

# Factores virales de riesgo para la transmisión madre-hijo del VIH-1

Recibido: 14/10/2009 Aceptado: 31/10/2009

Guillermina L. Dolcini.

***Resumen** Entre los principales factores de riesgo para la transmisión madre-hijo (TMH) del VIH-1 se encuentran la carga viral y el estado clínico e inmunológico de la madre. La presente revisión bibliográfica se aboca exclusivamente a los factores virales de riesgo: la carga viral (CV) y las características del virus. La CV plasmática tiene un fuerte valor predictivo para el riesgo de TMH; los distintos tratamientos con antirretrovirales en embarazadas tienden a disminuir la CV plasmática. Se analiza además la relación entre presencia viral y TMH a nivel local (placenta, secreciones cérvico-vaginales y leche). Existe una selección de variantes virales que se transmiten de madre a hijo; se discute el rol de la heterogeneidad viral y de los diferentes subtipos del VIH en la TMH. Si bien pueden transmitirse virus con diferentes tropismos, se destaca la preferencia de virus de fenotipo R5 en la TMH.*

**Palabras clave:** VIH, transmisión madre-hijo, factores de riesgo, carga viral, genotipo y fenotipo viral.

En la literatura se han definido múltiples factores de riesgo para la transmisión madre-hijo (TMH) del VIH-1, tanto virales como maternos, obstétricos y del feto o niño. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la carga viral y el estado clínico e inmunológico de la madre, dado principalmente por el recuento de células CD4+. En el presente trabajo nos abocaremos exclusivamente a los factores virales de riesgo, dentro de los cuales se considerará el de la carga viral a diferentes niveles y las características genotípicas y fenotípicas del virus.

Investigadora Asistente de CONICET, Prof. Adjunto.  
CONICET. Laboratorio de Virología.  
Facultad de Ciencias Veterinarias.  
Universidad Nacional del Centro  
de la Provincia de Buenos Aires

CORRESPONDENCIA  
Pasaje Arroyo Seco s/n, CP 7000 Tandil, Buenos Aires,  
Argentina. TE: +54.02293.439-850 int. 255.  
gdolcini@vet.unicen.edu.ar

## Carga viral

### A nivel sistémico

Numerosos trabajos han puesto en evidencia desde hace más de una década que la carga viral (CV) materna elevada es el factor mejor asociado con el riesgo de TMH (1-6). Estos estudios se basaron en la eficacia de aislamiento de virus infeccioso o de detección del antígeno p24 en sangre materna, o en la determinación del RNA viral plasmático por métodos comerciales, en mujeres embarazadas sin tratamiento antirretroviral (ARV) preventivo de la TMH. Así, existe una correlación positiva entre una CV creciente y un mayor riesgo de TMH del VIH-1 (1). Además, se ha descrito que la mediana de la CV es significativamente mayor en las madres que transmitieron el virus a sus hijos (5).

La relación positiva entre los niveles de CV plasmática y el riesgo de TMH se definió con más claridad en un primer meta-análisis de nueve estudios de cohortes con 1.115 pares madre-hijo en estudio (7). En este trabajo se vio que el 5% de las madres con CV plasmática inferior a 1.000 copias/ml, con o sin tratamiento ARV preventivo transmitieron el virus a sus hijos, mientras que en las madres cuya CV era superior a 10.000 copias/ml al parto o cerca del momento del mismo, la TMH se produjo en un 37% de madres no tratadas con ARV y en un 18% de los casos de madres tratadas. Posteriormente, otro trabajo de meta-análisis realizado en madres con una CV al parto o cerca del mismo inferior a 1.000 copias/ml, reveló que la tasa de TMH desciende hasta 1% si las madres fueron tratadas, mientras que en ausencia de tratamiento ARV el 9,8% son transmisoras (8). Si bien la CV plasmática para datos individuales es sólo un factor predictivo modesto del riesgo de TMH del VIH-1, el conjunto de estos resultados destaca su fuerte valor predictivo para el riesgo de transmisión promedio en poblaciones principalmente de madres no tratadas (7).

Por otro lado, en estos estudios se evidencia el rol del tratamiento preventivo ARV. En efecto, a partir del éxito sobre la prevención de la TMH del protocolo PACTG076 utilizando zidovudina (9), se suscitaban múltiples estudios y análisis de la aplicación de diferentes estrategias de tratamiento tendientes principalmente a disminuir la CV plasmática, desde monodrogas hasta la terapia antirretroviral de alta eficiencia (HAART), combinadas con otras medidas preventivas de la TMH como la cesárea programada. Dichas estrategias fueron adaptadas a los distintos

escenarios regionales, principalmente en lo que respecta al nivel de ingresos de las poblaciones y a la estructura del sistema de salud. En varias regiones se ha puesto especial énfasis en la adaptación de protocolos preventivos de corta duración utilizando una o dos drogas ARV (10-13). Por otro lado, la administración de HAART a las mujeres embarazadas positivas para el VIH-1 se ha ido generalizando progresivamente en varios países de Europa y América principalmente, evidenciándose la eficacia de estos tratamientos en la disminución de la CV plasmática y por consiguiente de la TMH (14-16). Cabe destacar que, si bien se están aplicando con éxito diferentes protocolos de tratamientos preventivos, la TMH de variantes de VIH-1 con resistencia a drogas ARV ha sido ya descrita en la literatura. Si bien, el tema no compete directamente a la temática del presente trabajo.

Algunos autores han analizado la carga en ARN viral o en ADN proviral (carga proviral) en sangre periférica, encontrando que la relación entre el virus asociado a células y la TMH es más importante que entre la CV plasmática y dicha transmisión (17). Similares resultados se encontraron en una población de madres bajo tratamiento ARV (18). Por lo tanto la carga proviral sería el mejor marcador predictivo de la TMH del VIH-1.

Por último, cabe recordar que la TMH del VIH-1 es multifactorial, por lo tanto la CV plasmática es un determinante importante pero no es el único (1). En tal sentido, el valor predictivo de la CV en la TMH es alto sólo cuando los niveles de CD4 de la madre son normales o levemente reducidos, y no en estados más avanzados de la enfermedad (5, 19).

### A nivel local

- A) Placenta: No existen estudios de cuantificación de la CV en los tejidos placentarios. Sin embargo, varios autores han analizado y detectado la presencia de antígenos o secuencias virales (por inmunohistoquímica o PCR respectivamente) en placentas provenientes de madres VIH-1 positivas (20-22). Más aún, se ha documentado que la presencia viral en la placenta está inversamente relacionada con el éxito en el aislamiento viral del plasma materno, lo cual sugiere un tropismo diferente del VIH-1 por el plasma y la placenta; sin embargo, no existe una relación directa entre la infección placentaria y la TMH (20).
- B) Secreciones cérvico-vaginales (SCV): En la infección por el VIH-1 se conoce que existe una compartimentalización del virus en el organis-

mo. En el tracto genital femenino habría así un reservorio viral separado del compartimiento plasmático, encontrándose incluso diferentes niveles de CV en ambos (23). Se ha evidenciado que el aumento de la carga de VIH-1 en el tracto genital está asociado con el uso de anticonceptivos hormonales, el embarazo, la presencia de SCV anormales, la depleción de células CD4+, la ausencia de tratamiento ARV y una severa deficiencia de vitamina A (24-27). Algunos autores han concluido que la TMH se correlaciona con la presencia tanto de ARN (28) como de ADN (25) en las SCV, teniendo la carga proviral mejor valor predictivo para la TMH (17), incluso en mujeres bajo tratamiento ARV (29). Así, dada esta compartimentalización de la CV, se sigue evidenciando el beneficio de la cesárea programada como práctica preventiva de la TMH del VIH-1 aún en madres bajo tratamiento HAART con CV plasmáticas indetectables (14).

- C) **Leche materna:** Se ha asociado la alta CV en la leche materna con un mayor riesgo de TMH del VIH-1 (30-31). Por consiguiente, se destaca el valor predictivo de la CV en leche, además de la CV plasmática, en la TMH tardía (32). Cabe destacar que el riesgo es máximo cuando la lactancia coincide con el periodo de invasión viral de la madre (33-34) o en caso de mastitis donde se favorece la acumulación en la glándula mamaria de células inflamatorias y células posiblemente infectadas derivadas de la sangre materna (35).

## Características genotípicas y fenotípicas del virus

### Genotipo viral

Se ha demostrado una selección de variantes virales que se transmiten de madre a hijo. En efecto, diversos estudios de comparación de secuencias del VIH-1, principalmente del gen *env*, provenientes de aislamientos virales plasmáticos de las madres y de sus hijos muestran que la población de viral en los niños infectados es más homogénea que aquella presente en las madres (36-39). Sin embargo, otros trabajos han encontrado mayor heterogeneidad en la población viral transmitida al niño (40-41), y a nivel local aparentemente existe una relación entre la heterogeneidad de virus en las SCV y un riesgo mayor de TMH (42). Las variantes virales transmitidas al niño están representadas tanto por

variantes mayoritarias como por variantes minoritarias presentes en las madres, como así también por múltiples cuasiespecies maternas (2, 38, 43-46). Respecto al momento de la TMH, se ha reportado que las madres transmisoras *in utero* transmitirían principalmente variantes virales mayores, ya sea únicas o múltiples (36, 45, 47); no obstante, los niños infectados en el parto o postparto presentaron variantes virales menores (36) o múltiples variantes (47) transmitidas por sus madres.

Otros trabajos han analizado las secuencias de la proteína de matriz p17 del gen *gag* del VIH-1 (gen más conservado que el *env*), principalmente en los dominios esenciales para la función de esta proteína en la replicación viral. Se ha descrito que un motivo específico en los amino ácidos 103-109 de este gen en el virus de madres seropositivas está relacionado positivamente con la TMH (48). Posteriormente, otro trabajo reafirmó estos datos y adicionó otros motivos conservados en la secuencia de la p17 asociados a la ausencia de TMH (49). Otras regiones del genoma del VIH-1, principalmente las correspondientes a genes accesorios, han sido también analizadas respecto a su conservación y funcionalidad luego de la TMH (50). Actualmente este tipo de análisis de ciertos dominios en los genes que codifican para proteínas del VIH-1 en relación a la transmisión se dirigen fundamentalmente a la búsqueda de variantes virales de escape al sistema inmune, tanto celular (linfocitos T citotóxicos) como humoral (anticuerpos neutralizantes), que logran transmitirse. Estos estudios tienen como objetivo sentar las bases para el desarrollo de nuevas y más eficientes estrategias para la prevención y el tratamiento de la infección por HIV-1.

Es preciso tener en cuenta que todos los análisis conocidos hasta ahora sobre la diversidad genética de virus transmitidos de madre a hijo son muy dispares y han sido realizados sobre un pequeño número de casos, lo cual dificulta su análisis tendiente a concluir si existe algún tipo de correlación entre las características genéticas del virus y la TMH. En tal sentido se ha postulado que los factores ya conocidos de riesgo para la TMH, como son la cantidad de inóculo (CV o DNA proviral a nivel local o periférico) y la duración de exposición del feto o neonato al virus (momento de la TMH), ejercen un importante efecto sobre la diversidad viral que se encontrará en el niño (51).

Otro factor viral de riesgo para la TMH que se ha analizado fue la diversidad genotípica viral desde el punto de vista de subtipos y virus recombinantes del grupo M del VIH-1. Ciertos estudios han

demostrado que la TMH es preferencial con virus de subtipo C y A o sus recombinantes (52, 53) respecto al subtipo D; o con virus de subtipo D o recombinantes D (54) comparados al subtipo A. Sin embargo, otros autores sostienen que no existe una transmisión diferencial de un subtipo viral determinado (2, 55-58). Finalmente, como los virus del grupo M, también los virus del grupo O del VIH-1 pueden ser transmitidos de la madre al hijo (59), al igual que el VIH-2, transmitiéndose en similar (60) o menor proporción que el VIH-1 (61).

## Fenotipo viral

Desde el punto de vista fenotípico, los virus que utilizan el correceptor CCR5 (que llamaremos de tropismo R5) se transmiten preferencialmente de la madre al hijo (46, 62-64), aún cuando el fenotipo viral mayoritario presente en la madre sea de tropismo X4 (virus que utilizan CXCR4 como correceptor) (2, 65-66). A nivel de las mucosas, la permisividad de los virus R5

sería mayor (67). La TMH de virus X4 aparentemente es menos eficiente, pero ha sido documentada (2). Posiblemente los virus de tropismo R5 transmitidos sean más fácilmente detectables en sangre periférica del niño, mientras que los virus X4 se detecten menos en la periferia y puedan alojarse en sitios reservorios para el VIH-1. La TMH de virus multitrópicos también ha sido documentada; por ejemplo, se demostró que los virus de subtipo A multitrópicos R5Bonzo se transmiten preferentemente (67), y se ha puesto en evidencia la transmisión de virus R5X4R3 en un niño heterocigota para la mutación  $\Delta 32$  del receptor CCR5 (46). Estudios más recientes diferencian el modo de utilización de CCR5 del VIH-1 según su susceptibilidad a la inhibición por quemoquinas; así las quimeras de fenotipo R5<sup>broad</sup> tienen menor sensibilidad a la inhibición por RANTES y más eficiente uso del correceptor CCR5, contrariamente a las quimeras R5<sup>narrow</sup> (69). En lo que respecta a estas variaciones fenotípicas y la TMH, se ha evidenciado que la presencia de virus con fenotipo R5<sup>broad</sup> en la madre es un factor predictivo de la TMH (70).

## Referencias:

1. The European Collaborative Study. Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999; 13:1377-1385.
2. Bongertz V. Vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96:1-14.
3. Fang G, Burger H, Grimson R, Tropper P, Nachman S, Mayers D, et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:12100-12104.
4. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:394-402.
5. Thea DM, Steketee RW, Pliner V, Bornschlegel K, Brown T, Orloff S, et al. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS* 1997; 11:437-444.
6. Weiser B, Nachman S, Tropper P, Viscosi KH, Grimson R, Baxter G, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 during pregnancy: relationship of viral titer to mother-to-child transmission and stability of viral load. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91:8037-8041.
7. Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP. Maternal cell-free viremia in the natural history of perinatal HIV-1 transmission: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18:126-135.
8. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183:539-545.
9. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M, et al. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998; 12:1805-1813.
10. Jackson JB, Musoke P, Fleming T, Guay LA, Bagenda D, Allen M, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 2003; 362:859-868.
11. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA* 2001; 285:2083-2093.
12. Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, Bhadrakom C, Siritwasin W, Young NL, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999; 353:773-780.
13. WHO. Antiretroviral drugs and the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in resource-constrained settings: Disponible en <http://www.who.int/>. 2004.
14. The European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40:458-465.
15. Goetghebuer T, Haelterman E, Marvillet I, Barlow P, Hainaut M, Salameh A, et al. Vertical transmission of HIV in Belgium: a 1986-2002 retrospective analysis. *Eur J Pediatr* 2009; 168:79-85.
16. Senise JF, Palacios R, Tanno ZN, Lunardi L, Waghbi GR, Vaz MJ, et al. HIV-1 viremia during the first 28 weeks of pregnancy is not associated with mother-to-child transmission. *Braz J Infect Dis* 2006; 10:259-263.
17. Montano M, Russell M, Gilbert P, Thior I, Lockman S, Shapiro R, et al. Comparative prediction of perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission, using multiple virus load markers. *J Infect Dis* 2003; 188:406-413.
18. Arvold ND, Ngo-Giang-Huong N, McIntosh K, Suraseranivong V, Warachit B, Piyaworawong S, et al. Maternal

- HIV-1 DNA load and mother-to-child transmission. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21:638-643.
19. Mazza C, Ravaggi A, Rodella A, Duse M, Padula D, Lomini M, et al. Influence of maternal CD4 levels on the predictive value of virus load over mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). Study Group for Vertical Transmission. *J Med Virol* 1999; 58:59-62.
  20. Dictor M, Lindgren S, Bont J, Anzen B, Lidman K, Wallin KL, et al. HIV-1 in placentas of untreated HIV-1-infected women in relation to viral transmission, infectious HIV-1 and RNA load in plasma. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:27-32.
  21. Menu E, M'Bopi Keou FX, Lagaye S, Pissard S, Maclere P, Scarlatti G, et al. Selection of maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in human placenta. European Network for In Utero Transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 1999; 179:44-51.
  22. Zachar V, Zacharova V, Fink T, Thomas RA, King BR, Ebbesen P, et al. Genetic analysis reveals ongoing HIV type 1 evolution in infected human placental trophoblast. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15:1673-1683.
  23. Rasheed S. Infectivity and dynamics of HIV type 1 replication in the blood and reproductive tract of HIV type 1-infected women. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14 Suppl 1: S105-118.
  24. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J, Welch M, Richardson BA, et al. Genital shedding of human immunodeficiency virus type 1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical or vaginal discharge, and severe vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1997; 175:57-62.
  25. John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, Panteleeff D, Mwatha A, et al. Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001; 183:206-212.
  26. Loussert-Ajaka I, Mandelbrot L, Delmas MC, Bastian H, Benifla JL, Farfara I, et al. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *Aids* 1997; 11:1575-1581.
  27. Mostad SB. Prevalence and correlates of HIV type 1 shedding in the female genital tract. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14: S11-15.
  28. Chuachoowong R, Shaffer N, Siriwasin W, Chaisilwattana P, Young NL, Mock PA, et al. Short-course antenatal zidovudine reduces both cervicovaginal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels and risk of perinatal transmission. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *J Infect Dis* 2000; 181:99-106.
  29. Tuomala RE, O'Driscoll PT, Bremer JW, Jennings C, Xu C, Read JS, et al. Cell-associated genital tract virus and vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 in antiretroviral-experienced women. *J Infect Dis* 2003; 187:375-384.
  30. Dunn DT, Newell ML, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340:585-588.
  31. Fowler MG, Newell ML. Breast-feeding and HIV-1 transmission in resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:230-239.
  32. Shapiro RL, Smeaton L, Lockman S, Thior I, Rossen Khan R, Wester C, et al. Risk factors for early and late transmission of HIV via breast-feeding among infants born to HIV-infected women in a randomized clinical trial in Botswana. *J Infect Dis* 2009; 199:414-418.
  33. Palasanthiran P, Ziegler JB, Stewart GJ, Stuckey M, Armstrong JA, Cooper DA, et al. Breast-feeding during primary maternal human immunodeficiency virus infection and risk of transmission from mother to infant. *J Infect Dis* 1993; 167:441-444.
  34. Van de Perre P, Simonon A, Msellati P, Hitimana DG, Vaira D, Bazubagira A, et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 1991; 325:593-598.
  35. Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR, Taha TE, Quinn TC, Mtimalyale L, et al. Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999; 180:93-98.
  36. Dickover RE, Garratty EM, Plaeger S, Bryson YJ. Perinatal transmission of major, minor, and multiple maternal human immunodeficiency virus type 1 variants in utero and intrapartum. *J Virol* 2001; 75:2194-2203.
  37. Kliks S, Contag CH, Corliss H, Learn G, Rodrigo A, Wara D, et al. Genetic analysis of viral variants selected in transmission of human immunodeficiency viruses to newborns. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16:1223-1233.
  38. Scarlatti G, Leitner T, Halapi E, Wahlberg J, Marchisio P, Clerici-Schoeller MA, Wigzell H, et al. Comparison of variable region 3 sequences of human immunodeficiency virus type 1 from infected children with the RNA and DNA sequences of the virus populations of their mothers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90:1721-1725.
  39. Wolinsky SM, Wike CM, Korber BT, Hutto C, Parks WP, Rosenblum LL, et al. Selective transmission of human immunodeficiency virus type-1 variants from mothers to infants. *Science* 1992; 255:1134-1137.
  40. Briant L, Wade CM, Puel J, Brown AJ, Guyader M. Analysis of envelope sequence variants suggests multiple mechanisms of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1995; 69:3778-3788.
  41. Lamers SL, Sleasman JW, She JX, Barrie KA, Pomeroy SM, Barrett DJ, Goodenow MM. Persistence of multiple maternal genotypes of human immunodeficiency virus type 1 in infants infected by vertical transmission. *J Clin Invest* 1994; 93:380-390.
  42. Panther LA, Tucker L, Xu C, Tuomala RE, Mullins JI, Anderson DJ. Genital tract human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) shedding and inflammation and HIV-1 env diversity in perinatal HIV-1 transmission. *J Infect Dis* 2000; 181:555-563.
  43. Nowak P, Karlsson AC, Naver L, Bohlin AB, Piasek A, Sonnerborg A. The selection and evolution of viral quasispecies in HIV-1 infected children. *HIV Med* 2002; 3:1-11.
  44. Pasquier C, Cayrou C, Blancher A, Tourne-Petheil C, Berrebi A, Tricoire J, et al. Molecular evidence for mother-to-child transmission of multiple variants by analysis of RNA and DNA sequences of human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72:8493-8501.
  45. Renjifo B, Chung M, Gilbert P, Mwakagile D, Msamanga G, Fawzi W, Essex M. In-utero transmission of quasispecies among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *Virology* 2003; 307:278-282.
  46. Salvatori F, Scarlatti G. HIV type 1 chemokine receptor usage in mother-to-child transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17:925-935.
  47. Ceballos A, Andreani G, Ripamonti C, Dilernia D, Mendez R, Rabinovich RD, et al. Lack of viral selection in human immunodeficiency virus type 1 mother-to-child transmission with primary infection during late pregnancy and/or breastfeeding. *J Gen Virol* 2008; 89:2773-2782.
  48. Narwa R, Roques P, Courpotin C, Parnet-Mathieu F, Boussin F, Roane A, et al. Characterization of human immunodeficiency virus type 1 p17 matrix protein motifs associated with mother-to-child transmission. *J Virol* 1996; 70:4474-4483.
  49. Hahn T, Ahmad N. Genetic characterization of HIV type 1 gag p17 matrix genes

- in isolates from infected mothers lacking perinatal transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001; 17:1673-1680.
50. Ahmad N. The vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: molecular and biological properties of the virus. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42:1-34.
  51. Verhofstede C, Demecheleer E, De Cabooter N, Gaillard P, Mwanyumba F, Claeys P, et al. Diversity of the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) env sequence after vertical transmission in mother-child pairs infected with HIV-1 subtype A. *J Virol* 2003; 77:3050-3057.
  52. Blackard JT, Renjifo B, Fawzi W, Hertzmark E, Msamanga G, Mwakagile D, et al. HIV-1 LTR subtype and perinatal transmission. *Virology* 2001; 287:261-265.
  53. Renjifo B, Fawzi W, Mwakagile D, Hunter D, Msamanga G, Spiegelman D, et al. Differences in perinatal transmission among human immunodeficiency virus type 1 genotypes. *J Hum Virol* 2001; 4:16-25.
  54. Yang C, Li M, Newman RD, Shi YP, Ayisi J, van Eijk AM, et al. Genetic diversity of HIV-1 in western Kenya: subtype-specific differences in mother-to-child transmission. *AIDA* 2003; 17:1667-1674.
  55. Eshleman SH, Guay LA, Mwatha A, Brown E, Musoke P, Mmiro F, Jackson JB. Comparison of mother-to-child transmission rates in Ugandan women with subtype A versus DHIV-1 who received single-dose nevirapine prophylaxis: HIV Network For Prevention Trials 012. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39:593-597.
  56. Martinez AM, Hora VP, Santos AL, Mendoza-Sassi R, Von Groll A, Soares EA, et al. Determinants of HIV-1 mother-to-child transmission in Southern Brazil. *An Acad Bras Cienc* 2006; 78:113-121.
  57. Murray MC, Embree JE, Ramdahin SG, Anzala AO, Njenga S, Plummer FA. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 viral genotype on mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 2000; 181:746-749.
  58. Tapia N, Franco S, Puig-Basagoiti F, Menendez C, Alonso PL, Mshinda H, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 subtype on mother-to-child transmission. *J Gen Virol* 2003; 84:607-613.
  59. Chaix-Baudier ML, Chappey C, Burgard M, Letourneur F, Igual J, Saragosti S, Rouzioux C. First case of mother-to-infant HIV type 1 group O transmission and evolution of C2V3 sequences in the infected child. French HIV Pediatric Cohort Study Group. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14:15-23.
  60. Prazuck T, Yameogo JM, Heylinck B, Ouedraogo LT, Rochereau A, Guiard-Schmid JB, et al. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 and type 2 and dual infection: a cohort study in Banfora, Burkina Faso. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:940-947.
  61. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, Vetter KM, Sibailly T, Brattegaard K, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994; 272:462-466.
  62. Ometto L, Zanchetta M, Mainardi M, De Salvo GL, Garcia-Rodriguez MC, Gray L, et al. Co-receptor usage of HIV-1 primary isolates, viral burden, and CCR5 genotype in mother-to-child HIV-1 transmission. *AIDS* 2000; 14:1721-1729.
  63. Spencer LT, Ogino MT, Dankner WM, Spector SA. Clinical significance of human immunodeficiency virus type 1 phenotypes in infected children. *J Infect Dis* 1994; 169:491-495.
  64. van't Wout AB, Kootstra NA, Mulder-Kampinga GA, Albrecht-van Lent N, Scherpbier HJ, Veenstra J, et al. Macrophage-tropic variants initiate human immunodeficiency virus type 1 infection after sexual, parenteral, and vertical transmission. *J Clin Invest* 1994; 94:2060-2067.
  65. Ometto L, Zanotto C, Maccabruni A, Caselli D, Truscia D, Giaquinto C, et al. Viral phenotype and host-cell susceptibility to HIV-1 infection as risk factors for mother-to-child HIV-1 transmission. *Aids* 1995; 9:427-434.
  66. Scarlatti G, Hodara V, Rossi P, Muggiasca L, Bucceri A, Albert J, Fenyo EM. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) from mother to child correlates with viral phenotype. *Virology* 1993; 197:624-629.
  67. Lehner T. Innate and adaptive mucosal immunity in protection against HIV infection. *Vaccine* 2003; 21: S68-76.
  68. Tscherning-Casper C, Vodros D, Menu E, Aperia K, Fredriksson R, Dolcini G, et al. Coreceptor usage of HIV-1 isolates representing different genetic subtypes obtained from pregnant Cameroonian women. European Network for In Utero Transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:1-9.
  69. Karlsson I, Antonsson L, Shi Y, Oberg M, Karlsson A, Albert J, et al. Coevolution of RANTES sensitivity and mode of CCR5 receptor use by human immunodeficiency virus type 1 of the R5 phenotype. *J Virol* 2004; 78:11807-11815.
  70. Cavarelli M, Karlsson I, Zanchetta M, Antonsson L, Plebani A, Giaquinto C, et al. HIV-1 with multiple CCR5/CXCR4 chimeric receptor use is predictive of immunological failure in infected children. *PLoS One* 2008; 3:e3292.

## Viral risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1

**Summary** *Viral load and clinical and immunological status of the mother are the most important risk factor for mother-to-child transmission (MTCT) of HIV-1. The present review analyzes only the viral risk factors: viral load (VL) and viral characteristics. Plasma VL has a strong predictive value for the risk of MTCT; the different treatments with antiretroviral drugs in pregnant women trend to lower plasma VL. The relationship between viral presence and MTCT at local levels (placenta, cervico-vaginal secretions and breast milk) are also analyzed. A selection of transmitted viral variants occurs; the role of viral heterogeneity and different subtypes of HIV in the MTCT is discussed. Viruses with different tropisms can be transmitted; however, R5 viruses are transmitted preferentially from the mother to the child.*

**Key words:** *HIV, mother-to-child transmission, risk factors, viral load, viral genotype and phenotype.*