal tract. In this way, regardless of the means of acquisition of the infection, the gastrointestinal tract is an important place for viral amplification, shown by the fast and irreversible depletion in the number of local CD4+ T-lymphocytes.

The mechanisms of the structural and immunological alterations induced by the virus in the gastrointestinal tract during HIV infection are not completely understood yet. The epithelial barrier lesion taking place in the intestine allows translocation of bacteria and other products that will perpetuate a systemic immunological stimulation process which, by its turn, will be responsible for the evolution of HIV infection to chronicity.

A model of the global evolution of the condition that takes into account the fast and irreversible depletion of CD4+ T-lymphocytes during the acute phase and the exposure of several mechanisms that could possible constitute therapeutic targets are the main topic conclusions of this work

Keywords

HIV; HIV infections; gastrointestinal tract; physiopathology; CD4 positive T-lymphocytes

Lista de abreviaturas e acrónimos

- AICD – Morte celular induzida pela ativação (*activation-induced cell death*)
- CCR5 – Recetor de quimiocinas C-C tipo 5 (*C-C chemokine receptor type 5*)
- CD – Cluster de diferenciação (*cluster of differentiation*)
- CHOP – Proteína homóloga C/EBP (*cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine / enhanced-binding-protein (C/EBP) homologous protein*)
- CXCR4 – Recetor de quimiocinas C-X-C tipo 4 (*C-X-C chemokine receptor type 4*)
- DC-SIGN – Molécula não integrina captadora da molécula de adesão intercelular 3 e específica das células dendríticas (*dendritic cell – specific ICAM-3 (intercellular adhesion molecule 3) grabbing non-integrin*)
- DNA – Ácido desoxirribonucleico (*deoxyribonucleic acid*)
- GALT – Tecido linfoide associado ao tubo digestivo (*gut associated lymphoid tissue*)
- GPR15 – Recetor acoplado às proteínas G 15 (*G-protein coupled receptor 15*)
- hBD – β -defensina humana (*human β -defensin*)
- ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular 1 (*intercellular adhesion molecule 1*)
- IFN- α – Interferão- α
- IL – Interleucina
- LFA-1 – Antígeno associado à função leucocitária 1 (*leukocyte-function-associated antigen 1*)
- LPS – Lipopolissacarídeos
- MAdCAM-1 – Molécula de adesão celular à adressina de mucosa 1 (*mucosal addressin – cell adhesion molecule 1*)
- MALT – Tecido linfoide associado às mucosas (*mucosal associated lymphoid tissue*)
- NK – *Natural killer*

PAMP – Padrões moleculares associados a agentes patogénicos (*pathogen-associated molecular patterns*)

PRR – Recetores reconhedores de padrões (*pattern recognition receptor*)

RelA – Factor de transcriçãõ do homólogo do oncogene viral da reticuloendoteliõse aviária v-rel A (*v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A transcription factor*)

RNA – Ácido ribonucleico (*ribonucleic acid*)

Saps – Aspartil-proteases secretadas (*secreted aspartic-proteases*)

SIDA – Síndrome da imunodeficiência adquirida

SLPI – Inibidor de protease secretada por leucócitos (*secreted leukocyte protease inhibitor*)

STAT-3 – Transdutor de sinal e ativador de transcriçãõ 3 (*signal transducer and activator of transcription 3*)

TNF- α – Fator de necrose tumoral α (*tumor necrosis factor α*)

VIH / HIV – Vírus da imunodeficiência humana / *Human immunodeficiency virus*

XBP1 – Proteína de ligaçãõ à x-box 1 (*X-box binding protein*)

1. Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é reconhecido como o agente etiológico do espectro clínico referido como infecção VIH / Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Esta trata-se de uma condição que, em termos genéricos, promove a deterioração do sistema imunitário conduzindo à morte em consequência do desenvolvimento de um estado de imunodeficiência fatal.

A infecção por VIH tem um forte impacto em termos globais, sendo que, de acordo com dados do *Joint United Nations Program on HIV/AIDS - UNAIDS*¹, em 2014 o número total de adultos e crianças infetados com VIH à escala global rondaria os 36,9 milhões. No mesmo ano, estima-se que tenham ocorrido cerca de 2 milhões de novas infeções e cerca de 1,2 milhões de mortes relacionadas com a doença.

Face a estes números, é fácil concluir que a infecção VIH representa atualmente um problema de saúde global, sendo da maior importância a promoção da investigação nesta área.

As alterações gastrointestinais constituem-se como uma das principais manifestações clínicas da infecção VIH. Este é um facto bem conhecido desde a descrição dos primeiros casos da doença, sendo exemplos dessas manifestações a diarreia, a odinofagia e a disfagia, as náuseas e vômitos, a perda de peso, a dor abdominal, a doença anorretal, a hemorragia gastrointestinal e os tumores gastrointestinais (sarcoma de Kaposi gastrointestinal e linfomas não-Hodgkin)².

Até recentemente, julgava-se que tais alterações se deviam ao desenvolvimento de infeções oportunistas cujo foco se encontrava no trato gastrointestinal, ou pelo menos aí teria as suas repercussões. Contudo, novos dados contrapõem esta ideia, verificando-

-se que tais manifestações não se devem somente a infecções subsequentes à imunodeficiência mas também a alterações fisiopatológicas induzidas pelo próprio vírus.

Por outro lado, e também contrariamente àquilo que inicialmente se pensava, o trato gastrointestinal não se constitui como um mero espectador durante a infecção VIH, tendo um papel de extrema importância durante as várias fases da patogénese da infecção: transmissão do vírus, amplificação viral e destruição do sistema imunitário.

O conhecimento dos aspetos fisiopatológicos associados às manifestações clínicas referidas e da forma como as alterações verificadas no trato gastrointestinal influenciam o curso da infecção VIH torna-se deveras relevante uma vez que essa compreensão pode mudar o paradigma com que se aborda a doença, abrindo-se novas oportunidades de intervenção terapêutica.

Assim, este trabalho terá como objetivos descrever quais os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às diversas manifestações referidas ao trato gastrointestinal na infecção VIH, explorando cada segmento anatómico individualmente, e também analisar e expor qual a importância do trato gastrointestinal durante toda a patogénese da doença.

2. Material e métodos

A revisão bibliográfica do presente artigo de revisão iniciou-se com a pesquisa através da plataforma PubMed a 31 de outubro de 2015, utilizando os termos MeSH “HIV” e “Gastrointestinal Tract”, com a fórmula “HIV”[Majr] AND “Gastrointestinal Tract”[Majr], aplicando adicionalmente os filtros de tipo de artigo (tipo de artigo (revisões), data de publicação (últimos 10 anos), e idioma (língua inglesa). Desta forma foram obtidos 16 resultados. Destes, foram selecionados dois artigos, tendo por base a indexação e o fator de impacto da revista em causa, e também o facto de se verificar uma maior correspondência ao objetivo desta revisão: explorar os mecanismos fisiopatológicos que promovem as alterações do trato gastrointestinal verificadas após infeção VIH.

Depois desta abordagem inicial, foram realizadas pesquisas adicionais dirigidas a cada um dos subtemas abordados durante o artigo: conceitos básicos e patogénese global; transmissão; amplificação viral; alterações estruturais e imunológicas. Para tal foram utilizados termos MeSH em conformidade com o tema, nomeadamente “HIV Infections”[Majr], com *subheading* “physiopathology” e “HIV-1”[Majr] AND “HIV-2”[Majr] para Conceitos básicos e patogénese global da infeção VIH; “HIV Infections”[Majr], com *subheading* “transmission” AND “Gastrointestinal Tract”[Majr], “HIV Infections”[Majr], com *subheading* “transmission” AND “Intestines”[Majr], “HIV Infections”[Majr], com *subheading* “transmission” AND “Langerhans Cells”[Majr] para Transmissão; “Virus Replication”[Majr] AND “HIV Infections”[Majr] AND “Gastrointestinal Tract”[Majr] para amplificação viral; “HIV Infections”[Majr], com *subheading* “physiopathology” AND “Mouth”, “HIV Infections”[Majr], com *subheading*

“physiopathology” AND “Esophagus”, “HIV Infections”[Majr], com *subheading*
“physiopathology” AND “Stomach”, “HIV Infections”[Majr], com *subheading*
“physiopathology” AND “Intestines”, “HIV Infections”[Majr], com *subheading*
“physiopathology” AND “Anal Canal” para Alterações estruturais e imunológicas.

Foram sendo selecionados diversos artigos com base igualmente na indexação e no número de citações e também no grau de correspondência com o tópico em pesquisa. O único filtro usado de forma unânime em todas as pesquisas foi o do idioma, restringido à língua inglesa. Adicionalmente, todos os artigos possuem pelo menos 5 citações.

A maioria dos artigos foram publicados nos últimos 10 anos, mas por vezes são também citados artigos anteriores a este período, embora nesse caso todos os artigos tenham pelo menos 50 citações e o assunto em causa não foi alvo de investigação nos últimos 10 anos.

Pela sua relevância, foram também consultados alguns livros de texto e *websites*.

3. Conceitos básicos e patogénese global da infeção VIH

O VIH é um retrovírus pertencente ao género *Lentivirus*, pelo que possui um envelope e genoma de ácido ribonucleico (RNA, *ribonucleic acid*), de cadeia simples e positiva. Tal como os restantes retrovírus, a sua replicação depende de uma polimerase de ácido desoxirribonucleico (DNA, *deoxyribonucleic acid*) dependente de RNA, designada por transcriptase reversa. Assim, após obtenção de uma cópia de DNA do seu genoma, essa mesma cópia é integrada no material genético da célula hospedeira, tornando-se em um ou vários genes celulares³.

Encontram-se descritos dois tipos do vírus, VIH-1 e VIH-2, existindo ainda sistemas de subclassificação. Apesar de cada um possuir genes únicos e especificidades particulares, as principais diferenças estabelecem-se em termos de distribuição epidemiológica e de história natural da doença. Comparativamente com o VIH-1, o VIH-2 está associado a menor risco de transmissão e, aquando da infeção, possui uma menor propensão para a evolução para SIDA, encontrando-se geograficamente confinado à África Ocidental, particularmente Guiné-Bissau, e a comunidades europeias com ligações socioeconómicas com tais países, como, por exemplo, Portugal⁴. Dado o facto de a sua prevalência ser comparativamente bastante superior, o presente trabalho debruçar-se-á apenas sobre a infeção provocada pelo vírus VIH-1.

O principal alvo do VIH são as células que expressam a glicoproteína de membrana CD4, estando nestas incluídas os linfócitos T CD4+, os monócitos e os macrófagos, entre outras⁵. Apesar deste facto, torna-se evidente que, com o avançar da doença, a depleção dos linfócitos T CD4+ é o fenómeno que demarca a infeção VIH,

sendo inclusivamente a contagem do número destas células usada como parâmetro de monitorização de progressão da doença⁶.

A razão pela qual a depleção dos linfócitos T CD4+ resulta, em última instância, num estado de imunodeficiência fatal prende-se com o papel central que estas células desempenham no sistema imunitário adaptativo. O apoio aos linfócitos B na produção de anticorpos, a indução do desenvolvimento de atividade microbicida dos macrófagos, o recrutamento de neutrófilos, eosinófilos e basófilos para locais de infeção e inflamação e, através da produção de citocinas e quimiocinas, a orquestração de uma série de respostas imunitárias são algumas das funções que tornam estas células tão essenciais⁷. Os linfócitos T CD4+ são também chamados de linfócitos T *helper* (T_h), pois não têm um papel direto na eliminação dos agentes patogénicos, atuando sim como linfócitos intermediários e de controlo de outros agentes, contrastando com a ação dos linfócitos T CD8+, designados também de linfócitos T citotóxicos (T_c).

As células T CD4+ subdividem-se em duas classes: células *naïve* e células ativadas. Quando os linfócitos T CD4+ recém-formados emergem do timo são denominados de *naïve*, visto nunca terem entrado em contacto com o seu antigénio consignado e, por isso, estarem num estado considerado “inativo”. Este tipo de linfócitos é abundante na corrente sanguínea e nos tecidos linfoides organizados (e.g. nódulos linfoides, placas de Peyer). Assim que o linfócito se liga ao seu antigénio consignado, torna-se ativado e inicia a produção de citocinas e quimiocinas que recrutam e estimulam outras células ou, por outro lado, divide-se e dá origem a células de memória que, numa nova ocasião, responderão prontamente àquele antigénio⁸. De referir que apenas os linfócitos T CD4+ ativados e de memória, e não os *naïve*, se constituem como alvo do VIH.

Outra forma de subdivisão dos linfócitos T CD4+ tem como critério a sua função específica, sendo os principais subtipos representados pelos linfócitos T *helper* tipo 1 (T_h1), que medeiam a resposta a agentes patogénicos intracelulares; linfócitos T *helper* tipo 2 (T_h2), que medeiam a resposta a agentes patogénicos extracelulares; linfócitos T *helper* tipo 17 (T_h17), assim denominados porque produzem IL-17, sendo importantes na imunidade mediada por células; e linfócitos T reguladores (T_{reg}), que limitam a resposta imunitária⁵.

A afinidade do VIH pelo antígeno CD4 deve-se à forte interação entre este e a glicoproteína de superfície gp120 do vírus. Apesar disso, essa ligação não é suficiente para que ocorra a infeção da célula pelo vírus, sendo necessária a presença de um correceptor, constituindo-se os recetores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 como os principais correceptores do VIH identificados até ao momento⁵.

Para além de serem importantes na infeção, os correceptores CCR5 e CXCR4 constituem-se como critérios de distinção entre duas estirpes virais. Assim, os vírus que têm tropismo celular para o CCR5 e o usam preferencialmente como veículo de infeção, denominam-se por estirpes R5 ou monotrópicas (devido a geralmente este recetor estar presente em monócitos), e os vírus que utilizam preferencialmente o CXCR4 denominam-se por estirpes X4 ou linfotrópicas (devido a geralmente este recetor estar presente nos linfócitos)⁹. A base molecular para esta dicotomia prende-se com a existência de diferenças na sequenciação da ansa V3 da glicoproteína gp120 entre os vírus¹⁰.

Somente depois de estarem reunidas as condições descritas poderá o vírus penetrar na célula e proceder à sua replicação, ocorrendo a infeção primária. O vírus é rapidamente disseminado pelo organismo num espaço de semanas, infetando um número crescente de

células, em órgãos como os gânglios linfáticos, o timo, o baço e o tecido linfoide associado às mucosas (MALT, *mucosal associated lymphoid tissue*)¹¹.

A Fig. 1 resume, em traços gerais, as várias fases da evolução natural da doença. Assim, a infecção inicia-se com a designada Fase Aguda, onde cerca de metade dos indivíduos desenvolve alguma sintomatologia gripal (febre, linfadenopatias, mal-estar geral), que dura cerca de 10 semanas, estando-lhe associada uma carga viral elevada e uma queda abrupta dos linfócitos T CD4+ circulantes. Posteriormente dá-se o desenvolvimento de uma resposta imunitária específica contra o VIH-1, ocorrendo uma diminuição algo marcada da carga viral e uma recuperação parcial do número de linfócitos T CD4+ no sangue periférico, seguindo-se agora a Fase Crónica. Esta fase dura cerca de 10 anos, sendo marcada por um decréscimo lento do número de linfócitos T CD4+ e de linfócitos T CD8+ anti-VIH circulantes, e por uma subida igualmente lenta da viremia. Tal progressão é acompanhada do aparecimento de semiologia característica, relacionada com o desenvolvimento de infeções oportunistas. Quando o número de linfócitos T CD4+ atinge o valor de 200 células/mm³, estabelecem-se as infeções e os processos neoplásicos que caracterizam o estado de SIDA, designados no seu conjunto por Doenças Definidoras de SIDA, os quais levam, em última instância, à morte do indivíduo^{5,11}.

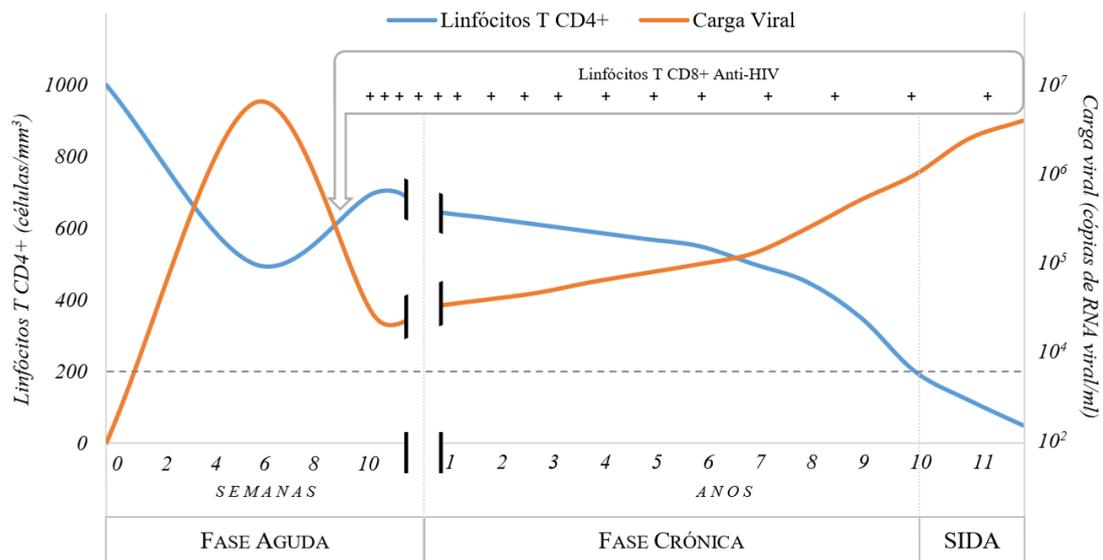


Figura 1 – Evolução natural da infeção VIH (adaptado⁵)

CD – Cluster de diferenciação; HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana; SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana

Como referido anteriormente, a diminuição do número de linfócitos T CD4+ constitui-se como a característica mais marcante da infeção VIH, sendo a patogénese da doença ditada em grande parte pela evolução deste parâmetro. Contudo, é necessário ter em conta que esse mesmo parâmetro varia em função de diversas variáveis, não sendo as suas variações derivadas apenas dos efeitos citopáticos do vírus, pois dependem também da sua dinâmica intrínseca (regulação/seleção dos locais de replicação), do seu desenvolvimento, manutenção e efetividade da imunidade celular específica, e dos mecanismos que mantêm a integridade das reservas de células T *naïve* e de memória¹¹.

Neste sentido, é importante também referir que o sangue, apesar de ser facilmente acessível, pode não ser representativo de fenómenos que se processam em determinados órgãos e tecidos, particularmente nas fases iniciais da infeção⁸. Tal consideração fundamenta-se na verificação da existência de contagens de linfócitos T CD4+ bastante díspares entre sangue periférico e outros tecidos, nomeadamente no trato gastrointestinal¹². Por outro lado, sendo as células CD4+ os principais alvos celulares do

VIH, é expectável que o vírus possua mecanismos que lhe permitam aceder a locais do organismo onde haja maior abundância deste tipo de células.

Regra geral, as mucosas são locais onde existe uma grande abundância de células imunitárias, sendo o trato gastrointestinal possivelmente o melhor exemplo disso, dado poder ser considerado o maior órgão linfoide do organismo humano. De facto, estima-se que cerca de 30% dos linfócitos T do organismo estejam localizados no MALT, com particular destaque para o trato gastrointestinal^{11,13}.

Neste sentido, é possível deduzir que o trato gastrointestinal deverá ter uma grande importância durante toda a patogénese da infeção VIH, uma vez que se trata de um sistema de órgãos onde se localiza uma grande percentagem dos principais alvos celulares do vírus.

4. Transmissão

As principais vias de transmissão do VIH são a via sexual, a transmissão vertical e a via parentérica⁶, tendo o trato gastrointestinal relevância nas duas primeiras.

A transmissão por via sexual é atualmente o meio de infeção predominante. É de referir que a prática de coito anal recetivo tem um risco de transmissão de cerca de 1 em cada 200 exposições, sendo bastante superior ao risco de coito vaginal recetivo (1 em cada 1 000). A prática de sexo oral aparentemente tem um risco mínimo de transmissão da infeção⁶.

Relativamente à transmissão vertical, esta pode ocorrer *in utero* (principalmente durante o 3º trimestre de gestação), através do canal de parto (deglutição de sangue e muco) ou após o nascimento, pelo aleitamento materno⁶.

Atendendo às vias de transmissão da infeção em que o trato gastrointestinal está envolvido, é possível prever que os mecanismos pelos quais esta ocorre serão influenciados pela composição celular dos segmentos do trato em causa (mucosa anorretal e mucosa oral), assim como pela morfologia e integridade dos tecidos¹⁴.

4.1. Transmissão através do epitélio

Ao nível do trato gastrointestinal, os linfócitos T CD4+ e as restantes células imunitárias, principal alvo celular do VIH, encontram-se na lâmina própria, na região subepitelial, tendo o vírus de ultrapassar inicialmente a barreira epitelial por forma a garantir o contacto com as mesmas.

É um facto que, durante as práticas sexuais, a ocorrência de microtraumas na mucosa promove a transmissão da infeção VIH, uma vez que remove a proteção conferida

pelas células epiteliais. Para além disso, fatores como a ulceração (que pode estar associada a outras doenças sexualmente transmissíveis), a inflamação, o estado hormonal, os valores de micronutrientes, e qualquer outro que altere a integridade da barreira epitelial poderão aumentar bastante a suscetibilidade do indivíduo à transmissão da infecção¹⁵.

Não obstante o acima exposto, são igualmente conhecidos mecanismos onde a transmissão do vírus se processa através do epitélio íntegro, sendo os mesmos descritos em seguida. Apesar disso, ainda não se sabe qual a verdadeira contribuição de cada um deles visto a maior parte ter sido apenas descrita *in vitro* ou com base em modelos animais.

Relativamente à mucosa do canal anal cirúrgico (abaixo da linha anorretal), esta é constituída por três tipos de epitélio: o terço proximal (entre a linha anorretal e a linha pectínea) é composto por um epitélio colunar simples, semelhante ao do reto; o terço médio (entre a linha pectínea e a linha anocutânea) possui um epitélio pavimentoso estratificado não-queratinizado; e o terço distal (entre a linha anocutânea e o orifício do ânus) é constituído por epitélio pavimentoso estratificado queratinizado^{16,17}. O terço proximal possuirá mecanismos de transmissão através da mucosa semelhantes aos do reto, que serão descritos adiante, enquanto que no terço distal, com epitélio semelhante ao cutâneo, a transmissão da infecção não é viável¹⁸. Contudo, o epitélio pavimento estratificado não-queratinizado do terço médio poderá permitir a transmissão da infecção, embora esta ocorra não através das células epiteliais propriamente ditas, mas sim através das células dendríticas intraepiteliais presentes nesta localização⁸.

As células dendríticas presentes na pele e nos epitélios pavimentosos estratificados (como o do terço médio do canal anal) tomam o nome de células de

Langerhans. Convém referir que a maioria dos estudos sobre o papel das células de Langerhans na transmissão da infeção VIH é feita com base em modelos de tecido genital, e não do canal anal. Assim, apesar de as células de Langerhans presentes nas duas localizações serem fenotipicamente idênticas, podendo várias conclusões ser extrapoladas⁸, dever-se-á ter sempre atenção a este detalhe aquando da análise crítica da informação.

As células de Langerhans são distintas das restantes células dendríticas devido à expressão da proteína langerina (também conhecida como CD207) e à presença de grânulos de Birbeck no seu citoplasma. A langerina é uma lectina do tipo C, um grupo de recetores que identifica padrões estruturais de hidratos de carbono presentes em diversos agentes patogénicos, induzindo também a formação, e estando presente, nos grânulos de Birbeck, organelos cuja função ainda não é conhecida e que, na observação histológica, se apresentam com uma conformação em raquete¹⁹.

Tendo um papel vigilante, as células de Langerhans captam diversos antígenos patogénicos do meio. Após captura, sofrem uma série de alterações fenotípicas, referidas como processo de maturação, que são acompanhadas por um aumento da expressão do complexo major de histocompatibilidade e de outras moléculas coestimuladoras, a par com uma diminuição da expressão de langerina. Por outro lado, ocorre igualmente a produção e libertação de citocinas e quimiocinas que irão promover a migração das células de Langerhans para os gânglios linfáticos periféricos, onde os antígenos captados são apresentados, via complexo major de histocompatibilidade I ou II, aos linfócitos T *naïve*, por forma a ser iniciada uma resposta imunitária adequada e adaptada²⁰. As células de Langerhans, tal como as restantes células dendríticas e outros grupos celulares, comportam-se assim como células apresentadoras de antígenos.

Alguns modelos de transmissão propõem que o VIH-1 poderá utilizar o mecanismo acima descrito por forma a atingir os linfócitos T. Assim, as células de Langerhans captariam o vírus, migrariam para os tecidos linfoides mas, em vez de induzirem uma resposta imunitária contra o vírus por parte dos linfócitos T, promoveriam antes a transmissão do vírus para aquelas células¹⁹. De facto, tal poder-se-á verificar nas células dendríticas presentes na lâmina própria, como será descrito adiante, contudo as células de Langerhans parecem ter uma importância diferente na patogénese da infeção pelo VIH.

As células de Langerhans expressam CD4 e CCR5, o que à partida as tornaria um bom alvo para o VIH. De facto, alguns estudos iniciais com modelos celulares demonstraram que as células de Langerhans efetivamente transmitiam o VIH-1 aos linfócitos presentes nos tecidos linfoides²¹. Contudo, a necessidade de uma carga viral elevada para que a infeção ocorresse fez com que se questionasse a verdadeira relevância deste mecanismo *in vivo*¹⁹.

Assim, estudos posteriores com condições de representatividade do meio *in vivo* mais fidedignas, demonstraram que as células de Langerhans, contrariamente ao que se pensava inicialmente, têm uma função protetora contra a infeção VIH-1 em condições normais, devendo-se essa mesma função ao recetor específico destas células, a langerina. Ao captar o VIH-1, a langerina promove a sua internalização celular e posterior fusão com os grânulos de Birbeck. Aí ocorre então a degradação do vírus, inibindo-se eficazmente a potencial infeção dos linfócitos T²². Trata-se assim de um mecanismo que depende da presença e funcionalidade da langerina.

Posteriormente, verificou-se que quer a inibição da langerina por anticorpos, quer a sua saturação com elevadas cargas virais antagonizam a função protetora das células de Langerhans, uma vez que o vírus poderá livremente ligar-se aos recetores CD4 e CCR5²².

Por outro lado, já foi referido que a maturação e ativação das células de Langerhans promove a diminuição da expressão de langerina, o que pode significar que as células de Langerhans ativadas sejam meios eficientes na transmissão do VIH-1 aos linfócitos T.

Foi ainda demonstrado que a presença de inflamação poderá igualmente perturbar a função protetora das células de Langerhans, nomeadamente pela ação de citocinas pró-inflamatórias, em particular o TNF- α ²³. Apesar disso, estes estudos foram realizados com base em modelos de infeções genitais, não se podendo inferir com um grau satisfatório de certeza que tal ocorra dessa forma nas células de Langerhans presentes no canal anal.

Em suma, e como representado na Fig. 2, as células de Langerhans regra geral têm uma função protetora da infeção VIH, dependente de presença de langerina. Caso decorram situações que perturbem a expressão ou a função daquele recetor, como a sua saturação por uma carga viral elevada ou a sua inibição por anticorpo, a função protetora é anulada e substituída por uma função facilitadora da infeção, promovendo a transmissão do vírus aos linfócitos T presentes nos tecidos linfoides. O mecanismo exato pelo qual ocorre a transmissão aos linfócitos T será abordado posteriormente.

Um dado importante a reter destas observações relaciona-se com o facto de as células de Langerhans apenas expressarem CCR5 e não CXCR4. Deste modo, estas células apenas promovem a infeção por estirpes R5 e não por estirpes X4.

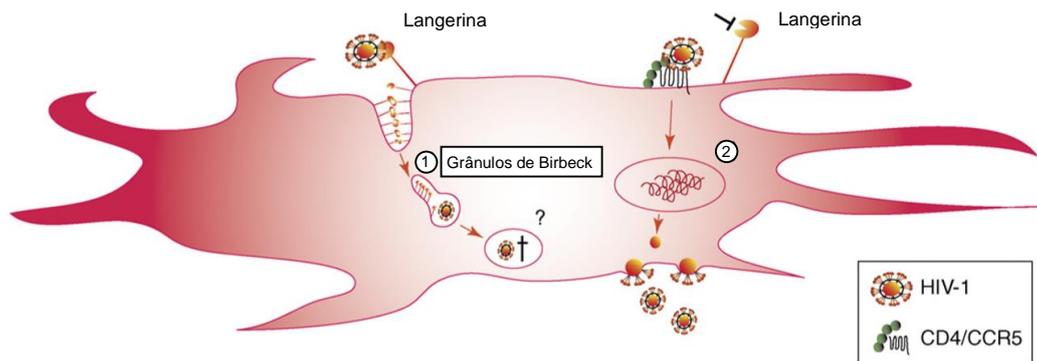


Figura 2 – Papel das células de Langerhans na infecção VIH (reprodução¹⁹, com autorização do autor). Em condições normais, tal como representado no lado esquerdo da figura (1), a langerina promove a degradação do vírus nos grânulos de Birbeck. Caso a langerina seja de alguma forma inibida, tal como demonstrado no lado direito (2), as células de Langerhans tornam-se facilitadoras da infecção, promovendo a transmissão do vírus aos linfócitos presentes nos tecidos linfoides. CCR5 - Recetor de quimiocinas C-C tipo 5; CD4 – Cluster de diferenciação 4; HIV-1 – Vírus da Imunodeficiência Humana 1

O terço proximal do canal anal cirúrgico, o reto e o cólon possuem um epitélio colunar simples polarizado. A designação de polarizado deriva da presença de uma membrana celular separada em dois domínios distintos por junções de oclusão (*tight-junctions*) presentes entre as células: um domínio apical, orientado para o lúmen do trato gastrointestinal, e um domínio basolateral, orientado para a lâmina própria e para o meio interno²⁴.

Devido ao ambiente rico em agentes patogénicos no lúmen do trato gastrointestinal, a membrana apical dos enterócitos está dotada de estruturas que lhe permitem a coexistência com esse tipo de ambiente, tais como a presença de microvilosidades rígidas e próximas (bordadura em escova) e de uma camada espessa de glicoproteínas de carga negativa ancoradas à membrana plasmática, denominada de glicocálice²⁵, responsáveis pela criação de um microambiente bastante catabólico¹⁴. Para além disso, as secreções mucosas que revestem o epitélio constituem também uma barreira adicional à penetração de agentes patogénicos²⁶.

Apesar de todos estes mecanismos, a barreira epitelial do cólon e reto não é impenetrável ao VIH-1, tendo sido demonstrado, com base em modelos celulares de epitélio intestinal, a sua transposição por um mecanismo de transcitose²⁷.

A transcitose é um tipo de transporte celular que consiste no transporte de macromoléculas de um polo da célula para o outro, com recurso a transportadores de membrana²⁸. No caso do VIH, demonstrou-se que o vírus promovia eficazmente o seu transporte desde a membrana apical à membrana basolateral, sem induzir alterações na barreira epitelial ou infectar os enterócitos²⁹. Mais ainda, verificou-se que o processo de transcitose ocorria com pequenas cargas virais, semelhantes às presentes em secreções como sémen ou leite de indivíduos seropositivos²⁹.

Relativamente aos mecanismos moleculares subjacentes ao processo, o modelo inicial identificou como intervenientes a glicoproteína gp120, presente no envelope do VIH-1, e a galactosilceramida, uma molécula lipídica presente no polo apical de vários epitélios, incluindo o do cólon e do reto^{27,30}. Foi então sugerido que os resíduos dos aminoácidos serina e treonina da glicoproteína gp120 poderiam formar pontes de hidrogénio transitórias com a galactosilceramida epitelial, ocorrendo de seguida um processo de endocitose mediada por recetor²⁹.

Este modelo inicial foi entretanto posto em causa, visto que estudos posteriores demonstraram que outros componentes víricos e da membrana epitelial dos enterócitos estariam também envolvidos no processo de transcitose. Tais componentes incluem, do lado do vírus, a glicoproteína gp41³¹ (que normalmente se encontra acoplada à gp120) e, do lado da membrana epitelial, o CCR5³² e a agrina³³, um recetor de ligação dos proteoglicanos com sulfato de heparano.

Mais uma vez constata-se a envolvimento do CCR5 e não do CXCR4, o que traduz, também neste mecanismo, a promoção da infeção por estirpes R5 em detrimento de

estirpes R4. De facto, foi demonstrado que os enterócitos jejunais, que são fenotipicamente semelhante aos presentes no cólon e no reto, transferem seletivamente apenas estirpes R5, e não X4³⁴.

Um outro aspeto importante em relação com este mecanismo de transcitose prende-se com a proveniência do vírus, ou seja, se este contacta com o enterócito através de uma outra célula (infetada pelo vírus) ou se, por outro lado, o vírus se apresenta de forma livre. Dado que ambas as formas estão presentes nas secreções de indivíduos seropositivos, torna-se importante conhecer o potencial de infeciosidade de cada uma delas. Assim, verificou-se que os vírus presentes sob forma livre terão menor facilidade em efetuar transcitose através do epitélio intestinal, comparativamente com os vírus provenientes de células infetadas³⁵.

A razão para esta diferença ainda se encontra sob investigação, embora se creia que a mesma se relacione com a expressão de moléculas de adesão, normalmente presentes na membrana das células infetadas, no envelope dos vírus provenientes dessas mesmas células²⁹. Em qualquer caso os vírus são, em última análise, apresentados de forma livre, embora, caso provenham de uma célula infetada, são exteriorizados apenas junto do epitélio, crendo-se que a presença de moléculas de adesão da célula de onde provêm no seu envelope facilite o processo de contacto com o enterócito.

Uma outra questão que se poderia colocar prende-se com a viabilidade dos vírus após sofrerem transcitose, podendo-se especular que os vírus seriam alvo de alterações por parte do enterócito que modificariam o seu potencial de infeciosidade. Todavia, verificou-se que vírus que tinham sofrido transcitose, quando postos em contacto com linfócitos T CD4+, os infetavam com sucesso, garantindo-se então que o processo de transcitose não interfere com o potencial infeccioso do VIH²⁷.

Para além do epitélio dito normal, existe um grupo de células que, pelas suas características específicas, se distingue dos restantes enterócitos: as células com micropregas (*microfold*) ou células M. As células M são enterócitos especializados, cuja superfície apical apresenta microvilosidades mais espaçadas e em menor número, estando associadas a um glicocálice mais fino e menos desenvolvido. Estas características fenotípicas correlacionam-se com a função que as células M têm ao revestir agregados organizados de tecido linfoide associado às mucosas, nomeadamente as placas de Peyer no intestino delgado, o apêndice ileo-cecal e os nódulos linfoides do cólon e do reto. Tal função consiste então na captação de antigénios ou outras macromoléculas patogénicas que seguidamente são postas em contacto com as células imunitárias presentes nos agregados linfoides subjacentes, tendo-se como último objetivo o desencadeamento de uma resposta imunitária contra o agente patogénico em causa³⁶.

Tal como se poderia conjeturar pela sua localização e pelas suas características fenotípicas, as células M constituem-se como um dos locais preferenciais pelos quais ocorre a transposição epitelial do VIH, decorrendo esta igualmente por transcitose³⁷.

Em termos moleculares, estudos *in vitro* demonstraram que as células M transportavam seletivamente estirpes X4 e não R5. Contudo, verificou-se que à semelhança dos restantes enterócitos, *in vivo*, as células M expressam CCR5 e galactosilceramida, o que poderá pôr em causa a plausibilidade das conclusões obtidas pelos estudos *in vitro*³⁷.

O processo de transcitose apresenta-se esquematizado na Fig. 3.

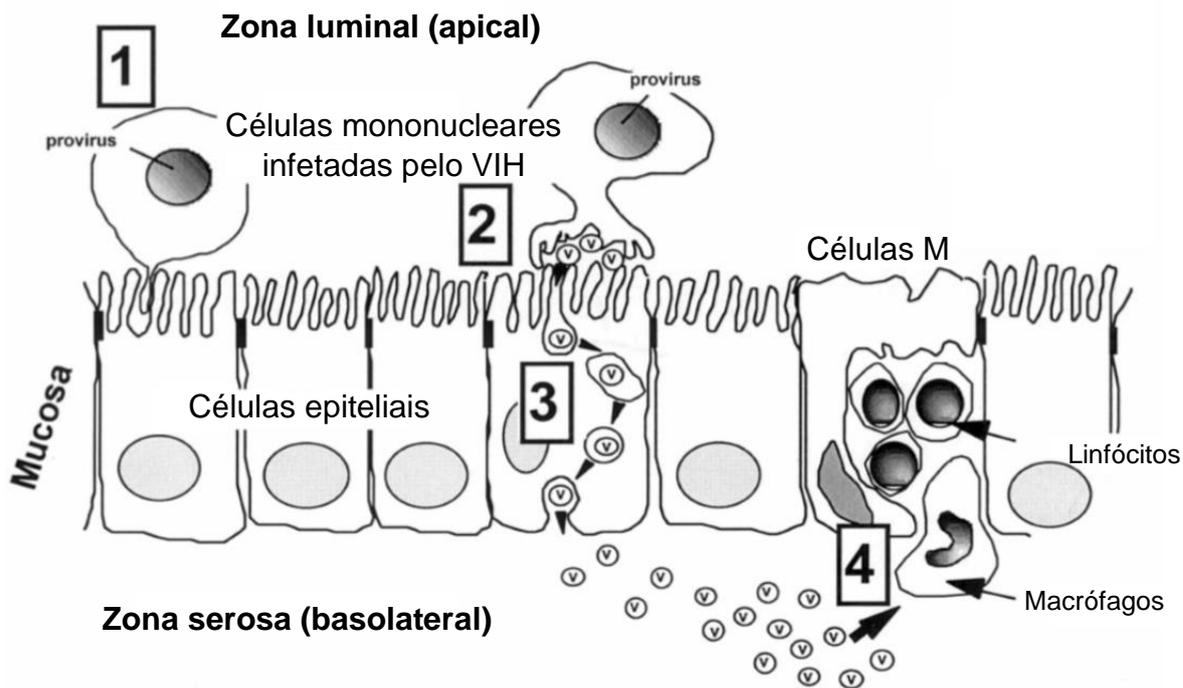


Figura 3 – Transcitose através do epitélio intestinal (reprodução²⁹, com autorização do autor). A célula infectada pelo VIH aproxima-se do epitélio intestinal (1). Após *budding* (externalização) do vírus (2), este interage com o enterócitos promovendo a sua internalização. Sem ocorrer infeção efetiva da célula, o vírus migra do pólo apical para o pólo basolateral (3). Atingindo a lâmina própria (4), o vírus pode agora infectar as células imunitárias aí presentes

Em suma, a barreira epitelial da porção terminal do trato gastrointestinal poderá ser ultrapassada de três formas:

- Microtrauma, expondo diretamente as células presentes na lâmina própria;
- Transcitose, efetuada pelos enterócitos ou pelas células M;
- Captação pelas células de Langerhans do canal anal, em situações em que a langerina esteja de alguma forma impedida de desempenhar o seu papel protetor da infeção (e.g. elevado inócuo viral, presença de anticorpos anti-langerina).

Relativamente à mucosa oral, esta representa um meio importante de transmissão apenas na transmissão vertical, não sendo relevante na transmissão por via sexual.

Estão presentes três tipos de epitélio na cavidade oral: epitélio pavimentoso estratificado queratinizado (e.g. gengivas), epitélio pavimentoso não queratinizado (e.g. mucosa jugal), e epitélio colunar simples (e.g. glândulas salivares e tonsilas). Tal como já foi referido, os dois primeiros tipos referidos não promovem diretamente a transmissão do vírus (o segundo poderá transmitir mas apenas através das células de Langerhans), ocorrendo esta então sobretudo através do epitélio colunar. As tonsilas fazem parte do tecido linfoide associado ao tubo digestivo (GALT, *gut associated lymphoid tissue*), uma subdivisão do MALT, sendo desta forma o tecido da cavidade oral onde se encontra uma maior densidade de células passíveis de serem infetadas pelo VIH. Por esta razão, as tonsilas são o local preferencial de transmissão do vírus na mucosa oral.

Estudos realizados com epitélio oral humano demonstraram que o VIH atravessa quer o epitélio adulto quer o epitélio fetal, ocorrendo essa passagem pelo já descrito processo de transcitose. Apesar disso, verificou-se que os vírus que sofrem passagem através do epitélio adulto perdem a sua capacidade infecciosa, ao contrário daqueles que atravessam o epitélio fetal. Esta diferença entre epitélios deve-se a um nível mais elevado de expressão e secreção de proteínas anti-VIH inatas por parte do epitélio oral adulto, nomeadamente β -defensinas hBD2 e hBD3, e o inibidor da protease secretada por leucócitos (SLPI, *secreted leukocyte protease inhibitor*)³⁸.

As β -defensinas hBD2 e hBD3 ligam-se a membranas biológicas e formam poros multiméricos, levando à sua desintegração³⁹. Adicionalmente, sabe-se que as mesmas se ligam ao envelope do VIH⁴⁰, e que estão presentes nas vesículas que transportam o vírus durante o processo de transcitose, pensando-se assim que estas defensinas interajam com o vírus a este nível, promovendo a sua inativação³⁸. Quanto ao SLPI, ele não interage diretamente com o VIH, mas sim com as células suscetíveis à infeção, impedindo a entrada do vírus nas mesmas⁴¹. Mais especificamente, foram descritos dois potenciais

modos de ação do SLPI: a inibição da interação entre o recetor CD4 e a proteína scramblase 1, uma proteína presente na membrana dos linfócitos T, que controla os movimentos dos fosfolípidos da membrana plasmática⁴² e a ligação à anexina II, uma proteína presente na membrana plasmática dos macrófagos, que tem a capacidade de se ligar à fosfatidilserina presente no envelope do VIH-1, funcionando como correceptor da infeção destas células⁴³.

Face a estes dados, torna-se compreensível que a mucosa da cavidade oral tenha um papel importante na transmissão vertical, uma vez que a sua imaturidade permite que o inócuo viral, obtido através da deglutição de muco e sangue infetado durante a passagem no canal de parto, ou através da amamentação, possa atravessar o epitélio, atingindo as células da lâmina própria ou, no caso das tonsilas, o GALT.

Todavia, sabe-se que a saliva apresenta diversos compostos que neutralizam o potencial infeccioso do VIH, tais como a trombospondina-1 e as mucinas 5B, 7A e 7B⁴⁴. Essa ação antiviral é conseguida através da promoção da agregação do vírus, e da interferência com a ligação do mesmo às células alvo⁴⁴.

4.2. Infeção de células imunitárias

Após passagem da barreira epitelial, o principal alvo celular do vírus são os linfócitos T CD4+. Contudo, outros tipos de células, quer da linhagem linfocítica, quer da linhagem monocítica, estão presentes nas mucosas e poderão ser potenciais alvos intermediários, antes da infeção dos alvos principais¹⁴. Um dos maiores exemplos desses alvos intermediários são as células dendríticas.

Tal como já explicado tomando como exemplo as células de Langerhans, as células dendríticas têm um papel fundamental em termos de imunidade adaptativa,

funcionando como células apresentadoras de antígenos. As células DC-SIGN (*dendritic cell – specific ICAM-3 (intercellular adhesion molecule 3) grabbing non-integrin*) positivas (DC-SIGN+), representam o principal subtipo de célula dendrítica responsável pela transmissão do VIH aos linfócitos T CD4+ presentes na lâmina própria da mucosa gastrointestinal.

O DC-SIGN é, tal como a já mencionada langerina, uma lectina do tipo C envolvida na captação do VIH pelas células dendríticas. O DC-SIGN reconhece a glicoproteína vírica gp120 promovendo a internalização do vírus⁴⁵ e, ao contrário do que acontece nas células epiteliais onde é promovida a sua mobilização por transcitose, este é retido dentro da célula durante um período de tempo. Após migração da célula dendrítica para os tecidos linfoides, onde a mesma sofre maturação, o VIH é agora transferido aos linfócitos T CD4+ por um processo denominado por *trans*-infecção⁴⁵.

O processo de *trans*-infecção pode ocorrer de duas formas. Uma das formas envolve a formação de uma sinapse infecciosa, onde um recetor da célula dendrítica, provavelmente o DC-SIGN, interage com um recetor do linfócito, provavelmente o CD4, promovendo a passagem do vírus de uma célula para a outra⁴⁶. A outra forma está associada à transmissão dos vírus por um processo de exocitose, em que o vírus é expulso da célula dendrítica, em associação com vesículas denominadas por exossomas que, ao fundirem-se com a membrana celular dos linfócitos T CD4+, promovem a passagem do vírus para o seu interior⁴⁷.

Tal como referido anteriormente, após internalização o vírus é retido na célula dendrítica durante algum tempo. Na maioria dos casos, esse período de tempo não ultrapassa as 24 horas, sendo que se tal período decorrer sem que ocorra a *trans*-infecção o vírus é destruído⁴⁸. Apesar disto, por vezes o vírus escapa aos mecanismos de degradação e infeta eficazmente a célula dendrítica, deixando esta de ser um mero

intermediário para passar a ser um reservatório viral. Nestes casos, a transmissão aos linfócitos T CD4+ ocorre mais tardiamente, e não por um processo de *trans*-infecção mas sim por *cis*-infecção, onde vírus sintetizados *de novo* na célula dendrítica são transmitidos aos linfócitos T CD4+ através da sua simples externalização (*budding*) e posterior interação com o recetor CD4⁴⁹.

Os processos de *trans*-infecção e *cis*-infecção estão explicitados na Fig. 4.

Recentemente foi também demonstrado com base num estudo *in vitro* que, após ação mediada pelo próprio VIH, algumas células dendríticas presentes na lâmina própria do cólon podem inclusive estender-se transepitelialmente até ao lúmen intestinal, captando vírus presentes naquela localização, sem que a barreira epitelial seja transposta de forma alguma⁵⁰. De acordo com este estudo, a simples colocação de vírus R5 em contacto com a superfície apical do epitélio intestinal promovia a migração de células dendríticas através do mesmo. Face a este e todos os outros aspetos já referidos, pode-se constatar que as células dendríticas possuem de facto um papel de extrema relevância na transmissão do vírus através da mucosa gastrointestinal.

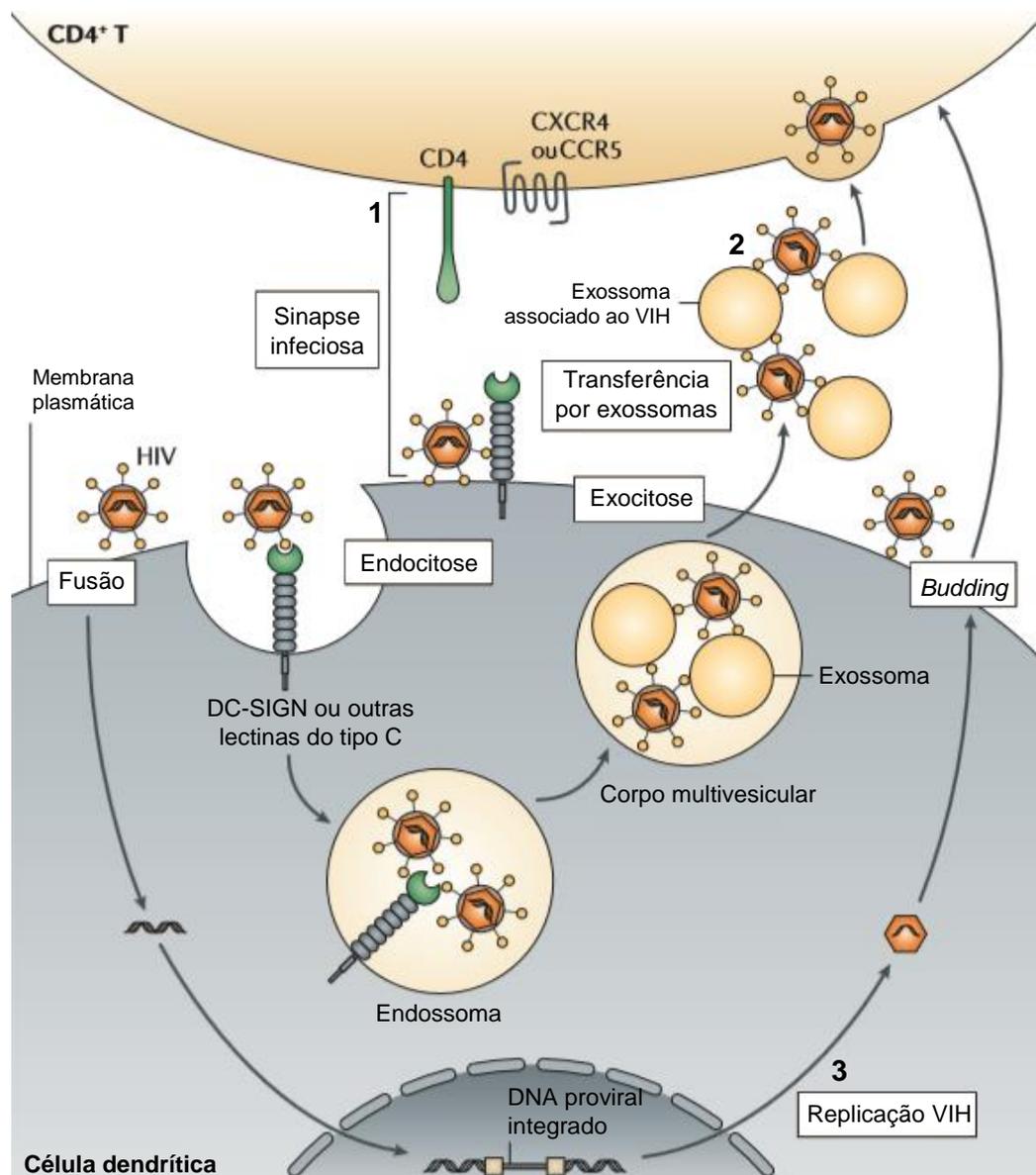


Figura 4 – Processos de *trans* e *cis*-infecção nas células dendríticas (reprodução⁵¹, com autorização do autor). A transferência do vírus aos linfócitos T pode ocorrer através de *trans*-infecção por sinapse infecciosa (1), onde se estabelece uma interação entre receptor de célula dendrítica e receptor de linfócito T CD4+. Pode também ocorrer através de *trans*-infecção mediada por exossomas (2), onde após exocitose da célula dendrítica, os exossomas facilitam a interação do vírus com a membrana plasmática do linfócito T CD4+. Por último, pode também processar-se através de *cis*-infecção (3), caso após infecção efetiva da célula dendrítica (inclusão do genoma vírico no DNA celular), ocorra produção de novos vírus no citoplasma. Após exteriorização por *budding*, os novos vírus podem livremente infectar novos alvos celulares.

CCR5 – Receptor de quimiocinas C-C tipo 5; CD – Cluster de diferenciação; CXCR4 – Receptor de quimiocinas C-X-C tipo 4; DC-SIGN – Molécula não integrina captadora da molécula de adesão intercelular 3 e específica das células dendríticas; DNA – Ácido Desoxirribonucleico; VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

A lâmina própria intestinal contém uma grande percentagem de macrófagos. Apesar disso, a maioria dos macrófagos presentes no cólon não expressa CCR5 ou CXCR4, o que os torna resistentes à infeção pelo VIH⁵².

Não obstante o acima descrito, foi recentemente relatada a presença, no cólon sigmoide e reto humanos, de uma população de macrófagos que expressa DC-SIGN e, assim sendo, poder ser sensível à infeção pelo VIH⁵³. Para além disso, uma análise comparativa dos potenciais alvos celulares do vírus no cólon e no reto, demonstrou que no reto estariam presentes três vezes mais macrófagos CCR5+ do que no cólon⁵⁴. Esta observação sugere que o reto é particularmente vulnerável à infeção VIH, podendo, tal facto, como já referido, estar relacionado com o elevado risco de transmissão da infeção associado à prática de coito anal recetivo.

5. Amplificação viral

Para além do seu papel na transmissão do VIH, o trato gastrointestinal é um dos principais locais de replicação e amplificação viral, sendo várias as características que contribuem para tal.

De modo a clarificar os conceitos de replicação e amplificação viral, o primeiro refere-se ao processo de formação de novos vírus dentro de uma célula infetada, enquanto o segundo diz respeito ao aumento do número total de vírus presentes no organismo.

Já foi mencionado o facto de o trato gastrointestinal poder ser considerado o maior órgão linfoide do organismo, o que logicamente implica a presença de um maior número de células imunitárias, logo maior quantidade absoluta de alvos celulares do VIH. Adicionalmente, embora o rácio de linfócitos CD4+ para CD8+ existentes na lâmina própria da mucosa gastrointestinal seja semelhante ao encontrado no sangue periférico e nódulos linfoides⁵⁵, a percentagem de linfócitos T CD4+ que expressam CCR5 é bastante superior no trato gastrointestinal⁵⁶.

Paralelamente ao aspeto apresentado, é interessante constatar que a maioria dos mecanismos de transmissão do vírus através da mucosa gastrointestinal (explanados na secção anterior) serve-se do correceptor CCR5 em detrimento do CXCR4. Desta forma, o facto de a maioria das estirpes isoladas em indivíduos infetados por via sexual ser do tipo R5 e não X4 encontra parte da sua justificação neste conjunto de aspetos⁵⁷.

Uma grande percentagem dos linfócitos T CD4+ presentes na mucosa gastrointestinal apresenta também marcadores celulares de ativação, como o aumento da expressão de CD25 e uma diminuição da expressão de CD45RA¹². Sendo as células ativadas um dos alvos preferenciais do VIH, esta observação coloca mais uma vez o trato gastrointestinal numa posição fundamental na patogénese da infeção VIH.

Em conjunto, os dados apresentados sugerem que a maioria dos linfócitos T CD4+ CCR5+ ativados se encontra na mucosa do trato gastrointestinal, e não na corrente sanguínea ou nos nódulos linfáticos periféricos¹². Por conseguinte, o trato gastrointestinal torna-se num dos maiores locais de replicação e amplificação viral, sendo isso traduzido na existência de uma carga viral muito mais elevada nos linfócitos T CD4+ dessa localização quando em comparação com os presentes no sangue periférico⁵⁸. Dentro do trato gastrointestinal, o estômago e o cólon são aparentemente os locais de maior replicação, apesar de esta se processar ao longo de todo o trato⁵⁹.

O trato gastrointestinal reveste-se do mesmo grau de relevância aquando da aquisição da infeção por vias não relacionadas com o mesmo (e.g. via sexual vaginal; via parenteral), verificando-se a mesma importância em termos de amplificação viral e posteriores alterações estruturais e imunológicas.

A capacidade que os linfócitos possuem para migrar para locais específicos do organismo é, em parte, mediada por recetores presentes nas suas membranas celulares, que reconhecem padrões moleculares expressos pelo endotélio vascular. Um exemplo deste tipo de recetores é a integrina $\alpha_4\beta_7$, que reconhece a MAdCAM-1 (*mucosal addressin-cell adhesion molecule 1*), uma molécula de adesão presente nas células endoteliais dos nódulos linfáticos mesentéricos e na lâmina própria do trato gastrointestinal⁶⁰.

Estudos revelaram que o VIH-1 tem a capacidade de se ligar à $\alpha_4\beta_7$ e, conjuntamente com o CCR5 e o CD4, promover a sua internalização nos linfócitos que os expressam⁶¹. Constitui-se assim um mecanismo que permite ao vírus aceder ao trato gastrointestinal mesmo que a transmissão não tenha ocorrido através desse meio.

A nível molecular, a ligação à $\alpha_4\beta_7$ é efetuada por uma região da ansa V2 da glicoproteína gp120 do envelope do vírus, sendo a sequência leucina-aspartato-valina a responsável pela mesma. A mutação destes aminoácidos é bastante rara, ao contrário da restante ansa V2, que é altamente variável¹³.

Adicionalmente, a ligação do vírus com a $\alpha_4\beta_7$ promove também a ativação de uma outra integrina, LFA-1 (*leukocyte-function-associated antigen 1*), um ligando da ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*). Esta ligação é fundamental para a interação entre células, sendo igualmente um meio de promoção da transmissão do VIH-1 a outros linfócitos¹³.

O papel da integrina $\alpha_4\beta_7$ é explicitado na Fig. 5.

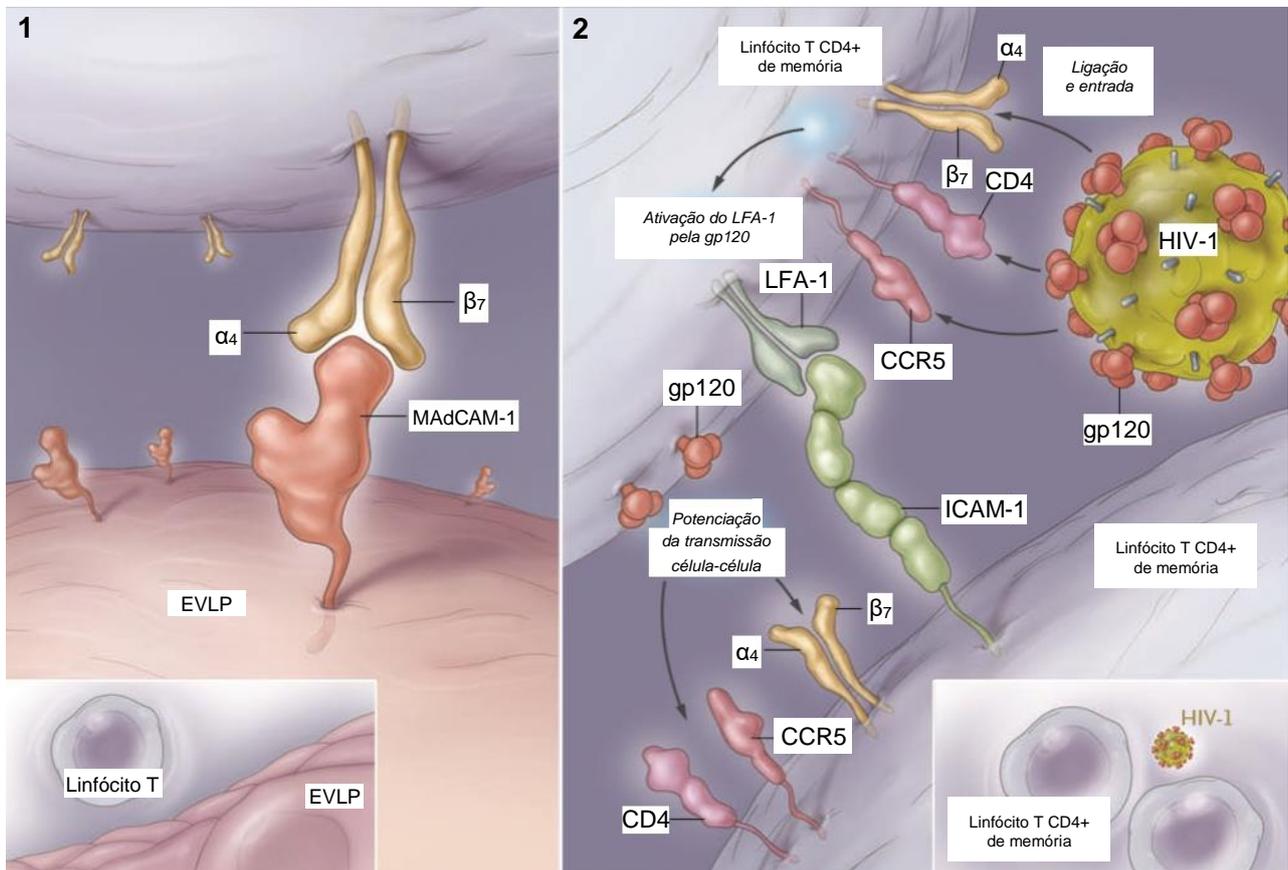


Figura 5 – Papel da $\alpha_4\beta_7$ (reprodução¹³, com autorização do autor). Como representado no lado esquerdo da imagem (1), a migração dos linfócitos T para o trato gastrointestinal deve-se à ligação da $\alpha_4\beta_7$ com a MAdCAM-1 presente no endotélio das veias da lâmina própria (EVLP). Já no lado direito (2), a interação entre a gp120 e a $\alpha_4\beta_7$ promove a ligação do vírus aos linfócitos T CD4+ e sua posterior internalização, num mecanismo dependente também de CCR5 e CD4. Esta ação promove também a ativação de LFA-1, que promove a transmissão intercelular do VIH-1.

CCR5 – Recetor de quimiocinas C-C tipo 5; CD4 – Cluster de diferenciação 4; HIV-1 – Vírus da Imunodeficiência 1; ICAM-1 – Molécula de adesão intercelular 1; LFA-1 – Antígeno associado à função leucocitária 1; MAdCAM-1 – Molécula de adesão celular à adressina de mucosa 1

6. Alterações estruturais e imunológicas

São vários os sistemas cujo normal funcionamento é prejudicado pelo VIH após a disseminação do mesmo pelo organismo, sendo o trato gastrointestinal, como já referido, um dos melhores exemplos. Na base desse prejuízo funcional estão diversas alterações fisiopatológicas que importa descrever e caracterizar.

Deste modo, após explicitação dos processos de transmissão e amplificação viral, serão agora descritas as principais alterações estruturais e imunológicas que ocorrem em cada um dos compartimentos anatómicos do trato gastrointestinal.

6.1. Cavidade oral

A cavidade oral constitui-se como a zona mais proximal do trato gastrointestinal, funcionando como porta de entrada para o bolo alimentar e local de iniciação da digestão química e mecânica. É composta por um conjunto específico de epitélios e tecidos, tendo igualmente uma flora microbiana comensal única.

As células epiteliais e as células imunitárias presentes na lâmina própria da mucosa oral parecem ser os principais alvos do VIH nesta localização. Apesar disso, o conhecimento atual sobre os mecanismos pelos quais o VIH afeta direta ou indiretamente a mucosa oral é ainda limitado⁶².

É conhecida a capacidade de o vírus infetar eficazmente as células imunitárias da lâmina própria (especialmente em caso de transmissão vertical) e de se internalizar nas células epiteliais orais, promovendo a sua transcitose, tal como descrito anteriormente. Contudo, a questão relativa ao facto de o VIH infetar eficazmente as células epiteliais

orais foi alvo de ainda relativamente poucos estudos que, apesar de limitados, demonstram que o vírus consegue, de facto, infetar eficazmente estas células, não sendo no entanto conhecidos os mecanismos exatos pelos quais a infeção ocorre⁶³.

Do mesmo modo, são muito parcamente conhecidas as consequências fisiopatológicas da infeção das células epiteliais orais. Uma das consequências descritas relaciona-se com o aumento da expressão das β -defensinas 2 e 3 pelas células infetadas⁶⁴. Tal poderá ter um significado funcional uma vez que, tal como já descrito, estas defensinas têm um papel importante na defesa contra o VIH.

Para além da infeção efetiva das células epiteliais orais, foi demonstrado que o próprio vírus poderá ter efeitos deletérios sobre estas células sem que seja necessária a sua infeção, sendo exemplo desse facto a apoptose induzida por algumas proteínas víricas. Entre essas proteínas destacam-se a Tat, normalmente envolvida na transativação de genes virais, a Nef, que, entre outras funções, regula a citotoxicidade do vírus, e a gp120, já descrita anteriormente. Embora os mecanismos moleculares não sejam exatamente idênticos, foi descrita a capacidade destas três proteínas para induzir o aumento da expressão de genes envolvidos na indução da apoptose pela via extrínseca, como o Fas e FasL⁶⁵.

É um facto bem estabelecido que uma das infeções oportunistas mais prevalentes em indivíduos seropositivos é a candidíase orofaríngea. Até recentemente julgava-se que a ocorrência desta infeção se devia à simples decadência imunitária típica da infeção VIH, sendo este um estado em que o fungo encontraria as condições necessárias à sua proliferação. Contudo, novos dados referem que, a par com a imunodeficiência, existe uma relação de co-patogenicidade com o vírus VIH que contribui igualmente para o desenvolvimento da candidíase.

É comum a colonização com *Candida albicans* em indivíduos saudáveis. Apesar disso, a inexistência de infecção ativa não se deve ao estabelecimento de uma relação de comensalismo mas sim à presença de uma constante resposta imunitária competente. Essa resposta passa pelo desenrolar de uma cascata de eventos despoletada pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a agentes patogênicos (PAMP's, *pathogen-associated molecular patterns*), expressos pelo fungo, por parte de recetores reconhecedores de padrões (PRR's, *pattern recognition receptors*), presentes em células como as células dendríticas, os macrófagos e as próprias células epiteliais. A referida cascata de eventos culmina então na expansão e maturação de linfócitos T_h17, cuja atividade consiste no recrutamento de agentes que promovam diretamente a eliminação de *Candida*⁶⁶. Sendo os linfócitos T_h17 um subtipo de linfócitos T CD4+, evidencia-se aqui uma das pontes que interligam fisiopatologicamente a ocorrência frequente de candidíase orofaríngea em indivíduos VIH positivos.

Em conjunto com a causa clássica, referente ao défice de células imunitárias, descrita no parágrafo anterior, a cooperação entre o VIH e *Candida*, como já mencionado, pode igualmente contribuir para o estabelecimento desta infecção fúngica. Assim, crê-se que a infecção VIH promova o desenvolvimento de um ambiente que favorece uma maior expressão dos fatores de virulência de *Candida*. O estabelecimento desta conclusão deriva da constatação de o vírus ser capaz de se ligar às células fúngicas, e de conseqüentemente interferir com a produção de aspartil-proteases secretadas (Saps, *secreted aspartic-proteases*), conhecidos fatores de virulência de *Candida*. Não obstante, a questão relativa a saber se o mecanismo exato pelo qual este fenómeno de cooperação ocorre passa pela indução de sobre-expressão génica das Saps ou pela seleção por parte do vírus de estirpes mais virulentas ainda constitui um tópico sob investigação⁶⁶.

6.2. Esófago

O esófago consiste num canal músculo-mucoso que tem como função o transporte do bolo alimentar da faringe para o estômago, contribuindo também para algum grau de digestão mecânica dos alimentos. Tem um comprimento médio no adulto entre 18 e 25 centímetros, e a sua mucosa é recoberta por um epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado.

Estudos baseados em biópsias efetuadas *post-mortem* em indivíduos com SIDA demonstram uma diminuição da espessura do epitélio esofágico e, simultaneamente, uma diminuição do número de células de Langerhans presentes no mesmo⁶⁵. Por outro lado, foi notório o agravamento destas alterações quando se associavam situações comórbidas, como o tabagismo ou estados de desnutrição^{67,68}. É neste epitélio alterado que os agentes patogénicos oportunistas encontram terreno para promoverem as infeções esofágicas características da infeção VIH, como a candidíase esofágica e outros processos de esofagite.

Apesar de ser um facto bem estabelecido que o VIH induz as já descritas alterações estruturais e imunológicas na mucosa esofágica, os mecanismos celulares e moleculares pelos quais o vírus induz essas mesmas alterações ainda não são conhecidos. Paralelamente às alterações estruturais e imunológicas da mucosa, é frequente a existência de alterações funcionais da motilidade esofágica, traduzidas pela ocorrência frequente de sintomatologia de dispepsia e disfagia nos indivíduos VIH+. Julga-se que tais alterações sejam motivadas por um processo de neuropatia visceral induzida pelo próprio vírus, não sendo no entanto conhecido o mecanismo exato pelo qual esta ocorre⁶⁸.

6.3. Estômago

O estômago constitui-se como um reservatório onde ocorre grande parte da digestão química, realizando-se esta por intermédio do suco gástrico aí secretado. No adulto, este órgão tem uma capacidade média, em repleção, de 1 litro, e a sua mucosa é composta por um epitélio colunar simples, que forma também diversos tipos de glândulas.

A comprovação histopatológica de lesões na mucosa gástrica em doentes VIH+ com sintomatologia referida ao trato gastrointestinal superior já foi extensivamente documentada⁶⁹, embora o conhecimento atual sobre as alterações fisiopatológicas que decorrem durante a infecção VIH seja ainda algo limitado. Apesar disso, foi recentemente demonstrada a infecção efetiva do vírus em células epiteliais gástricas, tendo-se simultaneamente constatado que esta é acompanhada de uma importante resposta inflamatória da mucosa gástrica⁷⁰.

Apesar de não serem descritos os mecanismos moleculares pelos quais a infecção das células epiteliais gástricas ocorre, foi demonstrado que a quantidade de células infetadas varia em função de alguns índices clínicos e laboratoriais. Assim, um aumento da carga viral no sangue periférico, o estado de cronicidade da infecção e uma diminuição do número de linfócitos T CD4+ circulantes estão associados a um maior número de células epiteliais gástricas infetadas⁷⁰.

Associadamente, a infecção de células epiteliais gástricas é acompanhada de uma atrofia do epitélio, assim como da presença de infiltrado inflamatório nos dois terços superiores da mucosa, sendo este rico em linfócitos ativados e células NK. Para além disso, verificou-se que nas células infetadas ocorre a ativação de fatores de transcrição (nomeadamente, STAT-3 – *signal transducer and activator of transcription 3* e RelA –

v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog A transcription factor) que induzem a libertação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6⁷⁰.

Um dado epidemiológico curioso prende-se com o facto de existir uma prevalência inferior de infeção por *Helicobacter pylori* nos indivíduos seropositivos⁷¹. Todavia, o motivo pelo qual esta relação de aparente antagonismo entre os dois microrganismos acontece, ainda se encontra sob investigação.

6.4. Intestino

Este trata-se do compartimento anatómico do trato gastrointestinal mais extensamente estudado em termos de alterações fisiopatológicas induzidas pela infeção VIH.

O intestino humano é composto pelo intestino delgado, local onde se dá a grande maioria da absorção nutricional após a digestão dos alimentos, e pelo cólon, responsável pela formação e moldagem dos detritos fecais. A sua mucosa é composta por um epitélio colunar simples, formando glândulas e criptas, e por uma lâmina própria abundante em células imunitárias, encontrando-se aqui a maior percentagem de linfócitos T CD4+ CCR5+ ativados do organismo⁸. Devido a estas características, e como já referido, o intestino torna-se num local preferencial para a replicação e amplificação viral, o que se traduz numa rápida e extensa depleção de linfócitos T CD4+ nesta localização, logo durante a fase aguda da infeção VIH⁷².

Uma das formas pelas quais a rápida depleção de linfócitos T CD4+ ocorre deve-se aos efeitos citopáticos consequentes à infeção daquelas células por parte do vírus.

Assim, tais efeitos incluem o aumento da permeabilidade da membrana plasmática, a formação de células sinciciais (células multinucleadas) e a acumulação de cópias de DNA viral circular, com conseqüente aumento da expressão de Fas e FasL e posterior indução de apoptose³.

Apesar de representar um mecanismo importante, a depleção de linfócitos T CD4+ na lâmina própria do trato gastrointestinal não se deve apenas aos mencionados efeitos citopáticos, sendo na verdade um processo multifatorial. Deste modo, a resposta citotóxica promovida pelo organismo e a indução de apoptose dos linfócitos (sem infecção efetiva da célula) também contribuem para este fenômeno⁵⁸.

Em termos sistêmicos, a resposta imunitária do organismo à presença do VIH tem como intenção o combate da infecção mas, na verdade, acaba por contribuir para a patogênese da mesma. É certo que os linfócitos CD8+ eliminam as células infetadas por ação citotóxica direta, e produzem diversos mediadores que limitam a replicação viral³, contudo as células infetadas eliminadas representam também uma percentagem de linfócitos T CD4+ incluída na referida depleção. Mais ainda, a ativação dos linfócitos T CD8+ é dependente dos linfócitos T CD4+, o que implica que com a progressão da doença (i.e. progressiva diminuição do número de linfócitos T CD4+) ocorre também uma resposta imunitária cada vez menos eficaz.

Em relação ao intestino, foi descrita a presença de linfócitos T CD8+ na sua lâmina própria, conjuntamente com células citotóxicas CD8- (provavelmente células NK)⁵⁸. Assim, apesar de não ter sido possível especificar se estas se tratavam de células anti-VIH-1, crê-se que os mecanismos decorrentes do efeito citotóxico descritos para a eliminação sistêmica de linfócitos T CD4+ também se verifiquem na lâmina própria intestinal.

O facto de o intestino ser o local do organismo com maior percentagem de linfócitos T CD4+ ativados não tem como consequência que este se torne apenas no local preferencial de replicação do VIH. Uma das características intrínsecas deste tipo de células T CD4+ ativadas é a sua maior propensão para a morte celular induzida pela ativação (*AICD, activation-induced cell death*)⁵⁸.

A AICD consiste num processo fisiológico decorrente da apoptose de linfócitos ativados aquando da estimulação contínua dos seus recetores, tratando-se de um mecanismo importante no impedimento do desenvolvimento de doenças autoimunes. Em termos moleculares, a referida estimulação contínua promove a expressão dos genes correspondentes aos recetores de membrana Fas e FasL que, ligando-se entre si (dentro da mesma célula ou entre células vizinhas), promovem uma cascata de eventos resultantes na morte programada da célula⁵.

Uma das características marcantes da infeção VIH é o constante estímulo do sistema imunitário decorrente da elevada replicação viral, da presença de proteínas virais na corrente sanguínea, do desenvolvimento de infeções oportunistas e da reativação de infeções virais latentes⁷³. Esse constante estímulo do sistema imunitário resultará numa exacerbação do processo de AICD, contribuindo também para a depleção dos linfócitos CD4+. No caso do intestino, pela conjugação das características já referidas, a depleção de linfócitos T CD4+ pela indução exagerada de AICD fazer-se-á sentir de forma mais marcada.

Um dos subtipos de linfócitos T CD4+ cuja redução tem maiores repercussões no intestino em termos fisiopatológicos são os linfócitos T_h17. Este trata-se de um tipo de linfócitos particularmente abundante na lâmina própria da mucosa intestinal, sendo

igualmente um dos preferencialmente atingidos⁷⁴. As razões para este último fenómeno permanecem ainda por esclarecer.

Já foi referido que uma das características que melhor distingue os linfócitos T_h17 dos restantes refere-se à produção de uma interleucina em especial, a IL-17. A IL-17 desempenha diversas funções importantes, sendo um exemplo das mesmas o seu papel na manutenção das *tight-junctions* dos enterócitos, nomeadamente pela regulação da transcrição de genes associados a proteínas envolvidas na formação destas estruturas, como a claudina-1, a claudina-2 e a *zonula-occludens 1*⁷⁵. Por outro lado, outra das funções importantes que a IL-17 executa, refere-se ao aumento da produção por parte das células epiteliais de peptídeos antimicrobianos, como as β -defensinas⁷⁶. Paralelamente à IL-17, os linfócitos T_h17 produzem também IL-21 e IL-22, que atuam sinergicamente nos enterócitos, promovendo igualmente a produção de peptídeos antimicrobianos⁷⁷.

Tendo presente as funções já desempenhadas pelos linfócitos T_h17, é possível compreender que a sua redução terá consequências no que toca à manutenção da integridade anatómica e funcional da barreira epitelial intestinal, quer pela quebra das *tight-junctions*, quer pelo comprometimento da função antimicrobiana⁷⁸.

A par com a depleção de linfócitos T_h17, existe uma multiplicidade de fatores que contribuem para a disrupção da barreira epitelial intestinal. Aliás, o funcionamento normal desta barreira é mantido à custa de uma rede de inter-relações recíprocas e coordenadas, entre várias células de diferentes tipos, que desempenham diferentes funções, e que ocupam diferentes localizações dentro da mucosa. O VIH, ao alterar a composição celular normal da mucosa intestinal, irá interferir com aquela rede de inter-relações levando à privação do epitélio de diversos fatores que promoveriam a maturação, a manutenção e renovação celulares. Para além disso, conjuntamente com esta diminuição

de fatores epitélio-tróficos, ocorre também um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias por parte das células epiteliais intestinais. Esta conjugação de fatores terá como resultado final o aumento da apoptose dos enterócitos⁸.

Os mecanismos específicos pelos quais é induzida a apoptose ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Contudo, modelos baseados em outras doenças marcadas pelo aumento da resposta inflamatória a nível intestinal propõem algumas hipóteses. A ativação da cinase de cadeias leves da miosina (proteína capaz de interferir com o citoesqueleto)⁷⁹ ou o aumento da expressão de miR-212 (um microRNA que diminui a expressão génica de proteínas envolvidas nas *tight-junctions*)⁸⁰ constituem dois exemplos de formas de compromisso da barreira epitelial intestinal, possíveis de ocorrer durante a infeção VIH.

Para além dos mecanismos derivados das alterações do meio celular da mucosa intestinal, também o próprio vírus parece ter a capacidade de interferir com a integridade da barreira epitelial intestinal por mecanismos denominados de “virotóxicos”. Um exemplo desse tipo de mecanismos relaciona-se com o facto de se ter verificado que a proteína viral Tat impede a entrada de glucose no enterócito ao inibir o transportador simporte (i.e. transporte de duas substâncias ao mesmo tempo e no mesmo sentido) sódio-D-glucose⁸¹. Do mesmo modo, a glicoproteína viral gp120, ao interagir com o correceptor Bob/GPR15 (Bob/*G-protein coupled receptor 15*), um recetor acoplado às proteínas G presente na membrana plasmática dos enterócitos, conduz a um aumento das concentrações intracelulares de cálcio, com conseqüente despolimerização da tubulina e diminuição da capacidade de manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico da célula⁸². Também a proteína Vpr (*viral protein R*) foi alvo de estudos que demonstraram a sua capacidade em induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α e IFN- α)

por parte das células epiteliais intestinais, aumentar os níveis de cálcio intracelulares, e promover a transcrição de marcadores de *stress* do retículo endoplásmico (XBP1, *x-box binding protein* e CHOP, *cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine/enhanced-binding-protein (C/EBP) homologous protein*), com consequente apoptose das células em causa⁸³.

Desta forma descreveram-se os principais mecanismos responsáveis por uma das síndromes clínicas mais associadas à infeção VIH: a enteropatia VIH, caracterizada por uma diarreia do tipo exsudativo/inflamatório que conduz ao desenvolvimento de um processo de malabsorção e consequente subnutrição.

A perda de integridade da barreira epitelial promoverá também a ocorrência de passagem de elementos que normalmente se encontram no lúmen intestinal para o meio interno, sendo particularmente relevante a ocorrência de translocação sistémica de bactérias e de produtos de degradação das mesmas, designadamente endotoxinas, como os lipopolissacárideos (LPS).

Este processo de translocação bacteriana, que conduz à perpetuação do já mencionado processo de estimulação imunitária sistémica, constitui talvez o mecanismo mais relevante em todo o papel que o trato gastrointestinal desempenha na patogénese da infeção VIH.

O processo de estimulação imunitária sistémica incita o aumento do número de células ativadas circulantes, designadamente monócitos e linfócitos, incluindo-se entre estes os linfócitos T CD4+ ativados. É então assim que se constata que este processo, inicialmente promovido pelo VIH, resultará num aumento da disponibilidade de alvos celulares para o mesmo agente, com reforço da patogenicidade do vírus e, em última

análise, da translocação bacteriana e do grau de estimulação imunitária sistêmica⁷⁴. Desta forma, entra-se num ciclo vicioso que conduzirá à evolução da infecção para a cronicidade.

6.5. Região anorretal

Embora esta localização, cuja anatomia e histologia já foi descrita anteriormente, tenha sido alvo de vários estudos focados nos mecanismos de transmissão do VIH, os efeitos fisiopatológicos da infecção nesta região ainda se encontram largamente por esclarecer.

É um facto conhecido que a frequência de patologia anorretal é superior em indivíduos VIH, particularmente homossexuais masculinos. Abscessos perianais, fístulas anais e proctites infecciosas são algumas das manifestações mais comuns². Apesar disto, ainda não foi estabelecida qualquer correlação fisiopatológica entre as manifestações e a infecção VIH, crendo-se apenas que a sua maior prevalência se deva ao característico estado de imunodeficiência.

7. Discussão

O VIH é um retrovírus cuja infeção promove a deterioração do sistema imunitário levando, em última análise, a um estado de imunodeficiência fatal.

O trato gastrointestinal possui uma importância vital durante toda a patogénese da infeção VIH, assumindo sequencialmente um papel relevante na transmissão da infeção, na amplificação viral e na evolução da doença para a cronicidade. A justificação para tal importância encontra-se sobretudo na composição celular deste sistema de órgãos, visto encontrar-se aqui uma larga percentagem da totalidade de linfócitos T do organismo humano, que incluem o principal alvo celular do vírus: os linfócitos T CD4+.

Relativamente à transmissão da infeção, a prática de coito anal recetivo e a transmissão vertical pelo canal de parto ou pelo aleitamento, constituem-se como os principais mecanismos pelos quais o trato gastrointestinal assume relevância. Em ambos os casos, para que o processo seja eficaz, o vírus terá de inicialmente ultrapassar a barreira epitelial e posteriormente infetar as células alvo, presentes na submucosa.

Durante a transmissão sexual, a barreira epitelial poderá ser ultrapassada de três formas: (i) por intermédio da transmissão do vírus às células de Langerhans, (ii) por um processo de transcitose ou (iii) pela criação de fragilidades membranares. No primeiro caso, as células de Langerhans, presentes no epitélio pavimentoso estratificado não queratinizado do terço médio do canal anal cirúrgico, irão captar os vírus e transmiti-los aos linfócitos presentes nos tecidos linfoides, o que só ocorre caso o recetor de superfície langerina estiver por alguma razão inativado. No segundo caso, o vírus é transportado desde a membrana apical à membrana basolateral dos enterócitos do terço proximal do

canal cirúrgico, do reto e do cólon, sem que ocorra infecção da célula. No terceiro caso, a ocorrência de microlesões traumáticas na mucosa promovem a exposição direta do vírus aos seus alvos celulares, presentes na lâmina própria.

No que respeita à transmissão vertical, a infecção do vírus dá-se após a passagem do epitélio oral por um processo de transcitose. É de referir que esse mecanismo não é eficaz no epitélio oral adulto dada a maior expressão e secreção de proteínas anti-VIH, facto que, desde que o epitélio esteja íntegro, torna mínimo o risco de transmissão do vírus em práticas como o sexo oral recetivo.

Após passagem do epitélio, pode ocorrer infecção direta de linfócitos T CD4+ CCR5+ ou CD4+ CXCR4+, os principais alvos celulares do VIH, ou então o vírus pode fazer uso de um alvo intermediário, nomeadamente as células dendríticas. Neste último caso, o vírus é inicialmente internalizado na célula, podendo em seguida acontecer um de dois cenários: poderá ocorrer migração da célula dendrítica para os tecidos linfoides, sendo o VIH transferido para os linfócitos T CD4+ por um processo de *trans*-infecção ou então poderá ocorrer infecção efetiva da célula dendrítica, tornando-se esta num local de replicação do vírus, sendo depois transmitido aos linfócitos T CD4+ por um processo de *cis*-infecção.

Analisando globalmente a função que o trato gastrointestinal tem na transmissão da infecção VIH, salientam-se dois aspetos. O primeiro prende-se com o desconhecimento que ainda persiste em relação a determinados mecanismos de transmissão, nomeadamente no que se refere às moléculas efetivamente envolvidas no processo de transcitose e ao tipo de recetores envolvidos nos processos de *trans* e *cis*-infecção das células dendríticas, pelo que se requerem, dada a sua elevada potencialidade para se constituírem como alvo terapêutico, estudos mais dirigidos.

A outra constatação relaciona-se com o tipo de atitude que se deverá tomar face ao *estado da arte* estabelecido. Assim, e tal como implícito no parágrafo anterior, uma vez que ainda não foram identificados alvos terapêuticos que permitam o impedimento da transmissão da infecção VIH, a melhor atitude continua a ser uma prevenção eficaz, como a evicção de práticas associadas a um risco considerável de transmissão.

Relativamente à amplificação viral, o trato gastrointestinal é um dos principais locais do organismo onde esta ocorre, sendo isso traduzido pela existência de uma carga viral muito mais elevada nos linfócitos T CD4+ desta localização, quando em comparação com os presentes no sangue periférico. Para além disso, quando a infecção VIH não é adquirida por vias não relacionadas com o trato gastrointestinal, o mesmo continua a ter a já mencionada importância nas fases subsequentes da patogenia da doença. Tal deve-se à capacidade do VIH se ligar à $\alpha_4\beta_7$, uma proteína membranar dos linfócitos, que reconhece uma molécula de adesão presente na lâmina própria do trato gastrointestinal.

A $\alpha_4\beta_7$ poderá ser um interessante alvo terapêutico para prevenir as consequências fisiopatológicas e clínicas da extensão da infecção ao trato gastrointestinal, estando nestas incluído o processo de translocação bacteriana, um dos principais motores da evolução da doença para a cronicidade. Estudos adicionais focados na análise do potencial terapêutico desta proteína deverão ser realizados.

Em termos de alterações fisiopatológicas, os efeitos da infecção VIH têm diferentes repercussões nos vários compartimentos anatómicos do trato gastrointestinal.

No que toca à cavidade oral, a consequência fisiopatológica mais marcante da infecção VIH neste local relaciona-se com a possível relação de co-patogenicidade

existente entre o vírus e o fungo *Candida albicans*, onde o primeiro incrementa o potencial infeccioso do segundo, contribuindo para aumentar a gravidade desta clássica manifestação de imunossupressão.

O potencial terapêutico existente nesta relação é de facto algo promissor. Sendo a candidíase orofaríngea bastante comum na infeção VIH, e estando muitas vezes associada a recorrências frequentes e refratariedade ao tratamento, a possibilidade de uma terapêutica dirigida a esta situação poderia ter impacto em termos de morbilidade nos doentes seropositivos.

Em relação ao esófago, as lesões epiteliais associadas ao aumento da frequência de processos de esofagite, e as alterações funcionais da motilidade, provavelmente relacionadas com processos neuropáticos, constituem as alterações mais frequentemente verificadas neste segmento anatómico. Todavia, não existe ainda informação relativa aos mecanismos fisiopatológicos através dos quais se processam tais alterações.

No estômago, a infeção das células epiteliais gástricas por parte do VIH é acompanhada de uma importante resposta inflamatória da mucosa gástrica, clinicamente traduzida por sintomatologia dispéptica. Apesar de os eventos inflamatórios que ocorrem neste órgão serem relativamente bem conhecidos, os mecanismos que permitem a infeção das células epiteliais, que não constituem um alvo celular preferencial do vírus, ainda se encontra por esclarecer.

Posto isto, é assim destacado o baixo grau de conhecimento existente em relação aos mecanismos fisiopatológicos que operam nestes dois segmentos anatómicos, sendo apenas conhecido o tipo de consequências que daqueles decorrem. Deste modo, estes segmentos deverão ser alvo de investigação dirigida por forma a colocar em evidência quais as alterações celulares e moleculares que aí ocorrem durante a infeção VIH, tendo

em vista a identificação de novos alvos terapêuticos que permitam diminuir a morbidade associada às manifestações esofágicas e gástricas da doença.

O intestino é o compartimento mais extensamente estudado em termos de repercussões da infecção VIH no trato gastrointestinal.

Uma vez que é aqui que se encontra a maior percentagem de linfócitos T CD4+ CCR5+ do organismo, o intestino torna-se num local preferencial para a replicação e amplificação viral. Tal fenómeno, traduz-se na rápida e extensa diminuição de linfócitos T CD4+ que ocorre nesta localização durante a fase aguda da infecção VIH.

Os mecanismos que promovem a referida rápida diminuição linfocitária são de origem multifatorial, incluindo: (i) os efeitos citopáticos do próprio vírus; (ii) a resposta citotóxica promovida pelo organismo, e (iii) a indução de apoptose dos linfócitos (sem infecção efetiva da célula), particularmente por exacerbação do processo de AICD relacionado com o constante estímulo do sistema imunitário.

Tal como sucede com as células imunitárias, também a barreira epitelial intestinal é lesada por ação do VIH. A redução de linfócitos T_h17, com conseqüente déficit de IL-17, uma interleucina essencial à manutenção da integridade da referida barreira, constitui uma importante causa para este fenómeno. Associadamente, também a privação das células de fatores epitélio-tróficos, o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e a ação direta do vírus sobre os enterócitos contribuem para a sua apoptose. Conseqüentemente, irá estabelecer-se um processo de translocação bacteriana para o meio interno, com tradução clínica na designada enteropatia VIH, e perpetuação do processo de estimulação imunitária sistémica. É desta forma que se entra num ciclo que se autoperpetua, conduzindo à evolução da infecção para a cronicidade.

Existem diversos aspetos merecedores de destaque aquando da análise do conhecimento atual das alterações induzidas pelo VIH no intestino humano. O primeiro prende-se com a importante diminuição de linfócitos que ocorre logo na fase aguda da infeção. Conjugando o facto de o intestino ser o local do organismo que possui a maioria dos alvos celulares do VIH com o de não se verificar qualquer recuperação dos valores de linfócitos CD4+ nesse local após a sua depleção (ocorrendo inclusivamente o oposto, com agravamento progressivo da depleção), verifica-se que o modelo clássico de história natural da doença baseado nas variações das contagens de linfócitos T CD4+ inicialmente descrito, poderá não representar a real evolução daquele parâmetro. Isto porque se for considerada a totalidade de linfócitos T CD4+ do organismo e não os presentes no sangue periférico, a queda aquando da infeção aguda deverá ser muito mais abrupta e irrecuperável. A Fig. 6 explicita o modelo que engloba a contagem global de linfócitos T CD4+ do organismo.

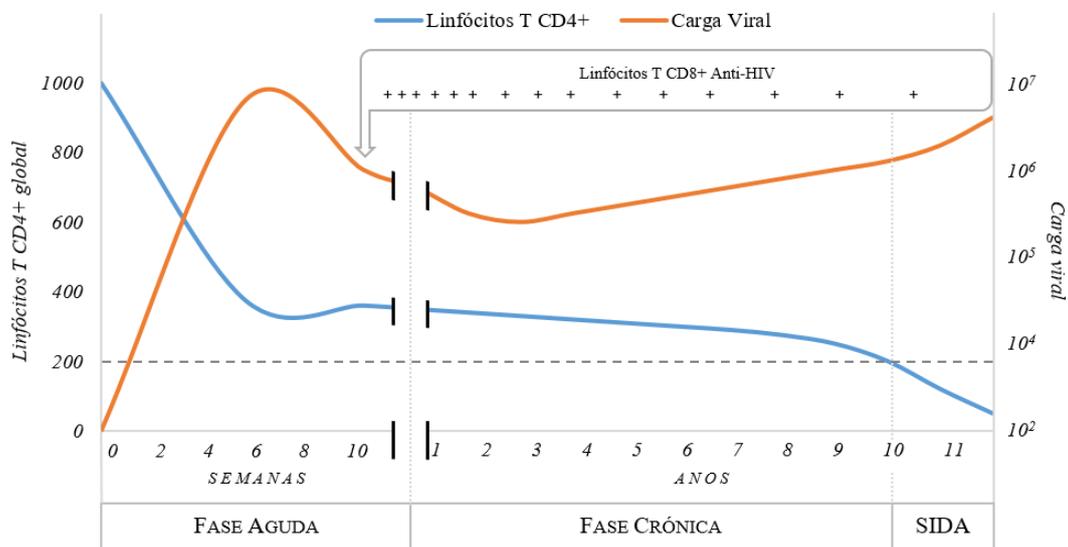


Figura 6 – Representação da evolução natural da infeção VIH, contabilizando o total de linfócitos T CD4+ do organismo. Tendo em conta que é no intestino que se encontra a maior parte dos alvos celulares do VIH e que também é aí que se dá a maior depleção deste tipo de células, as medições feitas em sangue periférico não serão demonstrativas do panorama global de evolução do valor global de linfócitos T CD4+ presente no organismo.

CD – Cluster de diferenciação; HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana; SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana

Por outro lado, vemos que o intestino é porventura sede de um evento limitante na evolução da infecção VIH para a cronicidade: a translocação bacteriana consequente à lesão da barreira epitelial. Este evento promove a perpetuação de um estado de estimulação imunitária sistémica, cuja irrecuperabilidade dita a progressão da doença.

Face este dado, é evidenciado um elemento chave passível de ser utilizado aquando da abordagem de novos alvos terapêuticos. O impedimento do dano na barreira epitelial intestinal, com igual impedimento do estabelecimento do processo de estimulação sistémica, iria limitar a progressão da doença, promovendo um controlo muito mais eficaz da infecção. Neste contexto, é vital que sejam melhor caracterizados os mecanismos celulares e moleculares implícitos no processo de translocação bacteriana, com vista a uma atuação dirigida e eficiente.

Relativamente à região anorretal, os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o vírus induz alterações estruturais neste segmento são ainda pouco conhecidos. Assim, e a par com restantes segmentos, deverão ser conduzidos estudos que permitam uma melhor compreensão dos referidos mecanismos, com vista à melhoria da morbidade associada às patologias deste segmento em indivíduos seropositivos.

8. Conclusão

O trato gastrointestinal é sede de importantes eventos durante toda a patogenia da infecção VIH. Apesar do extenso conhecimento atual sobre os mecanismos que promovem as diversas alterações estruturais e imunológicas, é ainda necessária a realização de novos estudos com vista a uma melhor explicação de funções como o papel da proteína $\alpha_4\beta_7$ na amplificação viral ou o processamento da translocação bacteriana através da barreira epitelial intestinal, dado o seu elevado potencial para se constituírem como alvos de intervenção terapêutica.

Agradecimentos

À minha família, por simplesmente serem quem são e como são.

Aos meus amigos, por tudo o que para mim representam.

Ao Doutor Rui Gradiz e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto, pela sua exemplar orientação e tutoria.

Referências bibliográficas

1. UNAIDS. AIDS by the numbers 2015 [document on the Internet]; 2015. [Cited on 1 March 2016]. Available from http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_en.pdf
2. University of California, San Francisco. Gastrointestinal Manifestations of HIV [document on the Internet]; 1998. Cited on 1 March 2016. Available from <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-00&doc=kb-04-01-11>
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 7th ed. Elsevier Saunders; 2013.
4. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol.* 2013;23(1):221-240.
5. Owen JA, Punt J, Stranford SA. Kuby Immunology. 7th ed. W. H. Freeman and Company; 2013.
6. Meliço Silvestre A, Saraiva da Cunha J. O Desafio Da Clínica. Clínica Universitária de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2014.
7. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood.* 2008;112(5):1557-1570.
8. Lackner AA., Mohan M, Veazey RS. The Gastrointestinal Tract and AIDS Pathogenesis. *Gastroenterology.* 2009;136(6):1966-1978.
9. Doms RW. Chemokine Receptors and HIV entry. *AIDS.* 2001;15(Sup1):S34-S35.
10. Hartley O, Klasse PJ, Sattentau QJ, Moore JP. V3: HIV's Switch-Hitter. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21(2):171-189.
11. Douek DC, Picker LJ, Koup RA. T Cell Dynamics in HIV-1 Infection. *Annu Rev Immunol.* 2003;21(1):265-304.
12. Veazey RS, DeMaria M, Chalifoux L V., et al. Gastrointestinal Tract as a Major Site of CD4+ T Cell Depletion and Viral Replication in SIV Infection. *Science (80-).* 1998;280:427-431.
13. Johnson RP. How HIV Guts the Immune System. *N Engl J Med.* 2008:2287-2289.
14. Cavarelli M, Scarlatti G. HIV-1 Infection: The Role of the Gastrointestinal Tract. *Am J Reprod Immunol.* 2014:1-6.
15. Shattock RJ, Moore JP. Inhibiting sexual transmission of HIV-1 infection. *Nat Rev Microbiol.* 2003;1(1):25-34.
16. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. 6th ed. Elsevier Saunders; 2014.
17. Gonçalves C, Bairos V. Histologia: Texto E Imagens. 4th ed. Imprensa da Universidade de Coimbra; 2013.

18. Centers for Disease Control and Prevention. Exposure to Blood - What Healthcare Personnel Need to Know.[document on the Internet]. 2003 [cited 1 Marc 2016]. Available from:
http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/bbp/Exp_to_Blood.pdf
19. de Witte L, Nabatov A, Geijtenbeek TBH. Distinct roles for DC-SIGN⁺-dendritic cells and Langerhans cells in HIV-1 transmission. *Trends Mol Med*. 2008;14(1):12-19.
20. de Jong MAWP, Geijtenbeek TBH. Human immunodeficiency virus-1 acquisition in genital mucosa: Langerhans cells as key-players. *J Intern Med*. 2009;265(1):18-28.
21. Blauvelt A, Glushakova S, Margolis LB. HIV-infected human Langerhans cells transmit infection to human lymphoid tissue ex vivo. *AIDS*. 2000;14(6):647-651.
22. de Witte L, Nabatov A, Pion M, Fluitsma D, de Jong MAWP, de Gruijl T et al. Langerin is a natural barrier to HIV-1 transmission by Langerhans cells. *Nat Med*. 2007;13(3):367-371.
23. de Jong MAWP, de Witte L, Oudhoff MJ, Gringhuis SI, Gallay P, Geijtenbeek TBH. TNF- α and TLR agonists increase susceptibility to HIV-1 transmission by human Langerhans cells ex vivo. 2008;118(10).
24. Simons K, Fuller SD. Cell Surface Polarity in Epithelia. *Annu Rev Cell Biol*. 1985;1:243-288.
25. Maury J, Nicoletti C, Guzzo-Chambraud L, Maroux S. The filamentous brush border glycocalyx, a mucin-like marker of enterocyte hyper-polarization. *Eur J Biochem*. 1995;228(2):323-331.
26. Corfield AP, Myerscough N, Longman R, Sylvester P, Arul S, Pignatelli M. Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47(4):589-594.
27. Bomsel M. Transcytosis of infectious human immunodeficiency virus across a tight human epithelial cell line barrier. *Nat Med*. 1997;3(1):42-47.
28. Tuma PL, Hubbard AL. Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiol Rev*. 2003;83(3):871-932.
29. Hocini H, Bomsel M. Infectious human immunodeficiency virus can rapidly penetrate a tight human epithelial barrier by transcytosis in a process impaired by mucosal immunoglobulins. *J Infect Dis*. 1999;179(Sup3):S448-S453.
30. van der Bijl P, Lopes-Cardozo M, van Meer G. Sorting of newly synthesized galactosphingolipids to the two surface domains of epithelial cells. *J Cell Biol*. 1996;132(5):813-821.
31. Shen R, Drelichman ER, Bimczok D, et al. GP41-Specific Antibody Blocks Cell-Free HIV Type 1 Transcytosis through Human Rectal Mucosa and Model Colonic Epithelium. *J Immunol*. 2010;184(7):3648-3655.
32. Bomsel M, Pastori C, Tudor D, et al. Natural mucosal antibodies reactive with first extracellular loop of CCR5 inhibit HIV-1 transport across human epithelial cells. *AIDS*. 2007;21(1):13-22.
33. Alfsen A, Yu H, Magérus-Chatinet A, Schmitt A, Bomsel M. HIV-1-infected Blood Mononuclear Cells Form an Integrin and Agrin-dependent Viral Synapse to Induce Efficient HIV-1 Transcytosis across Epithelial Cell Monolayer. *Mol Biol*

- Cell. 2005;16:4267-4279.
34. Meng G, Wei X, Wu X, et al. Primary intestinal epithelial cells selectively transfer R5 HIV-1 to CCR5+ cells. *Nat Med.* 2002;8(2):150-156.
 35. Mazurov D, Ilinskaya A, Heidecker G, Lloyd P, Derse D. Quantitative Comparison of HTLV-1 and HIV-1 Cell-to-Cell Infection with New Replication Dependent Vectors. *PLoS Pathog.* 2010;6(2):e1000788.
 36. Neutra MR, Frey A, Kraehenbuhl J-P. Epithelial M Cells: Gateways for Mucosal Infection and Immunization. *Cell.* 1996;86(3):345-348.
 37. Fotopoulos G, Harari A, Michetti P, Trono D, Pantaleo G, Kraehenbuhl J-P. Transepithelial transport of HIV-1 by M cells is receptor-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(14):9410-9414.
 38. Tugizov SM, Herrera R, Veluppillai P, et al. HIV is inactivated after transepithelial migration via adult oral epithelial cells but not fetal epithelial cells. *Virology.* 2011;409(2):211-222.
 39. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature.* 2002;415(January):389-395.
 40. Weinberg a., Quiñones-Mateu ME, Lederman MM. Role of human beta-defensins in HIV infection. *Adv Dent Res.* 2006;19(1):42-48.
 41. Drannik AG, Henrick BM, Rosenthal KL. War and peace between WAP and HIV: role of SLPI, trappin-2, elafin and ps20 in susceptibility to HIV infection. *Biochem Soc Trans.* 2011;39(5):1427-1432.
 42. Py B, Basmaciogullari S, Bouchet J, et al. The phospholipid scramblases 1 and 4 are cellular receptors for the secretory leukocyte protease inhibitor and interact with CD4 at the plasma membrane. *PLoS One.* 2009;4(3).
 43. Ma G, Greenwell-Wild T, Lei K, et al. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor Binds to Annexin II, a Cofactor for Macrophage HIV-1 Infection. *J Exp Med.* 2004;200(10):1337-1346.
 44. Wood LF, Chahroudi A, Chen H-L, Jaspan HB, Sodora DL. The oral mucosa immune environment and oral transmission of HIV/SIV. *Immunol Rev.* 2013;254(1):34-53.
 45. Geijtenbeek TB, Kwon DS, Torensma R, et al. DC-SIGN, a dendritic cell-specific HIV-1-binding protein that enhances trans-infection of T cells. *Cell.* 2000;100(5):587-597.
 46. McDonald D. Recruitment of HIV and Its Receptors to Dendritic Cell-T Cell Junctions. *Science (80-).* 2003;300(5623):1295-1297.
 47. Wiley RD, Gummuluru S. Immature dendritic cell-derived exosomes can mediate HIV-1 trans infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(3):738-743.
 48. Turville SG, Santos JJ, Frank I, et al. Immunodeficiency virus uptake, turnover, and 2-phase transfer in human dendritic cells. *Blood.* 2004;103(6):2170-2179.
 49. Nobile C, Petit C, Moris A, et al. Covert Human Immunodeficiency Virus Replication in Dendritic Cells and in DC-SIGN-Expressing Cells Promotes Long-Term Transmission to Lymphocytes. 2005;79(9):5386-5399.
 50. Cavarelli M, Foglieni C, Rescigno M, Scarlatti G. R5 HIV-1 envelope attracts dendritic cells to cross the human intestinal epithelium and sample luminal

- virions via engagement of the CCR5. *EMBO Mol Med.* 2013;5:776-794.
51. Wu L, KewalRamani VN. Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(11):859-868.
 52. Shen R, Meng G, Ochsenbauer C, et al. Stromal down-regulation of macrophage CD4/CCR5 expression and NF- κ B activation mediates HIV-1 non-permissiveness in intestinal macrophages. *PLoS Pathog.* 2011;7(5):e1002060.
 53. Preza GC, Tanner K, Elliott J, Yang OO, Anton P a, Ochoa M-T. Antigen-presenting cell candidates for HIV-1 transmission in human distal colonic mucosa defined by CD207 dendritic cells and CD209 macrophages. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2014;30(3):241-249.
 54. McElrath M, Smythe K, Randolph-Habecker J, et al. Comprehensive assessment of HIV target cells in the distal human gut suggests increasing HIV susceptibility toward the anus. *J Acquir immune Defic Syndr.* 2013;63(3):263-271.
 55. Mowat a M, Viney JL. The anatomical basis of intestinal immunity. *Immunol Rev.* 1997;156:145-166.
 56. Brenchley JM. CD4+ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *J Exp Med.* 2004;200(6):749-759.
 57. Moore JP, Kitchen SG, Pavel P, Zack JA. The CCR5 and CXCR4 Coreceptors - Central to Understanding the Transmission and Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. 2004;20(1):111-126.
 58. Mehandru S, Poles M a., Tenner-Racz K, et al. Mechanisms of Gastrointestinal CD4+ T-Cell Depletion during Acute and Early Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *J Virol.* 2007;81(2):599-612.
 59. van Marle G, Gill MJ, Kolodka D, McManus L, Grant T, Church DL. Compartmentalization of the gut viral reservoir in HIV-1 infected patients. *Retrovirology.* 2007;4:87.
 60. Berlin C, Berg EL, Briskin MJ, et al. α 4 β 7 Integrin mediates lymphocyte binding to the mucosal vascular addressin MAdCAM-1. *Cell.* 1993;74(1):185-195.
 61. Arthos J, Cicala C, Martinelli E, et al. HIV-1 envelope protein binds to and signals through integrin α 4 β 7, the gut mucosal homing receptor for peripheral T cells. *Nat Immunol.* 2008;9(3):301-309.
 62. Challacombe SJ, Naglik JR. The Effects of HIV Infection on Oral Mucosal Immunity. *Adv Dent Res.* 2006;19:29-35.
 63. Moore JS, Rahemtulla F, Kent LW, et al. Oral epithelial cells are susceptible to cell-free and cell-associated HIV-1 infection in vitro. *Virology.* 2003;313(2):343-353.
 64. Quiñones-Mateu ME, Lederman MM, Feng Z, et al. Human epithelial β -defensins 2 and 3 inhibit HIV-1 replication. *Aids.* 2003;(September).
 65. Acheampong EA, Parveen Z, Muthoga LW, et al. Molecular Interactions of Human Immunodeficiency Virus Type 1 with Primary Human Oral Keratinocytes. 2005;79(13):8440-8453.
 66. Cassone A, Cauda R. Candida and candidiasis in HIV-infected patients: where commensalism, opportunistic behavior and frank pathogenicity lose their borders. *AIDS.* 2012;26(12):1457-1472.

67. Rocha L, Silva R, Olegário J, Corrêa R, Teixeira V, Cavellani C. Esophageal epithelium of women with AIDS: Thickness and local immunity. *Pathol - Res Pract.* 2010;206(4):248-252.
68. Konturek JW, Fischer H, van der Voort IR, Domschke W. Disturbed gastric motor activity in patients with human immunodeficiency virus infection. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(3):221-225.
69. Ravikumar V, Rudresh K, Jalihal U, Satish R, Manjunath R. Clinical and endoscopic spectrum of upper gastrointestinal manifestations in HIV patients. *Kathmandu Univ Med J.* 2010;8(1):25-28.
70. Liu R, Huang L, Li J, et al. HIV Infection in gastric epithelial cells. *J Infect Dis.* 2013;208(8):1221-1230.
71. Nevin D, Morgan C, Graham D, Genta R. *Helicobacter pylori* gastritis in HIV-infected patients: a review. *Helicobacter.* 2014;19(5):323-329.
72. Veazey RS, Tham IC, Mansfield KG, et al. Identifying the target cell in primary simian immunodeficiency virus (SIV) infection: highly activated memory CD4+ T cells are rapidly eliminated in early SIV infection in vivo. *J Virol.* 2000;74(1):57-64.
73. Cummins NW, Badley AD. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis: 2010. *Cell Death Dis.* 2010;1(11):e99.
74. Brenchley JM, Paiardini M, Knox KS, et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections. *Blood.* 2008;112(7):2826-2836.
75. Kinugasa T, Sakaguchi T, Gu X, Reinecker HC. Claudins regulate the intestinal barrier in response to immune mediators. *Gastroenterology.* 2000;118(6):1001-1011.
76. Aujla SJ, Dubin PJ, Kolls JK. Th17 cells and mucosal host defense. *Semin Immunol.* 2007;19(6):377-382.
77. Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* 2006;203(10):2271-2279.
78. Bixler SL, Mattapallil JJ. Loss and dysregulation of Th17 cells during HIV infection. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:852418.
79. Blair S a, Kane S V, Clayburgh DR, Turner JR. Epithelial myosin light chain kinase expression and activity are upregulated in inflammatory bowel disease. *Lab Investig.* 2006;86:191-201.
80. Tang Y, Banan A, Forsyth CB, et al. Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(2):355-364.
81. Canani RB, De Marco G, Passariello A, et al. Inhibitory effect of HIV-1 Tat protein on the sodium-D-glucose symporter of human intestinal epithelial cells. *AIDS.* 2006;20(August 2005):5-10.
82. Clayton F, Kotler DP, Kuwada SK, et al. Gp120-induced Bob/GPR15 activation: a possible cause of human immunodeficiency virus enteropathy. *Am J Pathol.* 2001;159(5):1933-1939.

83. Maingat F, Halloran B, Acharjee S, et al. Inflammation and epithelial cell injury in AIDS enteropathy: involvement of endoplasmic reticulum stress. *FASEB J.* 2011;25(7):2211-2220.

Anexos