

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Dimitri Anastopulos dos Santos

**Hematopoiese clonal e sua correlação com Doenças Cardiovasculares e  
Hemopatias Malignas em Pacientes com HIV: uma revisão da literatura**

Florianópolis

2023

Dimitri Anastopulos dos Santos

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof.(a) Solange Lucia Blatt, Dr.(a)

Florianópolis

2023

Santos, Dimitri Anastopulos dos  
Hematopoiese clonal e sua correlação com Doenças  
Cardiovasculares e Hemopatias Malignas em Pacientes com HIV: uma  
revisão da literatura / Dimitri Anastopulos dos Santos ;  
orientadora, Solange Lucia Blatt, 2023.  
53 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,  
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Hematopoiese Clonal. 3. HIV. 4. Linfomas. 5.  
Doenças Cardiovasculares. I. Blatt, Solange Lucia. II.  
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia.  
III. Título.

Dimitri Anastopulos dos Santos

**Hematopoiese clonal e sua Correlação com Doenças Cardiovasculares e Hemopatias Malignas em Pacientes com HIV: uma revisão da literatura**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Local Florianópolis, 29 de novembro de 2023.

Insira neste espaço  
a assinatura

Coordenação do Curso

**Banca examinadora**

Insira neste espaço  
a assinatura

Prof.(a) Solange Lucia Blatt, Dr.(a)  
Orientador(a)

Insira neste espaço  
a assinatura

Prof.(a) Eduardo Monguilhott Dalmarco, Dr.(a)  
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Insira neste espaço  
a assinatura

Prof.(a) Maria Cláudia Santos da Silva, Dr.(a)  
Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023.

“A persistência é o caminho do êxito.”

(Charles Chaplin)

## **AGRADECIMENTOS**

A meus pais, Carla e José, que me apoiaram nessa jornada pela segunda graduação, por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso e da vida.

Ao meu namorado Davi, que me ajudou nos momentos de crise, por estar ao meu lado mesmo sem saber como poder ajudar, e pelo seu amor incondicional neste período do TCC.

Aos professores, Eduardo M. Dalmarco e Maria Cláudia S. da Silva por aceitarem ser parte da banca, me instigarem a desenvolver e dar o meu melhor neste trabalho. A minha orientadora Solange Blatt, por aceitar e embarcar nesta jornada comigo, pelas correções e ensinamentos.

A minha amiga, Ana Carolina Ibarra, pelos momentos de descontração e risadas, bem como pelos conselhos e aprendizado. Aos amigos online que fiz durante a pandemia que me ajudaram nos momentos mais difíceis que passei, em especial para Ludmila Nyoyung, que sempre me ligava para fazer companhia, me escutar ou me dar conselhos sobre o TCC.

## RESUMO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023), cerca de 39 milhões de pessoas vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Os avanços nos cuidados e tratamentos ao HIV levou a uma melhora na qualidade de vida desta população, que agora tem conseguido ter uma sobrevida maior do que se tinha anteriormente, e com os avanços científicos, sabe-se que a infecção pelo HIV, não apenas compromete o sistema imunológico, mas também interfere em outros processos do organismo como por exemplo, a infecção por tempo prolongado promove mutações, que afetam no processo da hematopoiese, que pode levar ao desenvolvimento tanto de malignidades hematológicas, como de doenças cardiovasculares. Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão dos últimos 10 anos acerca da relação entre a hematopoiese clonal e as doenças cardiovasculares e hemopatias malignas em pessoas que vivem com HIV. Foi realizada uma revisão narrativa dos últimos 10 anos de artigos publicados em indexadores, com busca por palavras chaves como: Hematopoietic stem cell, HIV, HIV infections, Hematopoiesis, Clonal Hematopoiesis, Cardiovascular Diseases, Lymphoma, gene mutation, ASXL1 mutation, DNMT3A mutation, TET2 mutation e STAT3 mutation. Os estudos mostram mutações na hematopoiese clonal da população com HIV, onde nos casos de doenças cardiovasculares temos *DNMT3A*, *JAK2*, *STAT3*, *TP53* e *ASXL1*. Já para os casos de hemopatias malignas temos mutações em *JAK1* e *JAK2*, *STAT3*, *MYC*, *TP53*, *ASXL1* entre outros. Os resultados dos estudos mostram que existe uma prevalência aumentada de hematopoiese clonal para a população vivendo com HIV em comparação a população não infectada, alguns genes mutados podem ser observados tanto nos casos de doenças cardiovasculares, quanto nos casos de hemopatias malignas e, portanto, indicando o motivo desta população terem uma maior incidência destas comorbidades. Além disso pessoas com HIV com essas mutações apresentaram um prognóstico pior para as doenças cardiovasculares e hemopatias.

**Palavras-chave:** Hematopoiese Clonal; HIV; Doenças Cardiovasculares; Hemopatias Malignas; STAT; JAK; ASXL1

## ABSTRACT

According to the World Health Organization (2023), about 39 million people live with the Human Immunodeficiency Virus (HIV). The advances in HIV care and treatments have led to an improvement in the quality of life of this population, which has now managed to have a greater survival than it had previously, and with the scientific advances, it is known that HIV infection, not only compromises the immune system, but also interferes with other processes of the body as for example, long-term infection promotes mutations, which affect the process of hematopoiesis, which can lead to the development of both hematological malignancies, as well as cardiovascular diseases. This paper aims to present a review of the last 10 years about the relationship between clonal hematopoiesis and cardiovascular diseases and malignant hemopathies in people living with HIV. A narrative review of the last 10 years of articles published in indexers has been carried out, with search for keywords such as: Hematopoietic stem cell, HIV, HIV infections, Hematopoiesis, Clonal Hematopoiesis, Cardiovascular Diseases, Lymphoma, gene mutation, ASXL1 mutation and DNMT3A mutation, TET2 mutation and STAT3 mutation. Studies show mutations in the clonal hematopoiesis of the HIV population, where in cases of cardiovascular disease we have DNMT3A, JAK2, STAT3, TP53 and ASXL1. For the cases of malignant hemopathies we have mutations in JAK1 and JAK2, STAT3, MYC, TP53, ASXL1 among others. The results of the studies show that there is an increased prevalence of clonal hematopoiesis for the population living with HIV compared to the uninfected population, some mutated genes can be observed both in cases of cardiovascular diseases and in the cases of malignant hemopathies and, therefore, indicating why this population have a higher incidence of these comorbidities. In addition, people with HIV with these mutations had a worse prognosis for cardiovascular diseases and hemopathies.

**Keywords:** Clonal Hematopoiesis; HIV; Cardiovascular Diseases; Malignant Hemopathies; STAT; JAK; ASXL1



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama Metodológico

22

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Resultados de Estudos da Prevalência de Mutações nas Pessoas Vivendo com HIV e Alterações da Hematopoiese Clonal	26
Quadro 2 – Resultado de Estudo da Prevalência de Mutações nas Pessoas que Vivem com HIV, com Linfoma Difuso de Grandes Células B e alterações observadas	28
Quadro 3 – Resultados da prevalência de mutações em Linfomas Plasmablasticos nas Pessoas Vivendo com HIV e alterações observadas	32
Quadro 4– Resultados dos Estudos da Prevalência de Mutações em Casos de Síndrome Mielodisplásica nas Pessoas Vivendo com HIV e Alterações Observada	36

## LISTA DE ABREVIATURAS

CTHs	Células Tronco Hematopoiéticas
CTPHs	Células Tronco Progenitoras Hematopoiéticas
DCV	Doenças Cardiovasculares
EBV	Vírus Epstein-Barr
ERO	Espécies Radicais de Oxigênio
FFPE	Fixados em formalina e embebidas em parafina
GCB	Centro Germinativo de Células B
HAART	Tratamento Antirretroviral Altamente Ativo (Highly active antiretroviral therapy)
HC	Hematopoese Clonal
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IPSS	Sistema Internacional de pontuação de Prognóstico
KSHV	Herpes Vírus Associado ao Sarcoma de Kaposi
LB	Linfoma de Burkitt
LDGCB	Linfoma Difuso de Grandes Células B
LEP	Linfoma de Efusão Primário
LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LPB	Linfoma Plasmablastico
MARVs	Medicamentos Antirretrovirais
MDS	Síndrome Mielodisplásica
MO	Medula Óssea
PVHIV	Pessoas vivendo com HIV
TARV	Tratamento Antirretroviral

## LISTA DE ABREVIÇÕES DE GENES E PROTEÍNAS

<i>AID/APOBEC</i>	<i>Família de polinucleotídeos citidina desaminases</i>
<i>ALK</i>	<i>Receptor de tirosina quinase ALK</i>
<i>ARID1A</i>	<i>Domínio interativo rico em AT contendo proteína 1A (AT-Rich Interactive Domain-Containing Protein 1A)</i>
<i>ASXL1</i>	<i>Regulador transcricional ASXL 1</i>
<i>BCL2</i>	<i>Regulador de Apoptose BCL2</i>
<i>BCL6</i>	<i>Repressor de Transcrição BCL6</i>
<i>BCL7A</i>	<i>Subunidade BCL7A do complexo de remodelação da Cromatina BAF</i>
<i>BCL11A</i>	<i>Fator de Transcrição BCL11A</i>
<i>BRAF</i>	<i>Proto-oncogene B-Raf, serina/treonina quinase</i>
<i>CASC4</i>	<i>Proteína 2 da membrana de Golgi (golgi membrane protein 2)</i>
<i>CD3</i>	<i>Marcador de células T</i>
<i>CD4</i>	<i>Marcador de células T</i>
<i>CD4 Nadir</i>	<i>Menor valor de células</i>
<i>CD5</i>	<i>Marcador de células T, alguns subtipos de células B e timócitos</i>
<i>CD8</i>	<i>Marcador de células T</i>
<i>CD10</i>	<i>Metaloendopeptidase de membrana</i>
<i>CD14</i>	<i>Marcador preferencial de Macrófagos e Monócitos</i>
<i>CD16</i>	<i>Receptor Fc gama IIIa</i>
<i>CD19</i>	<i>Marcador de células pré-B e B</i>
<i>CD20</i>	<i>Marcador de células B</i>
<i>CD40</i>	<i>Marcador de células do sistema imune</i>
<i>CD44</i>	<i>Marcador de células B e T</i>
<i>CD138</i>	<i>Sindecano 1 (syndecan 1)</i>
<i>CD163</i>	<i>Marcador de Monócitos e Macrófagos</i>
<i>CSMD3</i>	<i>Domínios múltiplos CUB e Sushi 3</i>
<i>CTDSPL2</i>	<i>CTD small phosphatase like 2</i>
<i>CXCL10</i>	<i>Ligante de quimiocina com motivo C-X-C 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10)</i>

<i>DNMT3A</i>	<i>DNA metiltransferase 3 alfa</i>
<i>EP300</i>	<i>Proteína de ligação E1A p300</i>
<i>ERK</i>	<i>Proteína quinase 1 ativada por mitógeno</i>
<i>Gp120</i>	<i>Glicoproteína do Envelope (HIV)</i>
<i>HIST1H1E</i>	<i>Histona do vinculador H1.4, membro do cluster (H1.4 linker histone, cluster member)</i>
<i>IGH</i>	<i>Locus pesado de imunoglobulina (Immunoglobulin heavy locus)</i>
<i>IL-6</i>	<i>Interleucina 6</i>
<i>IL6R</i>	<i>Receptor de interleucina 6</i>
<i>IRF4</i>	<i>Fator regulador de interferon 4</i>
<i>IRS4</i>	<i>Substrato do receptor de insulina 4</i>
<i>JAK1</i>	<i>Janus quinase 1</i>
<i>JAK2</i>	<i>Janus quinase 2</i>
<i>KIT</i>	<i>KIT proto-oncogene, receptor tirosina quinase</i>
<i>KRAS</i>	<i>KRAS proto-oncogene, GTPase</i>
<i>LNP1</i>	<i>Parceiro de fusão NUP98 de leucemia 1 (Leukemia NUP98 fusion partner 1)</i>
<i>MAP2K1</i>	<i>Proteína quinase quinase ativada por mitógeno 1 (Mitogen-activated protein kinase kinase 1)</i>
<i>MAPK</i>	<i>Proteína quinase ativada por mitógeno (mitogen-activated protein kinase)</i>
<i>MUM1</i>	<i>Fator regulador de Interferon 4</i>
<i>MYC</i>	<i>MYC proto-oncogene, Fator de transcrição bHLH</i>
<i>NCOR2</i>	<i>Compressor de receptor nuclear 2</i>
<i>NOTCH1</i>	<i>Notch receptor 1</i>
<i>NPHP4</i>	<i>Nefrocistina 4</i>
<i>NPM1</i>	<i>Nucleofosmina 1</i>
<i>NRAS</i>	<i>NRAS proto-oncogene, GTPase</i>
<i>OGFOD2</i>	<i>2-oxoglutarate and iron dependent oxygenase domain containing 2</i>
<i>p17</i>	<i>Proteína 17 (HIV)</i>
<i>PAX5</i>	<i>Paired box</i>
<i>PDHX</i>	<i>Complexo piruvato desidrogenase componente X</i>

<i>PIM1</i>	<i>PIM1 proto-oncogene, serina/treonina quinase</i>
<i>PTPN11</i>	<i>Proteína tirosina fosfatase não receptor tipo 11</i>
<i>PRMD1</i>	<i>Proteína 1 do dedo de zinco do domínio PR</i>
<i>SBS2</i>	<i>Substituição de base única 2</i>
<i>SBS6</i>	<i>Substituição de base única 6</i>
<i>SBS18</i>	<i>Substituição de base única 18</i>
<i>SGK1</i>	<i>Quinase 1 regulada por soro/glicocorticóide</i>
<i>SOCS1</i>	<i>Supressor de sinalização de citocinas 1</i>
<i>SPIB</i>	<i>Fator de Transcrição Spi-B</i>
<i>STAT3</i>	<i>Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3</i>
<i>STAT5</i>	<i>Transdutor de sinal e ativador de transcrição 5</i>
<i>SWAP70</i>	<i>Trocador de subunidade do complexo de células B SWAP70 (Switching B cell complex subunit SWAP70)</i>
<i>TAT</i>	<i>Proteína TAT (HIV)</i>
<i>TET2</i>	<i>TET metilcitosina dioxigenase 2</i>
<i>TP53</i>	<i>Proteína de tumor p53</i>
<i>XPB1</i>	<i>Gene-X-Box binding protein 1</i>

## SUMÁRIO

### Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Revisão da literatura .....	17
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	Objetivos Gerais.....	21
2.2	Objetivos Específicos .....	21
3	METODOLOGIA.....	22
3.1	Método .....	22
3.1.1	Crterios de Inclusão e exclusão.....	22
3.1.2	Avaliação dos artigos .....	22
4	RESULTADOS .....	24
4.1	Resultados sobre doenças cardiovasculares em pessoas vivendo com HIV	24
4.2	Resultados sobre hemopatias malignas em pessoas vivendo com HIV	28
5	DISCUSSÃO.....	38
5.1	Doenças cardiovasculares em pessoas vivendo com HIV .....	38
5.2	Hemopatias malignas em pessoas vivendo com HIV .....	40
6	CONCLUSÃO .....	45

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023), cerca de 39 milhões de pessoas vivem com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), sendo o país mais atingido a África com 25,6 milhões de pessoas. Dentre a grande diversidade de doenças virais presentes na atualidade, o HIV segue apresentando muitos desafios relacionados à saúde e às políticas públicas (OMS, 2023).

Mesmo com os avanços científicos acerca das infecções por HIV, ainda existem diversos problemas relacionados à população vivendo com HIV (**PVHIV**), nos dados recentes da literatura temos que, aproximadamente 630 mil pessoas morreram de causas relacionadas ao HIV e 1,3 milhão adquiriram o vírus em 2022 (OMS, 2023).

Apesar de todo avanço tecnológico da indústria farmacêutica para o tratamento do HIV, os tratamentos ainda não apresentam uma cura para a infecção pelo HIV, porém os tratamentos atuais, que combinam medicamentos antirretrovirais (MARVs), são muito mais eficazes do que no passado (OMS, 2023; BERNELLI, et al, 2020). O Brasil é um dos países com uma das maiores coberturas de tratamento antirretroviral (TARV), porém a adesão ao tratamento disponível gratuitamente pelo SUS ainda é um desafio. Estima-se que 84% das pessoas vivendo com HIV no país tenham feito o teste de HIV, e destas, 75% estão em tratamento para o HIV. Dentro deste grupo de pessoas em tratamento, cerca de 92% apresentam carga viral indetectável (UNAIDS, 2018). Os dados em 2018 estimaram que cerca de 200 mil pessoas diagnosticadas com HIV que não estavam em tratamento, por diversos motivos. Os jovens vivendo com HIV têm níveis de adesão ao tratamento antirretroviral mais baixos (UNAIDS, 2018). Essa combinação de MARVs ajuda a inibir a multiplicação do vírus e permite que os pacientes tenham vidas mais longas e saudáveis, com menor risco de dano ao sistema imunológico. Além disso, os MARVs também são utilizados como medida preventiva para reduzir a transmissão do vírus (OMS, 2023).

Atualmente sabe-se que a infecção pelo HIV, não apenas compromete o sistema imunológico, mas também interfere em outros processos do organismo como por exemplo, a infecção por tempo prolongado promove mutações, que afetam no processo da hematopoiese, que pode levar ao desenvolvimento tanto de malignidades hematológicas, como de doenças cardiovasculares. (WILEY, et al, 2022; MARNELL, et al, 2021).



Mesmo existindo muitos estudos que abordam as alterações hematológicas associadas ao HIV (VISHNU, ABOULAFIA, 2015; AKKINA, 2013; TSUKAMOTO, 2020; DURANT et. al, 2019), ainda não há um consenso sobre os mecanismos pelos quais essas alterações ocorrem. Com isso a interação entre o HIV e as células-tronco/progenitoras hematopoiéticas (CTPHs) vem se tornando uma área de grande importância para estudos. No entanto, ainda não se sabe ao certo se as CTPHs podem agir como reservatórios virais. Portanto, os estudos sobre a infecção pelo HIV relacionados às CTPHs se concentram na análise da dinâmica nos estágios iniciais e tardio da infecção para compreender o impacto na patogênese da síndrome da imunodeficiência adquirida (TSUKAMOTO, 2020).

## 1.1 REVISÃO DA LITERATURA

A patogênese da infecção pelo HIV, bem como a sua evolução para a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), ocorre devido a resposta imunológica do hospedeiro ao vírus. A transmissão do HIV ocorre por contato direto com sangue ou fluidos contaminados, frequentemente durante relações sexuais com lesões na pele ou mucosas. O vírus se replica principalmente dentro de células infectadas, que atuam como veículos para a disseminação. As células dendríticas e os linfócitos T CD4 podem ser infectados, levando disseminação viral para os gânglios linfáticos e circulação. A viremia do HIV pode ser detectada no sangue após 10-12 dias da infecção, marcando o momento em que a pessoa pode transmitir o vírus. Durante a fase de soroconversão de anticorpos, os níveis de vírus no sangue aumentam rapidamente, seguidos pela ativação das respostas imunes, onde a viremia diminui, e os níveis de células T CD4 aumentam, embora não atinjam os níveis pré-infecção. A resposta imune mediada por células T CD8 desempenha um papel crítico no controle inicial da replicação viral. A “janela imunológica” refere-se ao período em que a infecção está presente, mas os anticorpos ainda não são detectáveis (FANALES-BELASIO, et al, 2009).

Os avanços nos cuidados e tratamentos ao HIV/AIDS levou a uma mudança no cenário desta doença, tornando-a manejável (BERNELLI, et al, 2020), com isso PVHIV agora tem conseguido ter uma sobrevida maior do que se tinha anteriormente, e como consequência esta população em específico passou a enfrentar problemas

como doenças cardiovasculares (DCV), e cânceres (SO-ARMAH, FREIBERG, 2018; BERHAN, et al, 2022).

Há três principais possibilidades para explicar as doenças observadas: (i) a infecção direta do HIV nas CTHs jovens, resultando em efeitos prejudiciais. Embora estudos anteriores não tenham detectado a infecção pelo HIV nas CTHs, evidências mais recentes sugerem que há infecção em pelo menos um subconjunto de indivíduos, mas seu impacto além da latência viral não está claro. Os efeitos do HIV sobre os progenitores intermediários não foram totalmente avaliados; (ii) mesmo sem a infecção produtiva direta, é possível que proteínas do HIV, como a proteína do envelope, e/ou níveis anormais de citocinas no ambiente da MO de indivíduos infectados, possam ter efeitos indiretos sobre os progenitores hematopoiéticos; (iii) a terapia antirretroviral prolongada, em conjunto com outros medicamentos frequentemente utilizados nesses pacientes, pode comprometer o microambiente da MO, com efeitos adversos resultantes sobre as células hematopoiéticas diferenciadas de várias linhagens (AKKINA, 2013).

As evidências acumuladas sugerem que uma combinação desses fatores pode contribuir para a deficiência hematopoiética geral, mas é difícil separar a contribuição individual de cada um desses fatores *in vivo* (AKKINA, 2013). A hematopoiese é o processo do qual novas células mieloides e linfoides se originam a partir de células-tronco hematopoiéticas (CTHs) presentes na medula óssea (MO). As CTHs são as células mais imaturas na hierarquia de diferenciação para células sanguíneas. Como as células da linhagem mieloide e linfoide apresentam uma vida útil curta de horas a dias, as CTHs produzem em média  $10^9$  glóbulos vermelhos e  $10^8$  leucócitos por hora, além de plaquetas e outras linhagens celulares. Essa alta atividade proliferativa não leva à extinção do pool de CTHs, já que elas também produzem células-filhas que preservam suas características (ZAGO, 2013).

Estudos apontam que PVHIV apresentam com maior frequência em comparação a pacientes não infectados as seguintes DCV: Acidente vascular Cerebral, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, infarto do miocárdio, hipertensão pulmonar, morte súbita cardíaca (BERNELLI, et al, 2020; SO-ARMAH, FREIBERG, 2018; VACHIAT, et al, 2017).

Vachiat, et al (2017), aponta o desenvolvimento de DCV em PVHIV como um evento multifatorial tendo como possível motivo os seguintes aspectos: (i) Fatores clássicos como o fumo, diabetes, hipertensão e dislipidemias; (ii) alterações

desencadeadas pela infecção por HIV, que levam a aumento de citocinas, e fatores de coagulação; (iii) Efeitos colaterais do tratamento por antiretrovirais que levam a dislipidemias e disfunção endotelial.

Sabe-se que as DCV são mais comuns à medida que as pessoas envelhecem, e esta prevalência pode estar relacionada a Hematopoese Clonal (HC) (JAISWAL, et al, 2017). A HC ocorre no processo de envelhecimento onde as CTHs acabam por sofrer mutações somáticas, que levam a um aumento da replicação destas na MO, porém outros fatores além do envelhecimento, podem acelerar a HC, como por exemplo hábitos de vida pouco saudáveis, condições inflamatórias, menopausa prematura, exposição a terapias de câncer e o HIV (TSUKAMOTO, 2022; MARNELL, et al, 2021). As mutações somáticas mais recorrentes na maioria dos casos de HC são em genes como *DNMT3A*, *TET2* e *ASXL1* (Jaiswal, et al, 2017). Com isso, diversos autores têm mostrado que a presença de HC pode ser uma alternativa para a predição de DCV em condições de inflamação crônica, como é o caso das PVHIV, que apresentam incidências substancialmente aumentadas de HC e DCV (WILEY, et al, 2022; BICK, et al, 2022; VAN DER HEIJDEN, et al, 2022; WANG, et al, 2022; DHARAN, et al, 2021; MARNELL, et al, 2021).

O câncer tornou-se a principal causa de morbidade e mortalidade em PVHIV, devido ao aumento da expectativa de vida devido ao tratamento antirretroviral altamente ativo (HAART). Os cânceres ocorrem em 25% a 40% dos pacientes com HIV/AIDS, os tumores malignos são responsáveis por mais de 28% das mortes relacionadas ao HIV, e mais de 40% dos pacientes infectados pelo HIV são subsequentemente diagnosticados com linfomas associados à AIDS (BERHAN, et al, 2022).

Os linfomas são um grupo de cânceres causados pelo crescimento clonal de subconjuntos de linfócitos B, T e natural killer (NK) em vários estágios de maturação, e é responsável por cerca de 5% de todos os cânceres (JAMIL; MUKKAMALA, 2020).

Os linfomas associados ao HIV/AIDS são neoplasias hematológicas que surgem a partir de linfócitos T e B. Cerca de 90% dos linfomas são causados por células B, e alguns subtipos de linfoma são mais frequentes que outros, como o linfoma de Burkitt (LB) e o linfoma difusos de grandes células B (LDGCB) (BERHAN, et al, 2022).

Os linfomas associados ao HIV/AIDS, foram reclassificados em 1992, e passaram a incluir os seguintes linfomas: LB e o LDGCB, além do linfoma primário do

sistema nervoso central. Atualmente, embora a definição de linfomas associados ao HIV/AIDS não tenha sido oficialmente revisada, ela agora se refere a todos os linfomas não hodgkin agressivos de células B em pacientes infectados pelo HIV, incluindo novos subtipos observados com mais frequência em indivíduos infectados pelo HIV do que em indivíduos não infectados, como linfoma de efusão primário (LEP), linfoma de grandes células B decorrente da doença de Castleman multicêntrica e linfoma plasmablastico (LPB) da cavidade oral. Dentre os tipos de linfoma que acometem as PVHIV, o linfoma difuso de grandes células B continua sendo uma neoplasia maligna importante. Outros linfomas, como o LB, o LEP e o LPB da cavidade oral, permaneceram estáveis, enquanto o linfoma de Hodgkin (LH), o herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV) e a doença de Castleman multicêntrica associada ao sarcoma de Kaposi cresceram (CARBONE, 2022).

O maior problema dentre os linfomas associados ao HIV/AIDS, é que estes são cânceres que se espalham rapidamente e são altamente invasivos. Se não tratados, podem resultar em mortalidade dentro de semanas ou meses após o diagnóstico (BERHAN, 2022).

A fisiopatologia das neoplasias hematológicas em pacientes infectados pelo HIV é complexa. Podendo ter a ativação crônica das células B causada pela infecção pelo HIV tanto indiretamente através do aumento da produção de citocinas, quanto pela interação da proteínas do HIV, como gp120, p17 e TAT (CARBONE, 2022; BERHAN, 2022; JI;LU, 2017). Além disso, pessoas com HIV/AIDS são mais propensas a encontrar vírus oncogênicos como o Epstein-Barr (EBV) e o KSHV, que em condições de imunodeficiência geralmente aumentam a sensibilidade a malignidades devido a um sistema imunológico enfraquecido (BERHAN, 2022).

A sociedade americana de câncer (2020) mostrou que pacientes que vencem um tipo de câncer, tem chances de desenvolverem outro tipo de neoplasia. No caso de pacientes que tiveram Linfoma de Hodgkin, existe a possibilidade de desenvolver de forma secundária neoplasias como: Leucemia, Síndrome mielodisplásica (MDS), Linfoma Não-Hodgkin (LNH) entre outros.

Como essas hemopatias apresentam uma causa multifatorial em PVHIV, ao longo dos anos diversos autores (CHAPMAN, et al, 2021; GHRENASSIA, et al, 2014; KANER, et al, 2019; MENDES DE ALMEIDA, et al, 2020; MELLORS, et al 2021; WITTE, et al, 2022; LIU, et al, 2020) vêm pesquisado se pode existir uma influência de mutações relacionadas a HC e o desenvolvimento de linfomas e MDS.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Gerais

Relatar dados das literaturas sobre hematopoiese clonal e a sua correlação com o aumento de doenças cardiovasculares e hemopatias malignas em PVHIV.

### 2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar informações atuais sobre alterações na hematopoiese clonal em pacientes com HIV.
- Analisar dados sobre a relação entre a infecção por HIV e o efeito da hematopoiese clonal.
- Avaliar resultados que foram obtidos da literatura para demonstrar a influência da hematopoiese clonal em pacientes infectados com HIV.
- Avaliar mutações relatadas na literatura em PVHIV para hemopatias malignas e doenças cardiovasculares.

## 3 METODOLOGIA

### 3.1 Método

O presente trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura, que segundo Vosgerau e Romanos (2014) é adequada para abordar o panorama atual de um tema específico, e consiste em uma avaliação abrangente da literatura, sem empregar uma metodologia facilmente reproduzível e/ou rigorosa para a coleta de dados, e obtenção de respostas quantitativas para questões específicas.

Por ser uma análise da literatura acerca do tema hematopoiese clonal e sua relação com malignidades hematológicas e DCV em PVHIV, foram selecionados artigos indexados em bancos de dados como o PubMed e o Science Direct. Serão escolhidos, prioritariamente, os artigos com no máximo 10 anos, que trazem informações referentes ao tema abordado no trabalho sem limitação de idiomas. As palavras-chave de busca foram: Hematopoietic stem cell, HIV, HIV infections, Hematopoiesis, Clonal Hematopoiesis, Cardiovascular Diseases, Lymphoma, gene mutation, ASXL1 mutation, DNMT3A mutation, TET2 mutation e STAT3 mutation isoladamente ou em combinação.

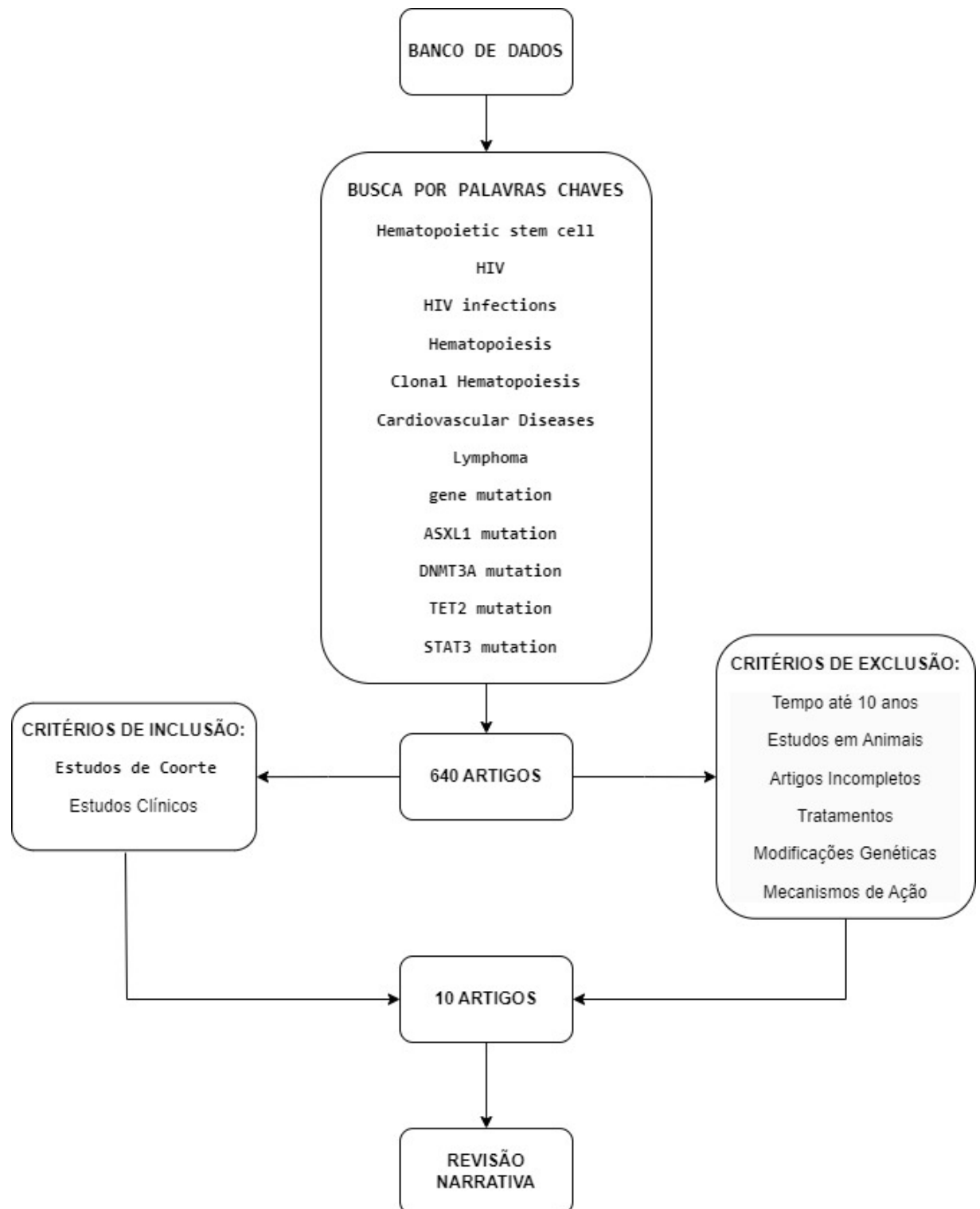
#### 3.1.1 Critérios de Inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, serão utilizados artigos em estudos de coorte e estudos clínicos e serão excluídos artigos sobre estudos em animais, incompletos, sobre tratamentos e modificações genéticas e mecanismos de ação.

#### 3.1.2 Avaliação dos artigos

A busca dos artigos que compuseram este estudo identificou 640 referências durante as buscas sobre o tema, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, apenas 10 artigos se enquadraram e foram utilizados na revisão. (Figura 1)

Figura 1 – Diagrama Metodológico



Fonte: elaborado pelo autor, 2023

## 4 RESULTADOS

Os artigos encontrados pelo método utilizado, dos quais foram selecionados, fazem análises de resultados encontrados para pacientes em diferentes estudos de coorte, dos quais avaliaram as mutações na HC em PVHIV. Para os artigos que avaliaram mutações na HC para avaliação de DCV foi realizada comparação com grupos controles, além disso, alguns autores tentam correlacionar não somente a HC ao simples fato da infecção viral pelo HIV, bem como outros fatores que podem afetar a HC como comorbidades, maus hábitos de saúde, entre outros. Enquanto no caso dos artigos sobre malignidades hematológicas, foi avaliado as mutações dos casos observados.

### 4.1 RESULTADOS SOBRE DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

No estudo realizado por Wiley et al (2022) verificou a prevalência e as mutações de HC em 83 PVHIV que tiveram algum problema cardiovascular e 78 que não tiveram, com faixa etária variando de 44 a 79 anos, dos quais fazem parte de um estudo chamado Grupos de Ensaios Clínicos Randomizados de AIDS vinculados longitudinalmente (AIDS clinical trials group longitudinal linked randomized trials - ALLRT), que acompanha pacientes com HIV a longo prazo, a amostragem foi coletada ao longo do acompanhamento destes pacientes e, no casos dos que apresentam DCV, foram coletadas amostras no momento do evento ou próximo ao diagnóstico. Ademais, foi realizado o sequenciamento do exoma das amostras mostrando que havia uma prevalência maior de mutações nos PVHIV (18,1%) em relação ao que não tiveram DCV (10,2%), as mutações observadas foram DNMT3A e STAT3 e havia uma frequência maior na fração de alelo variante nos pacientes que haviam tido DCV (WILEY, et al, 2022), como apresentado no quadro 1.

Estudos que se alinham ao Wiley (2022), foram realizados por Bick et al (2022) onde foi avaliada a prevalência de HC em pacientes (n= 600) de um estudo de coorte suíço de HIV (Swiss HIV Cohort Study - SHCS), com idade populacional variando de 21 a 83 anos apresentando uma variedade multiétnica. Para o grupo controle foram selecionados pacientes (n=8111) não infectados que fazem parte do Estudo de risco aterosclerótico na comunidade (ARIC - Atherosclerotic risk in the Community study), com idade variando entre 45 e 84 anos. Devido a grande diferença amostral foi feito



um ajuste pelos autores que realizaram uma estratégia de correspondência de propensão (1:5), assim ficando com uma população amostral de 230 PVHIV e 1002 pacientes controle (BICK, et al, 2022). As amostras foram avaliadas por sequenciamento de exoma, e foi observado uma prevalência de HC em PVHIV (7%) em comparação ao grupo controle (3%). No estudo foi levado em consideração hábitos dos pacientes que poderiam afetar a HC, como diabetes, uso de cigarro, e antirretrovirais. Foi apontado pelos autores que as mutações observadas foram em *DNMT3A* e *TET2*, que pode estar relacionada tanto ao envelhecimento da população quanto ao uso de antirretrovirais, outra mutação observada foi em *ASXL1* que se apresentou com maior frequência em PVHIV (BICK et al, 2022), como mostra o quadro 1.

Van der Heijden et al. (2022) realizou um estudo de coorte transversal do qual 217 PVHIV foram selecionados de outro estudo de coorte intitulado 200HIV, onde a população deste estudo estava em um regime estável de antirretrovirais, com carga viral plasmática < 200 cópias/mL. Para formar o grupo controle foram utilizados dois subgrupos de população dando um total de 696 participantes, um primeiro subgrupo era constituído por participantes de um estudo de coorte chamado 300-Obese (n= 302) cuja população tinha como características IMC > 27kg/m<sup>2</sup> e não estavam infectados com HIV, e o segundo subgrupo era constituído por uma população não infectada por HIV que faziam parte do estudo biomédico Nijmegen (n= 437).

A maioria dos pacientes nos 3 grupos eram homens, e a faixa etária avaliada variava de 24 a 74 anos (VAN DER HEIJDEN, et al, 2022). O estudo mostra a prevalência de HC em PVHIV (39,2%) em relação ao grupo controle (28,6%), com base nos resultados das mutações foi observada mutações diferentes muito além da *DNMT3A*, sendo em específico a *JAK2*, *STAT3*, *TP53* com uma prevalência muito maior na população de PVHIV (VAN DER HEIJDEN, et al, 2022), como apresentado no quadro 1.

Com a finalidade de explorar outros aspectos que poderiam afetar a HC, Van der Heijden et al (2022), realizaram outras análises e chegaram aos seguintes achados: (1) observaram por análise da assinatura mutacional que para PVHIV tanto espécies reativas de oxigênio (ERO), quanto mutações clock-like (mutações relacionadas a idade do indivíduo), contribuem unicamente para a HC, enquanto falhas no reparo do DNA contribuem para a HC em pacientes não infectados; (2) Em relação ao uso de medicamentos os PVHIV que utilizavam ou foram expostos a

zidovudina, apresentavam mutações que contribuem para a HC; (3) Após avaliação de fatores circulantes, foi observado que PVHIV tinham coagulação elevada devido a presença de altos níveis de D-dímero (VAN DER HEIJDEN, et al, 2022), como mostra o quadro 1.

Um estudo transversal realizado por Wang et al (2022), avaliou a relação entre HC e doença arterial coronariana, para isso foram avaliados 86 PVHIV e 32 pacientes não infectados e a variação de faixa etária foi de 42 a 70 anos. Os pacientes fazem parte do estudo de coorte multicêntrico de AIDS (Multicenter AIDS Cohort Study - MACS) e as amostras de DNA foram coletadas de células mononucleares de sangue periférico, e geneticamente sequenciadas, além de terem outros biomarcadores avaliados e terem realizado angiotomografia computadorizada (WANG, et al, 2022). Neste estudo foi avaliada fração do alelo variante em >1%, onde foi observado uma prevalência de 64% de HC em PVHIV em relação ao controle que apresentou 37,5%, quando a fração do alelo variante foi <1% as taxas de prevalência de HC aumentaram em 23% em PVHIV e em 6% para o grupo controle (Wang et al, 2022), como apresentado no quadro 1. Os autores justificam esta variação na prevalência de HC, devido os PVHIV apresentarem frequências entre 0,5% e 1% de frações de alelo variante. Em relação às mutações observadas temos *TP53* e *ARID1A*, como as mais prevalentes em PVHIV, e foram apenas detectadas nesta população, como mostra o quadro 1.

Dharan et al (2021), realizou um estudo de coorte intitulado ARCHIVE, do qual consistiu de 220 PVHIV e 226 pacientes não infectados, com uma faixa etária média de 55 anos. As amostras foram coletadas de sangue periférico e realizado sequenciamento do DNA. Neste estudo observou-se que PVHIV apresentam uma prevalência de HC de 28,2% enquanto no grupo controle era de 16,8%, as mutações mais observadas foram a *DNMT3A*, *TET2* e *ASXL1*, sendo mais prevalente a *ASXL1* em PVHIV. Além disso, foi observado uma alteração no Receptor de IL-6, associada a HC, em específico a mutação no gene *ASXL1* (DHARAN, et al, 2021), como apresentado no quadro 1.

Quadro 1 - Resultados de Estudos da Prevalência de Mutações em Doenças Cardiovasculares nas Pessoas Vivendo com HIV e Alterações da Hematopoiese Clonal

Autores (Ano)	População de Estudo	País	Mutações Encontradas	Resultados Encontrados
Dharan et al (2021)	Pacientes do estudo de coorte ARCHIVE (média de 55 anos) n=220	Austrália	<i>DNMT3A, TET2, ASXL1</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de mutações nos PVHIV</li> <li>• Alterações da HC podem estar relacionadas a fatores circulantes</li> <li>• Mutação no receptor de IL-6</li> </ul>
Bick et al (2022)	Pacientes do Swiss HIV Cohort Study (21 a 83 anos) n=230	Austrália	<i>ASXL1, TET2, DNMT3A</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de mutações nos PVHIV</li> <li>• Alterações da HC podem estar associadas aos antirretrovirais</li> </ul>
Van der Heijden et al (2022)	Pacientes do estudo de coorte 200HIV (24 a 74) n=217	Holanda (Países Baixos)	<i>DNMT3A, JAK2, STAT3, TP53</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de mutações nos PVHIV</li> <li>• Alterações da HC relacionadas ao uso de antirretrovirais</li> <li>• Aumento de D-dímero em PVHIV</li> <li>• Influência de ERO e idade para desenvolvimento acelerado de HC em PVHIV</li> </ul>
Wang et al (2022)	Pacientes do Multicenter AIDS Cohort Study (42 a 70 anos) n=86	Estados Unidos da América	<i>DNMT3A, TET2, ARID1A, TP53, STAT3, PTPN11, KIT, ALK</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de mutações nos PVHIV</li> <li>• Mais mutações identificadas ao expandir a frequência de alelos variantes.</li> <li>• Frequência de estenose arterial aumentada em PVHIV com HC.</li> </ul>
Wiley et al (2022)	Pacientes do estudo de Coorte ALLRT (44 a 79 anos) n= 83	Estados Unidos da América	<i>DNMT3A, STAT3</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de mutações nos PVHIV</li> <li>• Maior frequência de variação de alelos em pacientes que tiveram DCV</li> </ul>

Funções: *ARID1A*: Remodelação da Cromatina; *ALK*: Exerce efeitos em neurônios específicos do Sistema Nervoso; *ASXL1*: Acredita-se que interrompa a cromatina em áreas localizadas melhorando a transcrição de outros genes; *DNMT3A*: acredita-se funcionar na metilação de novo, em vez da metilação de manutenção; *JAK2*: Sinalização de Citocinas e fatores de crescimento; *KIT*: Papel na proliferação, diferenciação e apoptose de muitos tipos de células; *PTPN11*: Regulador em vários eventos de sinalização celular (ativação mitogênica, controle metabólico, regulação da transcrição e migração celular); *STAT3*: crescimento celular e a apoptose; *TET2*: Envolvida na mielopoiese, *TP53*: Respostas a diversos estresses celulares, regulando a expressão de genes alvo (Parada de Ciclo celular, apoptose, senescência, reparo do DNA e alteração de metabolismo).

## 4.2 RESULTADOS SOBRE HEMOPATIAS MALIGNAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

No estudo realizado por Chapman, et al (2021) foram avaliados dados de pacientes entre 2006 e 2017 que apresentaram LDGCB, dos quais estavam armazenados em dois centros médicos sendo estes o da Universidade de Miami e o Centro Médico Nacional da Cidade da Esperança. Os dados coletados incluíam idade do paciente, sexo, local da biópsia, contagem de linfócitos CD4 e TARV no momento do diagnóstico, estágio do linfoma, se atingiu o sistema nervoso central, se o linfoma era nodal ou extranodal, dados do tratamento e resultados. Foram realizadas análises de imuno-histoquímica (CD20, CD3, CD5, CD10, BCL6, BCL2, MUM1 e MYC), também foi realizado hibridização in situ para RNA codificado pelo EBV, sendo considerado positivo caso detectado em mais de 20% das células de linfoma. Utilizando o algoritmo de Hans os casos foram classificados em tipo de origem como: centro germinativo de células B (GCB) ou não-GCB (CHAPMAN, et al, 2021).

Para avaliar a presença de neoplasia Chapman, et al (2021) realizou uma avaliação de hibridização in situ por fluorescência (FISH) em seções de tecido de biópsia que estavam fixados em formalina e embebidas em parafina (FFPE), para uma neoplasia ser considerada positiva, sinais em IGH-MYC e IGH-BCL2 devem estar presente em 10% ou mais das células observadas ou sinais em (BCL6, MYC) devem estar presentes em 15% ou mais das células observadas. Além disso, pedaços de tecido da biópsia foram selecionados, para extração de DNA e posterior sequenciamento para avaliar mutações a partir de um painel previamente selecionado para 334 genes, sendo estes os mais frequentes em linfomas (CHAPMAN, et al, 2021).

Com estes critérios Chapman, et al (2021) encontrou 30 casos de PVHIV com LDGCB, com idade média de 46 anos, com contagem média de linfócitos CD4 de 154 células/mm<sup>3</sup> no momento do diagnóstico e 58% dos casos utilizavam antirretrovirais. Foi observado que os linfomas eram majoritariamente extranodal (67%), e que o envolvimento da medula estava presente em 32% dos casos. Além disso 93% dos casos mostraram morfologia típica para LDGCB não especificada, enquanto 7% dos casos apresentaram características focais de alto grau, incluindo células de linfoma de tamanho intermediário com características morfológicas blásticas ocasionais (CHAPMAN, et al, 2021), como apresentado no quadro 2.

Através de análises foi observado que os linfomas tinham uma taxa média proliferativa de 82%, e segundo os resultados encontrados pelo algoritmo de Hans, 50% dos casos eram de origem GCB. As mutações observadas foram: *TP53* (11, 37%), *MYC* (9, 30%), *STAT3* (8, 27%), *HIST1H1E* (7, 23%), *EP300* (6, 20%), *TET2* (6,20%), *SOCS1* (5,17%), and *SGK1* (5,17%). Em relação ao EBV, 48% das amostras deram resultado positivo, e foi observado diferença na prevalência de mutações onde nos casos de EBV positivo eram mais prevalentes mutações em *STAT3*, enquanto nos casos de EBV negativo eram mais frequentes mutações em *TP53* (CHAPMAN, et al, 2021). Para os dados dos fusos (*IGH-BCL2* e *IGH-MYC*, *BCL6* e rearranjos *MYC*), só foi possível avaliar 16 casos, dos quais nove (56%) indicaram um rearranjo *MYC*, com quatro (44%) sendo EBV positivos. Rearranjos de *BCL6* foram encontrados em três casos (19%), todos negativos para EBV e dois dos quais foram observados mais de uma alteração, sendo estas em *MYC/BCL6*. Não houve rearranjos *BCL2* em nenhum dos casos (CHAPMAN, et al, 2021), como mostra o quadro 2.

Quadro 2 – Resultado de Estudo da Prevalência de Mutações nas Pessoas que Vivem com HIV, com Linfoma Difuso de Grandes Células B e alterações observadas

Autores/Ano	População de Estudo	País	Mutações Encontradas	Resultados Encontrados
Chapman et al (2021)	Casos de pacientes com HIV armazenados entre 2006 e 2017 n=30	Estados Unidos da América	<i>TP53, MYC, STAT3, HIST1H1E, EP300, TET2, SOCS1, SGK1, BCL6</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● A maioria dos linfomas encontrados eram extranodal</li> <li>● 93% dos casos apresentaram morfologia para LDGCB, sem outra especificação</li> <li>● 7% com características focais de alto grau, incluindo células de linfoma de tamanho intermediário com características morfológicas blásticas ocasionais.</li> <li>● 50% dos casos eram de origem GCB like</li> <li>● Taxa média de proliferação de 82%</li> <li>● 48% dos casos eram positivos para EBV</li> <li>● 56% dos casos apresentaram reorganização <i>MYC</i></li> <li>● 19% dos casos apresentaram reorganização <i>BCL6</i></li> <li>● Casos EBV positivo tinham prevalência de origem não GCB, enquanto os EBV negativo tinham prevalência GCB</li> </ul>

Continuação do Quadro 2				
Autores/Ano	População de Estudo	País	Mutações Encontradas	Resultados Encontrados
Chapman et al (2021)	Casos de pacientes com HIV armazenados entre 2006 e 2017 n=30	Estados Unidos da América	<i>TP53, MYC, STAT3, HIST1H1E, EP300, TET2, SOCS1, SGK1, BCL6</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevalência de mutações em TP53 nos casos de EBV negativo</li> <li>• Prevalência de mutações em STAT3 nos casos de EBV positivo</li> </ul>

*Funções: BCL6: Modulador de respostas de IL-4 dependente de STAT de células B; EP300: Regulador de transcrição via remodelamento da cromatina; HIST1H1E: Compactação da cromatina; MYC: Papel na Progressão do ciclo celular e apoptose; SGK1: Sobrevivência celular; SOCS1: Inibidor de STAT; STAT3: crescimento celular e a apoptose; TET2: Envolvida na mielopoiese, TP53: Respostas a diversos estresses celulares, regulando a expressão de genes alvo (Parada de Ciclo celular, apoptose, senescência, reparo do DNA e alteração de metabolismo).*

Fonte: elaborado pelo autor, 2023

Witte, et al (2021) realizou um estudo para avaliar alterações nas vias biológicas em casos de Linfomas Plasmablastico (LPB), do qual foram coletados dados de pacientes entre 1998 e 2019 no centro de hematopatologia Hospital Universitário Schleswig Holstein Campus Luebeck. O DNA e o RNA do tumor foram extraídos de FFPE, e realizado o sequenciamento do exoma. Foram selecionadas 33 amostras de pacientes (faixa etária está entre 29 a 86 anos) com LPB, que possuíam quantidade suficiente de tecido em FFPE adequadas para investigações genéticas. Foi identificado em 42,4% das amostras uma infecção pelo HIV e em 60,6% a presença de RNA codificado pelo EBV, além disso o herpes vírus humano-8 estava presente em 27,3% dos casos. As PVHIV com LPB eram muito mais jovens tendo idade média de 44 anos, enquanto os sem infecção tinham 70 anos (Witte, et al, 2021), conforme apresentado no quadro 3.

Do total de pacientes avaliados 57,6% apresentavam a doença em estágio avançado e tinham um prognóstico desfavorável. A sobrevivência média foi de 9 meses para estágios avançados e 22 meses para estágios iniciais. O resultado global do tratamento não foi bom, embora tenha sido ligeiramente melhor no subgrupo dos PVHIV, devido ao seu quadro mais debilitado receber mais tratamentos. Neste estudo não foi observado nenhuma influência em relação à infecção pelo EBV e qualquer uma das outras características clínico patológicas relatadas (WITTE, et al, 2021), como mostra o quadro 3.

Foi observado por Witte, et al (2021) que mutações em *CSMD3* teve um impacto significativo na sobrevivência e na progressão, também foi identificado ganhos recorrentes do número de cópias em oncogenes previamente implicados na linfomagênese e anteriormente relatados como sendo incidentalmente amplificados

em uma variedade de cânceres humano, bem como perdas no número de cópias em supressores de tumor, como *NPM1*. Além disso, observou-se que as mutações em *STAT3* estavam significativamente concentradas em PVHIV, mas raras em pacientes HIV negativos, indicando que as vias moleculares da patogênese são parcialmente separadas. Padrões de enriquecimento semelhantes beirando a significância estatística foram identificados em *LNP1* em pacientes HIV positivos e *TP53*, *PRDM1* e *IRS4* em indivíduos HIV negativos. Outras mutações de relevância que foram observadas foram as de *STAT3*, *HIST1H1E*, *NRAS* e *PIM1* (WITTE, et al, 2021), como apresentado no quadro 3.

Para caracterizar ainda mais os perfis mutacionais subjacentes à patogênese do LPB, foi observada a presença de duas assinaturas: SBS2 (indicando atividade prejudicada da família AID/APOBEC de citidina desaminases) e SBS6 (associada ao reparo defeituoso de incompatibilidade de DNA), com a última tendo predomínio. Em termos de genes e mutações MYC, descobriu-se que *OGFOD2*, *CASC4* e *CTDSPL2* sofrem mutações com mais frequência em amostras de tipo selvagem MYC (WITTE, et al, 2021), como mostra o quadro 2.

Estudos que se alinham ao Witte, et al (2021), foram realizados por Liu, et al (2020) que avaliou a genômica de LPB associado ao HIV e suas vias biológicas. Como população de estudo foram selecionados pacientes com suspeita de LPB no Departamento de Patologia Oral e Anatomia Patológica e Serviço Nacional de Laboratório de Saúde e Universidade de Witwatersrand. Para avaliar os exoma foi selecionado um painel de 34 mutações comuns para linfomas, e o DNA extraído de amostras de biopsias em FFPE, além disso também foi realizado análise para identificar e quantificar o RNA bacteriano e viral presente nas amostras, onde se observou a presença de vírus como: HIV, EBV, HHV-5 e KSHV.

Liu, et al (2020), observou que os genes nas vias de sinalização JAK-STAT, MAPK-ERK e Notch eram frequentemente mutados. O sistema de sinalização JAK-STAT foi o mais frequentemente afetado, com 62% dos pacientes portadores de uma mutação em pelo menos um dos cinco genes (*STAT3*, *JAK1*, *SOCS1*, *JAK2* e *PIM1*, um alvo transcricional direto de *STAT3/5* que serve como parte de um ciclo de feedback negativo). O *STAT3* foi o alvo mais comum de mutações, com 42% dos pacientes contendo eventos clonais. As variações detectadas foram mutações heterozigóticas missense agrupadas nos éxons 19 a 22, codificando a porção do domínio SH2 necessária para a ativação molecular de *STAT3* via interação do

receptor e produção de fosfodímero de tirosina. A maioria das mutações resultou nas alterações de aminoácidos Y640F, D661V, S614R e E616G/K, que foram classificadas como mutações de ganho de função ou prováveis mutações de ganho de função e se sobrepõem ao padrão de mutação *STAT3* descrito em outros linfomas agressivos de células B, células T e malignidades de células natural killer (NK) (LIU, et al, 2020), como apresentado no quadro 2.

Foi observado que JAK1, uma tirosina quinase que fosforila proteínas STAT, apresenta mutações missense heterozigóticas em pacientes com LPB. Esses eventos aconteceram em uma posição de aminoácidos altamente conservada no domínio JH1 kinase, G1097D/V, em vez do hotspot típico identificado em muitas outras malignidades (K860Nfs com perda de função). A mutação G1097D foi identificada como um evento de ganho de função que causa fosforilação anormal de STAT3, resultando na ativação constitutiva do sistema de sinalização JAK-STAT. A via de sinalização MAPK-ERK foi a segunda com mais frequente alterações, tendo mutações nos membros da família do gene *RAS*: *NRAS* (14%) e *KRAS* (9%), bem como *BRAF* (5,5%) e *MAP2K1* (3%). Estas mutações afetaram 28% dos pacientes, quase todas as mutações *RAS* (92,5%) foram descobertas em hotspots funcionais reconhecidos que comprovadamente alteram a atividade intrínseca da GTPase *RAS* (Liu, et al, 2020). Além disso, 24% dos pacientes com LPB apresentavam mutações nos genes do sistema de sinalização Notch, incluindo aqueles que codificam *NOTCH1*, seu regulador negativo SPEN e o co-rrepressor da via Notch *NCOR2*. As mutações SPEN são substituições mono-paralelas missense que foram dispersas aleatoriamente entre os exons codificadores de proteínas sem agrupamento aparente, e seu efeito funcional é desconhecido (LIU, et al, 2020), como mostra no quadro 3.

A característica citogenética mais prevalente na LPB são os rearranjos *MYC* com genes de imunoglobulina, que foram encontrados em 36% dos pacientes. A análise do transcriptoma indicou uma expressão consideravelmente maior de RNA de *MYC* em casos positivos para translocação de *MYC*, consistente com a ativação oncogênica de *MYC*. Além disso, foram observadas outras mutações como a *TET2*, *TP53* e *NPHP4* (LIU, et al, 2020), como apresentado no quadro 3.

Em relação às alterações em cópias somáticas, grandes áreas cromossômicas (> 10 Mb) foram frequentemente implicadas no aumento do número destas, incluindo o cromossomo 1q (43% dos casos) e cromossomo 7, em sua maior parte, ou integralmente (28% dos casos). Foi observada áreas de amplificação



altamente recorrentes, como 6p22.2 (a mais importante), 6p22.1 e 1q21.3, todas incluindo agrupamentos de genes de histonas. O gene *IL6R* e o gene anti apoptótico *MCL1*, ambos com expressão gênica aumentada, também foram encontrados na área importante do cromossomo 1q21.3. Outra alteração observada de grande importância foi o ganho regional do cromossomo 11p13 visando os genes *CD44* e *PDHX*, presentes em 37% dos casos (LIU, et al, 2020), como mostra o quadro 3.

Quando avaliada a expressão de marcadores, observou-se que LPB tinha ausência de *CD19*, *CD20*, *CD40* e *PAX5* e fatores de transcrição envolvidos na reação do centro germinativo como *BCL6*, *BCL7A*, *BCL11A* e *SPIB*, enquanto a expressão do regulador da diferenciação de células plasmáticas *PRDM1* e outros marcadores como *CD138*, *XBP1* e *IRF4* foram aumentados. A expressão de *MYC* também estava aumentada em LPB, outras diferenças notáveis incluíram a regulação positiva de *IL6R*, um alvo conhecido de *STAT3*, e a regulação negativa de *SWAP70* (LIU, et al, 2020), como apresentado no quadro 3.

Quadro 3 - Resultados da prevalência de mutações em Linfomas Plasmablasticos nas Pessoas Vivendo com HIV e alterações observadas

Autores/Ano	População de Estudo	País	Mutações Encontradas	Resultados Encontrados
Liu et al (2020)	Amostras de pacientes selecionados dentro do Departamento de Patologia Oral e Anatomia Patológica da Universidade de Witwatersrand e Serviço Nacional de Laboratório de Saúde n=	Estados Unidos da América	<i>STAT3</i> , <i>STAT5</i> , <i>JAK1</i> , <i>JAK2</i> , <i>PIM1</i> , <i>SOCS1</i> , <i>NOTCH1</i> , <i>TP53</i> , <i>MYC</i> , <i>NRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>NCOR2</i> , <i>TET2</i> , <i>NPHP4</i> , <i>PDHX</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Alterações no gene <i>STAT3</i> levaram a formação de aminoácidos alterados, categorizados como ganho de função, levando a Linfomas mais agressivo.</li> <li>● Mutações com perda de função em <i>JAK1</i></li> <li>● Pacientes com HIV apresentaram LPB com expressão elevada de marcadores celulares (<i>CD138</i>, <i>XBP1</i> e <i>IRF4</i>)</li> <li>● Expressão de <i>MYC</i> aumentada em LPB</li> <li>● Via mais afetada no LPB é junção cromatina/nucleossomo</li> <li>● Alterações na via <i>JAK-STAT</i> são essenciais no desenvolvimento do LPB</li> <li>● Diversos virus oncogenicos encontrado nas amostras (<i>EBV</i>, <i>HHV-5</i>, <i>KSHV</i>, <i>HIV</i>)</li> <li>● Alterações cromossomiais levando a mutações em genes de histonas</li> </ul>

Continuação do Quadro 3				
Autores/Ano	População de Estudo	País	Mutações Encontradas	Resultados Encontrados
Witte et al (2021)	Amostras de pacientes entre 1998 e 2019 n=33	Alemanha	<i>STAT3, HIST1H1E, PRDM1, TP53, NRAS, PIM1, CSMD3, OGFOD2, CASC4, CTDSPL2, SBS2, SBS6, MYC, LNP1, NPM1</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 42,4% dos pacientes apresentaram HIV</li> <li>• 60,6% das amostras foram reagentes para EBV</li> <li>• Pacientes com HIV apresentaram LPB com idade mais jovem que os HIV negativo</li> <li>• 27,3% dos pacientes tinham presença do HHV-8</li> <li>• 57,6% dos pacientes apresentaram estágio avançado do linfoma</li> <li>• Taxa média de sobrevivência de 9 meses (estágio avançado) e 22 meses (estágios iniciais)</li> </ul>

*Funções: BRAF: Regula a via de sinalização MAP quinase/ERK, afetando a divisão, diferenciação e secreção celular; CASC4: Susceptibilidade ao câncer; CSMD3: Pode estar envolvido na regulação de dendritos; CTDSPL2: Regulação negativa da via de sinalização de BMP e regulação positiva da exportação de proteínas do núcleo, e desfosforilação de proteínas; HIST1H1E: Compactação da cromatina; JAK1: Transdução de sinal de interferon-alfa/beta, interferon-gama e citocinas; JAK2: Sinalização de citocinas e fatores de crescimento; KRAS: Oncogene; LNP1: Regulação e manutenção da rede tubular do retículo endoplasmático; MAP2K1: Proliferação, diferenciação, regulação da transcrição e desenvolvimento; MYC: Papel na Progressão do ciclo celular e apoptose; NCOR2: medeia o silenciamento transcricional de certos genes alvo; NOTCH1: desenvolvimento de vários tipos de células e tecidos; NPHP4: desenvolvimento e função tubular renal; NPM1: duplicação de centríolos, acompanhamento de proteínas e proliferação celular; NRAS: Oncogene; OGFOD2: Acredita-se que possa permitir diversas funções, incluindo atividade de ligação ao ácido L-ascórbico; atividade dioxigenase; e atividade de ligação de íons de ferro; PDHX: Conversão do piruvato em acetil coenzima A; PIM1: Transdução de sinal nas células sanguíneas, contribuindo para a proliferação e sobrevivência celular; PRDM1: Repressor do interferon beta; SBS2: Mutações geradas diretamente pela replicação do DNA através do uracil ou por polimerases propensas a erros que replicam através de sítios abásicos gerados pela remoção do reparo por excisão de base do uracil; SBS6: Associado ao reparo defeituoso de incompatibilidade de DNA; SOCS1: Inibidor de STAT; STAT3: crescimento celular e a apoptose; STAT5: medeia as respostas de muitos ligantes celulares, como IL2, IL3, IL7 GM-CSF, eritropoietina, trombopoietina e diferentes hormônios de crescimento; TP53: Respostas a diversos estresses celulares, regulando a expressão de genes alvo (Parada de Ciclo celular, apoptose, senescência, reparo do DNA e alteração de metabolismo).*

Fonte: elaborado pelo autor, 2023

Kaner, et al (2019) realizou um estudo para avaliar casos de MDS em pacientes com HIV, para a seleção da população de estudo foi feita uma seleção de casos entre 1997 e 2016 no Centro Médico Montefiore, onde selecionou-se casos de MDS em PVHIV e pacientes não infectados para comparação. Para realizar o acompanhamento foram avaliados os seguintes dados: hemoglobina, contagem de plaquetas e contagem absoluta de neutrófilos no momento do diagnóstico de MDS; porcentagem de blastos na biópsia inicial da medula óssea; análise citogenética na biópsia inicial da medula óssea; mutações somáticas em perfis moleculares mieloides; taxa de conversão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA); forma de tratamento. As pontuações do Sistema Internacional de pontuação de Prognóstico (International Prognostic Scoring System - IPSS) de todos os pacientes foram avaliadas. Para PVHIV, os dados incluíram também contagem de CD4, carga viral do HIV, status da

medicação antirretroviral no momento do diagnóstico de MDS e tipo de TARV (KANER, et al, 2019).

Foram encontrados 14 casos de MDS/HIV comprovados por biópsia, e no momento do diagnóstico. Todos os pacientes estavam em TARV e a carga viral dos pacientes no momento do diagnóstico era < 200 cópias/mL em 83,3% dos casos, além disso oito indivíduos tinham níveis de vírus indetectáveis. A contagem média de CD4 foi de 413 células/mm<sup>3</sup>, e 71,4% dos pacientes tinham contagens de CD4 superiores a 250 células/mm<sup>3</sup>, indicando que a maioria destes pacientes estava com a infecção sob controle no momento da apresentação. Os pacientes tinham idade média de 59,1 anos, e 35,7% dos pacientes foram identificados como tendo MDS relacionada à terapia anterior para outra malignidade primária, como LNH e câncer de mama (KANER, et al, 2019), conforme apresentado no quadro 4.

No momento do diagnóstico, os pacientes com HIV+/MDS apresentavam contagem de plaquetas (76 vs. 171k/uL) e hemoglobina (7,6 vs. 9,5g/dL) consideravelmente mais baixas que os HIV-/MDS, mas não apresentavam diferença significativa na contagem absoluta de neutrófilos. A proporção de blastos na medula óssea, uma medida de risco aumentado e propensão para transformação leucêmica, foi consideravelmente maior nos PVHIV (8,7%) do que nos pacientes não infectados (2,9%). Os pacientes com HIV/MDS eram mais jovens tendo em média 59,2 anos enquanto os não infectados tinham 71,1 anos (KANER, et al, 2019), como mostra no quadro 4.

O IPSS foi utilizado para determinar a gravidade da MDS em todos os pacientes, e a grande maioria dos pacientes (78,6%) foi classificada como risco intermediário-2 ou alto. A análise dos dados citogenéticos demonstra que a deleção do cromossomo 7 é uma anormalidade citogenética de risco muito alto, sendo esta detectada em 64% dos pacientes HIV+/MDS enquanto apenas em 4,4% dos pacientes HIV-/MDS. Além disso, três pacientes apresentaram deleção isolada 7q ou monossomia 7, enquanto outros quatro apresentavam cariótipo complicado com três ou mais alterações cromossômicas. Em relação ao sequenciamento do exoma, a mutação somática mais comum descoberta foi *ASXL1*, seguida por *TP53* e *DNMT3A*. Quando comparados com pacientes com MDS não infectados, cada uma dessas mutações somáticas de alto risco (*TP53*, *DNMT3A* e *ASXL1*) foi encontrada em frequências consideravelmente mais altas na população HIV+/MDS (56% vs. 15%,

33% vs. 10% e 56% vs. 15%, respectivamente) (Kaner, et al, 2019), como apresentado no quadro 4.

A sobrevivência média para pacientes HIV+/MDS foi de 11,2 meses, em comparação com 69,2 meses para pacientes HIV-/MDS. Além disso, 57% dos PVHIV evoluíram para casos de LMA, enquanto apenas 9% dos pacientes sem infecção desenvolveram LMA. No caso de pacientes HIV+/MDS, o tempo médio desde o diagnóstico até a transição da LMA foi consideravelmente mais curto (KANER, et al, 2019), como mostra no quadro 4.

Assim como o estudo realizado por Kaner, et al (2019), foi apresentado um relato de caso por Mendes de Almeida, et al (2020), que apresenta uma paciente de 61 anos com HIV, já em tratamento há 16 anos. Em 2018 apresentou anemia e alterações mentais, tendo seus medicamentos trocados. Mesmo após esta troca de medicamentos continuou apresentando anemia, e começou a apresentar trombocitopenia (hemoglobina 4,3 g/dL, leucocitos  $8,7 \times 10^9/L$ , neutrófilos  $2,2 \times 10^9/L$  e plaquetas  $45 \times 10^9/L$ , reticulócitos 0,13% e ferritina sérica 1225  $\mu g/L$ ), necessitando de transfusão, como apresentado no quadro 4.

Foi realizada biópsia da medula óssea, que apresentou BM hipercelular (80%) com displasia multilinhagem e blastos (5%). A histologia revelou deficiência eritróide e hiperplasia granulocítica com células precursoras aumentadas e localização aberrante de precursores imaturos. Em relação a mutações foi observada a presença de trissomia no cromossomo 8 e 21, e alterações em *ASXL1* e *DNMT3A*. Apesar de todo o tratamento, a paciente foi a óbito em 2019 (MENDES DE ALMEIDA, et al, 2020), como mostra no quadro 4.

Quadro 4 – Resultados dos Estudos da Prevalência de Mutações em Casos de Síndrome Mielodisplásica nas Pessoas Vivendo com HIV e Alterações Observadas

Autores/Ano	População de Estudo	País	Mutações Encontradas	Resultados Encontrados
Kaner et al (2019)	Casos de pacientes com HIV diagnosticados com MDS entre 1997 e 2016  n=14	Estados Unidos da América	<i>ASXL1</i> , <i>TP53</i> , <i>DNMT3A</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 83,3% dos pacientes estavam com carga viral &lt;200 cópias/mL</li> <li>• O valor médio de CD4 observado foi de 413 cél/mm<sup>3</sup></li> <li>• 35,7% dos pacientes já tiveram tratamento para um câncer primário</li> <li>• Pacientes com HIV apresentaram plaquetas e hemoglobina baixa no diagnóstico em comparação aos pacientes sem HIV</li> </ul>

Continuação do Quadro 4				
Autores/Ano	População de Estudo	País	Mutações Encontradas	Resultados Encontrados
Kaner et al (2019)	Casos de pacientes com HIV diagnosticados com MDS entre 1997 e 2016  n=14	Estados Unidos da América	ASXL1, TP53, DNMT3A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior presença de blastos na medula óssea de pacientes com HIV</li> <li>• Pacientes com HIV+/MDS eram mais novos que os HIV-/MDS</li> <li>• Maioria dos pacientes com HIV/MDS foram classificados com alto risco</li> <li>• 64% dos pacientes apresentaram deleção ou alteração do cromossomo 7</li> <li>• taxa média de sobrevivência de 11,2 meses</li> <li>• 57% dos casos de HIV/MDS evoluíram para LMA</li> </ul>
Mendes de Almeida et al (2020)	Relato de Caso	Brasil	ASXL1, DNMT3A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presença de Trissomia no cromossomo 8 e 21</li> <li>• Anemia e trombocitopenia</li> </ul>

*Funções: ASXL1: Acredita-se que interrompa a cromatina em áreas localizadas melhorando a transcrição de outros genes; DNMT3A: acredita-se funcionar na metilação de novo, em vez da metilação de manutenção; TP53: Respostas a diversos estresses celulares, regulando a expressão de genes alvo (Parada de Ciclo celular, apoptose, senescência, reparo do DNA e alteração de metabolismo)*

Fonte: elaborado pelo autor, 2023

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 DOENÇAS CARDIOVASCULARES EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

O presente trabalho encontrou uma prevalência de mutações nas PVHIV em relação aos pacientes não infectados, porém dentre as mutações observadas algumas estavam presentes em ambos os grupos como a *DNMT3A* e *TET2*. Uma explicação para a presença de mutações comuns, a ambos os grupos, está relacionada ao fato de que a HC é multifatorial, e como o grupo controle era constituído por uma população de pacientes com riscos de DCV de uma faixa etária mais elevada, já existiam chances de serem observadas alterações neste grupo. A presença de mutações comuns ajuda na interpretação dos resultados encontrados pois consegue-se notar a origem delas relacionadas a outras causas.

Além disso, em relação às mutações sobre DCV em PVHIV para o gene *ASXL1* apresentaram divergentes, nos estudos realizados por Bick et al (2022) e Dharan et al (2021) o gene *ASXL1* é o que apresentou maior prevalência de mutação, enquanto nos estudos de Van der Heijden et al (2022), Wang et al (2022) e Wiley et al (2022) não foram observadas mutações neste gene. A mutação em *ASXL1*, segundo Bick et al (2022) está relacionada ao uso de cigarros, porém a população avaliada nos estudos apresentava uma parcela extremamente baixa de pacientes fumantes, o que segundo o autor leva a uma dificuldade na interpretação dos resultados, uma vez que não se pode relacionar a prevalência desta mutação a um hábito dos pacientes avaliados. Outra questão levantada pelo autor está relacionada ao fato de que mutações em *ASXL1* está ligada a síndrome mielodisplásica (MDS), porém como no estudo estava sendo avaliado risco cardiovascular foi levantada a hipótese de as mutações neste gene também estarem relacionadas a DCV, porém mais estudos precisam ser realizados. Estes achados também foram observados no estudo de Dhara et al (2021). Ainda em relação a mutação em *ASXL1* Dhara et al (2021) aponta que pacientes que apresentam esta mutação ou outras em conjunto apresentam um polimorfismo no receptor de IL-6, que diminui os riscos de DCV, porém observando os dados obtidos não houve diferença de prevalência desta alteração em nenhum dos grupos, além disso foi observado um aumento de IL-6 e proteína C reativa, que não pode ser explicada pelo polimorfismo do receptor de IL-6. Com base nesse achado deve-se realizar mais estudos para avaliar o impacto em DCV.

Outra divergência nos estudos, ocorre em relação às frações de alelos variantes, onde apenas no trabalho de Dharan et al (2021) não foi observado diferenças significativas entre os grupos avaliados, apenas foi observado o aumento de variações conforme o aumento da idade, sendo o aumento maior nas PVHIV. O uso de uma faixa maior ou menor na fração de alelos variantes pode explicar o motivo dos diferentes achados nos resultados das mutações observados nos estudos onde em sua maioria foi utilizado valores acima de 1%. Apenas o estudo realizado por Wang et al (2022) avaliou valores menores que 1% e com isso observou outras mutações como a *ARID1A*, *PTPN11*, *KIT*, *ALK*, *STAT3* e *TP53* sendo estas mutações apenas observadas em PVHIV. Em relação a DCV, foi observado que PVHIV com HC apresentaram estenose arterial classificada entre moderada e severa com uma frequência de 30% para PVHIV com HC vs. 9% sem HC (Wang et al, 2022).

No estudo realizado por Wiley et al (2022), foi realizada a investigação das mutações apenas levando em consideração uma população infectada por HIV, o que o diferencia dos outros estudos. A avaliação somente de PVHIV, dificulta a identificação para verificar se o vírus seria responsável pelas mutações observadas na HC ou se poderia ser por conta do envelhecimento desta população, por outro lado como o objetivo deste autor era verificar o uso da HC como biomarcador para DCV ao avaliar PVHIV foi possível verificar que realmente há um aumento significativo nas mutações em pacientes que vieram a apresentar DCV. Este achado pode indicar que as mutações podem servir como um biomarcador de alerta, porém carece de mais estudos.

Van der Heijden et al (2022) ao analisar as mutações encontrou que pacientes utilizam a antirretroviral zidovudina (AZT), ou tiveram contato apresentam uma mutação no gene *SBS18*, o que corrobora com a hipótese proposta por Dharan et al (2021) de que o uso de antirretrovirais pode influenciar a HC. Outro ponto a ser observado é que algumas mutações observadas nas PVHIV estão relacionadas a espécies reativas de oxigênio, que se podem ter relação com inibidores de transcriptase reversa, porém não se pode afirmar se o HIV ou o uso de antirretrovirais são responsáveis pelas alterações encontradas (VAN DER HEIJDEN, et al, 2022).

Foi observado também por Van der Heijden et al (2022) que pacientes que estavam com *CD4* nadir (contagem mais baixa de *CD4*) apresentaram maior taxa de mutações na HC, o que mostra a infecção tendo uma relação com a HC.

Em relação aos fatores circulantes avaliados nos estudos, os achados de Van der Heijden et al (2022) em relação ao valor aumentado de D-dímero, bem como os de Dharan et al (2021) que observou aumento de IL-6 e PCR, corrobora com outros achados anteriores da literatura, como o apresentado pelo estudo realizado por Vachiat, et al (2017), onde aponta que o sistema imunológico é um elemento chave no início e na progressão da aterosclerose em PVHIV. Os níveis de proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) são maiores em pessoas com HIV quando comparada as que não estão infectadas, por exemplo risco de infarto do miocárdio foi 4 vezes maior em PVHIV com níveis de PCR elevados em comparação a pacientes sem a infecção. Além disso ocorre a ativação de marcadores como *CD163*, *CXCL10*, *CD14+* e *CD16+*, que demonstram ser indicadores de desenvolvimento de placa coronária não calcificada, e foram mais prevalentes em PVHIV. Foi observado também que a incidência de infarto e acidentes vasculares estavam associadas a níveis elevados de *IL-6* e *TNF*, além da presença de D-dímero aumentado.

Pode-se observar que nos estudos da literatura científica, realmente existe uma prevalência maior de HC em PVHIV como observados nos estudos realizados. Um ponto importante a ser observado é de que diversas mutações encontradas variam entre os autores onde temos por exemplo os achados de Wang et al, com a mutação mais comum em PVHIV para o gene codificador de *ARID1A*, enquanto para Dhara et al e Bick et al seria o gene codificador para *ASLX1*. Tal diferença poderia estar relacionada aos diferentes tipos de sequenciamento de DNA utilizados nos estudos e possivelmente também a faixa de frequência do alelo variante utilizada. A falta de uma padronização dos métodos, bem como diferença numérica entre os grupos estudados pode levar também a divergência nos achados.

## 5.2 HEMOPATIAS MALIGNAS EM PESSOAS VIVENDO COM HIV

Nos estudos de Hemopatias Malignas em PVHIV foram observadas diversas mutações, algumas em comum foram *STAT3* e *JAK*, isso porque a relação entre essas duas está no fato de que *STAT3* tem um papel no crescimento celular e apoptose, enquanto *JAK* tem o papel de fosforilar *STAT* para ativar vias de sinalização. Portanto alterações nessa via de sinalização, que foi observada em todos os artigos sobre linfoma, mostram que esta alteração possivelmente representa um papel chave no



desenvolvimento dos linfomas de um modo geral, ressaltando que alterações na via *STAT/JAK* foram mais dominantes em casos de LPB, além disso Liu, et al (2020), aponta que mutações em *STAT3*, fazem com que o LPB seja mais agressivo. Outros tipos de mutação foram observados também, embora não sejam comuns em todos os estudos, isto pode se dar ao fato de que cada autor escolheu os genes que gostariam de avaliar a partir de um painel de mutações mais comuns para os linfomas, disponíveis em bancos de dados, que estavam analisando. Com isso as avaliações acabam caindo na subjetividade de cada autor.

Em relação às mutações comuns observadas nos estudos relacionados a MDS como *ASXL1* e *DNMT3A*, embora não discutida pelos autores dos estudos sobre uma relação de origem, temos diversos outros autores (MARNELL, et al, 2021; HUSBY, et al, 2020; ASADA, et al, 2019; MEIER, et al 2022) apontando que mutações em *ASXL1* e *DNMT3A* tem relação com HC, uma vez que PVHIV apresentam prevalência destas alterações. Asada, et al (2019) ainda mostra que mutações em *ASXL1* aceleram o desenvolvimento de MDS e LMA, o que corrobora com o achado do estudo realizado por Kaner, et al (2019) onde 57% dos pacientes evoluíram para LMA.

Dentre os estudos que apresentaram dados sobre sobrevivência e proliferação, podemos verificar uma característica comum, onde tanto em casos de LPB e MDS a idade das PVHIV era mais baixa dos que os não infectados, indicando uma gravidade maior, além disso a sobrevida era menor variando entre 9 meses e 22 meses dependendo do estágio da doença. Esse achado pode estar ligado as mutações observadas em *TP53*, pois como apontado em um estudo realizado por Husby, et al (2020) mutações em genes da via de reparo como: *PM1D*, *TP53*, *RAD21* e *BRCC3*, foram observados em pacientes que tiveram uma sobrevida menor. Outro ponto a ser observado, é que mesmo os pacientes estando em tratamento para HIV, com a carga viral controlada, os prognósticos foram desfavoráveis para os pacientes tanto com Linfomas, quanto com MDS.

Nos casos de MDS, foi observado que as PVHIV apresentaram valores de hemoglobina e plaquetas menores que os pacientes não infectados, bem como maior quantidade de blastos na medula óssea. Além disso, alguns casos de MDS, se desenvolveram após outro câncer como LNH e câncer de mama, o que corrobora com o reportado pela Sociedade Americana de Câncer (2020) que relata sobre pacientes terem chances de desenvolverem outro tipo de neoplasia, após um primeiro câncer.

Sobre alterações e mutações em MYC nos casos de PVHIV, Chapman, et al (2021) não observou translocações BCL2 e não observou correlação com a contagem de células CD4, porém é identificou um aumento para translocações MYC, sendo que esta ocorre em 56% dos pacientes avaliados para LDGCB. Da mesma forma, as mutações MYC foram comuns, ocorrendo em 30% de todos os casos, e foram um pouco mais comuns em pacientes negativos para EBV. Enquanto para Liu, et al (2020) através de suas análises elaborou uma teoria de que como o MYC é um gene alvo *STAT3* em células B, é provável que haja uma relação entre as mutações *STAT3* e a alta expressão contínua de MYC em LPB. Como resultado, as frequentes mutações *STAT3*, além das translocações regulares de MYC e dos ganhos infrequentes de MYC, podem constituir um evento alternativo ou colaborador na mediação da alta expressão de MYC em LPB. Os achados de em relação ao *STAT3* podem justificar os achados de Chapman, et al (2021) uma vez que o *STAT3* aparece como mutação frequente nos casos de linfomas.

Como somente o estudo de Chapman, et al (2021) aborda sobre LDGCB, os dados acabam sendo escassos, porém foi observado através de análises de expressão gênica e estudos comparativos de hibridização genômica que em casos de Linfoma do tipo GCB, essas neoplasias aumentaram a expressão da progressão do ciclo celular, da replicação do DNA e dos genes de reparo de danos ao DNA, diminuíram a expressão do efeito do ciclo celular e da apoptose, e teve poucas variações no número de cópias. Com isso, estas descobertas apoiam a hipótese de que o LDGCB do tipo GCB tem maior potencial proliferativo e estabilidade genômica, o que poderia explicar porque são mais frequentemente sistêmicos, multifocais, extranodais e têm uma elevada taxa proliferativa, independente do sistema imunitário do hospedeiro.

Achados sobre alterações cromossômicas foram observados por Kaner et al, Mende de Almeida et al e por Liu et al. Para Liu, et al (2020) alterações no gene que codificam histonas, bem como o aumento da abundância de mRNA em LPB, além dos aumentos recorrentes no número de cópias abrangendo este agrupamento de genes no cromossomo 6 é uma marca diferenciadora desta doença em comparação com outras malignidades linfóides. Enquanto Kaner, et al (2019) observou que as deleções do cromossomo 7 ocorrem com frequência em PVHIV que desenvolvem MDS. Uma explicação se dá em parte pelo número maior de PVHIV que desenvolvem vários tipos de câncer (na maioria das vezes linfoma não-Hodgkin) que necessitam de tratamento

citotóxico, que é conhecido por causar danos genéticos, particularmente ao cromossomo 7. Em contrapartida, as deleções do cromossomo 7 também apareceram com frequência em casos de MDS relacionados a casos em que não havia tido contato do paciente com outras malignidades previamente, o que acaba dificultando o entendimento de como surgiram as alterações nestes pacientes. Além disso, os achados de Mendes de Almeida, et al (2021) se diferem dos achados de Kaner et al, uma vez que no relato de caso as mutações cromossômicas na paciente com MDS foram no cromossomo 8 e 21. Pode-se observar que não existe uma relação definida para a origem das mutações nos cromossomos e carece de mais estudos para melhor avaliação.

Sabe-se que o HIV é uma porta de entrada para infecções oportunistas, portanto nos estudos para avaliação dos linfomas foi verificada a presença destas. Chapman, et al (2021), observou que 48% dos casos eram positivos para EBV, sendo que destes as mutações prevalentes foi em *STAT3*, enquanto para os negativos para EBV tiveram prevalência de mutação para *TP53*. Além disso, os casos de EBV apresentavam linfoma de origem não GCB. De forma similar Witte, et al (2021) observou resultados parecidos para EBV em relação às mutações, foi observada também a presença de HHV-8, porém nenhuma correlação foi encontrada. No estudo de Liu et al (2020) foi observado a presença de EBV, HHV-5 e KSHV. Em relação ao EBV foi observada a prevalência de mutações em *STAT3* assim como verificado nos outros estudos. Da mesma forma não foram observadas correlações entre os outros vírus e alterações observadas.

Liu, et al (2020) em seu estudo sobre LPB identificou características que diferenciam este dos demais tipos de linfomas onde observou que os LPB expressam de forma elevada marcadores como CD138, XBP1 e IRF4, enquanto ocorre uma inibição de marcadores como CD19, CD20, CD40 e PAX5.

Com base no observado temos que alterações na via *JAK-STAT* são fatores fundamentais para ocorrência de linfomas, além disso infecções secundárias como o EBV podem influenciar o desenvolvimento dos linfomas, enquanto mutações no *ASXL1* são fundamentais para o desenvolvimento de MDS. Correlacionando estes achados com as hipóteses AKKINA (2013), onde as proteínas do HIV e níveis anormais de citocinas podem afetar o ambiente da MO, levando a efeitos indiretos nos progenitores hematopoiéticos, temos que linfócitos do tipo B também podem ter influências de mutações nos genes da via *JAK-STAT* o que pode explicar a

prevalência de linfomas deste tipo. Outro ponto a se observar é que mesmo os tratamentos sendo realizados os prognósticos para Linfomas e MDS não são favoráveis para PVHIV.

## 6 CONCLUSÃO

Os estudos permitem concluir que existe uma prevalência de HC em PVHIV, que podem estar ligados ao risco elevado de DCVs, Linfomas e MDS.

Nos casos dos estudos para DCVs pode-se observar que as mutações em *DNMT3A*, *TET2*, *STAT3* E *ASXL1* são as mais prevalentes nas PVHIV, além disso pacientes que fizeram o uso do antirretroviral AZT apresentaram mutações exclusivas. Os marcadores circulantes como IL-6, D-dímero apresentam alterações em PVHIV.

Para os casos de Linfomas, as mutações mais comuns são em *STAT3/5*, *TP53*, *JAK1/2*. As mutações nas vias como JAK-STAT também relacionadas a HC são prevalentes em PVHIV, sendo possivelmente a principal via de origem dos linfomas, enquanto no caso de MDS pode estar relacionada a mutação em *ASXL1*, sendo está a mutação prevalentes observada nos estudos.

Com base nos achados dos estudos para hemopatias e DCVs e sabendo que a HC está relacionada a diversos fatores, incluindo a idade, portanto estudos com uma população de faixa etária mais jovem podem vir a ajudar a esclarecer se estas alterações observadas são por conta do envelhecimento dos indivíduos somada a infecção, uma vez que se esperaria menores taxa de mutação em indivíduos mais jovens.

## REFERÊNCIAS

AKKINA, Ramesh. New insights into HIV impact on hematopoiesis. **Blood**, v. 122, n. 13, p. 2144–2146, 2013.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Second Cancers After Hodgkin Lymphoma**. [www.cancer.org](https://www.cancer.org/cancer/types/hodgkin-lymphoma/after-treatment/second-cancers.html). Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/types/hodgkin-lymphoma/after-treatment/second-cancers.html>>. Acesso em: 5 set. 2023.

ASADA, Shuhei; FUJINO, Takeshi; GOYAMA, Susumu; *et al.* The role of ASXL1 in hematopoiesis and myeloid malignancies. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 13, p. 2511–2523, 2019.

BERHAN, Ayenew; BAYLEYEGN, Biruk ; GETANEH, Zegeye. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. **Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy**, v. Volume 12, p. 31–45, 2022.

BICK, Alexander; KONSTANTIN POPADIN; THORBALL, Christian W; *et al.* Increased prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential amongst people living with HIV. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 2022.

BRASIL, UNAIDS. “**Deu Positivo, e Agora?**” UNAIDS Brasil. Disponível em: <<https://unaid.org.br/2018/12/unaid-lanca-site-deu-positivo-e-agora-com-informacoes-essenciais-para-jovens-recem-diagnosticados-com-hiv/>>. Acesso em: 8 maio 2023.

CARBONE, Antonino; VACCHER, Emanuela ; GLOGHINI, Annunziata. Hematological cancers in individuals infected by HIV. **Blood**, v. 139, n. 7, 2021.

CHAPMAN, Jennifer R.; BOUSKA, Alyssa C.; ZHANG, Weiwei; *et al.* EBV-positive HIV-associated diffuse large B cell lymphomas are characterized by JAK/STAT (STAT3) pathway mutations and unique clinicopathologic features. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 5, p. 870–878, 2021.

CHIARA BERNELLI; GIAN BATTISTA DANZI; CERRATO, Enrico; *et al.* Cardiovascular Events Recurrence and Coronary Artery Disease in HIV Patients: The Price We Have to Pay for the Chronicization of the Disease. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 36, n. 1, p. 127–134, 2020.

DHARAN, Nila; YEH, Paul; BLOCH, Mark; *et al.* HIV is associated with an increased risk of age-related clonal hematopoiesis among older adults. **Nature Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1006–1011, 2021.

DURANDT, C.; POTGIETER, J. C.; MELLET, J.; *et al.* HIV and haematopoiesis. **South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde**, v. 109, n. 8b, p. 40–45, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662148/>>. Acesso em: 1 dez. 2022.

FANALES-BELASIO, Emanuele; RAIMONDO, Mariangela; SULIGOI, Barbara; *et al.* HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. **Annali dell'Istituto Superiore di Sanità**, v. 46, n. 1, p. 5–14, 2009.

GHRENASSIA, Etienne; ROULIN, Louise; ALINE-FARDIN, Aude; *et al.* The Spectrum of Chronic CD8+ T-Cell Expansions: Clinical Features in 14 Patients. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, p. e91505, 2014.

HUSBY, Simon; FAVERO, Francesco; NIELSEN, Christian; *et al.* Clinical impact of clonal hematopoiesis in patients with lymphoma undergoing ASCT: a national population-based cohort study. **Leukemia**, v. 34, n. 12, p. 3256–3268, 2020.

JAISWAL, Siddhartha; NATARAJAN, Pradeep; SILVER, Alexander J.; *et al.* Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 2, p. 111–121, 2017.

JAMIL, Ayesha ; MUKKAMALLA, Shiva Kumar R. **Lymphoma**. PubMed. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560826/>>.

Jl, Yongjia ; LU, Hongzhou. Malignancies in HIV-Infected and AIDS Patients. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1018, p. 167–179, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052137/>>.

KANER, Justin D.; THIBAUD, Santiago; JASRA, Sakshi; *et al.* HIV portends a poor prognosis in myelodysplastic syndromes. **Leukemia & Lymphoma**, v. 60, n. 14, p. 3529–3535, 2019.

LIU, Zhaoqi; FILIP, Ioan; GOMEZ, Karen; *et al.* Genomic Characterization of HIV-Associated Plasmablastic Lymphoma Identifies Pervasive Mutations in the JAK–STAT Pathway. **Blood cancer discovery**, v. 1, n. 1, p. 112–125, 2020.

MARNELL, Christopher S.; BICK, Alexander; NATARAJAN, Pradeep. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): Linking somatic mutations, hematopoiesis, chronic inflammation and cardiovascular disease. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 161, p. 98–105, 2021.

MEIER, Jeremy; JENSEN, Jeffrey L.; DITTUS, Christopher; *et al.* Game of clones: Diverse implications for clonal hematopoiesis in lymphoma and multiple myeloma. **Blood Reviews**, v. 56, 2022.

MELLORS, John W.; GUO, Shuang; NAQVI, Asma; *et al.* Insertional activation of *STAT3* and *LCK* by HIV-1 proviruses in T cell lymphomas. **Science Advances**, v. 7, n. 42, 2021.

MENDES-DE-ALMEIDA, Daniela Palheiro; LOVATEL, Viviane Lamim; SANTOS-BUENO, Filipe Vicente; *et al.* Myelodysplastic syndrome with clonal karyotype evolution associated with trisomy 8 and *ASXL1* mutation in well-controlled HIV patient: Case report and literature review. **eJHaem**, v. 1, n. 1, p. 344–349, 2020.

NCBI. **Home - Gene - NCBI**. Nih.gov. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>>

SANT'ANNA RAMOS VOSGERAU, Dilmeire ; PAULIN ROMANOWSKI, Joana. Estudos de revisão: implicações conceituais e metodológicas. **Revista Diálogo**



**Educacional**, v. 14, n. 41, p. 165, 2014. Disponível em: <<https://periodicos.pucpr.br/index.php/dialogoeducacional/article/viewFile/2317/2233>>.

SO-ARMAH, Kaku ; FREIBERG, Matthew S. HIV and Cardiovascular Disease: Update on Clinical Events, Special Populations, and Novel Biomarkers. **Current HIV/AIDS Reports**, v. 15, n. 3, p. 233–244, 2018.

TSUKAMOTO, Tetsuo. Hematopoietic Stem/Progenitor Cells and the Pathogenesis of HIV/AIDS. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, 2020.

VACHIAT, Ahmed; MCCUTCHEON, Keir; TSABEDZE, Nqoba; *et al.* HIV and Ischemic Heart Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 69, n. 1, p. 73–82, 2017.

VAN DER HEIJDEN, Wouter A; VAN DEUREN, Rosanne C; VAN DE WIJER, Lisa; *et al.* Clonal Hematopoiesis Is Associated With Low CD4 Nadir and Increased Residual HIV Transcriptional Activity in Virally Suppressed Individuals With HIV. **The Journal of Infectious Diseases**, 2021.

VISHNU, Prakash ; ABOULAFIA, David M. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. **British Journal of Haematology**, v. 171, n. 5, p. 695–709, 2015.

WANG, Shiyu; PASCA, Sergiu; POST, Wendy S.; *et al.* Clonal hematopoiesis in men living with HIV and association with subclinical atherosclerosis. **AIDS (London, England)**, v. 36, n. 11, p. 1521–1531, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35730391/>>. Acesso em: 5 abr. 2023.

WILEY, Brian; PARSONS, Tyler M.; BURKART, Samantha; *et al.* Effect of Clonal Hematopoiesis on Cardiovascular Disease in People Living with HIV. **Experimental Hematology**, v. 114, p. 18–21, 2022.

WITTE, Hanno M.; KÜNSTNER, Axel; HERTEL, Nadine; *et al.* Integrative genomic and transcriptomic analysis in plasmablastic lymphoma identifies disruption of key regulatory pathways. **Blood Advances**, v. 6, n. 2, p. 637–651, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. “**HIV and AIDS**” WHO. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>> Acesso em: 8 maio 2023

WORLD HEALTH ORGANIZATION. “**HIV**” WHO. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/hiv-aids>> Acesso em: 8 maio 2023

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto ; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2013

## APÊNDICE A – Informações Complementares

<b>Sigla</b>	<b>Nome</b>	<b>Função</b>
AID/APOBEC	Família de Polinucleotídeo Citidina Desaminases	Envolvidas no processo de edição do DNA/RNA
ALK	Receptor de Tirosina Quinase ALK	Desenvolvimento do cérebro e exerce seus efeitos em neurônios específicos do sistema nervoso.
BCL2	Regulador de Apoptose BCL2	Bloqueia a morte apoptótica de algumas células, como os linfócitos
BCL7A	Subunidade BCL7A do Complexo de Remodelação da Cromatina BAF	Relação com translocação MYC e IGH
BCL11A	Fator de Transcrição BCL11A	Codifica uma proteína dedo de zinco do tipo C2H2, que pode estar envolvida com a leucemia mielóide e linfomas
CD3	Marcador de Células T	Traduz sinais de ativação para o citoplasma
CD4	Marcador de Células T	Co-receptor com o receptor de células T para reconhecimento de antígenos.
CD5	Marcador de Células T, e alguns subtipos de células B e Timócitos	receptor para regular a proliferação de células T
CD8	Marcador de Células T	Co-receptor com o receptor de células T para reconhecimento de antígenos.
CD10	Metaloenzima de Membrana	Inativa vários hormônios peptídicos, incluindo glucagon, encefalinas, substância P, neurotensina, oxitocina e bradicinina.
CD14	Marcador preferencial de Macrófagos e monocitos	Coopera com outras proteínas para mediar a resposta imune inata.
CD16	Receptor Fc gama IIIa	Envolvido na remoção de complexos antígeno-anticorpo da circulação, bem como em outras respostas, incluindo citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos.
CD19	Marcador de células pré-B e B	Esta proteína forma um complexo com várias proteínas de membrana, incluindo o receptor do complemento tipo 2 (CD21) e a tetraspanina (CD81) e este complexo reduz o limiar para a ativação de células B iniciada pelo antígeno.
CD20	Marcador de Células B	Desenvolvimento e diferenciação de células B em células plasmáticas

<b>Sigla</b>	<b>Nome</b>	<b>Função</b>
CD40	Marcador de Células do Sistema imune	Mediar uma ampla variedade de respostas imunes e inflamatórias, incluindo troca de classe de imunoglobulina dependente de células T, desenvolvimento de células B de memória e formação de centro germinativo.
CD44	Marcador de Células B e T	Envolvida nas interações célula-célula, adesão celular e migração
CD138	Sindecano 1 (Syndecan 1)	Os sindecanos medeiam a ligação celular, a sinalização celular e a organização do citoesqueleto e os receptores sindecanos são necessários para a internalização da proteína tat do HIV-1.
CD163	Marcador de Monócitos e Macrófagos	Funciona como um receptor regulado pela fase aguda, envolvido na depuração e endocitose dos complexos hemoglobina/haptoglobina pelos macrófagos, e pode, assim, proteger os tecidos do dano oxidativo mediado pela hemoglobina livre. Esta proteína também pode funcionar como um sensor imunológico inato para bactérias e indutor de inflamação local.
CXCL10	Ligante de quimiocina com motivo C-X-C 10 (C-X-C motif chemokine ligand 10)	Resulta em efeitos pleiotrópicos, incluindo estimulação de monócitos, natural killer e migração de células T e modulação da expressão de moléculas de adesão.
ERK	Proteína quinase 1 ativada por mitógeno	Proliferação, diferenciação, regulação da transcrição e desenvolvimento.
Gp120	Glicoproteína do Envelope (HIV)	Uma glicoproteína exposta na superfície do envelope do HIV, a Gp120 é essencial para a entrada do vírus nas células, pois desempenha um papel vital na ligação a receptores específicos da superfície celular.
IGH	Locus pesado de imunoglobulina (Immunoglobulin heavy locus)	As imunoglobulinas reconhecem antígenos estranhos e iniciam respostas imunológicas, como a fagocitose e o sistema complemento.
IL6R	Receptor de Interleucina 6	A interleucina 6 é uma potente citocina pleiotrópica que regula o crescimento e a diferenciação celular e desempenha um papel importante na resposta imune. O receptor de IL6 é um complexo proteico que consiste nesta proteína e no transdutor de sinal de interleucina 6 (IL6ST/GP130/IL6-beta), uma subunidade receptora também compartilhada por muitas outras citocinas.

<b>Sigla</b>	<b>Nome</b>	<b>Função</b>
IRF4	Fator regulador de interferon 4	Os IRFs são importantes na regulação de interferons em resposta à infecção por vírus e na regulação de genes induzíveis por interferon. Este membro da família é específico para linfócitos e regula negativamente a sinalização do receptor Toll-like (TLR), que é central para a ativação dos sistemas imunológicos inato e adaptativo
IRS4	Substrato do receptor de insulina 4	O IRS4 codifica o substrato 4 do receptor de insulina, uma proteína citoplasmática que contém muitos locais potenciais de fosforilação de tirosina e serina/treonina. Foi demonstrado que a proteína IRS4 fosforilada em tirosina se associa a moléculas de sinalização citoplasmática que contém domínios SH2.
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno (mitogen-activated protein kinase)	Estão envolvidas em uma ampla variedade de processos celulares, como proliferação, diferenciação, regulação da transcrição e desenvolvimento.
MUM1	Fator regulador de interferon 4	Vide IRF4
p17	Proteína 17 (HIV)	p17 é uma proteína estrutural criticamente envolvida na maioria dos estágios do ciclo de vida do retrovírus. Ele participa dos estágios iniciais da replicação do vírus, bem como do direcionamento do RNA para a membrana plasmática, da incorporação do envelope nos vírions e da montagem das partículas.
PAX5	Paired box	Este gene codifica a proteína ativadora específica da linhagem de células B que é expressa nos estágios iniciais, mas não tardios, da diferenciação das células B. Fatores de transcrição de PAX são reguladores importantes no desenvolvimento inicial, e acredita-se que alterações na expressão de seus genes contribuam para a transformação neoplásica
SBS18	Substituição de base única 18	Possivelmente relacionada a danos por espécies reativas de oxigênio
SPIB	Fator de Transcrição Spi-B	A proteína codificada por este gene é um ativador transcricional que se liga à PU-box (5'-GAGGAA-3') e atua como um intensificador específico de linfóides.
SWAP70	Trocador de subunidade do complexo de células B SWAP70 (Switching B cell complex subunit SWAP70)	Pode estar envolvido na regulação da polimerização e despolimerização da actina.

<b>Sigla</b>	<b>Nome</b>	<b>Função</b>
TAT	Proteína TAT (HIV)	proteína reguladora que aumenta drasticamente a eficiência da transcrição viral
XPB1	Gene - X-Box Binding Protein 1	Este gene codifica um fator de transcrição que regula os genes do MHC de classe II, ligando-se a um elemento promotor denominado X box.

## ANEXO A – Referências dos Artigos da Revisão

BICK, Alexander; KONSTANTIN POPADIN; THORBALL, Christian W; *et al.* Increased prevalence of clonal hematopoiesis of indeterminate potential amongst people living with HIV. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 2022.

CHAPMAN, Jennifer R.; BOUSKA, Alyssa C.; ZHANG, Weiwei; *et al.* EBV-positive HIV-associated diffuse large B cell lymphomas are characterized by JAK/STAT (STAT3) pathway mutations and unique clinicopathologic features. **British Journal of Haematology**, v. 194, n. 5, p. 870–878, 2021.

DHARAN, Nila; YEH, Paul; BLOCH, Mark; *et al.* HIV is associated with an increased risk of age-related clonal hematopoiesis among older adults. **Nature Medicine**, v. 27, n. 6, p. 1006–1011, 2021.

KANER, Justin D.; THIBAUD, Santiago; JASRA, Sakshi; *et al.* HIV portends a poor prognosis in myelodysplastic syndromes. **Leukemia & Lymphoma**, v. 60, n. 14, p. 3529–3535, 2019.

LIU, Zhaoqi; FILIP, Ioan; GOMEZ, Karen; *et al.* Genomic Characterization of HIV-Associated Plasmablastic Lymphoma Identifies Pervasive Mutations in the JAK–STAT Pathway. **Blood cancer discovery**, v. 1, n. 1, p. 112–125, 2020.

MENDES-DE-ALMEIDA, Daniela Palheiro; LOVATEL, Viviane Lamim; SANTOS-BUENO, Filipe Vicente; *et al.* Myelodysplastic syndrome with clonal karyotype evolution associated with trisomy 8 and *ASXL1* mutation in well-controlled HIV patient: Case report and literature review. **eJHaem**, v. 1, n. 1, p. 344–349, 2020.

VAN DER HEIJDEN, Wouter A; VAN DEUREN, Rosanne C; VAN DE WIJER, Lisa; *et al.* Clonal Hematopoiesis Is Associated With Low CD4 Nadir and Increased Residual HIV Transcriptional Activity in Virally Suppressed Individuals With HIV. **The Journal of Infectious Diseases**, 2021.

WANG, Shiyu; PASCA, Sergiu; POST, Wendy S.; *et al.* Clonal hematopoiesis in men living with HIV and association with subclinical atherosclerosis. **AIDS (London, England)**, v. 36, n. 11, p. 1521–1531, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35730391/>>. Acesso em: 5 abr. 2023.

WILEY, Brian; PARSONS, Tyler M.; BURKART, Samantha; *et al.* Effect of Clonal Hematopoiesis on Cardiovascular Disease in People Living with HIV. **Experimental Hematology**, v. 114, p. 18–21, 2022.

WITTE, Hanno M.; KÜNSTNER, Axel; HERTEL, Nadine; *et al.* Integrative genomic and transcriptomic analysis in plasmablastic lymphoma identifies disruption of key regulatory pathways. **Blood Advances**, v. 6, n. 2, p. 637–651, 2022.