

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



A cura funcional da infeção por HIV: “Elite Controllers” e os mecanismos envolvidos

Daniela Silva Pires

Monografia orientada pelo Prof. Doutor José Miguel Azevedo Pereira,
Professor Associado com Agregação da FFULisboa

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2024

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



A cura funcional da infeção por HIV: “Elite Controllers” e os mecanismos envolvidos

Daniela Silva Pires

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Prof. Doutor José Miguel Azevedo Pereira,
Professor Associado com Agregação da FFULisboa

2024

Agradecimentos

Queria agradecer a todos aqueles que estiveram presentes neste meu percurso acadêmico e que, de alguma forma, contribuíram para a realização desta dissertação.

Ao Prof. Doutor José Miguel Azevedo Pereira, pela orientação, pela paciência e compreensão, pela cedência de alguma bibliografia relevante ao tema, pelas sugestões e revisão crítica desta monografia.

Aos meus pais, Patrícia e José, por serem a minha maior inspiração, por todo o apoio e carinho incondicional, por fazerem de tudo para que estes 5 anos fossem de alguma forma mais fáceis. Sem vocês não teria sido possível.

Aos meus avós por todo o amor incondicional e por demonstrarem todo o orgulho que têm em mim.

À minha prima Ariana, que levo como irmã, por ser fonte de motivação, por estar sempre presente e pelo apoio constante.

Às minhas amigas de sempre e as que se tornaram para sempre ao longo desta jornada.

Declaração Código Conduta

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

Resumo

Na infecção por HIV, existe uma classe de indivíduos, os “elite controllers”, que são um grupo raro de indivíduos que conseguem suprimir a carga viral a níveis indetectáveis, com contagem de linfócitos T-CD4⁺ elevada sem o uso de terapêutica antirretroviral (ART).

Este é um grupo bastante heterogêneo de indivíduos, podendo variar nas suas características virológicas e imunológicas, assim como pelo tempo de controlo do HIV.

Os mecanismos subjacentes a este paradigma não são totalmente compreendidos, embora existam boas evidências de que a resposta do hospedeiro, incluindo a resposta imunitária celular T- CD4 e CD8, bem como fatores genéticos, desempenham o papel mais importante na manutenção da supressão viral.

Ainda há muito a compreender sobre os mecanismos associados aos “elite controllers”, sendo particularmente importante a sua compreensão, uma vez que representam um modelo de “cura funcional”, podendo ser a chave para uma nova era de prevenção e gestão da infecção por HIV.

Palavras-chave: Controladores de Elite; HIV; SIDA; Linfócitos T-CD4⁺; Linfócitos T-CD8⁺

Abstract

In HIV infection, there is a class of individuals, the elite controllers, who are a rare group of individuals who are able to suppress the viral load to undetectable levels, with a high CD4+ T lymphocyte count without the use of antiretroviral therapy (ART).

This is a very heterogeneous group of individuals, which may vary in their virological and immunological characteristics, as well as the length of time they have had HIV control.

The mechanisms underlying this paradigm are not fully understood, although there is good evidence that the host response, including the CD4 and CD8 T cell immune response, as well as genetic influences, play the most important role in maintaining viral suppression.

There is still much to understand about the mechanisms associated with elite controllers and their understanding is particularly important, as they represent a model of functional cure and could be the key to a new era of HIV prevention and management.

Keywords: Elite controllers; HIV; AIDS; CD4+ T lymphocytes; CD8+ T lymphocytes

Abreviaturas, siglas e acrónimos

ADCC – Citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos

ADNKA – do inglês, *Strong antibody-dependent NK cell activation*

APCs – Células apresentadoras de antígeno

APOBEC3G – do inglês, *Apolipoprotein B-editing catalytic polypeptide 3 G*

ART – Terapêutica antirretroviral

bNAbs – Anticorpos amplamente neutralizantes

CA – Cápside

CCR – CC recetor quimiocina

CD – do inglês, *Cluster of differentiation*

CDC – do inglês, *Centers for Disease Control and Prevention*

CDK – do inglês, *Cyclin-dependent kinase*

cDNA – DNA complementar

cGAMP – Monofosfato de guanosina cíclico-monofosfato de adenosina

cGAS – Sintase cíclica de GMP-AMP

CTL – Linfócitos T citotóxicos

CXCR – CXC recetor quimiocina

CypA – Ciclofilina A

DCs – Células dendríticas

DNA – Ácido desoxirribonucleico

dsDNA – do inglês, *Double-stranded DNA*

ISTs – Infeções Sexualmente Transmissíveis

EC – Controlador de elite do HIV, do inglês *elite controller*

Env – Proteína do invólucro

ESCRT – do inglês, *endosomal sorting complexes requires for transport*

EUA – Estados Unidos da América

FC – do inglês, *failing controllers*

FcR– Recetor Fc

Gag – do inglês, *Group-specific-antigen protein*

GALT – Tecido linfático associado ao intestino

GI – Gastrointestinal

gp120 – Glicoproteína de superfície do HIV

gp41 – Glicoproteína transmembranar do HIV

HCV – Vírus da hepatite C

HIV – Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *human immunodeficiency virus*

HIV-1 – Vírus da imunodeficiência humana tipo 1

HIV-2 – Vírus da imunodeficiência humana tipo 2

HLA – Antígeno leucocitário humano

HR – do inglês, *Heptad repeat*

HSPC – do inglês, *Hematopoietic stem and progenitor cell*

HTLV-III – Vírus T-linfotrópico humano do tipo III

IgG – Imunoglobulina G

IL – Interleucina

IL2RB – Subunidade beta do recetor de interleucina-2

IN – Integrase

INF– Interferão

iNKT – do inglês, *Invariant natural killer T cells*

kb – Kilobase

KIR – do inglês, *Killer cell immunoglobulin-like receptors*

LAG3 – Gene 3 de ativação de linfócitos

LAV – do inglês, *Lymphadenopathy-associated virus*

LILR – do inglês, *Leukocyte immunoglobulin-like receptors*

LMA – Leucemia Mieloide Aguda

LPS – Lipopolissacarídeo ou endotoxina bacteriana

LTNP – do inglês, *Long- term nonprogressors*

LTNP-EC – do inglês, *Long- term nonprogressors elite controller patients*

LTR – do inglês, *Long-terminal repeats*

mDCs – Células dendríticas mieloides

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade

mRNA – RNA mensageiro

NC– Nucleocápside

Nef – do inglês, *Negative regulator factor*

nm – Nanómetro

NK – do inglês, *Natural Killer*

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONU/SIDA – Programa Conjunto das Nações Unidas para HIV/SIDA

pDCs – Células dendríticas plasmocitoides

PD-L1 – do inglês, *Programmed death-ligand 1*

PIC – Complexo de pré-integração

PI3k – do inglês, *Phosphoinositide 3-kinase*

Pol – Polimerase

PR – Protease

PT – Progressores típicos

RNA – Ácido ribonucleico

RRE – do inglês, *rev responsive elemento*

Rev – Regulador do virião

RT – Retrotranscriptase

SBBC– do inglês, *Sidney Blood Bank Cohort*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

SIV – do inglês, *Simian immunodeficiency virus*

SNC – Sistema Nervoso Central

ssRNA – do inglês, *single-stranded RNA*

(+)ssRNA – do inglês, *positive-sense single-stranded RNA*

SU – Glicoproteína de superfície

TAR – do inglês, *tat responsive element*

Tat – Transativador da transcrição

TCM – do inglês, *Central memory T cells*

TCR – Recetor de células T, do inglês *T cell receptor*

TFH – do inglês, *T Follicular helper cell*

TGF- β – do inglês, *Trasnforming growth factor beta*

Th – do inglês, *T helper cells*

TLR – do inglês, *Toll-like receptors*

TM – Glicoproteína transmembranar

Tregs – do inglês, *Regulatory T cells*

VC – do inglês, *Viremic controllers*

Vif – Fator de infetividade viral

Vpr – Proteína viral R

Vpu – Proteína viral U

Vpx – Proteína viral X

Índice

Agradecimentos	3
Resumo	5
Abstract	6
Abreviaturas, siglas e acrónimos	7
1 Introdução.....	13
2 Materiais e Métodos	14
3 Resultados e Discussão.....	15
3.1 O Vírus da Imunodeficiência Humana.....	15
3.1.1 Descoberta e Origem do HIV	15
3.1.2 Epidemiologia	16
3.1.3 Genoma e Estrutura da partícula vírica	17
3.1.4 Ciclo de replicação	19
3.1.5 Transmissão e progressão da infeção	22
3.2 Controlo da replicação: cura esterilizante vs cura funcional.....	25
3.2.1 “Elite controllers” como modelo de cura funcional	27
3.3 Mecanismos de controlo envolvidos.....	27
3.3.1 Características virológicas.....	27
3.3.2 Características genéticas do hospedeiro	28
3.3.3 Imunidade inata	30
3.3.3.1 Resposta mediada por células dendríticas.....	30
3.3.3.2 Resposta mediada por células Natural Killers.....	31
3.3.4 Imunidade adaptativa	32
3.3.4.1 Imunidade humoral e resposta mediada por anticorpos	32
3.3.4.2 Resposta mediada por linfócitos T-CD4+	33
3.3.4.3 Resposta mediada por linfócitos T-CD8+	35
3.3.5 Microbiota intestinal	36
4 Conclusão	39
Referências Bibliográficas	41

Índice de Figuras

Figura 1. Organização genómica do HIV-1 e proteínas codificadas.	18
Figura 2. Estrutura da partícula do HIV-1.	19
Figura 3. Ciclo de replicação do HIV.	22
Figura 4. Esquema temporal da progressão da infeção.	25

1 Introdução

Desde o começo da pandemia, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) infetou cerca de 88,4 milhões de pessoas, sendo que destas cerca de 42,3 milhões morreram devido ao HIV(1). Passadas 4 décadas, o HIV e a síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) continuam a ser um grande problema de saúde global, apesar dos progressos no desenvolvimento de medicamentos antirretrovirais (2).

Embora a terapêutica antirretroviral (ART) seja eficaz, continua a ser um compromisso para a vida, uma vez que não cura nem erradica a infecção por HIV (2,3). Uma interrupção no tratamento resulta numa rápida recuperação dos níveis de replicação viral decorrente da viremia residual persistente (3). Além disso, pessoas que vivem com o vírus podem, ao longo do tempo, desencadear resistências aos medicamentos (2,4).

O desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura é a chave para neutralizar a pandemia. Contudo, várias características do vírus tornam difícil este desenvolvimento, das quais se destacam a extrema variabilidade do vírus e os mecanismos de escape deste ao sistema imunológico do hospedeiro infetado (5).

O curso natural da infecção e a progressão da doença são extremamente variáveis, estando dependente de fatores virais e do hospedeiro (6,7). Existem diversos níveis de controlo da replicação viral, podendo os indivíduos infetados serem classificados como controladores de elite (“elite controllers”; ECs) (8). Estes representam uma pequena porção ($\leq 1\%$) de pessoas infetadas por HIV que controlam espontaneamente a replicação viral. Especificamente, estes indivíduos, na ausência de terapêutica antirretroviral, mantêm uma carga viral abaixo do valor detetável pelos testes moleculares laboratoriais (<50 cópias/ml) pelo menos três vezes ao longo de um ano e níveis estáveis de linfócitos T-CD4+(8–12).

Estes indivíduos não devem ser confundidos com os “long-term nonprogressors” (LTNPs), que apresentam viremia baixa a moderada (menos de 5000 cópias de RNA/ml), mas preservam o número de linfócitos T-CD4+ (9,11).

Os ECs fornecem um modelo para a supressão natural da replicação do HIV, sendo assim importante a identificação dos mecanismos pelos quais controlam a infecção, o que pode orientar um novo caminho para estratégias imunoterapêuticas (9,10).

O objetivo principal desta monografia é abordar os mecanismos subjacentes aos ECs que estão associados ao controlo espontâneo do HIV, tais como os papéis da imunidade inata e humoral, bem como os fatores genéticos do hospedeiro e do vírus.

2 Materiais e Métodos

A pesquisa e a recolha de informação para o desenvolvimento desta monografia basearam-se, principalmente, em publicações disponíveis em bases de dados fidedignas, tais como o *Pubmed*. Primeiramente, foi realizada uma pesquisa geral sobre o tema, de forma a explorar a disponibilidade de informação. Numa fase posterior, para cada tema, realizaram-se pesquisas específicas, utilizando as palavras-chave acima mencionadas.

Como complemento a estas pesquisas, também se procedeu à análise da informação presente em publicações de instituições nacionais e internacionais, tais como a Organização Mundial de Saúde, a ONU/SIDA e o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

3 Resultados e Discussão

3.1 O Vírus da Imunodeficiência Humana

3.1.1 Descoberta e Origem do HIV

Em 1981, uma nova síndrome clínica, agora designada síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), foi descrita pelos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), após a ocorrência de pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii* (na altura denominado *Pneumocystis carinii*) e sarcoma de Kaposi em adultos do sexo masculino homossexuais (13–15). Relatos de casos similares foram observados em utilizadores de drogas injetáveis e em pessoas que receberam transfusões sanguíneas, reforçando a hipótese de que a nova síndrome ocorria através de um agente infeccioso transmitido por contacto sexual ou com sangue (13,16).

Pouco tempo depois, em 1983, o agente etiológico causador de SIDA foi isolado por Luc Montagnier e Barré-Sinoussi no Instituto Pasteur de Paris e posteriormente confirmado por Robert Gallo nos EUA (2,14,17). A descoberta deste novo retrovírus, HIV ou como designado na época HTLV-III/LAV, concedeu aos pesquisadores o Prémio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2008 (18,19).

Em 1986, foi isolada uma nova variante do HIV em indivíduos ligeiramente imunossuprimidos na África Ocidental (20–22). Este novo vírus, denominado vírus da imunodeficiência humana tipo 2 (HIV-2) possui características fisiopatológicas e epidemiológicas diferentes dos primeiros isolados virais descobertos (HIV-1) (13). A maioria das infeções por HIV é causada por HIV-1, que é altamente patogénico. Pelo contrário o HIV-2, por ter cargas virais mais baixas e conseqüentemente uma menor capacidade de transmissão e taxa de infeção, não possui uma distribuição tão global (13,21).

Ambos os tipos de HIV estão intimamente relacionados aos vírus da imunodeficiência simia (SIVs) que infetam naturalmente primatas não humanos (20,23). Assim, múltiplas transmissões interespecies de SIVs, que ocorreram na África Centro-Ocidental, estão provavelmente na origem do HIV, onde ser mordido, caçar, o abate e o consumo de chimpanzés era regular (21–23).

Os parentes símios mais próximos do HIV-1 são o SIVcpz (Vírus da Imunodeficiência dos Símios) isolado de chimpanzés da subespécie *Pan troglodytes* encontrados no Sul dos

Camarões. O HIV-2 terá resultado dos SIVsm/mac dos macacos do género *Macaca spp* e da espécie *Cercocebus atys* (17,20).

Com base em análises filogenéticas, foram identificados 4 grupos de HIV-1 (M, N, O e P) e 9 grupos de HIV-2 (A-I), sendo cada um desses grupos relacionado a um vírus símio (13).

Assim, um evento específico de transmissão do SIVcpz terá levado ao início da pandemia de SIDA, sendo o grupo M do HIV-1 a sua principal causa (13,20). Durante o século XX, múltiplos fatores contribuíram para a disseminação do vírus, tais como migrações massivas, urbanização, liberalização sexual e o uso de drogas recreativas (13,16,17,22).

3.1.2 Epidemiologia

Cerca de 4 décadas após os primeiros relatos, o número de pessoas a viver com HIV, globalmente, segundo o Boletim da ONU/SIDA,2023, é de aproximadamente 39,9 milhões [36,1– 44,6 milhões] (24), dos quais dois terços estão na Região Africana da OMS, continuando esta a ser gravemente afetada pela pandemia (25).

Em 2023, registaram-se aproximadamente 630 000 [500 000–820 000] mortes por causas relacionadas com o HIV e 1,3 milhões [1,0 – 1,7 milhões] de novos casos de infeção, o triplo da meta de $\leq 370\ 000$ novas infeções até 2025 (24). O fardo da pandemia continua a variar consideravelmente entre países e regiões (25), sendo que em 28 países está a aumentar o número de novas infeções causadas por HIV (24).

Em Portugal, desde o começo da pandemia causada pelo HIV (1983-2022), foram notificados 66 061 casos de infeção, dos quais 23 637 evoluíram para SIDA, tendo sido comunicados 15 779 óbitos. Durante o ano 2022, registaram-se 804 novos casos de infetados, 138 novos diagnósticos de SIDA e 151 mortes. Apesar do número de novos casos ter vindo a diminuir, Portugal, mantém-se com taxas de novos diagnósticos de HIV e SIDA muito superiores comparativamente à taxa calculada para o conjunto de países da União Europeia (1).

A ART, mudou o paradigma da infeção por HIV, reduzindo significativamente o número de mortes relacionadas à SIDA e aumentando a esperança de vida dos indivíduos infetados, tornando-a assim numa doença crónica (1,24). Assim, um dos próximos desafios dos profissionais de saúde vai ser lidar com o envelhecimento desta população e as comorbilidades associadas.

Aproximadamente, 30,7 milhões de pessoas receberam terapêutica antirretroviral em 2023, o que corresponde a 77% das pessoas infetadas com HIV no mundo inteiro (24,26). Apesar de

ser um grande sucesso em saúde pública, ficaram sem tratamento, cerca de 9,2 milhões de pessoas (24).

Após as metas para controlar a infecção por HIV, definidas como 90-90-90, estabelecidas para 2020 não terem sido alcançadas globalmente, a ONU/SIDA em conjunto com *The Global Fund*, propuseram novos objetivos para serem alcançados até 2025 e, conseqüentemente, tentar acabar com a pandemia causada por HIV até 2030. Assim, até 2025, 95% de todas as pessoas infectadas por HIV deverão estar diagnosticadas, 95% das quais deverão estar em terapêutica antirretroviral, e 95% destas deverão atingir uma carga viral suprimida. Estas metas estão ao alcance, uma vez que em 2023 essas percentagens eram de aproximadamente 86%, 89% e 93%, respetivamente (24–26).

Apesar destes ganhos e mesmo que se atinjam as metas para 2025, as pessoas que atualmente vivem com HIV continuarão a necessitar de tratamento, bem como novos casos de infecção por HIV irão surgir, se, entretanto, uma vacina ou cura não for desenvolvida (24).

3.1.3 Genoma e Estrutura da partícula vírica

O HIV é um vírus pertencente à família Retroviridae e subfamília Orthoretrovirinae, do género Lentivirus (27).

O genoma do HIV tem aproximadamente 10 kilobases (kb) de comprimento e consiste em duas moléculas idênticas de RNA de cadeia simples de polaridade positiva ((+) ssRNA) (7,27–29). Como todos os retrovírus, possui uma enzima com atividade de DNA polimerase dependente de RNA, denominada retrotranscriptase (RT), que é capaz de sintetizar, a partir do RNA viral, uma forma complementar de DNA (cDNA) de cadeia dupla, que é eventualmente integrado no genoma humano (27,30–33). O DNA proviral resultante (Figura 1) é flanqueado em ambas as extremidades por 2 regiões não codificadoras denominadas repetições terminais longas (LTR), sendo que a região 3' LTR possui o sinal de poliadenilação, enquanto a região 5' LTR atua como promotora da transcrição dos genes virais (14,34,35).

O genoma viral inclui 9 genes, encontrados na região central, divididos em estruturais (*gag*, *pol* e *env*), acessórios (*nef*, *vif*, *vpr* e *vpu/vpx*) e regulatórios (*tat* e *rev*) (7,31,35).

O gene *gag* ao codificar a poliproteína p55 dá origem, por clivagem proteolítica, às proteínas da matriz (MA, p17), da cápside (CA, p24), da nucleocápside (NC, p7) e p6. O gene *pol*, através da poliproteína de fusão Gag-Pol, codifica as enzimas retrotranscriptase (p66, p51, RT), protease (p11, PR) e integrase (p32, IN), vitais para o ciclo de replicação viral. O gene *env* codifica a poliproteína gp160 que é clivada pela protease celular nas glicoproteínas de

superfície (SU, gp120) e transmembrana (TM, gp41) do invólucro viral, necessárias para a ligação e a entrada do vírus nas células do hospedeiro (7,35–38).

Além das proteínas estruturais, o genoma viral codifica proteínas reguladoras, essenciais para o início da replicação viral (27). A proteína Tat, codificada pelo gene *tat*, é uma proteína transativadora que exerce o seu efeito ao ligar-se à sequência TAR (elemento de resposta à transativação) do RNA viral, aumentando a replicação do HIV. Por sua vez, Rev é uma proteína que ao interagir com o elemento responsivo Rev (RRE), localizado no mRNA do invólucro viral, medeia o transporte de mRNA não processado para o citoplasma, ou seja, permite a tradução de proteínas estruturais (34,35,37,38).

Os genes acessórios regulam a replicação do HIV através da produção das suas proteínas características. A proteína Vpr está envolvida na paragem do ciclo celular na fase G2/M e no aumento da taxa de produção de HIV. Vif é uma pequena proteína que previne a ação da APOBEC3G, assistindo a transcrição reversa. A proteína Nef tem múltiplas funções potenciais, incluindo a regulação negativa da expressão da proteína CD4 na superfície de células T infectadas (desacelera a resposta imunológica) e das moléculas MHC classe I e II, aumento da patogenicidade *in vivo*, sendo necessária para a progressão da infeção. Vpu é uma proteína necessária para a libertação correta de partículas virais, também parece controlar a degradação celular do recetor CD4 e modular o tráfico intracelular (7,27,37,38). O HIV-2 possui a proteína Vpx, em vez de Vpu (presente exclusivamente no HIV-1), podendo explicar a reduzida patogenicidade deste vírus (27).

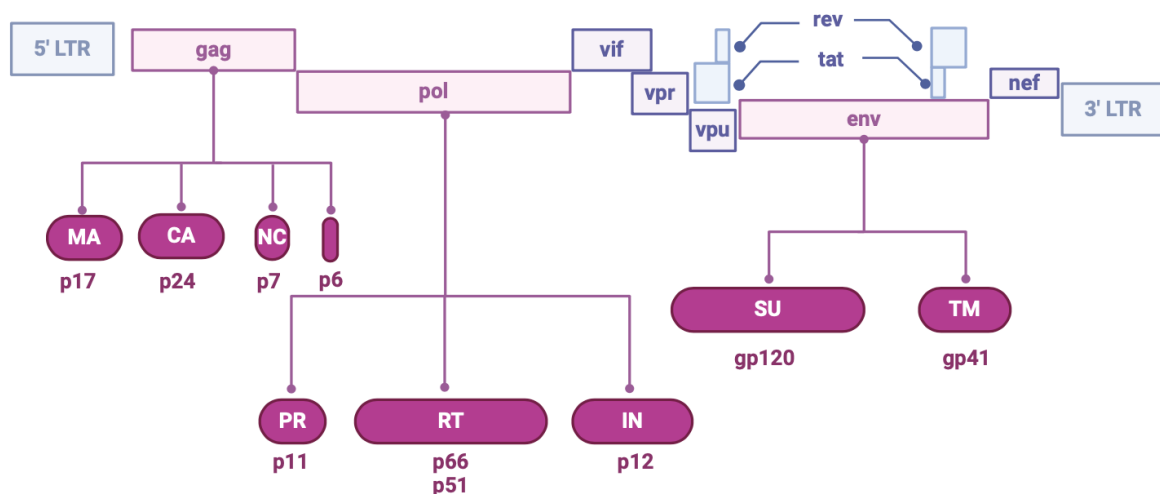


Figura 1. Organização genómica do HIV-1 e proteínas codificadas. Adaptado de (7,14)

Entre as características morfológicas da partícula viral do HIV, está o formato em esfera, com aproximadamente 100 nm de diâmetro, revestida por uma camada lipídica, derivado da membrana plasmática da célula infetada, designada de invólucro (27,39). Incorporados no invólucro estão espículas da proteína Env, cada uma constituída por um trímico da glicoproteína gp120 (SU) ancoradas ao vírus via interação com a glicoproteína gp41 (TM) (5,27). A gp120 contém o local de ligação ao recetor CD4 (presente na superfície celular dos linfócitos T-CD4+, monócitos, macrófagos, entre outras células), enquanto a gp41 contém o domínio responsável pela fusão das membranas virais e celulares (27,32).

A revestir interiormente o invólucro viral, encontra-se a matriz do vírus, composta por subunidades da proteína p17 (MA). A cápside viral (CA ou p24), em forma de cone truncado, abriga o genoma viral, mantendo-o indetetável dos fatores do hospedeiro. Intimamente associadas ao RNA viral estão as proteínas da nucleocápside (NC ou p7), bem como as enzimas virais: RT, PR e IN (14,34,37). A proteína da cápside (CA ou p24) é o antígeno alvo para uma alternativa de diagnóstico laboratorial da infeção por HIV (37).

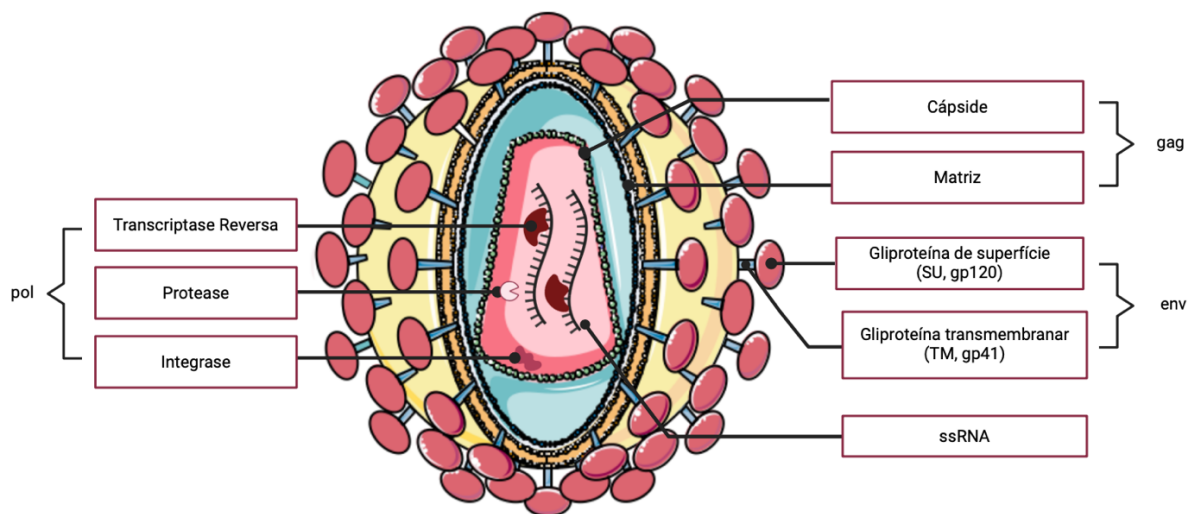


Figura 2. Estrutura da partícula do HIV-1. Adaptado de (7,40)

3.1.4 Ciclo de replicação

O ciclo de replicação do HIV, que leva apenas 24 horas a ser completado, pode ser dividido em duas fases: inicial e tardia (14,41,42).

A fase inicial começa no processo de adsorção que consiste do reconhecimento inicial do recetor CD4 da célula hospedeira, expressa principalmente na superfície celular dos linfócitos T-CD4+, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas e microglia do SNC. Como já referido

anteriormente, a glicoproteína gp120 medeia a ligação do HIV-1 com o domínio N-terminal do CD4, desencadeando alterações estruturais no Env e a ligação de corretores celulares pertencentes à família de quimiocinas, sendo os mais comuns o CCR5 e o CXCR4 (7,33,41,42).

Uma segunda ligação ocorre então entre a gp120 e um desses corretores, ocorrendo rearranjos estruturais no complexo gp120-gp41, o que promove a inserção do péptido de fusão N-terminal da gp41 na membrana alvo. Este evento desencadeia rearranjos significativos das sequências de repetição HR1 e HR2 da gp41, levando à formação de uma estrutura em gancho de seis hélices. Esta estrutura permite a aproximação do invólucro viral à membrana celular do hospedeiro, promovendo a sua fusão e subsequente libertação da cápside viral no citoplasma (7,43). O complexo da proteína da cápside e seu conteúdo é denominado como complexo da transcrição reversa (RTC) (41).

À medida que entra na célula, inicia-se o processo de descapsidação, em que a matriz (MA) e a cápside viral se dissociam, quando e como este ocorre ainda não é claro (44,45). De acordo com os primeiros modelos, este processo ocorre logo após a sua entrada no citoplasma, no entanto, um número crescente de observações apoiam a ideia de que a cápside permanece intacta, muito depois da sua entrada na célula, e mesmo uma vez no núcleo (45). A interação da proteína CA à proteína ciclofilina A (CypA) da célula hospedeira determina o efeito exercido pela CypA na infeção por HIV, ou seja, a alteração da estabilidade do núcleo da cápside, bem como a regulação da via de importação nuclear do RTC e/ou PIC (complexo de pré-integração) (42,45).

Para o genoma viral (RNA) ser integrado no cromossoma da célula hospedeira, necessita de ser convertido em DNA proviral. A enzima RT sintetiza uma cadeia complementar de DNA (cDNA), usando o RNA positivo do hospedeiro como primer e o RNA viral como molde. Através da sua atividade RNase H, a transcriptase reversa degrada o RNA viral, e pela sua atividade de polimerase, completa uma segunda cadeia de DNA (positiva), formando o cDNA de dupla hélice (7,14,38). O anteriormente designado RTC, passa agora a ser chamado de complexo de pré-integração (PIC) (41).

O PIC é composto por dsDNA viral, as ezimas IN e PR, e as proteínas MA e Vpr (42). A enzima viral IN, é a responsável pela integração do dsDNA viral no genoma da célula infetada (7,28). A formação do provírus dá por concluído a fase inicial do ciclo replicativo do HIV.

A fase tardia começa com a expressão regulada do genoma proviral integrado e envolve todos os processos até à libertação e maturação das partículas virais (33,46).

Uma vez integrado, o DNA proviral é transcrito ou replicado sempre que o DNA celular também o seja, sendo necessário a célula infetada estar ativada. Assim, o provírus utiliza a RNA

polimerase da célula hospedeira para catalisar a transcrição do DNA viral e sintetizar cadeias mais curtas de RNA (mRNA) (28,46,47). Este processo de transcrição resulta inicialmente na síntese precoce de proteínas reguladoras do HIV, tendo funções importantes na regulação da transcrição e desenvolvimento da SIDA, explicadas no ponto anterior. Rev vai facilitar a transcrição de mRNA viral em fragmentos mais longos e, ao impedir novos eventos de *splicing* garante o transporte destes para o citoplasma, onde são traduzidos (28,48).

A reunião e montagem das partículas virais começa com a síntese das poliproteínas Gag e Gag-Pol no citosol. Estas poliproteínas translocam-se para o local de montagem e interagem com o RNA viral genómico. A montagem do vírus prossegue na membrana plasmática e, ao mesmo tempo acumulam-se componentes virais (Env) no local (33,48). O domínio p6 C-terminal da Gag recruta o mecanismo ESCRT celular, que conduz a um evento de fissão da membrana necessário para a libertação das partículas recém-sintetizadas no espaço extracelular (48,49). À medida que estas partículas gemulam na membrana celular, adquirem o invólucro lipídico derivado da membrana citoplasmática da célula do hospedeiro (49).

A gemulação das partículas de HIV induz ativação da protease viral (PR) que cliva as poliproteínas precursoras Gag e Gag-Pol nas proteínas e enzimas estruturais (7,41). Nesta etapa, a cápside viral é formada e montada. Este processo denominado maturação é necessário para a geração de partículas virais infecciosas, que podem reiniciar o ciclo de replicação do HIV e assim, infetar uma nova célula hospedeira e replicar nela (7,41).

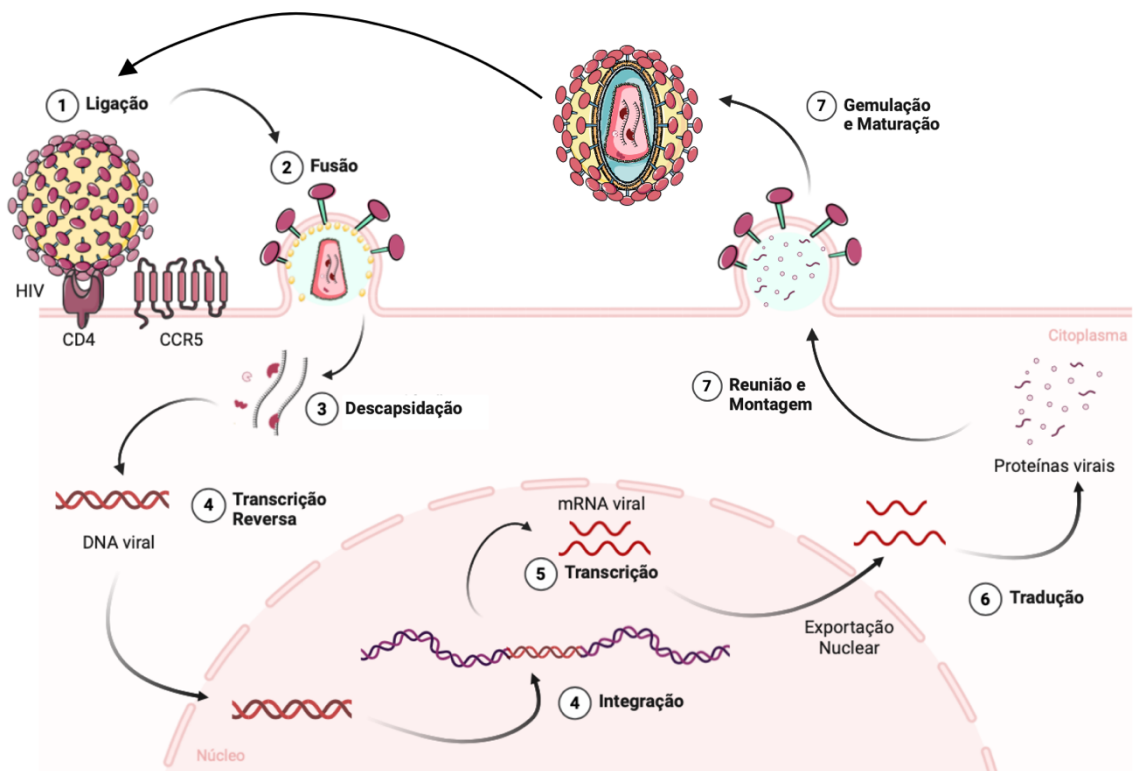


Figura 3. Ciclo de replicação do HIV. Adaptado de (50,51)

3.1.5 Transmissão e progressão da infecção

O HIV é principalmente transmitido por via sexual, tendo sido detetado um grande número de células infetadas nos fluídos seminais e vaginais. A probabilidade de transmissão por contacto sexual é muito baixa, o que significa que o HIV não é facilmente transmissível. A presença de outras infeções sexualmente transmissíveis (ISTs), ou de lesões genitais, aumenta o risco de transmissão (6,52).

A transmissão por contacto com sangue e seus produtos também constitui uma das vias de transmissão deste vírus, sendo os utilizadores de drogas injetáveis os mais afetados, pela partilha de seringas e agulhas. Esta via de transmissão também inclui a transfusão com produtos sanguíneos contaminados, que agora só ocorre se o dador tiver sido infetado muito recentemente, ou seja, antes de ser possível detetar laboratorialmente a infeção. Também ocorrem alguns casos de infeção acidental após ferimentos com materiais perfuro-cortantes contaminados (52).

Além disso, tornou-se evidente que mães infetadas poderiam transferir o HIV diretamente para o feto no útero ou recém-nascido durante o parto, podendo assim o vírus ser transmitido verticalmente (34). A infeção também pode ocorrer através do leite materno, sendo assim

importante determinar o estatuto serológico, para que bebês seronegativos possam ser impedidos de amamentar (52).

A transmissão do HIV depende das propriedades biológicas do vírus, da sua concentração no fluido corporal que veicula a transmissão, a extensão de contato com esse fluido corporal e, finalmente, da suscetibilidade do hospedeiro (7,34).

Na ausência de terapêutica antirretroviral, o curso clínico da infecção por HIV-1 tem geralmente 3 fases principais: infecção primária ou aguda; fase assintomática ou de latência clínica (crônica); e fase sintomática ou SIDA (53,54). Estas fases são características dos chamados “Progressores típicos” (PT), cujo tempo médio até à progressão para SIDA é de oito a 10 anos (53).

I. Fase Aguda

Após a transmissão, existe uma fase de eclipse em que o vírus se replica na mucosa e órgãos linfáticos, durante a qual nenhum marcador laboratorial é detetável (do dia 0 ao 11, aproximadamente) (55,56) com a sensibilidade e especificidade das técnicas de biologia molecular disponíveis existentes.

A infecção aguda por HIV é o intervalo entre o aparecimento do RNA do HIV detetável e a detecção de anticorpos (56). Esta passa em grande parte despercebida devido a sintomas inespecíficos e ocasionalmente leves (57). Desenvolve-se 2 a 4 semanas após a transmissão do vírus, sendo neste período que habitualmente as manifestações clínicas semelhantes às da gripe ou às da mononucleose surgem. Os sintomas mais frequentes incluem febre, cefaleias, mialgias, odinofagia, linfadenopatia, úlceras mucocutâneas e erupção cutânea maculopapular não pruriginosa envolvendo o tronco e, posteriormente, as extremidades (6,8,57,58). Existe uma grande variabilidade na gravidade destes sintomas clínicos, sendo que sintomas mais graves e duradouros estão associados a uma progressão mais rápida para SIDA (6,7).

Em termos fisiopatológicos, a infecção aguda do HIV é marcada por uma diminuição drástica do número de linfócitos T-CD4+, podendo estar associada à depleção maciça destas células de memória CCR5+ no tecido linfático associado ao intestino (GALT) (6,7). Além disto, é acompanhada por uma fase de replicação exuberante, sendo que a viremia plasmática atinge o pico (10^6 - 10^7 cópias por ml) três a quatro semanas após a transmissão (6,8,58). O nível precoce e elevado de replicação do HIV no GALT, é seguido pela disseminação generalizada das

partículas infecciosas para os tecidos linfóides periféricos e SNC, e pelo estabelecimento de reservatórios virais persistentes nestes (6,58).

No final desta fase, os linfócitos T-CD4⁺ aumentam novamente e a viremia do HIV diminui consideravelmente, uma vez desencadeada a resposta imunitária específica (7,58).

II. Fase Crónica

Após a infeção aguda, instala-se um período de latência clínica ou infeção crónica assintomática, geralmente associado à queda dos níveis de viremia do HIV e à ausência de sintomas, refletindo a ação exercida pelas respostas imunitárias inatas e adaptativas. Em particular, os anticorpos ligam-se especificamente aos antígenos do HIV, para neutralizar a infecciosidade do vírus (7).

Contudo, a infeção nunca é completamente eliminada e a viremia geralmente estabiliza muitas vezes durante anos, num nível que é frequentemente referido como estado estacionário ou ponto de referência (58,59). Este nível é um importante determinante da taxa de progressão para a doença, sendo que indivíduos com níveis elevados evoluem mais rapidamente para SIDA (6,58). Os “elite controllers” do HIV são dos poucos indivíduos com pontos de referência de carga viral muito baixos (7,58).

Assim, a fase crónica está associada a uma carga viral baixa, mas persistente bem como uma perda lenta, mas progressiva de linfócitos T-CD4⁺ (60). Uma das características desta fase é a ativação imunitária generalizada que leva a um aumento na propagação e replicação do HIV na submucosa do intestino e nos gânglios linfáticos (6,7).

Na ausência de tratamento, este período de latência clínica varia de 7 a 10 anos, porém a progressão depende de doente para doente (54).

III. SIDA

Na ausência de contenção do vírus, a destruição do sistema imunológico prossegue e a queda do número de linfócitos T-CD4⁺ continua. Esta última fase designada de SIDA é diagnosticada quando a contagem de linfócitos T-CD4⁺ está abaixo de 200 células/ μ l e/ou quando ocorrem certas infeções oportunistas por bactérias, vírus, fungos e parasitas, como consequência do sério comprometimento do sistema imunológico (7,54).

As manifestações clínicas da SIDA são multiformes, mas podem ser resumidas como malignas, infecciosas e neurológicas (14).

As infecções oportunistas são frequentes e as mais comuns são causadas por *Pneumocystis jirovecii* (antes referido como *Pneumocystis carinii*), *Candida albicans*, *Citomegalovírus*. Também inclui vários vírus latentes que são ativados, incluído Papilomavírus e vírus herpes simplex e varicela-zona e também os parasitas enteropáticos (espécies *Criptosporidium* e *Giardia*, *Isospora belli*) (7,14).

As doenças neoplásicas, sendo as mais comuns o sarcoma de Kaposi e linfomas (como o não-Hodgkin), agravam o curso clínico da doença (7,14).

As síndromes neurológicas associadas ao HIV causam morbidade e mortalidade significativa, podendo estas ser secundárias a infecções oportunistas (61,62). Estas incluem demência, encefalopatia progressiva, mielopatia e disfunção motora (14).

Na ausência de tratamento, a morte acontece cerca de dois anos após o início dos sintomas (17).

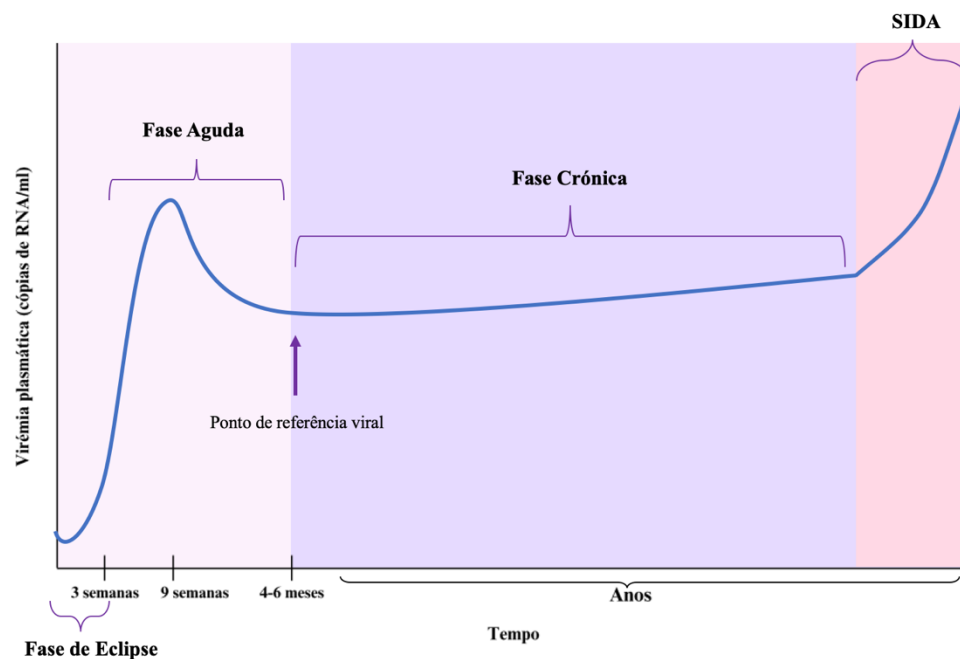


Figura 4. Esquema temporal da progressão da infecção. Adaptado de (58)

3.2 Controlo da replicação: cura esterilizante vs cura funcional

A terapêutica antirretroviral (ART) constitui grandes avanços tanto na supressão viral abaixo dos limites laboratorialmente detetáveis (<20 cópias de RNA do HIV/ml de sangue), como no prolongamento do tempo de sobrevivência em indivíduos infetados por HIV (63,64).

Apesar disto, a ART não consegue erradicar o vírus, devido à persistência de reservatórios latentes de HIV, levando à perda de controlo viral aquando de uma interrupção nesta (63–66).

O conceito de cura da infeção engloba os conceitos de “cura esterilizante” e de “cura funcional”(17). A “cura esterilizante” implica o controlo permanente da replicação viral e a eliminação da totalidade de HIV latente (17,66). O primeiro caso de cura da infeção por HIV foi o “doente de Berlim”, diagnosticado tanto com HIV como Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que após receber um transplante duplo de células-tronco de um dador compatível homocigótico para a mutação *ccr5Δ32*, não mostrou vestígios de replicação viral no sangue nem nas amostras de tecidos (67,68). No entanto, alguns estudos encontraram nesse doente alguns vestígios de vírus, sendo assim, pode significar que este é, na verdade, um exemplo de “cura funcional”(68).

Este caso inspirou muitos estudos com vista a obter uma cura através da deleção do gene *ccr5*, que codifica para o principal correceptor usado na entrada do HIV, em células tronco autólogas *ex vivo*, utilizando, a nuclease “Zinc Finger” (69).

Embora o transplante de células estaminais e progenitoras hematopoiéticas humanas (HSPC) sejam capazes de resistir à infeção por HIV devido à mutação no gene *ccr5* referida e de repor as células sanguíneas (70), constituem abordagens extremamente difíceis e que não são viáveis para a maioria dos indivíduos infetados (67,71).

A estratégia “Shock and Kill” constitui uma possível abordagem terapêutica para chegar a uma cura esterilizante, que procura forçar a saída do HIV latente nas células infetadas de forma a eliminar todas estas células e, conseqüentemente erradicar os reservatórios celulares contendo o genoma proviral do HIV (72).

Um objetivo menos rigoroso, consiste na obtenção de uma cura funcional, ou seja, na supressão permanente da replicação viral do HIV, na ausência de qualquer terapêutica adicional, mas sem a necessidade de erradicação viral (66,73).

No caso do “Mississippi Baby”, um recém-nascido que iniciou tratamento 31h após o nascimento e continuou até às 18 semanas, revelou viremia muito baixa ou ausente após suspender a ART (17,67). No entanto, acabou por apresentar uma recaída 27 meses após a interrupção. Apesar disto, este caso demonstra a importância de uma administração precoce da ART e o seu papel na restrição dos reservatórios virais (67).

Apesar de mais de 4 décadas de pesquisa e mais de 200 ensaios clínicos, ainda não existe nenhuma vacina eficaz para o HIV. Um dos grandes problemas é a constante evolução do vírus, adquirindo mutações sucessivas, o que lhe garante bastante heterogeneidade (74).

Na ausência de uma vacina eficaz, o foco muda para a busca de uma cura funcional. Foi demonstrado que as respostas de linfócitos T-CD4+ e T-CD8+ estão associadas ao atraso na progressão da doença em ECs, sugerindo assim que os epítomos que têm como alvo estas células podem ser componentes promissores de uma vacina contra o HIV (65,74).

3.2.1 “Elite controllers” como modelo de cura funcional

Uma situação semelhante à cura funcional é encontrada em ECs, que apesar de apresentarem vírus replicativos e um baixo nível de reservatório latente, conseguem controlar a viremia de forma espontânea e natural abaixo do limite de detecção na ausência de tratamento. Estes indivíduos são considerados um modelo de cura funcional da infecção por HIV(64,66).

Assim, para tentar replicar o estatuto de EC nos indivíduos com infecção progressiva por HIV, torna-se imperativo compreender os mecanismos que caracterizam estes indivíduos. Os fatores para este controlo são multifatoriais, incluindo tanto fatores do hospedeiro, como fatores do próprio vírus, que serão descritos de seguida.

3.3 Mecanismos de controlo envolvidos

3.3.1 Características virológicas

A primeira caracterização de vírus defectivos em doentes não progressores foi os da Sydney Blood Bank Cohort (SBBC), composta por indivíduos infetados por transfusões de sangue de um doente infetado com um isolado de HIV-1 que apresentava deleções importantes no gene *nef* e no LTR (75,76). Com este caso, demonstrou-se que a supressão virológica, presente nos ECs e LTNPs, pode ser herdada pela transmissão de partículas virais atenuadas de não-progressores anteriores (77). No entanto, muitos destes indivíduos progrediram para SIDA, minimizando o papel do HIV defectivo na capacidade de controlar ou não a infecção (78).

Após esta demonstração, vários estudos foram efetuados para verificar se mutações nos genes acessórios do HIV (*vif*, *nef* e *vpu*) podem estar associados ao controlo do vírus e à não progressão da doença (78).

O gene *env* e a proteína derivada (Env) têm sido muito estudados para investigar o seu papel na patogénese viral (79). Num estudo, observou-se que os Envs das partículas virais de LTNP-EC mostraram uma baixa capacidade de ligação ao CD4 expresso na superfície celular em células primárias, o que se traduz numa baixa atividade de sinalização para reorganizar os

citoesqueletos de actina, correlacionando-se com a sua capacidade de fusão, sendo assim ineficientes no passo de entrada do vírus na célula (80).

No entanto, outros estudos em ECs revelaram a presença de vírus competentes, apesar de apresentarem uma diminuição moderada na capacidade de replicação viral (81). A causa desta baixa capacidade de replicação ou “fitness” viral pode ser explicado pela presença de mutações de escape imunológico à resposta por linfócitos T citotóxicos (CTL) dirigida às proteínas Gag, bem como pelo comprimento incomum na região variável 1 (V1) do *env* encontrados em um EC (11,66,82).

Ainda não se sabe até que ponto a diversidade genética viral contribui para o fenótipo de controlador, principalmente porque os estudos efetuados envolveram um pequeno número de ECs, limitando a generalização dos resultados (78).

Num ensaio conseguiu-se isolar vírus competentes para replicação em 4 dos 10 ECs estudados, sugerindo que os fatores do hospedeiro podem desempenhar um papel significativo no controlo da replicação viral destes indivíduos (75).

3.3.2 Características genéticas do hospedeiro

O HLA é um sistema complexo de polimorfismo genético que codifica proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) em humanos. Estas proteínas da superfície celular são responsáveis pela regulação do sistema imunológico (64,83).

Os genes HLA são expressos pela maioria das células humanas e agrupados nas classes I e II, tendo em conta a sua função e estrutura (74). Estes apresentam antigénios para linfócitos T-CD8+, levando à sua destruição no caso da infeção por HIV(83).

Alguns alelos HLA são classificados como protetores, uma vez que se encontram associados a uma diminuição do risco de infeção e progressão lenta para a doença (74). Estudos em modelos animais, mais propriamente em macacos infetados por SIV, observaram que o controlo de elite, ou seja, o controlo da replicação viral com níveis de RNA viral abaixo das 50 cópias/mL sem efetuar terapêutica antirretroviral, era alcançado particularmente em portadores do alelo Mamu-B*08 ou Mamu-B*17 do MHC-I (12,84).

Vários estudos em humanos mostraram associações genéticas específicas em controladores da infeção por HIV (11). Em particular, alguns alelos dos genes HLA de classe I demonstraram ser enriquecidos em indivíduos HIV+ que controlam a replicação viral na ausência de ART (11,85). No entanto, comparativamente aos estudos em modelos animais, estes alelos protetores são menos preditivos no controlo da viremia, que pode ser explicado pela natureza da infeção,

uma vez que os macacos são infetados experimentalmente com um único clone, enquanto os humanos são infetados naturalmente (84).

Pensa-se que os alelos HLA-B estão associados a uma maior resistência à regulação negativa mediada por Nef, comparativamente aos alelos HLA-A (74). Esta proteína viral tem um papel na evasão imunológica ao interromper a apresentação do antígeno na superfície celular das células infetadas (83).

Em estudos de associação genómica ampla (GWAS), HLA-B*57/58 e HLA-B*27 foram mais consistentemente associados a baixas cargas virais e ao estado de EC (12,86). Especificamente, o HLA-B 57:01 é o polimorfismo genético humano mais fortemente associado aos ECs (84,87).

Num estudo recente, além da confirmação do efeito massivo do HLA-B*57:01 no controlo de elite, descobriu-se um *haploblock* (segmentos do genoma de pouca recombinação genética) na região do MHC, que possivelmente contribui para o fenótipo dos ECs portadores deste alelo (87).

Outro estudo, observou uma associação consistente entre certos alelos HLA de classe I e a resposta de linfócitos T-CD8+ (88). Especula-se que estes alelos permitem de alguma forma a geração de respostas agressivas, de linfócitos T-CD8+ altamente ativados, contribuindo para o controlo imunológico da infeção por HIV (12,84).

É importante realçar que o polimorfismo genético do MHC-I não é totalmente necessário, nem suficiente, para determinar o fenótipo de EC. Uma vez que a grande maioria dos doentes infetados portadores dos alelos protetores continuam a desenvolver uma infeção progressiva por HIV na ausência de terapêutica (11,12,78,89). Assim, estes dados sugerem que outros genes e mecanismos estão associados a este controlo espontâneo (78).

Outra característica importante do genoma dos hospedeiros entre ECs e LNTPs é a presença de uma deleção heterozigótica de 32 pares de bases no gene *ccr5* (*ccr5-Δ32*), que torna o correceptor não funcional. Sendo que os indivíduos HIV+ homozigóticos para o genótipo $\Delta 32$ *ccr5* são completamente resistentes à infeção por estirpes virais com tropismo R5 (estirpes que utilizam o correceptor CCR5 para entrar e infetar as células do hospedeiro), enquanto os heterozigóticos apresentam níveis relativamente normais de expressão de *ccr5* na superfície de linfócitos T-CD4+, mas retardam a progressão para doença (77,78,90).

Adicionalmente, obtiveram-se evidências de uma menor expressão de *ccr5* em linfócitos T-CD4+ específicos para o HIV em controladores deste vírus. Especificamente, esta diminuição teve uma causa genética em dois casos, que apresentaram mutações bialélicas no *ccr5*, podendo estas promover o controlo natural da infeção por HIV (89).

3.3.3 Imunidade inata

A imunidade inata está naturalmente presente antes da sensibilização de um antígeno e, portanto, entra em ação antes da geração das respostas adaptativas das células T e B. Cada vez mais tem aumentado o interesse no papel desta nos ECs (11).

Além das células referidas a seguir, os fatores de restrição do hospedeiro, que são produzidos como consequência da indução por interferão, APOBEC3G, SAMHD1, Teterina e TRIM5a também contribuem para o controlo viral, atuando respetivamente na transcrição reversa, na replicação, na libertação e descapsidação do HIV, estando presentes em todos os indivíduos (66).

3.3.3.1 Resposta mediada por células dendríticas

As células dendríticas (DCs) são células especializadas na apresentação de antígenos, desempenhando papéis críticos na indução e manutenção de células T específicas do antígeno (9,91). Na infeção por HIV, estas células vão ser importantes, uma vez que apresentam o antígeno do HIV às células T e, portanto, são fundamentais na geração de respostas protetoras, no entanto, as suas características ainda não são claras nem muito estudadas (91).

Estas células podem ser divididas, de acordo com a sua função em células dendríticas mielóides (mDCs) e células dendríticas plasmocitóides (pDCs) (64).

Na análise de um grupo de ECs, descobriu-se que estes apresentavam mDCs com capacidade de apresentação de antígeno significativamente aumentada, em comparação com doentes com infeção progressiva ou pessoas sem infeção por HIV (64).

Outras evidências importantes que permitiram identificar mDCs com apresentação mais eficaz de antígeno em ECs foram o aumento da expressão do RNA não codificador mir4435-2HG do hospedeiro em mDCs e um agrupamento único de mDCs CD32bhiHLA-DRhi neste subgrupo (86).

Martin-Gayo *et al.* demonstrou a capacidade das células dendríticas de ECs de secretar efetivamente IFN tipo I intrínseco nestas células em resposta à infeção por HIV-1. Esta pode estar associada a uma acumulação de transcritos reversos virais e a uma regulação positiva aumentada de cGAS (sensor de DNA microbiano citosólico, que pela produção de cGAMP pode induzir a secreção de IFN-I) nos ECs. Além disso, demonstrou-se que as DCs em ECs podem aumentar a estimulação de respostas de linfócitos T-CD8+ específicos, melhorando o reconhecimento imunitário das células infetadas, implicando que este IFN-I desempenha um papel importante nessa indução de imunidade funcional. No mesmo estudo, verificou-se ainda

que a regulação positiva do SAMHD1 foi menor em ECs, levando a uma transcrição reversa mais eficiente nas DCs destes, sugerindo que uma maior suscetibilidade destas células ao vírus permite uma defesa imunitária sistêmica mais eficaz contra o mesmo (91).

Numa outra análise, as mDCs revelaram vários estados de resposta transcricional, tendo-se focado nas que apresentavam uma profunda ativação funcional e atividade antiviral aumentada, que na maioria expressavam PD-L1 e CD64 à superfície. Verificou-se que este subconjunto é induzido mais eficientemente em ECs do que em progressores crônicos ou indivíduos saudáveis após exposição viral *in vitro*, além disso também a indução de linfócitos T-CD8+ citotóxicos polifuncionais específicos do HIV-1 foi mais eficiente nestas células (92).

As pDCs também estão relacionadas com a progressão da infecção por HIV. Alguns estudos demonstraram que as pDCs dos ECs tinham maior capacidade de inibir a replicação de HIV e induzir a apoptose de células T *in vitro*, enquanto as pDCs de doentes com infecção viral recente não apresentavam quase nenhuma resposta sem estimulação prévia do recetor TLR-9 (recetor ativado por sequências CpG não metiladas no DNA e importante no reconhecimento e ativação da imunidade inata), sugerindo que estas células também podem desempenhar um papel importante no controlo do HIV (64).

Outras conclusões retiradas de estudos foram que após a infecção por HIV, as células dendríticas são disfuncionais, isto porque, se verificou uma correlação entre o RNA plasmático do HIV com a perda dos subconjuntos de células dendríticas convencionais e plasmocitóides, mostrando alta expressão do recetor de imunidade LILR (“leukocyte immunoglobulin-like receptors”) (64,93).

3.3.3.2 Resposta mediada por células Natural Killers

As células *Natural Killer* (NK) fazem parte do sistema imunitário inato e são cruciais ao controlo da infecção viral, em conjunto com as respostas imunes adaptativas. Estas células podem ser divididas consoante a expressão de CD56 e CD16. As células NK CD56 têm alta citotoxicidade, erradicando alvos celulares para transformação tumoral ou infecção viral através de fatores citotóxicos efetores ou produzindo IFN γ após ativação (64).

A frequência de células NK CD56dim citotóxicas é quase duas vezes superior em ECs e supercontroladores de elite, ou seja, ECs que também são capazes de controlar espontaneamente o vírus da hepatite C (HCV), comparativamente com não controladores do HIV-1. Estas células estão associadas a uma maior eficácia na desgranulação. Além disso, as

células NK CD56dim de ECs também expressam níveis mais baixos de marcadores de exaustão LAG3, TIGIT e CXCR6 (93).

Num estudo, verificou-se que células NK de ECs apresentavam níveis mais elevados de características epigenéticas e transcricionais distintas de IL2RB que promoveram maior suscetibilidade à IL-15, o que se traduz em elevada sobrevivência dependente de IL-15 e melhores atividades citotóxicas e metabólicas (94).

As células NK detetam e respondem a células infetadas devido a terem uma expressão reduzida de HLA na superfície celular, devido à interação dos seus recetores inibitórios (KIR) com os seus próprios ligantes HLA (95). Estudos epidemiológicos imunogenéticos mostraram que a associação de alelos HLA B protetores com certos alelos do recetor KIR, em particular KIR3DL1 e KIR3DS1 têm sido associados com a progressão retardada para SIDA (68,85). Isto também foi demonstrado em ECs que expressam estes recetores e HLA-Bw480I em células alvo, apresentando uma mais forte citotoxicidade mediada por células NK, sugerindo uma associação do fenótipo destas células com o fenótipo de EC (9).

Como os alelos HLA-B*57, estão por si sós associados à proteção contra a doença progressiva do HIV, resolveu-se fazer um estudo em que se substituiu uma isoleucina por valina na posição 47 do recetor inibitório KIR3DL1 de controladores e não controladores deste vírus positivos para estes alelos, verificando-se que este era o único modificador significativo da proteção (86).

A ativação das células NK também pode ser dependente de anticorpos, só podendo exercer as suas funções antivirais aquando do aparecimento de anticorpos específicos para o invólucro viral. No entanto, em ECs foi verificado que estes podem manter altos níveis de anticorpos específicos para o gp120 com citotoxicidade mediada por células dependentes de anticorpos (ADCC) ou forte ativação de célula NK dependente de anticorpos (ADNKA), na ausência de vírus detetáveis (95).

3.3.4 Imunidade adaptativa

3.3.4.1 Imunidade humoral e resposta mediada por anticorpos

O papel da resposta imunitária humoral no controlo natural da infeção por HIV-1 tem sido cada vez mais estudado, apesar de inicialmente negligenciado, devido à presença de baixos títulos de anticorpos neutralizantes do HIV em ECs, comparativamente a indivíduos virémicos(93). Diversos anticorpos amplamente neutralizantes (bNAbs) capazes de neutralizar diversas estirpes de HIV foram identificados, sendo que alguns foram originados a partir da

clonagem de células B de memória específicas para o HIV-1 de um pequeno número de ECs. Isto demonstra assim a capacidade deste subgrupo raro de produzir anticorpos anti-HIV potentes (93,96).

Em comparação com os indivíduos tratados com ART, os ECs mantêm uma grande frequência de células B de memória específicas do HIV, sustentada pelos linfócitos T auxiliares foliculares (96,97). Isto não significa que os ECs estão livres da replicação do HIV, na verdade cada vez mais têm de ser tratados com ART (98).

Num estudo, utilizando uma abordagem de citometria de fluxo para medir anticorpos que reconhecem gp120 do plasma de indivíduos infectados por HIV-1, foram descritos níveis significativamente mais elevados de ADCC nos ECs em comparação com indivíduos tratados com ART. Estas observações sugerem uma contribuição deste mecanismo no controlo espontâneo da replicação viral. Além disso, foi isolado uma região MPER (região externa proximal anti-membrana) do anticorpo neutralizante da glicoproteína de fusão gp41 do HIV-1 (LN01), das células B do centro germinativo de gânglios linfáticos de um EC. Este anticorpo apresenta ampla reação cruzada com uma série de quasiespécies virais, acrescentando outra forma potencial de restrição viral em ECs (93).

Além da neutralização de patógenos, os anticorpos realizam uma variedade de funções efetoras dependentes da ligação aos FcRs e aos iniciadores da cascata do complemento (96).

É importante realçar que uma resposta imunitária humoral superior foi associada aos níveis globais de IgG3 e IgG1 específicas do HIV, mostrando o impacto do isotipo nas funções dependentes de Fc (96,98). Não é estranho, uma vez que no ensaio da vacina RV144 a sua proteção foi associada a um enriquecimento das respostas polifuncionais de IgG3 em indivíduos que resistiram à infeção por HIV (98).

3.3.4.2 *Resposta mediada por linfócitos T-CD4+*

Os linfócitos T-CD4+, ou linfócitos T auxiliares (Th) desempenham um papel central na proteção imunológica, induzindo a manutenção a longo prazo de linfócitos T-CD8+ de memória específicos para o antígeno, bem como a produção de anticorpos a partir de células B (85). Estas células também estão envolvidas na modulação de funções das células apresentadoras de antígeno (APCs) e de células como monócitos ou macrófagos e células NK (11).

Na infeção por HIV, os linfócitos T-CD4+ são os principais alvos primários, ocorrendo uma depleção dramática destes (9,11). Estudos mostram que a ação dos linfócitos T-CD4+ *in*

vivo é crítica para a persistência de respostas eficazes e duradouras de CTL e a sua mobilização para a mucosa infetada (11).

Os ECs apresentam uma melhor preservação do compartimento de linfócitos T-CD4+ de memória central (TCM) do que em indivíduos infetados por HIV com progressão para doença não tratados e indivíduos com carga viral controlada com ART (11,99).

O TCR de linfócitos T-CD4+ reconhece epítomos associados ao MHC-II, sendo que a sua interação é de alta avidéz aquando da expressão de IFN γ e IL-2 em relação à proteína Gag, podendo esta capacidade estar associada ao controlo do HIV (11,85). Este facto foi demonstrado pela presença de linfócitos T-CD4+ específicos do HIV dos ECs que produziram mais IL-2 e foram mais polifuncionais do que os dos progressores da doença (97). No entanto, a função específica destas células é parcialmente restaurada pelo controlo da infeção viral pela ART, sugerindo que as variações no potencial proliferativo, na secreção de IL-2 e nos marcadores fenotípicos observados eram um resultado e, não a causa, da baixa carga viral (85,97).

Em contrapartida, outros estudos observaram que a resistência dos linfócitos T-CD4+ de ECs à infeção por HIV era devida à menor eficiência da transcrição reversa e da expressão de mRNA do DNA proviral, associada à regulação positiva forte e seletiva do inibidor CDK p21. Isto sugere que este inibidor atua como uma barreira à infeção por HIV de linfócitos T-CD4+ de ECs, ao inibir CDK9, um cofator celular para a proteína Tat viral necessária para a expressão eficiente dos genes do HIV (97).

Outra citocina importante é a IL-21, sendo produzida em subconjuntos de linfócitos T-CD4+ ativados, incluindo linfócitos T auxiliares foliculares (TFH). Foram encontrados níveis mais elevados de secreção dessa citocina em linfócitos T-CD4+ específicos do HIV em ECs, sendo os níveis mais baixos de progressores crónicos. Analisando os mecanismos subjacentes a estas observações, verificou-se que a IL-21 aumentou a perforina, as granzimas A e B e o marcador de desgranulação CD107 em CTL específicos para o HIV. Assim, sugere-se que os linfócitos T IL-21+ específicos do HIV contribuem para o controlo da replicação viral neste subgrupo de indivíduos, podendo ser importante para uma vacina eficaz (11).

Além disso, em contraste com os doentes tratados a longo prazo, os controladores do HIV são caracterizados pela presença de frequências significativas de células efetoras Th1 específicas do HIV, podendo estas estar associadas à persistência de linfócitos T-CD8+ citosólicos (68).

Resultados contraditórios de estudos em relação aos níveis de Tregs (*regulatory T cells*) em ECs e indivíduos saudáveis podem ser explicados pela falta de marcadores específicos a estas células e pela diferente etnia dos indivíduos nos estudos. Os Tregs são um subconjunto de

linfócitos T-CD4⁺ que expressam CD25 e Foxp3⁺ e regulam as respostas imunes pela produção de citocinas, incluindo TGF- β , IL-10 e IL-35, podendo a supressão excessiva destas células ser responsável pela patogénese do HIV ou pela proteção dos indivíduos da ativação imunitária crónica (85).

As células Th17 também se encontram afetadas na infeção por HIV, apresentando papéis essenciais na defesa do hospedeiro e na manutenção da integridade epitelial da mucosa. Tregs e Th17 têm funções opostas, no entanto relações Th17/Tregs mais altas foram observadas em ECs em comparação com progressores típicos, atuando assim em conjunto para controlar a tolerância periférica e as respostas imunitárias (97,100).

3.3.4.3 Resposta mediada por linfócitos T-CD8⁺

Os linfócitos T-CD8⁺ podem reconhecer complexos de MHC-I de péptidos virais e executar uma variedade de funções efetoras antivirais para restringir a replicação viral, após estimulação antigénica (101).

Talvez a evidência mais forte de que a resposta dos linfócitos T-CD8⁺ do hospedeiro é o principal interveniente no controlo natural do HIV seja a associação de alelos HLA-I específicos como B*27 e B*57 em ECs (97,102). Estes alelos protetores, como referido anteriormente conduzem respostas potentes e eficazes de linfócitos T-CD8⁺(11,102). É importante realçar que a vantagem conferida pelos alelos protetores HLA-I, como B*57, foi perdida quando indivíduos positivos para B*57 foram infetados com vírus pré-adaptados, indicando que o controlo viral em ECs é dependente de linfócitos T-CD8⁺ e da capacidade da resposta celular de impedir a acumulação de mutações de escape (102).

A resposta de linfócitos T-CD8⁺ dos ECs é mais robusta do que a dos não controladores em vários aspetos: maior citotoxicidade, proliferação e polifuncionalidade. Dois estudos recentes transferiram células com TCRs de resposta de linfócitos T-CD8⁺ de um EC e descobriram que a funcionalidade superior destas células não é completamente ditada pelo próprio TCR e que fatores externos à sequência deste recetor contribuem para a funcionalidade antiviral (85,102). Ainda permanece incerto se as características dos linfócitos T-CD8⁺ na resposta superior nos ECs são a causa ou o resultado de uma resposta imunitária mais preservada ou um maior controlo viral devido à viremia baixa ou ausente (102).

A maioria dos estudos que procuram definir os mecanismos de controlo do HIV-1, associados ao status de EC, baseiam-se na comparação das respostas de linfócitos T-CD8⁺ de memória, especialmente específicos do vírus, com as de outros doentes (99). Alguns estudos

mostram que a resposta polifuncional isolada dos linfócitos T-CD8⁺ específicos do HIV de ECs é caracterizada pela libertação de perforina e granzima B (11,85,101), bem como de múltiplas citocinas e quimiocinas funcionais, como IFN- γ , IL-2, IL-21, TNF- α e MIP-1 α/β (85,99). Além disso, os linfócitos T-CD8⁺ específicos do HIV-1 nos ECs não apresentaram um aumento do fenótipo de exaustão e estão mais preparados para a sobrevivência quando comparados aos indivíduos em ART, ao regularem negativamente a caspase-3 clivada (promove morte celular programada). Coletivamente, estas descobertas confirmam a sustentação de linfócitos T-CD8⁺ específicos para HIV-1, além de respostas celulares de maior qualidade e avidéz funcional nos ECs, comparativamente a outros grupos de pessoas infetadas, mesmo aquelas sob ART (99).

Chowdhury *et al.* não conseguiram refletir um perfil efetor antiviral específico de linfócitos T-CD8⁺ em ECs, mas em vez disso identificaram nestes um programa distinto de redes de sinalização governadas por PI3K/AKT, mTOR e eIF2, uma família de moléculas de transdução de sinal com papéis críticos na regulação do crescimento, proliferação e metabolismo celular. Esta heterogeneidade transcricional dos linfócitos T-CD8⁺ neste subgrupo é uma descoberta bastante importante, uma vez que dá informações semelhantes a uma série de estudos anteriores que destacam diferenças imunológicas marcantes entre os ECs, apesar de um fenótipo clínico aparentemente idêntico (101).

Uma associação consistente entre os linfócitos T-CD8⁺ e a mucosa GI foi demonstrada recentemente. Não apenas os ECs tiveram respostas de linfócitos T-CD8⁺ da mucosa específicas de Gag de maior magnitude do que os não-controladores e pessoas em ART, mas também essas respostas foram de maior complexidade. Assim, a mucosa GI é um local de respostas robustas e polifuncionais de linfócitos T-CD8⁺, mas estas por si só não explicam o controlo do HIV (88).

3.3.5 Microbiota intestinal

A microbiota intestinal compreende aproximadamente 1000 espécies de bactérias, pertencentes a dois grupos principais: Bacillota e Bacteroidota (103). Estas bactérias mantêm uma relação simbiótica com o ser humano, desempenhando várias funções essenciais, como o fornecimento de metabolitos (por exemplo, ácidos gordos de cadeia curta) e envolvimento na modulação da expressão genética e de respostas inflamatórias (103,104).

Na infeção por HIV, o sistema imunológico fica comprometido através de uma depleção progressiva de linfócitos T-CD4⁺, ocorrendo principalmente no tecido linfático associado às

mucosas, nomeadamente na mucosa intestinal. O GALT, abriga mais de 60% de linfócitos T-CD4⁺ no corpo, sendo um local vital para a persistência e replicação precoce do HIV, constituindo um reservatório anatómico significativo para o HIV (6,104,105).

A depleção de linfócitos T-CD4⁺ no intestino tem sido associada à disbiose da microbiota intestinal, seguida de ativação imunológica crónica (104,106,107). Acredita-se que um fator determinante desta ativação seja a translocação microbiana contínua do lúmen intestinal para a circulação, causada pela rutura da barreira do epitélio intestinal, associada à perda de linfócitos T-CD4⁺ secretores de IL-17 (Th17) essenciais para a homeostase intestinal (11,105)

Assim, o estudo da microbiota da mucosa intestinal é fundamental devido ao seu papel importante na infeção e progressão da doença. No entanto, a sua composição é bastante heterogênea, tornando difícil a identificação das bactérias associadas a subgrupos específicos de infetados em diferentes populações. Num estudo, a composição da microbiota de indivíduos da América Latina infetados por HIV-1, apresentou diferenças significativas consoante os níveis de carga viral de RNA, via de infeção e subtipo do vírus (106).

Um número crescente de estudos caso-controlo comparam a composição da microbiota intestinal de indivíduos infetados por HIV com a de indivíduos não infetados (10). A maioria destes mostra um aumento de *Prevotella* e uma diminuição de *Bacteroides* no grupo dos infetados. Enquanto algumas estirpes de *Prevotella* estão associadas ao aumento da inflamação da mucosa mediada por Th17, algumas estirpes de *Bacteroides* estão associados à produção de células iNKT no GALT que diminui a ativação imunológica (105).

A composição microbiana intestinal dos ECs ainda não foi profundamente estudada (107). Alguns estudos concluíram que a sua microbiota é mais rica e assemelha-se à microbiota dos indivíduos HIV negativos (105,107). Nascimento *et al.* descobriram que o grupo de ECs infetados por HIV-1 apresentou uma microbiota composta por *Acidaminococcicus*, *Barnesiella*, *Clostridium metilpentosum*, *Eubacterium ventriosum* e *Lachnospiraceae* UCG-004, podendo este último constituir um marcador de controlo do HIV-1 em ECs (106).

Já no estudo realizado por Sperk *et al.*, os ECs foram distinguidos de indivíduos HIV negativos devido à sua alta abundância de *Prevotella* (podendo correlacionar-se com o aumento de metabolitos do triptofano escatol e indol) e baixa abundância de *Bacteroides* (108). Outra característica, neste mesmo estudo, foi o enriquecimento altamente significativo de dipéptidos no metaboloma fecal dos ECs em comparação com a infeção progressiva e o grupo controlo negativo de HIV-1. Estes dipéptidos podem atuar como compostos anti-HIV e ser um potencial biomarcador do status de EC (108).

Daskalaki *et al.* observaram que as infecções por HIV/SIV que levam a uma depleção preferencial de linfócitos T-CD4⁺ nos ECs, foi comparável à de animais saudáveis. Além disso, no mesmo estudo, a perda de células Th17 e, conseqüentemente os níveis de LPS foram mais elevados no intestino de VC (*viremic controllers*), FC (*failing controllers*) e progressores (109).

Num estudo realizado por Vesterbacka *et al.*, confirmou-se que o nível de ativação imunológica sistêmica e os marcadores plasmáticos da via do catabolismo do triptofano nos ECs (principalmente os níveis de quinurenina), cujos produtos de degradação estão associados à perda da homeostase das células Th17, são semelhantes aos de indivíduos não infectados (99,107).

Além disso, é importante realçar que as respostas dos linfócitos T-CD8⁺ específicos do HIV dominaram nos tecidos da mucosa dos controladores da infecção. Estes têm uma maior ativação dos linfócitos T-CD8⁺ e T-CD4⁺ do que as pessoas não infectadas e indivíduos com boa resposta a ART, sugerindo ativação imunitária crônica (11).

Assim, estes estudos em ECs revelaram informações importantes, mas são necessários mais estudos para compreender melhor o papel da microbiota intestinal na ativação imunitária neste grupo. Esta informações podem assim contribuir para o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas (transplante fecal) ou profiláticas (probióticos) para a infecção por HIV(10,110).

4 Conclusão

Dada a grande morbidade que a infecção por o HIV continua a exercer em todo o mundo e apesar da maior disponibilidade e acesso à terapêutica antirretroviral, a caracterização dos controladores de elite representa uma abordagem promissora para identificar e induzir mecanismos de controle da infecção natural por HIV.

Os controladores de elite são um grupo de doentes infetados por HIV, bastante heterogêneo, que têm uma notável capacidade de manter a viremia plasmática em níveis indetetáveis. Muitos são os mecanismos associados a este controle espontâneo, havendo cada vez mais estudos desenvolvidos, para tentar através destes chegar a uma cura funcional.

Primeiramente supôs-se que o *status* de EC advinha de vírus defectivos, no entanto provou-se que a grande maioria dos ECs são infetados por vírus patogénicos. Assim, foram realizados outros estudos, mas desta vez tendo os fatores do hospedeiro como foco.

Os alelos protetores HLA-B*57 e HLA-B*27 estão associados a respostas mais fortes tanto das células NK como dos linfócitos T-CD8+. No entanto, não estão presentes em todos os ECs, não sendo assim necessários nem suficientes para o controle da infecção por HIV.

As respostas da imunidade inata e adaptativa à infecção por HIV, têm sido cada vez mais investigadas, parecendo ter um papel chave no fenótipo de EC.

Os linfócitos T-CD4+ são as principais células infetadas por HIV, tendo a sua depleção um grande protagonismo na progressão para SIDA. O seu papel no controle da infecção parece estar relacionado com respostas específicas ao HIV mais polifuncionais e significativamente mais robustas.

Por sua vez, os linfócitos T-CD8+ são o foco de vários estudos em ECs, sendo uma das descobertas chave o fenótipo de linfócitos T centrais de memória, uma vez que antes não se entendia o porquê dos ECs terem respostas tão robustas e eficazes, em consequência de níveis baixos de ativação imunitária.

Além disso, os ECs têm uma composição da microbiota intestinal muito diferente da dos indivíduos com infecção progressiva, assemelhando-se aos que não estão infetados com HIV. Assim, o papel desta tem sido cada vez mais reconhecido como um importante contribuidor no controle natural do HIV, não se sabendo ainda se é uma causa ou resultado de um melhor sistema imunológico nestes indivíduos.

Apesar da panóplia de estudos, ainda não foi possível identificar uma característica que seja comum a todos os ECs. Assim, no futuro deverão ser realizadas avaliações paralelas

sistemáticas de padrões de expressão genética transcricional, parâmetros dos reservatórios virológicos, fenótipos e funções imunes e perfis epigenéticos num grande número de ECs, de forma a conseguir detetar características mais abrangentes e multifacetadas que distinguem os controladores de elite, e ajudem a perceber de que forma ocorre o controlo imunológico antiviral.

É também importante realçar que o *status* de controlador de elite pode ser perdido, sendo assim importante em estudos futuros comparar os controladores que progridem daqueles que se mantêm, podendo fornecer pistas importantes sobre os intervenientes que exercem o controlo em primeiro lugar.

Referências Bibliográficas

1. Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infeção por VIH em Portugal. DGS/INSA, editor. Lisboa; 2023.
2. Barré-Sinoussi F. HIV: A discovery opening the road to novel scientific knowledge and global health improvement. *Virology* [Internet]. 2010 Feb 20 [cited 2024 Jul 22];397(2):255–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682209005315?via%3Dihub>
3. Dahl V, Josefsson L, Palmer S. HIV reservoirs, latency, and reactivation: Prospects for eradication. *Antiviral Res* [Internet]. 2010 Jan [cited 2024 Jul 18];85(1):286–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19808057/>
4. Giammarino F, Sönnnerborg A, Ceña-Diez R. Broad synergistic antiviral efficacy between a novel elite controller-derived dipeptide and antiretrovirals against drug-resistant HIV-1. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2024 Jun 10 [cited 2024 Jul 22];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38915925/>
5. Earl LA, Lifson JD, Subramaniam S. Catching HIV “in the act” with 3D electron microscopy. *Trends Microbiol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2024 Jul 22];21(8):397–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850373/>
6. Moir S, Chun TW, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* [Internet]. 2011 Feb 28 [cited 2024 Jul 18];6:223–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034222/>
7. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligo I. B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita* [Internet]. 2010 [cited 2024 Jul 18];46(1):5–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20348614/>
8. Trigo D, Da Costa JB. HIV: epidemiology, natural course and diagnosis. *Revista SPDV* [Internet]. 2016;743(4):371–4. Available from: [https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1911/1/Revista SPDV 743%284%29 2016%2C 371-374.pdf](https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1911/1/Revista%20SPDV%20743%284%29%202016%2C%20371-374.pdf)
9. Berendam SJ, Nelson AN, Yagnik B, Goswami R, Styles TM, Neja MA, et al. Challenges and Opportunities of Therapies Targeting Early Life Immunity for Pediatric HIV Cure. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Jul 13 [cited 2024 Jul 23];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35911681/>
10. Tamalet C, Devaux C, Dubourg G, Colson P. Resistance to human immunodeficiency virus infection: a rare but neglected state. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2021 Jan 27 [cited 2024 Jul 23];1485(1):22–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009659/>
11. Thèze J, Chakrabarti LA, Vingert B, Porichis F, Kaufmann DE. HIV controllers: A multifactorial phenotype of spontaneous viral suppression. *Clinical Immunology* [Internet]. 2011 Oct [cited 2024 Jul 23];141(1):15–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21865089/>
12. Salgado M, Migueles SA, Yu XG, Martinez-Picado J. Exceptional, naturally occurring HIV-1 control: Insight into a functional cure. *Med (N Y)* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 22]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39013460/>
13. Barin F. HIV / AIDS as a model for emerging infectious disease: Origin, dating and circumstances of an emblematic epidemiological success [Internet]. Vol. 51, La Presse Médicale. Presse Med; 2022 [cited 2024 Jul 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35623545/>

14. Collier LH (Leslie H, Oxford JS (John S. Human virology : a text for students of medicine, dentistry, and microbiology. 3^a. New York: Oxford University Press; 2006. 179–188 p.
15. Crawford DH. Virus hunt : the search for the origin of HIV. First. Oxford University Press, editor. Oxford University Press; 2013. 140–237 p.
16. Mayer K, Pizer HF, Venkatesh KK. The Social Ecology of HIV/AIDS. Medical Clinics of North America [Internet]. 2008 Nov [cited 2024 Jul 18];92(6):1363–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19061756/>
17. Duro M. HIV / AIDS , A Brief History of a new / old infection. Acta Farmacêutica Portuguesa [Internet]. 2016;5(1):24–35. Available from: <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/106>
18. Françoise Barré-Sinoussi and Luc Montagnier share the 2008 Nobel Prize for Physiology and Medicine for their discovery of the human immunodeficiency virus (HIV). AIDS [Internet]. 2009 Jan 2 [cited 2024 Jul 18];23(1):1. Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/fulltext/2009/01020/fran_oise_barr__sinoussi_and__luc_montagnier_share.1.aspx
19. Jonsson R. The Nobel prize in physiology or medicine for 2008. Scand J Immunol [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Jul 22];68(6):553–553. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3083.2008.02189.x>
20. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;
21. Peeters M, Jung M, Ayouba A. The origin and molecular epidemiology of HIV. Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]. 2013 Jan 9 [cited 2024 Jul 18];11(9):885–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011334/>
22. Mourez T, Simon F, Plantiera JC. Non-M variants of human immunodeficiency virus type 1. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 Jul 18];26(3):448–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824367/>
23. Van Heuverswyn F, Peeters M. The origins of HIV and implications for the global epidemic. Curr Infect Dis Rep [Internet]. 2007;9(4):338–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17618555/>
24. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS [UNAIDS]. The Urgency of Now Aids At a Crossroads 2024 Global Aids Update. 2024; Available from: <http://www.wipo.int/>
25. WHO. HIV and AIDS [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
26. Geneva: World Health Organization. Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022-2030: report on progress and gaps. 2024 [cited 2024 Jul 17];(2). Available from: <https://iris.who.int/>.
27. German Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut). Human Immunodeficiency Virus (HIV). Transfus Med Hemother [Internet]. 2016 [cited 2024 Aug 27]; Available from: www.karger.com/tmh
28. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. J Clin Virol [Internet]. 2005 Dec [cited 2024 Aug 28];34(4):233–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16198625/>
29. Cohen J. Virology. HIV gets by with a lot of help from human host. Science [Internet]. 2008 Jan 11 [cited 2024 Jul 22];319(5860):143–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187626/>
30. Gil-Farina I, Schmidt M. Interaction of vectors and parental viruses with the host genome. Curr Opin Virol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Jul 22];21:35–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474966/>

31. Herschhorn A, Hizi A. Retroviral reverse transcriptases. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Aug 28];67(16):2717. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11115783/>
32. Cunningham AL, Dwyer DE, Mills J, Montagnier L. Structure and function of HIV. *Medical Journal of Australia* [Internet]. 1996 Feb 5 [cited 2024 Jul 18];164(3):161–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.1996.tb122017.x>
33. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. *J Mol Biol* [Internet]. 1999 Jan 8 [cited 2024 Jul 18];285(1):1–32. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022283698923543?via%3Dihub>
34. Reyes-Terán G, Alcocer Varela J. Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Rev Invest Clin* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jul 18];46(2):113–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC372905/>
35. Costin JM. Cytopathic mechanisms of HIV-1. *Virol J* [Internet]. 2007 Oct 18 [cited 2024 Aug 28];4(1):1–22. Available from: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-4-100>
36. Mattei S, Flemming A, Anders-Össwein M, Kräusslich HG, Briggs JAG, Müller B. RNA and Nucleocapsid Are Dispensable for Mature HIV-1 Capsid Assembly. *J Virol* [Internet]. 2015 Oct [cited 2024 Jul 22];89(19):9739–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4577892/>
37. Hardy J. The human immunodeficiency virus. *Med Clin North Am* [Internet]. 1996 [cited 2024 Jul 18];80(6):1239–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8941222/>
38. de Goede AL, Vulto AG, Osterhaus ADME, Gruters RA. Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part I: Epidemiology and pathogenesis of HIV infection. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Aug 28];73(2):87–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496723/>
39. Erdemci-Tandogan G, Wagner J, Van Der Schoot P, Zandi R. Role of Genome in the Formation of Conical Retroviral Shells. *J Phys Chem B* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2024 Jul 22];120(26):6298–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27128962/>
40. Aiken C. Viral and cellular factors that regulate HIV-1 uncoating. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2006 May [cited 2024 Aug 22];1(3):194–9. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/fulltext/2006/05000/viral_and_cellular_factors_that_regulate_hiv_1.3.aspx
41. Rossi E, Meuser ME, Cunanan CJ, Cocklin S. Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life* 2021, Vol 11, Page 100 [Internet]. 2021 Jan 29 [cited 2024 Aug 20];11(2):100. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/2/100/htm>
42. Nisole S, Saïb A. Early steps of retrovirus replicative cycle. *Retrovirology* [Internet]. 2004;1(9):1–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC421752/>
43. Caffrey M. HIV envelope: Challenges and opportunities for development of entry inhibitors. *Trends Microbiol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Jul 22];19(4):191–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377881/>
44. Jakobsen MR, Olganier D, Hiscott J. Innate immune sensing of HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Aug 22];10(2):96–102. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/fulltext/2015/03000/innate_immune_sensing_of_hiv_1_infection.6.aspx

45. Toccafondi E, Lener D, Negroni M. HIV-1 Capsid Core: A Bullet to the Heart of the Target Cell. *Front Microbiol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Sep 7];12. Available from: [/pmc/articles/PMC8046902/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8046902/)
46. Sutton J, Dotson D, Dong X. Molecular Events in Late Stages of HIV-1 Replication. *JSM Microbiol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Aug 30];1(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258834/>
47. NMAC. HIV / AIDS Fundamentals. NMAC;
48. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2015 [cited 2024 Aug 20];13(8):484–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6936268/>
49. Le Sage V, Mouland AJ, Valiente-Echeverría F. Roles of HIV-1 capsid in viral replication and immune evasion. *Virus Res*. 2014 Nov 26;193:116–29.
50. Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):279–90.
51. Hillman T. HIV-1: Tackling the Obstacles that Limit the Effectiveness of CRISPR-Cas9 Gene Editing of the T Cell Co-receptor CCR5. Preprints (Basel) [Internet]. 2020 Apr 13 [cited 2024 Sep 6]; Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/201907.0211/v2>
52. Karpas A. Human retroviruses in leukaemia and AIDS: reflections on their discovery, biology and epidemiology. *Biol Rev Camb Philos Soc* [Internet]. 2004 Nov [cited 2024 Jul 18];79(4):911–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15682876/>
53. Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol* [Internet]. 1996 [cited 2024 Aug 31];50:825–54. Available from: <https://www.annualreviews.org/docserver/fulltext/micro/50/1/annurev.micro.50.1.825.pdf?expires=1725633711&id=id&accname=guest&checksum=772E9602BA8DA198119ED221F037BC13>
54. Hernandez-Vargas EA, Middleton RH. Modeling the three stages in HIV infection. *J Theor Biol* [Internet]. 2013 Mar 7 [cited 2024 Aug 31];320:33–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519312006170?via%3Dihub>
55. de Goede AL, Vulto AG, Osterhaus ADME, Gruters RA. Understanding HIV infection for the design of a therapeutic vaccine. Part I: Epidemiology and pathogenesis of HIV infection. *Ann Pharm Fr* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Aug 31];73(2):87–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25496723/>
56. Henn A, Flateau C, Gallien S. Primary HIV Infection: Clinical Presentation, Testing, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Aug 31];19(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28884279/>
57. Moylett EH, Shearer WT. HIV: Clinical manifestations. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2024 Aug 31];110(1):3–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12110810/>
58. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Aug 31];1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188527/>
59. Nathanson N. *Viral Pathogenesis and Immunity*. 2nd ed. Nathanson N, editor. 2007.
60. Gougeon ML. To kill or be killed: How HIV exhausts the immune system. *Cell Death Differ* [Internet]. 2005 [cited 2024 Jul 18];12:845–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/4401616>
61. Howlett WP. Neurological disorders in HIV in Africa: A review. *Afr Health Sci* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jul 18];19(2):1953–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6794503/>

62. Wright EJ, Thakur KT, Bearden D, Birbeck GL. Global developments in HIV neurology. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jul 18];152:265–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29604981/>
63. Bruner KM, Cohn LB. HIV-1 reservoir dynamics in CD4+ T cells. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Aug 22];14(2):108–14. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/fulltext/2019/03000/hiv_1_reservoir_dynamics_in_cd4_t_cells.7.aspx
64. Shi Y, Su J, Chen R, Wei W, Yuan Z, Chen X, et al. The Role of Innate Immunity in Natural Elite Controllers of HIV-1 Infection. *Front Immunol*. 2022;13(February):1–15.
65. Stephenson KE. Therapeutic vaccination for HIV: Hopes and challenges. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Aug 22];13(5):408–15. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/fulltext/2018/09000/therapeutic_vaccination_for_hiv_hopes_and.7.aspx
66. Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, Olivares I, Lorenzo-Redondo R. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2019;38:31–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.010>
67. Passaes CP, Sáez-Cirión A. HIV cure research: Advances and prospects. *Virology* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2024 Sep 3];454–455(1):340–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636252/>
68. Hamimi C, Pancino G, Barré-Sinoussi F, Sáez-Cirión A. Will it be possible to live without antiretroviral therapy? *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2013 May [cited 2024 Jul 22];8(3):196–203. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/fulltext/2013/05000/will_it_be_possible_to_live_without_antiretroviral.8.aspx
69. Wu X, Lewin SR. *HIV Vaccines and Cure*. 1st ed. Linqui Zhang SRL, editor. 2018. 53–72 p.
70. Zhang J, Crumpacker CS. Toward a Cure: Does Host Immunity Play a Role? *mSphere* [Internet]. 2017 Apr 26 [cited 2024 Jul 23];2(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497113/>
71. Lopez-Galindez C, Pernas M, Casado C, Olivares I, Lorenzo-Redondo R. Elite controllers and lessons learned for HIV-1 cure. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jul 23];38:31–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31252326/>
72. Deeks SG. HIV: Shock and kill. *Nature* [Internet]. 2012 Jul 26 [cited 2024 Sep 3];487(7408):439–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22836995/>
73. Gantner P, Ghosn J. Genital reservoir: A barrier to functional cure? *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Aug 22];13(5):395–401. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/fulltext/2018/09000/genital_reservoir_a_barrier_to_functional_cure.5.aspx
74. Sundaramurthi JC, Ashokkumar M, Swaminathan S, Hanna LE. HLA based selection of epitopes offers a potential window of opportunity for vaccine design against HIV. *Vaccine* [Internet]. 2017 Oct 9 [cited 2024 Jul 23];35(42):5568–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28888341/>
75. Blankson JN, Bailey JR, Thayil S, Yang HC, Lassen K, Lai J, et al. Isolation and Characterization of Replication-Competent Human Immunodeficiency Virus Type 1 from a Subset of Elite Suppressors. *J Virol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 Sep 3];81(5):2508. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1865922/>

76. Zaunders J, Dyer WB, Churchill M, Munier CML, Hcunningham P, Suzuki K, et al. Possible clearance of transfusion-acquired nef/LTR-deleted attenuated HIV-1 infection by an elite controller with CCR5 Δ 32 heterozygous and HLA-B57 genotype. *J Virus Erad* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Sep 4];5(2):73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6543488/>
77. Ahmed RA, Adekoya KO, Onwuamah CK, Oboh BO, Iyer SS, Oluwatosin AS, et al. Mechanism of Viral Suppression among HIV Elite Controllers and Long-Term Nonprogressors in Nigeria and South Africa. *Viruses* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Jul 23];14(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35746741/>
78. Gonzalo-Gil E, Ikediobi U, Sutton RE. Focus: Infectious Diseases: Mechanisms of Virologic Control and Clinical Characteristics of HIV+ Elite/Viremic Controllers. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 Sep 3];90(2):245. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482301/>
79. Valenzuela-Fernández A, Cabrera-Rodríguez R, Casado C, Pérez-Yanes S, Pernas M, García-Luis J, et al. Contribution of the HIV-1 Envelope Glycoprotein to AIDS Pathogenesis and Clinical Progression. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Jul 23];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36140273/>
80. Casado C, Marrero-Hernández S, Márquez-Arce D, Pernas M, Marfil S, Borràs-Grañana F, et al. Viral Characteristics Associated with the Clinical Nonprogressor Phenotype Are Inherited by Viruses from a Cluster of HIV-1 Elite Controllers. *mBio* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Jul 23];9(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29636433/>
81. Miura T, Brumme ZL, Brockman MA, Rosato P, Sela J, Brumme CJ, et al. Impaired Replication Capacity of Acute/Early Viruses in Persons Who Become HIV Controllers. *J Virol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Sep 3];84(15):7581–91. Available from: <http://hivdb.stanford.edu>
82. Silver ZA, Dickinson GM, Seaman MS, Desrosiers RC. A Highly Unusual V1 Region of Env in an Elite Controller of HIV Infection. *J Virol* [Internet]. 2019 May 15 [cited 2024 Jul 23];93(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30842322/>
83. Gebara NY, El Kamari V, Rizk N. HIV-1 elite controllers: an immunovirological review and clinical perspectives. *J Virus Erad* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Aug 31];5(3):163–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2055664020300467>
84. Goulder P, Deeks SG. HIV control: Is getting there the same as staying there? *PLoS Pathog* [Internet]. 2018;14(11):1–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6211749/>
85. Genovese L, Nebuloni M, Alfano M. Cell-Mediated Immunity in Elite Controllers Naturally Controlling HIV Viral Load. *Front Immunol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Aug 22];4(APR). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3620550/>
86. Kwaa AK, Blankson JN. Immune Responses in Controllers of HIV Infection. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2024 Jun 28 [cited 2024 Jul 22];42(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37827174/>
87. Rahmouni M, De Marco L, Spadoni JL, Tison M, Medina-Santos R, Labib T, et al. The HLA-B*57:01 allele corresponds to a very large MHC haploblock likely explaining its massive effect for HIV-1 elite control. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 22];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38146367/>
88. Ferre AL, Hunt PW, Critchfield JW, Young DH, Morris MM, Garcia JC, et al. Mucosal immune responses to HIV-1 in elite controllers: a potential correlate of immune control. *Blood* [Internet]. 2009 [cited 2024 Aug 22];113(17):3978–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19109229/>

89. Claireaux M, Robinot R, Keruevan J, Patgaonkar M, Staropoli I, BreLOT A, et al. Low CCR5 expression protects HIV-specific CD4+ T cells of elite controllers from viral entry. *Nat Commun* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 23];13(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082297/>
90. Nyiro B, AmanyA SB, Bayiyana A, Wasswa F, Nabulime E, Kayongo A, et al. Reduced CCR5 expression among Uganda HIV controllers. *Retrovirology* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jul 23];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37231494/>
91. Martin-Gayo E, Buzon MJ, Ouyang Z, Hickman T, Cronin J, Pimenova D, et al. Potent Cell-Intrinsic Immune Responses in Dendritic Cells Facilitate HIV-1-Specific T Cell Immunity in HIV-1 Elite Controllers. *PLoS Pathog* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Jul 23];11(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26067651/>
92. Martin-Gayo E, Cole MB, Kolb KE, Ouyang Z, Cronin J, Kazer SW, et al. A Reproducibility-Based Computational Framework Identifies an Inducible, Enhanced Antiviral State in Dendritic Cells from HIV-1 Elite Controllers. *Genome Biol* [Internet]. 2018 Jan 29 [cited 2024 Jul 23];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378643/>
93. Hartana CA, Yu XG. Immunological effector mechanisms in HIV-1 elite controllers. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Aug 21];16(5):243–8. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/fulltext/2021/09000/immunological_effector_mechanisms_in_hiv_1_elite.3.aspx
94. Hartana CA, Lancien M, Gao C, Rassadkina Y, Lichterfeld M, Yu XG. IL-15-dependent immune crosstalk between natural killer cells and dendritic cells in HIV-1 elite controllers. *Cell Rep* [Internet]. 2023 Dec 26 [cited 2024 Jul 22];42(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38048223/>
95. Bernard NF, Kant S, Kiani Z, Tremblay C, Dupuy FP. Natural Killer Cells in Antibody Independent and Antibody Dependent HIV Control. *Front Immunol* [Internet]. 2022 May 20 [cited 2024 Jul 23];13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35720328/>
96. Moris A, Pereira M, Chakrabarti L. A role for antibodies in natural HIV control. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Jul 23];14(4):265–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973420/>
97. Hokello J, Tyagi P, Dimri S, Sharma AL, Tyagi M. Comparison of the Biological Basis for Non-HIV Transmission to HIV-Exposed Seronegative Individuals, Disease Non-Progression in HIV Long-Term Non-Progressors and Elite Controllers. *Viruses* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Jul 23];15(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37376660/>
98. Ackerman ME, Mikhailova A, Brown EP, Dowell KG, Walker BD, Bailey-Kellogg C, et al. Polyfunctional HIV-Specific Antibody Responses Are Associated with Spontaneous HIV Control. *PLoS Pathog* [Internet]. 2016 [cited 2024 Aug 22];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26745376/>
99. Loucif H, Gouard S, Dagenais-Lussier X, Murira A, Stäger S, Tremblay C, et al. Deciphering natural control of HIV-1: A valuable strategy to achieve antiretroviral therapy termination. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2018;40(April):90–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.03.010>
100. Caetano DG, de Paula HHS, Bello G, Hoagland B, Villela LM, Grinsztejn B, et al. HIV-1 elite controllers present a high frequency of activated regulatory T and Th17 cells. *PLoS One* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Jul 23];15(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32023301/>

101. Chowdhury FZ, Ouyang Z, Buzon M, Walker BD, Lichterfeld M, Yu XG. Metabolic pathway activation distinguishes transcriptional signatures of CD8+ T cells from HIV-1 elite controllers. *AIDS* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 23];32(18):2669–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289807/>
102. Goepfert P, Boppana S. Understanding the CD8 T-cell response in natural HIV control. *F1000Res* [Internet]. 2018 [cited 2024 Jul 23];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30026916/>
103. Brenchley JM, Serrano-Villar S. From dysbiosis to defense: harnessing the gut microbiome in HIV/SIV therapy. *Microbiome* 2024 12:1 [Internet]. 2024 Jun 21 [cited 2024 Sep 2];12(1):1–16. Available from: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-024-01825-w>
104. Nwosu FC, Avershina E, Wilson R, Rudi K. Gut Microbiota in HIV Infection: Implication for Disease Progression and Management. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2014 [cited 2024 Sep 2];2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4082943/>
105. Koay WLA, Siems L V., Persaud D. The microbiome and HIV persistence: Implications for viral remission and cure. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Jul 22];13(1):61–8. Available from: https://journals.lww.com/co-hivandaids/fulltext/2018/01000/the_microbiome_and_hiv_persistence_implications.10.aspx
106. Do Nascimento WM, Machiavelli A, Ferreira LGE, Silveira LC, de Azevedo SSD, Bello G, et al. Gut Microbiome Profiles and Associated Metabolic Pathways in HIV-Infected Treatment-Naïve Patients. *Cells* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 Jul 23];10(2):1–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668457/>
107. Vesterbacka J, Rivera J, Noyan K, Parera M, Neogi U, Calle M, et al. Richer gut microbiota with distinct metabolic profile in HIV infected Elite Controllers. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Jul 23];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740260/>
108. Sperk M, Ambikan AT, Ray S, Singh K, Mikaeloff F, Diez RC, et al. Fecal Metabolome Signature in the HIV-1 Elite Control Phenotype: Enrichment of Dipeptides Acts as an HIV-1 Antagonist but a *Prevotella* Agonist. *J Virol* [Internet]. 2021 Aug 25 [cited 2024 Sep 2];95(18). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34232744/>
109. Daskalaki M, Neumann B, Klippert A, Mätz-Rensing K, Kaup FJ, Stahl-Hennig C. Long-term efficient control of SIV infection in macaques is associated with an intact intestinal barrier. *J Med Primatol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2024 Jul 23];46(4):144–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28748664/>
110. Colson P, Dhiver C, Tamalet C, Delerce J, Glazunova OO, Gaudin M, et al. Full-length title: Dramatic HIV DNA degradation associated with spontaneous HIV suppression and disease-free outcome in a young seropositive woman following her infection. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10(1):19–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-58969-6>