



Avaliação da concentração sérica de MBL e sua atividade funcional na transmissão materno-fetal do HIV*

"MBL serum level evaluation and its functional activity in maternal-to-child HIV transmission"

Kelem N. Chagas¹, Rudi Steffensen², Maria S. C. Ferrão³, Viviane G. Arruk¹, Heloisa A. Berg³, Marinella Dellanegra³, Yara Juliano⁴, Alberto J. S. Duarte¹, Renate Rutz⁵, Michael Kirschfink⁵, Jens C. Jensenius⁶, Anete S. Grumach¹

Resumo

Objetivo: A gp120 da superfície do HIV é extensivamente glicosilada e representa excelente alvo de ligação para a MBL. Este estudo teve por objetivo avaliar os níveis séricos de MBL e sua atividade funcional na transmissão materno-fetal do HIV correlacionando-os com as características clínico-laboratoriais da infecção.

Métodos: Amostras de soro e plasma de 79 crianças HIV soropositivas e negativas, e suas mães soropositivas, foram coletadas. Os pacientes foram divididos em dois grupos: crianças HIV soropositivas (C+) e suas mães (MT) (n=18) e crianças HIV soronegativas (C-) e suas mães (MNT) (n=61). Os níveis séricos e atividade funcional da MBL foram verificados por ELISA, detectados por anticorpos monoclonais anti-MBL e pelo consumo de C4, respectivamente.

Resultados: A avaliação laboratorial não verificou diferença estatisticamente significativa dos níveis séricos e atividade funcional da MBL entre os grupos. Verificou-se correlação entre os níveis séricos e funcionais de MBL. A distribuição de carga viral não diferiu significativamente entre os grupos MNT, MT e C+. Os níveis séricos de MBL também não diferiram entre os pacientes que receberam terapia anti-retroviral, quando comparados aos que não foram tratados.

Conclusão: Os dados obtidos mostraram ausência de correlação entre os níveis séricos de MBL, e sua atividade funcional, na transmissão materno-fetal do HIV.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(6):284-291 Lecitina Ligante de Manose, Complemento, HIV-1, Transmissão Vertical de Doença.

Abstract

Objective: HIV gp120 is glycosylated and an excellent target for MBL. In the present study we analyzed MBL serum level and its activity in 79 children and their HIV positives mothers to find possible association with HIV maternal-to-child transmission.

Methods: The patients were divided in two groups: HIV positive children (C+) and their mothers (n=18) (TM); and HIV negative children (C-) and their mothers (n=61) (NTM). MBL concentration and MBL function (C4b deposition) were quantified by ELISA.

Results: MBL levels and MBL function were not significantly different between the groups. There was correlation between MBL serum level and its functional activity. Viral load distribution was not statistically different in the mother's groups and in C+. MBL serum level was not statistically different between patients that receive anti-retroviral therapy or not.

Conclusions: Our data could not verify the previously published correlation between MBL serum levels and HIV mother-to-child transmission.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2005; 28(6):284-291 Mannanbinding Lectin, Complement, HIV-1, Vertical Disease Transmission.

1. Laboratório de Investigação Médica em Alergia e Imunologia Clínica, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil;
2. Centro Regional de Transfusão de Sangue e Imunologia Clínica do Hospital de Aalborg, Dinamarca;
3. Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo, Brasil;
4. Departamento de Saúde Pública, Universidade de Santo Amaro, São Paulo, Brasil;
5. Instituto de Imunologia, Universidade de Heidelberg, Alemanha;
6. Departamento de Microbiologia Médica e Imunologia, Universidade de Aahurs, Dinamarca.

* Trabalho agraciado com o prêmio Oliveira Lima no XXXII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia

Artigo submetido em 25.11.2005, aceito em 26.12.2005.

Introdução

A lecitina ligadora de manose (MBL) é uma proteína plasmática, com papel importante no sistema de defesa inato¹, que constitui o primeiro componente de ativação da via das lecitinas do sistema complemento e atua na neutralização de microorganismos patogênicos por um mecanismo independente de anticorpo^{2,3}. A MBL é encontrada no soro de mamíferos e é considerada uma proteína de fase aguda^{4,5}.

O padrão de reconhecimento da MBL é definido através da conformação espacial e do sentido de orientação de seu domínio de reconhecimento de carboidrato (CRD), determinando o tipo de ligante da proteína, que são microorganismos com grande quantidade de manose (ou N-acetil-D-glucosamina ou similar) e glicanos em sua superfície⁶.

Quando ocorre a ligação ao microorganismo, a MBL pode desencadear várias atividades antimicrobianas. A proteína interage com, pelo menos, quatro proteínas relacionadas ao Sistema serino protease associado (MASP): MASPs 1, 2, 3 e uma forma "truncada" de MASP 2, a Map 19. Essa interação, por sua vez, ativa a cascata do complemento com a lise dos microorganismos diretamente ou com o aumento da fagocitose^{2,6}.

O gene *mbi2*, localizado no braço q11.2-q21 do cromossomo 10, é formado por quatro exons. Três pontos de mutação foram encontrados na região estrutural da molécula (códon 52, 54 e 57) resultando em três variantes alélicas chamadas de alelos D, B e C, respectivamente. A forma selvagem é denominada A⁷. Polimorfismos adicionais foram descritos na região promotora do gene. Duas variações H e L, na posição -550, estão em desequilíbrio de ligação com X e Y, variantes da posição -221, e são encontrados em três haplótipos: HY, LY e LX³. O haplótipo HY é associado a níveis séricos altos de MBL; LY com níveis intermediários e LX aos níveis séricos mais baixos⁷.

Vários estudos associam os níveis de MBL à suscetibilidade a agentes infecciosos. A deficiência de MBL tem sido associada à infecção pelo HIV (Vírus da imunodeficiência humana) e a outros patógenos como bactérias, fungos, parasitas e outros vírus, tanto em crianças quanto em adultos⁸. O HIV-1 é um vírus com envelope, que expressa a gp120/gp41, um receptor de fusão protéica na superfície viral. A gp120 é extensivamente glicosilada, com carboidratos em mais da metade de sua massa molecular constituindo um excelente alvo para interação com a MBL⁹.

Os primeiros estudos mostraram que a MBL inibe, *in vitro*, a infecção de linfócitos T CD4+ pelo HIV e liga-se, seletivamente, às células infectadas pelo vírus¹⁰. O papel da MBL na infecção pelo HIV ainda é considerado bipolar, isto é, a MBL ligada ao vírus pode resultar em sua neutralização com a ativação do complemento, mas por outro lado, o vírus pode utilizar a MBL para ligar-se ao receptor do complemento e utilizá-lo como porta de entrada nas células¹¹.

Embora diversos estudos avaliem possível associação entre a infecção pelo HIV e os genótipos de MBL, correlacionando-os ao desenvolvimento e progressão para a AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida)¹¹⁻¹⁴, o papel desta proteína na transmissão materno-fetal do vírus ainda não está esclarecido.

Considerando-se que a atuação do sistema complemento na infecção pelo HIV é controversa; a terapêutica para o HIV é disponível a toda a população em nosso país; a MBL é uma proteína importante na resposta imune inata, e que se liga a gp120 do HIV e que há controvérsia sobre a influência da via das lecitinas na infecção viral, este estudo teve como objetivo correlacionar os níveis séricos de MBL, e sua atividade funcional, com as características clínico-laboratoriais de mães HIV-soropositivas e seus filhos, para tentar compreender melhor a influência da MBL na transmissão materno-fetal do HIV.

Pacientes e Métodos

Foram avaliados 79 pares de mães HIV-soropositivas e seus filhos HIV-soropositivos e negativos, procedentes do Ambulatório do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas", São Paulo, Brasil. Foram incluídas apenas crianças até a idade de cinco anos que conviviam com suas mães biológicas e com transmissão vertical. O diagnóstico de infecção pelo HIV seguiu o protocolo do Ministério da Saúde¹⁵. A classificação de AIDS das mães e de seus filhos foi estabelecida de acordo com o critério do CDC (Atlanta, USA)^{16,17}. Os pacientes foram divididos em dois grupos: crianças HIV soropositivas (C+) (8M:10F) e suas mães - **mães transmis-**

soras (MT), num total de 18 pares; e crianças HIV-soronegativas (C-) (32M:29F) e suas mães - **mães não-transmissoras** (MNT), em um total de 61 pares. Cinco pares apresentam mais de uma criança, sendo que duas são gêmeos (família 20 - gêmeos não-idênticos; família 32 - gêmeos idênticos).

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP e do Instituto de Infectologia "Emílio Ribas". Todas as mães foram informadas dos procedimentos e assinaram o termo de consentimento para posterior participação no estudo.

As amostras foram coletadas no período de maio de 2002 a agosto de 2003. Obteve-se sangue periférico do par mãe-filho por meio de punção venosa em tubos seco (10 mL) e com EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) (4,5 mL). Soro e plasma foram alíquotados e armazenados a -70°C antes da análise.

A **concentração sérica de MBL** foi avaliada por técnica de ELISA, modificada de Christiansen et al¹⁸, pela detecção por anticorpo monoclonal. A avaliação da **função da MBL** foi realizada de acordo com Petersen et al¹⁹ pela detecção do depósito de C4b.

Os testes de Mann-Whitney²⁰ ou t de Student²¹ foram aplicados para a comparação das mães e as crianças, em todas as variáveis avaliadas. O teste do qui-quadrado²⁰ também foi aplicado para avaliar possíveis associações entre as variáveis estudadas. O teste de Spearman²⁰ analisou a correlação entre as variáveis. Foi fixado 0,05 ou 5% ($p \leq 0,05$) como o nível de rejeição para a hipótese de nulidade, sinalizando-se com asterisco os valores significantes.

Resultados

Foram incluídos 79 pares de mães HIV soropositivas e seus filhos, e divididos em dois grupos: 61 pares de mães HIV soropositivas e seus filhos expostos ao risco, porém sem infecção, e 18 pares de mães HIV soropositivas e seus filhos infectados. Não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos de MNT e MT, quanto a faixa etária, contagem de células T CD4+ e carga viral. O grupo MT apresentou menos pacientes que foram tratadas para o HIV que o grupo MNT ($p < 0,001$) (tabela 1).

No grupo de crianças, o diagnóstico de infecção ou não infecção do HIV pode ser feito antes de 24 meses. As C+ foram incluídas até 60 meses de idade. Houve diferença estatística entre os grupos C- e C+ quanto ao tipo de parto, uso de HAART, aleitamento materno e a contagem de células T CD4+ (tabela 1).

O risco de transmissão do HIV foi maior no grupo de mães que não receberam HAART durante a gestação, quando comparadas às mães que receberam o tratamento ($\chi^2 = 17,21^*$; $p < 0,001$). Também foi evidenciado maior risco de infecção entre os recém nascidos não-tratados com AZT durante as seis primeiras semanas de vida ($\chi^2 = 37,8^*$; $p < 0,001$).

A **concentração sérica de MBL** entre o grupo de mães (mediana - MNT - 346,8 ng/mL; MT - 408,6 ng/mL) e de crianças (mediana - C- - 1411 ng/mL; C+ - 1190 ng/mL) não apresentou diferença significativa (figuras 1 e 2). A mãe (22B) com nível muito elevado de MBL 12513 ng/mL, não é mãe da criança que também apresenta nível elevado (3A) 12449 ng/mL. A concentração sérica de MBL não teve significância estatística quando distribuída de acordo com o tratamento das mães durante a gestação e das crianças após o parto.

Não houve correlação entre o nível sérico de MBL e a carga viral no grupo MNT ($r_s = 0,038$) e MT ($r_s = 0,042$), assim como para o grupo C+ ($r_s = 0,043$) e também entre a atividade funcional e a carga viral plasmática entre os

grupos MNT (rs = -0,06), MT (rs = -0,25) e C+ (rs = 0,21).

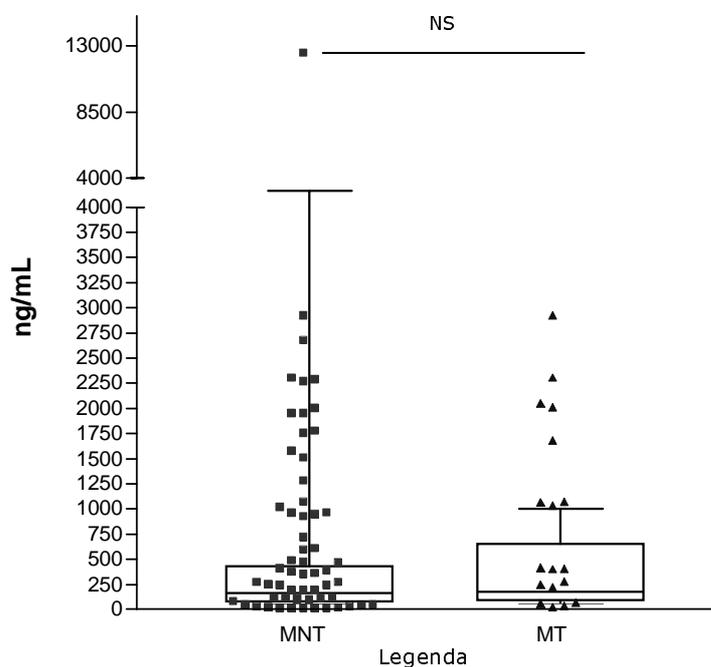
A correlação entre a classificação dos níveis sérico de MBL e a carga viral plasmática não diferiu significativamente nos grupos de **MNT** MBL > 1000 ng/mL (rs = -0,08),

500-1000 ng/ml (rs = 0,08, 200-500 ng/mL (rs = 0,3) e < 200 ng/mL (rs = 0,29); **MT** > 1000 ng/mL (rs = -0,04), 200-500 ng/mL (rs = -0,09); **C+** > 1000 ng/mL (rs = -0,2), 500-1000 ng/ml (rs = 0,5) e 200-500 ng/mL (rs = 0,6).

Tabela 1 - Caracterização do grupo de mães MNT e MT e das crianças HIV soronegativas e positivas.

	MNT (n=61)	MT (n=18)	valor de p
Idade (anos)	30,2	30,9	NS
T CD4+ (células/mm ³)	441 (± 250)	333 (±232)	NS
Carga viral (log)	3,07 (± 2,07)	3,71 (± 1,89)	NS
HAART	19 STto / 42 Tto	15 STto / 3 Tto	p<0,001
	C- (n=61)	C+ (n=18)	
Idade (meses)	14,9	37,4	p<0,01
Tipo de parto	47 cesárea/61	6 cesárea/18	p<0,02
Sexo (M/F)	32/29	8/10	NS
HAART	5 STto / 56 Tto	13 STto / 4 Tto	p<0,001
Aleitamento materno	2/61	8/18	p<0,001
T CD4+ (células/mm ³)	2696 (± 858)	1440 (± 938)	p<0,001

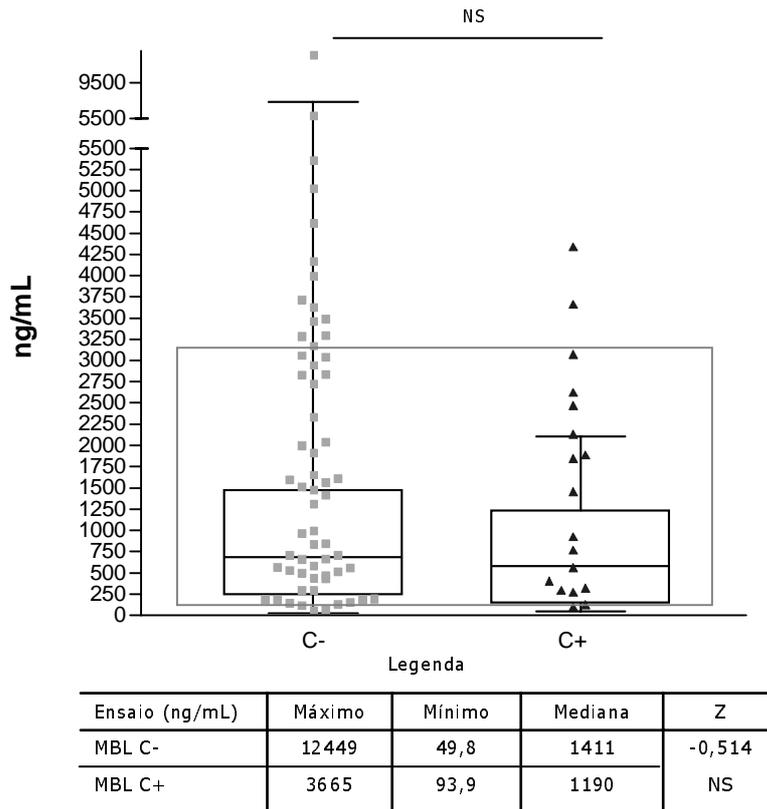
MNT - mães não-transmissoras; MT - mães transmissoras; C- - crianças HIV soronegativas; C+ -- crianças HIV soropositivas; HAART - terapia anti-retroviral; Tto - tratamento; STto - sem tratamento; NS - não significante.



Ensaio (ng/ml)	Máximo	Mínimo	Mediana	Z
MBL MNT	12513	14,4	408,6	-0,440
MBL MT	3071	25,4	369	NS

Concentração sérica de MBL (ng/mL) no grupo de mães, divididos de acordo com a classificação de seus filhos em mães não-transmissoras (MNT) e mães transmissoras (MT). NS - não significante.

Figura 1 - Concentração sérica de MBL (ng/ml) nos grupos de mães não-transmissoras (n=61) e transmissoras (n=18).



Concentração sérica de MBL (ng/mL) no grupo de crianças, divididos de acordo com sua classificação quanto a infecção pelo HIV em crianças HIV soronegativas (C-) e crianças HIV soropositivas (C+). NS – não significante.

Figura 2 - Concentração sérica de MBL (ng/ml) nos grupos de crianças HIV soronegativas (n=61) e positivas (n=18).

A **atividade funcional** da MBL no grupo de mães (mediana - MNT – 393,3 mUC4b/mL; MT – 346,8 mUC4b/mL) e de crianças (mediana - C- – 690,5 mUC4b/mL; C+ – 769,7 mUC4b/mL) não foi estatisticamente diferente (figuras 3 e 4). Foi evidenciada correlação entre a concentração sérica de MBL e sua atividade funcional (rs calculado = 0,66 / $r^2s = 0.44$ (rs crítico = 0,19)) (figura 5).

Discussão

Embora a deficiência de MBL tenha sido descrita há dezesseis anos²², seu verdadeiro papel em várias situações clínicas ainda não foi bem estabelecido. Ezekowitz et al¹⁰ demonstraram que a pré-incubação do HIV com a MBL inibe a infecção da linhagem de célula T.

Vários estudos têm demonstrado que a **MBL interage com a gp120**. Haurum et al²³ verificaram que o complemento foi ativado após a ligação da MBL à gp120 purificada. Othani et al²⁴ observaram que a MBL recombinante se liga à gp120 e à gp160 purificada de HIV-IIIIB. Mais ainda, partículas de HIV com deficiência da gp120/gp41 não apresentam ligação à MBL, indicando que os carboidratos na gp120 medeiam à interação entre o vírus e a proteína⁹.

A relação entre **AIDS e MBL** tem sido estudada sob quatro aspectos: 1) a relação entre os níveis séricos de MBL e a progressão da doença¹³; 2) o efeito da doença sobre os níveis séricos de MBL^{12,14}; 3) o efeito protetor da MBL na infecção²⁵ e 4) a ausência de correlação entre a MBL e a infecção pelo HIV²⁶.

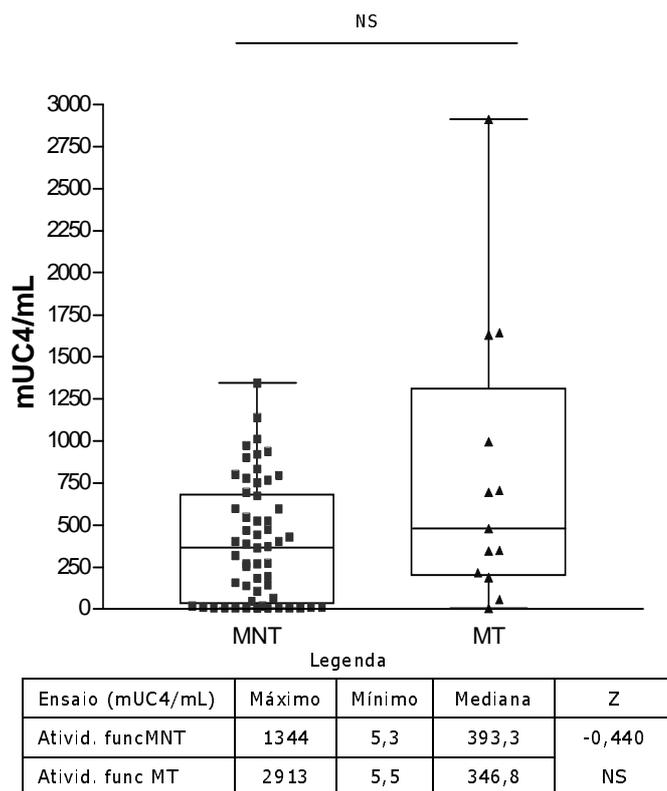
Senaldi et al¹² descreveram que os níveis séricos de MBL não só estavam aumentados em pacientes infectados, como eram maiores nos **estágios mais graves da doença**, o que foi confirmado por Lian et al¹⁴. Este fato pode ser

explicado pela maior freqüência de infecções oportunistas nos pacientes com categoria clínica B e C, pois a MBL é uma proteína de fase aguda^{4,6}, porém nos dois trabalhos a diferença dos níveis séricos entre os grupos não foi estatisticamente significativa^{12,14}. Estes dados confirmam que a MBL encontra-se mais elevada em decorrência da infecção pelo HIV e não havia influência desta proteína com relação à progressão da doença. Embora este aspecto não seja o foco de nosso estudo, não foi observada variação significativa dos níveis de MBL de acordo com o estágio da doença.

O objetivo principal do nosso estudo foi avaliar a influência da MBL sobre a **transmissão materno-fetal do HIV**. No início da epidemia de AIDS, a contaminação por sangue e hemoderivados foi considerada a principal forma de transmissão na faixa etária pediátrica²⁷, no entanto, com o progressivo aumento de mulheres jovens infectadas, a transmissão materno-fetal tornou-se responsável pela maioria dos casos de AIDS pediátrico¹⁴.

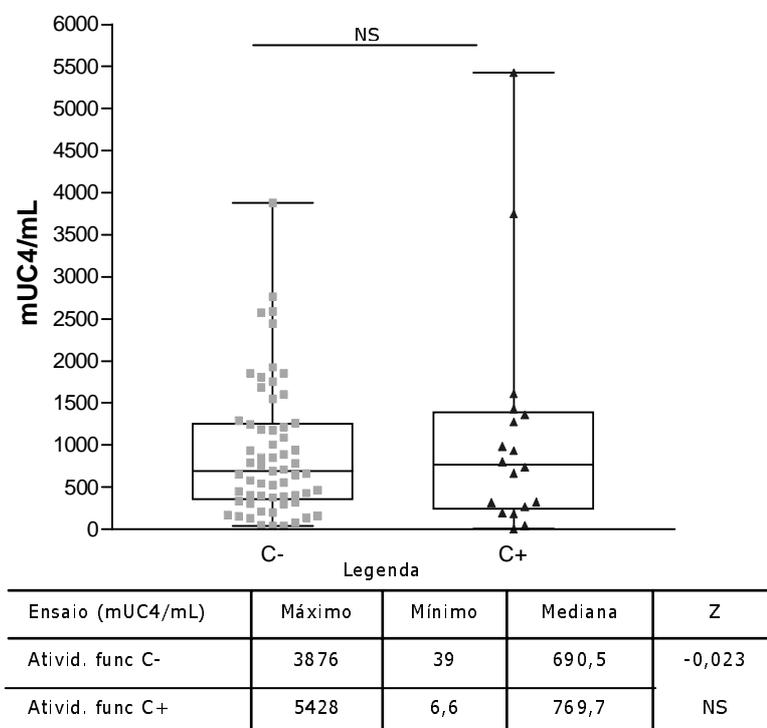
Desde a proposta do protocolo ACTG076²⁸, vários relatos evidenciam que mães submetidas a tratamento com HAART, ou AZT apenas, durante a gestação apresentam menor risco de transmissão da infecção pelo HIV a seus filhos^{29,30}.

A taxa de infecção pelo HIV em crianças menores de cinco anos no ano de 2003 foi de, aproximadamente, 3,6% dos casos notificados no Brasil³¹. Na cidade de Nova York, EUA, atualmente esta forma de transmissão do vírus é considerada praticamente extinta, com transmissão de 1,6% no período de 1999-2000³². Na África, devido ao acesso restrito às medicações e à manutenção prolongada do aleitamento materno, este risco mantém-se elevado, em torno de 25 a 48% dos casos³³.



Atividade funcional de MBL (mUC4/mL) no grupo de mães, divididos de acordo com a classificação de seus filhos em mães não-transmissoras (MNT) e mães transmissoras (MT). NS - não significante.

Figura 3 - Avaliação da atividade funcional da MBL, expressa pela quantidade de C4b depositado (mUC4b/mL), nos grupos de mães não-transmissoras (n=61) e transmissoras (n=18).



Atividade funcional de MBL (mUC4/mL) no grupo de crianças, divididos de acordo com sua classificação quanto a infecção pelo HIV em crianças HIV soronegativas (C-) e crianças HIV soropositivas (C+). NS - não significante.

Figura 4 - Avaliação da atividade funcional da MBL, expressa pela quantidade de C4b depositado (mUC4b/mL), nos grupos de crianças HIV soronegativas (n=61) e positivas (n=18).

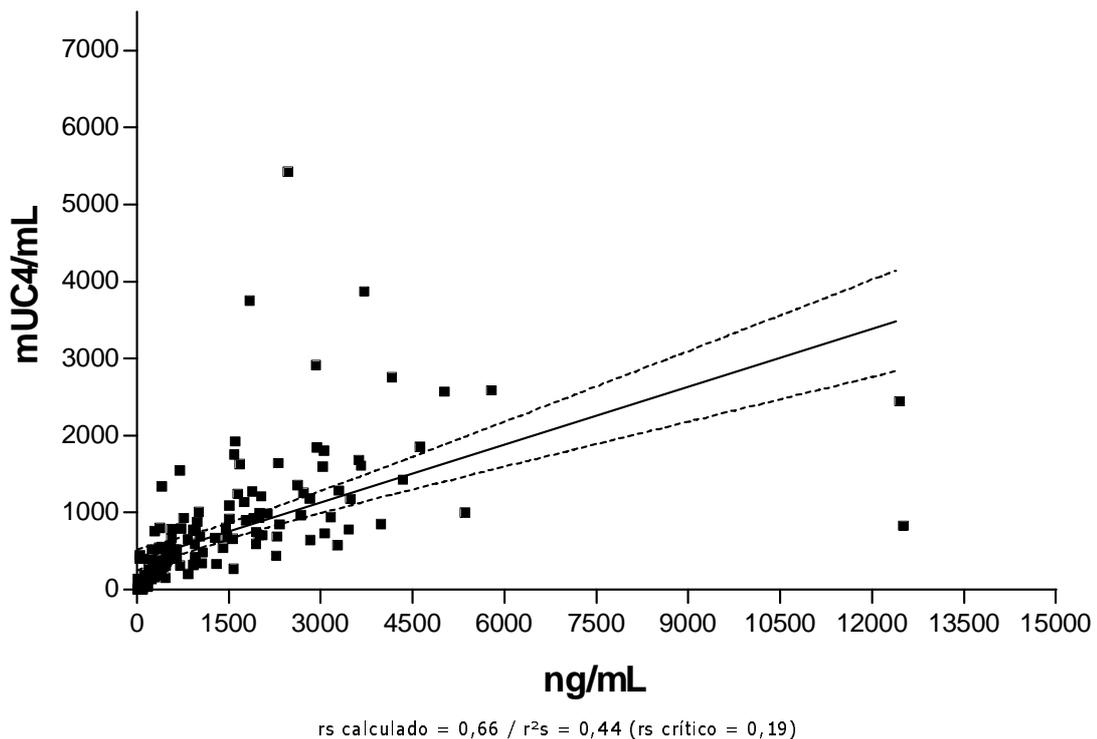


Figura 5 - Correlação entre o nível sérico de MBL e sua atividade funcional (depósito de C4b), na população estudada.

A **casuística** deste estudo foi procedente de apenas um centro de referência do município de São Paulo, o Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Foram avaliadas 18 crianças HIV soropositivas e 61 crianças HIV soronegativas no período de um ano, o que representaria 0,2% do total de crianças infectadas na população brasileira, segundo os dados do Ministério da Saúde³¹, previamente citados. Um fator que dificultou a formação da casuística foi o menor número de crianças infectadas em decorrência do acesso à medicação anti-retroviral pelas mães durante a gestação.

Sabe-se que vários fatores estão associados à transmissão materno-fetal do HIV, tais como o uso de medicação pela gestante durante o período de gravidez, a administração dos medicamentos logo ao nascimento para recém-nascido e nas seis primeiras semanas de vida, o aleitamento materno, o tipo de parto e a carga viral plasmática materna³⁰. Portanto, todos estes fatores foram também avaliados em nosso protocolo.

A **dosagem de MBL** evidenciou ampla variabilidade dos níveis séricos, não correlacionados com a fase da doença ou com a positividade ou não ao HIV no grupo de crianças. Este dado foi o primeiro a sugerir que poderia não haver correlação das concentrações da MBL e a transmissão materno-fetal do HIV.

Avaliou-se a relação entre a concentração sérica de MBL e a carga viral, não se encontrando relevância estatística. A concentração sérica de MBL também foi relacionada ao uso, ou não, de HAART por parte dos grupos de mães e de crianças HIV positivas, verificando-se ausência de significância estatística. Estes dados foram posteriormente confirmados pela falta de correlação entre a atividade funcional da MBL e a carga viral.

O ELISA realizado para a dosagem de MBL pode detectar além dos oligômeros, os monômeros e dímeros presen-

tes no soro. Estes últimos, não possuem capacidade funcional de ativar a cascata do complemento³⁴. Portanto, foi importante avaliar a **atividade funcional da MBL**. Por exemplo, as concentrações de MBL foram consideradas muito baixas e provavelmente insuficientes em pacientes do grupo MNT, porém evidenciou-se atividade funcional da proteína presente nestas pacientes e nos demais grupos. Foi avaliada a correlação dos níveis séricos de MBL com sua atividade funcional, evidenciando-se, uma correlação fraca. Estes dados comprovam a detecção de formas provavelmente não funcionantes da proteína, assim como caracterizam a importância da realização do ensaio funcional para melhor avaliação da via das lecitinas.

Embora as amostras não tenham sido coletadas durante diferentes períodos da gestação ou do cordão umbilical do recém-nascido, restava a questão se os níveis séricos da MBL dosados nas crianças correspondiam à proteína materna ou de origem fetal. Kilpatrick³⁵ avaliou mulheres grávidas em diferentes períodos de gestação e não evidenciou alteração dos níveis séricos de MBL entre eles. Há, ainda, um trabalho que relata a presença de MBL em cordão umbilical, confirmando que esta é produzida na unidade feto-placentária, sem caracterizar a passagem transplacentária da proteína que pudesse alterar seu nível sérico nos períodos de avaliação⁸.

Dentre os estudos que avaliam a **transmissão materno-fetal do HIV e a MBL**, com estudo da característica do gene *mbi2*, Amoroso et al³⁶ não evidenciaram diferença significativa na frequência do alelo B entre os grupos de crianças infectadas e não infectadas, porém nas crianças infectadas houve maior risco de progressão da doença. Em 2003, Boniotto et al³⁷ avaliaram um grupo de crianças brasileiras e evidenciaram maior presença do alelo A/A no grupo controle quando comparado às crianças HIV soropo-

sitivas e frequência semelhante quando comparado ao grupo exposto, mas sem infecção. Quando esta frequência foi comparada entre os grupos C+ e crianças sem infecção, não houve diferença estatisticamente significativa. Os autores ainda descrevem que o alelo O confere risco relativo de 1,37 para a infecção materno-fetal do HIV³⁷. Nosso estudo não caracterizou o gene dos indivíduos.

Os dados de literatura sugerem que a insuficiência de MBL pode ser clinicamente importante apenas quando associada à outra deficiência da resposta imune ou outro fator^{4,38,39}. Desta forma, nossos achados excluem a ação isolada da MBL na transmissão materno-fetal do HIV, mas associada a outros fatores, poderia causar alguma repercussão.

Conclui-se que os níveis séricos de MBL, detectados em todos os grupos, apresentaram correlação com a atividade funcional da proteína, porém não foi evidenciada correlação entre os níveis séricos de MBL e sua atividade funcional com as diversas variáveis clínicas e laboratoriais da infecção pelo HIV dos pares mãe-filho. Não houve influência desta proteína sobre a transmissão materno-fetal do vírus.

Referências

- Thiel S, Bjerke T, Hansen D, Poulsen LK, Schiøtz PO, Jensenius JC. Ontogeny of human mannan-binding lectin protein, a lectin of the immune system. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1995; 6: 20-23.
- Turner MW. Mannose-Binding Lectin: The Pluripotent Molecule of The Innate Immune System. *Immunol. Today* 1996; 17:532-540.
- Guardia A, Lozano F. Mannose-binding lectin deficiencies in infectious and inflammatory disorders. *Rev. Med. Microbiol.* 2003; 14:41-52.
- Ezekowitz AB, Day LE, Herman GA. A human mannose-binding protein is an acute-phase reactant that shares sequence homology with other vertebrate lectins. *J. Exp. Med.* 1988; 167: 1034-1046.
- Thiel S, Holmskov U, Hviid L, Laursen SB, Jensenius JC. The concentration of the C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during an acute phase response. *Clin. Exp. Immunol.* 1992; 90: 31-35.
- Jack DL, Turner MW. Anti-microbial activities of mannose-binding lectin. *Biochemical Society Transactions* 2003; 31:753-757.
- Steffensen R, Thiel S, Varming K, Jersild C, Jensenius JC. Detection of structural gene mutation and promoter polymorphisms in the mannan-binding lectin (MBL) gene by a polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *J. Immunol. Meth.* 2000; 241: 33-42.
- Kilpatrick DC, Liston WA, Midgley PC. Mannan binding protein in human umbilical cord blood. *Nat. Immun.* 1996-97; 15:234-240.
- Saifuddin M, Hart ML, Gewurz H, Zhang Y, Spear GT. Interaction of Mannose-Binding Lectin with Primary Isolates of HIV type 1. *J. Gen. Virol.* 2000; 81: 949-955.
- Ezekowitz AB, Kuhlman M, Groopman JE, Byrn RA. A human serum mannose-binding protein inhibits in vitro infection by the human immunodeficiency virus. *J. Exp. Med.* 1989; 169: 185-196.
- Thielens NM, Delorme PT, Arlaud GJ. Interaction of C1q and manna-binding lectin with viruses. *Immunobiol.* 2002; 205: 563-574.
- Senaldi G, Davies ET, Mahalingam M, Lu J, Poznaniak A, Peakman M et al. Circulating levels of mannose binding protein in human immunodeficiency virus infection. *J. Infect.* 1995; 31:145-148.
- Garred P, Madsen Ho, Balslev U, Hofmann B, Pedersen C, Gerstoft J et al. Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *The Lancet* 1997; 349: 236-240.
- Lian YC, Della-Negra M, Rutz R, Ferriani V, Moraes-Vasconcelos D, Duarte AJS et al. Immunological analysis in pediatric HIV patients at different stages of the disease. *Scan. J. Immunol.* 2004; 60 : 615-624.
- Site do Ministério da Saúde – Guia de tratamento da infecção pelo HIV em crianças - 2000: www.aids.gov.br
- 1993 REVISED Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR* 1992; 41:1-13.
- 1994 REVISED Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less than 13 Years of Age. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1994; 43: 1-19.
- Christiansen OB, Kilpatrick DC, Souter V, Thiel S, Jensenius JC. Mannan-binding lectin deficiency is associated with unexplained recurrent miscarriage. *Scand. J. Immunol.* 1999; 49: 193.
- Petersen SV, Thiel S, Jensen L, Steffensen R, Jensenius JC. An assay for the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *J. Immunol. Meth.* 2001; 257:107-116.
- Siegel S, Castellan Jr NJ. *Nonparametric statistics.* 2nd Edition. McGraw, Hill. Int. Ed., N. York, 1988:399.
- Zar JH. *Bioestatistical Analysis.* Prentice, Hall, Inc. Englewood, 3rd Ed., 1996:718.
- Supper M, Lu J, Thiel S, Levinski RJ, Turner MW. Association of Low Levels of Mannan-Binding Protein with a Common Defect of Opsonization. *Lancet* 1989; 25: 1236-1239.
- Haurum JS, Thiel S, Jones IM, Fischer PB, Laursen SB, Jensenius JC. Complement activation upon binding of mannan-binding protein to HIV envelope glycoproteins. *AIDS* 1993; 7 (10):1307-1313.
- Ohtani K, Suzuki Y, Eda S, Kawai T, Kase T, Yamazaki H et al. Molecular cloning of a novel human collectin from liver (CL-L1). *J. Biol. Chem.* 1999; 274:13681-13689.
- Maas J, Husman AMR, Brouwer M, Krol A, Coutinho R, Keet I et al. Presence of the variant manno-se-binding lectin alleles associated with slower progression to AIDS. *AIDS* 1998; 12:2275-2280.
- Malik S, Arias M, Di-Flumeri C, Garcia LF, Schurr E. Absence of association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and HIV-1 infection in a Colombian population. *Immunogenetics* 2003; 55:49-52.
- São Paulo (Município). Programa DST/AIDS. *Boletim epidemiol. AIDS*; 1997; 1(1).
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* *N. Engl. J. Med.* 1994;331:1173-1180.
- Dunn DT, Tess BH, Rodrigues LC, Ades AE. Mother-to-child transmission of HIV: implications of variation in maternal infectivity. *AIDS* 1998; 12:2211-2216.
- Ceballos A, de Los Angeles Pando M, Liberatore D, Biglione M, Cardenas PC, Martinez M et al. Efficacy of strategies to reduce mother-to-child HIV-1 transmission in Argentina, 1993-2000. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 31:348-353.
- Boletim epidemiológico – Ministério da Saúde, 2005. aids.gov.br/final/dados/BOLETIM.
- Magder LS, Mofenson L, Paul ME, Zorrilla CD, Blattner WA, Tuomala RE et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2005; 38 :87-95.
- Nolan ML, Greenberg AE, Fowler MG. A review of clinical trials to prevent mother-to-child HIV-1 transmission in Africa and inform rational intervention strategies. *AIDS.* 2002; 16: 1991-1999.
- Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol.* 2002; 56:630-641.
- Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin concentration during normal human pregnancy. *Hum Reprod.* 2000; 15:941-943.
- Amoroso A, Berrino M, Boniotti M, Crovella S, Palomba E, Searlatti G et al. Polymorphism at codon 54 of mannose-binding protein gene influences AIDS progression but not HIV infection in exposed children. *AIDS* 1999; 13:863-864.
- Boniotti M, Braidia L, Pirulli D, Arraes L, Amoroso A, Crovella S. MBL2 polymorphisms are involved in Brazilian perinatally infected children. *AIDS* 2003; 17:779-780.
- Garred P, Madsen HO, Hofmann B, Svejgaard A. Increased frequency of homozygosity of abnormal mannan-binding-protein alleles in patients with suspected immunodeficiency. *Lancet.* 1995; 346:941-943.
- Dahl M, Tybjærg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J. Exp. Med.* 2004; 199:1391-1399.

Apoio: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) e DAAD (Deutscher Akademischer Austauschdienst - Serviço Alemão de Intercâmbio Acadêmico).
Supported by FAPESP/DAAD.

Correspondência:
Kélem De Nardi Chagas
Av. Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 500 B II 3º andar
05403.000 - São Paulo - SP
E-mail: Kelnardi@aol.com