

PROSPECÇÃO CIENTÍFICA: BIOMOLÉCULAS OBTIDAS DE ALGAS MARINHAS E SUAS POTENCIAIS PERSPECTIVAS PARA O TRATAMENTO DO HIV-1.

Viviane Lima Silva¹

RESUMO

Introdução: Tratando-se do HIV-1, vírus pertencente à família *Retroviridae* do gênero *Lentivirus*, a transferência desse vírus para o meio intracelular da célula-alvo, se dá, devido à presença de receptores denominados de CD4 e também por co-receptores conhecidos por CCR5 e CXCR4, presentes nas jangadas lipídicas das células-alvo, os quais as proteínas de fusão do vírus possuem predileção. O objetivo desse estudo é investigar o uso de compostos naturais derivados de algas marinhas como uma alternativa promissora na terapia do HIV-1, pois alguns desses compostos detêm o poder de inibir a ligação entre gp120 e CD4 o que impede a entrada do vírus na célula-alvo. **Material e Métodos:** Para a construção do presente artigo foi feita uma prospecção científica por meio das bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Science Direct*, na qual foi inserido o seguinte termo de busca “HIV-1 AND *Sargassum*”, tanto em inglês como também na língua portuguesa. **Discussão:** Os únicos achados foram os trabalhos desenvolvidos por Lindwasser e Resh (2002) apontando o ácido mirístico extraído de *Sargassum fusiforme* como um potente inibidor do HIV-1, já a aplicação do ácido palmítico como forma inibitória para essa imunossupressão foram desenvolvidos por Paskaleva *et al.* (2009). **Resultados:** De acordo com a análise nas bases de dados os únicos compostos naturais presentes em algas marinhas que inibiram o HIV-1 foram as da espécie *Sargassum fusiforme*. **Conclusão:** Em relação ao uso de bioativos derivados de algas marinhas, as pesquisas ainda são escassas.

Palavras-chave: HIV-1, *Sargassum fusiforme*, Ácido Mirístico, Ácido Palmítico.

SCIENTIFIC PROSPECTION: BIOMOLECULES OBTAINED FROM SEAWEED AND IT IS POTENTIAL PERSPECTIVES FOR THE TREATMENT OF HIV-1.

ABSTRACT

Introduction: In the case of HIV-1, a virus belonging to the *Retroviridae* family of the genus *Lentivirus*, the transfer of this virus to the intracellular environment of the target cell occurs due to the presence of receptors called CD4 and also by known co-receptors by CCR5 and CXCR4, present in the lipid rafts of the target cells, which the virus fusion proteins have a predilection for. The aim of this study is to investigate the use of natural compounds derived from seaweed as a promising alternative in HIV-1 therapy, as some of these compounds have the power to inhibit the binding between gp120 and CD4 which prevents the virus from entering the cell target. **Material and Methods:** For the construction of this article, a scientific survey was carried out using the *PubMed*, *Web of Science* and *Science Direct* databases, in which the following search term “HIV-1 AND *Sargassum*” was inserted, both in English as well as in the Portuguese language. **Discussion:** The only findings were the works developed by Lindwasser and Resh (2002) pointing to the myristic acid extracted from fusiform *Sargassum* as a potent HIV-1 inhibitor, whereas the application of palmitic acid as an inhibitory form for this immunosuppression was developed by Paskaleva *et al.* (2009). **Results:** According to the analysis in the databases, the only natural compounds present in seaweed that inhibited HIV-1 were those of the species *Sargassum fusiforme*. **Conclusion:** Regarding the use of bioactives derived from seaweed, research is still scarce.

Keywords: HIV-1, *Fusiform sargassum*, Myristic Acid, Palmitic Acid.

¹ Graduada em Química pelo Centro Universitário FIEO.

1 INTRODUÇÃO

É evidente o interesse no desenvolvimento de terapias antirretrovirais para combater o vírus HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana), pois é considerado o caso mais grave de imunossupressão chegando a acometer cerca de 33,5 milhões de indivíduos em escala global no ano de 2008. O primeiro caso de ocorrência em humanos registrado por infecção do HIV aconteceu no ano de 1959 na República Democrática do Congo, mas somente em 1981 o primeiro caso de AIDS foi registrado de forma oficial, sendo que 1996 foi o ano de maior pico de infectados por HIV caracterizado como uma epidemia a nível global (MURPHY, 2014).

Barré-Sinoussi *et al.* (1983), pesquisadores do Instituto Pasteur, isolaram o vírus *Lymphadenopathy-Associated-Virus* (LAV) de um paciente acometido por linfadenopatia severa, identificado como um retrovírus que apresentava atividade de *transcriptase reversa* nos linfonodos. Em 1983, outro retrovírus foi isolado por Gallo *et al.* (1983), onde constatou-se que esse vírus apresentava similaridade com o Vírus da Leucemia da Célula-T Humana (HTLV).

Em 1984 foi isolado um novo retrovírus da mesma família do HTLV, nomeado HTVL-III, a partir da coleta de células mononucleares extraídas do sangue periférico de enfermos adultos e também dos acometidos por AIDS pediátrica. Nesse mesmo ano outro estudo foi realizado com pessoas acometidas pelo vírus conhecido na época por *AIDS Associated Retrovírus*, onde se constatou que os pacientes eram portadores assintomáticos (LEVY *et al.*, 1993). Coffin *et al.* (1986) explanam que o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, baseado em pesquisas realizadas a respeito dos três retrovírus, LAV, HTLV-III e ARV, chegou a conclusão de que se tratava do mesmo retrovírus, recebendo assim a nomenclatura de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Esse vírus pertence à família *Retroviridae*, o qual se apresenta sob duas formas, HIV-1 e HIV-2, sendo o tipo 1 o principal agente etiológico responsável pela pandemia da AIDS, e o tipo 2 é menos virulento por ser predominante de regiões geográficas específicas, como por exemplo, os países da África Ocidental, mas também está espalhando-se para a Índia. O HIV-2 apresenta 55% de similaridade entre a sua estrutura genômica quando comparada a do HIV-1 (BROOKS *et al.*, 2000; CLAVEL *et al.*, 1986; MURPHY, 2014).

Robertson *et al.* (2000) também classificam o HIV como tipo 1 e tipo 2, e ainda abordam que análises filogenéticas os subdividem em grupos, tipos, subtipos e formas recombinantes circulantes.

Como o HIV-1 é a forma predominante de contaminação, voltaremos este estudo apenas para este tipo, sendo o mesmo classificado em três grupos diferentes: M (*main*), O (*outlier*) e N (*non-M, non-O*).

Por sua vez, o grupo M, divide-se ainda em subtipos A (A1, A2, A3, A4), B, C, D, F (F1, F2), G, H, J e K, sendo os subtipos A, B e C os mais predominantes em escala global e o subtipo C o responsável por aproximadamente 50% do quantitativo total de infecções por HIV-1 no globo terrestre (BUONAGURO *et al.*, 2007; GAO *et al.*, 2001; HEMELAAR *et al.*, 2004; JANSSENS *et al.*, 1994; KOSTRIKS *et al.*, 1995; LEITNER *et al.*, 1995; LOWAGIE *et al.*, 1993; MYERS *et al.*, 1992; OSMANOV *et al.*, 2000; TRIQUES *et al.*, 1999).

Estudos verificaram que o vírus HIV possui alta capacidade recombinante, o que provoca o aparecimento de novas formas do vírus, sendo assim classificadas, quando essas formas são isoladas em mais de três indivíduos sem relação epidemiológica, sendo que a co-circulação desses variados subtipos juntamente com as formas recombinantes circulantes (CRF) maximizam os riscos dos indivíduos apresentarem superinfecção, ou seja, infectarem-se com variantes genéticas do HIV-1 causando o aparecimento de novas recombinações conhecidas por formas recombinantes únicas (URF) (MCCUTCHAN, 2006; PEETERS, 2001; VISAWAPOKA *et al.*, 2006; YANG *et al.*, 2001).

Conforme Fang *et al.* (2009) a superinfecção dificulta o controle da epidemia por meio da aplicação de antirretrovirais e de vacinas, pois pesquisas realizadas por Diaz *et al.* (1995) demonstraram a ocorrência de dois subtipos recombinantes distintos do HIV-1 em um mesmo indivíduo, o que aumenta a resistência do vírus aos antirretrovirais, por isso, esse estudo pretende verificar por meio de investigação na literatura como está a busca por novas alternativas de tratamento no combate ao vírus HIV-1, principalmente por meio do uso de compostos bioativos naturais com interação lipid raft.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a prospecção científica foram analisadas as principais bases de dados de publicação de periódicos como a *PubMed*, *Web of Science* e *Science Direct*, utilizando-se a seguinte palavra-chave combinada “HIV-1 AND *Sargassum*”. Para garantir o refinamento da pesquisa, os artigos e patentes foram analisados por dois pesquisadores, de forma independente e as cegas, utilizando-se como critérios de inclusão para a prospecção científica os artigos publicados em qualquer ano, excluindo-se

da pesquisa os estudos e séries de casos, estudos qualitativos, revisões de literatura, ensaios não controlados, e ainda os trabalhos que forneciam resultados incompletos e não detalhados.

3 RESULTADOS

Atualmente os compostos naturais destacam-se como fonte promissora para a obtenção de novos fármacos com forte potencial antirretroviral para inibir a infecção por HIV-1 em seus diferentes estágios do ciclo de vida do vírus (SCHAEFFER E KRYLOV, 2000; SINGH; BHARATE E BHUTANI, 2005).

Quadro 1 - Prospecção científica do gênero *Sargassum*

Palavras-chave	PubMed	Web of Science	Science Direct
HIV-1 AND <i>Sargassum</i>	3	0	0

Fonte: Elaborado pela autora.

Durante essa pesquisa foi encontrado apenas 3 estudos com o uso de biomoléculas ativas isoladas ou em extrato de algas marinhas que demonstraram que uma fração bioativa do extrato aquoso obtido de *Sargassum fusiforme* rica em ácido oleico, linoleico, palmítico e mirístico mostraram-se como um potente inibidor da infecção por HIV-1, exibindo atividade contra a infecção global em aproximadamente 87% contra o vírus, bloqueando a entrada do vírus em 53% e também inibiu a replicação pós-operatória em 71% específica para a *transcriptase reversa* (PASKALEVA *et al.*, 2006; PASKALEVA *et al.*, 2008).

A pesquisa citada acima sugere que a inibição da entrada do vírus foi revertida devido à interação da molécula bioativa com o receptor CD4 presente na *lipid raft*, sendo o ácido mirístico o único relatado pela literatura até o momento como detentor de atividade contra a infecção por HIV-1 e inibidor da formação do vírus (CANKI E LEE, 2007; LINDWASSER E RESH, 2002; PASKALEVA *et al.*, 2008, RESH, 2004).

Nesse mesmo contexto, estudos realizados com o ácido palmítico isolado de *Sargassum fusiforme* mostraram que o mesmo não internalizou o receptor CD4 e tão pouco interrompeu as *lipid rafts*, pois se acreditava que o ácido palmítico internalizaria o receptor CD4 da superfície celular impedindo a fusão e a entrada do vírus HIV-1 no interior da célula, mas o experimento demonstrou o contrário, a expressão do receptor na superfície celular foi de apenas 1,8%, ou seja, o ácido palmítico não alterou

significativamente a expressão do receptor CD4 na superfície celular (MOLLER *et al.*, 1990; PASKALEVA *et al.*, 2009).

Mas em contrapartida, estudos desenvolvidos por Paskaleva *et al.* (2009) foram observados que o ácido palmítico em doses de 100 μ M inibiu a infecção por isolados de HIV-1, X4 e R5, em 70% nas células T. Também foi constatado que se utilizando doses de 22 μ M do mesmo ácido provocou a inibição de 95% de isolados X4 em linfócitos primários de sangue periférico. Ainda de acordo com a pesquisa encontrada percebeu-se que a aplicação de 100 μ M do ácido palmítico diminuiu em mais de 90% o desenvolvimento da infecção por macrófagos primários e isolados de R5. Esses achados ainda explana que as concentrações micromolares de ácido palmítico utilizadas acima também inibiram a fusão célula-célula e a fusão vírus-célula em até 62%.

4 DISCUSSÃO

Estruturalmente, o HIV-1 é envolvido por um envelope composto por uma bicamada lipídica advinda da membrana celular externa da célula infectada, de natureza lipoproteica, morfologicamente esférica, na qual internamente encontra-se a matriz e na parte central o capsídeo onde se localizam o genoma viral constituído por duas fitas simples *sense* lineares de ácido ribonucleico (RNA), além das enzimas *Protease* (PR), *Transcriptase Reversa* (TR), *Integrase* (IN) e as proteínas *Nef*, *Vif* e *Vpr* (CANN, 2005; WIGG, 2002).

O genoma do HIV-1 possui três genes estruturais comuns a todos os retrovírus, sendo eles o “*gag*” que é capaz de codificar as proteínas estruturais, o “*pol*” que codifica as enzimas virais protease (PR ou p10), *transcriptase reversa* (RT ou p66) e integrase (IN ou p31), e o “*env*” codificador das glicoproteínas do envelope gp120 (proteína externa) e gp41 (proteína transmembrana), sendo essas duas glicoproteínas derivadas de uma molécula precursora, conhecida por gp160, a qual é clivada por enzimas do aparelho de golgi na célula hospedeira. A proteína gp120 constitui a superfície do HIV, e é responsável pela interação entre o vírus e os receptores CD4 e os co-receptores CCR5 e CXCR4 presentes na membrana das células-alvo, e ao formar-se a ligação entre a proteína gp120 e o receptor da célula alvo, ocorrem alterações no rearranjo estrutural nas glicoproteínas virais, as quais mostram a alça V3 da GP 120 e o domínio de fusão da gp41, o que torna essa área alvo de anticorpos neutralizantes e também de medicamentos antirretrovirais inibidores de fusão (DENG *et al.*, 1996; MOORE E SODROSKI, 1986; ROUX; TAYLOR, 2007; RITS-VOLLOCH *et al.*, 2006).

O gene “*gag*” traduz-se em uma poliproteína denominada p55*gag*, que por sua vez, é clivada por meio da ação enzimática da protease viral originando quatro pequenas proteínas, sendo elas a p17 que é responsável pela formação e sustentação interna da matriz do vírus que também assume papel importante na incorporação das proteínas do envelope e integridade dos *vírions*, já a p24 é constituinte do capsídeo, a p7 constituinte do nucleocapsídeo e a p6 exerce a função de intermediadora na incorporação da proteína *vpr* em partículas virais completas, os *vírions*, além de dois peptídeos espaçadores p1 e p2 (GÖTTLINGER, 2001; LARDER E VELLA, 2001; REQUEJO, 2006).

O gene *pol* funciona em associação ao gene *gag* havendo a formação de um complexo *gag-pol*, pois sem um códon de iniciação, a sequência do gene *pol* não pode ser traduzida de maneira independente, sendo que a separação desse complexo ocorre por meio da ação da protease viral que cliva o polipeptídeo *pol* separando-o de *gag*, e novamente *pol* é clivada para gerar enzimas funcionais virais protease (PR), *transcriptase reversa* (RT) e integrase (IN) responsáveis pela replicação do vírus (VOTTELER, 2008; LARDER E VELLA, 2001).

Os genes regulatórios *tat* e *rev* são codificadores de diferentes proteínas com o intuito de estabelecer funções importantes para o vírus HIV, como por exemplo, a tradução e transcrição dos genes virais. Já os genes acessórios, *Nef*, *Vif*, *Vpr* e *Vpu/Vpx* são responsáveis por estimular a replicação do vírus e a produção de proteínas virais (TURNER E SUMMERS, 1999; HUTCHINSON, 2001; FREED, 2001; GUMMULURU E EMERMAN, 2002).

O gene *Nef* funciona como um fator de regulação negativa, contribuindo assim para o aumento da replicação viral tanto *in vivo* como *in vitro*, a qual diminui a expressão das células CD4 e do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) das classes I e II. O gene *Vif* propicia a infectividade viral da célula-alvo, já o gene *Vpr* trata-se da proteína viral R, a qual realiza o transporte do DNA viral para o núcleo da célula hospedeira, proporcionando assim, o aumento na produção de *vírions* e com isso estagnando o ciclo da célula infectada. A proteína viral U, ou *Vpu*, promove a degradação no meio intracelular das células CD4, a qual provoca o aumento da liberação dos vírus na região da membrana celular (MURPHY, 2014).

A replicação do vírus HIV é complexa, pois se trata de um processo que ocorre a nível intracelular com a entrada do vírus no citoplasma da célula hospedeira por meio da interação de moléculas de glicoproteína (gp120) constituinte do envelope viral do vírus com receptores do tipo CD4 e os co-receptores CCR5 (CC-quimiocina 5) e CXCR4 presentes nas lipid rafts da superfície celular com consequente mudança conformacional na estrutura da membrana, proporcionando assim a fusão

de proteínas com a incorporação de peptídeos de fusão na membrana celular que ocorre por meio de uma reação mediada pela gp41 (DALGLEISH *et al.*, 1984; GÓMARA *et al.*, 2017; GROTTO; PARDINI, 2006; MURPHY, 2014; KWONG *et al.*, 1998).

O CCR5 possui predileção natural por quimiocinas, macrófagos inflamatórios proteína 1a (MIP-1a), macrófagos inflamatórios 1b (MIP-1b) e regula a atividade de células T normais expressas e secretadas. Esse co-receptor apresenta-se estruturalmente composto por sete domínios transmembranares α -helicoidais unidos à proteína G que é ligante do trifosfato de guanosina (GTP) e também é ligante para as glicoproteínas presentes no envelope do HIV (BARMANIA; PEPPER, 2013; DEAN *et al.*, 1996; SAMSON *et al.*, 1996).

Existem isolados de HIV-1 associados à infecção primária, que possuem predileção por co-receptores CCR5, que geralmente infectam células dendríticas, macrófagos e células T *in vivo* denominados como vírus “R5”, os quais requerem baixos níveis de CD4 nas células que infectam. Os isolados “R5” do HIV são transmitidos preferencialmente pelo contato sexual porque o alvo são as células presentes na mucosa vaginal, peniana, cervical, anal, alcançando ainda a região intestinal, as quais são revestidas pelo epitélio escamoso estratificado que expressam o co-receptor CCR5, além do que, nessas áreas encontram-se micro-organismos comensais que atraem grandes quantidades de células imunitárias ativas que contribuem para a replicação do vírus HIV-1 rapidamente (MURPHY, 2014; SCARLATTI *et al.*, 1997).

Conforme Murphy (2014) o autor aborda que estudos *in vitro* mostraram que por meio da ligação do gp120 viral aos receptores CD 207, CD 206 e DC-SIGN da célula dendrítica intraepitelial, o HIV também entra nessas células através de sítios de lesão na mucosa ou através das células dendríticas alongadas entre as células epiteliais e o ambiente externo que mantém o vírus protegido internamente por endossomas em um ambiente moderadamente ácido, o que possibilita o transporte do vírus de regiões ricas em células dendríticas do epitélio escamoso até as células T CD4 no tecido linfóide demonstrando que esse complexo mecanismo de transporte sugere que o HIV pode infectar as células CD4 de forma direta ou também por sinapse imunológica construída entre as células dendríticas e as células T CD4, o que garante elevada produção do vírus no decorrer da infecção.

Encontram-se também isolados de HIV-1, os vírus denominados “X4”, que infectam preferencialmente células T CD4 por meio do co-receptor CXCR4 presente na superfície de linfócitos T, gerando assim uma rápida queda na presença de células T CD4, deixando o organismo suscetível à entrada de infecções por micro-organismos oportunistas (MURPHY, 2014; SCARLATTI *et al.*, 1997).

O vírus HIV uma vez instalado no organismo humano apresenta estágios que caracterizam as fases da doença. Entre 2-6 semanas, após a instalação do vírus, esse intervalo de tempo é caracterizado pelo estágio agudo, ou seja, pela alta quantidade de vírus no sangue, onde o indivíduo infectado apresenta sintomas semelhantes ao da gripe, sendo essa fase denominada de doença de soroconversão. Após esse período, os níveis de células T CD4 são estabelecidos, caracterizando esse estágio como assintomático, pois apesar da resposta imune adaptativa, os vírus não são eliminados do organismo, mas deixa o organismo suscetível à entrada de doenças oportunistas, fato que contribui para a queda gradativa do número de células T CD4 em aproximadamente 500 células/ μL^{-1} (MURPHY, 2014).

Quando o paciente apresenta uma quantidade de células T CD4 abaixo de 200 células/ μL^{-1} diz-se que o indivíduo desenvolveu a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (MURPHY, 2014). Pesquisas apontam a existência de indivíduos expostos ao HIV-1, mas que permanecem soronegativos devido apresentarem uma deficiência genética no co-receptor CCR5. A resistência dessa população a infecção por HIV-1 deve-se ao fato de que esses indivíduos são homozigotos para uma variante alélica não funcional do CCR5, o $\Delta 32$, originado por uma deleção nos 32 pares de base da região codificante que leva à mutação na fase de leitura e o truncamento de proteínas (MURPHY, 2014).

O primeiro tratamento aprovado para combater o HIV foi o uso de azidotimidina (AZT) aprovado em 1987, a partir daí foram surgindo terapias antirretrovirais para o HIV que visam o uso racional, eficaz e efetivo quanto à toxicidade e a posologia dos medicamentos utilizados, atuando como inibidores nucleosídeos de transcriptase reversa, bloqueadores da atividade de polimerase, inibidores de fusão, de protease, de integrase e de entrada (DE COCK; JAFFE; CURRAN, 2011; DORR *et al.*, 2005; ESNOUF *et al.*, 1995; HAZUDA *et al.*, 2000; KILGORE *et al.*, 2003; MERLUZZI *et al.*, 1990; MITSUYA E BRODER, 1986; TEMESGEN *et al.*, 2006).

O dolutegravir, conhecido por DTG é um potente antirretroviral inibidor da proteína integrase, sendo que este medicamento apresenta alta barreira genética, administração do medicamento em dose única por dia e poucos efeitos colaterais adversos sendo considerado um medicamento seguro quanto à durabilidade de esquemas antirretrovirais (CAHN *et al.*, 2013; CASTAGNA *et al.*, 2013; FEINBERG, CLOTET, KHUONG, 2013; WALMSLEY *et al.*, 2013).

Existem terapias que utilizam inibidores de protease, como por exemplo, o uso de darunavir (DRV) em associação ao ritonavir (DRV/r) que proporciona o aumento da barreira genética, a qual previne a resistência do vírus quanto à medicação utilizada, onde essa associação medicamentosa possui

uma melhor tolerância do fármaco no organismo do paciente, pois o mesmo causa efeitos colaterais em baixa proporção (HUGHES *et al.*, 2011; MADRUGA *et al.*, 2007; MOLTÓ *et al.*, 2015).

O uso da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) na atualidade, apesar da eficácia do tratamento, o mesmo traz muitas desvantagens como o uso de altas dosagens, gerando assim, toxicidade ao longo da terapia, contribuindo para o aumento da resistência do vírus no organismo e consequente desistência do tratamento pelo doente (SETHI *et al.*, 2005; STONE *et al.*, 2004).

O HIV é um agente infeccioso persistente, o que o torna diferente da maioria das infecções que podem ser controladas por meio da autoimunidade. Uma vez o HIV instalado, o mesmo provoca a capacidade imunossupressora no organismo humano, levando o indivíduo infectado à AIDS, que nada mais é do que a incapacidade das células imunitárias protegerem o organismo humano do ataque proveniente da combinação de vários agentes infecciosos oportunistas que se instalam no organismo humano podendo levar o mesmo a morte.

As principais barreiras para o tratamento da infecção por HIV-1 é o ataque desse vírus as células imunitárias e a mutação do vírus que aumenta a resistência dos mesmos em relação às terapias utilizadas, sendo que estudos realizados comprovam tal afirmação quando se utilizou um fármaco supressor de protease, com meia-vida de dois dias, em um indivíduo com HIV, o qual se verificou uma rápida diminuição nos níveis plasmáticos de RNA viral e um aumento inicial na produção de células T CD4 no sangue periférico, sendo que foram feitas novas análises após alguns dias da administração do medicamento, onde se constatou variantes mutantes resistentes no plasma e nos linfócitos sanguíneos periféricos, que reestabeleceram novamente os níveis de RNA viral e linfócitos CD4 em níveis basais pré-fármaco, demonstrando 100% do HIV plasmático como mutante e resistente à terapia aplicada (MURPHY, 2014).

5 CONCLUSÃO

O vírus HIV-1, bem como as suas formas variantes, tem sido amplamente estudado, pois está associado à destruição do sistema imunitário, além disso, existem barreiras ao tratamento, que dificultam a erradicação do vírus no organismo humano devido à mutação genética sofrida pelo vírus originando outras “quase espécies”. A literatura não aborda o uso de moléculas bioativas extraídas de algas marinhas na terapia atual para o controle da infecção por HIV-1, mas um estudo desenvolvido por Lindwasser e Resh (2002) provaram que o ácido mirístico, biomolécula obtida de *Sargassum fusiforme*,

é capaz de inibir a infecção e formação do vírus, e outro estudo realizado por Paskaleva *et al.* (2009) sugere perspectivas positivas quanto ao uso do ácido palmítico extraído também da alga *Sargassum fusiforme*, gerando assim, esperança de que as algas pertencentes ao gênero *Sargassum* também possam ser promissoras para o desenvolvimento de futuras terapias voltadas ao controle da infecção por HIV-1 ou até mesmo a sua possível erradicação.

CONFLITO DE INTERESSE

A autora declara não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

A autora declara não ter recebido qualquer subsídio relativo ao presente artigo.

REFERÊNCIAS

Barmania, Fatima; Pepper, Michael S. C-C chemokine receptor type Five (CCR5): An emerging target for the control of HIV infection. *Applied & Translational Genomics*, Pretoria, v. 2, n. 2, p.3-16, maio 2013.

Barré-Sinoussi, F.; Chermann, J. C.; Rey, F.; Nugeyre, M.T.; Chamaret, S.; Gruest, J.; Dautet, C.; Axler-Blin, C.; Vézinet-Brun, F.; Rouzioux, C.; Rozenbaum, W. and L. Montagnier. (1983). Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *Science*.220:868-871

Brooks, G. F.; Butel, J. S.; Morse, S. A.; Jawetz, M.A. *Microbiologia Médica*, 21th ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2000.

Buonaguro, L., M. Tagliamonte, M. L. Tornesello, and F. M. Buonaguro.(2007). Genetic and phylogenetic evolution of HIV-1 in a low subtype heterogeneity epidemic: the Italian example. *Retrovirology* 4:34.

Castagna, A. et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24 week results of the phase III VIKING-3 study. *Journal of infectious diseases* 2013 (2014): 354-362.

Cahn *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non inferiority SAILING study. *Lancet* 2013; 382: 700-08.

Cann, A.J., Principles of Molecular Virology, ed. Elsevier. Vol. 4^a ed. 2005, Oxford.

Canki, M; Lee, D. Methods, compositions for the use of Sargassum fusiforme for the inhibition of HIV-1 infection. U.S. patent. (2007); 60(931):619.

Clavel, F.; Guetard, D.; Brun-Vezinet, F.; Chamaret, S.; Rey, M.A.; Santos-Ferreira, M.O.; Laurent, A.G.; Dauguet, C.; Katlama, C.; Rouzioux, C. *et al.* (1986). Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 233: 343–346.

Coffin, J.; Haase, A.; Levy, J.A.; Montagnier, L.; Oroszlan, S.; Teich, N. What to call the AIDS virus? *Nature*, Vol. 10. 1986.

Dalglish, A.G.; Beverley, P.C.; Clapham, P.R.; Crawford, M.F. Greaves, R.A. Weiss. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. *Nature*, 312 (1984), pp. 763-767.

De Cock, K. M., H. W. Jaffe, and J. W. Curran. (2011). Reflections on 30 years of AIDS. *Emerg. Infect. Dis.* 17:1044-1048.

Dean, M.; Carrington, M.; Winkler, C.; Huttley, G.A.; Smith, M.W.; Allikmets, R.; Goedert, J.J.; Buchbinder, S.P.; Vittinghoff, E.; Gomperts, E.; Donfield, S.; Vlahov, D.; Kaslow, R.; Saah, A.; Rinaldo, C.; Detels, R. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the *CCR5* structural gene Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science*, 273 (1996), pp. 1856-1862

Deng, H.; Liu, W. Ellmeier, S. Choe, D. Unutmaz, M. Burkhart, P. Di Marzio, S. Marmon, R.E. Sutton, C.M. Hill, C.B. Davis, S.C. Peiper, T.J. Schall, D.R. Littman, N.R. Landau. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. *Nature*, 381 (1996), pp. 661-666.

Dorr, P., M. Westby, S. Dobbs, P. Griffin, B. Irvine, M. McCartney, J. Mori, G. Rickett, C. Smith-Burchnell, C. Napier, R. Webster, D. Armour, D. Price, B. Stammen, A. Wood, and M. Perros. 2005. Maraviroc (UK-427,857), a Potent, Orally Bioavailable, and Selective Small-Molecule Inhibitor of Chemokine Receptor CCR5 with Broad-Spectrum Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:4721-4732.

Esnouf, R., J. Ren, C. Ross, Y. Jones, D. Stammers, and D. Stuart. 1995. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nat. Struct. Biol.* 2:303-308.

Feinberg, J.; Clotet, B.; KHUONG, M.A. Once-daily dolutegravir (DTG) is superior to duranavir/ritonavir (DRV/r) in antiretroviral naive adults: 48 weeks results from FLAMINGO (ING 114915) [abstract H-1464]. In 53rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Denver, CO, 2013.

Gao, F., N. Vidal, Y. Li, S. A. Trask, Y. Chen, L. G. Kostrikis, D. D. Ho, J. Kim, M.D. Oh, K. Choe, M. Salminen, D. L. Robertson, G. M. Shaw, B. H. Hahn, and M. Peeters. 2001. Evidence of Two Distinct Subsubtypes within the HIV-1 Subtype A Radiation. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*.17: 675-688.

Gallo, R. C., P. S. Sarin, E. P. Gelmann, M. Robert-Guroff, E. Richardson, V. S. Kalyanaraman, D. Mann, G. D. Sidhu, R. E. Stahl, S. Zolla-Pazner, J. Leibowitch, and M. Popovic. 1983. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:865-867.

Gómara, M.J.; Pérez, Y.; Yuste, E.; Gómez-Gutierrez, P.; Pérez, J.J.; Haro, I. Structural study of a new hiv-1 entry inhibitor and interaction with the HIV-1 fusion peptide in dodecylphosphocholine micelles. *Chemistry*, 2017, Aug 25; 23(48):11703-11713.

Göttlinger, H.G. HIV-1 Gag: a Molecular Machine Driving Viral Particle Assembly and Release. In: HIV Sequence Compendium, F.B. Kuiken C, Hahn B, Marx P, Fang X, Li X, Stanton B, Hong Y, Zhang L, Zhao G, Lin D. Parental HIV/AIDS and psychosocial adjustment among rural Chinese children. *J Pediatr Psychol*. 2009;34(10):1053–1062.

Grotto, Rejane M.T.; PARDINI, Maria I.M.C. Biologia molecular do HIV-1 e genética da resistência humana à AIDS. *Arq Ciênc Saúde, Botucatu*, v. 13, n. 3, p.61-64, jul. 2006.

Hazuda, D. J., P. Felock, M. Witmer, A. Wolfe, K. Stillmock, J. A. Grobler, A. Espeseth, L. Gabryelski, W. Schleif, C. Blau, and M. D. Miller. 2000. Inhibitors of Strand Transfer That Prevent Integration and Inhibit HIV-1 Replication in Cells. *Science*. 287:646-650.

Hemelaar, J., E. Gouws, P. D. Ghys, and S. Osmanov. 2006. Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. *AIDS* 20:W13-W23.

Hughes, P.J.; Cretton-Scott, E.; Teague, A.; Wensel, T.M.; Protease inhibitors for patients with HIV-1 infection: A comparative overview. *Pharmacy and Therapeutics*. 2011; 36(6):332-345.

Janssens, W., L. Heyndrickx, K. Franssen, J. Motte, M. Peeters, J. N. Nkengasong, P. M. Ndumbe, E. Delaporte, J. L. Perret, C. Atende, P. Piot, and G. van der Groen. 1994. Genetic and phylogenetic analysis of *env* subtypes G and H in Central Africa. *AIDS Res. Hum. Retrovir*. 10:877-879.

Kilgore, N. R., K. Salzwedel, M. Reddick, G. P. Allaway, and C. T. Wild. 2003. Direct Evidence that C-Peptide Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Entry Bind to the gp41 N-Helical Domain in Receptor-Activated Viral Envelope. *J. Virol*. 77:7669-7672.

Kwong, P.D.; Wyatt, R.; Robinson, J.; Sweet, R.W.; Sodroski, J.; Hendrickson, W.A. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 393(6686):648-59, Jul, 1998.

- Kostrikis, L. G., E. Bagdades, Y. Cao, L. Zhang, D. Dimitriou, and D. D. Ho. 1995. Genetic analysis of human immunodeficiency virus type 1 strains from patients in Cyprus: identification of a new subtype designated subtype I. *J. Virol.* 69:6122-6130.
- Votteler, Human Immunodeficiency Viruses: Molecular Biology, in Desk Encyclopedia of General Virology, A. Press, Editor. 2008: San Diego.
- Larder, B.R., D.; Vella, S., HIV Resistance and Implications for Therapy, ed. M. Inc. Vol. 2^a ed. 2001, Atlanta.
- Leitner, T., A. Alaeus, S. Marquina, E. Lilja, K. Lidman, and J. Albert. 1995. Yet another subtype of HIV type 1? *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 11:995-997.
- Levy, J.A., Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev*, 1993. 57(1): p. 183-289.
- Lindwasser, O.W; Resh, M.D. Myristoylation as a target for inhibiting HIV assembly: Unsaturated fatty acids block viral budding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(20):13037–13042.
- Louwagie, J., F. E. McCutchan, M. Peeters, T. P. Brennan, E. Sanders-Buell, G. A. Eddy, G. van der Groen, K. Fransen, G. M. Gershy-Damet, R. De Leys, and D. S. Burke. 1993. Phylogenetic analysis of *gag* genes from 70 international HIV-1 isolates provides evidence for multiple genotypes. *AIDS* 7:769-780.
- Madruga, J.V.; Berger, D.; McMurchie, M. et al. Efficacy and safety of duranavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experience, HIV infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*, 2007, Jul 7;370 (9581): 49-58.
- McCutchan, F. E. 2006. Global epidemiology of HIV. *J. Med. Virol.* 78(Suppl. 1):S7-S12.
- Merluzzi, V. J.,K. D. Hargrave, M. Labadia, K. Grozinger, M. Skoog, J. C. Wu, C. K. Shih, K. Eckner, S. Hattox, and J. Adams. 1990. Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science.* 250:1411-1413.
- Mitsuya, H., and S. Broder. 1986. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotrophic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83: 1911-1915.
- Moller, B.K. Andresen, B.S.; Christensen, E.I.; Petersen, C.M. Surface membrane CD4 turnover in phorbol ester stimulated T-lymphocytes. Evidence of degradation and increased synthesis. *FEBS Lett.* 1990; 276(1–2):59–62.
- Molotkovsky, R.J. *et al.* (2018). Lateral Membrane Heterogeneity Regulates Viral-Induced Membrane Fusion during HIV Entry. May 16; 19(5). pii: E1483. doi: 10.3390/ijms19051483.

- Moore, J. P., and J. Sodroski. 1996. Antibody Cross-Competition Analysis of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 gp120 Exterior Envelope Glycoprotein. *J. Virol.* 70:1863-1872.
- Moltó, J. et al. Reduced duranavir dose is a effective in maintaining HIV supression as the standard dose in virologically supressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4): 1139-45.
- Murphy, K. *Imunobiologia de Janeway.* 8.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- Myers, G., K. MacInnes, and B. Korber. (1992). The emergence of simian/human immunodeficiency viruses. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 8:373-386.
- Osmanov, S., C. Pattou, N. Walker, B. Schwardlander, J. Esparza, et al. (2002). Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 29:184-190.
- Paskaleva, E.E.; Lin, X.; Li, W. *et al.* Inhibition of highly productive HIV-1 infection in T cells, primary human macrophages, microglia, and astrocytes by *Sargassum fusiforme*. *AIDS Res Ther.* 2006;3(1):15.
- Paskaleva, E.E.; Lin, X.; Duus, K. *et al.* *Sargassum fusiforme* fraction is a potent and specific inhibitor of HIV-1 fusion and reverse transcriptase. *Virol J.* 2008;5(1):8.
- Paskaleva, E.E. *et al.* Palmitic acid is a novel CD4 fusion inhibitor that block HIV entry and infection. (2009). Dec, 25 (12): 1231-1241.
- Peeters, M. (2001). Recombinant HIV sequences: their role in the global epidemic, p. 54-72. *In* C. Kuiken, B. Foley, B. Hahn, F. E. McCutchan, J. W. Mellors, J. I. Mullins, J. Sodroski, S. Wolinsky, and B. Korber (ed.), *HIV sequence compendium 2000.* Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.
- Popovic, M.; Sarngadharan, M.G.; Read, E.; Gallo, R.C. (1984). Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224: 497–500.
- Raffi, F.; Jaeger, H.; Quiros-Roldan, E. *et al.* Once daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antirretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, doubleblind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:927-35.
- Requejo, H.I. Worldwide molecular epidemiology of HIV. *Rev Saude Publica.* 40(2):331-45, 2006.
- Rits-Volloch, S.; Frey, G.; Harrison, S.C.; Chen, B. Restraining the conformation of HIV-1 gp120 by removing a flexible loop. *Embo J.* 2006;25:5026–5035.

Robertson, D. L., J. P. Anderson, J. A. Bradac, J. K. Carr, B. Foley, R. K. Funkhouser, F. Gao, B. H. Hahn, M. L. Kalish, C. Kuiken, G. H. Learn, T. Leitner, F. McClutchan, S. Osmanov, M. Peeters, D. Pieniazek, M. Salminen, P. M. Sharp, S. Wolinsky, and B. Korber. 2000. HIV-1 nomenclature proposal. *Science*. 288:55-56.

Roux K.H., Taylor K.A. AIDS virus envelope spike structure *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 17 (2) (2007), pp. 244-252

Samson, M.; Libert, F.; Doranz, B.J.; Rucker, J.; Liesnard, C.; Farber, C.M.; Saragosti, S.; Lapoumeroulie, C.; Cognaux, J.; Forceille, C.; Muyldermans, G.; Verhofstede, C.; Burtorboy, G.; Georgers, M.; Imai, T.; Rana, S.; Smyth, R.J.; Collman, R.G.; Doms, R.W.; Vassart, G.; Parmentier, M. (1996) Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*, 382 (1996), pp. 722-725.

Schaeffer, D.J.; Krylov, V.S. Anti-HIV activity of extracts and compounds from algae and cyanobacteria. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2000;45(3):208–227.

Scarlatti, G.; E. Tresoldi, A. Bjorndal, R. Fredriksson, C. Colognesi, H.K. Deng, M.S. Malnati, A. Plebani, A.G. Siccardi, D.R. Littman, E. Fenyo, P. Lusso. *In vivo* evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokine-mediated suppression. *Nat. Med.*, 3 (1997), pp. 1259-1265.

Sethi, A. K., D. D. Celentano, S. J. Gange, R. D. Moore, and J. E. Gallant. 2003. Association between Adherence to Antiretroviral Therapy and Human Immunodeficiency Virus Drug Resistance. *Clin. Infect. Dis.* 37:1112-1118.

Stone, V. E., J. Jordan, J. Tolson, R. Miller, and T. Pilon. 2004. Perspectives on Adherence and Simplicity for HIV-Infected Patients on Antiretroviral Therapy:

Self-Report of the Relative Importance of Multiple Attributes of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Regimens in Predicting Adherence. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 36:808-816.

Singh, I.; Bharate, S.; Bhutani, K. Anti-HIV natural products. *Current Sci.* 2005; 89(2):269–290.

Temesgen, Z., D. Warnke, and M. J. Kasten. 2006. Current status of antiretroviral therapy. *Expert. Opin. Pharmacother.* 7:1541-1554.

Triques, K., A. Bourgeois, N. Vidal, E. Mpoudi-Ngole, C. Mulanga-Kabeya, N. Nzilambi, N. Torimiro, E. Saman, E. Delaporte, and M. Peeters. 2000. Near-Full-Length Genome Sequencing of Divergent African HIV Type 1 Subtype F Viruses Leads to the Identification of a New HIV Type 1 Subtype Designated K. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 16:139-151.

Votteler, J.; Schubert, U. Human immunodeficiency viruses: molecular biology In: Mahy, B.J.W.; Van Regenmortel, M.H.V. *Desk Encyclopedia of General Virology*. Academic Press, San Diego, EUA, 2008, p. 474-481.

Walmsley, S. *et al.* Brief report: dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 70.5(2015):515.

Wigg, M.D. *Vírus da imunodeficiência humana. Introdução à Virologia Humana*, ed. G. Koogan. Rio de Janeiro, 2002.

Yang, X., R. Wyatt, J. Sodroski. (2001). Improved elicitation of neutralizing antibodies against primary human immunodeficiency viruses by soluble stabilized envelope glycoprotein trimers. *J. Virol.* 75:1165-1171.

Artigo submetido em: 06/01/2021

Artigo aceito em: 12/02/2021

Artigo publicado em: 18/02/2021

