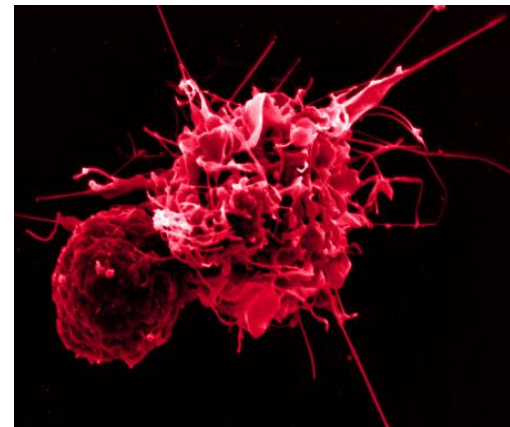


RETROVIRUSES

H HUMAN

I IMMUNODEFICIENCY

V VIRUS



A

ACQUIRED

I

IMMUNO

D

DEFICIENCY

S

SYNDROME

Retroviruses

- Τέλη δεκαετίας 1970 : Baltimore και Temin
- Οι ρετροϊοί κωδικοποιούν μία **RNA εξαρτώμενη DNA πολυμεράση** ή ανάστροφη τρανσκριπτάση και πολλαπλασιάζονται δια μέσου του DNA
- Το αντίγραφο του **DNA του γονιδιώματος** ενσωματώνεται στο χρωμόσωμα και καθίσταται **γονίδιο του κυττάρου**

Αντιστρέφοντας το δόγμα

Το Standard δόγμα της μοριακής βιολογίας:

$\text{dsDNA} \rightarrow \text{mRNA} \rightarrow \text{protein}$

Ανάστροφη μεταγραφή:

$\text{mRNA} \rightarrow \text{RNA/DNA} \rightarrow \text{dsDNA}$

HUMAN RETROVIRIDAE

- **Deltaretroviruses - Oncoviruses**

- Human T-lymphotropic virus, type I (HTLV-1)
- Human T-lymphotropic virus, type II (HTLV-2)

- **Lentivirus**

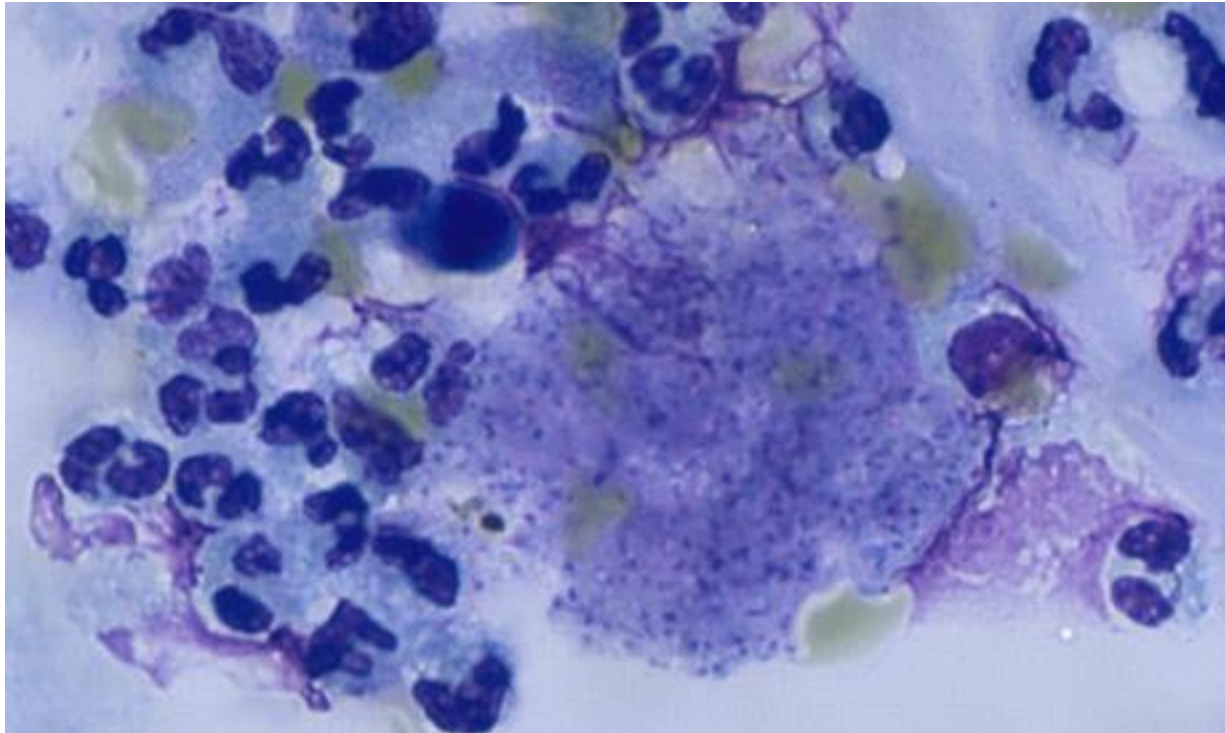
- Human immunodeficiency virus, type 1 (HIV-1)
 - **Group M**
 - Subtypes A-K
 - **Group O**
 - **Group N**
- Human immunodeficiency virus, type 2 (HIV-2)
 - **Subtypes A-E**

- **Spumavirus**

Los Angeles 1967-1978: μόνο δύο περιστατικά πνευμονίας
από *Pneumocystis carinii- jirovecii*

• 1979 : 5 περιστατικά πνευμονίας από
Pneumocystis carinii

Όλοι Homosexual



Ενδοκυστικά
σωμάτια της
*Pneumocystis
carinii* στους
πνεύμονες

HIV και AIDS

Pneumocystis pneumonia

**107 περιστατικά πνευμονίας από *Pneumocysti jirovecii*
στις ΗΠΑ πριν την επιδημία του AIDS
Η επιδημία του AIDS οδήγησε στην εμφάνιση 166.368
περιστατικών μέχρι το 1999**

HIV και AIDS



1981 June 5;30:250-2

Pneumocystis Pneumonia – Los Angeles

In the period October 1980-May 1981, 5 young men, all active homosexuals, were treated for biopsy-confirmed *Pneumocystis carinii* pneumonia at 3 different hospitals in Los Angeles, California. Two of the patients died. All 5 patients had laboratory-confirmed previous or current cytomegalovirus (CMV) infection and candidal mucosal infection. Case reports of these patients follow.



**Αρχές του 1981 : 5 περιστατικά
σαρκώματος Karosi**

**1981 : 26 περιστατικά σαρκώματος
Karosi**

- Νέοι
- Άνδρες

- Όλοι ομοφυλόφιλοι





Πριν το **1981: 40 - 120 περιστατικά ανά έτος στις
ΗΠΑ**

1981-1999: 46.684 περιστατικά στις ΗΠΑ

Δύο σπάνια νοσήματα στην κοινότητα των gay
που σχετίζεται με

ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Επίσης
Λεμφαδενοπάθεια

- **Gay-Related Immune Deficiency**
- **Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) 1982 :**
CDC

Χαρακτηριστικά

- Ομάδες μολυσμένων ανδρών
- Πιο συχνό σε ομάδες σεξουαλικών συντρόφων

Λοιμογόνος παράγοντας

Περισσότερες ενδείξεις για **λοιμογόνο παράγοντα**

Και άλλοι τρόποι μετάδοσης

- Μεταγγίσεις αίματος
- Χρήση ενδοφλεβίων ουσιών
- Αιμορροφιλία

Σεξουαλικές σύντροφοι ανδρών AIDS-θετικών (χρήστες IV ουσιών και αιμορροφιλικών)

Όχι μόνο στην κοινότητα των Gay

Haitian origin

HIV και AIDS

1983: The 4H Club

- Homosexuality
- Hemophilia
- Heroin use
- Haitian origin

HIV και AIDS

**Αιτιολογικός παράγοντας:
Α virus.....**

Κύριος τρόπος μετάδοσης : Sex

Κηβρος εβουος ηεαροαιλ : 26x

**Το AIDS είναι μία σεξουαλικά
μεταδιδόμενη ιογενής νόσος**

HIV και AIDS

Απώλεια ενός τύπου κυττάρων

CD4+ T helper cells

Η μείωση των CD4+ προηγείται της νόσου

**Σε προχωρημένο στάδιο: απώλεια και άλλης
κυτταρικής σειράς**

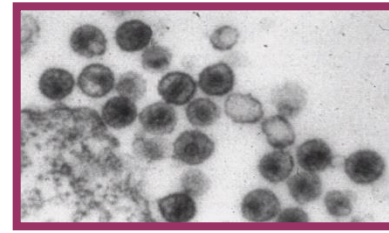
CD8+ cytotoxic killer cells

Ένας ιός

Αλλά δύσκολο να καλλιεργηθεί

Γρήγορα καταστρέφει τα κύτταρα στα οποία καλλιεργείται

Ο ιός



1981, Robert Gallo : Ανακαλύπτει έναν ιό ο οποίος αναπτύσσεται μόνο σε CD4 τα οποία πολλαπλασιάζονται μετά από ανοσολογική διέγερση -- Δύσκολο να αναπτυχθεί σε καλλιέργεια
HTLV-1 (Human T-Lymphotropic Virus)

• **1983, Luc Montagnier and Françoise Barré-Sinoussi :**
LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus)

• **1984, Robert Gallo :**
HTLV-3 (Human T-Lymphotropic Virus)

1986

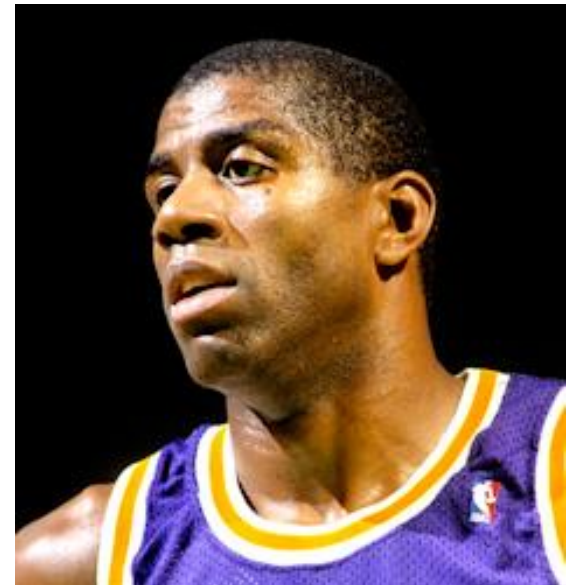
Human Immunodeficiency Virus- (HIV)

Human Immunodeficiency Virus- (HIV)

HIV και AIDS

- **1985** : Το πρώτο Διεθνές Συνέδριο για το AIDS στην Atlanta.
 - Εγκρίνεται **διαγνωστικό test** για τον έλεγχο αντισωμάτων
- **1986** : Γίνεται η **χαρτογράφηση** του γονιδιώματος του ιού
- **1987** : AZT (zidovudine), το πρώτο anti-HIV φάρμακο

Magic Johnson Retirement Earvin Johnson -1991





■ **1995:**

■ **Saquinavir**, πρώτος αναστολέας πρωτεάσης

• **2005:** Υψηλή αντοχή στελεχών που οδηγούν σε ταχεία εξάπλωση του AIDS

HIV και AIDS



• Robert Charles Gallo

Luc Montagnier



Françoise Barré-Sinoussi

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008



The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008 to **Harald zur Hausen**, **Françoise Barré-Sinoussi** and **Luc Montagnier** for their discoveries of two viruses causing severe human diseases

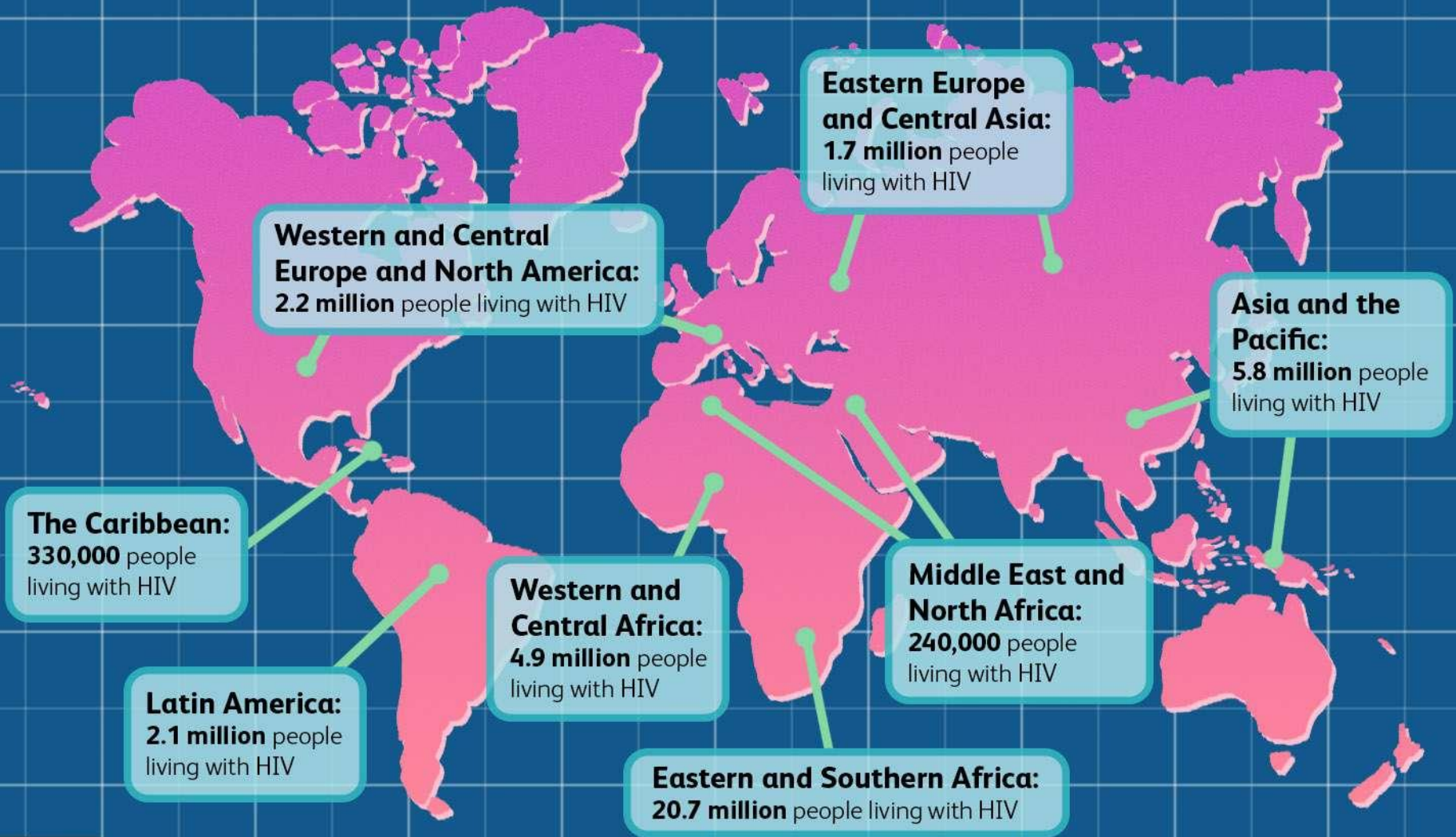
Επιδημιολογία

Summary of the global HIV epidemic, 2022

	People living with HIV	People acquiring HIV	People dying from HIV-related causes
 Total	39.0 million [33.1–45.7 million]	1.3 million [1.0–1.7 million]	630 000 [480 000–880 000]
 Adults (15+ years)	37.5 million [31.8–43.6 million]	1.2 million [900 000–1.6 million]	540 000 [410 000–770 000]
 Women (15+ years)	20.0 million [16.9–23.4 million]	540 000 [400 000–740 000]	230 000 [170 000–340 000]
 Men (15+ years)	17.4 million [14.7–20.4 million]	640 000 [490 000–850 000]	310 000 [230 000–440 000]
 Children (<15 years)	1.5 million [1.2–2.1 million]	130 000 [90 000–210 000]	84 000 [56 000–120 000]

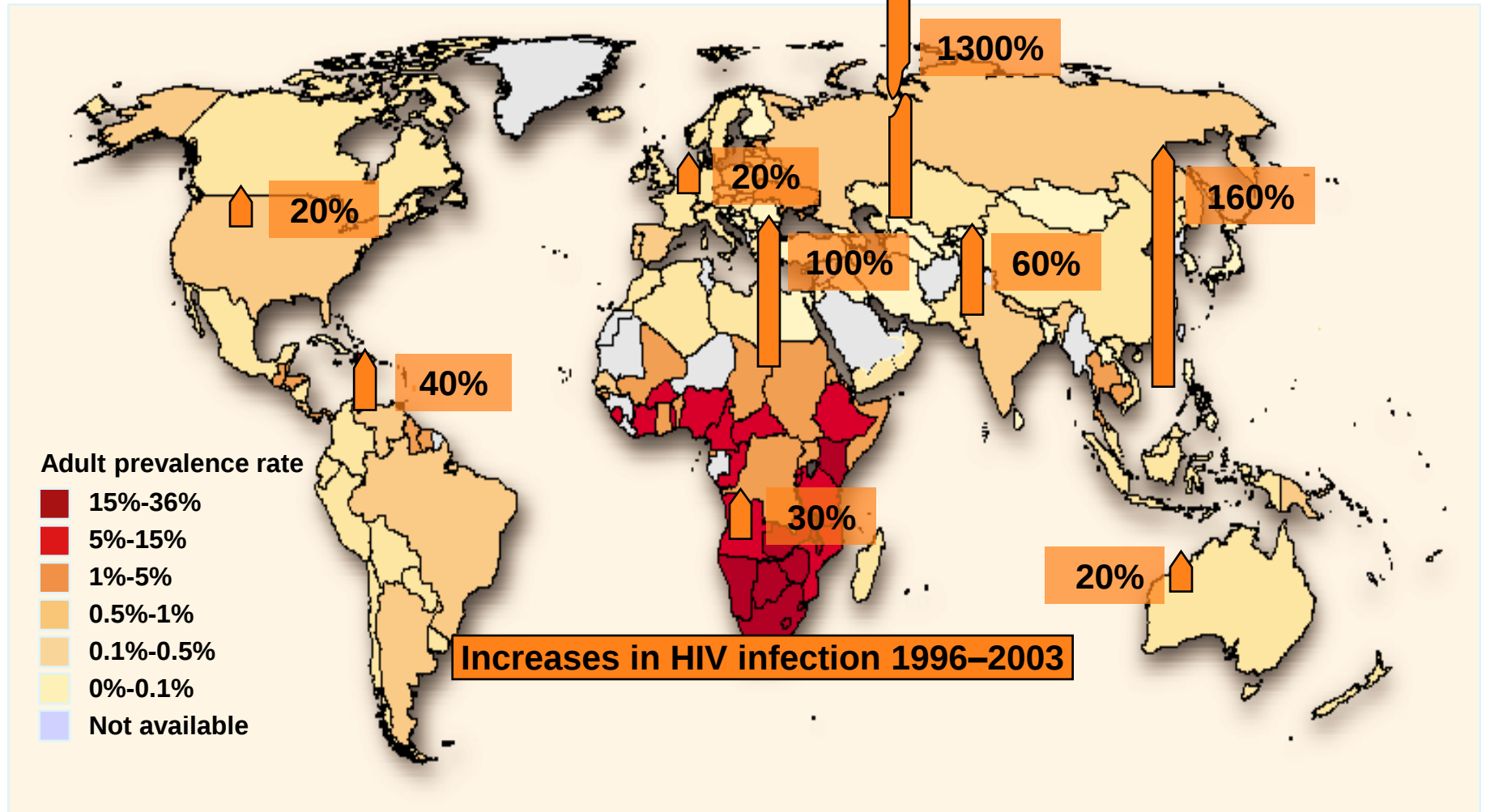
Source: UNAIDS/WHO estimates, 2023.

HIV Statistics from Around the World



**all numbers are approximations based on reporting

HIV/AIDS



Επιδημιολογία- WHO

- Σύμφωνα με στοιχεία του ΠΟΥ
- **Μέχρι το 2021**, το HIV/AIDS σκότωσε **40.1 εκατ. ανθρώπους** και περίπου **38.4 εκατ. ανθρώπων** είναι μολυσμένοι παγκόσμια
- Από αυτούς, το 73% έχει πρόσβαση σε αντιρετροϊκή αγωγή
 - **2018 : 770,000 θάνατοι από HIV/AIDS**
 - **2020 : 680,000 θάνατοι από HIV/AIDS**
 -
- **Πτώση** της συχνότητας
 - **1997 (peak): 3.3 million /έτος**
 - **2005 : 2.6 million per year**
 - Μείωση κατά **23%** από το 2010 μέχρι το 2020, -μείωση και στην Αφρική
- **2020 : 1.5 εκατομ. νέες λοιμώξεις /έτος**

UNAIDS Programme

90 90 90 targets, 2013



Fast-Track Targets

by 2020

90-90-90

Treatment

500 000

New infections among adults

ZERO

Discrimination

by 2030

95-95-95

Treatment

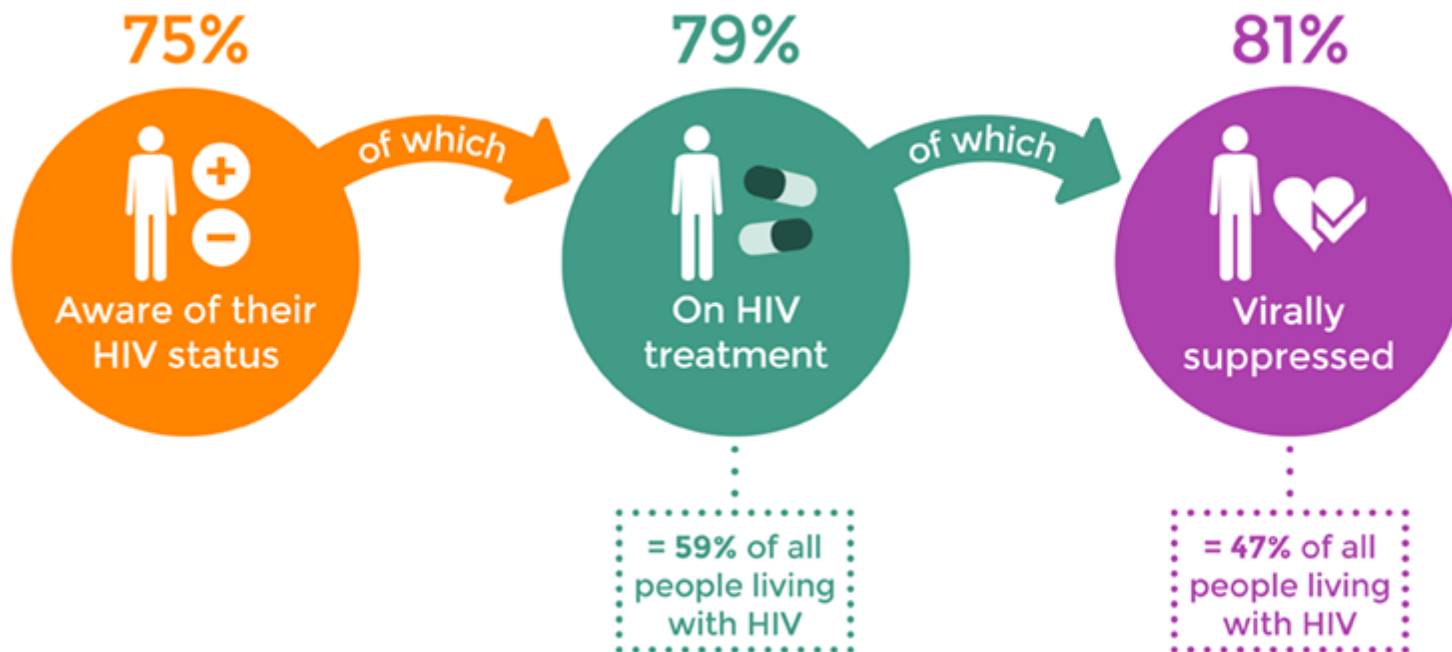
200 000

New infections among adults

ZERO

Discrimination

Global progress towards the 90 90 90 targets 2017 (all ages)



Source: UNAIDS Data 2018

Προέλευση του HIV

- Υπήρχε σαν ιός των πιθήκων στην Κεντρική Αφρική

- HIV-1

- Chimpanzee

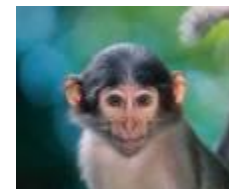
- *Pan troglodytes troglodytes*



- HIV-2

- Sooty Mangabey

- *Cercocebus atys*



- Μετάδοση από τον πίθηκο στον άνθρωπο το 1930

Ο ιός HIV προήλθε από τους χιμπαντζήδες

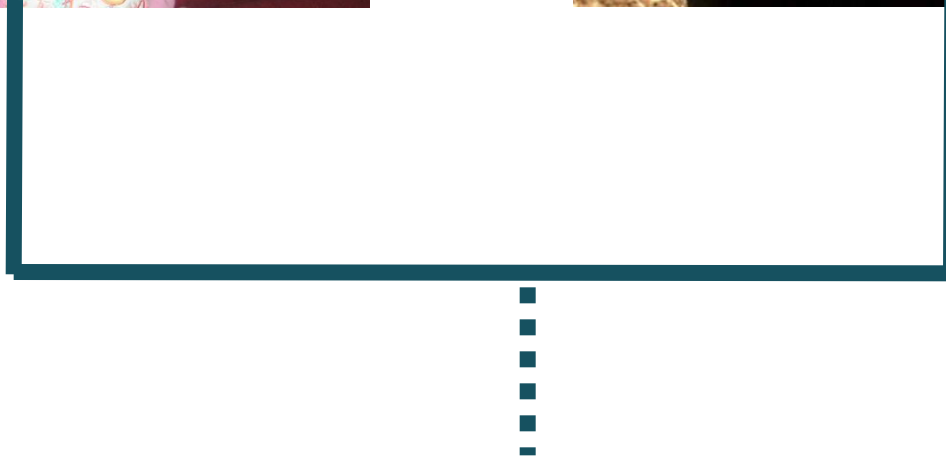


Οι χιμπαντζήδες, οι οποίοι πιθανόν να ήταν φορείς του ιού για εκατοντάδες χιλιάδες χρόνια, δεν νοσούν από τον ιό



Άνθρωποι κάποιων αφρικανικών εθνών μολύνονται με τον ιό τρώγοντας 'bushmeat'.

Προέλευση του HIV



Μετάδοση από τον πίθηκο στον άνθρωπο το 1930

Δομή ρετροϊών

- Σφαιρικοί ελυτροφόροι ιοί

- Διάμετρος: 80-120nm

- Έλυτρο : γλυκοπρωτεΐνες

- Καψίδιο : Περιβάλλει το γονιδίωμα

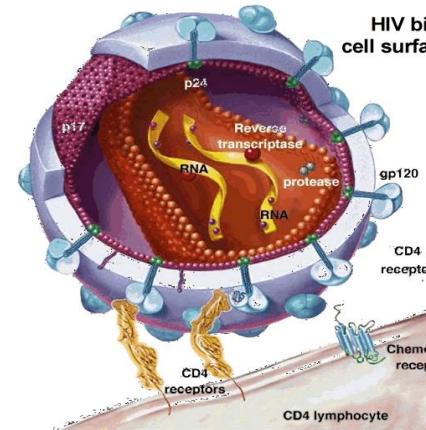
- Δύο αντίγραφα θετικής πολικότητας RNA

- 10-50 αντίγραφα:

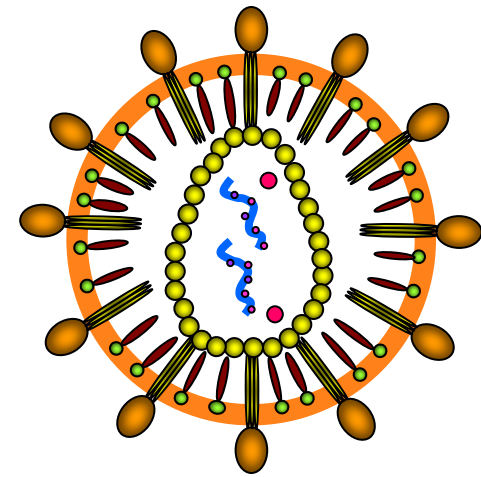
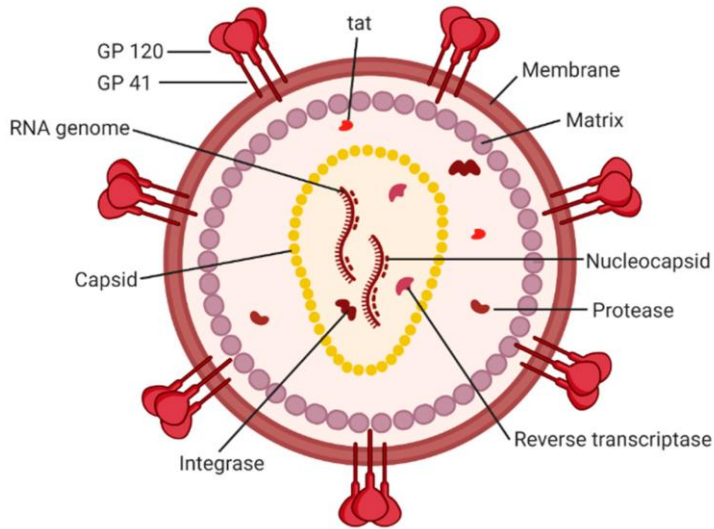
- ανάστροφης τρανσκριπτάσης

- ιντεγράσης

- Δύο tRNA : primer για την ανάστροφη μεταγραφή



HIV - Ο ιός



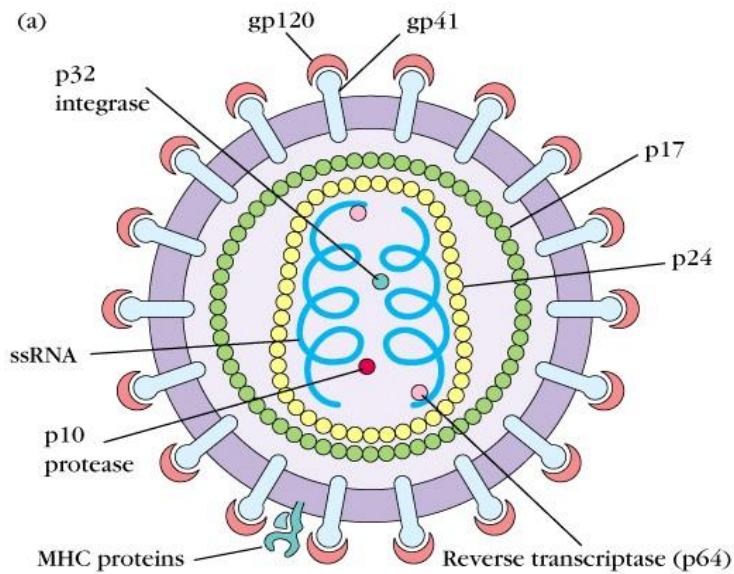
■ Δύο γλυκοπρωτείνες ελύτρου

gp120 και gp41

gp120 : Σύνδεση με τον υποδοχέα
Μεταβολή αντιγονικότητας και ειδικότητας

gp41 : συμμετέχει στο σχηματισμό συγκυτίων, διασπά τα
σάκχαρα των κυτταρικών μεμβρανών

HIV - Ο ιός

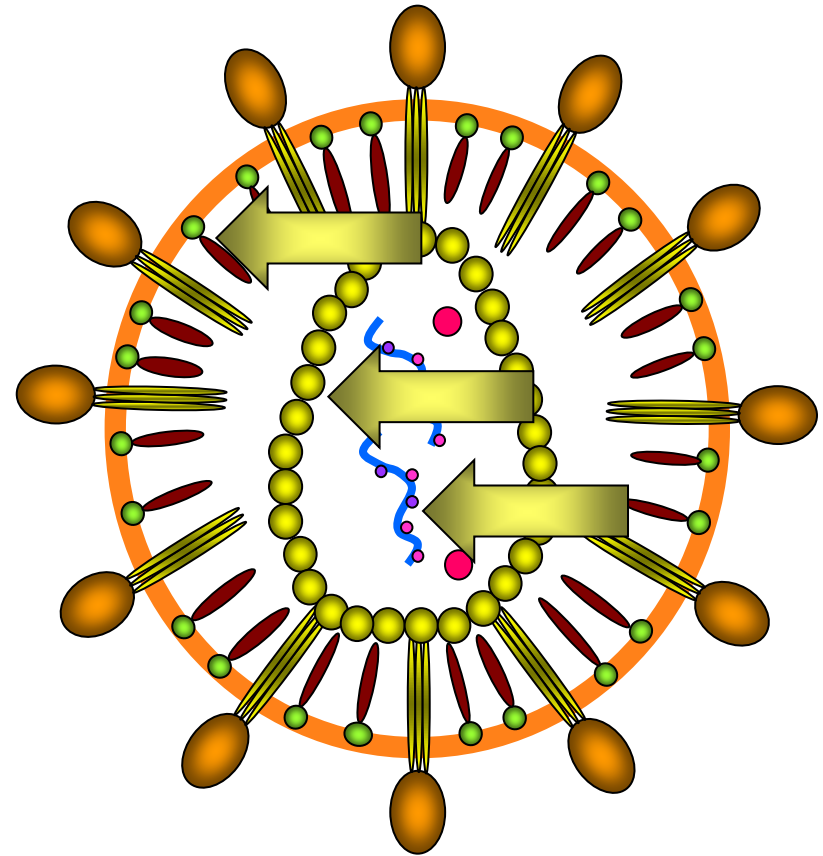


Group-Specific Antigens

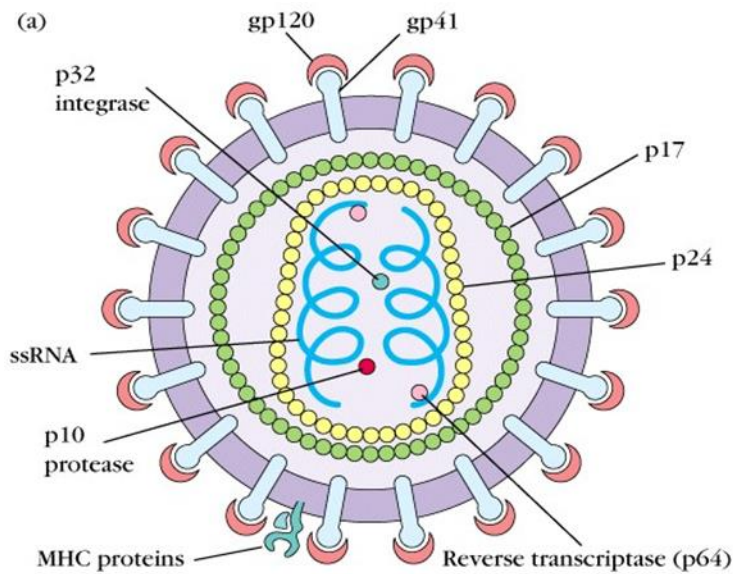
p17: inner surface

p24: nucleocapsid

p9: associated with RNA

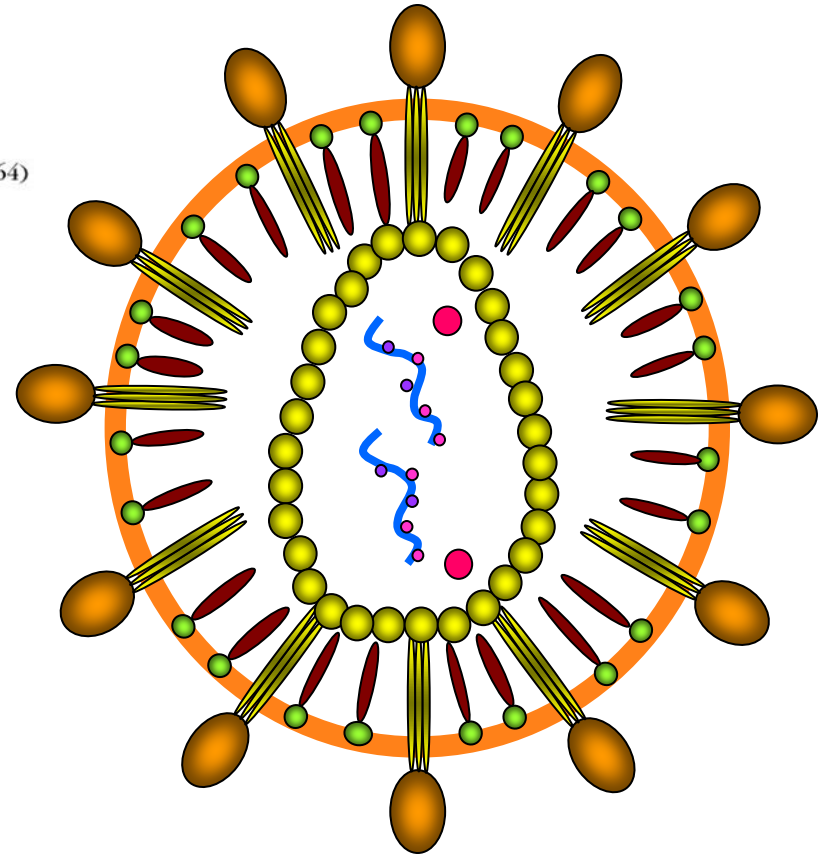


HIV - Ο ιός



Ένζυμα

- **Polymerase**
(reverse transcriptase – RNA dependent DNA polymerase)
- **Integrase**
- **Protease**
διασπά τις πολυπρωτεΐνες



Οργάνωση γονιδιώματος ρετροϊών



gag (group specific antigens) : δομικές πρωτεΐνες του ιού (**capsid proteins**)

pol : Reverse transcriptase
Protease
Integrase

env (envelope): γλυκοπρωτεΐνες

Οργάνωση γονιδιώματος ρετροϊών



LTR = Long terminal repeat sequences

Promoters

Enhancers

Δέσμευση των κυτταρικών μεταγραφικών
παραγόντων

Οργάνωση γονιδιώματος ρετροϊών

Rous Sarcoma Virus:



Avian myeloma virus (MC29):

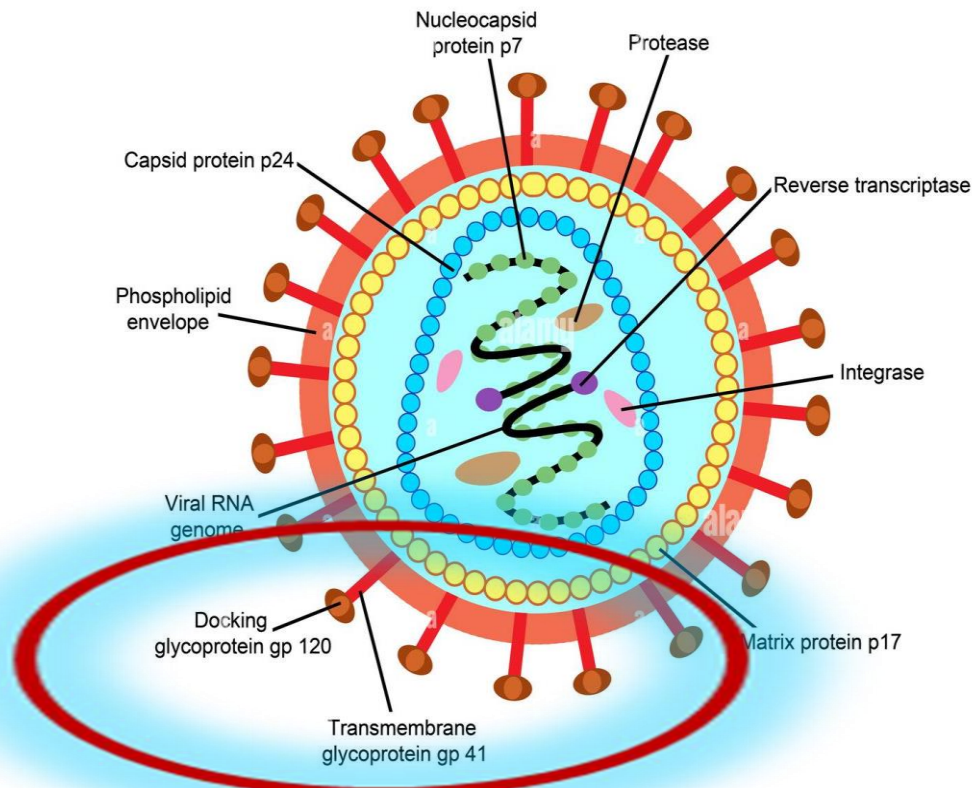


Οργάνωση γονιδιώματος ρετροϊών

- Το γονιδίωμα του HIV είναι περισσότερο **σύνθετο** από τους άλλους **RV**
- έχει **εννέα** πλαίσια ανάγνωσης αλλά συντίθενται συνολικά **15** πρωτεΐνες

Γονίδιο *env*

- Μεταφράζεται σε μια πολυπρωτεΐνη (**Gp160**) η οποία διασπάται από πρωτεάσες του ξενιστή που βρίσκονται στα σωματίδια Golgi:
 - **SU - surface glycoprotein (Gp120)**
 - **TM -transmembrane glycoprotein (Gp41)**



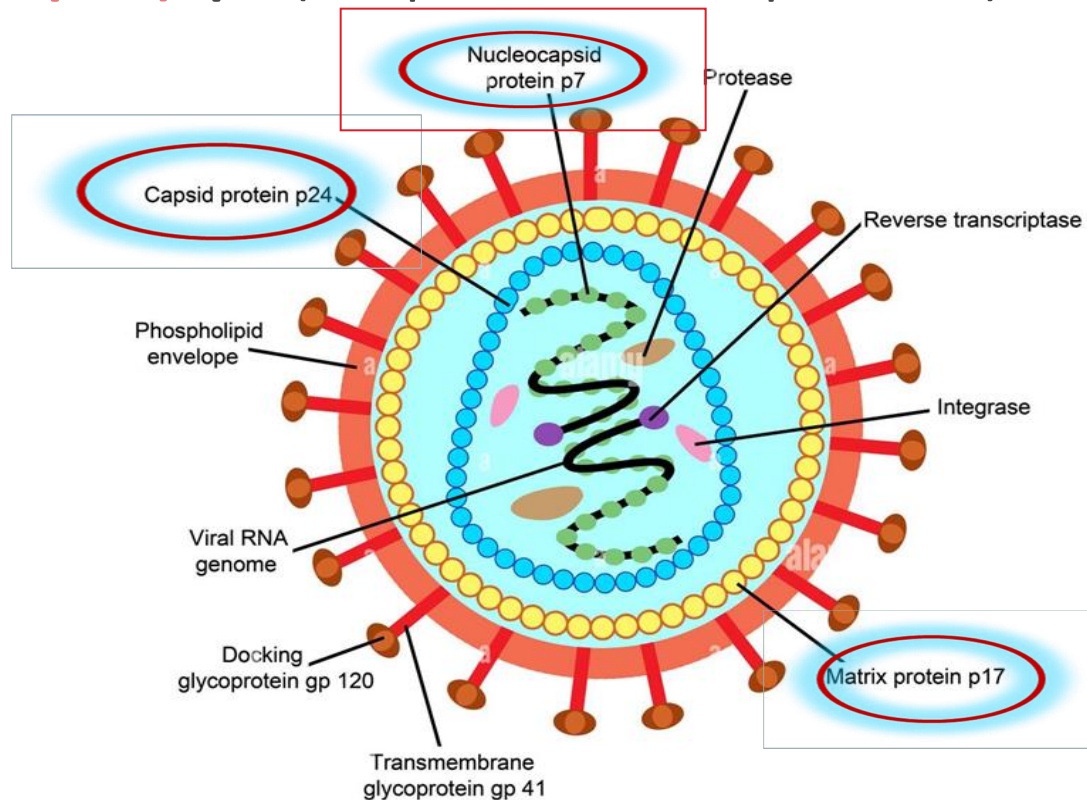
Γονίδιο *gag*

• Η **GAG (p53)** πολυπρωτεΐνη διασπάται σε τέσσερις πρωτεΐνες, οι οποίες ανευρίσκονται στον ώριμο ιό:

- **MA (matrix): p17** (στη λιπιδική διπλοστοιβάδα)
- **CA (capsid): p24** (περιβάλλει το RNA)
- **NC (nucleocapsid): p9** (δεσμεύει το RNA μέσω Zn)

• p7

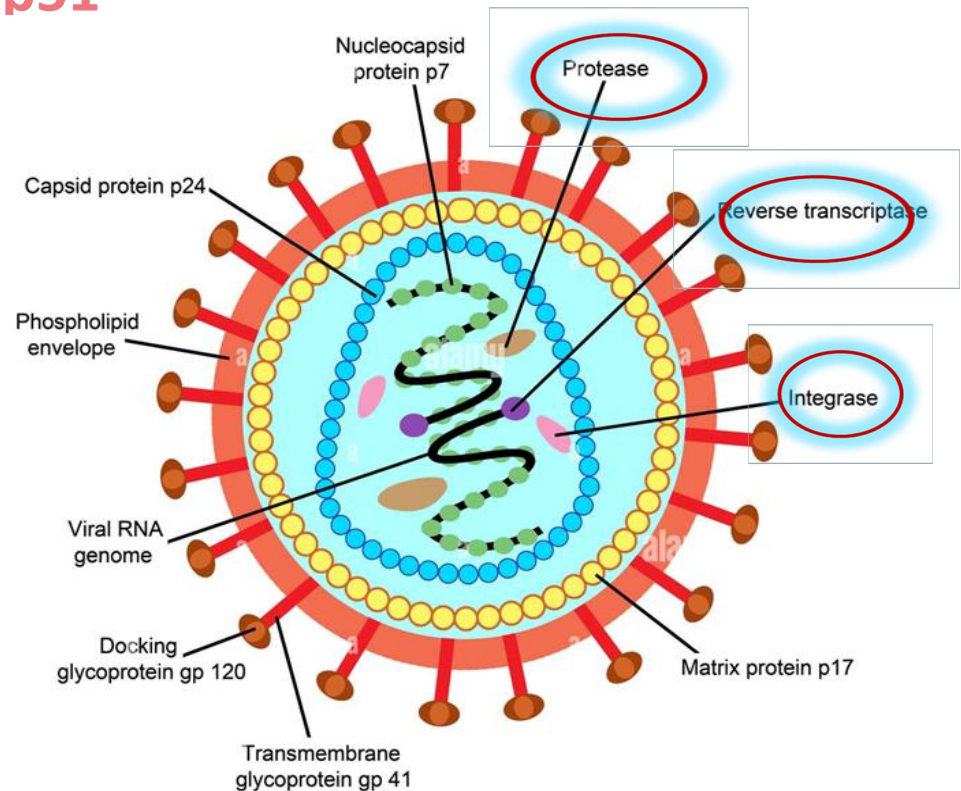
• p6



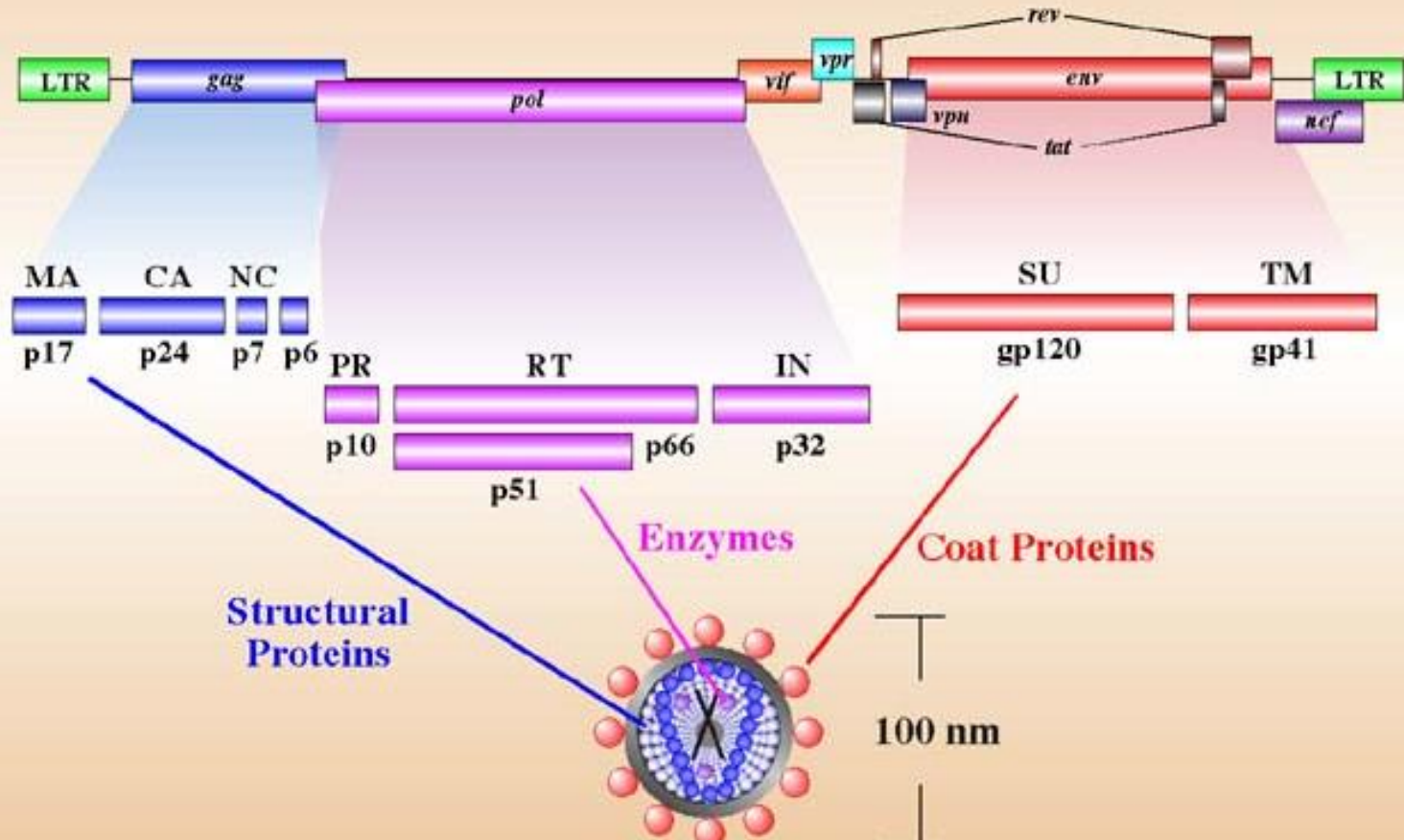
Γονίδιο *pol*

• Η **POL** πολυπρωτεΐνη διασπάται σε :

- **PR (protease) : p10**
- **RT (reverse transcriptase) : p51**
- **IN (integrase) : p32**



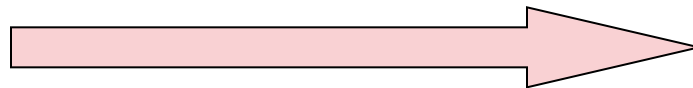
Γονιδίωμα του HIV

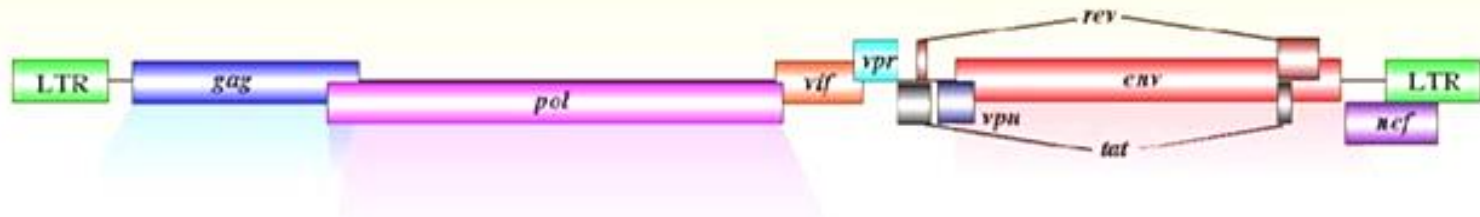


- Έχει εννέα πλαίσια ανάγνωσης αλλά συντίθενται συνολικά 15 πρωτεΐνες

Οργάνωση γονιδιώματος ρετροϊών

- Εκτός των **εννέα πρωτεϊνών** (προϊόντων των γονοδίων *gag*, *pol*, *env*) ο HIV παράγει άλλες **έξι** πρωτεΐνες
- Τρεις από αυτές ενσωματώνονται στον ιό:
 - **Vif, Vpr και Nef**
- Οι άλλες δεν ανευρίσκονται στο ώριμο ιϊκό σωματίδιο:
 - **Tat και Rev** : ρυθμιστικές πρωτεΐνες
 - **Vpu** : συμμετέχει στο σχηματισμό του ιϊκού σωματιδίου



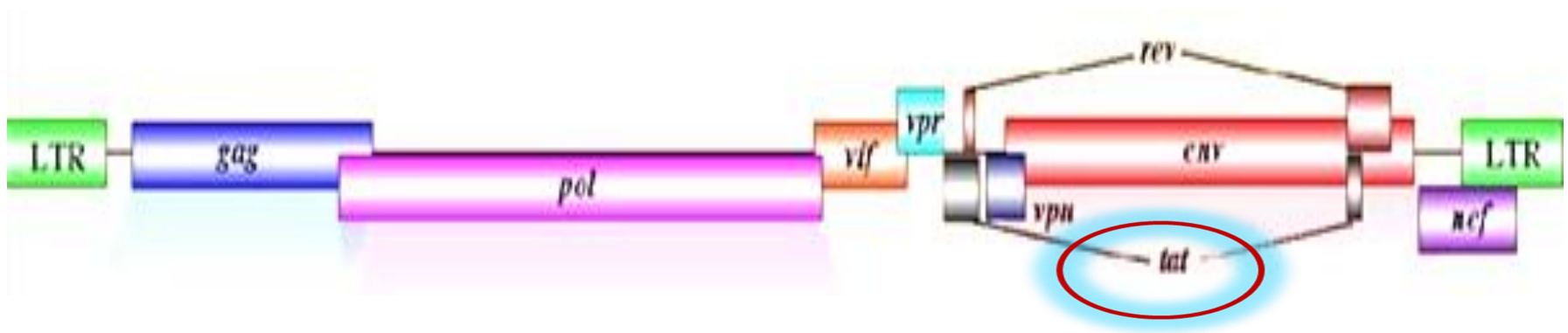


Οργάνωση γονιδιώματος

- **TAT:** Trans-**A**ctivator of **T**ranscription
- **REV:** **R**egulator of **V**irion protein expression
- **NEF:** **N**egative **R**egulatory **F**actor
- **VIF:** **V**irion **I**nfectivity **F**actor
- **VPU:** **V**iral **P**rotein **U**
- **VPR:** **V**iral **P**rotein **R**

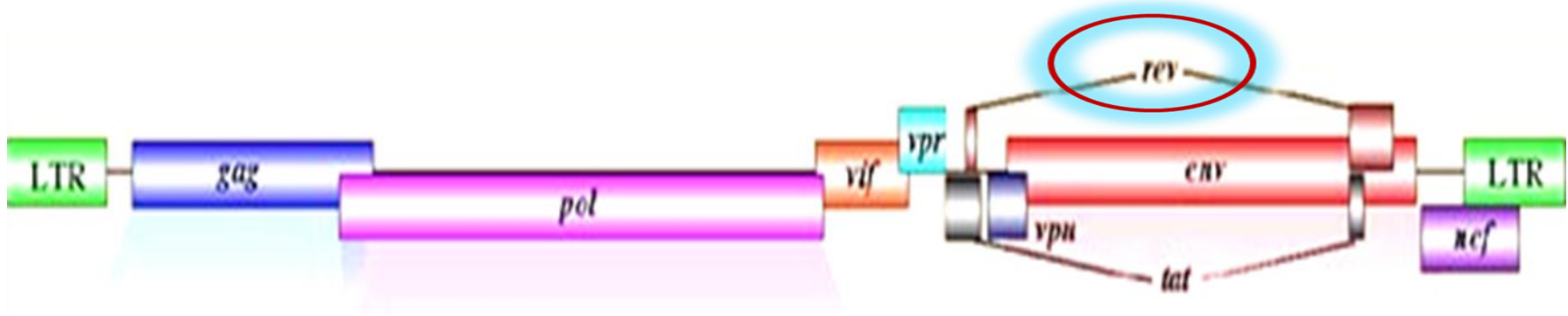
TAT: Trans-Activator of Transcription

- Το προϊόν του γονιδίου *tat* δεσμεύεται σε όλα τα γονίδια του HIV και ρυθμίζει θετικά τη μεταγραφή
- Θετική ρύθμιση της πρωτεϊνοσύνθεσης συμπεριλαμβανομένης και της δικής του

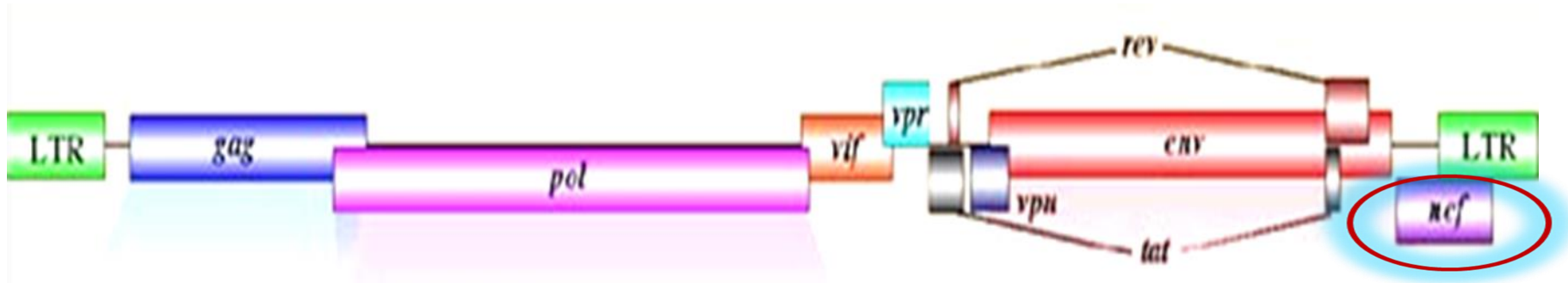


REV - Regulator of Virion protein

- Το προϊόν του γονιδίου **rev** δεσμεύεται μόνο στο mRNA των δομικών πρωτεϊνών (**GAG/POL/ENV**) και ρυθμίζει την αναλογία των δομικών **GAG/POL/ENV**
- Υπάρχει ένα εγγενές πρόβλημα στη ζωή του HIV.
 - Χρησιμοποιεί **genomic RNA** σαν **messenger RNA**. Αυτό το RNA είναι **unspliced** και ο πυρήνας έχει ένα μηχανισμό να προλαμβάνει την διαφυγή του unspliced mRNA από τον πυρήνα και να μεταφράζεται.
 - Με τη **Rev** πρωτεΐνη ξεπερνά αυτό το πρόβλημα



NEF (Negative factor)



- Αρχικά θεωρήθηκε ότι τα ιϊκά σωματίδια τα οποία **δεν παράγουν NEF** αναπτύσσονται καλύτερα
- Σήμερα θεωρείται ότι **ο ιός που παράγεται παρουσία της NEF πρωτεΐνης είναι περισσότερο λοιμογόνος**
 - Η **NEF** πρωτεΐνη συντίθεται στα αρχικά στάδια της λοίμωξης
 - Παρά το μικρό της μέγεθος επιτελεί διάφορες λειτουργίες

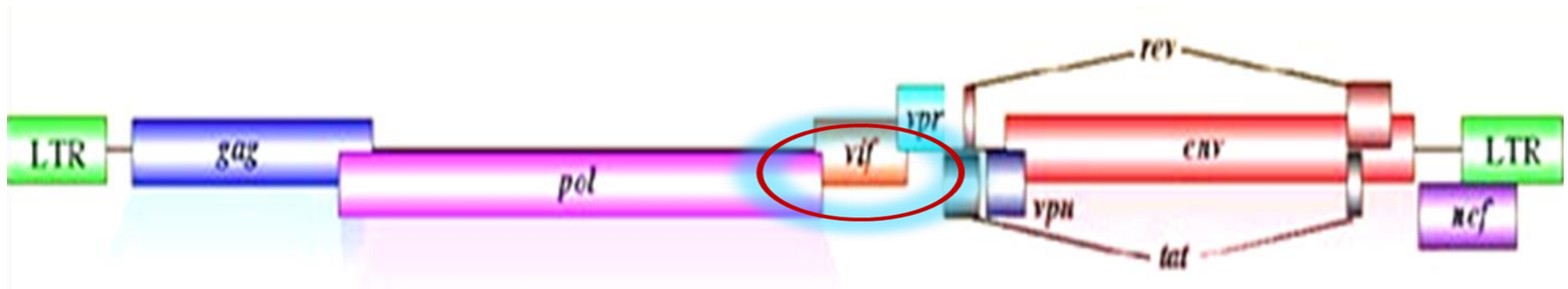


NEF - Negative Regulatory Factor

- **Υπερλοίμωξη** με άλλο HIV σωματίδιο το οποίο θα δεσμευθεί στο **CD4** αντιγόνο στην επιφάνεια του μολυσμένου κυττάρου μπορεί να οδηγήσει στην καταστροφή του κυττάρου
 - **Η NEF πρωτεΐνη επάγει την ενδοκυττάρωση του CD4 αντιγόνου και την καταστροφή του στα λυσοσώματα**
- **Μειώνει την έκφραση των μορίων MHC τάξης I**
 - Διαταράσσεται η παρουσίαση του αντιγόνου από τα μολυσμένα κύτταρα και έτσι προστατεύεται το μολυσμένο κύτταρο από τα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα

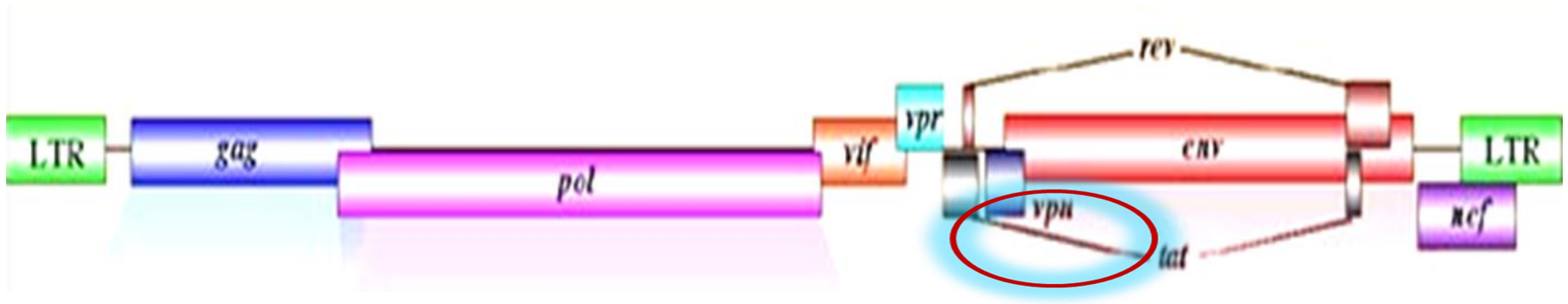
VIF: Virion Infectivity Factor

- Προάγει τη συναρμολόγηση του ιού
- Συνδέεται με μια πρωτεΐνη του κυττάρου και την εμποδίζει να υπερμεταλλάξει το cDNA
 - βοηθά τον ιό να αναπαραχθεί



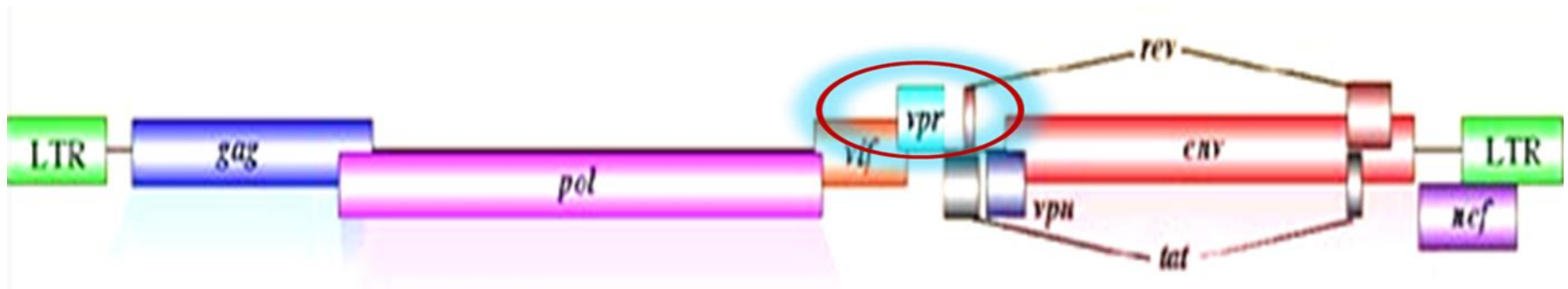
VPU

- Μετά την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, εμφανίζεται ένα άλλο πρόβλημα:
 - Το **CD4** αντιγόνο και η **Gp120** αρχίζουν να συντίθενται στο ενδοπλασματικό δίκτυο του ίδιου κυττάρου. Θα μπορούσαν αυτά τα δύο μόρια **να συνδεθούν** πριν την έξοδο τους στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και **να αποδομηθούν** από το κύτταρο. Η **VPU** επάγει την **αποδόμηση του CD4** αντιγόνου καθώς αυτό σχηματίζεται

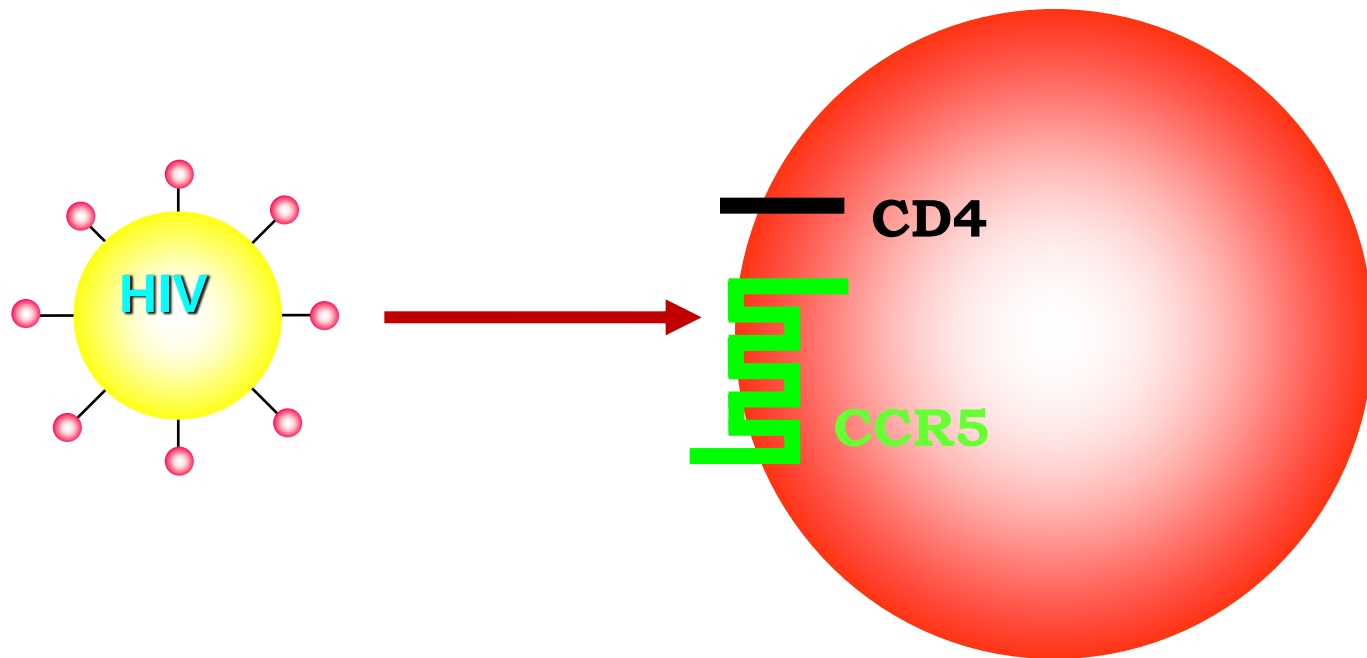


VPR -Viral Protein R

- Απαραίτητη για τη **μεταφορά του cDNA** εντός του πυρήνα
- **Αναπαραγωγή** του ιού σε μη πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, όπως **μακροφάγα**
- Διακόπτει την ανάπτυξη του κυττάρου στη **φάση G2**, η οποία είναι βέλτιστη για την αναπαραγωγή του ιού



Υποδοχείς του ιού



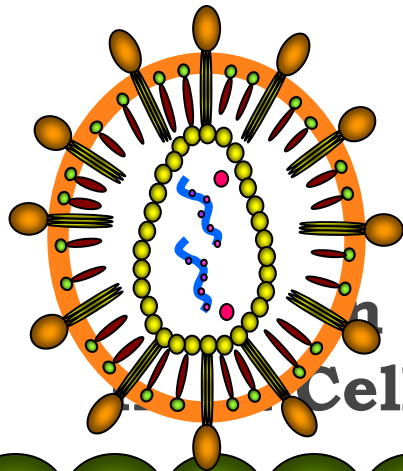
1983 : CD4 αντιγόνο

1996 : CCR υποδοχείς χημειοκινών

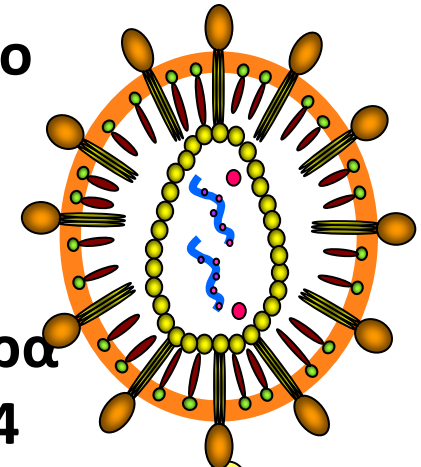
Είσοδος του ιού

Τα CD4+ λεμφοκύτταρα είναι ο
στόχος του ιού

Ανθρώπινα HeLa κύτταρα
που εκφράζουν το CD4
αντιγόνο



Δεν μολύνονται



Μολύνονται

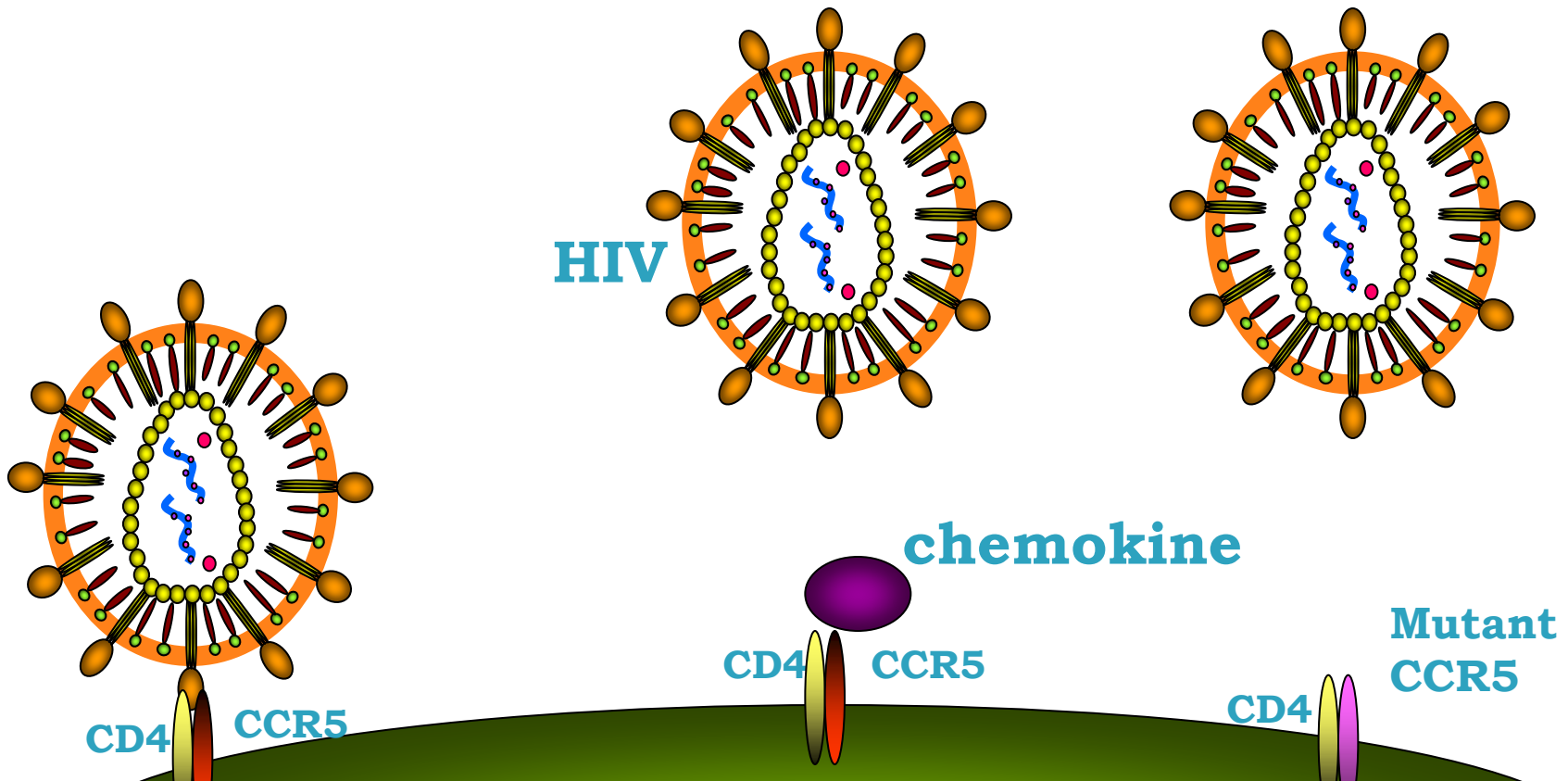
Όμως δεν μολύνονται τα MOUSE κύτταρα τα οποία εκφράζουν
μετά από διαμόλυνση το μόριο CD4

Είσοδος του ιού

**Τα ανθρώπινα κύτταρα έχουν έναν άλλο
συμπαράγοντα που διευκολύνει την είσοδο του ιού ενώ
τα mouse κύτταρα δεν τον έχουν**

τα mouse κύτταρα δεν έχουν

Είσοδος του ιού



Οι υποδοχείς των chemokines λειτουργούν σαν
συνυποδοχείς με το **CD4** αντιγόνο

Πολλαπλασιασμός ρετροϊών

■ Δέσμευση της gp 120 στον CD4 υποδοχέα

- Αρχικά η δέσμευση γίνεται με τον **CD4 υποδοχέα** των κυττάρων της σειράς των **μακροφάγων** (μακροφάγα δενδριτικά)

- Ακολουθεί η δέσμευση με τον δεύτερο υποδοχέα στα μακροφάγα: **CCR5**

M-tropic

■

- Στην εξέλιξη της λοίμωξης ο ιός δεσμεύεται με τον **CD4** υποδοχέα των **T helper λεμφοκυττάρων** και ένα διαφορετικό υποδοχέα χημειοκινών : **CXCR4**

T tropic

Προσκόλληση και είσοδος στο κύτταρο

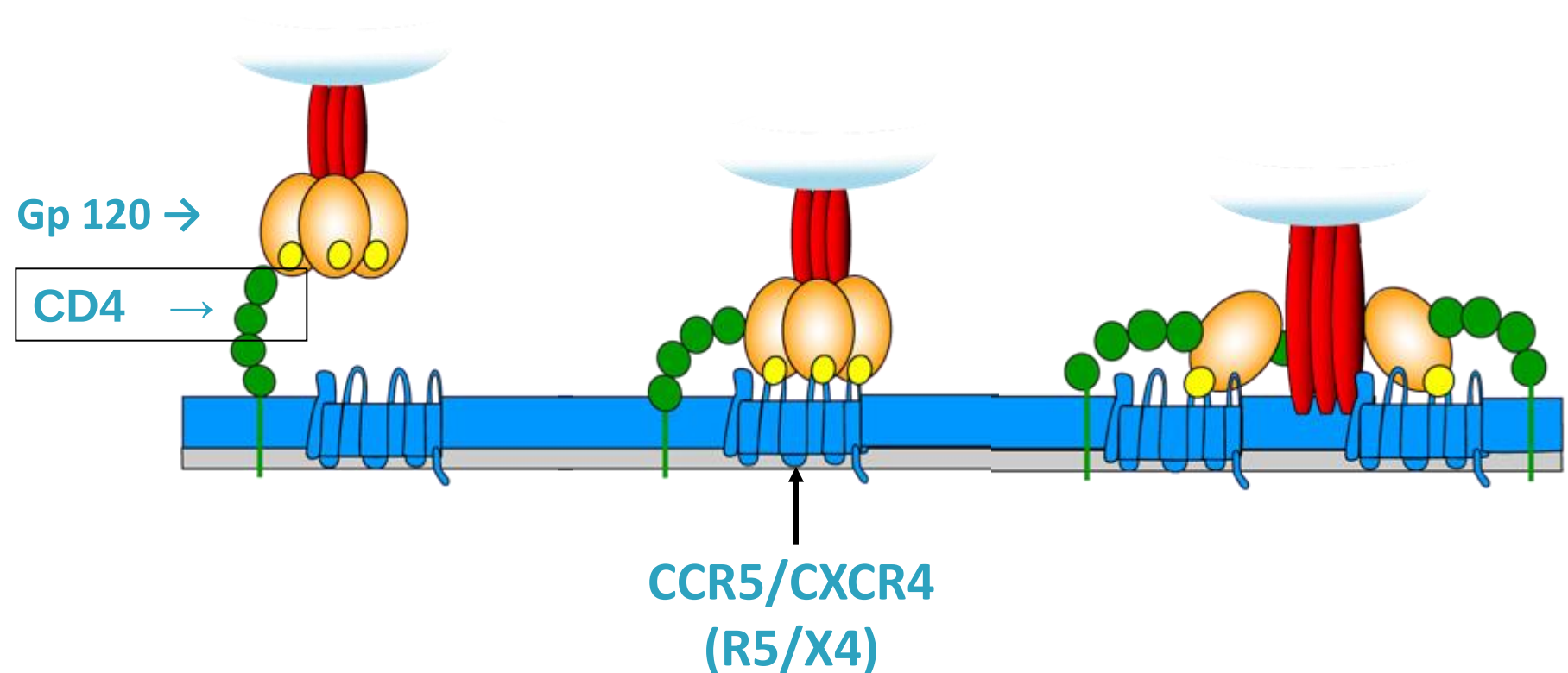
CD4
Binding



Co-receptor
Binding



Virus-Cell
Fusion



Chemokine Receptors και εξέλιξη του AIDS

- **CXCR4** : ετερόζυγη μετάλλαξη σε συχνότητα 20-25%, επιβίωση για μεγάλο χρονικό διάστημα
- **CCR5** : απαλειφή 32bp στον CCR5 προλαμβάνει την έκφραση του υποδοχέα
 - **Ομοζυγώτες : Αντοχή** στη λοίμωξη
 - 1 στους 100 Καυκάσιους
 - **Ετεροζυγώτες : Μακροχρόνια εξέλιξη**
 - 17 στους 100 Καυκάσιους
 - 2 στους 100 Αφρικανοαμερικανούς

RNA του ιού



Reverse transcriptase

RNA/DNA Hybrid, αρνητ.



Reverse transcriptase

Γραμμικό DNA/DNA



Κυκλικό DNA



Integrase

Ενσωμάτωση στο
γονιδίωμα



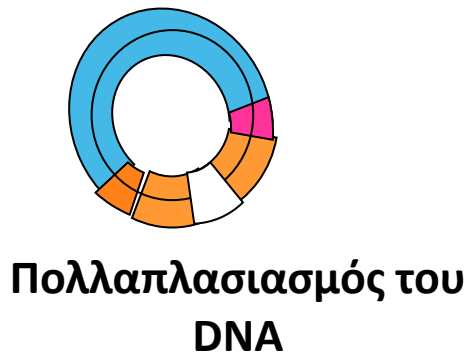
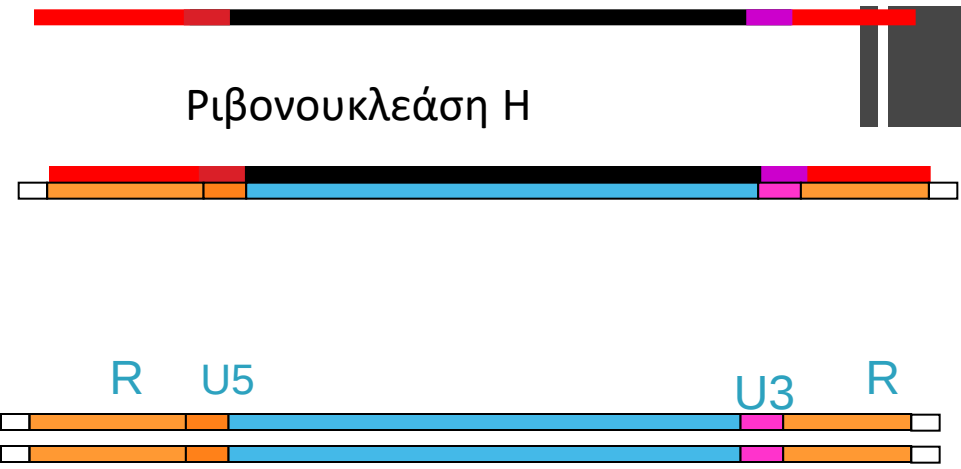
Μεταγραφή



Viral RNA genome



mRNA



Host splicing enzymes

Η ανάστροφη τρανσκριπτάση κάνει πολλά λάθη

- Ένα λάθος ανά 2000 ζεύγη βάσεων ή πέντε λάθη ανά γονιδίωμα

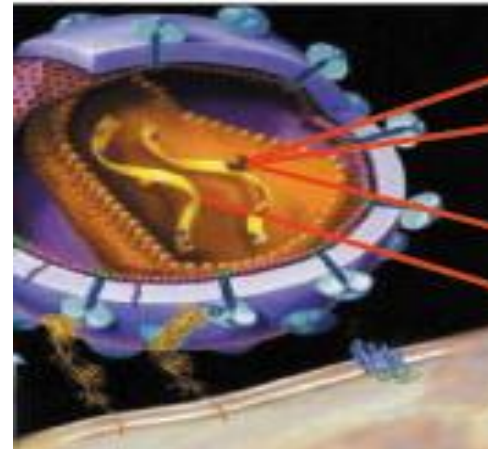
Νέα στελέχη στην εξέλιξη της λοίμωξης στο ίδιο άτομο

Πολλαπλασιασμός του ιού

- Η έναρξη της μεταγραφής των γονιδίων του ιού εξαρτάται από την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων από αντιγόνα και κυτταροκίνες
- Έκφραση των HIV γονιδίων σε μολυσμένα Τ λεμφοκύτταρα
 - Phytohemagglutinin
 - IL-2
 - TNF
 - Lymphotoxin
- Έκφραση των HIV γονιδίων σε μολυσμένα μακροφάγα
 - IL-1
 - IL-3
 - IL-6
 - TNF
 - IFN- γ
 - GM-CSF

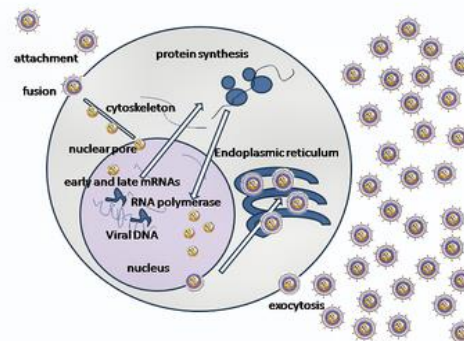
Πολλαπλασιασμός του ιού

- Τα mRNAs που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του ιού προέρχονται από **ένα μεταγράφημα** όλου του γονιδιώματος ενώ στη συνέχεια γίνεται το splicing
- Early genes
 - *rev tat nef*
- Late genes
 - *Env gag pol*
- Η **Rev** πρωτεΐνη αρχίζει το switch από τα early στα late γονίδια

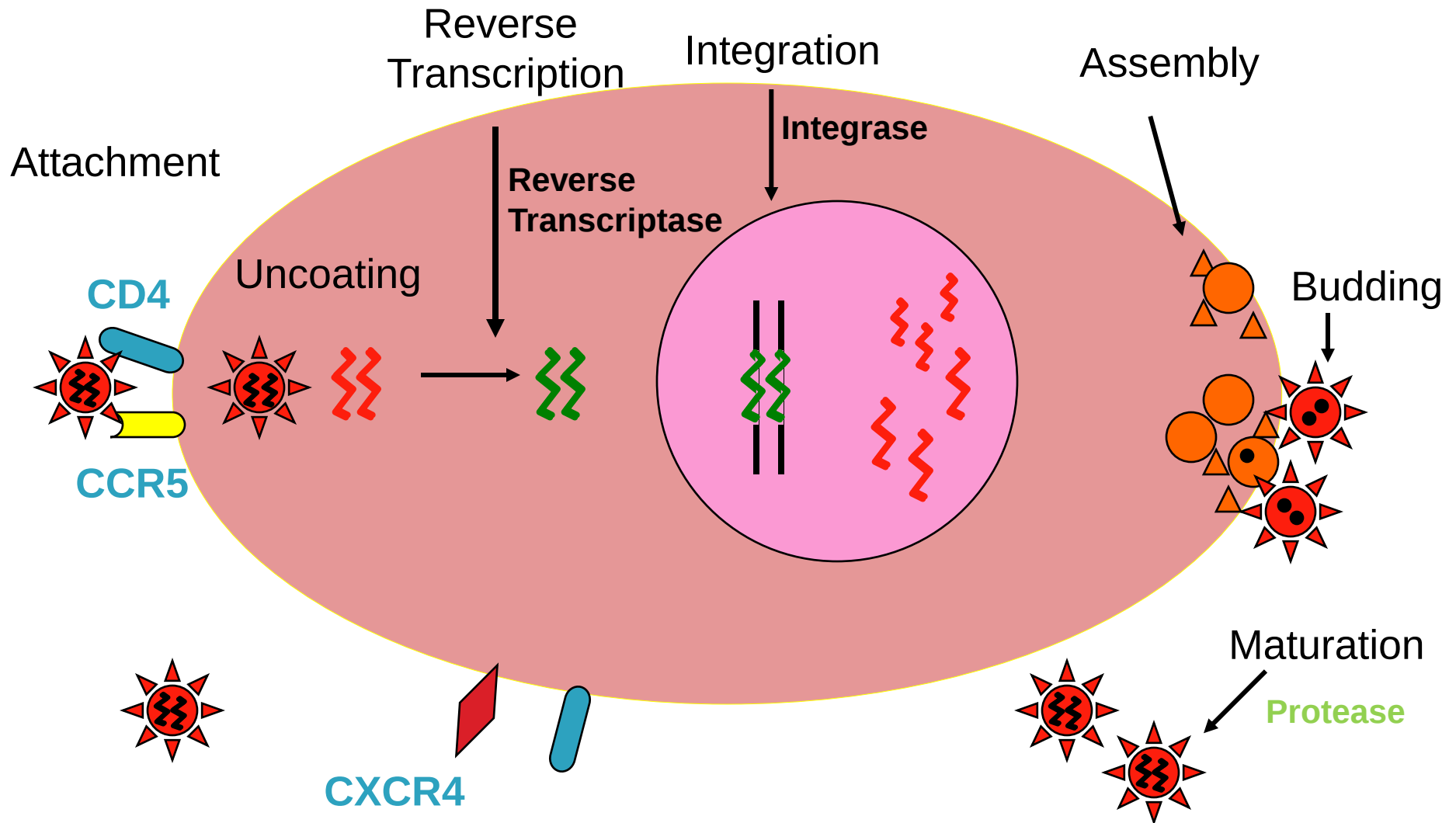


Πολλαπλασιασμός του ιού

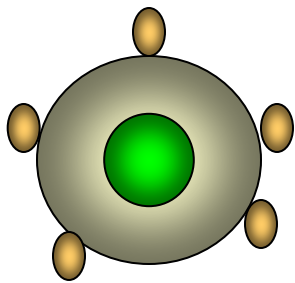
- Μετά την μεταγραφή των ιϊκών γονιδίων ακολουθεί η **σύνθεση των πρωτεϊνών στο κυτταρόπλασμα**
- Ακολουθεί το **πακετάρισμα** των δύο αντιγράφων του RNA από το σύμπλεγμα του πυρηνοκαψιδίου (*gag* και *pol*)
- Στη συνέχεια το πυρηνοκαψίδιο περιβάλλεται από το **έλυτρο** και **εξέρχεται** του κυττάρου



Πολλαπλασιασμός του ιού

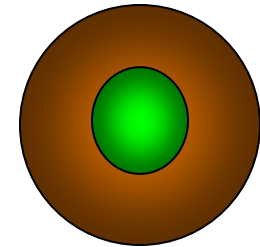


CD4 στη HIV λοίμωξη



T4 resting memory
cell

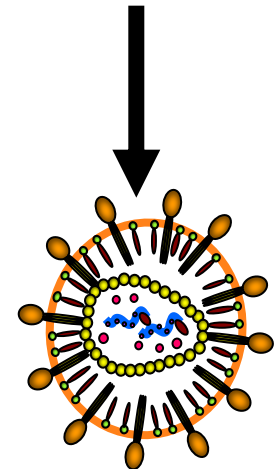
Immune response



T4 activated

Είναι αδύνατον να εξαφανισθεί ο ιός από τους ασθενείς

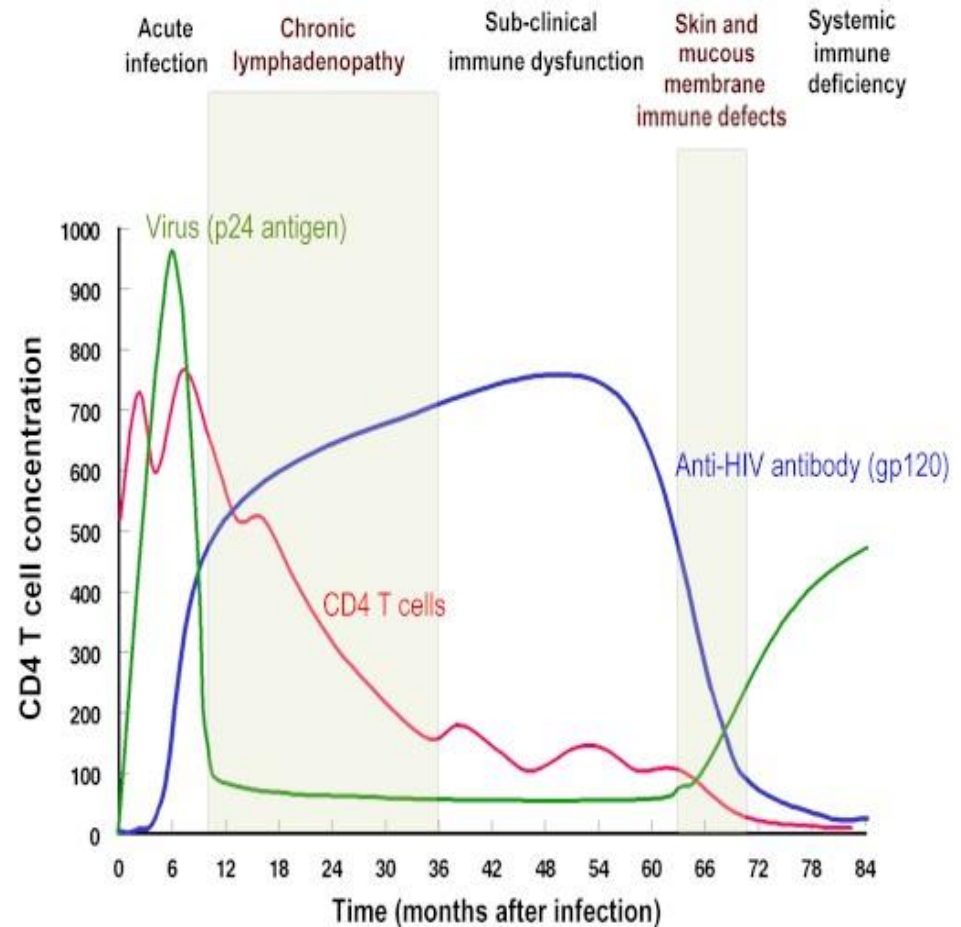
Ακόμη και αν η θεραπεία αναστείλει τον πολλαπλασιασμό του ιού



CD4 στη HIV λοίμωξη

**Γιατί όλα τα T4
κύτταρα
εξαφανίζονται ?**

**Στα αρχικά
στάδια μόνο 1
στα 10,000
κύτταρα είναι
μολυσμένα
Αργότερα 1 στα
40**





The diagram illustrates the initial stages of HIV infection. A large purple circle represents the cell membrane. Inside the circle, there are several small, yellow, oval-shaped structures, each containing a blue squiggly line and red dots, representing the host cell's internal components. Outside the circle, there are several orange, spherical structures with black spikes, representing HIV virions. The text in the center describes the effect of gp41 on the cell membrane, leading to an increase in permeability and calcium entry.

Έκφραση της gp41 οδηγεί σε
αύξηση της διαπερατότητας και
είσοδο Ca στο κύτταρο :

1. Απόπτωση
2. Οσμωτική λύση

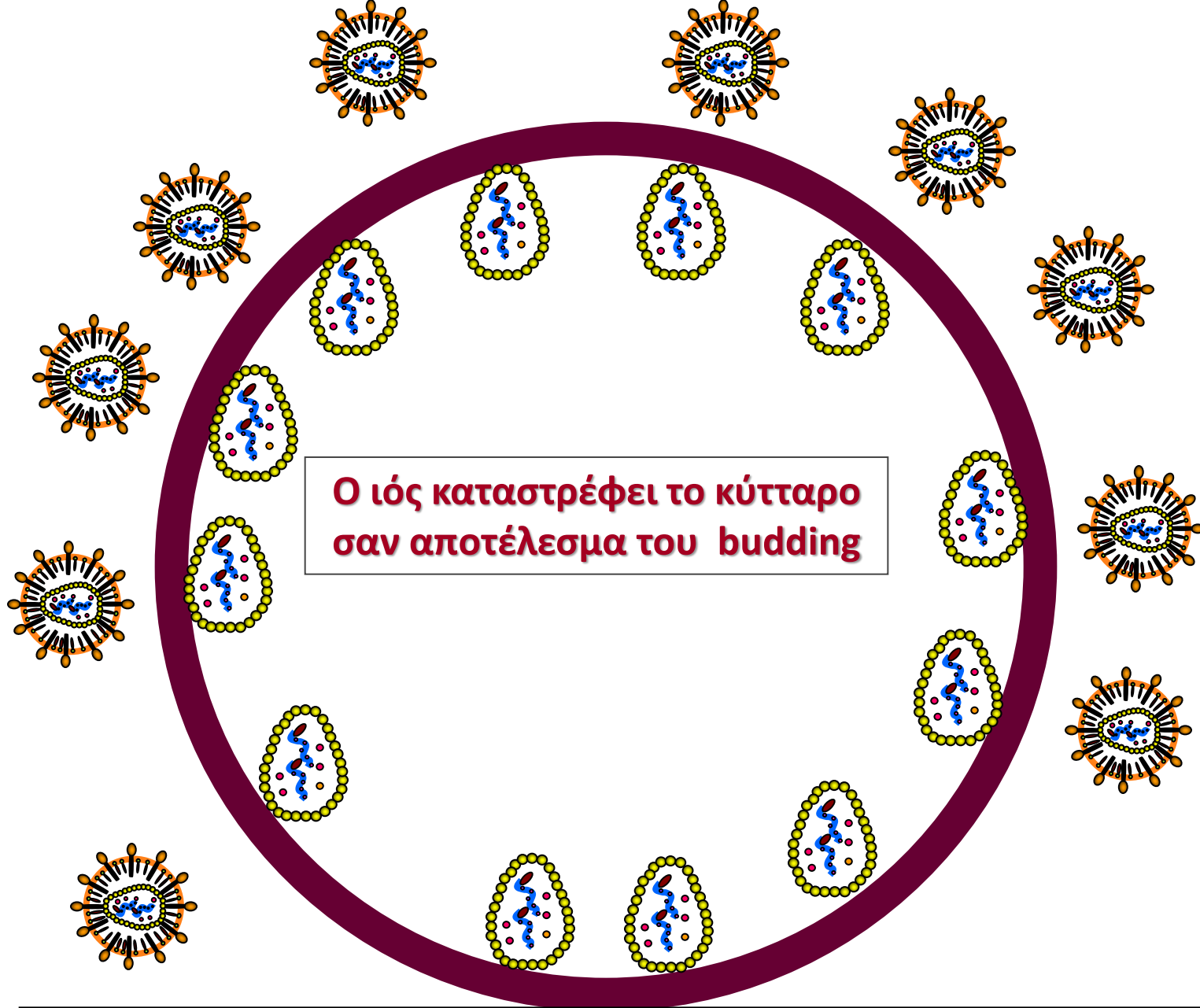
1. Άμεση κυτταροπαθογόνος δράση του HIV μολυσμένα στα κύτταρα



2. κυτταρικός θάνατος

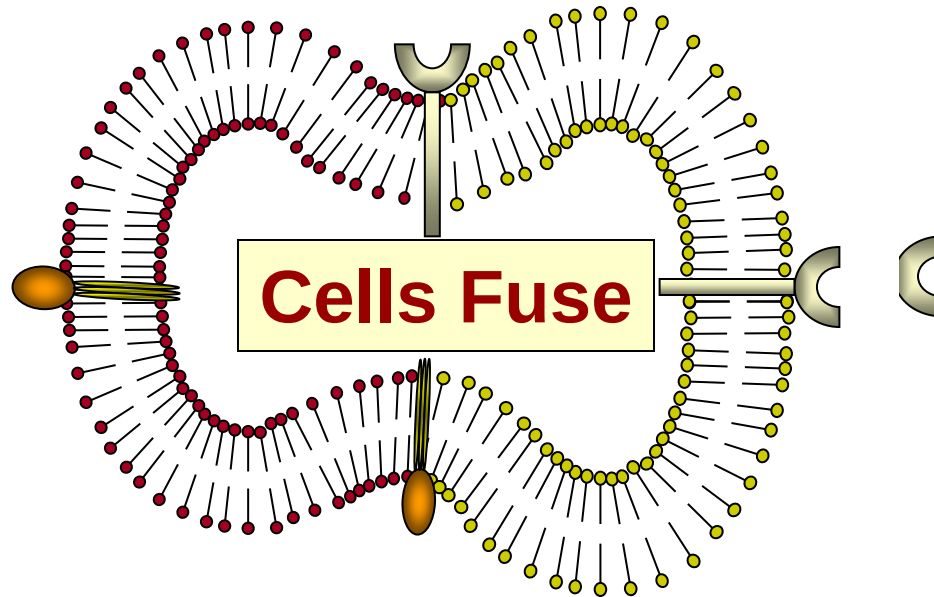


3. Τοξική δράση του DNA και RNA



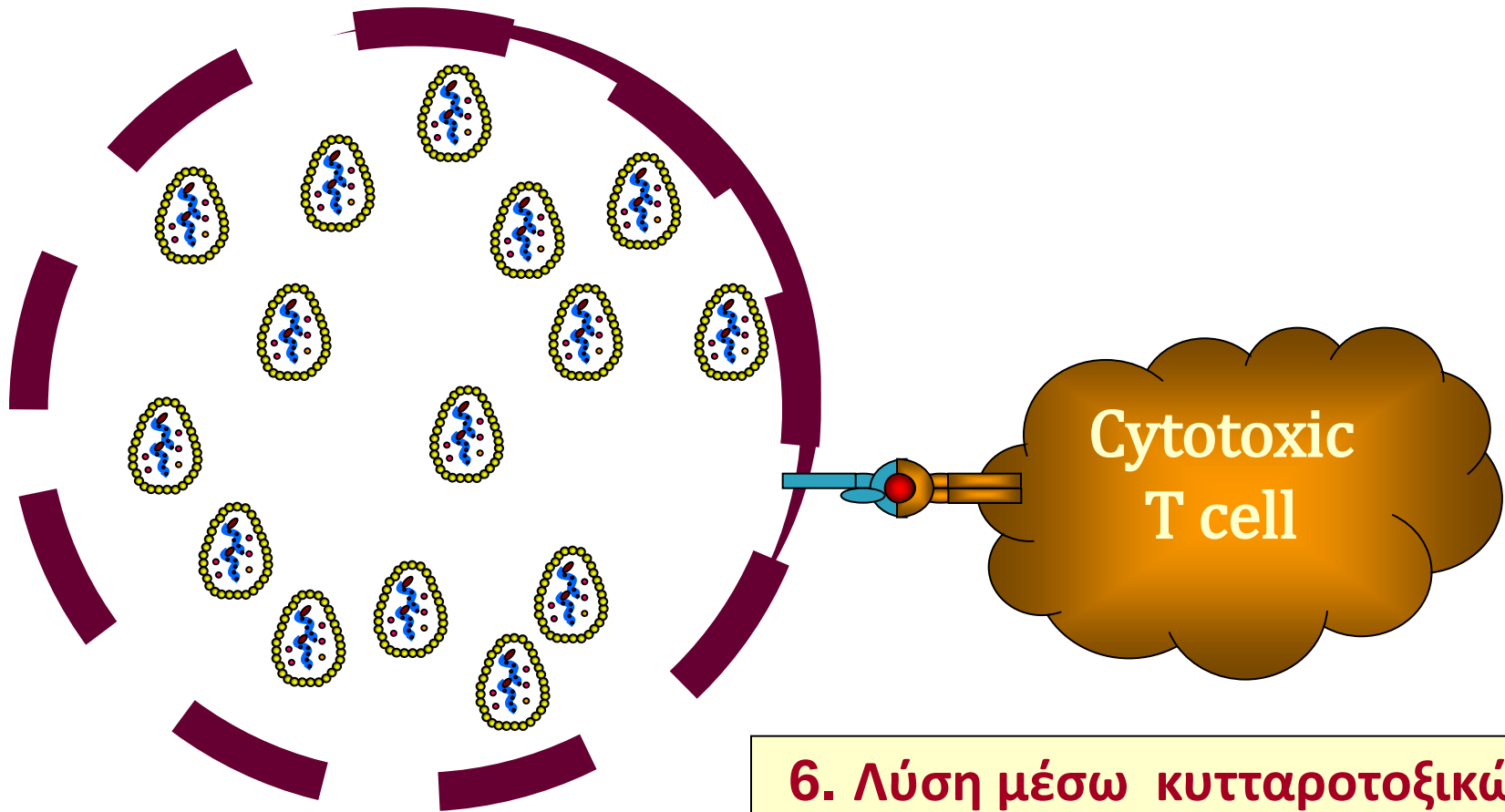
4. Διάτρηση της μεμβράνης

**Μολυσμένα
CD4 κύτταρα
Gp120 θετικά**



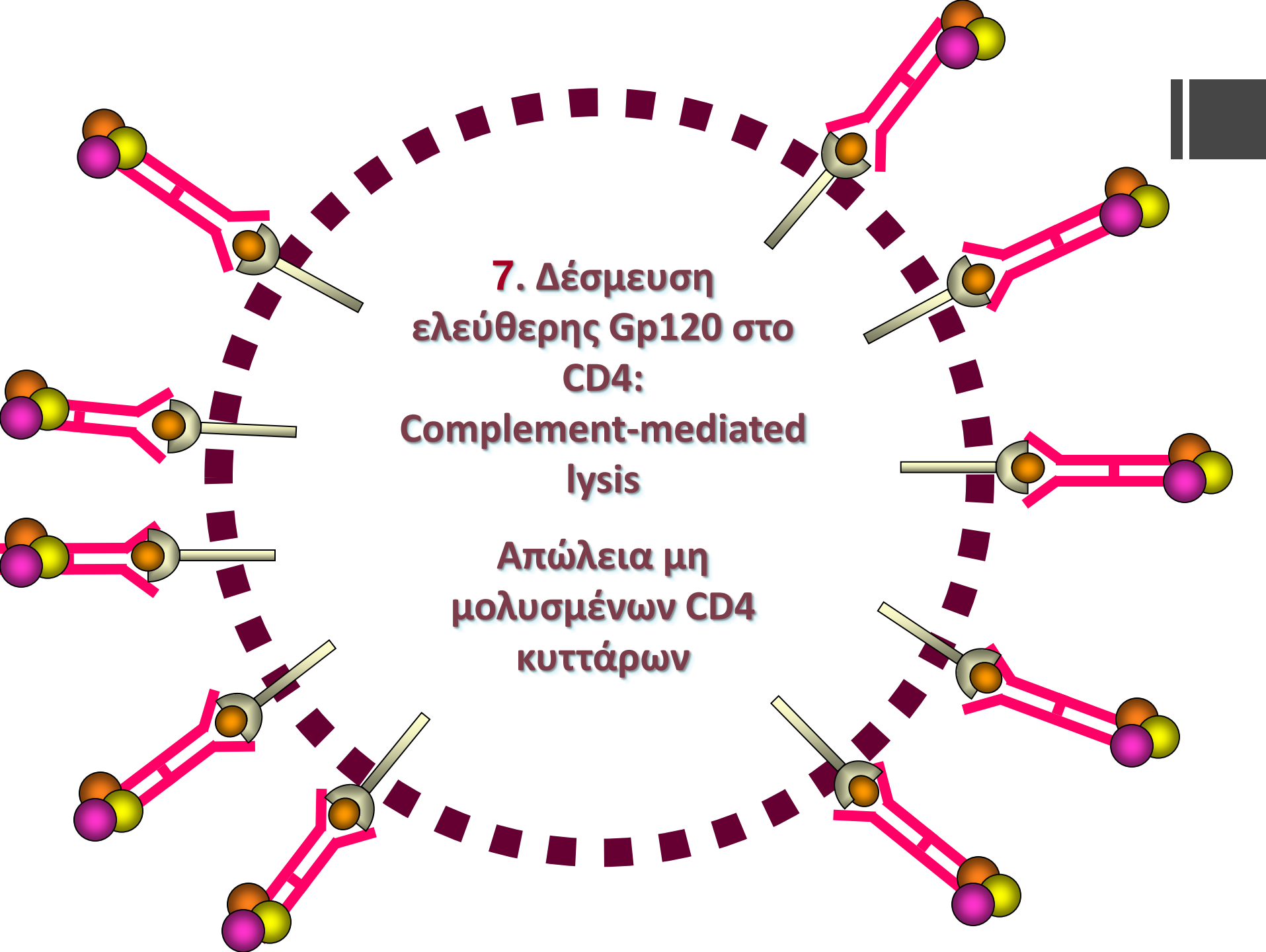
**Μη
μολυσμένα
CD4 κύτταρα
Gp120
αρνητικά**

5. Σχηματισμός συγκυτίων



**6. Λύση μέσω κυτταροτοξικών T
λεμφοκυττάρων**

CD8

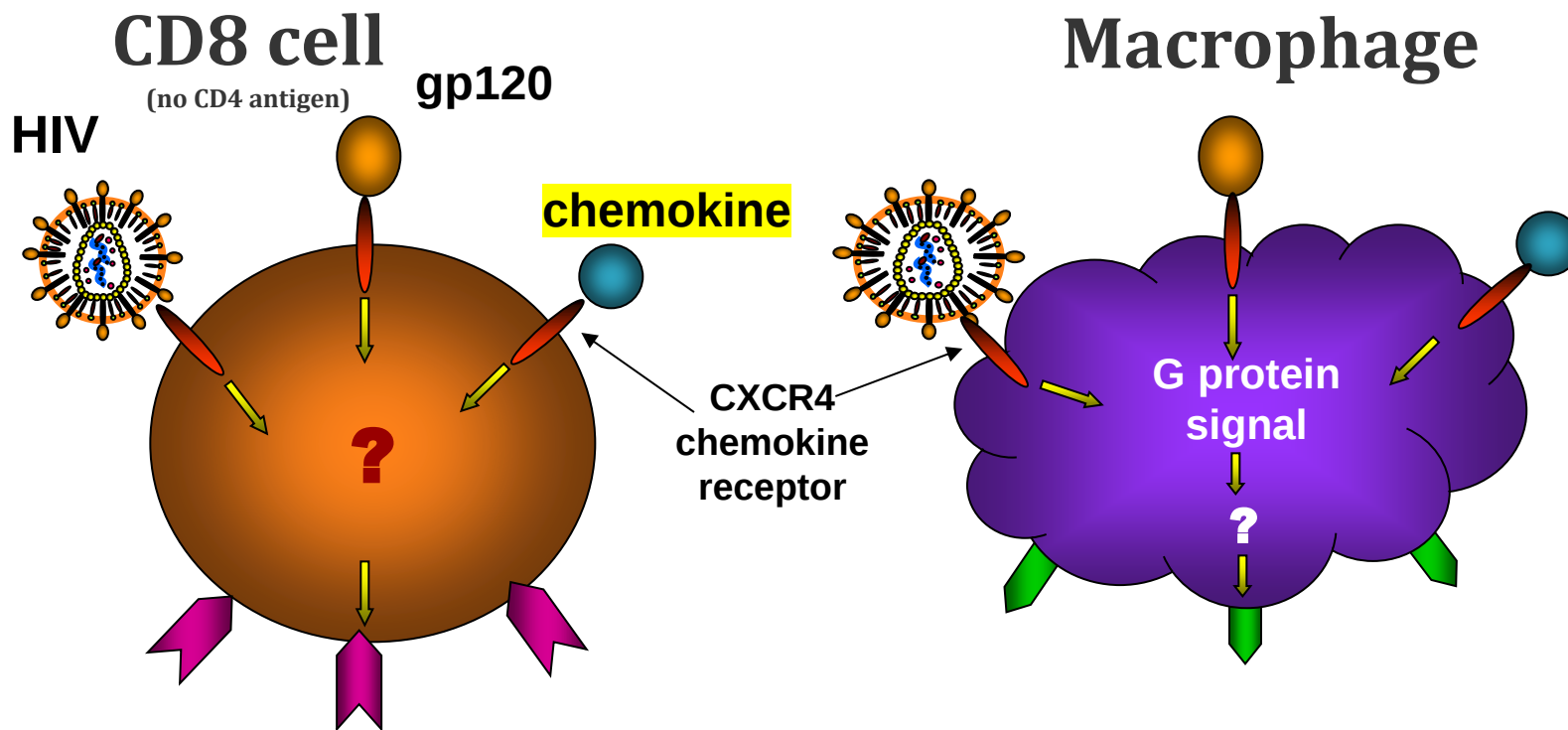


Απώλεια των CD8 κυττάρων

- Τα **CD8** ενεργοποιούνται από **CD4**
 - Μειώνονται σταδιακά με τη μείωση των **CD4**

Απώλεια των CD8 κυττάρων

Επαγωγή απόπτωσης

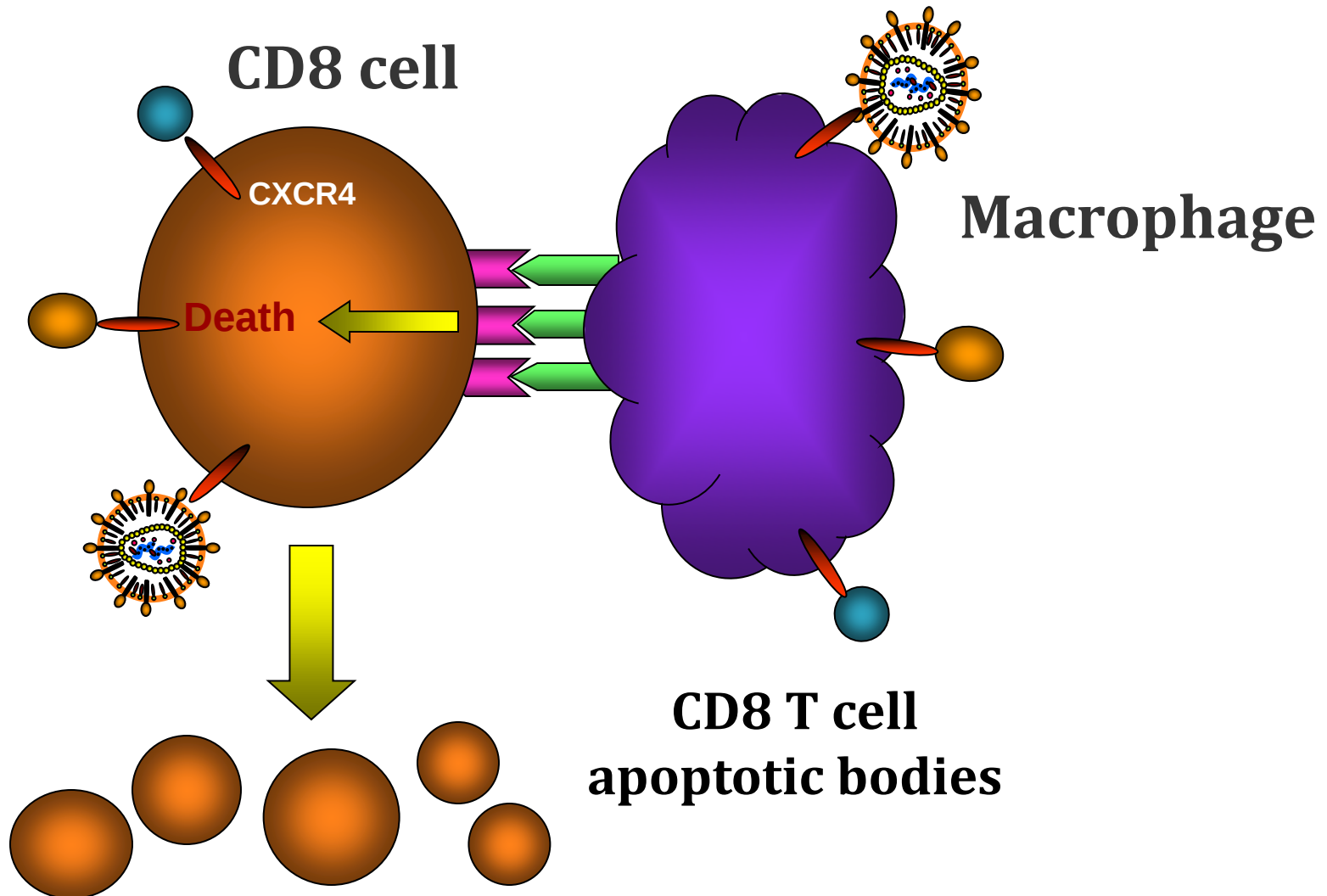


Δέσμευση στον CXCR4
οδηγεί στην έκφραση του
TNF-alpha receptor II

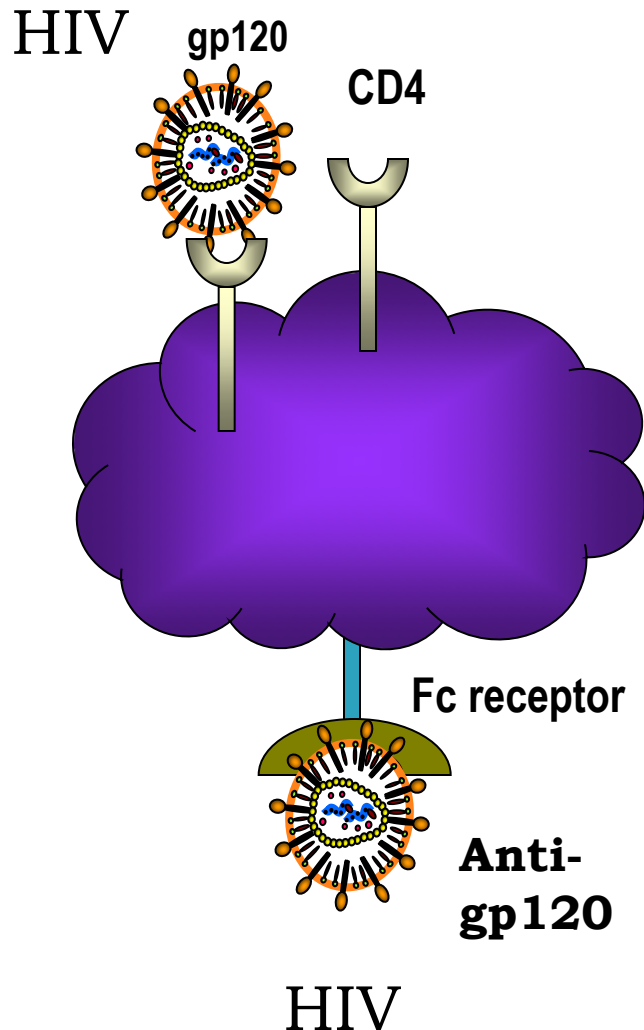
Δέσμευση στον CXCR4
οδηγεί στην έκφραση
TNF-alpha στην κυτ.
επιφάνεια

Απώλεια των CD8 κυττάρων

Επαγωγή απόπτωσης



Τα μακροφάγα μολύνονται με δύο τρόπους



**Η gp120 δεσμεύεται στο
CD4 των μακροφάγων**

**Ο ιός οψωνινοποιείται
από τα anti gp120 abs τα
οποία δεσμεύονται στον
Fc υποδοχέα των
μακροφάγων**

Πρόβλημα εμβολίου

Μακροφάγα - Ο Δούρειος ίππος

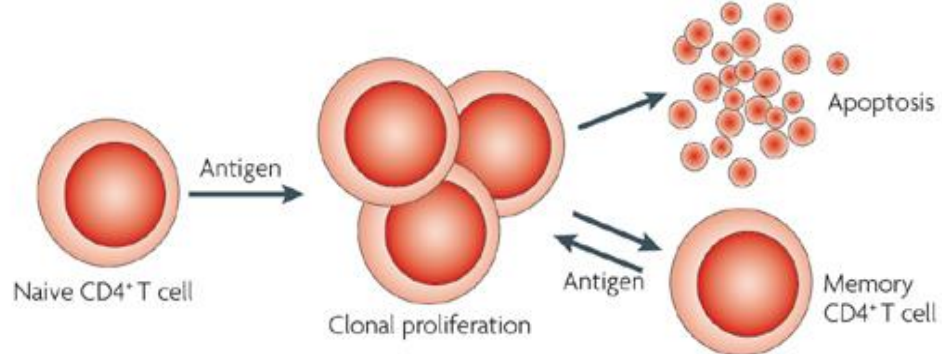
Αρχικά τα στελέχη που απομονώνονται είναι **macrophage tropic (CCR5)**

Ο ιός μολύνει τους ασθενείς με τα μακροφάγα του σπέρματος

Τα μακροφάγα αποτελούν ένα *reservoir* έξω από το αίμα

Μεταφέρουν τον ιό σε διάφορα όργανα (εγκέφαλο)

Τα μολυσμένα μακροφάγα αδυνατούν να λειτουργήσουν **σαν APCs** και να **εκκρίνουν κυτταροκίνες**



Reservoirs του ιού

■ Ενεργοποιημένα CD4

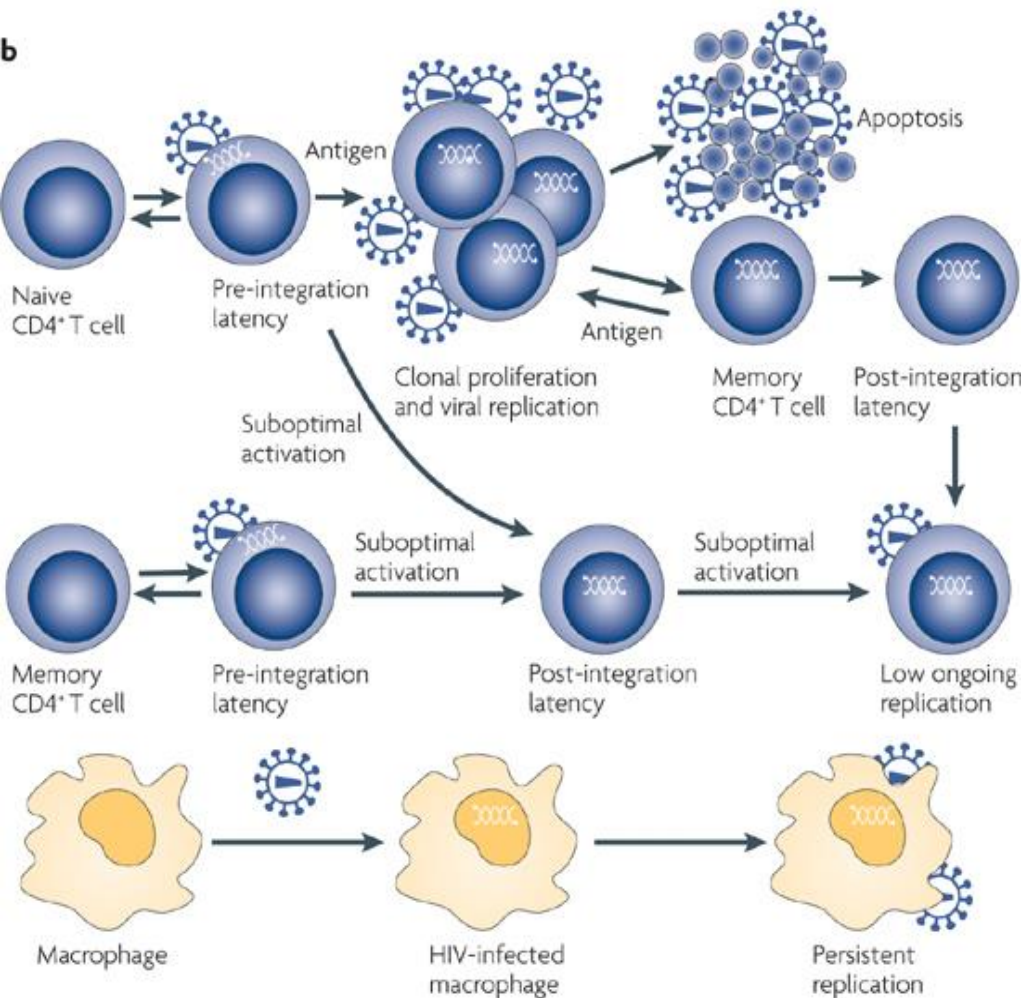
- 93-97% του ιού στο αίμα

■ Long-lived μολυσμένα κύτταρα μακροφάγα, μονοκύτταρα

- 1-7 % του ιού στο αίμα

■ Μνημονικά CD4

- 1 % του ιού στο αίμα



Πολυμορφισμός και προβλήματα

Οι ρετροϊοί χρησιμοποιούν την **RNA polymerase II** του κυττάρου για τον **πολλαπλασιασμό** του γονιδιώματός τους

Η Pol II έχει υψηλή συχνότητα λαθών 1:2,000-10,000

Το γονιδίωμα του HIV έχει 9749 νουκλεοτίδια

ΚΑΘΕ νέος ιός έχει τουλάχιστον μία μετάλλαξη!

Ο ιός που μολύνει έναν ασθενή είναι πολύ διαφορετικός από εκείνον που ανευρίσκεται όταν εκδηλωθεί το AIDS

Πρόβλημα εμβολίου

Πολυμορφισμός και προβλήματα

Αρχική λοίμωξη:

- Macrophage-tropic
- Δεν σχηματίζουν συγκύτια
- Αργός πολλαπλασιασμός

Ώψιμη λοίμωξη

- T4 cell tropic
- Σχηματισμός συγκυτίων
- Υψηλοί τίτλοι του ιού

Πρόβλημα εμβολίου

Πολυμορφισμός και προβλήματα

- Η πιο μεταβλητή πρωτεΐνη είναι η **gp120**
- Η αλληλουχία των αμινοξέων ποικίλλει στον ίδιο ασθενή 1-6%
- Πάνω από 30% στο γενικό πληθυσμό

Πρόβλημα εμβολίου

- Η γλυκοσυλίωση επικαλύπτει διατηρημένες περιοχές

Πρόβλημα εμβολίου

Co-infection οδηγεί σε ανασυνδιασμό

Πρόβλημα εμβολίου

Πολυμορφισμός και προβλήματα

- Ποικιλίες στην **reverse transcriptase** οδηγεί σε **αντοχή** στα ανάλογα των νουκλεοτιδίων

Πρόβλημα θεραπείας

υποβλήθηκε εσθαι?

- Ποικιλίες στην **πρωτεάση** οδηγούν σε **αντοχή** στους αναστολείς της πρωτεάσης

Πρόβλημα θεραπείας

υποβλήθηκε εσθαι?

Ανοσολογική απόκριση στη HIV λοίμωξη

- Η αρχική **επίκτητη ανοσολογική** απάντηση χαρακτηρίζεται από την μαζική έκφραση **CD8 κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων**
 - **10% των κυκλοφορούντων CD8 είναι ειδικά του HIV**
- Ελέγχουν μερικώς τη λοίμωξη
 - μείωση της ιαιμίας
 - λανθάνουσα φάση

Τα CTLs έχουν διπλή δράση:

Προστατευτική :

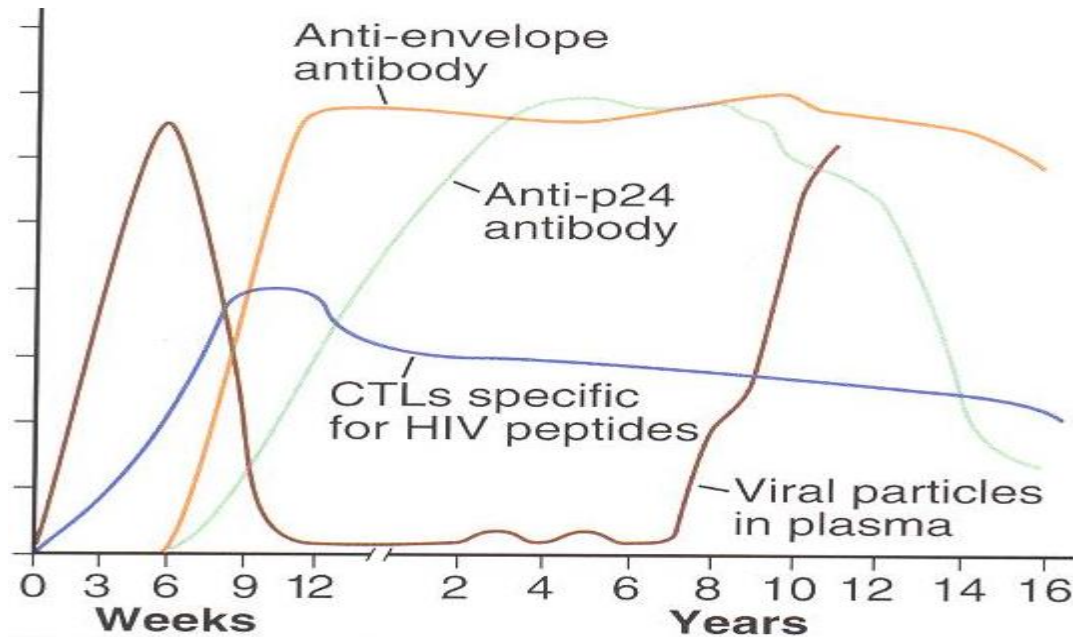
ελέγχουν τη λοίμωξη

Βλαπτική :

καταστρέφουν τα CD4

Αντισώματα

- Τα αντισώματα ανιχνεύονται σε **6-9 εβδομάδες** από τη λοίμωξη:
 - **Anti-gp120, Anti-gp41**
 - **Anti-p24**, αντισώματα έναντι της **ανάστροφης τρανσκριπτάσης** και των προϊόντων ***gag* και *pol***



Αντισώματα

- Ο ρόλος των αντισωμάτων στην εξέλιξη της λοίμωξης είναι **ελάχιστος**
- Η ανοσολογική απάντηση είναι επιβλαβής:
 - **Ενδοκυττάρωση** οψωνινοποιημένων ιϊκών σωματιδίων με Fc υποδοχείς
 - **Καταστροφή των CD4** που εκφράζουν ιϊκά αντιγόνα από CD8 CTLs
- Ο σχεδιασμός αποτελεσματικών εμβολίων απαιτεί την αναγνώριση των επιτόπων του ιού που διεγείρουν **προστατευτική ανοσία**

Διαφυγή του ανοσολογικού συστήματος από τον HIV

- **Ποσοτική και λειτουργική μείωση των CD4 λεμφοκυττάρων**
- Πολύ συχνές **μεταλλάξεις** του ιού από λάθη κατά την ανάστροφη μεταγραφή
- Τα HIVμολυσμένα κύτταρα διαφεύγουν των CTLs **μειώνοντας την έκφραση των MHC-I:**
 - **NEF πρωτεΐνη**
- Η HIV λοίμωξη **αναστέλλει κυρίως την κυτταρική ανοσία:**
 - **Οι Th-2 κυτταροκίνες αναστέλλουν την κυτταρική ανοσία**

Μπορεί η εξέλιξη της νόσου να καθυστερήσει;



- Πρόληψη και θεραπεία ευκαιριακών λοιμώξεων
- Αντιϊκή αγωγή

Μετάδοση

- Τα **υγρά σώματος** αποτελούν τον συνήθη τρόπο μετάδοσης:
 - Αίμα
 - Σπέρμα
 - Κολπικές εκκρίσεις
 - Μητρικό γάλα

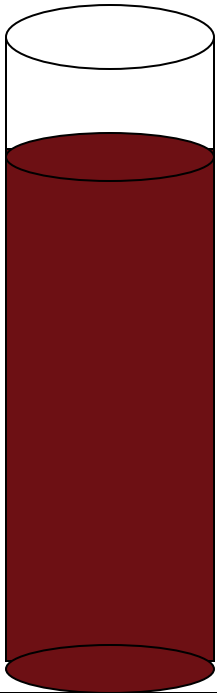
Μετάδοση

- Ο ιός εισέρχεται στο αίμα δια μέσου:
 - Λύσης συνεχείας του δέρματος
 - Βλεννογόνων
 - Άμεση εισαγωγή

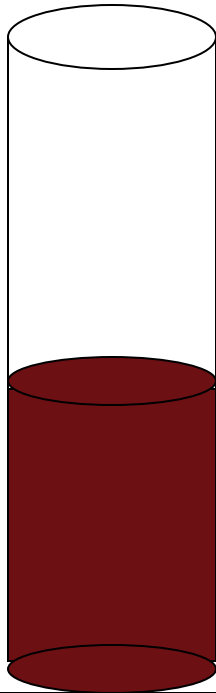
HIV στα υγρά σώματος

Αριθμός HIV σωματιδίων σε 1 ml υγρών σώματος

Blood
18,000



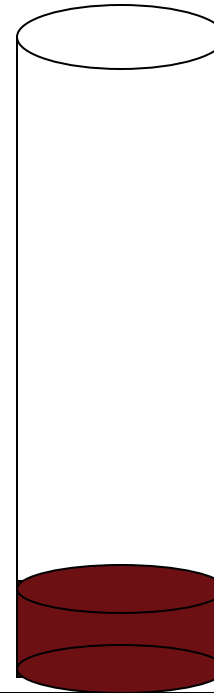
Semen
11,000



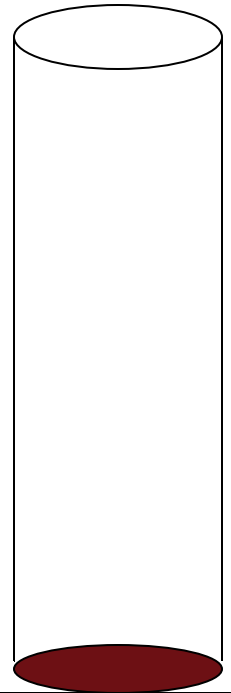
**Vaginal
Fluid**
7,000



**Amniotic
Fluid**
4,000



Saliva
1



Τρόποι μετάδοσης του HIV

Σεξουαλική επαφή:

Από άνδρα σε άνδρα

Από άνδρα σε γυναίκα και αντίθετα

Από γυναίκα σε γυναίκα

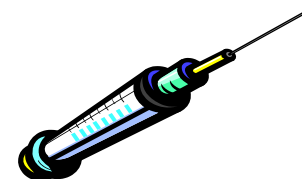


Έκθεση σε αίμα:

Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών

Επαγγελματική έκθεση

Μεταγγίσεις



Περιγεννητικά:

Από μητέρα σε παιδί

Μητρικό γάλα



Free from SILENCE, Free from HIV/AIDS

You CAN



eat together



work together



shake hands

And NOT get HIV

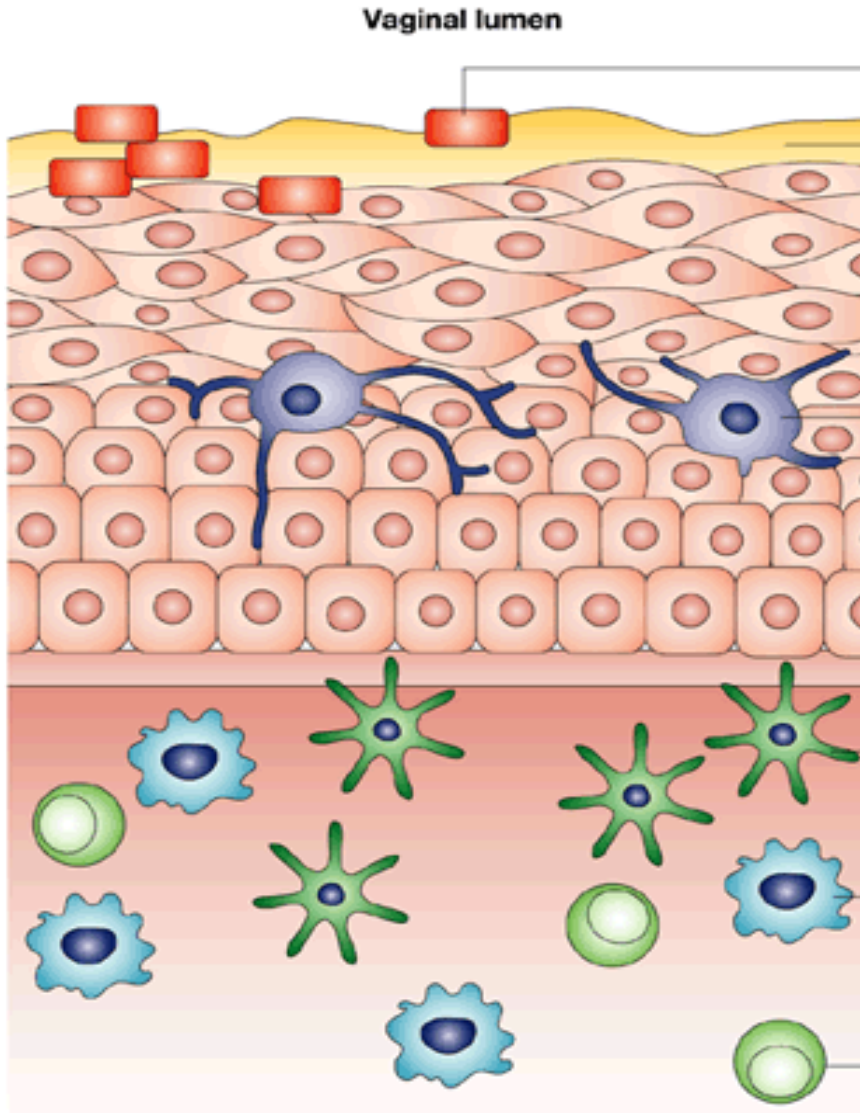


Myths about
transmission

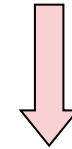
Παθογένεια και εξέλιξη της HIV λοίμωξης

Αρχίζει σαν οξεία λοίμωξη, η οποία ελέγχεται μερικώς από το ανοσολογικό σύστημα και μεταπίπτει σε χρόνια εξελισσόμενη νόσο των περιφερικών λεμφικών οργάνων

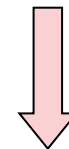
Ο επιθηλιακός φραγμός



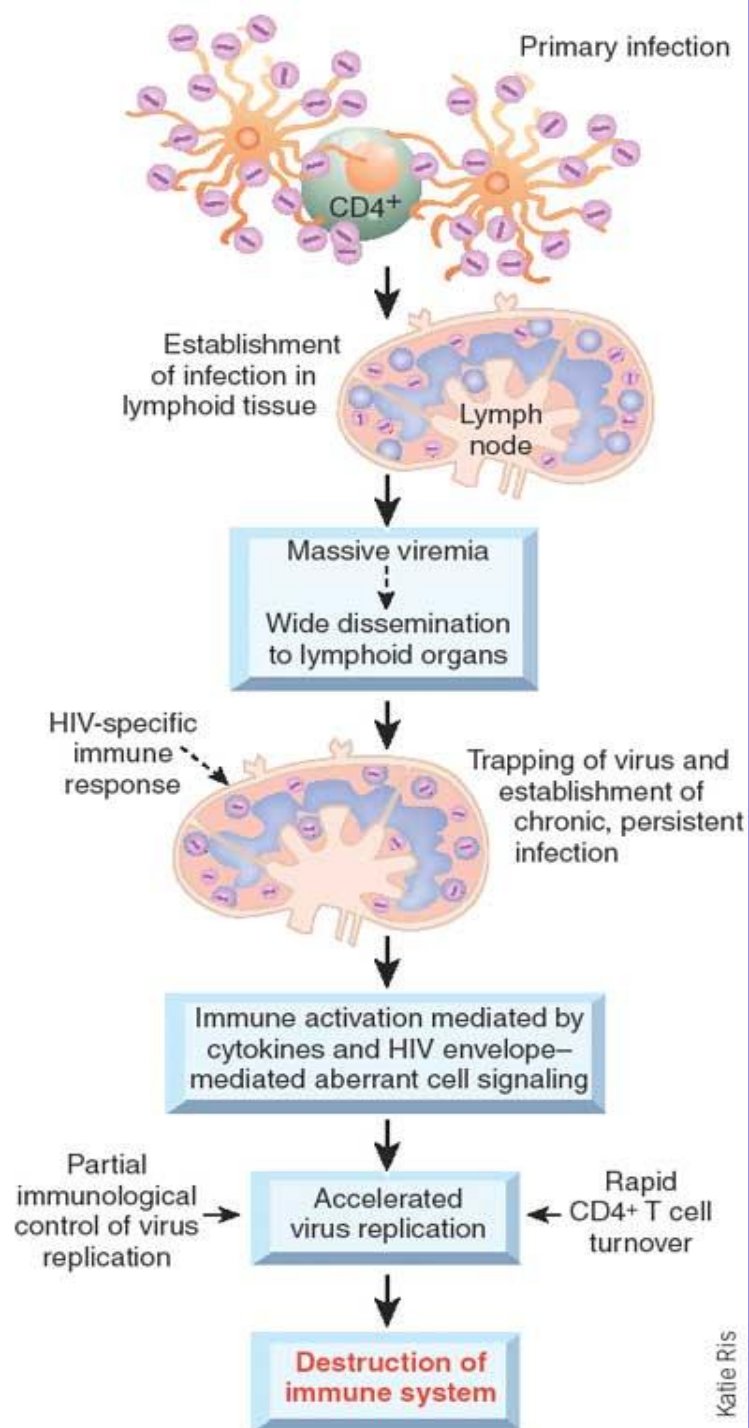
Βλεννογόνος
CD4
Μακροφάγα



Τα **δενδριτικά** κύτταρα στο
επιθήλιο παραλαμβάνουν τον ιό και
τον μεταφέρουν στους επιχώριους
λεμφαδένες



Αίμα
CD4, Μονοκύτταρα



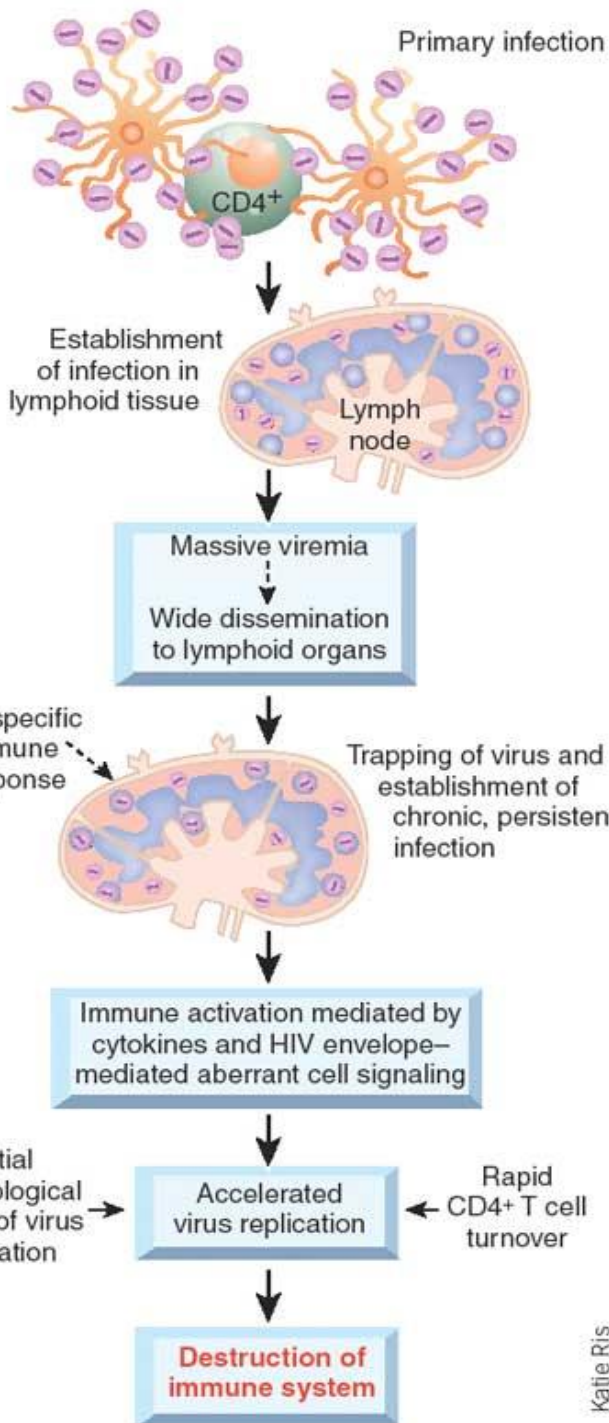
Μόλυνση του λεμφικού ιστού

Μαζική ιαιμία

Μόλυνση των T-helper
Μακροφάγων
Δενδριτικών κυττάρων

- ο ορός του ασθενούς περιέχει υψηλούς αριθμούς ιϊκών σωματιδίων

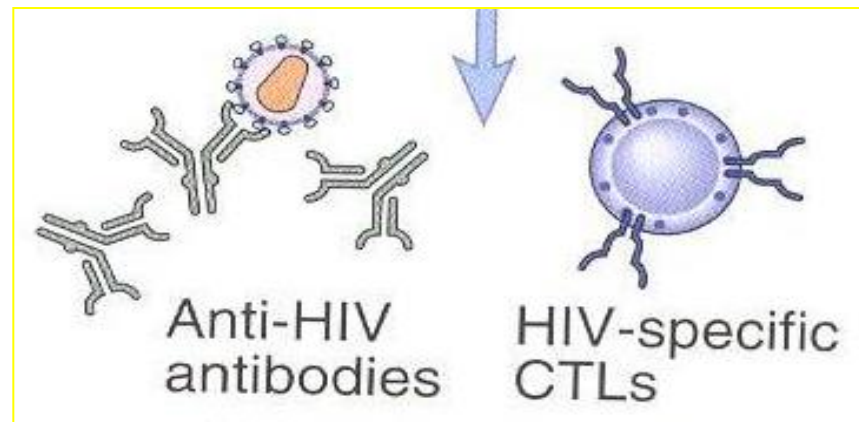
HIV οξύ σύνδρομο



Επίκτητη ανοσιακή απάντηση
Αντισώματα
Κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα

Μερικός έλεγχος της λοίμωξης

Μείωση του ιϊκού φορτίου



Στάδια της HIV λοίμωξης

Μετάδοση του ιού (2-3 wks)

Οξύ σύνδρομο (2-3 wks)

Ορομεταστροφή (2-4 wks)

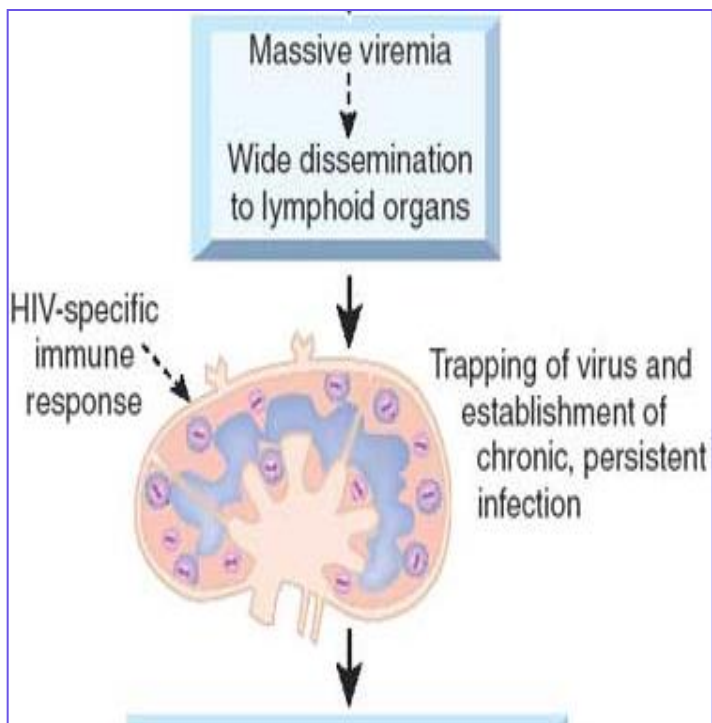
Ασυμπτωματική χρόνια HIV λοίμωξη HIV (Avg. 8yrs)

Συμπτωματική λοίμωξη/AIDS (Avg. 1.3 yrs)

Οξύ σύνδρομο HIV

- **Mononucleosis - like σύνδρομο (50%)**
 - **Συμπτώματα** - πυρετός, αδυναμία, διόγκωση λεμφαδένων, εξάνθημα ή μηνιγγίτιδα
 - HIV **αντισώματα** είναι συνήθως (2-6 weeks) **αρνητικά**, αλλά η **ιαιμία** είναι **υψηλή** ($> 10^6$ copies / ml)
- Υψηλά επίπεδα ιαιμίας δηλώνουν :
 - **Σοβαρά συμπτώματα** της αρχικής λοίμωξης
 - **Ταχεία** εξέλιξη σε AIDS
 - Υψηλή μολυσματικότητα για τους **σεξουαλικούς συντρόφους**

Λανθάνουσα φάση - χρόνια λοίμωξη



- Ο ιός πολλαπλασιάζεται στους **λεμφαδένες και σπλήνα**
- Το ανοσολογικό σύστημα παραμένει ικανό στην αντιμετώπιση ευκαιριακών λοιμώξεων
- Τα περισσότερα περιφερικά T λεμφοκύτταρα δεν είναι μολυσμένα

Ασυμπτωματική χρόνια λοίμωξη (Στάδιο A)

- Οι ασθενείς είναι συνήθως **ασυμπτωματικοί** ή εμφανίζουν ήπια **κόπωση** ή **χαμηλό πυρετό** αλλά όχι νόσο ενδεικτική ανοσοανεπάρκειας
 - **CD4** : φυσιολογικά (>500) μέχρι πολύ χαμηλά (<50)
 - **HIV RNA** : ποικίλλει ($5,000$ μέχρι $> 10^6$)

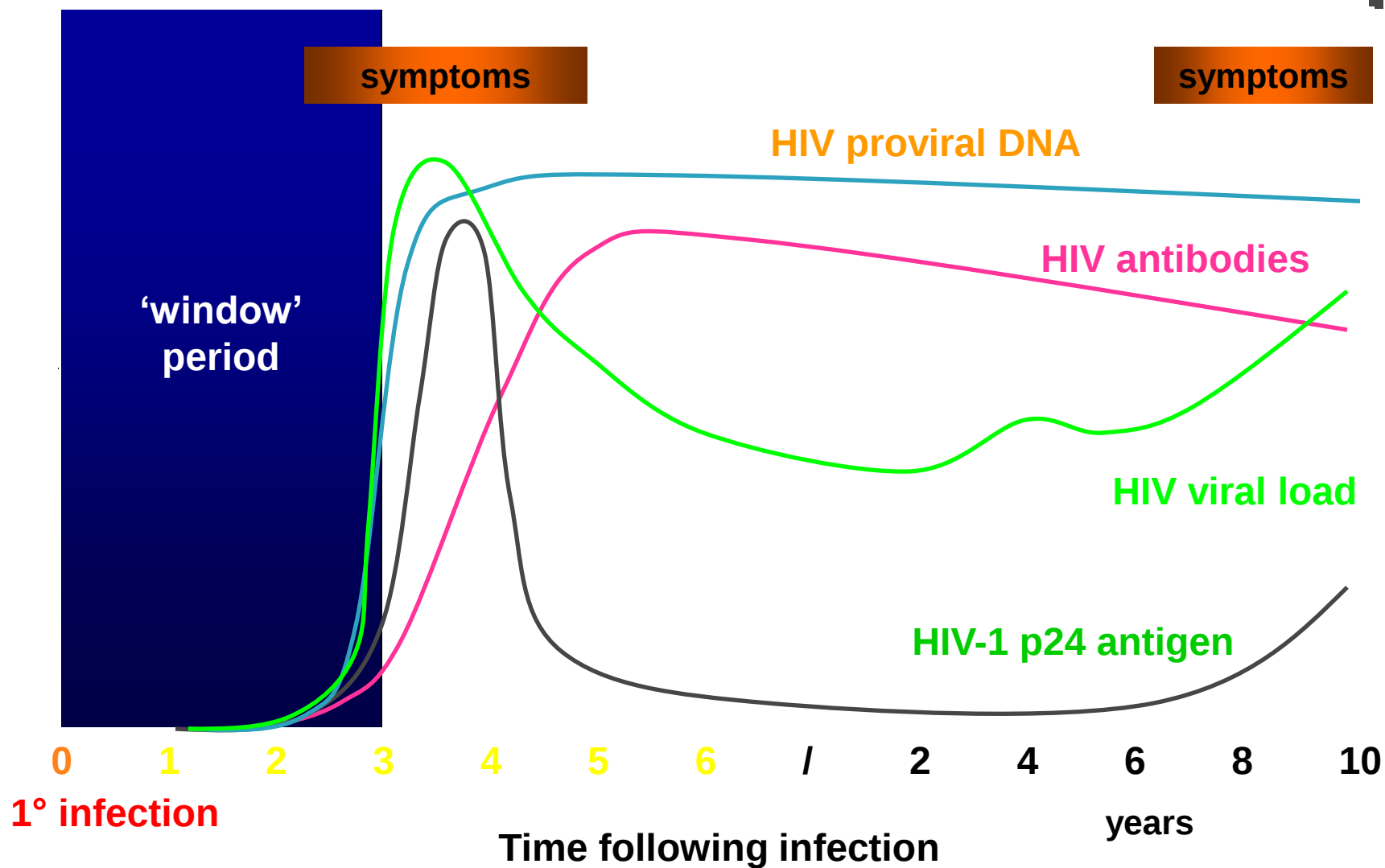
Ασυμπτωματική χρόνια λοίμωξη (Στάδιο B και C)

- **B** = Ιστορικό ήπιας ευκαιριακής λοίμωξης
 - στοματική καντιντίαση
 - ενεργοποίηση έρπητα ζωστήρα
- **C** = Ιστορικό πλήρως καθορισμένων ευκαιριακών λοιμώξεων
 - *Pneumocystis pneumonia*
 - Kaposi Sarcoma

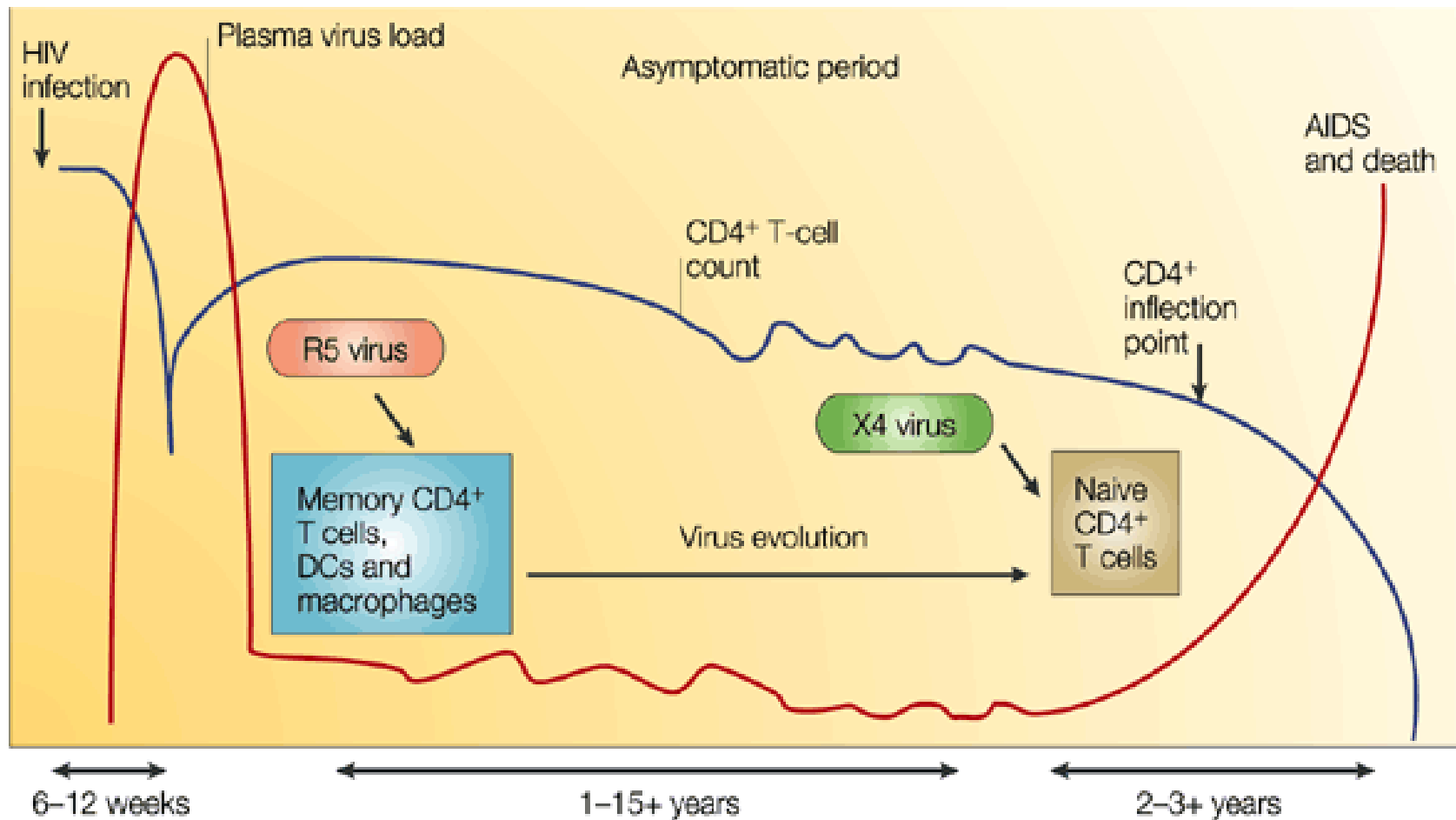
AIDS

(Acquired Immunodeficiency Syndrome) =
CD4+ T cells/ μ L < 200

Τυπική πρωτοπαθής λοίμωξη



CD4-RNA στην εξέλιξη της λοίμωξης



AIDS

- **CD4+ : <200/ml**
- **Η ιαιμία αυξάνει δραματικά**
- **Οι ασθενείς πάσχουν από**
 - **ευκαιριακές λοιμώξεις**
 - **νεοπλάσματα**
 - **καχεξία**
 - **νεφρική ανεπάρκεια**
 - **εγκεφαλοπάθεια**



Ευκαιριακές λοιμώξεις

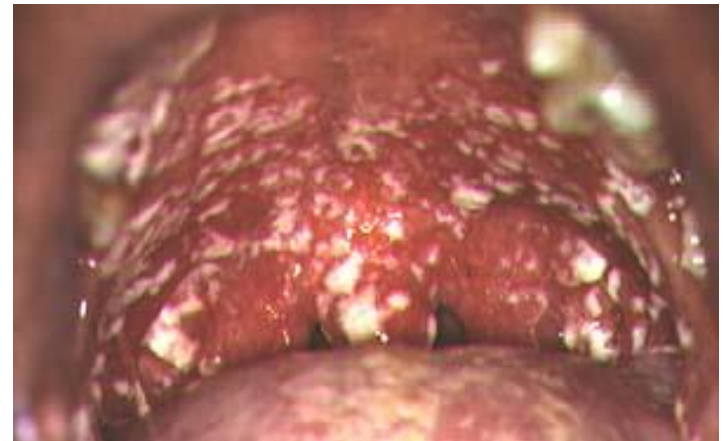
Βακτήρια:

- *Mycobacterium avium* complex
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Salmonella* spp.
- *Haemophilus influenza* (πνευμονία)
- *Campylobacter* spp. (διάρροια)
- *Shigella* spp. (διάρροια)

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Μύκητες:

- *Candida spp*
- *Histoplasma capsulatum*
 - διάχυτη νόσος
- *Cryptococcus neoformans*
 - Μηνιγγίτιδα
- *Pneumocystis carinii*
 - Θανατηφόρο πνευμονία



Παράσιτα:

Toxoplasma gondii

Εστιακή εγκεφαλίτιδα

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ιοί:

- **HHV-8**
 - Σάρκωμα Kaposi
- **HSV**
 - Έλκη στόματος και γεννητικού συστήματος
- **CMV**
 - Αμφιβληστροειδίτιδα
 - Εγκεφαλίτιδα
 - Εντεροκολίτιδα
 - Γαστρίτιδα

Κακοήθειες και AIDS

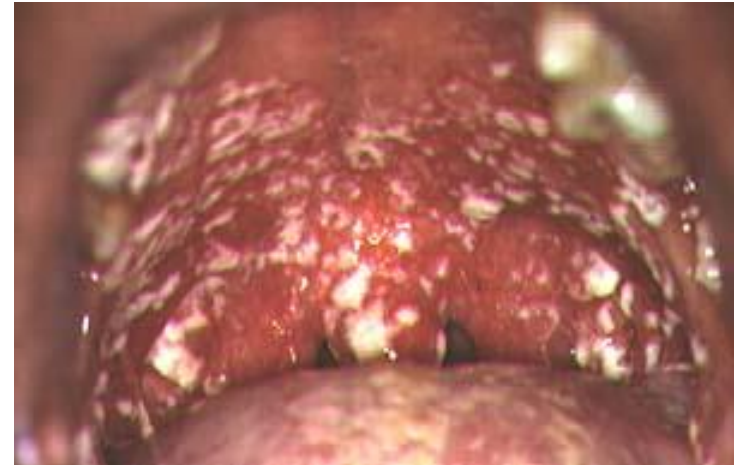
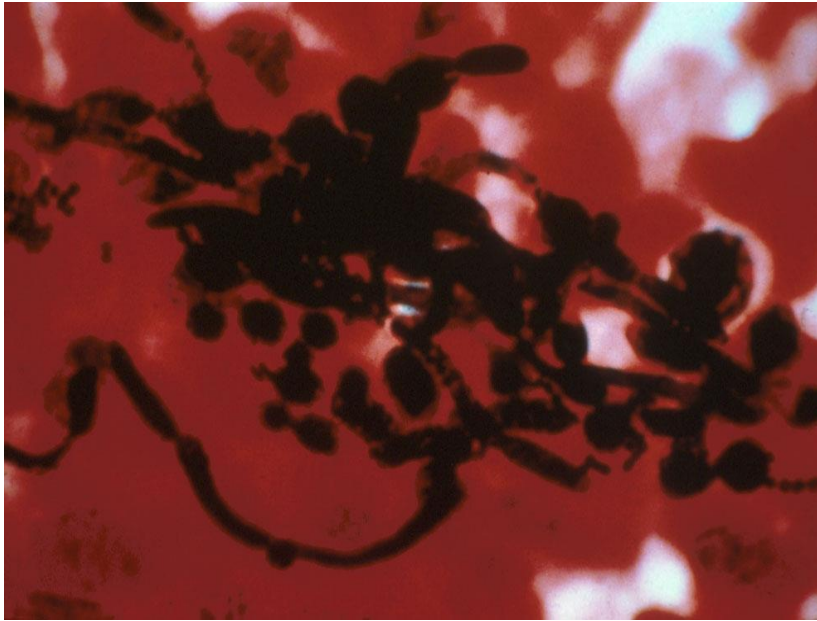
■ Σάρκωμα Kaposi

HSV-8

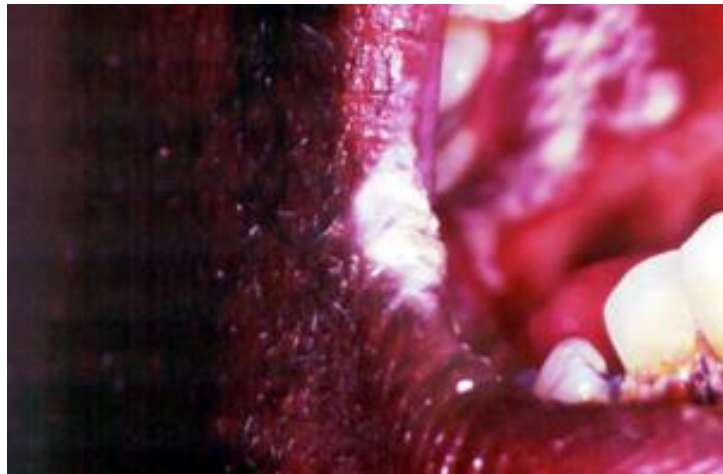


• Λεμφώματα

EBV



Oral Candidiasis



HIV – Ευκαιριακές λοιμώξεις

CD4 > 500/mm ³	Acute HIV Vaginal candidiasis
CD4 of 200-500/mm ³	Bacterial pneumonias Pulmonary tuberculosis Oral thrush (candidiasis) Oral hairy leukoplakia Herpes Zoster Kaposi's sarcoma
CD4 < 200	Candida esophagitis Toxoplasmosis Cryptococcosis Pneumocystis jiroveci pneumonia
CD4 < 50	Disseminated Mycobacterium avium complex

ANTIRETROVIRAL AGENTS FOR HIV

Stages of HIV reproduction

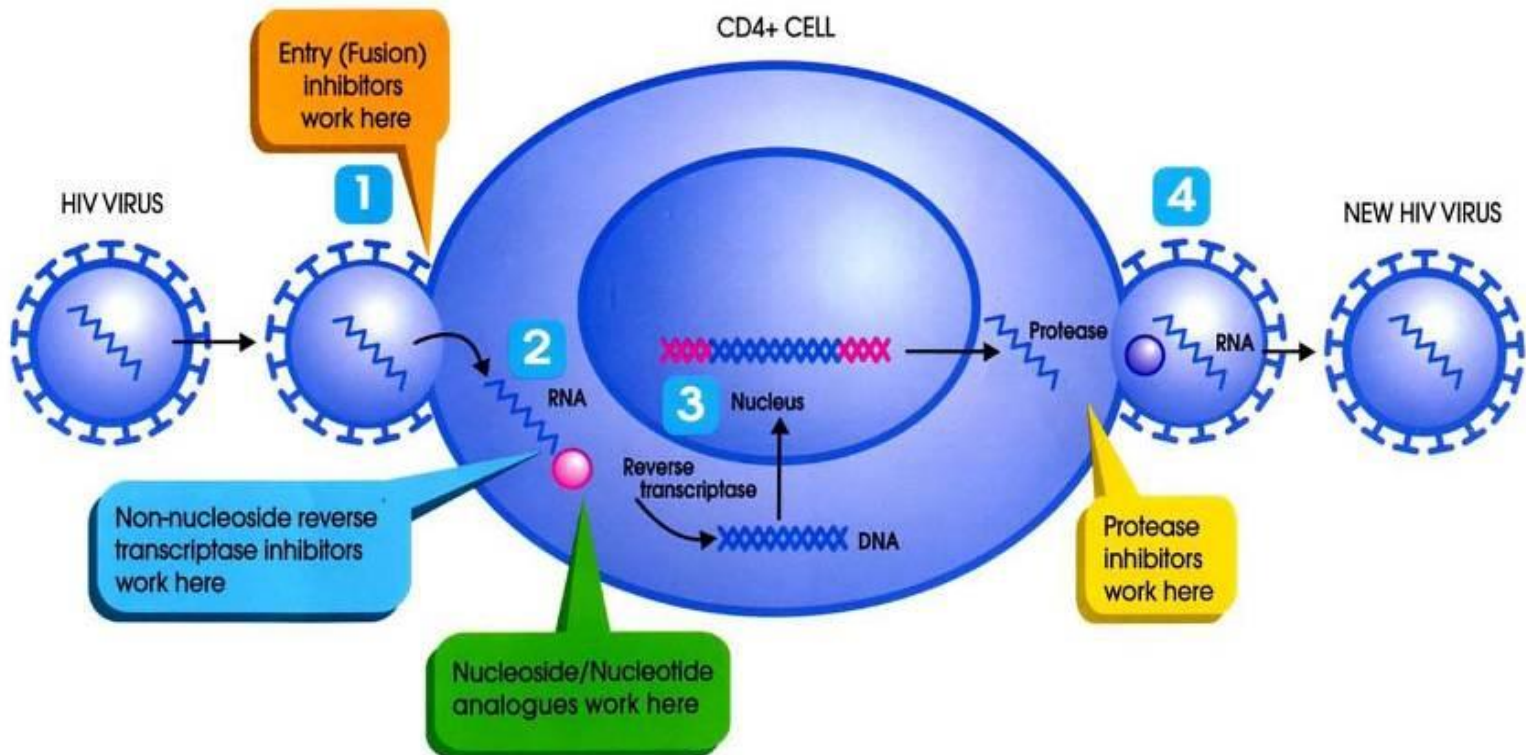
1 HIV enters a CD4+ cell.

2 HIV is a retrovirus, meaning that its genetic information is stored on single-stranded RNA instead of the double-stranded DNA found in most organisms. To replicate, HIV uses an enzyme known as reverse transcriptase to convert its RNA to DNA.

3 HIV DNA enters the nucleus of the CD4+ cell and inserts itself into the cell's DNA. HIV DNA may then instruct the cell to make many copies of the original virus.

4 New virus particles are assembled and leave the cell, ready to infect other CD4+ cells.

Note: This information is provided for background only.



Θεραπεία

- 1.Αναστολή της δράσης της ανάστροφης τρανσκριπτάσης
 - Deoxythymidine nucleoside analogues
 - 3'-azido- 3'deoxythimidine (AZT)
 - Deoxycytidine nucleoside analogues
 - Deoxyadenosine analogues
- Δεν ελέγχουν μακροχρόνια τη λοίμωξη γιατί εμφανίζονται μεταλλακτικά στελέχη

Θεραπεία



- **Αναστολείς πρωτεάσης**
 - Αναστέλλουν την μετατροπή των πρόδρομων πρωτεϊνών σε ώριμες πρωτεΐνες του **καψιδίου** και **core πρωτεΐνες**
 - **Μεταλλακτικά** στελέχη εμφανίζονται **γρήγορα**

Θεραπεία

Highly

Active

Anti-

Retroviral

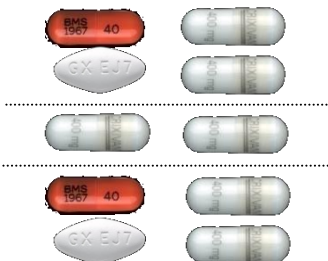
Therapy

HAART:

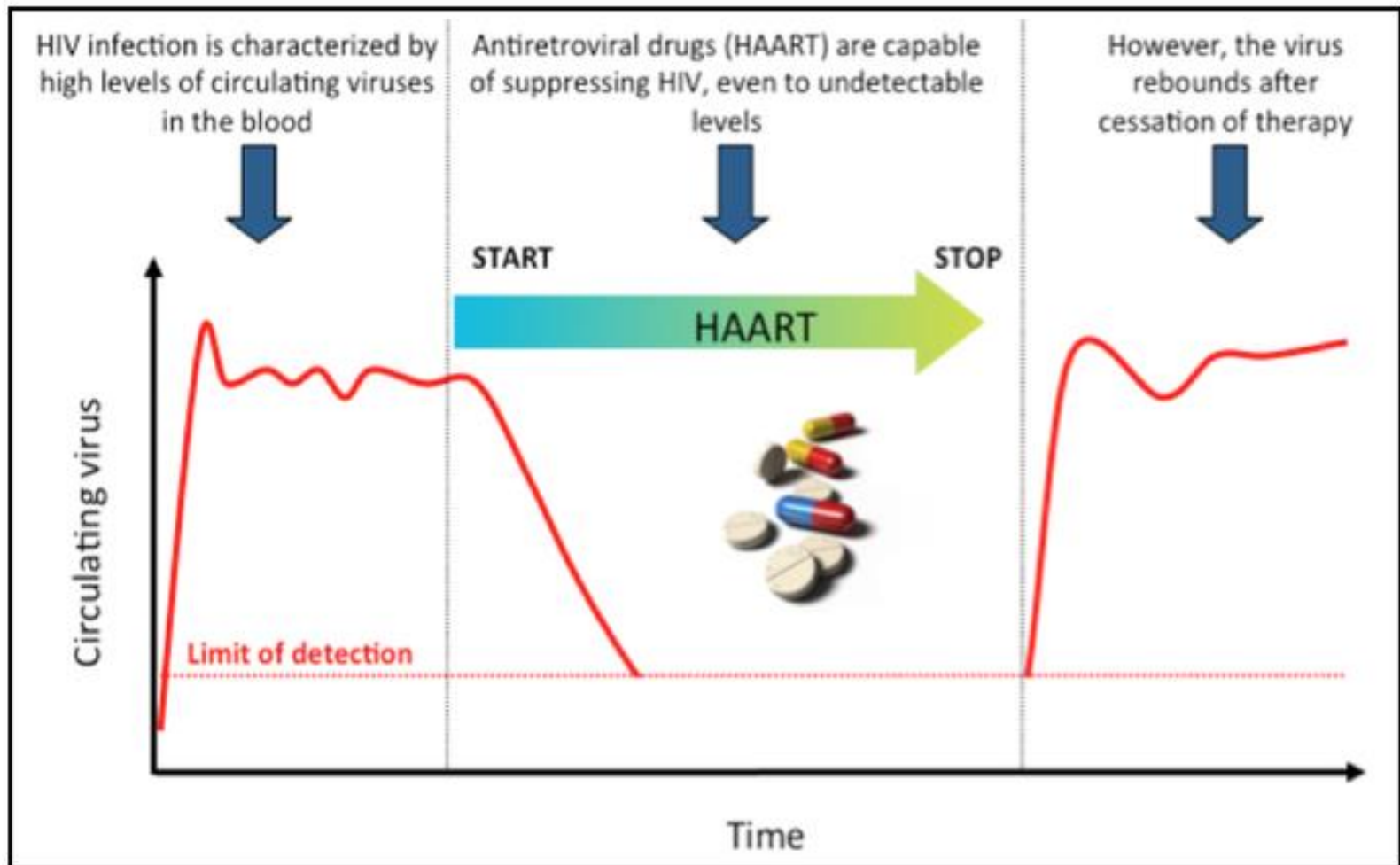
Δύο αναστολείς της RT και ένας αναστολέας της πρωτεάσης

υπομεταφρά

Πλεονεκτήματα της σημερινής θεραπείας

Regimen	Dosing	Daily pill burden
1996 Zerit/Epivir/Crixivan	10 pills, Q8H	
1998 Retrovir/Epivir/Sustiva	5 pills, BID	
2002 Combivir (AZT/3TC)/EFV	3 pills, BID	
2003 Viread/ Emtriva/Sustiva	3 pills, QD	
2004 Truvada/Sustiva	2 pills, QD	

HAART θεραπεία



Νεώτερα αντιϊκά φάρμακα

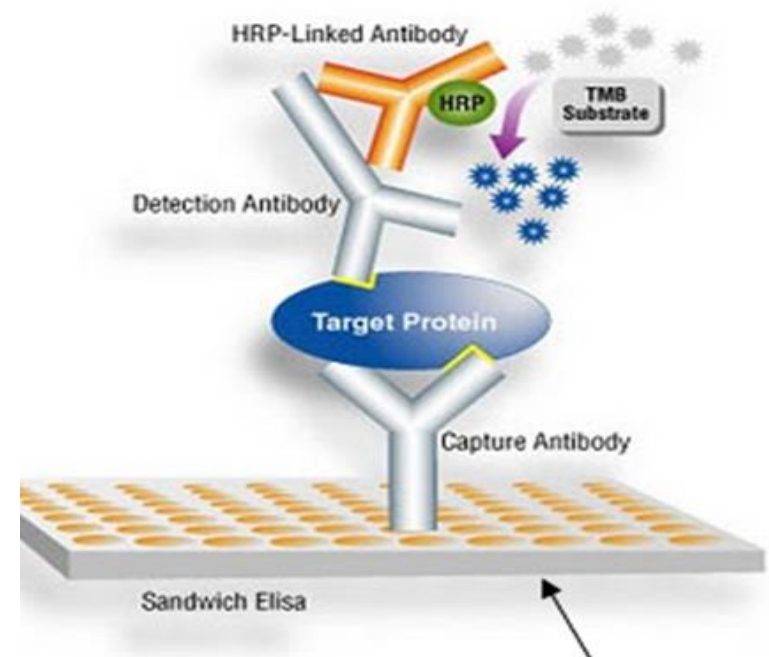
- **Αναστολείς της εισόδου του ιού στο κύτταρο**
 - Υποδοχείς χημειοκινών
- **Αναστολείς της ιντεγκράσης**
 - Προλαμβάνουν την ενσωμάτωση του DNA του ιού στο DNA του κυττάρου ξενιστή

Εργαστηριακή διάγνωση της HIV λοίμωξης

- Ανίχνευση :
 - Αντισωμάτων
 - Αντιγόνων
 - Ιϊκών νουκλεϊνικών οξέων

Ανοσοενζυμική μέθοδος- ELISA

- Το πρώτο ορολογικό test στη διάγνωση της HIV λοίμωξης
 - Εύκολη
 - Υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα
- Αντισώματα έναντι της :
 - p24
 - gp120
 - gp160
 - gp41



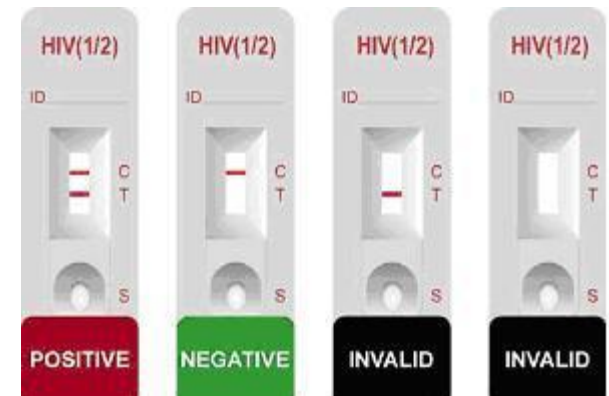
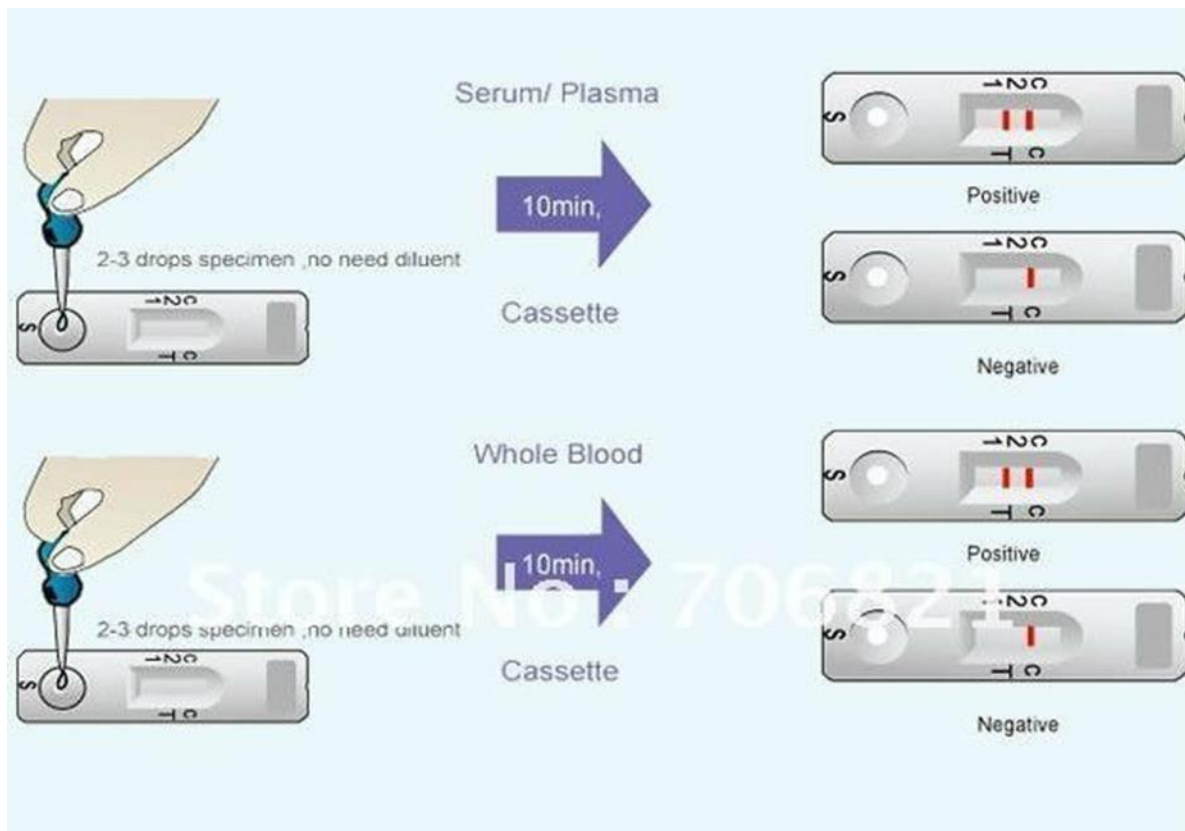
ELISA

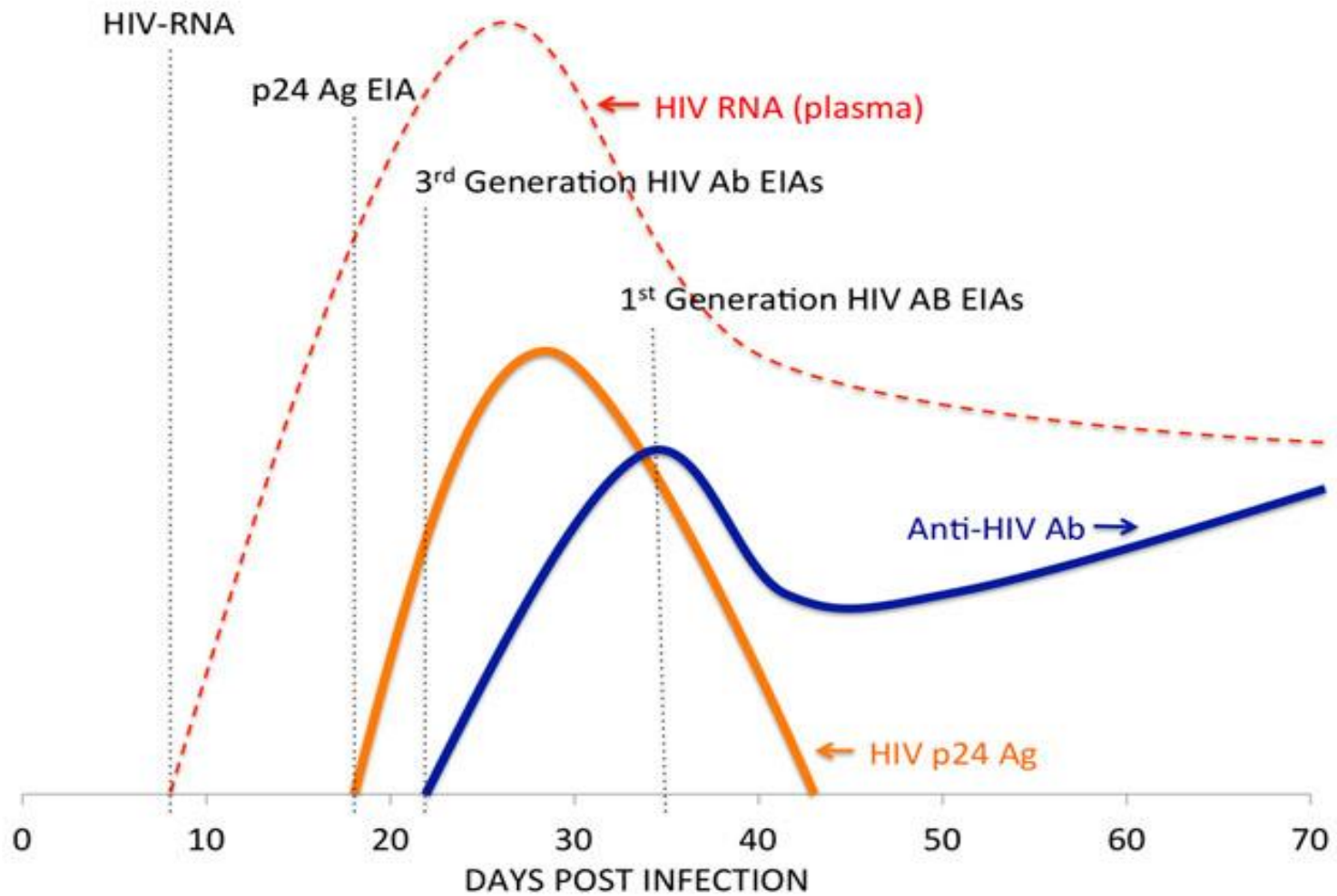
screening test

- **ELISA 4^{ης} γενεάς**
 - **IgG, IgM antibodies**
 - **p24 antigen**
 - **HIV-1, HIV-2**
 - **Περίοδος παραθύρου 14 ημέρες**
 - **Ευαισθησία 100% και ειδικότητα 99,69-99,93%**
- **false positive**
 - **Αυτοάνοσα νοσήματα**
 - **Αλκοολισμός**
 - **Σύφιλη**
 - **Ανοσουπερπλαστικά σύνδρομα**

Ανοσοχρωματογραφία

Test ταχείας ανίχνευσης



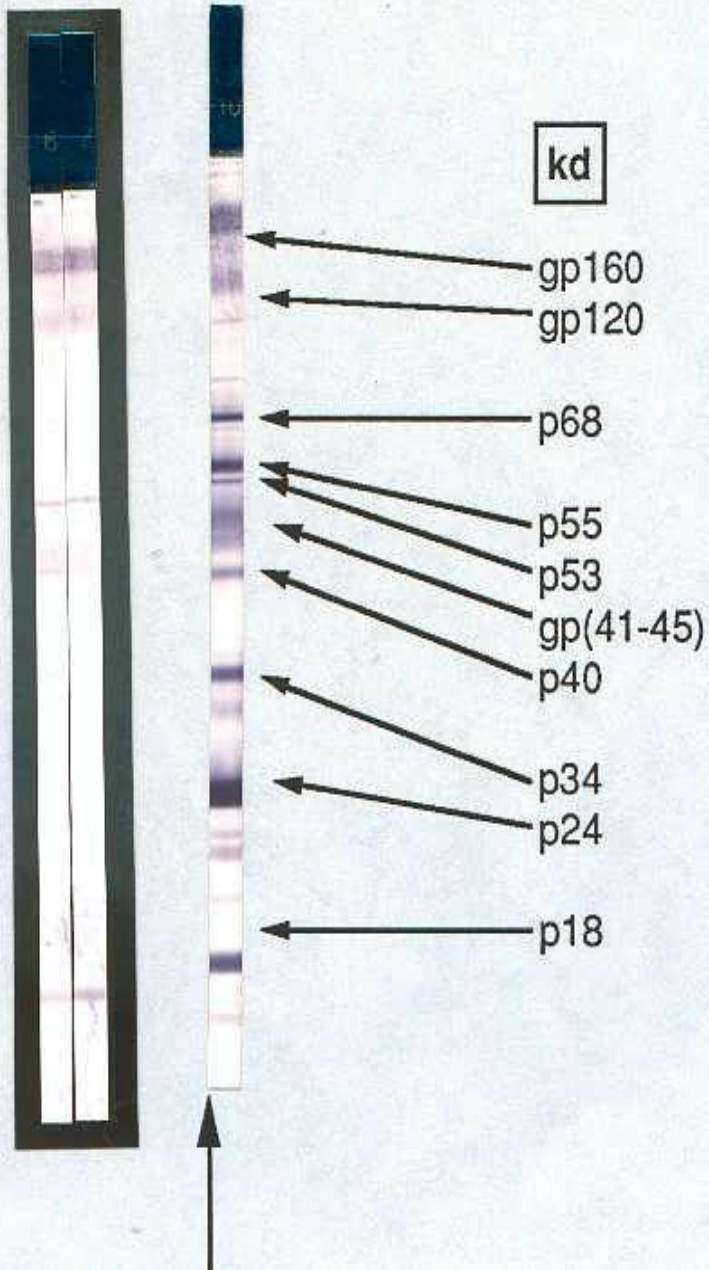


Western Blot

- Αντισώματα έναντι της **p24** και **p55**
 - Εμφανίζονται νωρίτερα αλλά μειώνονται ή καθίστανται μη ανιχνεύσιμα
- Αντισώματα έναντι της **gp31, gp41, gp 120, και gp160**
 - Εμφανίζονται αργότερα αλλά είναι ανιχνεύσιμα σε όλα τα στάδια της νόσου

Western Blot

- Ακριβή – \$ 80 – 100
- ‘Gold Standard’ για confirmation



Polymerase Chain Reaction (PCR)

- Ανιχνεύει το DNA του ιού σε WBCs

HIV-RNA

Γίνεται κάθε **3-6 μήνες** σε συνδυασμό με τον αριθμό των **CD4**

- Επαναλαμβάνεται **4-6 εβδομάδες** μετά την έναρξη ή την αλλαγή της θεραπείας

Time from Infection to Detection of HIV-1 Markers



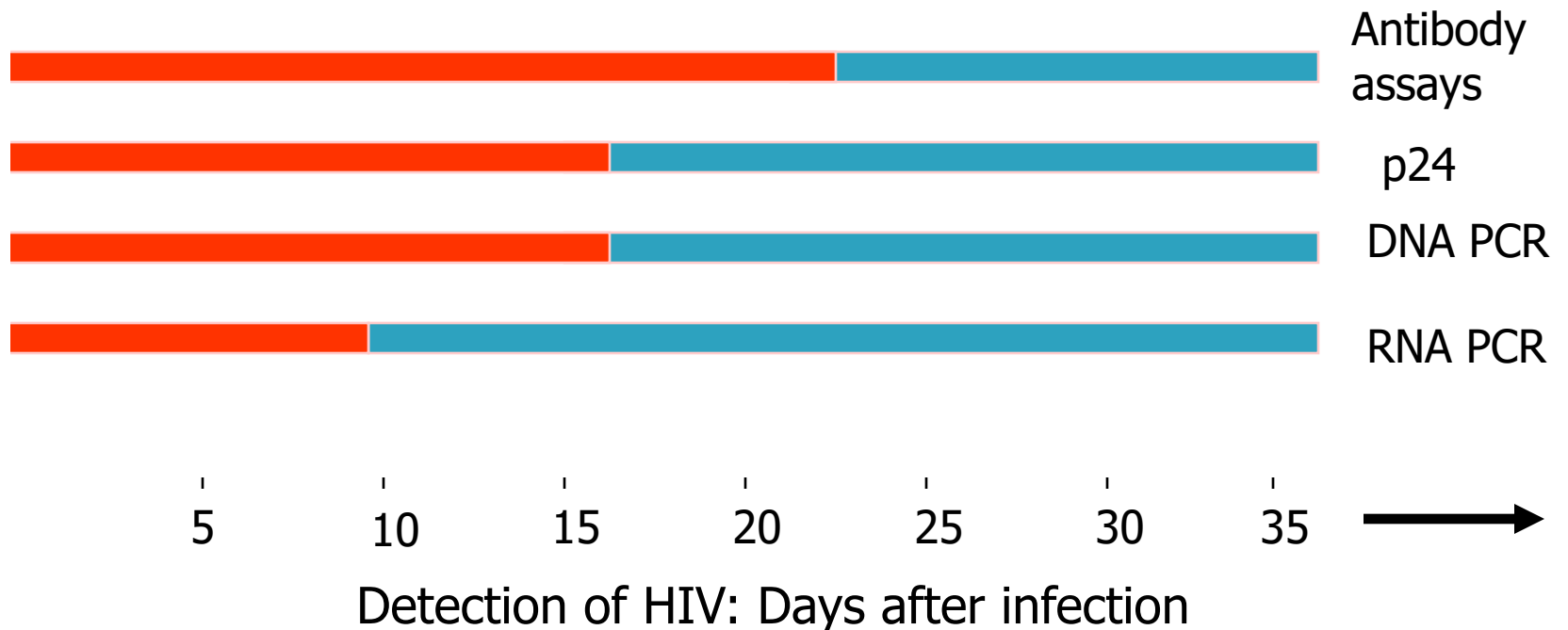
KEY:

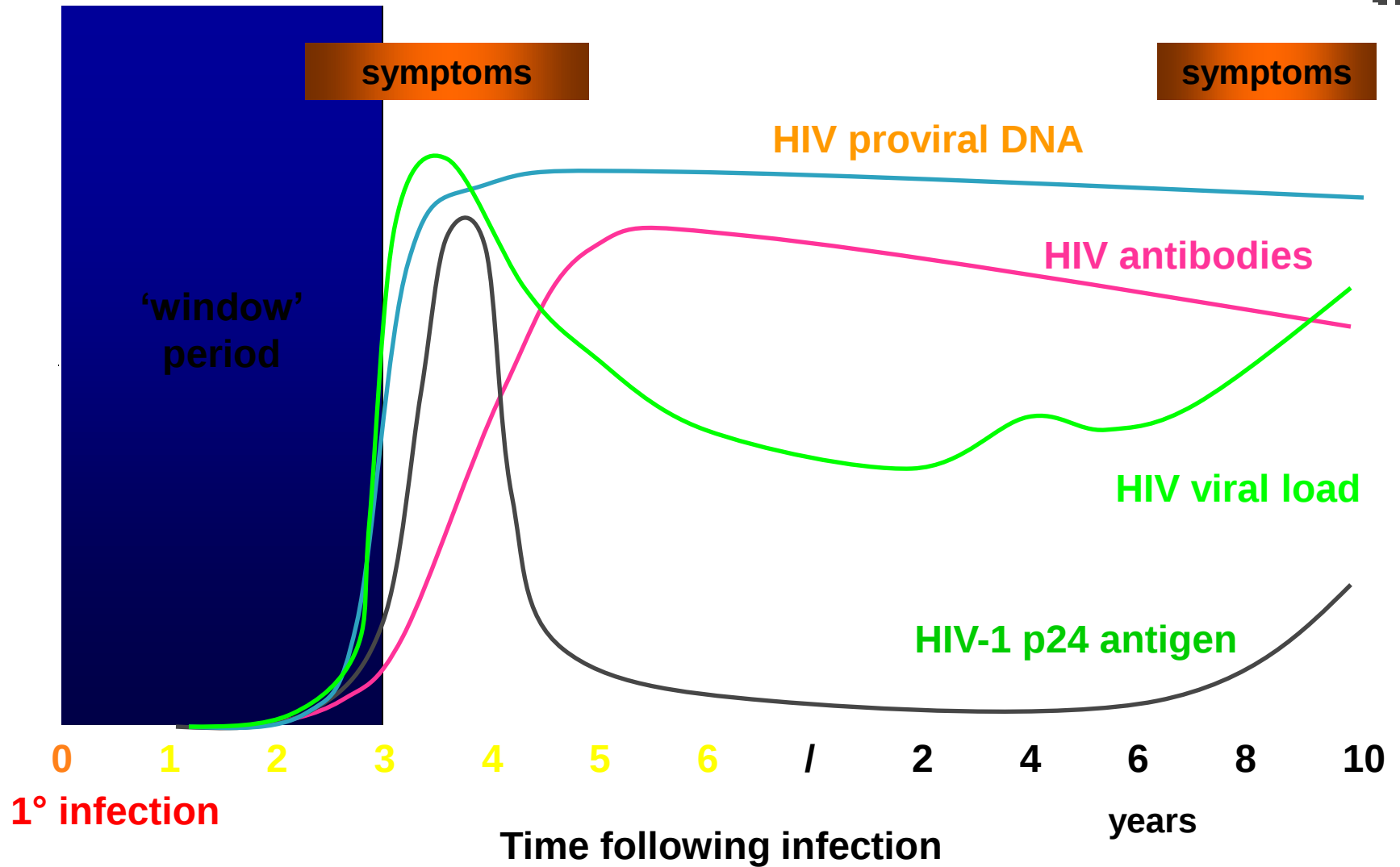


NO DETECTION



EARLIEST POSSIBLE DETECTION OF HIV



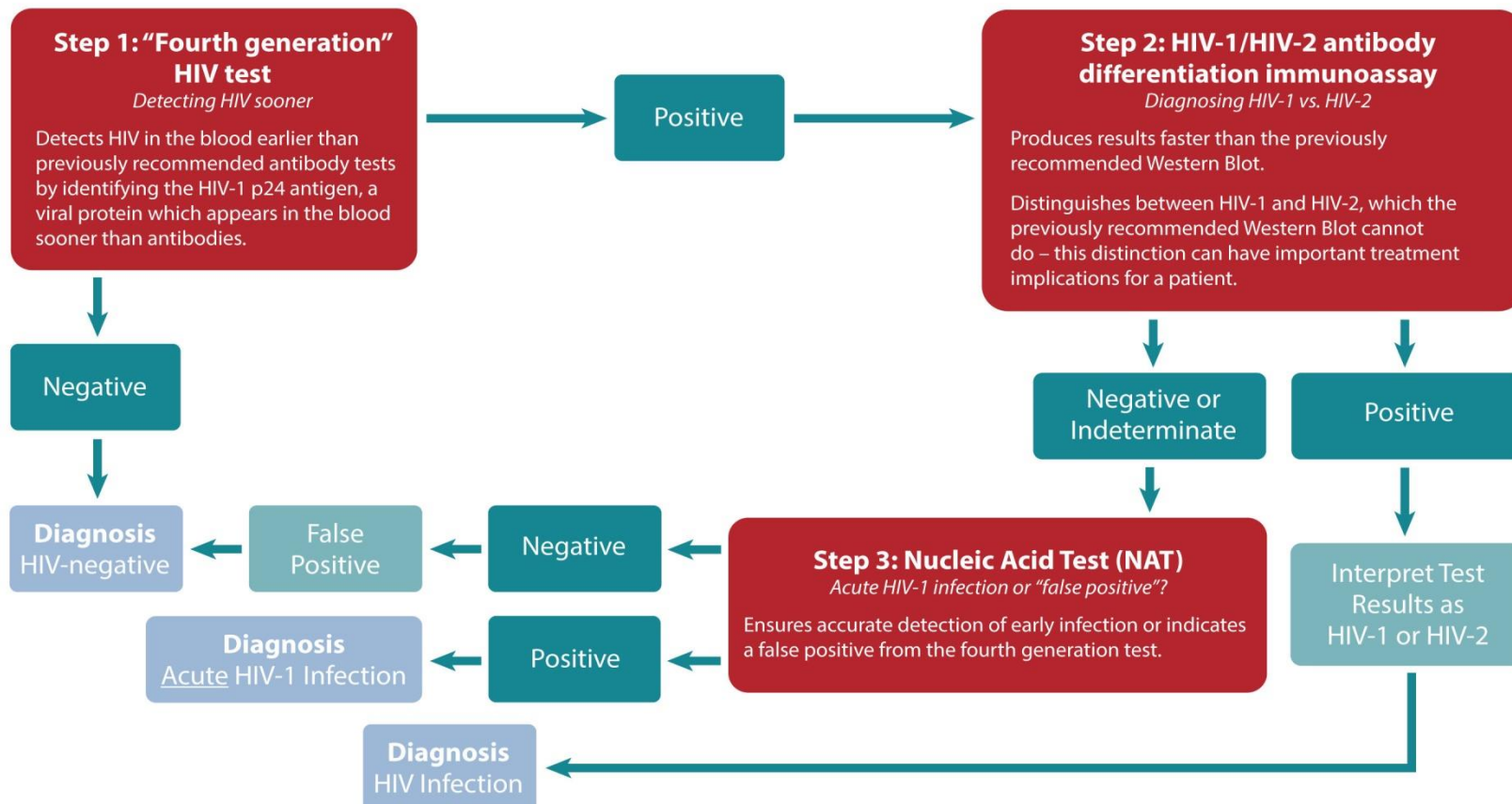


New CDC Recommendations for HIV Testing in Laboratories

A step-by-step account of the approach

CDC's new recommendations for HIV testing in laboratories capitalize on the latest available technologies to help diagnose HIV infections earlier – as much as 3-4 weeks sooner than the previous testing approach. Early diagnosis is critical since many new infections are transmitted by people in the earliest (“acute”) stage of infection.

By putting the latest testing technology to work in laboratories across the United States, we can help address a critical gap in the nation's HIV prevention efforts.



This graphic is designed to illustrate key concepts of the new testing approach in laboratories. For more detail, please see the full guidelines here: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/HIVtestingAlgorithmRecommendation-Final.pdf>.



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

www.cdc.gov/nchhstp/newsroom

JUNE 2014

KNOW YOUR

HIV STATUS

