

O papel da placenta na transmissão vertical do HIV-1

The role of the placenta in the vertical transmission of HIV-1

Juliana Martinez¹; Mariana R Santiago¹; Diego A Souza²; Gyl E B Silva³; Fernando Chahud³; Silvana M Quintana⁴; Celso T Mendes-Junior⁵; Eduardo A Donadi⁶; Ana Paula M Fernandes^{7*}

RESUMO

A transmissão vertical (TV) consiste na principal forma de infecção pelo HIV-1 em menores de 13 anos e estimativas apontam que em 25% dos casos a transmissão tenha ocorrido intraútero. Nessas circunstâncias, o vírus de alguma forma ultrapassa a membrana placentária e chega ao sangue fetal. Esta revisão tem como objetivo realizar uma breve descrição sobre os mecanismos presentes na placenta humana que são capazes de gerar susceptibilidade ou proteção à TV do HIV-1. As células placentárias produzem um enorme grupo de citocinas, quimiocinas, hormônios e receptores que podem contribuir com o desfecho da transmissão do vírus ao conceito. Além disso, a capacidade do vírus de infectar as células placentárias também pode contribuir com a sua transmissão. Entretanto, o mecanismo pelo qual o vírus é capaz de sobrepujar a membrana placentária e as consequências dessa infecção no tecido placentário não estão totalmente elucidados. Dessa forma, novas pesquisas nessa área poderão contribuir com o desenvolvimento de estratégias profiláticas eficazes para redução da TV do HIV-1.

Palavras chave: Placenta. Transmissão Vertical de Doença Infecciosa. HIV-1.

ABSTRACT

Vertical transmission (VT) is the main form of infection by HIV-1 in children under 13 years and estimates show that in 25% of cases intrauterine transmission has occurred. Under these circumstances, the virus somehow overcomes the placental membrane and reaches the fetal blood. This review aims to conduct a brief description of the mechanisms present in human placenta that are capable of generating susceptibility or resistance to VT of HIV-1. Placental cells produces a huge group of cytokines, chemokines, hormones and receptors that may contribute to the outcome of virus transmission to the fetus. Moreover, the ability of the virus to infect placental cells can also contribute to its transmission. However, the mechanism by which the virus is able to overcome the placental tissue is not fully elucidated. Thus, further research in this area may contribute to the development of effective preventive strategies to reduce the VT of HIV-1.

Key-words: Placenta. Infectious Disease Transmission, Vertical . HIV-1.

1. Mestra pelo Programa Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP-USP).
2. Residente em Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto HC-FMRP-USP.
3. Professor Doutor, Departamento de Patologia e Medicina Legal, FMRP-USP.
4. Professora Associada, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, FMRP-USP.
5. Professor Doutor, Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto-USP.
6. Professor Titular, Departamento de Clínica Médica, FMRP-USP.
7. Professora Associada, Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, EERP-USP.

Correspondencia:
Ana Paula M. Fernandes
Universidade de São Paulo.
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
Av. dos Bandeirantes, 3900. Bairro: Monte Alegre
CEP: 14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Recebido em 13/12/2013
Aprovado em 01/09/2015

Introdução

A transmissão vertical (TV) é, sem dúvida, a principal forma de infecção pelo HIV-1 em menores de 13 anos de idade. Nos países em que o sangue a ser transfundido é regularmente triado e as seringas e agulhas são corretamente utilizadas e descartadas, esta representa basicamente a única fonte de transmissão.¹

Diversos fatores virais, maternos, comportamentais, obstétricos, inerentes ao recém-nascido e ao aleitamento materno podem estar associados à TV desse vírus durante a gestação, no trabalho de parto ou na amamentação. Dentre esses, os mais relevantes são a ruptura prematura das membranas amnióticas e a carga viral materna no soro, nas secreções do trato genital feminino e no leite materno.^{2,3,4} Entretanto, é sabido que somente valores elevados de carga viral são insuficientes para explicar a ocorrência da transmissão.⁵

Estimativas apontam que a taxa de transmissão vertical do HIV-1 entre as gestantes que não receberam a terapia antirretroviral (TARV) atinge 25%^{2,3}, enquanto que essa taxa cai para 1-2% nas que fazem uso da TARV.⁶ Embora a taxa de TV seja elevada no primeiro grupo, chama atenção que mesmo sem TARV, 75% dos recém-nascidos destas mulheres não serão verticalmente infectados, apesar da contínua exposição viral durante a gestação. Este fato sugere a existência de barreiras naturalmente protetoras que previnem a TV do HIV-1.

Em uma gravidez normal, a barreira placentária facilita o transporte de nutrientes e trocas gasosas da mãe para o feto, atua como barreira de tolerância imunológica e produz hormônios necessários para a manutenção da gestação.⁷ Entretanto, a violação dessa barreira pode permitir a transmissão de infecções intraútero.

Este artigo realiza uma breve revisão sobre os mecanismos presentes na placenta humana que são capazes de gerar susceptibilidade ou proteção à TV do HIV-1.

Revisão da literatura

O tecido placentário

A placenta consiste no local de trocas de nutrientes e gases entre a mãe e o feto, se caracteri-

zando como um órgão que exerce atividades essenciais para a manutenção da gravidez e do desenvolvimento fetal.⁸

É constituída por tecidos fetais derivados do saco coriônico e por tecidos maternos derivados do endométrio. A face fetal, formada pelas vilosidades coriônicas, envolve o feto durante toda a gestação e interage diretamente com o sistema imune materno. Essa região contém os macrófagos placentários (células Hofbauer) e vasos fetais. O componente materno é formado pela decídua basal e se relaciona diretamente com o córion, sendo que a maioria das trocas materno-fetais ocorrem na região terminal das vilosidades coriônicas.^{9,10}

Na interface útero-placenta há a membrana placentária, que é responsável pela separação do sangue da mãe e do conceito. Sua ação consiste em uma barreira protetora, agindo como isolante para proteger o embrião de substâncias tóxicas e micro-organismos infecciosos presentes no sangue periférico materno. Ao mesmo tempo, essa barreira permite a migração de nutrientes essenciais para o desenvolvimento fetal. Apesar dessa característica, alguns vírus e bactérias podem sobrepujá-la, atingindo a circulação fetal, favorecendo a ocorrência de infecções, anomalias congênitas ou até mesmo a morte fetal.¹¹

A placenta e a transmissão vertical do HIV-1

A transmissão vertical do HIV-1 pode ocorrer durante a vida intrauterina, durante o trabalho de parto e pela amamentação. Apesar de diversos esforços para se prevenir TV intraútero, estima-se que 25% dos casos de crianças verticalmente infectadas tenham ocorrido durante a gestação. Nesses casos, o vírus de alguma forma ultrapassa a membrana placentária e chega ao sangue fetal.³

As células placentárias produzem um enorme grupo de fatores solúveis e receptores, como citocinas, quimiocinas, hormônios e o complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I, incluindo o HLA-G, que podem contribuir com o desfecho da transmissão do vírus ao conceito.⁵

Além de aumentarem a replicação viral, as citocinas têm sido associadas com a capacidade de fragilizar a barreira placentária danificando seus trofoblastos. Nessas circunstâncias, as células placentárias tornam-se mais susceptíveis a infecção, aumentando a probabilidade de TV.¹²

Estudo¹³ indicou que o interferon gama indutor de proteína 10 (IP-10), responsável por atrair linfócitos TCD4⁺, monócitos, eosinófilos e células dendríticas, apresentou significativa correlação com a concentração placentária de RNA do HIV-1, mas não com a transmissão vertical intraútero. Por outro lado, níveis elevados de interleucina (IL) 4, IL-5, IL-6 e IL-9 no plasma placentário e uterino podem estar associados à TV intraútero do HIV-1, mas não a transmissão intraparto.¹³

Analisando especificamente as células decíduais da placenta, estudo¹⁴ indicou que estas produzem altos níveis de quimiocinas, sendo que na infecção pelo HIV-1 R5 há um aumento da produção de b-quimiocinas CCL-3 e CCL-4. As principais produtoras dessas quimiocinas foram células decíduais CD14⁺, que são também a principal célula-alvo para HIV-1 R5. Sabendo que as b-quimiocinas têm ação antiviral, inibindo a proliferação do vírus, este estudo sugeriu que os fatores solúveis secretados pela decídua podem inibir a infecção pelo HIV-1.

A molécula do antígeno leucocitário humano G (HLA-G) tem sido implicada nas interações imunológicas materno-fetais e é expressa em células da placenta, especificamente nos citotrofoblastos extravilosos, que formam a camada responsável pela interface entre os tecidos fetais e maternos.¹⁰

Considerando o polimorfismo codificador do HLA-G, Aikhionbare e colaboradores^{15,16}, avaliando duplas de mães e filhos, sugerem que a discordância genotípica para o HLA-G pode estar associada com o risco reduzido para transmissão vertical do HIV-1. Um estudo realizado com a população brasileira, especificamente em filhos de mães portadoras da infecção pelo HIV, verificou a associação entre o polimorfismo da inserção/deleção de 14pb do HLA-G na TV do HIV-1 e constatou que a deleção de 14pb do HLA-G foi mais frequente em crianças expostas ao vírus, porém não infectadas, em relação aos controles saudáveis e às crianças infectadas.¹⁷ Outro estudo, elaborado pelo mesmo grupo de pesquisadores, também realizado apenas com filhos de mães portadoras da infecção pelo HIV, demonstrou que o alelo 3777C, isoladamente, não apresenta efeito na TV do HIV-1, porém, quando ligado ao alelo D (deleção de 14 pb), exerce papel de proteção.¹⁸ Por outro lado, Matte e colaboradores¹⁹ avaliando duplas de mães e filhos, mostraram que a concordância ou discordância materno-infantil no

genótipo do HLA-G não estão associadas com a TV do HIV-1, seja intrauterina ou periparto. Adicionalmente, o estudo mais recente, conduzido por Luo e colaboradores²⁰, também relata que a concordância entre mãe e filho para os genes do HLA-G não estão associados com a TV do HIV.

Na revisão da literatura, apenas um trabalho analisou a expressão do HLA-G em tecidos placentários e mostrou aumento da expressão desta molécula em mães infectadas pelo HIV-1 que tiveram a ocorrência da TV deste vírus.²¹

A proteína Nef do HIV-1 também pode atuar no desfecho da transmissão vertical do vírus. Nef é uma proteína multifuncional codificada pelo HIV que desempenha um papel fundamental na patogênese da doença. *In vivo*, a Nef medeia os efeitos patogênicos através da ligação de diversos fatores celulares, resultando no aumento da infectividade, da replicação viral e da evasão de resposta imune do hospedeiro. Entre sua função melhor compreendida, está a inibição da expressão de moléculas do MHC classe I e de receptores CD4⁺.²² Analisando a atuação da proteína Nef na placenta de roedores, Singh e colaboradores¹¹ identificaram uma concentração limiar da Nef que é capaz de violar a barreira placentária, o que facilita a migração de substâncias para o feto em desenvolvimento. Possivelmente o mesmo limiar não pode ser aplicado a humanos, entretanto, esses resultados ainda contribuíram com a compreensão de mecanismos moleculares envolvidos na violação da barreira placentária.

Avaliando as características macroscópicas e microscópicas da placenta Vermaak e colaboradores²³ identificaram diferenças relacionadas com o grau de imunossupressão e a infecção pelo HIV-1. O grupo de mulheres infectadas foi caracterizado pela diminuição de peso da placenta e aumento do número de infartos placentários marginais quando comparado ao grupo não infectado. Associado a isso, entre as mulheres infectadas pelo HIV-1 sem TARV e com contagem de TCD4⁺ abaixo de 200 células/mm³, foi identificado aumento no número de vilosidades de etiologia desconhecida.

Na maioria dos estudos a prevalência de corioamnionite, decíduite e vilosite tem sido mais frequentemente encontrada em mulheres infectadas pelo HIV-1 do que em mulheres não infectadas.²⁴⁻²⁷ Essa inflamação pode gerar danos a placenta, facilitando a entrada do vírus em seu tecido.^{5,12} A co-

rioamnionite mostrou-se associada com a TV intraútero, mas não com a transmissão periparto, como reforça Schwartz e colaboradores.²⁴ Dessa forma, Mwanyumba e colaboradores²⁵ identificaram que aproximadamente 3% dos casos de TV podem ser evitados se essa inflamação for eliminada.

Já no estudo de Bhoopat e colaboradores²⁸, não foi possível identificar a prevalência de corioamnionite, vilosite ou decíduite em mulheres infectadas pelo HIV-1 quando comparada com as não infectadas. Entretanto, eles também identificaram associação entre essas inflamações e a TV do vírus.

Há estudos ainda que indicam a possibilidade do HIV-1 infectar as células trofoblásticas tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Fazely e colaboradores²⁹ apontam que as células do sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos podem ser infectadas pelo HIV-1 quando cocultivadas com linfócitos T infectados. É importante destacar que as células trofoblásticas que formam a barreira placentária não são permissíveis à infecção com o vírus livre, mas o contato dessa barreira com linfócitos ou monócitos infectados gera a fusão entre essas células, levando à liberação do HIV-1.^{12, 30}

Considerando estudos *in vivo*, Bagasra e colaboradores³¹ demonstraram que em placentas pré-termo ou a termo as células do sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos estavam infectadas com HIV-1. Villegas-Castrejon e colaboradores³² concluíram que o vírus pode estar presente em qualquer parte das vilosidades coriônicas. Entretanto, em placenta de mulheres que realizavam o tratamento antirretroviral o vírus não foi identificado, apenas a síntese de proteínas virais.

Os hormônios produzidos pela placenta têm mostrado importante atuação no controle da infecção. Podemos citar a progesterona, que tem demonstrado capacidade de inibir a replicação viral nas células da placenta. A síntese do TNF (fator de necrose tumoral) é estimulada pelo HIV-1 a fim de ativar a replicação viral. Sendo a progesterona um inibidor de TNF, ao ser sintetizado a replicação viral também é inibida como consequência.³³

A gonadotrofina coriônica (hCG) também mostrou *in vitro* interferir na replicação viral nas células placentárias, pois é capaz de suprimir a ação da transcriptase reversa em monócitos e linfócitos infectados pelo HIV-1 e bloquear a transmissão do

vírus pelo contato célula-célula.³⁴ Entretanto, essa ação inibitória depende da concentração do hormônio, portanto ela pode apresentar-se em diferentes graus ao longo da gestação, de acordo com os níveis de circulação de hCG e com a sua produção pela placenta.³⁵

Além das células placentárias, a infecção pelo HIV-1 também é facilmente detectável em células Hofbauer (CH). Entretanto, apesar do potencial de migração e infecciosidade, as CH têm capacidade reduzida de replicar e transmitir o HIV-1. Por outro lado, analisadas *in vitro* as CH indicam que essas limitam a ação de citocinas inflamatórias presentes na interface materno-fetal e são importantes produtores de citocinas imunorregulatórias (como IL-10 e TGF- β). A presença de IL-10 e TGF- β pode inibir a replicação do HIV-1 e induzir a ação das células T reguladoras. Dessa forma, as CH podem agir como macrófagos regulatórios na placenta, atuando na proteção da interface materno-fetal durante a exposição contínua do HIV-1 e, conseqüentemente, diminuindo a chance de exposição fetal ao vírus.³⁶

Parece não estar totalmente elucidado as formas pelas quais o vírus é capaz de atingir a circulação fetal e propiciar ao feto a infecção do HIV-1. Dessa forma, estudos que abordem as características de proteção e susceptibilidade da placenta são necessários para que se reduza ao mínimo os casos de transmissão vertical do vírus intraútero.

Conclusões

A placenta é o órgão responsável pelo sucesso gestacional, entretanto, seu papel na transmissão vertical do HIV-1 ainda está longe de ser completamente compreendido. Há indícios que a placenta tem atuação direta na TV e os estudos têm evidenciado que fatores relacionados ao sistema imunológico materno e a infecção de tecido placentário pelo HIV-1 podem estar associados ao desfecho da transmissão. Entretanto, o mecanismo pelo qual o vírus é capaz de violar a barreira placentária e as consequências da infecção viral placentária não estão completamente elucidados. Pesquisas nessa área poderão contribuir com a compreensão do papel da placenta nesse contexto e com o desenvolvimento de tecnologias profiláticas eficazes na redução dos riscos da transmissão vertical do HIV-1.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento do projeto.

Referências

1. Ubesie AC, Emodi IJ, Ikefuna AN, Ilechukwu GC, Ilechukwu GCA. Prevalence of human immunodeficiency virus transmission among transfused children with sickle cell anemia in Enugu Nigeria. *Ann Med Health Sci Res.* 2012;2:109-13. Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Transmission among Transfused Children with Sickle Cell Anemia in Enugu Nigeria
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo para a prevenção da transmissão vertical do HIV e sífilis. Brasília: Ministério da Saúde. 2007. 178p.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia anti-retroviral em gestantes. Brasília: Ministério da Saúde. 2010. 176p.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia da vigilância epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde. 2009. 32p.
5. Al-Husaini AM. Role of placenta in the vertical transmission of human immunodeficiency virus. *J Perinatol.* 2009; 29: 331-6.
6. Siegfried N, Van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7:CD003510.
7. Ackerman WT, Kwiek JJ. Role of the placenta in adverse perinatal outcomes among HIV-1 seropositive women. *J Nippon Med Sch.* 2013;80:90-4.
8. Cross JC. Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev.* 2006;18:71-6.
9. Gude NM, Roberts CT, Kalonis B, King RG. Growth and function of the normal human Placenta. *Thromb Res.* 2004;114:397-407.
10. Hunt JS. Stranger in a strange land. *Immunol Rev.* 2006; 213: 36-47.
11. Singh P, Agnihotri SK, Tewari MC, Kumar S, Sachdev M, Tripathi RK. HIV-1 Nef breaches placental barrier in rat model. *PLoS One.* 2012;7:515-18.
12. Arias RA, Munoz LD, Munoz-Fernandez MA. Transmission of HIV-1 infection between trophoblast placental cells and T-cells take place via an LFA-1-mediated cell to cell contact. *Virology.* 2003;307:266-77.
13. Kumar SB, Rice CE, Milner DA, Jr., Ramirez NC, Ackerman WET, Mwapasa V, et al. Elevated cytokine and chemokine levels in the placenta are associated with in-utero HIV-1 mother-to-child transmission. *AIDS.* 2012; 26:685-94.
14. Marlin R, Nugeyre MT, Duriez M, Cannou C, Breton A, Berkane N et al. Decidual soluble factors participate in the control of HIV-1 infection at the maternofetal interface. *Retrovirology.* 2011; 8:58.
15. Aikhionbare FO, Hodge T, Kuhn L, Bulterys M, Abrams EJ, Bond VC. Mother-to-child discordance in HLA-G exon 2 is associated with a reduced risk of perinatal HIV-1 transmission. *AIDS.* 2001;15:2196-8.
16. Aikhionbare FO, Kumaresan K, Shamsa F, Bond VC. HLA-G DNA sequence variants and risk of perinatal HIV-1 transmission. *AIDS Res Ther.* 2006;3:28.
17. Fabris A, Catamo E, Segat L, Morgutti M, Arraes LC, de Lima-Filho JL, et al. Association between HLA-G 3'UTR 14-bp polymorphism and HIV vertical transmission in Brazilian children. *AIDS.* 2009;23:177-82.
18. Segat L, Catamo E, Fabris A, Padovan L, Morgutti M, Crovella S. HLA-G 3' UTR haplotypes and HIV vertical transmission. *AIDS.* 2009;23:1916-8.
19. Matte C, Zijenah LS, Lacaille J, Ward B, Roger M. Mother-to-child human leukocyte antigen G concordance: no impact on the risk of vertical transmission of HIV-1. *AIDS.* 2002;16:2491-4.
20. Luo M, Czarnecki C, Ramdahn S, Embree J, Plummer FA. HLA-G and mother-child perinatal HIV transmission. *Hum Immunol.* 2013;74:459-63.
21. Moodley S, Bobat R. Expression of HLA-G1 at the placental interface of HIV-1 infected pregnant women and vertical transmission of HIV. *Placenta.* 2011;32:778-82.
22. Lewis MJ, Frohnen P, Ibarrondo FJ, Reed D, Iyer V, Ng HL, et al. HIV-1 Nef sequence and functional compartmentalization in the gut is not due to differential cytotoxic T lymphocyte selective pressure. *PLoS One.* 2013;8:e75620.
23. Vermaak A, Theron GB, Schubert PT, Kidd M, Rabie U, Adjiba BM, et al. Morphologic changes in the placentas of HIV-positive women and their association with degree of immune suppression. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119:239-43.
24. Schwartz DA, Sungkarat S, Shaffer N, Laosakkitboran J, Supapol W, Charoenpanich P, et al. Placental abnormalities associated with human immunodeficiency virus type 1 infection and perinatal transmission in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis.* 2000;182:1652-7.
25. Mwanyumba F, Gaillard P, Inion I, Verhofstede C, Claeys P, Chohan V, et al. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:262-9.
26. D'costa GF, Khadke K, Vishwasrao PY. Pathology of placenta in HIV infection. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007;50:515-19.
27. Schuetz AN, Guarner J, Packard MM, Zaki SR, Shehata BM, Opreas-Ilie G. Infectious Disease Immunohistochemistry in Placentas from HIV-Positive and HIV-Negative Patients. *Pediatr Dev Pathol.* 2011;14:180-8.
28. Bhoopat L, Khunamornpong S, Sirivatanapa P, Rithaporn T, Lerdsmongkol P, Thorner PS et al. Chorioamnionitis is associated with placental transmission of human immunodeficiency virus-1 subtype E in the early gestational period. *Mod Pathol.* 2005;18:1357-64.
29. Fazely F, Fry GN, Thirkill TL, Hakim H, King BF, Douglas GC. Kinetics of HIV infection of human placental syncytiotrophoblast cultures: an ultrastructural and immunocytochemical study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1995;11:1023-30.

30. Lagaye S, Derrien M, Menu E, Coïto C, Tresoldi E, Maucière P, et al. Cell-to-cell contact results in a selective translocation of maternal human immunodeficiency virus type 1 quasiespecies across a trophoblastic barrier by both transcytosis and infection. *J Virol*. 2001;75:4780-91.
31. Bagasra O, Bobroski L, Saikumari P, Pestaner JP, Seshamma T, Pomerantz RJ, et al. Presence of HIV-1 in placentas of HIV-1 seropositive mothers by *in situ* PCR. *Natl Conf Hum Retroviruses Relat Infect (2nd)*. 1995;2:136.
32. Villegas-Castrejon H, Paredes-Vivas Y, Flores-Rivera E, Gorbea-Robles MC, Arredondo-Garcia JL. Comparative study of the placenta from HIV+ mothers. Ultrastructural analysis. *Ginecol Obstet Mex*. 1996;64:167-76.
33. Muñoz LD, Serramía MJ, Fresno M, Muñoz-Fernández MA. Progesterone inhibits HIV-1 replication in human trophoblast cells through inhibition of autocrine Tumor Necrosis Factor secretion. *J Infect Dis*. 2007;195:1294-302.
34. Bourinbaier AS, Lee-Huang S. Anti-HIV effect of beta subunit of human chorionic gonadotropin (beta hCG) in vitro. *Immunol Lett*. 1995;44:13-18.
35. Polliotti BM, Gnall-Sazenski S, Laughlin TS, Miller RK. Inhibitory effects of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) preparations on HIV infection of human placenta in vitro. *Placenta*. 2002;23:102-6.
36. Johnson EL, Chakraborty R. Placental Hofbauer cells limit HIV-1 replication and potentially offset mother to child transmission (MTCT) by induction of immunoregulatory cytokines. *Retrovirology*. 2012;9:101.