



ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ

ΔΟΜΗ ΗΙV ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΠΡΩΙΜΗ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ

ΑΝΤΩΝΗΣ Ι. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ

ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΟΥ AIDS

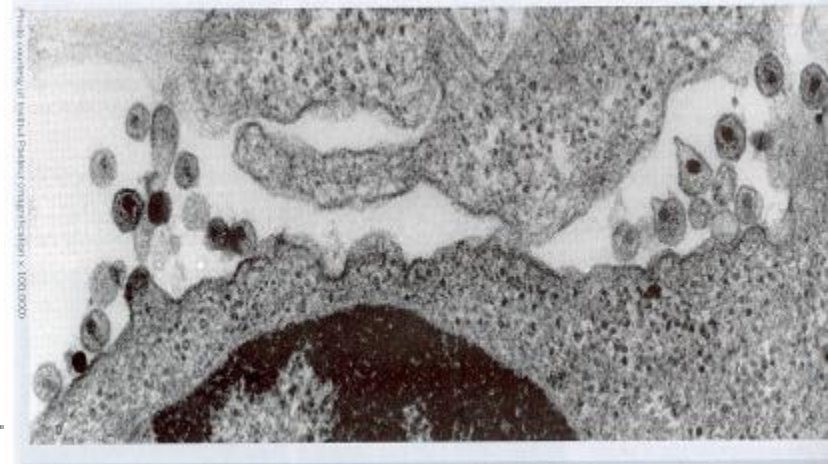
- 1981 (ΗΠΑ): πνευμονία απο *Pneumocystis carinii* – Dr Gottlieb
σάρκωμα Kaposi – Dr Friedman-Kien
αρχικά MSM - IVDU – μετανάστες απο Αϊτή
έπειτα παιδιά και ετεροφυλόφιλοι
- 1983 (Γαλλία): απομόνωση ιού (**Montagnier, Sinoussi – Nobel**)
- 1984 (ΗΠΑ): απομόνωση ιού (Gallo)
- 1985 (ΗΠΑ): test αντισωμάτων (ELISA, W.Blot) – Αιμοδοσία
- 1986: Ονοματοδοσία HIV (human immunodeficiency virus)
- 1987: πρώτο αντιρετροϊκό φάρμακο (AZT, ZDV, Retrovir)
- 1996: HAART – ισχυρή αντιρετροϊκή αγωγή

1983 (Γαλλία): απομόνωση ιού (Montagnier, Sinoussi) Βραβείο Nobel 2008

Science, May 1983, 220, 368

Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)

Abstract. A retrovirus belonging to the family of recently discovered human T-cell leukemia viruses (HTLV), but clearly distinct from each previous isolate, has been isolated from a Caucasian patient with signs and symptoms that often precede the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). This virus is a typical type-C RNA tumor virus, buds from the cell membrane, prefers magnesium for reverse transcriptase activity, and has an internal antigen (p25) similar to HTLV p24. Antibodies from serum of this patient react with proteins from viruses of the HTLV-I subgroup, but type-specific antisera to HTLV-I do not precipitate proteins of the new isolate. The virus from this patient has been transmitted into cord blood lymphocytes, and the virus produced by these cells is similar to the original isolate. From these studies it is concluded that this virus as well as the previous HTLV isolates belong to a general family of T-lymphotropic retroviruses that are horizontally transmitted in humans and may be involved in several pathological syndromes, including AIDS.



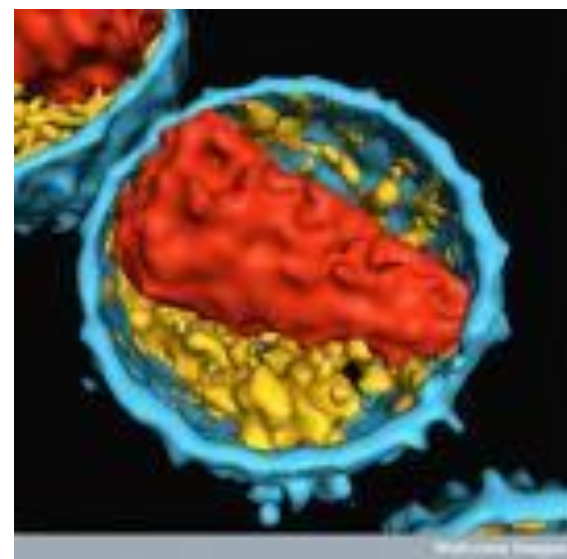
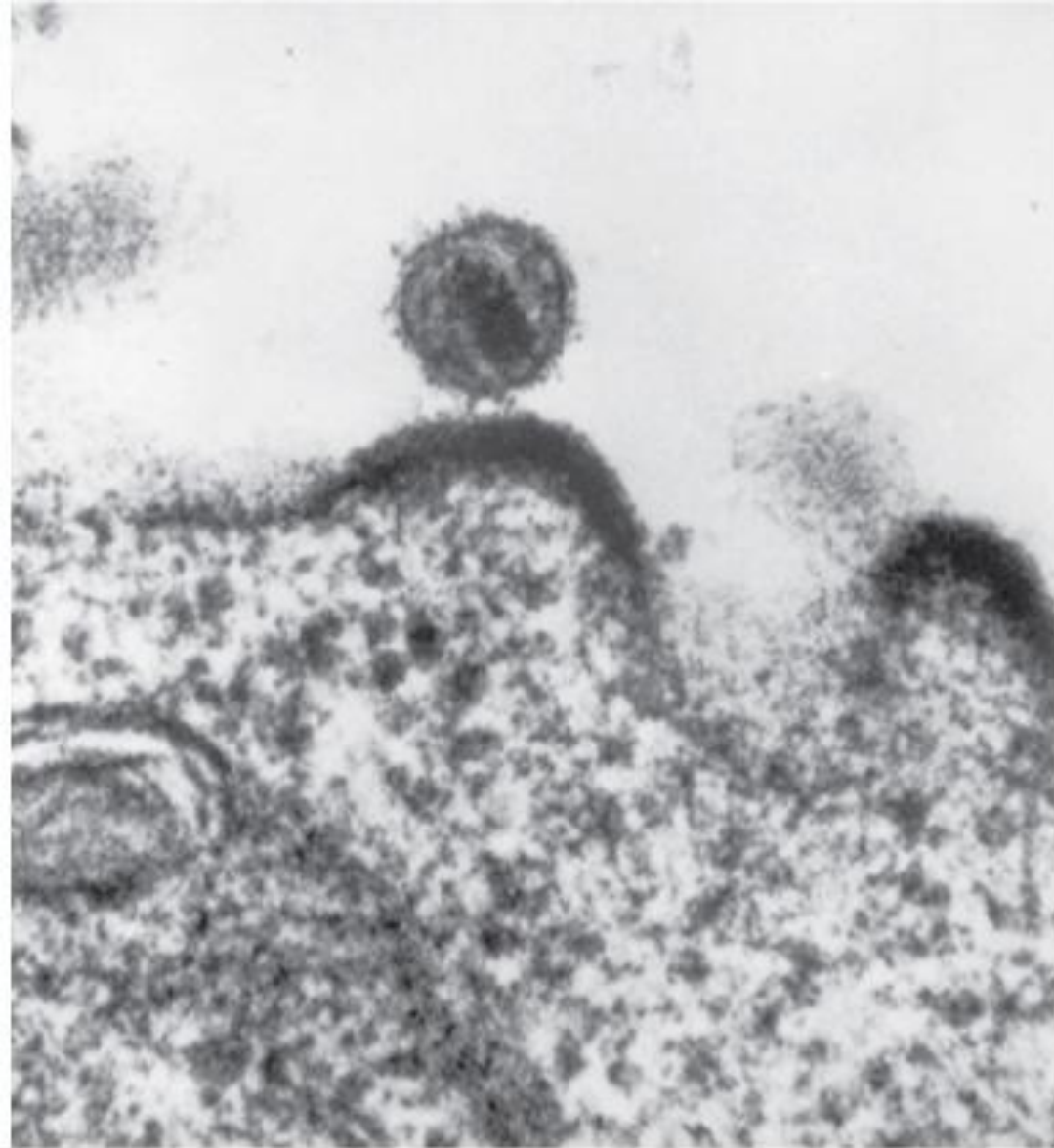
F. BARRÉ-SINOUSI, J. C. CHERMANN
F. REY, M. T. NUGEYRE
S. CHAMARET, J. GRUEST
C. DAUGUET, C. AXLER-BLIN
Institut Pasteur, Département de
Virologie, 75724 Paris Cédex 15
F. VÉZINET-BRUN, C. ROUZIQUX
Hôpital Claude Bernard, Laboratoire
Central—Virologie, 10 avenue de la
Porte d'Aubervilliers, 75019 Paris
W. ROZENBAUM
Hôpital La Pitié-Salpêtrière,
Département de Santé Publique et
Médecine Tropicale,
97 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris
L. MONTAGNIER
Institut Pasteur, Département de
Virologie, 75724 Paris Cédex 15



ΤΟ AIDS ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- 1982: διάγνωση πρώτου ασθενούς στην Ελλάδα από τον Επ.Καθηγητή Ιωάννη Κοσμίδη (Σισμανόγλειο) αμφιφυλόφιλος άνδρας μαύρης φυλής από τη Ζάμπια
- 1985: πρώτη εμφάνιση κρούσματος σε πολυμεταγγιζόμενο παιδί

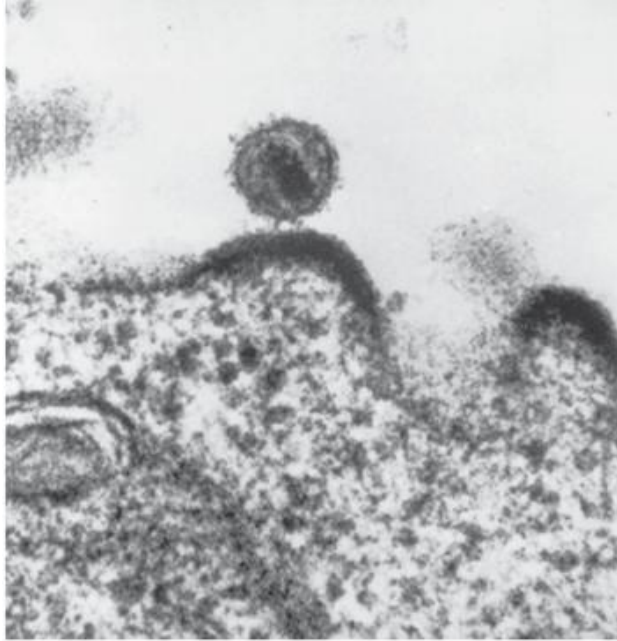




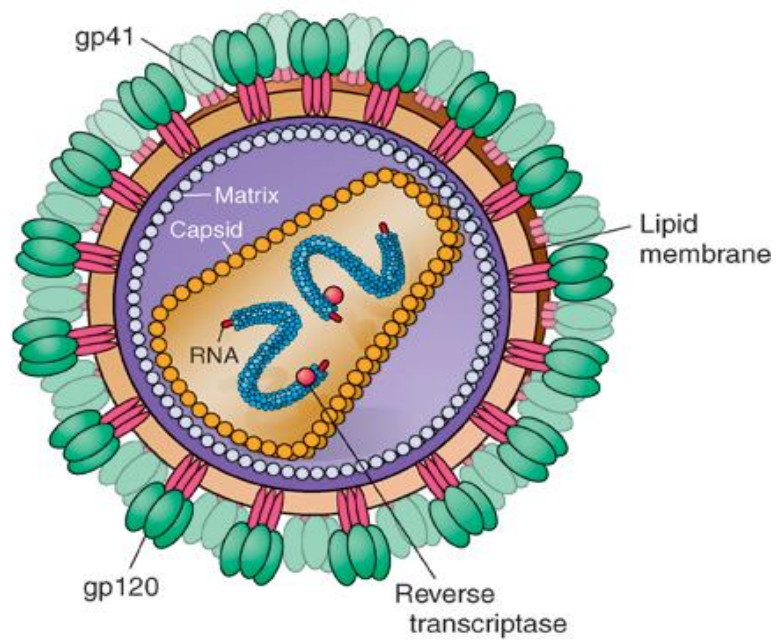
A

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

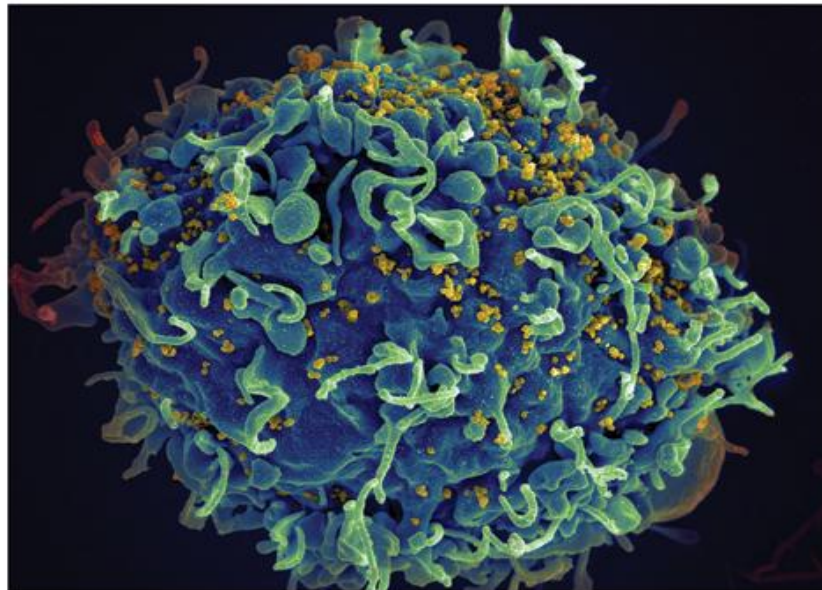
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



A

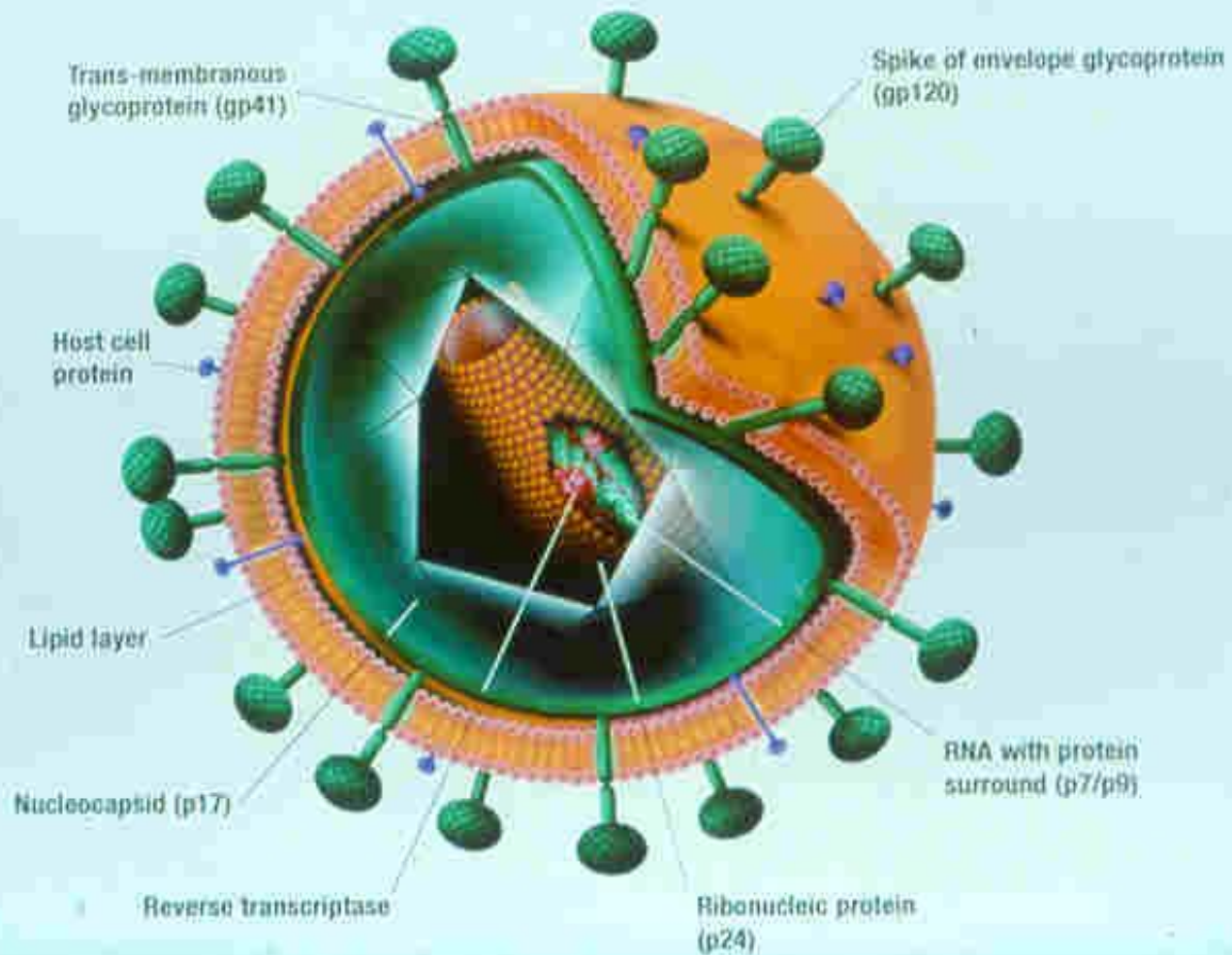


B



C

Figure 1 The human immunodeficiency virus



Retroviruses

Group: Group VI ([ssRNA-RT](#))

Family: ***Retroviridae***

Virus classification

Genera

Subfamily: *Orthoretrovirinae*

[Alpharetrovirus](#)

Genus [Alpharetrovirus](#); type species: [Avian leukosis virus](#)

[Betaretrovirus](#)

Genus [Betaretrovirus](#); type species: [Mouse mammary tumour virus](#)

[Gammaretrovirus](#)

Genus [Gammaretrovirus](#); type species: [Murine leukemia virus](#); others include [Feline leukemia virus](#)

[Deltaretrovirus](#)

Genus [Deltaretrovirus](#); type species: [Bovine leukemia virus](#); others include the cancer-causing [Human T-lymphotropic virus](#)

[Epsilonretrovirus](#)

Genus [Epsilonretrovirus](#); type species:

[Lentivirus](#)

Genus [Lentivirus](#); type species: [Human immunodeficiency virus 1](#); others include [Simian](#), [Feline immunodeficiency viruses](#)

Subfamily: *Spumaretrovirinae*

[Spumavirus](#)

Genus [Spumavirus](#); type species:

Comparison of HIV species

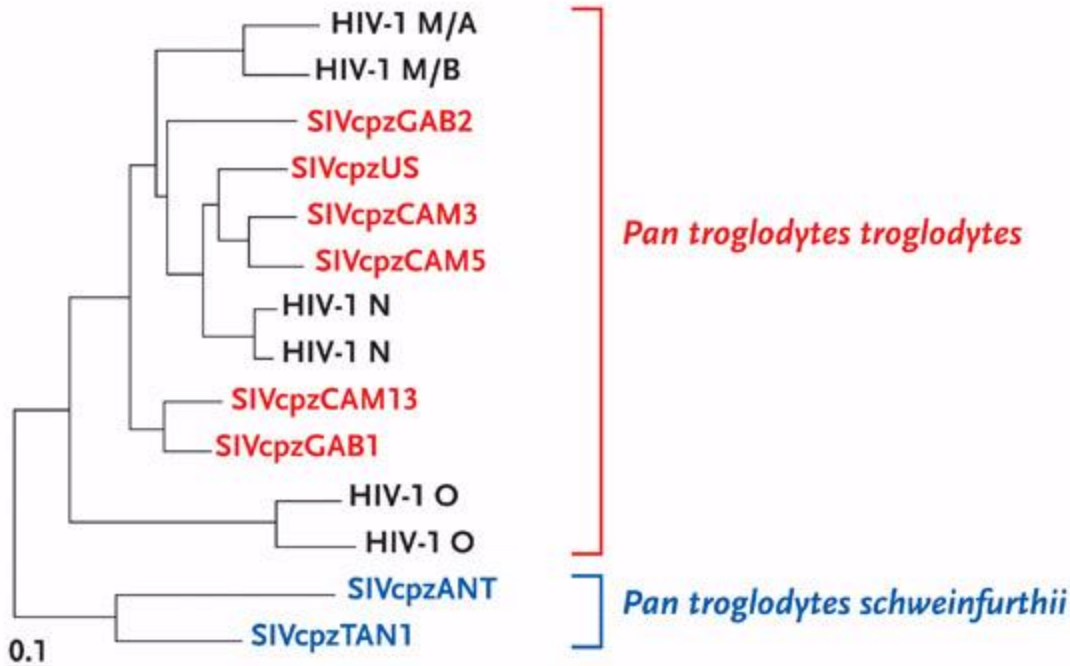
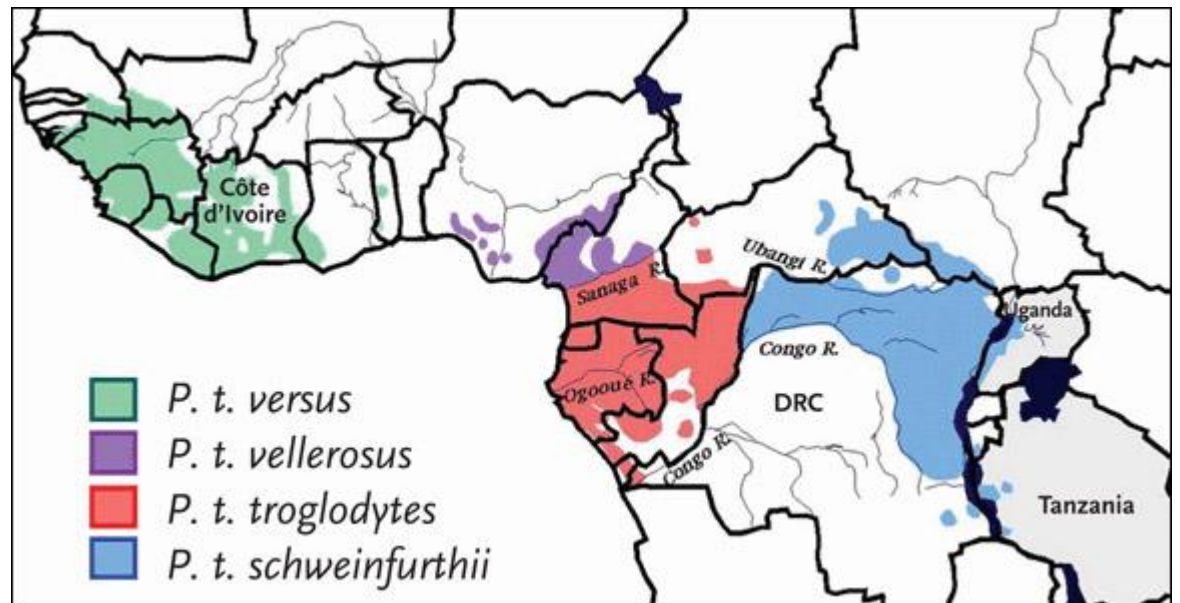
Species	Virulence	Transmittability	Prevalence	Purported origin
HIV-1	High	High	Global	<u>Common Chimpanzee Gorilla</u>
HIV-2	Lower	Low	West Africa	<u>Sooty Mangabey</u>

Pan troglodytes: The Primate Source of HIV-1

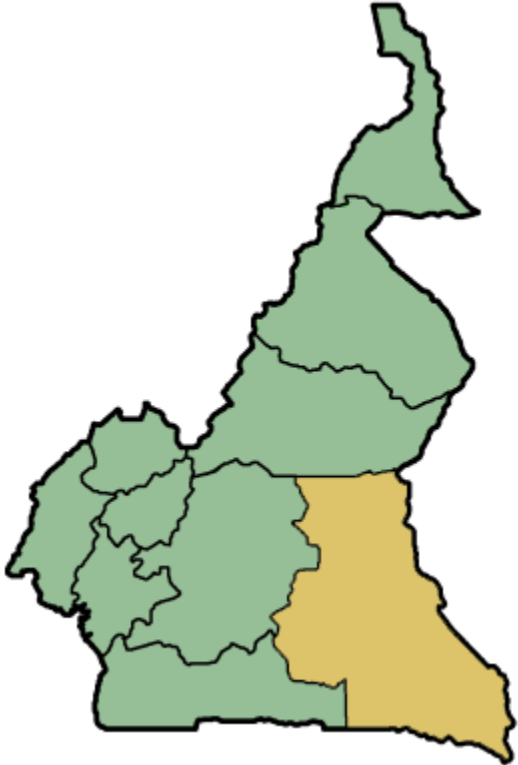
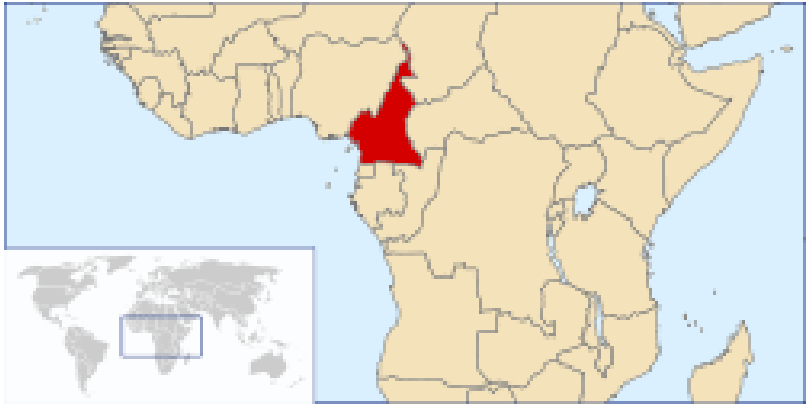




Sooty Mangabey (*Cercocebus atys*)



Pan troglodytes



East Province (Cameroon)

HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

- ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ HIV → ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΗ ΑΓΩΓΗ
- ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ → ΑΝΟΣΟΕΝΙΣΧΥΤΙΚΕΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑ

ΜΟΛΥΝΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ HIV-1

- **ΦΡΑΓΜΟΙ:** Βλεννογόνοι ΓΕΣ και γεννητικών οργάνων, δέρμα.
- **ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ**
 - Κύτταρα Langerhans
 - Υποβλεννογόνια δενδριτικά κύτταρα (DCs)
 - Μακροφάγα
- **ΣΤΕΛΕΧΗ HIV: R5, X4**
- **CD4 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ**
 - Υποδοχείς: CD4, CCR5, CX4R4

ΕΙΣΟΔΟΣ ΗΙV ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

1. ΤΟΠΙΚΑ ΜΕΣΩ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ

(κόλπος, ουρήθρα, ΓΕΣ-ορθό, μολυσμένο γάλα, γενν.εκκρίσεις)

Δενδριτικά κύτταρα → όργανα λεμφικού συστήματος

2. ΑΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ

(μετάγγιση, εμβρυομητρική μετάδοση – κύηση, τοκετός, τραυματισμός με μολυσμένα αντικείμενα, IVDU, σεξουαλική επαφή με ικανή δερματική βλάβη)

σπλήν, λεμφαδένες, λεμφικό σύστημα εντέρου-GALT

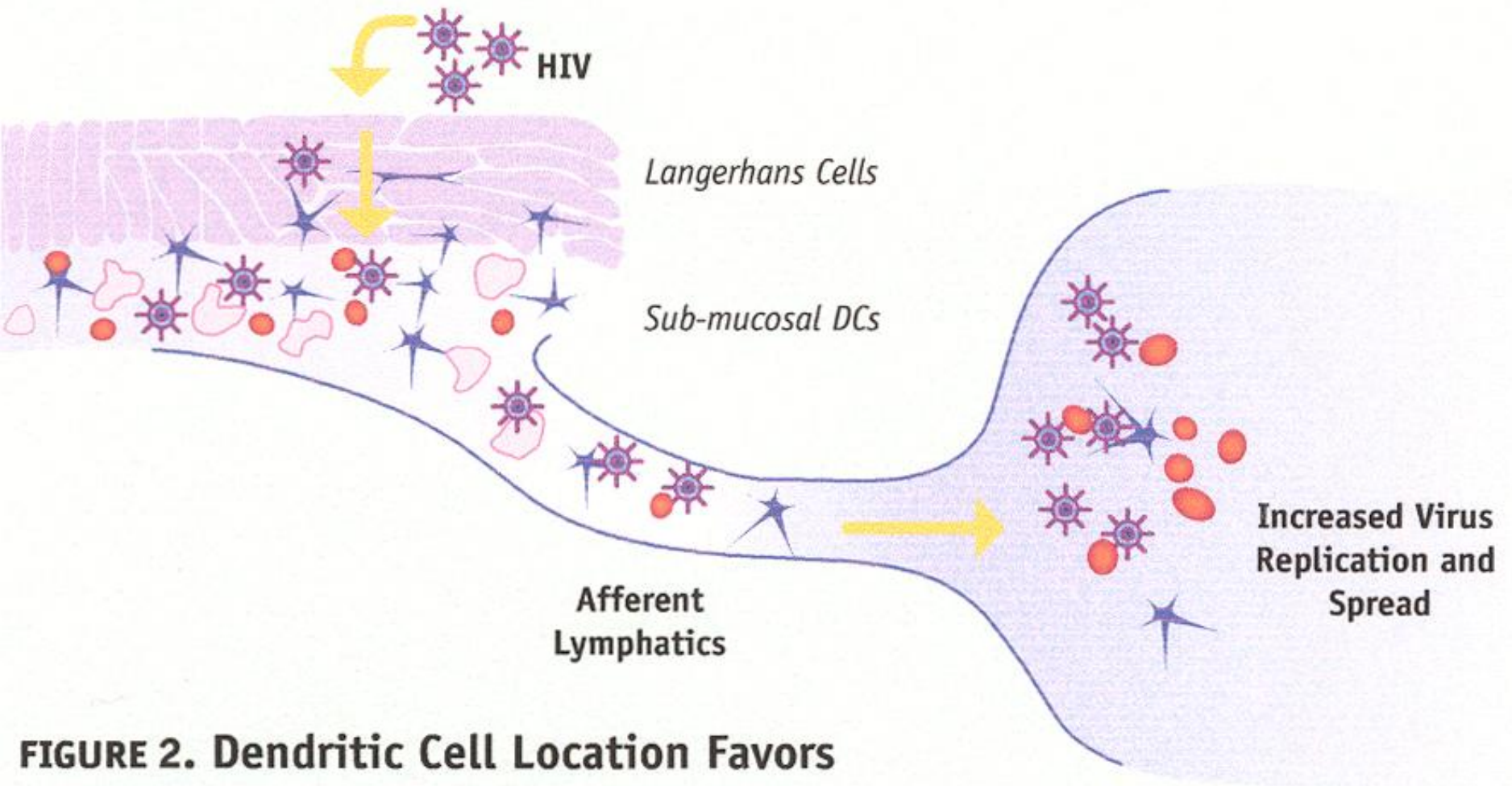
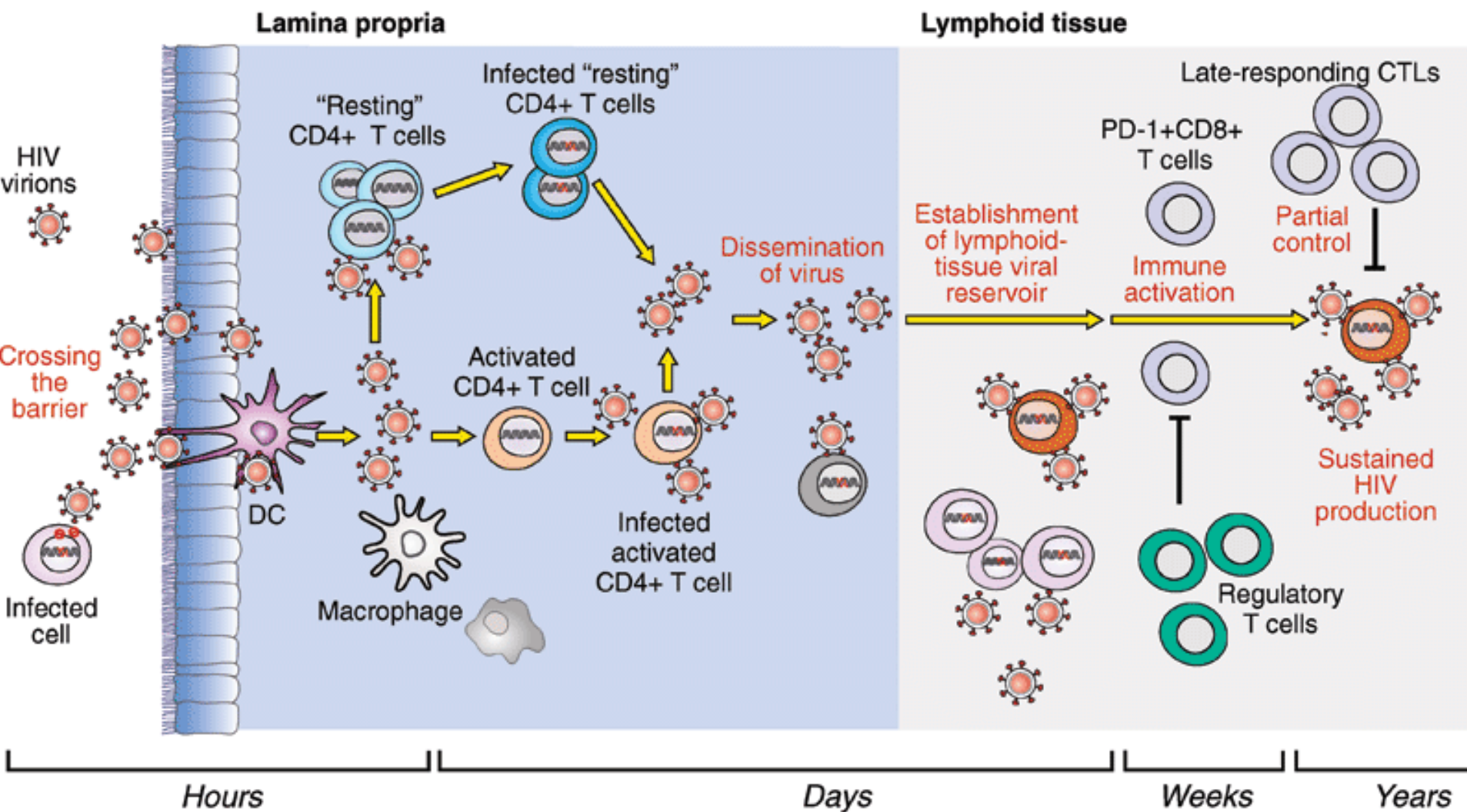


FIGURE 2. Dendritic Cell Location Favors Mucosal Transmission of HIV

Mucosal tissues in the vagina and rectum are rich in myeloid dendritic cells, including Langerhans cells in the

Draining Lymphoid Tissue



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com

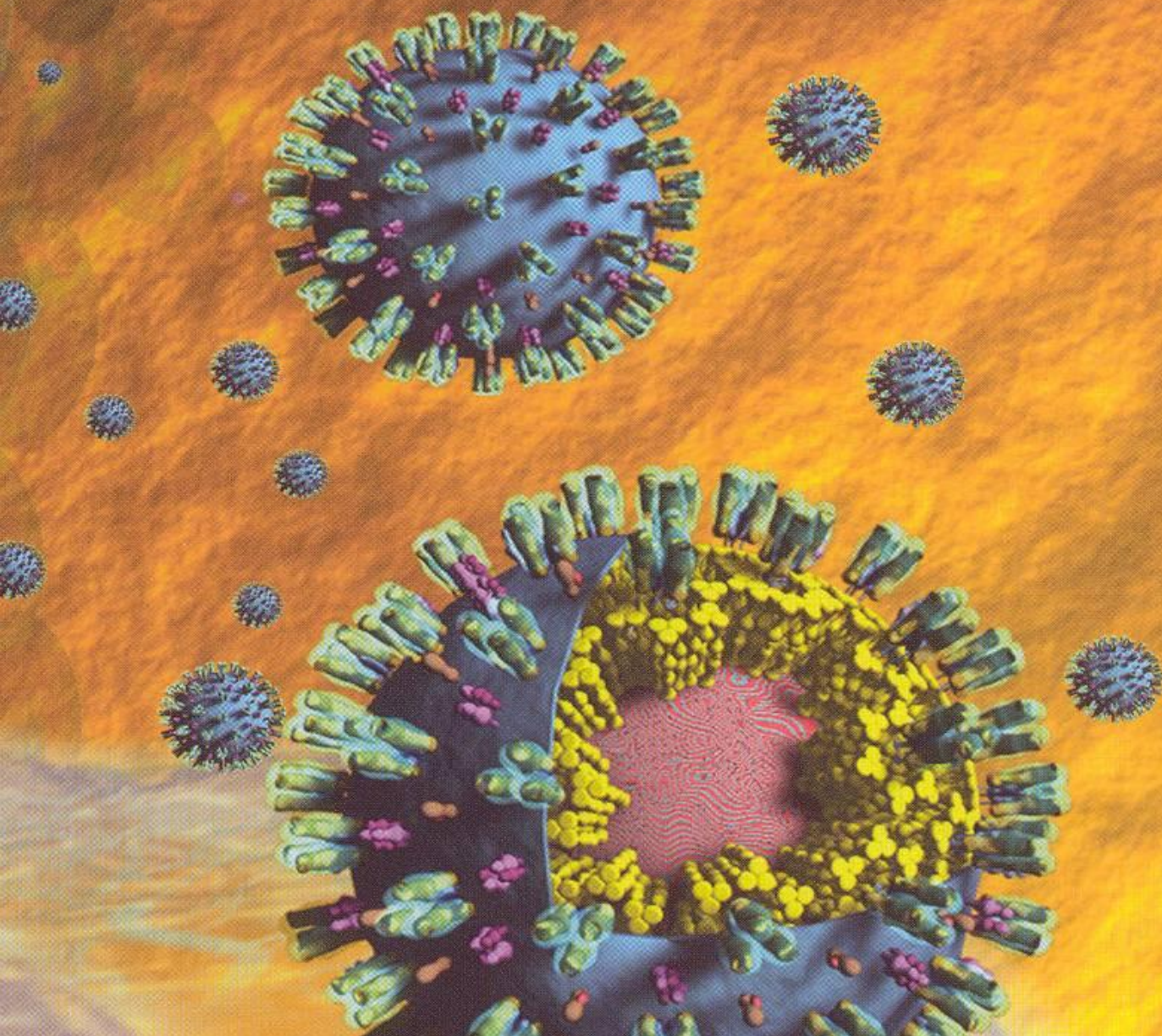
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

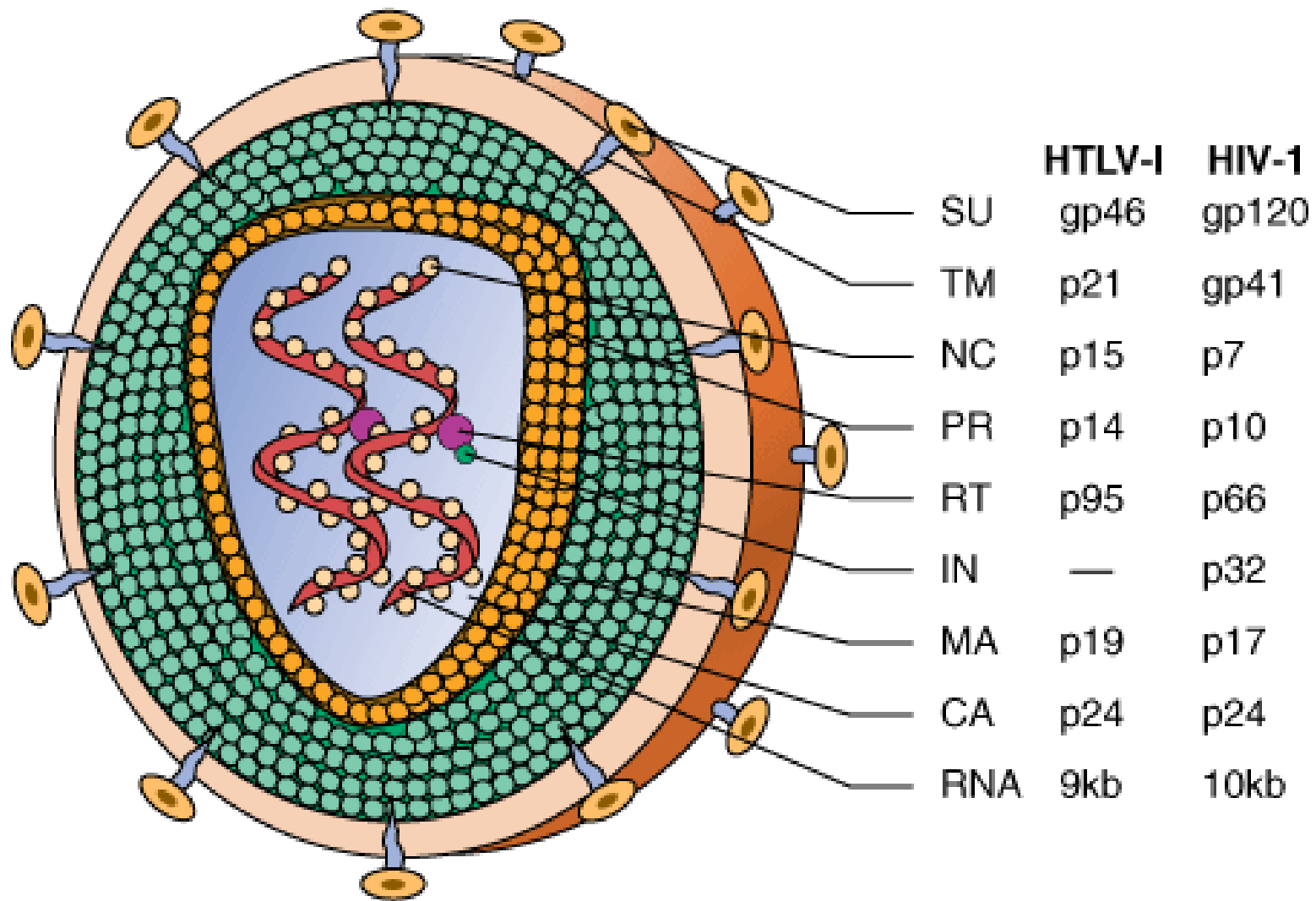
ΠΡΩΙΜΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ ΣΤΗΝ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ HIV

1. Είσοδος στο κύτταρο.
2. Ανάστροφη μεταγραφή (RNA → c-DNA).
Σύμπλεγμα προενσωμάτωσης.
3. Ενσωμάτωση στο DNA του ξενιστή.
4. Ενεργοποίηση ιικού DNA – Μεταγραφή.
5. Δημιουργία RNA και πρωτεϊνών ιού.
6. Συναρμολόγηση.
7. Ωρίμανση και εκβλάστηση (έξοδος)

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

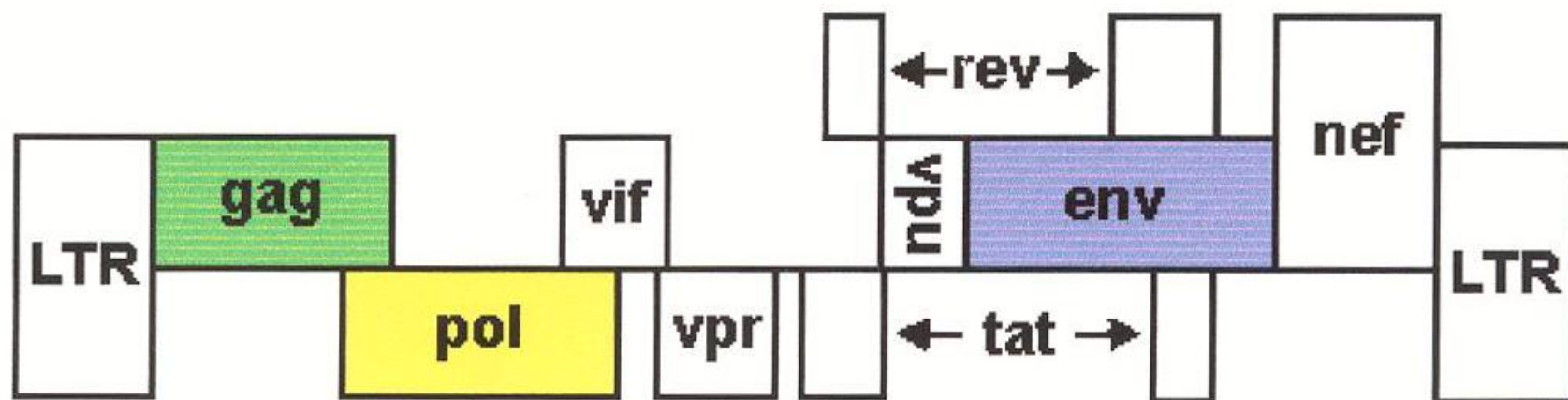




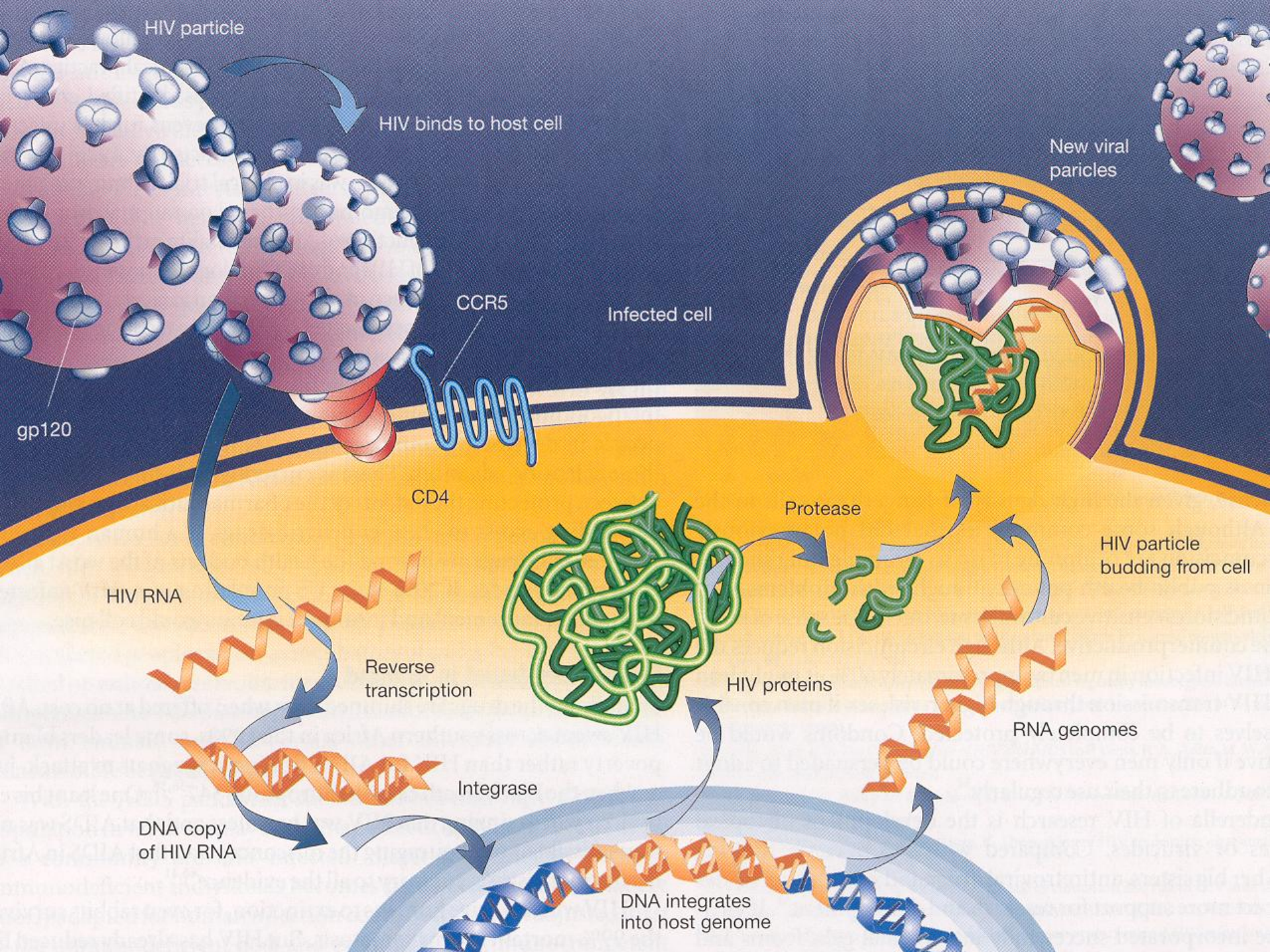
Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

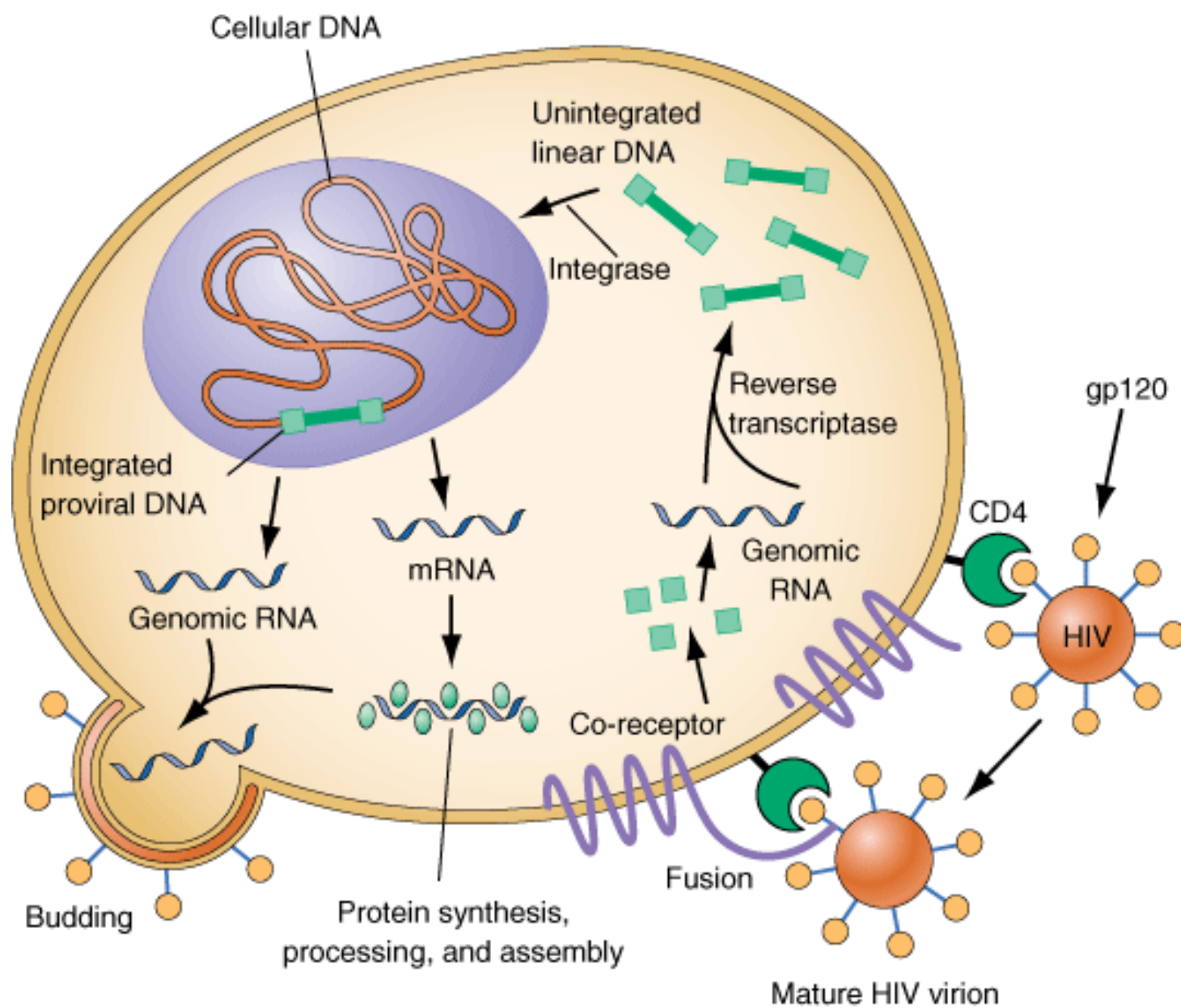
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

9200 KB



HIV-1



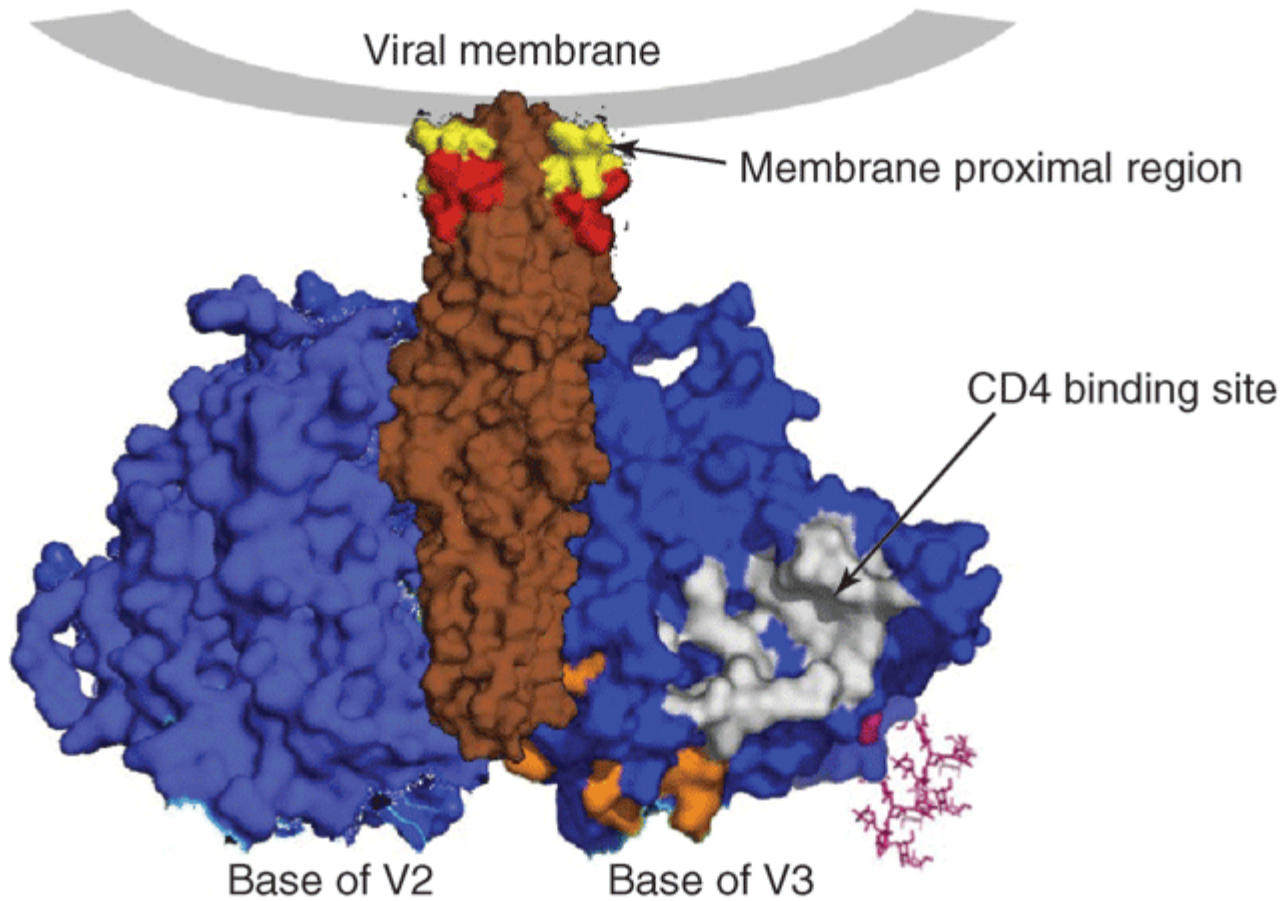


Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ HIV

1. **CD4**
2. Υποδοχείς χημειοκινών: **CCR5**
CXCR4
3. Άλλοι υποδοχείς χημειοκινών:
ΚΝΣ – CX3CR1 (fractalkine)
GPR 15, STRL 33, CCR 3
4. Άλλοι υποδοχείς: CD8 (CD8 T
λεμφοκύτταρα)
Γαλακτοζυλο-κεραμίδιο (ΚΝΣ, ΓΕΣ)



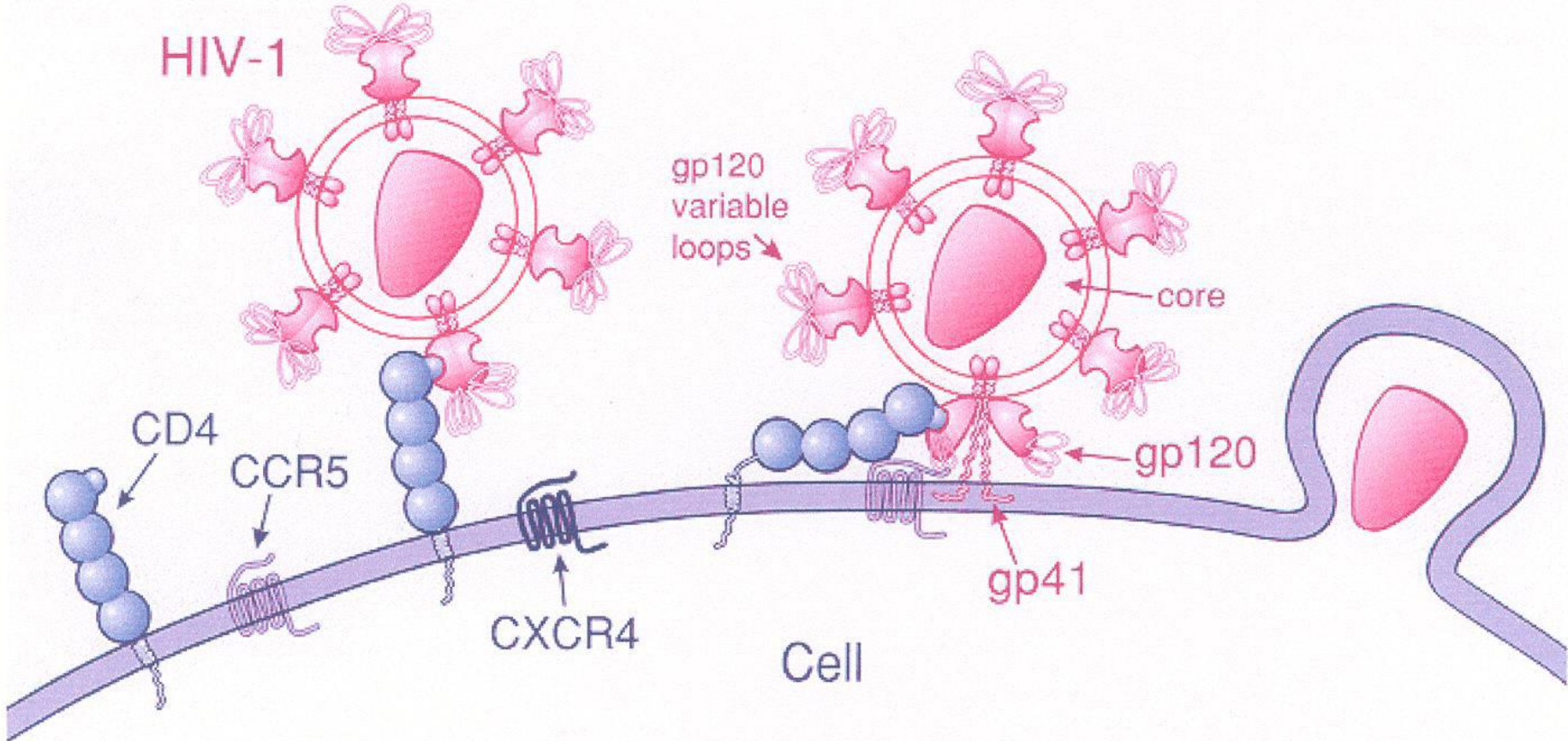
Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

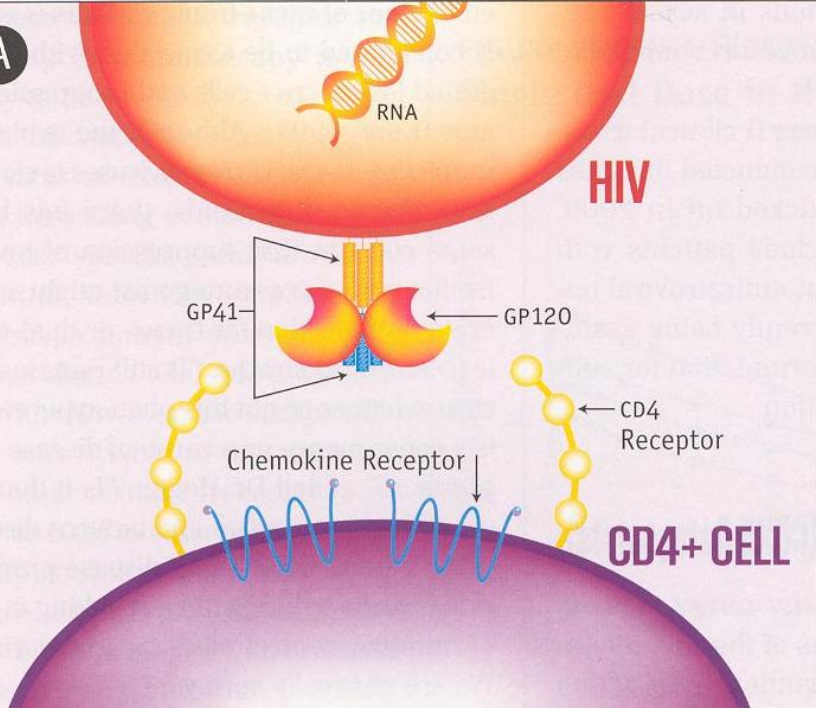
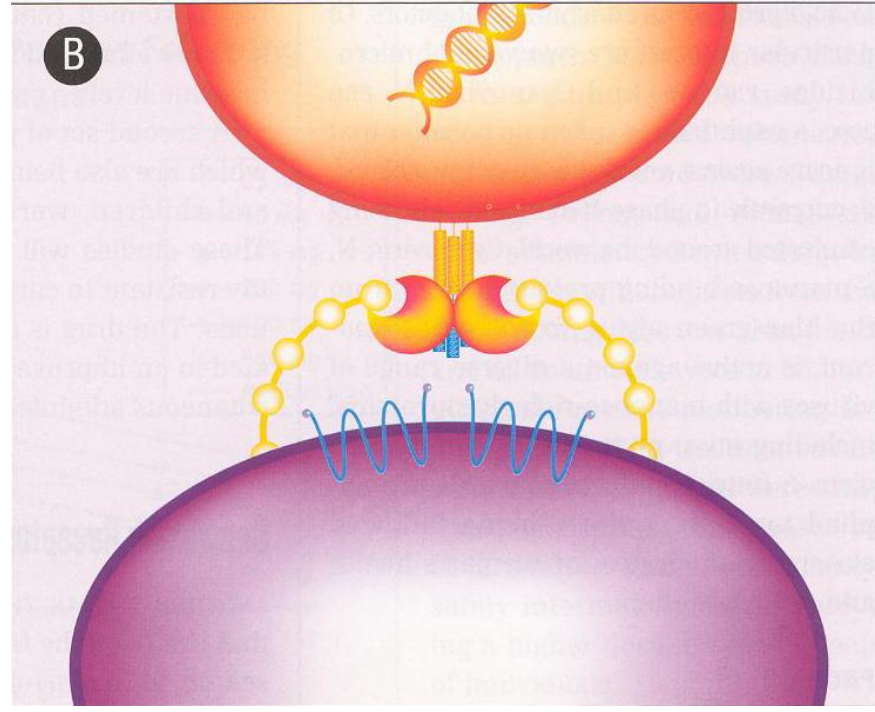
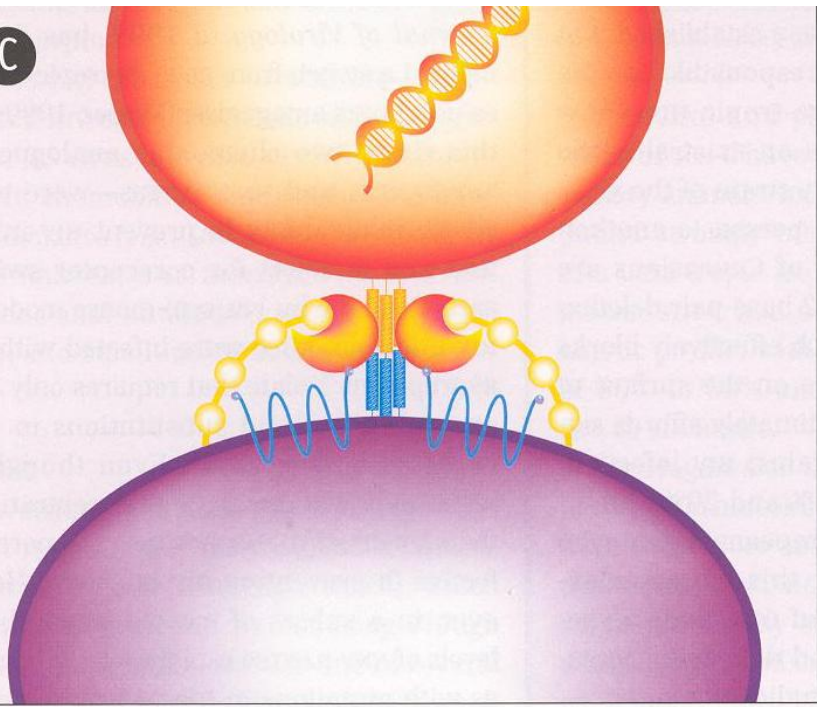
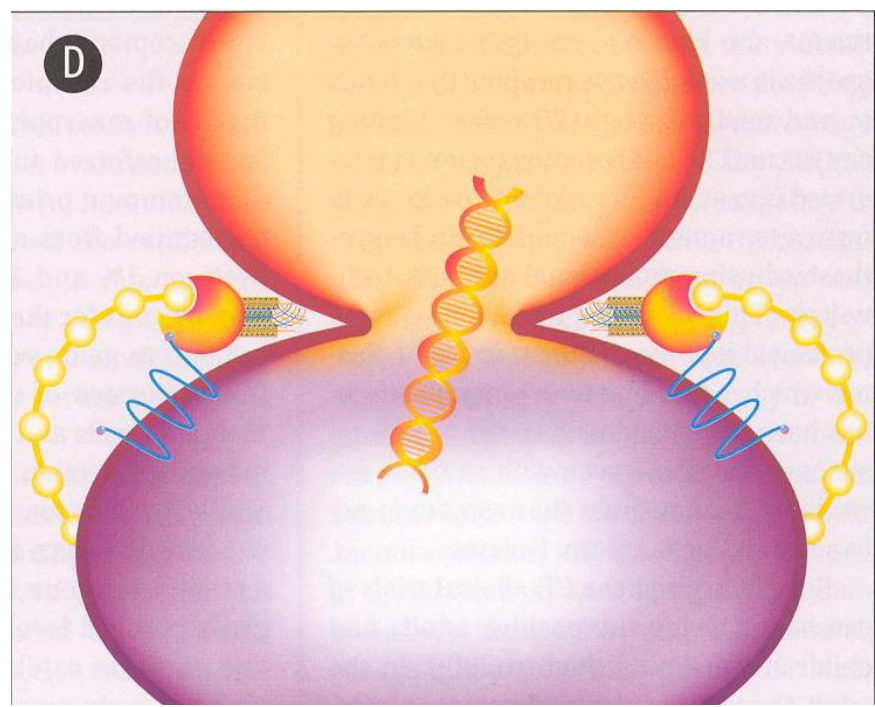
Δ OMH gp120 – gp41

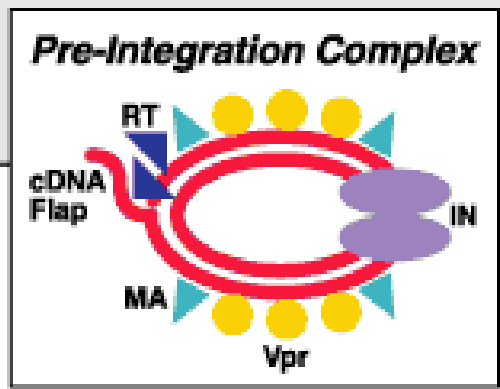
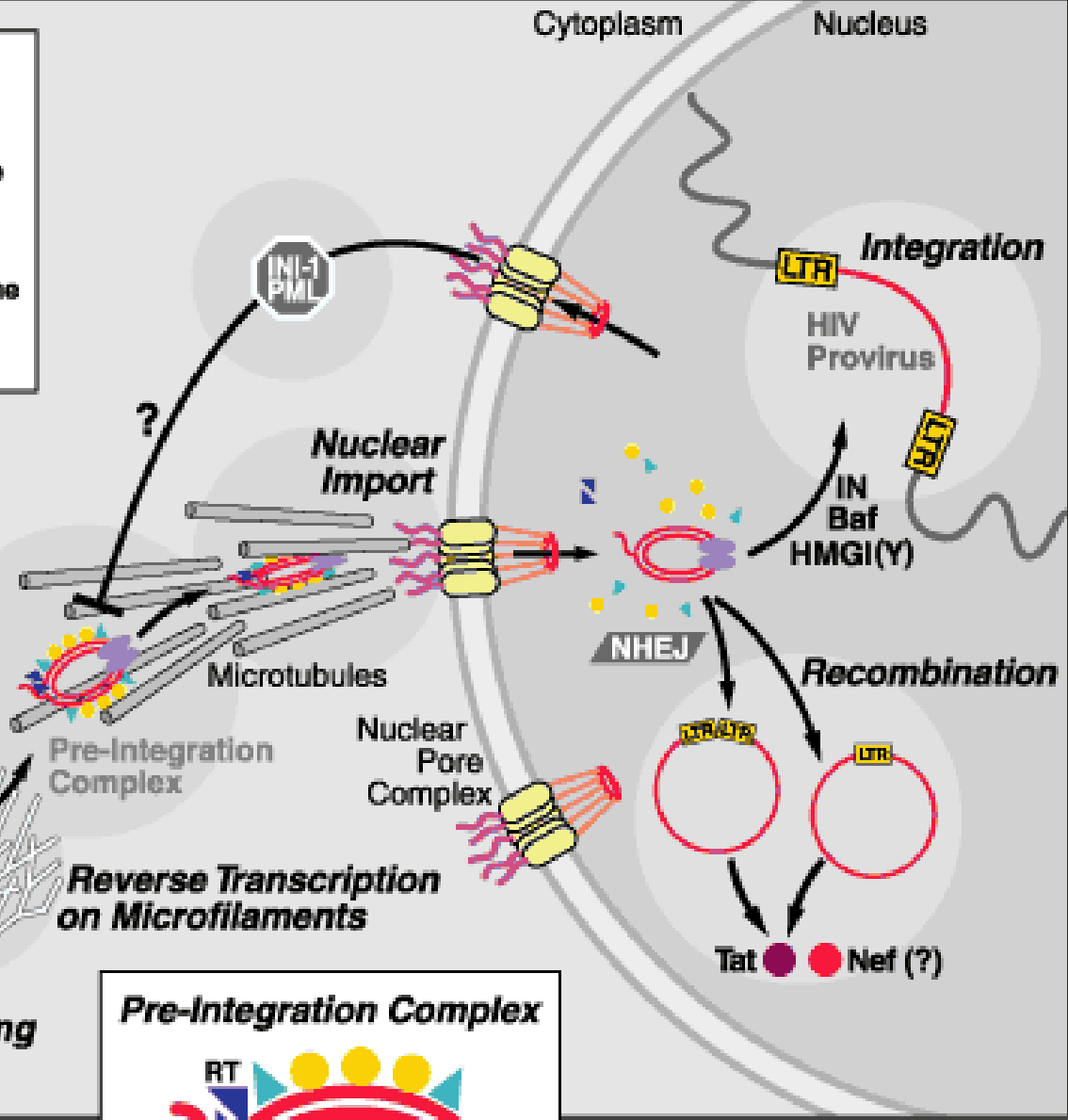
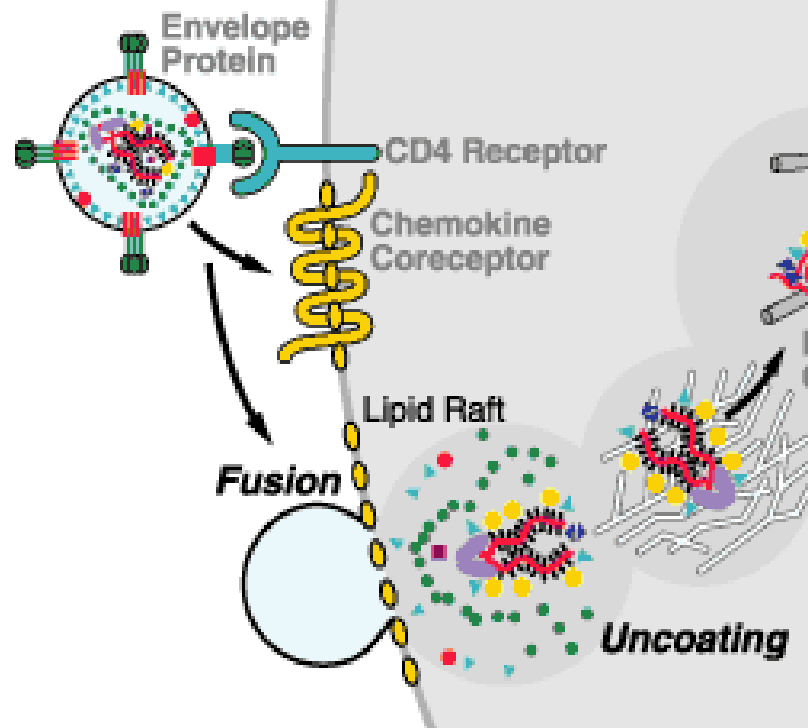
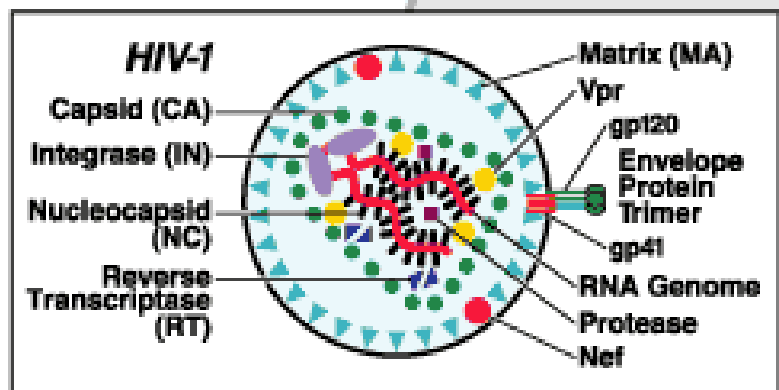
ΣΤΑΔΙΑ ΕΙΣΟΔΟΥ HIV

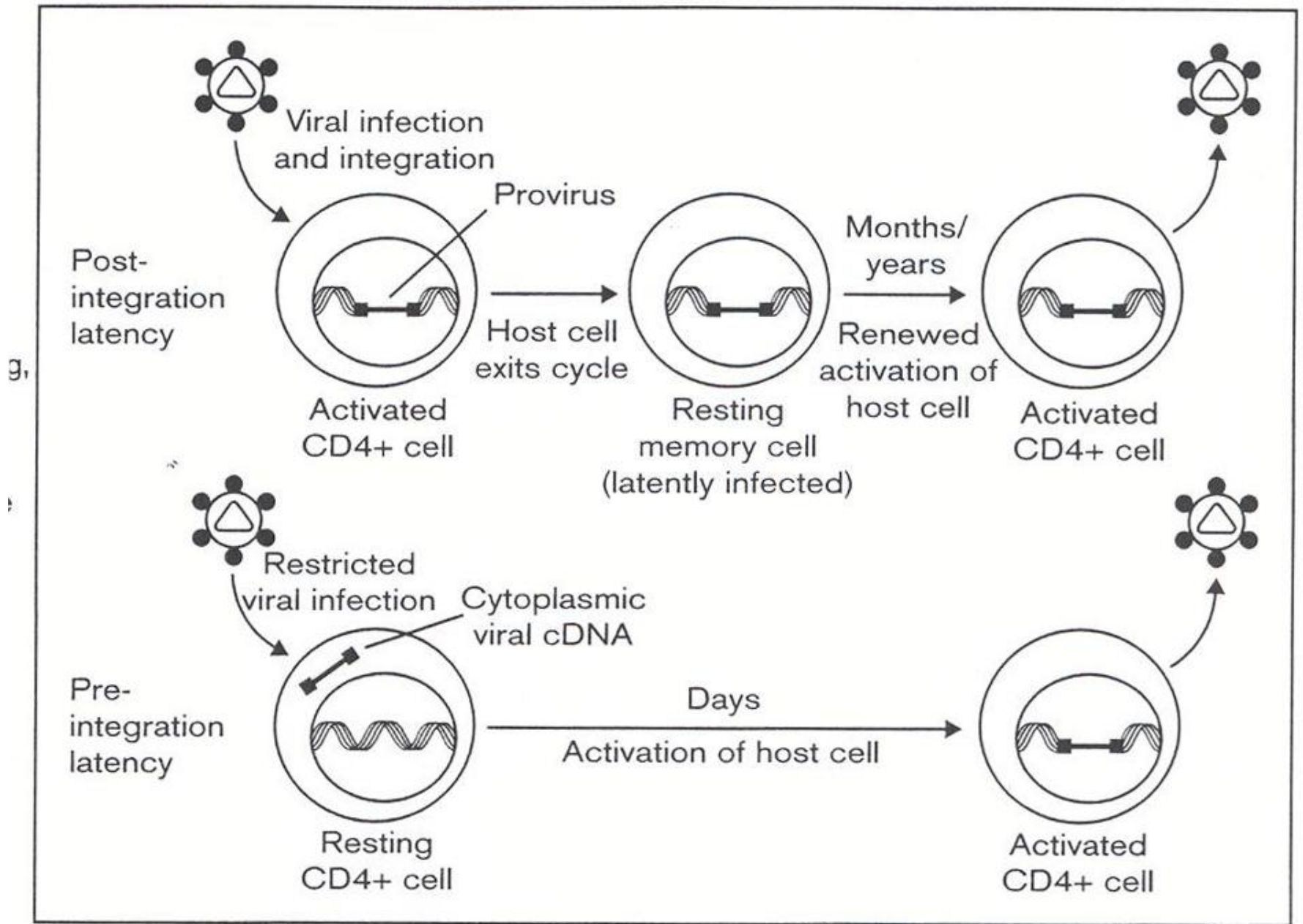
1. Προσκόλληση στην επιφάνεια του κυττάρου
2. Ένωση gp120 με υποδοχέα CD4
3. Ένωση με συνυποδοχείς χημειοκινών (CCR5, CXCR4 κ.α)
4. Σύντηξη μεμβρανών (gp41: HR1 – HR2 – πεπτιδίο σύντηξης)

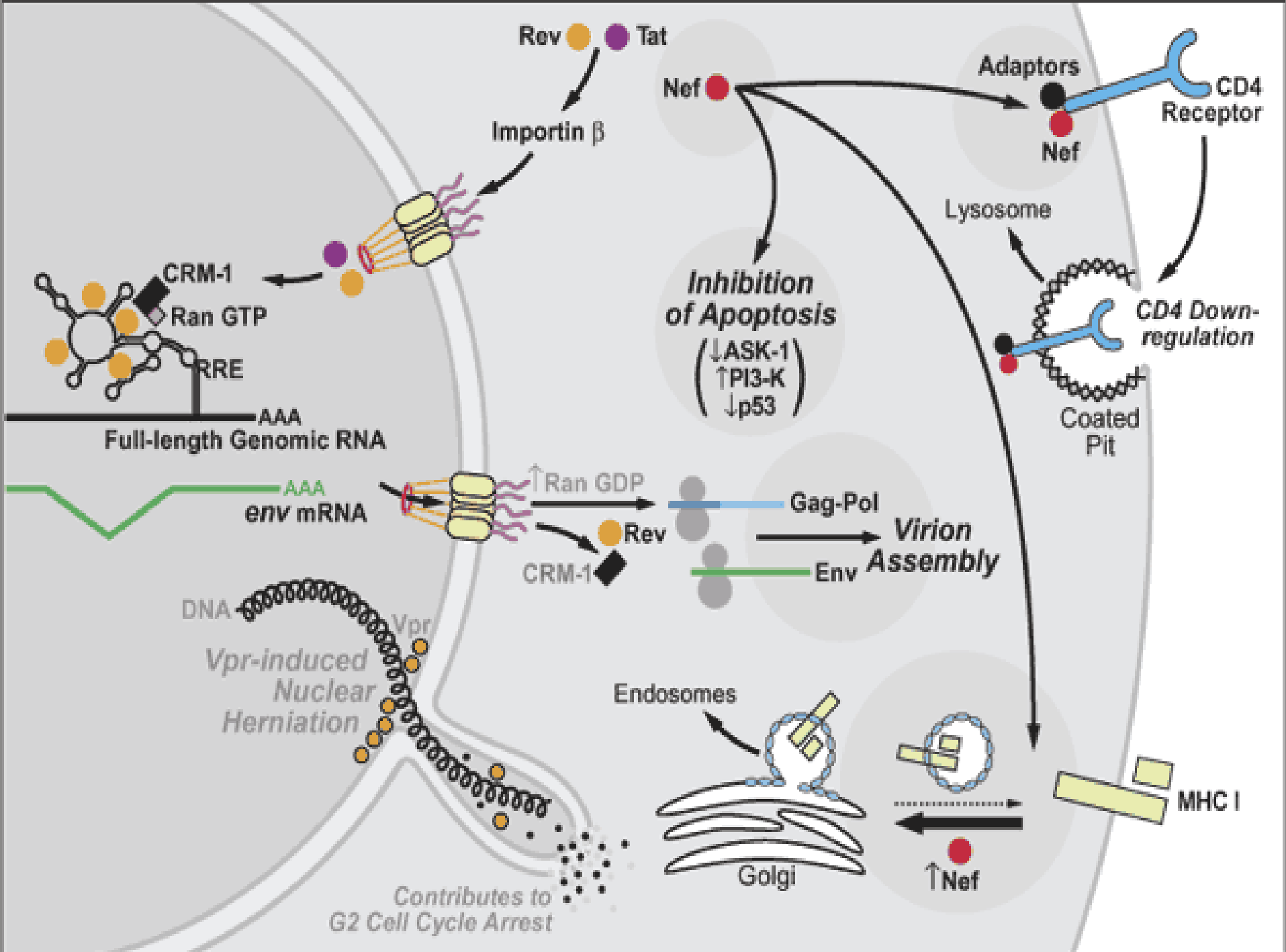
Viral Attachment

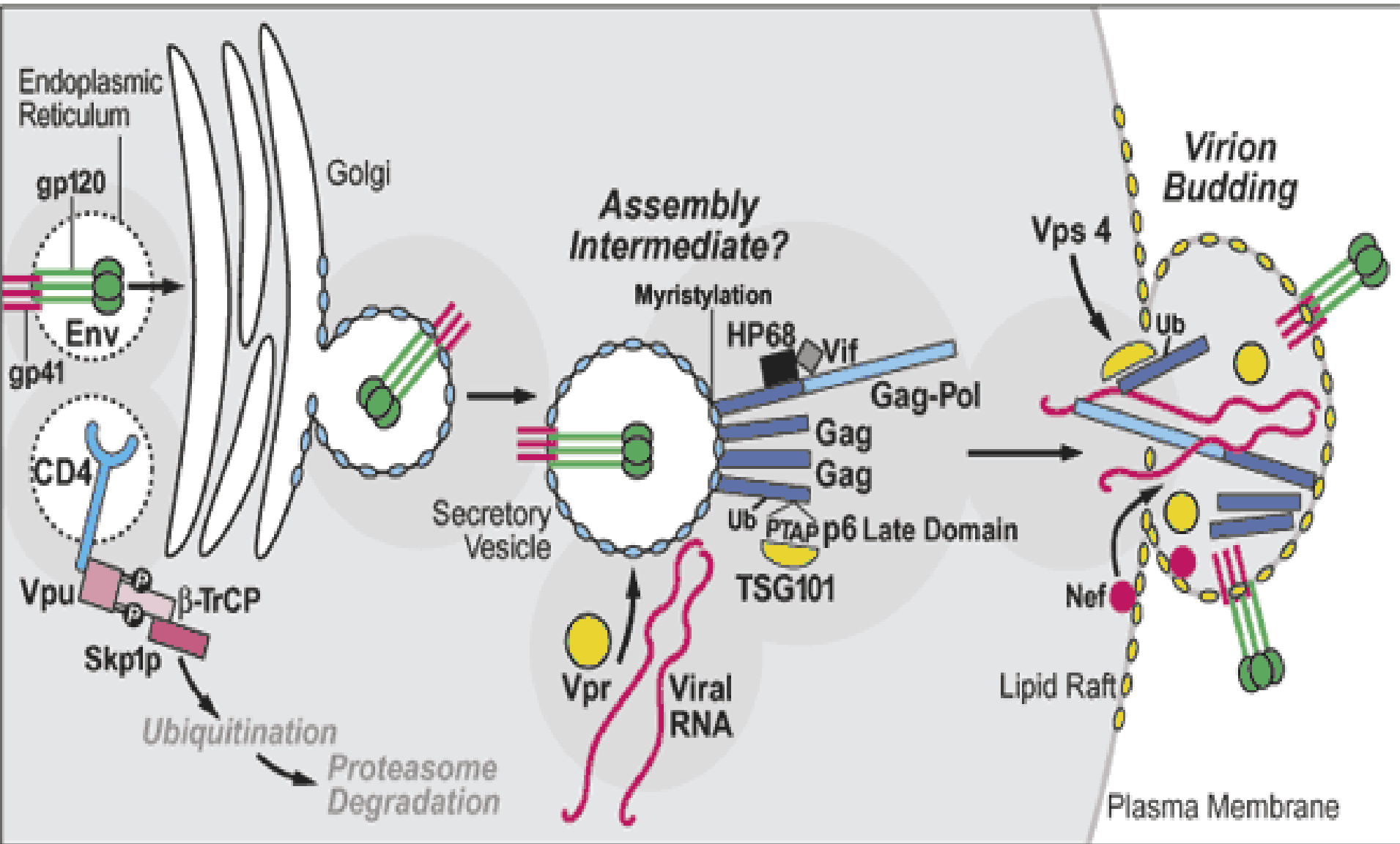


A**B****C****D**



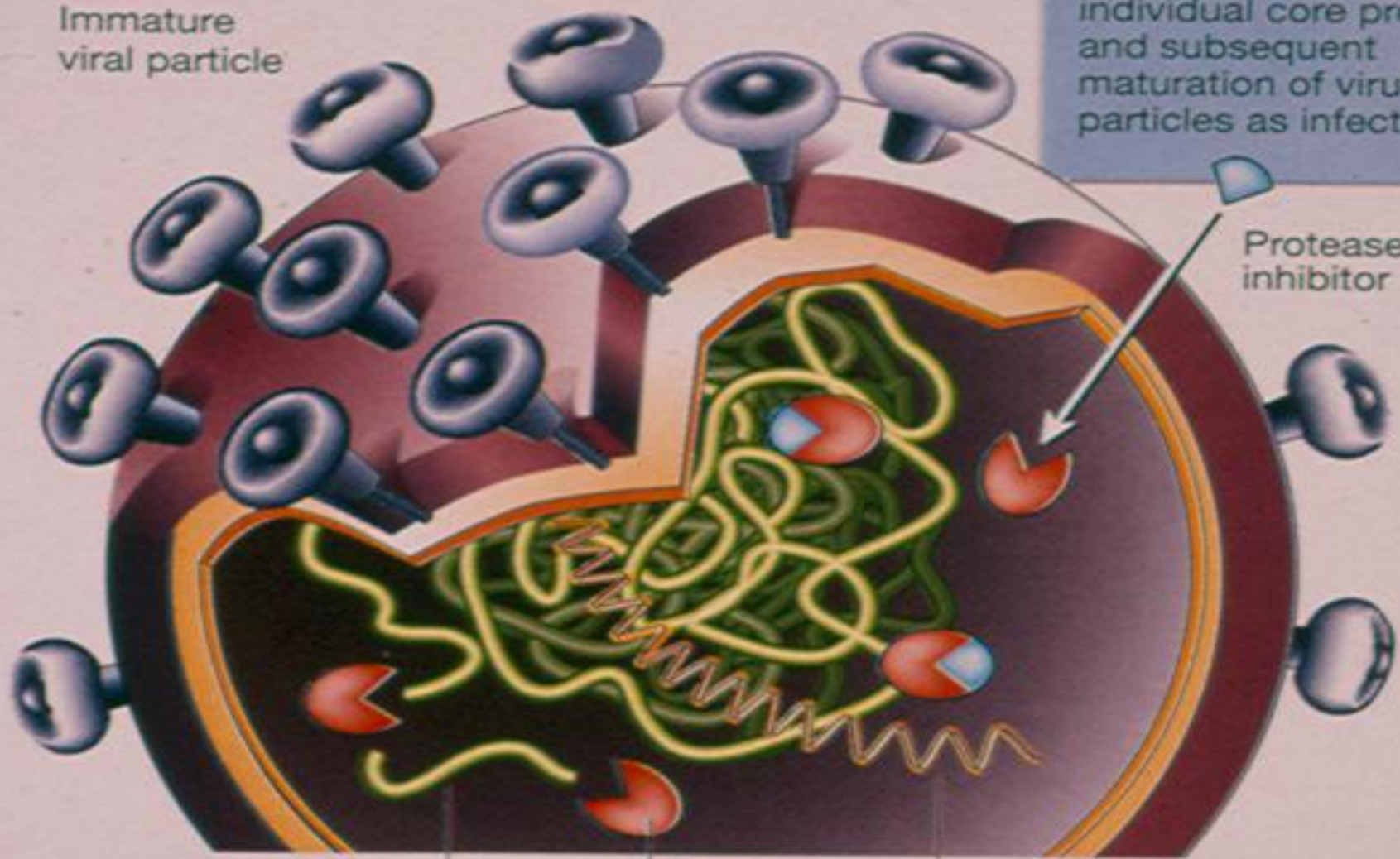






Inhibited protease prevents release of individual core proteins and subsequent maturation of virus particles as infectious

Immature viral particle



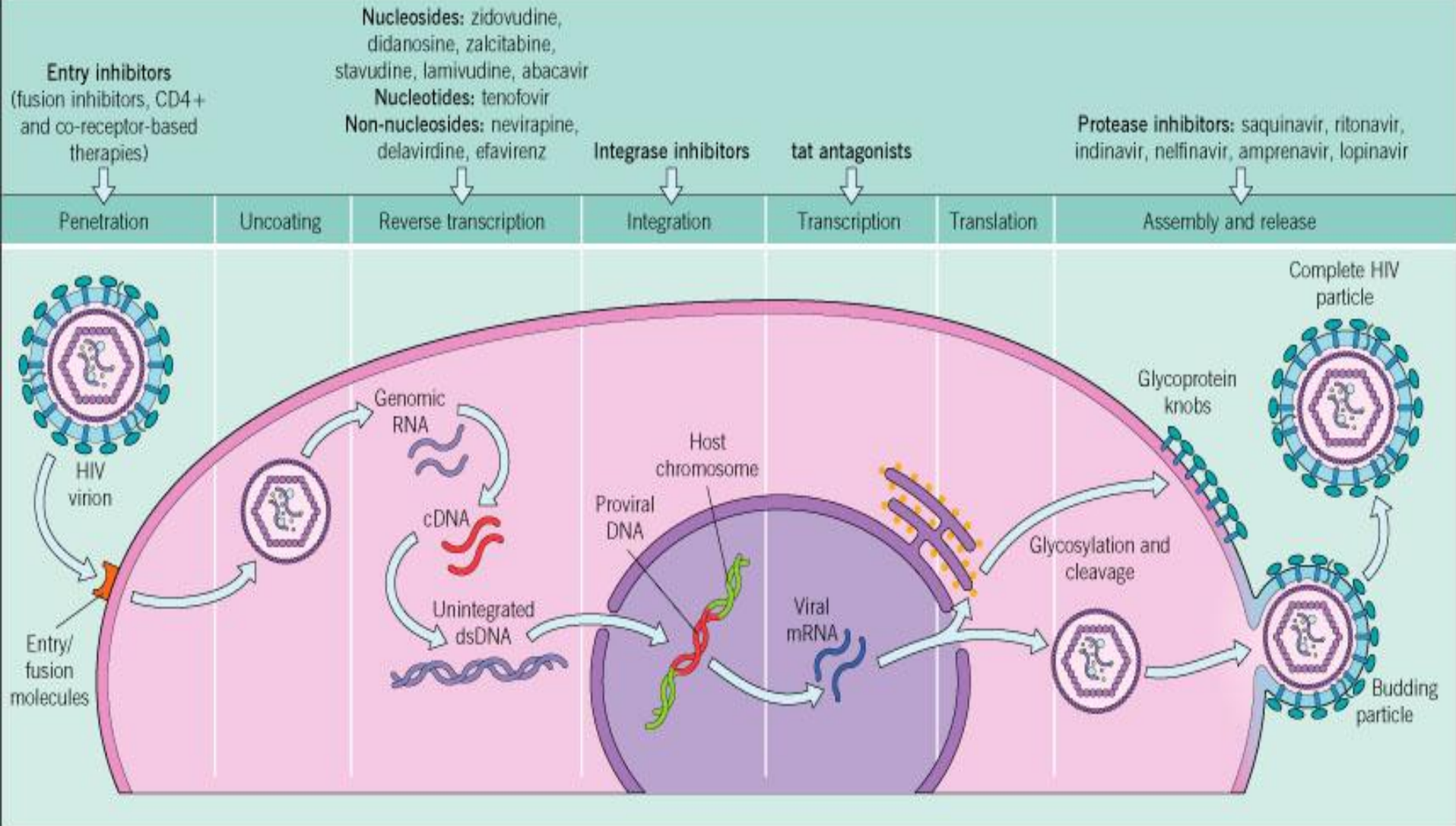
Protease inhibitor

Multi-protein molecule

Protease enzyme

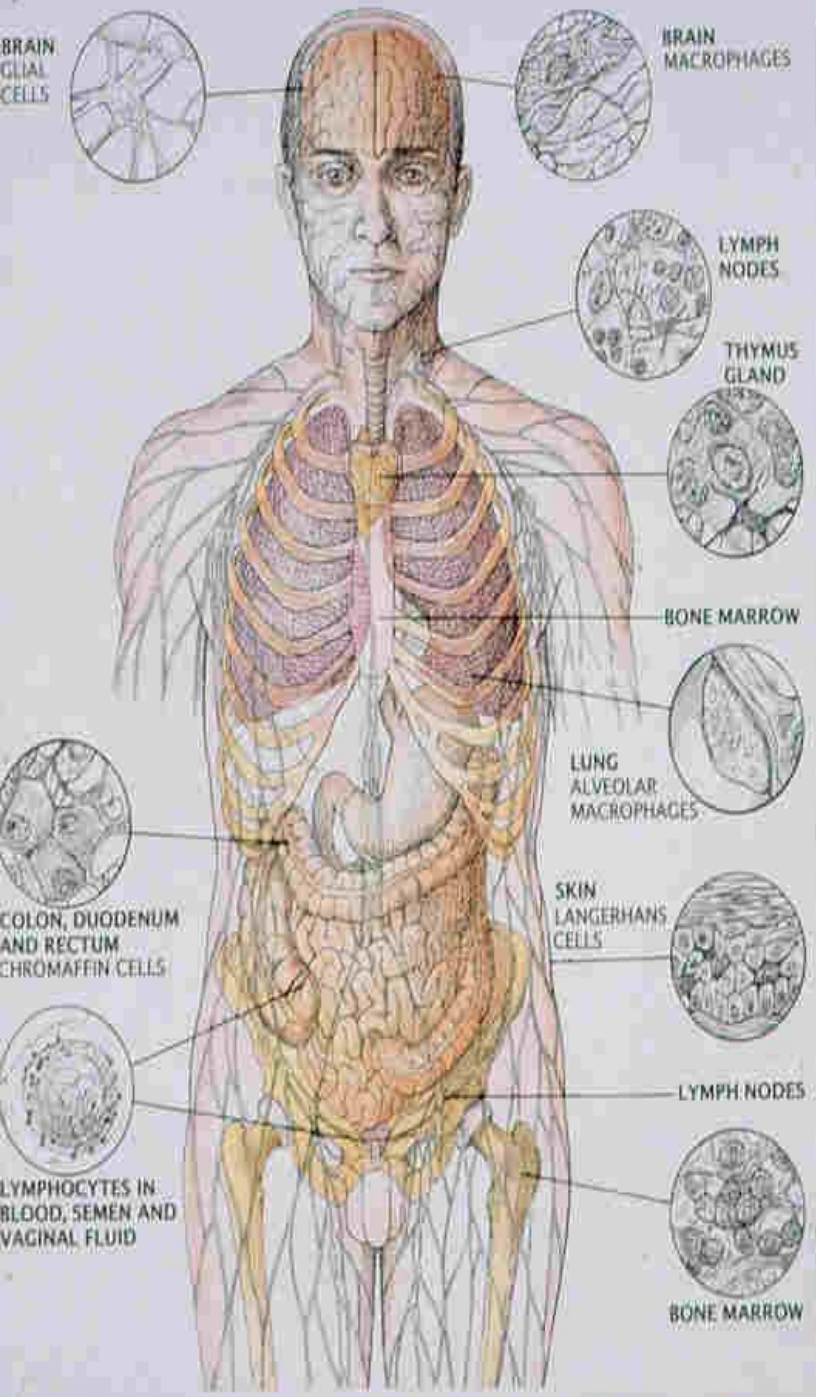
Viral RNA

POSSIBLE SITES OF INTERVENTION IN THE INHIBITION OF HIV REPLICATION



ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. **ΦΑΣΕΙΣ ΕΙΣΟΔΟΥ:** Αναστολείς προσκόλλησης, χημειοκινών και εισόδου
2. **ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑ HIV:** Αναστολείς μικροσωληνίσκων.
3. **ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ:** Αναστολείς RT –Αναστολείς ριβονουκλεάσης-H
4. **ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΣΤΟΝ ΠΥΡΗΝΑ:** Αναστολείς ενσωματάσης.
5. **ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ:** Αναστολείς ενεργοποίησης Tat (σε TAR και RT).
6. **ΕΞΟΔΟΣ ΣΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ:** Αναστολείς εξόδου μεταγραφικών στοιχείων (μέσω Rev)
7. **ΩΡΙΜΑΝΣΗ HIV:** Αναστολείς πρωτεάσης.



Ποιά κύτταρα προσβάλλει ο ιός

- Τα T (κυρίως) και B λεμφοκύτταρα
- Τα μακροφάγα
- Τους ινοβλάστες
- Τα κύτταρα Langerhans της επιδερμίδος
- Τα μικρογλοιακά του εγκεφάλου
- Τα νεφρικά
- Του εντερικού επιθηλίου

Συγκεντρώσεις του ιού HIV στο αίμα

Στα αρχικά στάδια	1-500 IP/mL
Στα τελικά στάδια	>10 ⁴ IP/mL
Στην ηπατίτιδα Β	1 δισεκατομ. IP/mL
Στα δάκρυα	} 1/10-1/100 των συγκεντρώσεων του αίματος
Στο σίελο	
Στις ωπικές εκκρίσεις	
Στο σπέρμα	} Μεγάλη συγκέντρωση του ιού στα κύτταρα
Στις εκκρίσεις του κόλπου	
Στις εκκρίσεις του τραχήλου μήτρας	

ΔΕΞΑΜΕΝΕΣ HIV

A. ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ

- Αδρανή (resting) CD4 T λεμφοκύτταρα (κυρίως μνημονικά CD45RO)
 - Μονοκύτταρα / μακροφάγα
 - Φυσικά κύτταρα φονείς (NK cells). Εκφράζουν CD4, CCR5, CXCR4.
 - Ανώριμα θυμοκύτταρα (CD4+ / CD8+)
 - Λιποκύτταρα (εκφράζουν CCR5)
- in vitro: δενδριτικά και κύτταρα Langerhans επιδερμίδας, CD8 και B κυττ, μεγακαρυοκύτταρα, ηωσινόφιλα

B. ΙΣΤΙΚΕΣ

π.χ ΚΝΣ, Γεννητικά όργανα, Αμφιβληστροειδής, ΓΕΣ

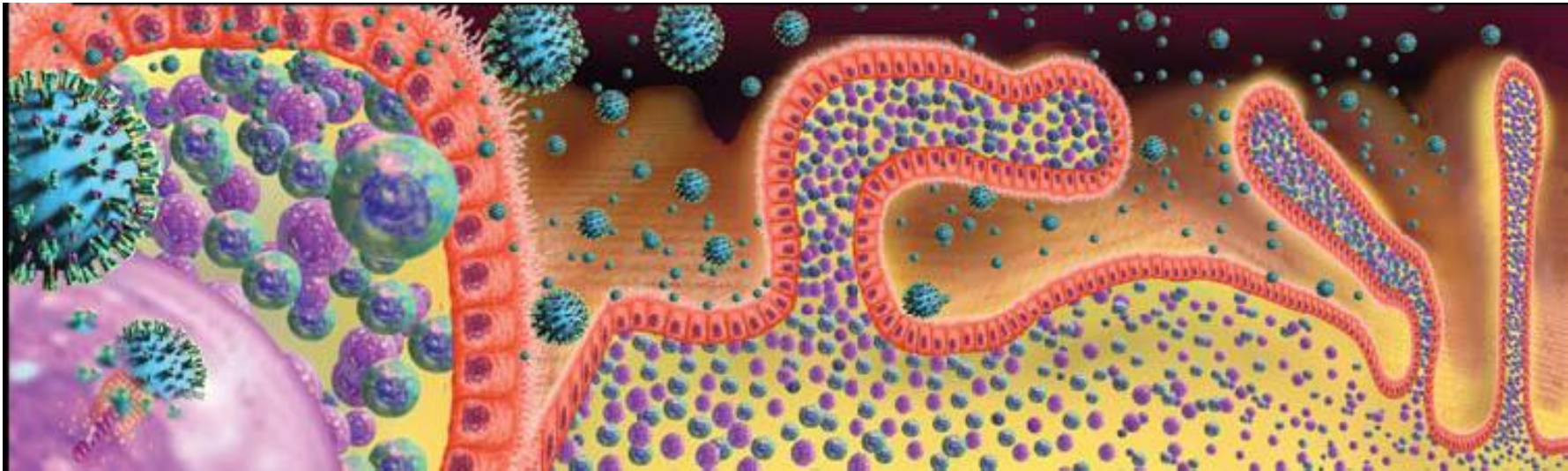
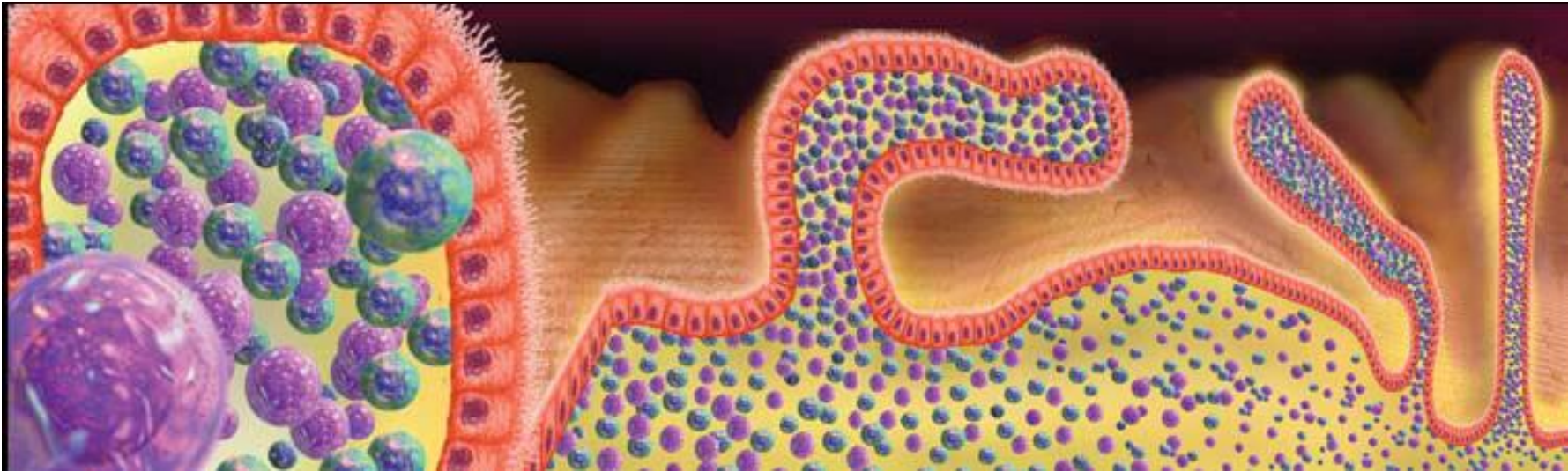
Γ. ΜΕΤΑΦΟΡΑ HIV

- Δενδρικά κύτταρα
- CD8 T λεμφοκύτταρα
- B λεμφοκύτταρα
- Ουδετερόφιλα
- Ερυθρά
- Αιμοπετάλια
- Επιθηλιακά κύτταρα;
- Ινοβλάστες;

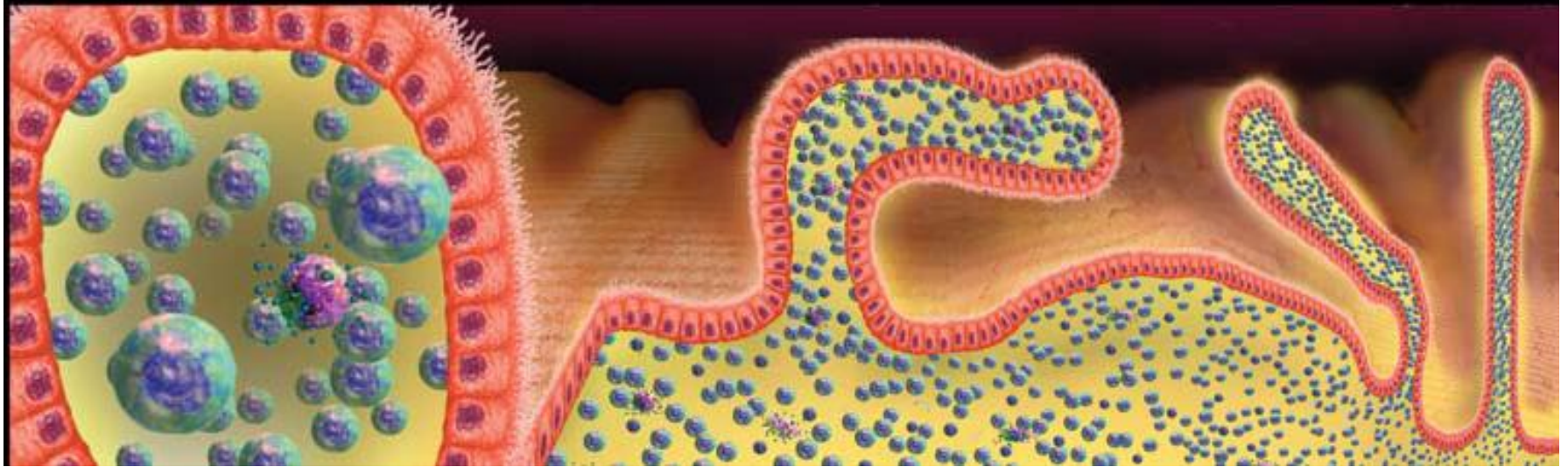
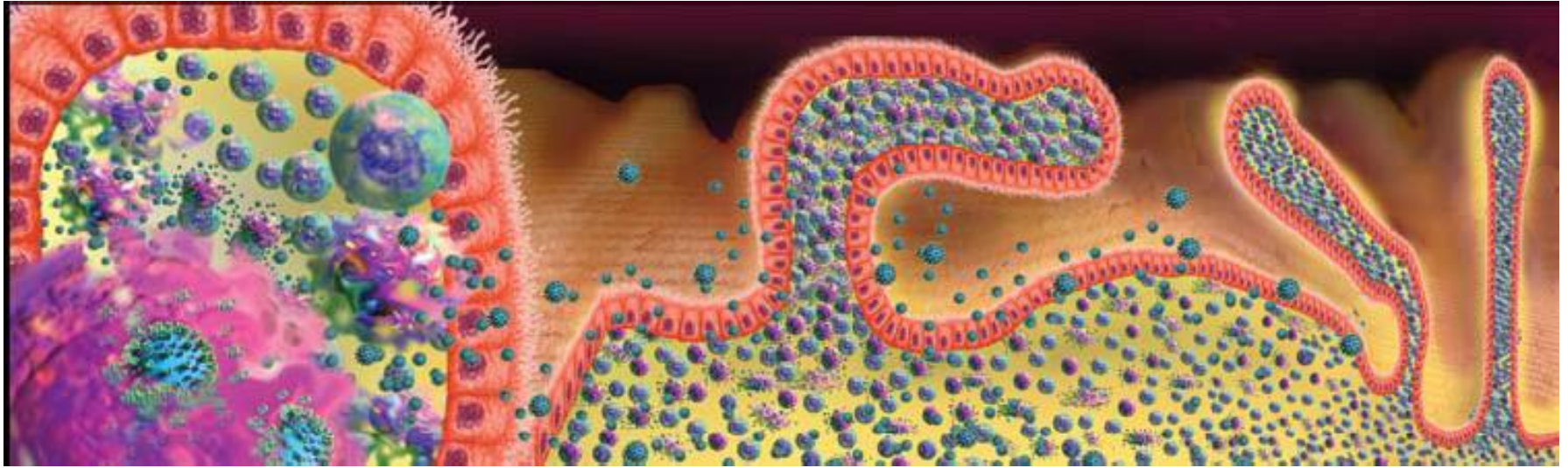
ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΓΕΣ ΣΤΗΝ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ

- Έλλειψη Th 17 CD4 και IL-17
- Ευκολότερη διείσδυση στον εντερικό βλεννογόνο (η IL-17 συντηρεί τα εντεροκύτταρα)
- Μετάθεση (translocation) βακτηριακού DNA και LPS στην κυκλοφορία – αλληλεπίδραση με TLR (Toll- like Receptors)
- Αύξηση ανοσολογικής ενεργοποίησης
- PHI: σοβαρή μείωση CD4 (φέρουν κατ'εξοχήν CCR5)
- Προσβολή ΓΕΣ:
 - άμεση (σεξ επαφή, μητρικό γάλα, αμνιακό υγρό)
 - έμμεση (κυκλοφορία)

The Preferential Depletion of Gastrointestinal CD4+ T Cells During Acute and Early HIV-1 Infection (1)



The Preferential Depletion of Gastrointestinal CD4+ T Cells During Acute and Early HIV-1 Infection.(2)



HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

- **Ο ιός πολλαπλασιάζεται ενεργά και με ταχείς ρυθμούς σε όλη την πορεία της HIV λοίμωξης**

Συνολική ημερήσια παραγωγή ιού ----- 10.3×10^9 virions

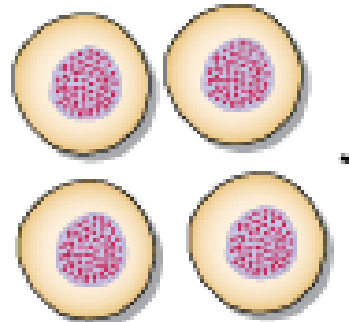
μέσος χρόνος γενεάς του ιού ----- 1.5 ημέρες

χρόνος ζωής των διεγερμένων κυττάρων που τον φιλοξενούν ---- 1.1 ημέρες

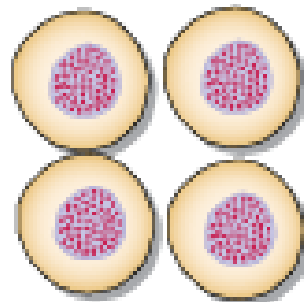
- **Με δείκτες το ιϊκό φορτίο στο πλάσμα (HIVRNA) και τα T4 λεμφοκύτταρα μπορούμε να καθορίσουμε την πρόγνωση της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία**

2 days per generation

Productively infected
CD4+ lymphocytes

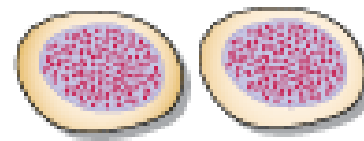


$t_{1/2} = 1.0$ day



Uninfected, activated
CD4+ lymphocytes

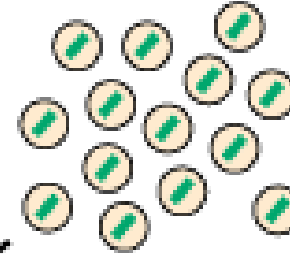
Latently infected
CD4+ lymphocytes



Πάντοτε υφίσταται
μικρός ρυθμός
πολλαπλασιασμού

93-99%

$\leq 1\%$



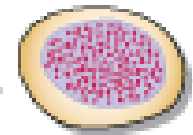
$t_{1/2} = 30-60$ min
HIV-1

1-7%

Long-lived
cell populations

(μονοκύτταρα, μακροφάγα)

Uninfected
CD4+ lymphocytes



CD4+ lymphocytes
infected with
defective viruses

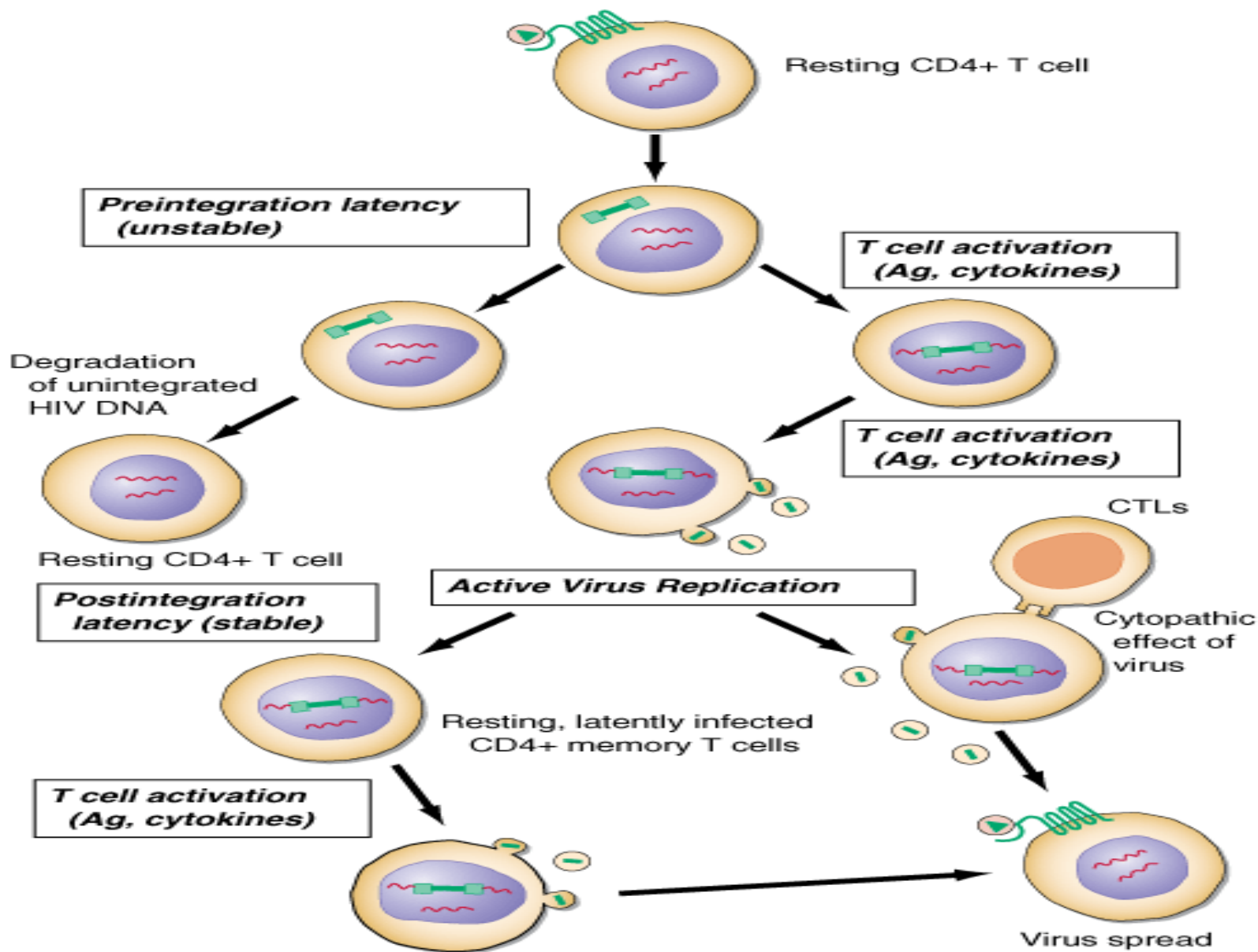
$T_{1/2} = 145$ ημ

Εκρίζωση 7-70 έτη

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΟΛΥΣΜΕΝΩΝ ΑΔΡΑΝΩΝ CD4 T ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟΝ HIV

A. ΟΞΕΙΑ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

- Έλεγχος λοίμωξης απο ισχυρή CTL αντίδραση
- Υψηλή πυκνότητα HIV-ειδικών CD8 Τλεμφοκυτ (έως 10%)
- Πρώιμη απώλεια HIV-ειδικών CD4 Τλεμφοκυττάρων
- Διαφυγή HIV

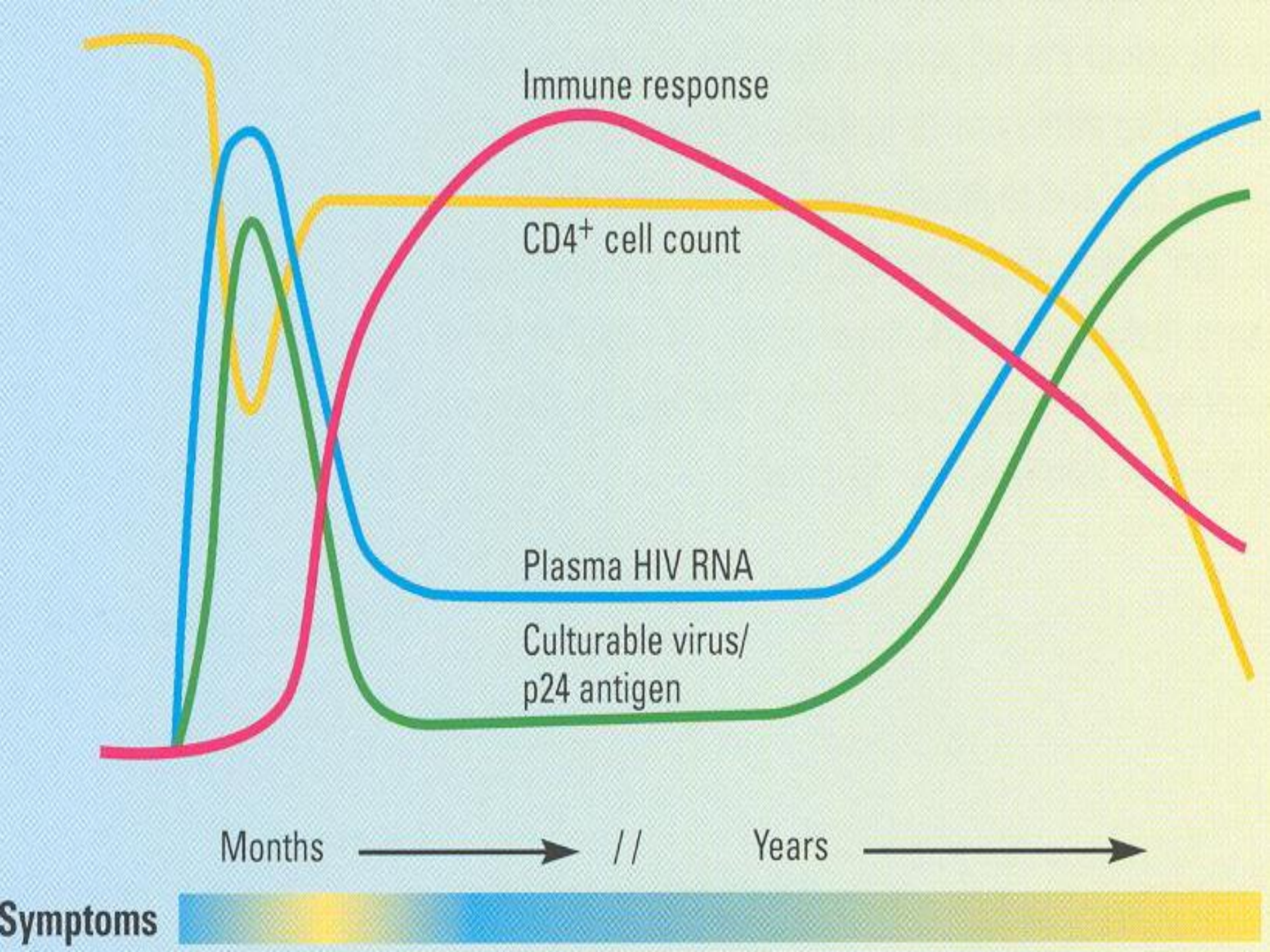
B. ΧΡΟΝΙΑ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

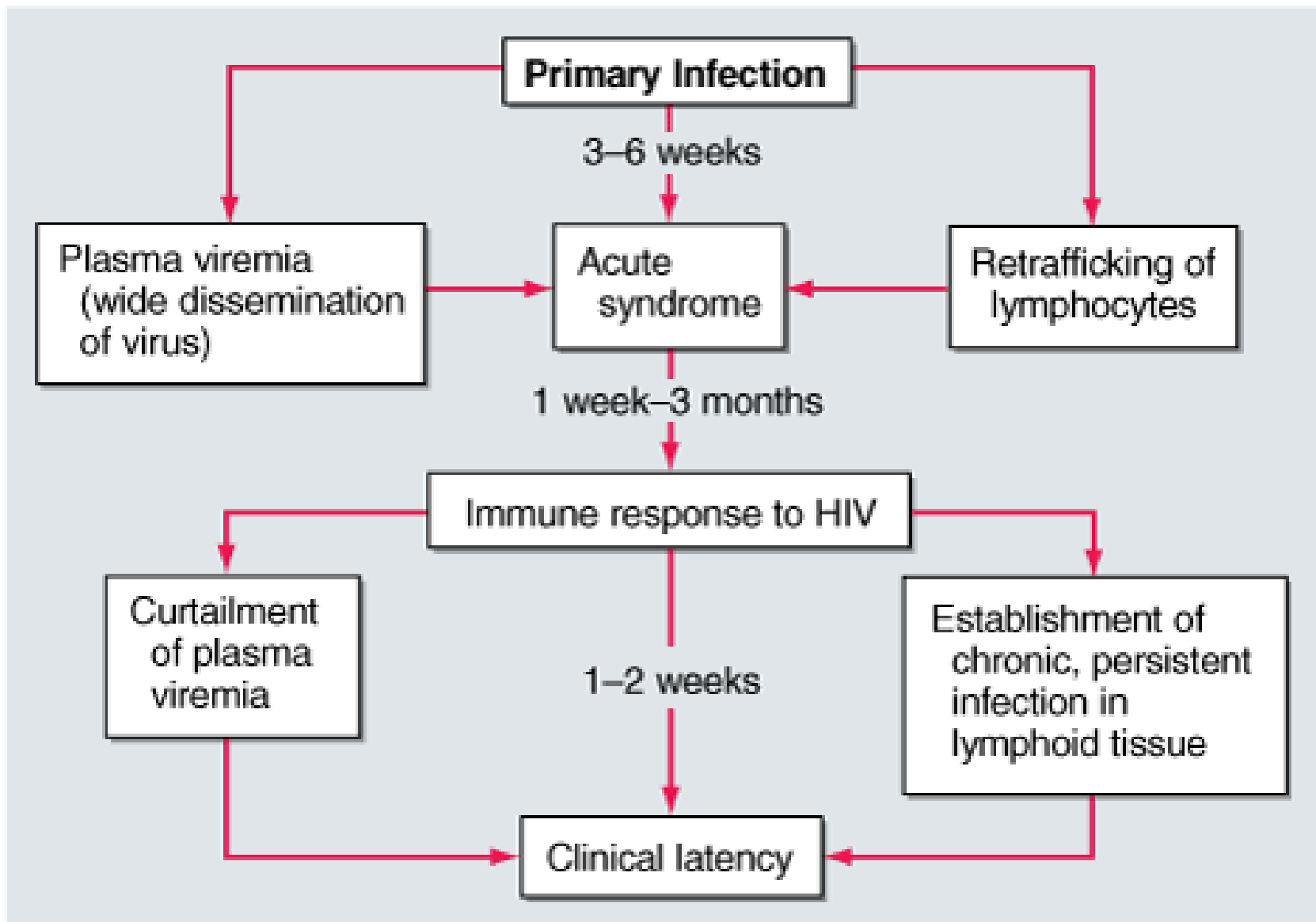
- Απώλεια ελέγχου HIV λοίμωξης
- Ανεπαρκής σηματοδότηση των CD8 απο τα λίγα λεμφοκύτταρα
- Διαταραχή κυτταροτοξικότητας των CD8 Τ λεμφοκυττάρων (π.χ μειωμένη έκκριση περφορίνης κα)
- Αλλαγή κυρίαρχων επιτόπων HIV
- Προοδευτική ελάττωση κυρίως των παρθένων (CD45RO+) CD4 λεμφοκυττάρων
- Περιορισμός φάσματος TCR
- Αλλαγή έκκρισης κυτταροκινών απο T_H1 σε T_H2

ΟΞΕΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

PRIMARY HIV INFECTION, PHI

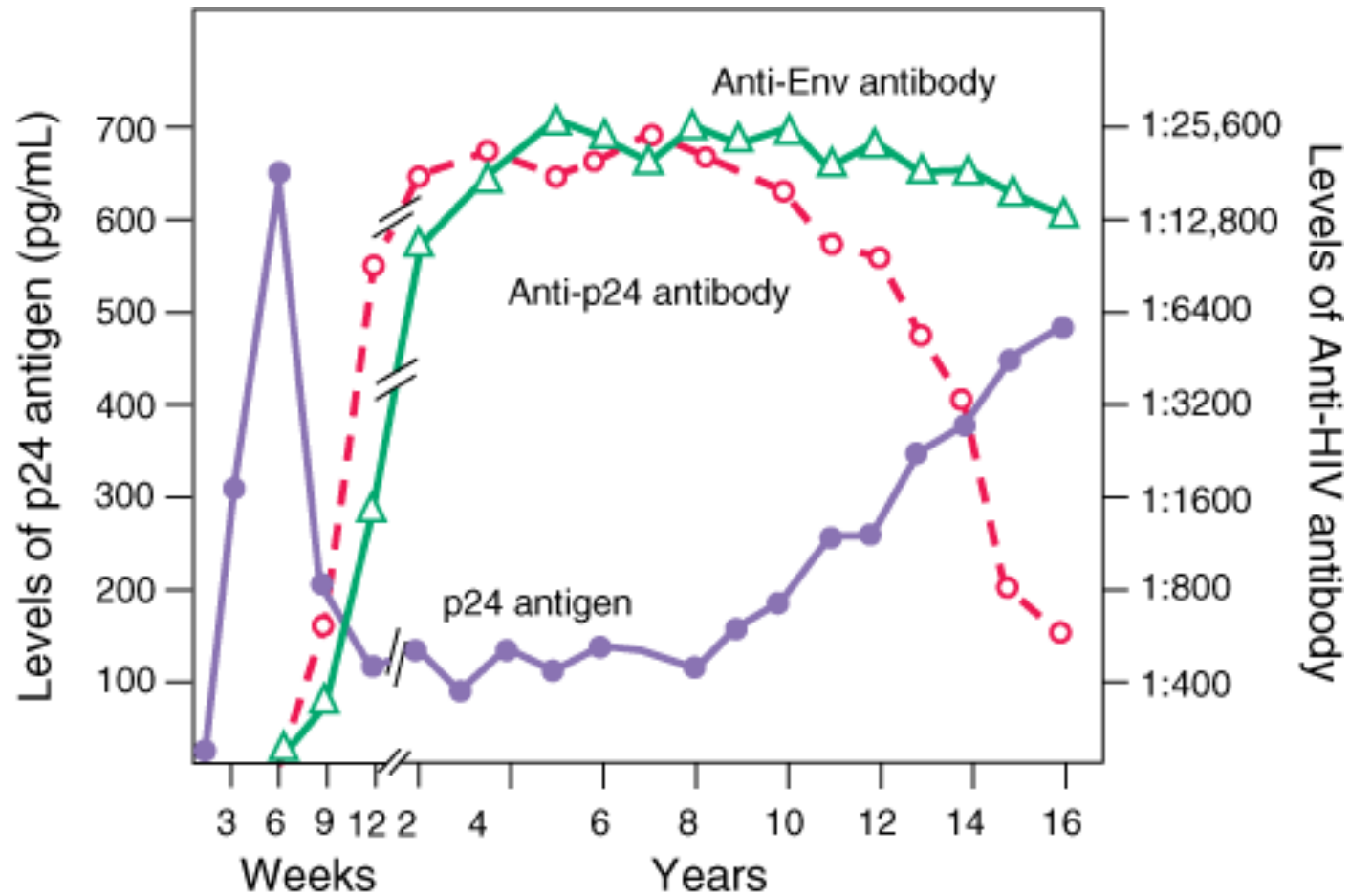
- Χρονικό διάστημα από μόλυνση έως ορομετατροπή- εμφάνιση αντισωμάτων
- 3-12 εβδομάδες (σπάνια 6-12 μήνες)
- Πρώιμη HIV λοίμωξη: 6-12 μήνες (set point)
- Κλινικά συμπτώματα / σημεία (οξύ ρετροϊκό σύνδρομο): 50 % (40-90 %
- συνήθως σε 2 εβδομάδες (1-6 εβδ) – διαρκεί 2-4 (10) εβδομάδες
- Περίοδος ιδιαίτερα μολυσματική (x10 σε σχέση με τη χρόνια λοίμωξη)
- Σωστή διάγνωση στα ΤΕΠ: 19-26 %
- 1 % των ασθενών με Mono test (-) λοιμώδη μονοπυρήνωση
- Συνήθως (αρχικά): HIV-ELISA (-)/(+), W.Blot (-) / απροσδιόριστη
HIV-RNA πολύ υψηλό ή p24 Ag (+)





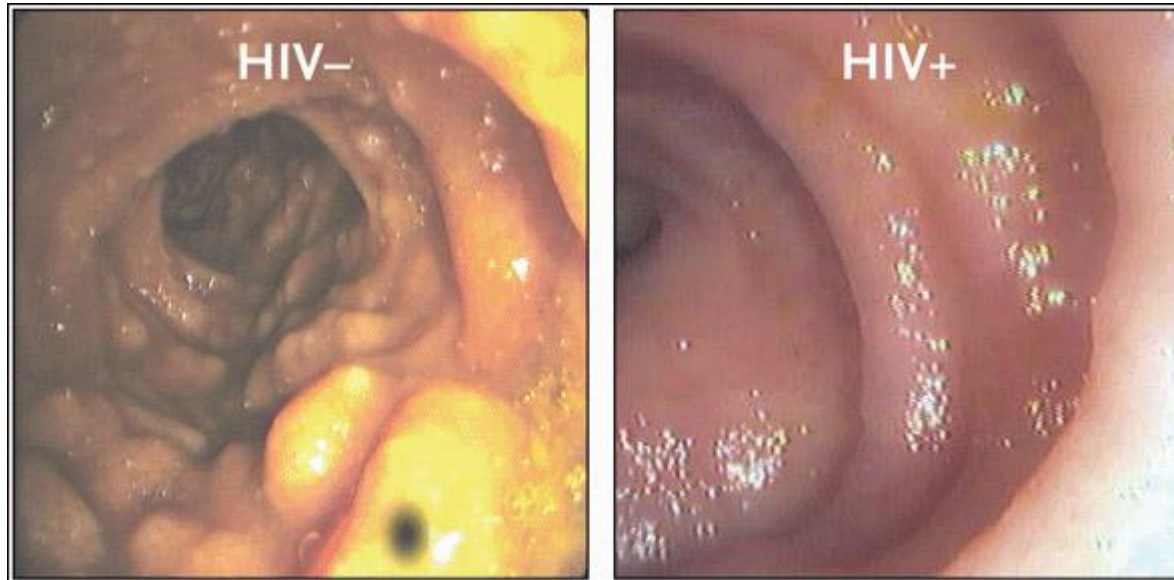
Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

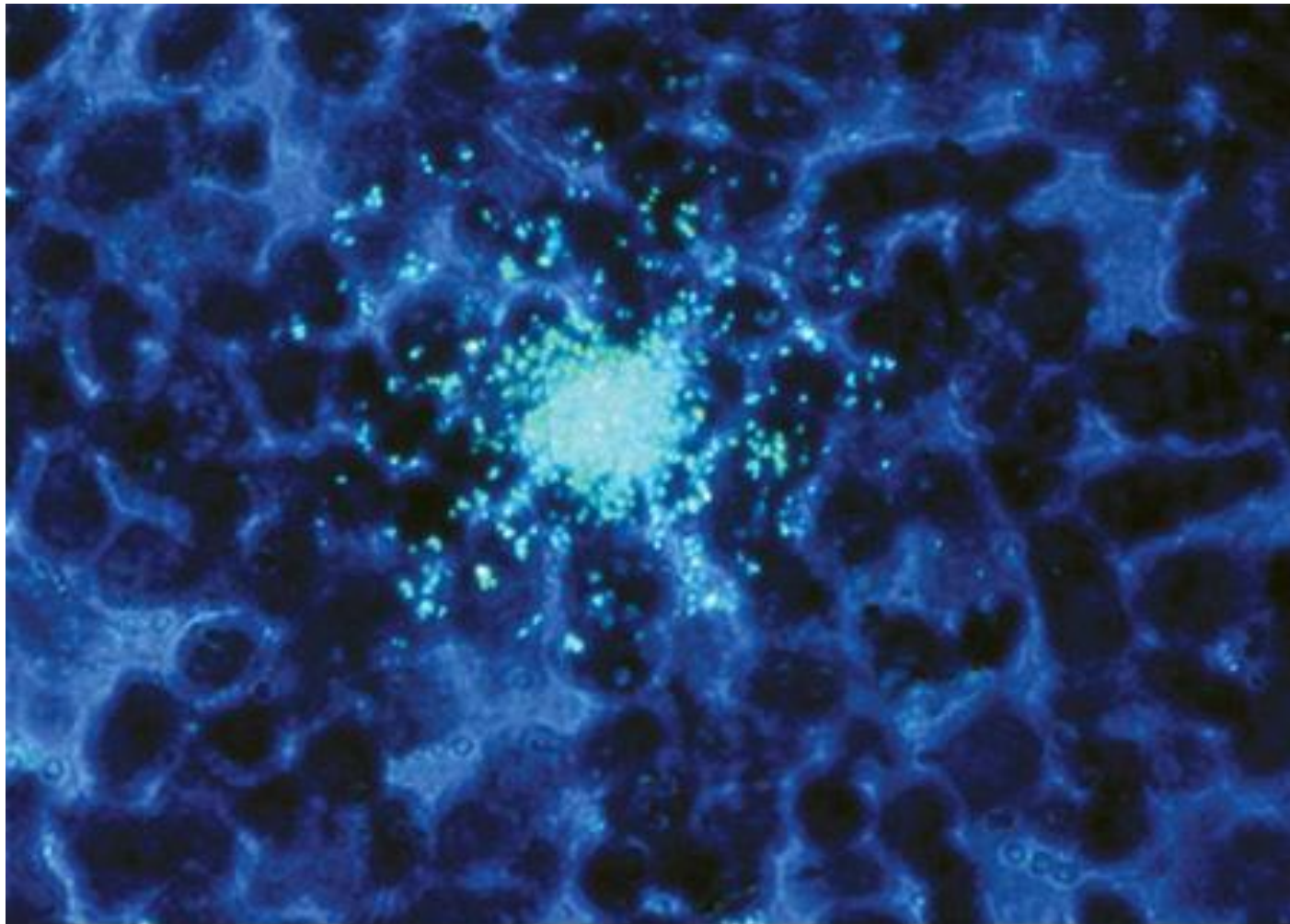
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Brenchley, 2004. Journal of Experimental Medicine 200(6):752

ΗΙΥ ΣΤΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

Κυρίως στις παραφλοιώδεις περιοχές



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. 2008

Συμπτώματα και σημεία της οξείας HIV λοίμωξης^[3]

πυρετός	88%	Άσηπτη μηνιγγίτιδα	έως 24 %
κακουχία	73%	Πάρεση ν.VII	
μυαλγία	60%	Σ. Guillain-Baree´ - ριζίτιδα	
εξάνθημα	58%	Μυοκαρδιοπάθεια	
κεφαλαλγία	55%	Καιροσκοπικές λοιμώξεις (πχ Pcp, Candida)	
Νυκτερ ιδρώτες	50%	Έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων	5-20 %
κυνάγχη	43%	Λευκοπενία – θρομβοπενία	40-45 %
λεμφαδενοπάθεια	38%	Τρανσαμινασαιμία	20 %
Αρθραλγία	28%		
Ρινική συμφόρηση	18%		

Table 1 Clinical manifestations of primary HIV-1 infection from patients identified from five prospective cohorts (adapted from Vanhems *et al.* [8])

Features (%)	Overall (n = 378)	Male (n = 355)	Female (n = 23)	Sexual* (n = 324)	IVDU† (n = 34)
Fever	75	74	83	77 ²	50 ²
Fatigue	68	67	78	71	50
Myalgia	49	50 ¹	26 ¹	52 ²	29 ²
Skin rash	48	48	48	51 ²	21 ²
Headache	45	45	44	47	30
Pharyngitis	40	40	48	43 ²	18 ²
Cervical adenopathy	39	39	39	41	27
Arthralgia	30	30	26	28	26
Night sweats	28	28	22	30	27
Diarhea	27	27	21	28 ²	23 ²



Rash of primary HIV infection

Picture credit: Dr Trelu, Dermatology, Geneva

www.aic



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All rights reserved.



Primary HIV infection. Maculo-papular, roseola-like rash involving face, neck, and trunk more than the extremities. Palms and mucosae may be involved



Oral ulcer in a case of primary HIV infection



Multiple painful superficial ulcers, associated with enanthema of hard palate (below left) in a case of primary HIV infection

Box 1-4. Differential Diagnosis of Acute Retroviral Syndrome

Viral

- Epstein-Barr virus
- Cytomegalovirus
- Primary HSV
- Influenza
- Viral hepatitis
- Parvovirus B19
- Rubella

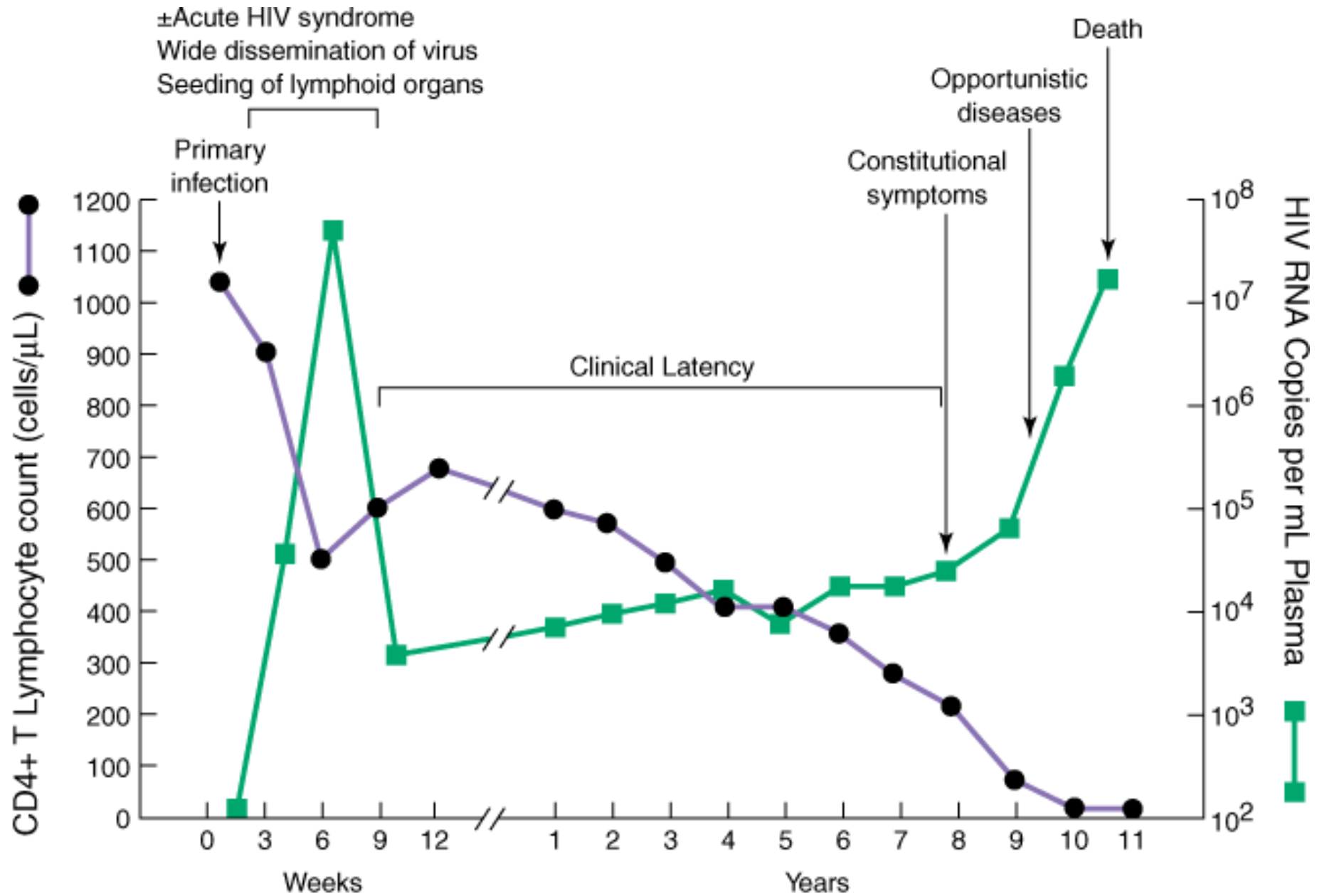
Bacterial

- Streptococcal disease
- Secondary syphilis
- Lyme disease
- Rickettsial disease
- Disseminated gonococcal infection

Non-infectious

- Adult Still's disease
- Systemic lupus erythematosus
- Systemic vasculitides

Adapted from Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV-1 infection. Clin Infect Dis. 2004;38:1447-53.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

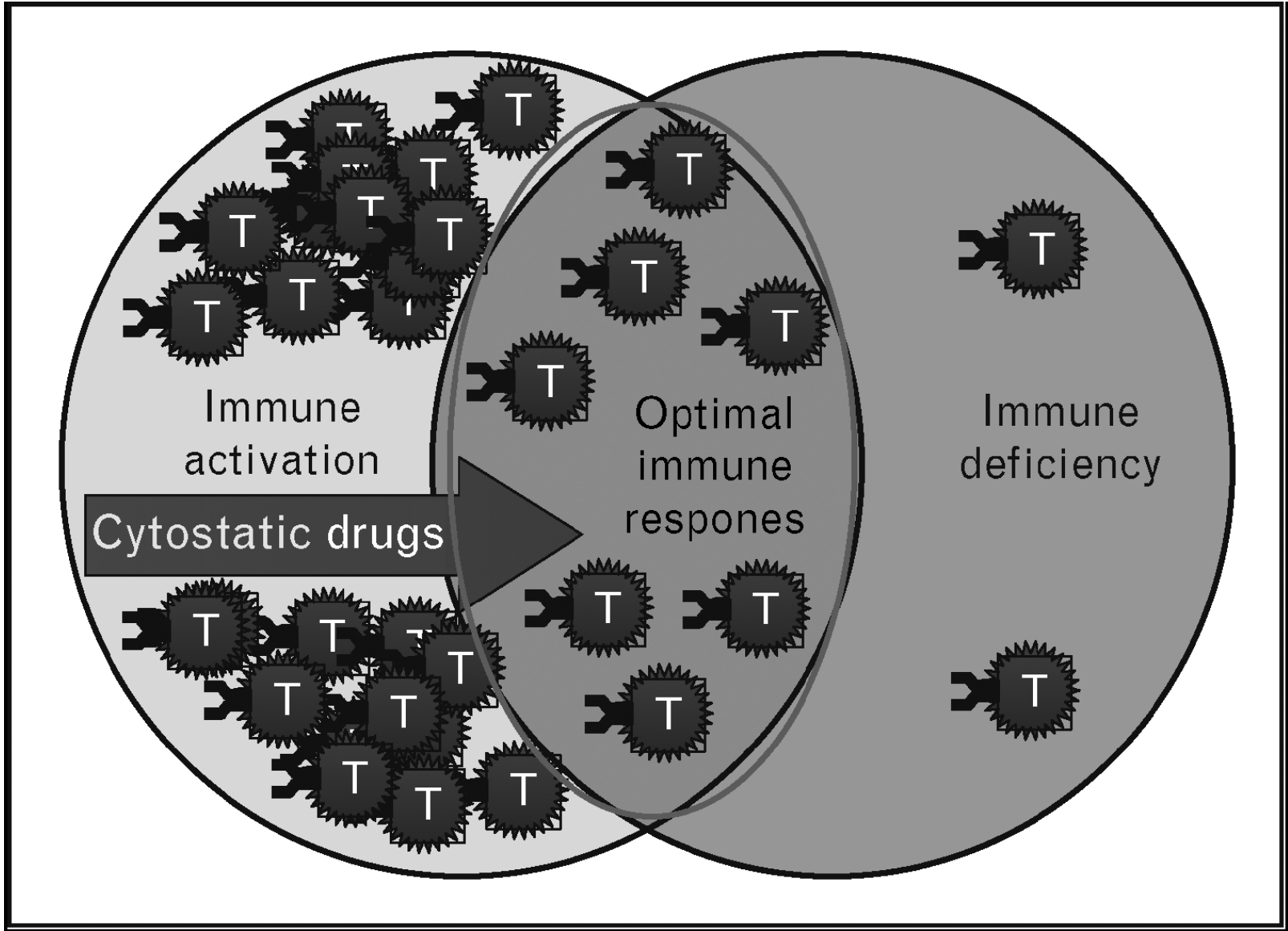
ΗIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

- Διαταραχές κυτταρικής ανοσίας
- Διαταραχές χυμικής ανοσίας
- Γενετικοί παράγοντες (π.χ HLA)

ΗIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

1. **Λεμφοκύτταρα:** CD4 λεμφοπενία, ελάττωση παρθένων CD45RA+CD62L_t, διαταραχή πολλαπλασιασμού και απάντησης σε αντιγόνα και μιτογόνα,
2. **Μονοκύτταρα:** διαταραχή φαγοκυττάρωσης, χημειοταξίας, ενδοκυττάριας δράσης και έκφρασης κυτταροκινών.
3. **Ουδετερόφιλα:** ουδετεροπενία, ελάττωση φαγοκυττάρωσης και ενδοκυττάριας δράσης.
4. **Κύτταρα NK:** ελαττωμένη κυτταροτοξικότητα.

**HIV/AIDS is a disease of immune deficiency (right)
paradoxically caused by an excess of immune activation (left)**



ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ

- Υπερέκκριση δεικτών ανοσολογικής ενεργοποίησης από τα Τ λεμφοκύτταρα: HLA-II, CD-38, Ki67
- Αύξηση πολλαπλασιασμού Τ λεμφοκυττάρων – υπερπλασία λεμφαδένων
- Πολυκλωνική ενεργοποίηση Β λεμφοκυττάρων-υπεργαμμασφαιριναιμία
- Αύξηση έκκρισης προφλεγμονωδών κυτταροκινών(TNF-α, IL-1β, IL-6) → εκ νέου επαγωγή HIV πολλαπλασιασμού

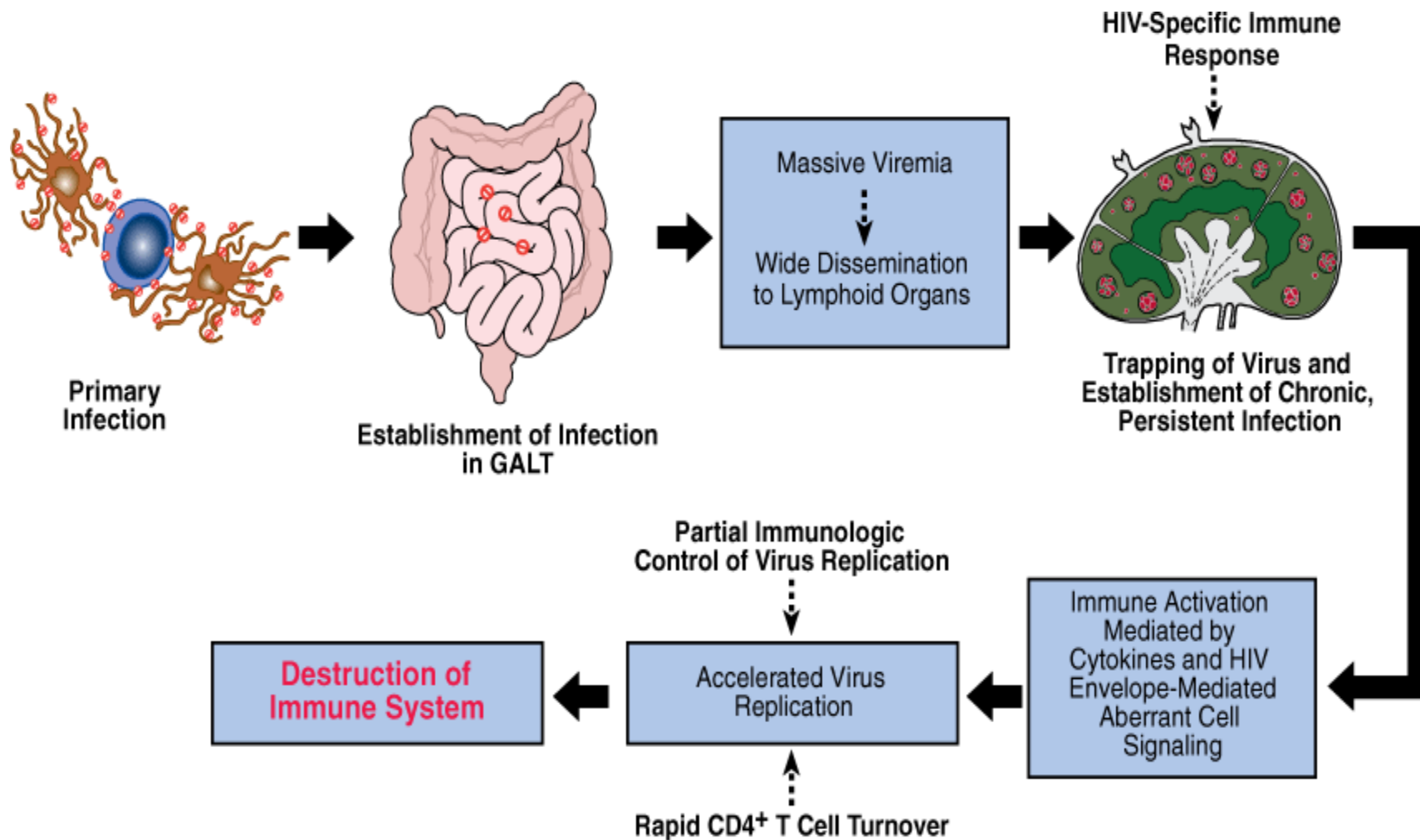
ΟΔΗΓΕΙ ΣΕ:

- Συνεχή δημιουργία νέων CD4 κυττάρων-στόχων (κυνηγός-λεία, predator-prey)
- Κλωνική εξάντληση CD4 και CD8 λεμφοκυττάρων
- Δυσλειτουργία θύμου
- Ίνωση λεμφαδένων (μέσω TGF-β)
- Επαγωγή απόπτωσης
- Αυτοανοσία, παραγωγή β2-μικροσφαιρίνης, νεοπτερίνης, s-IL2-R

ΕΛΑΤΤΩΣΗ CD4 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Αυξημένη καταστροφή
- Μειωμένη αναγέννηση (μυελός οστών, θυμός)

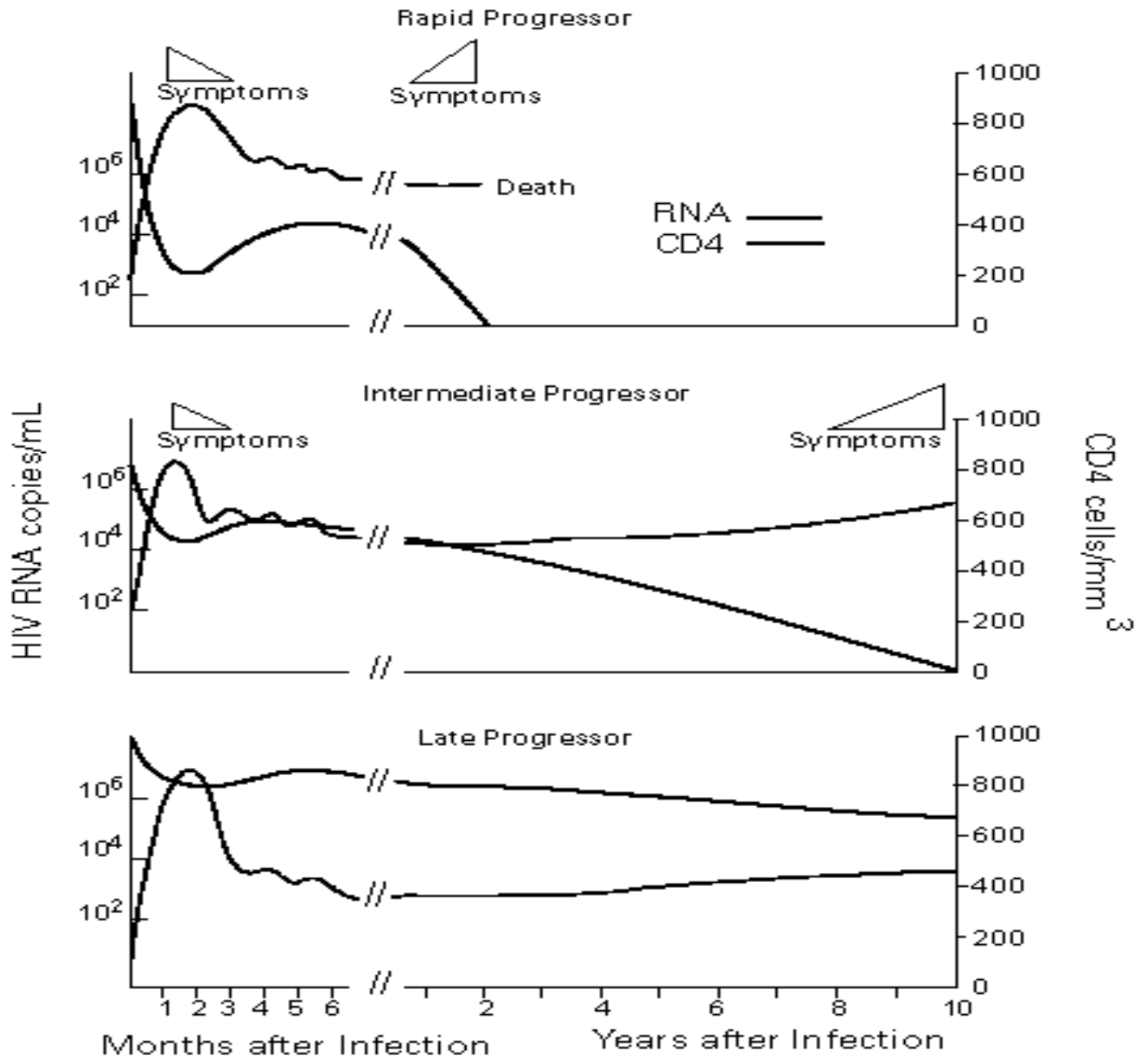
ΣΥΝΟΨΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



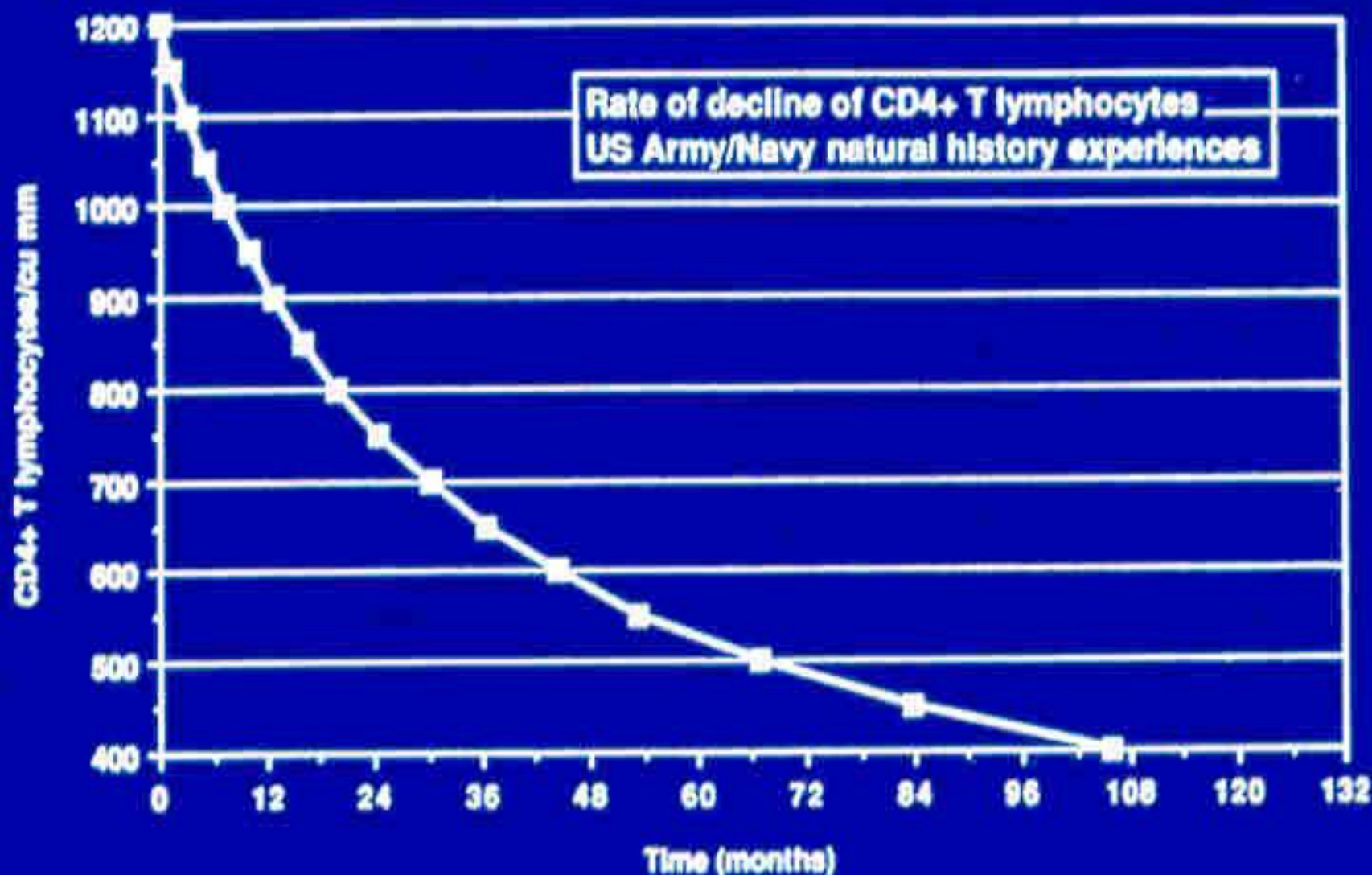
Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

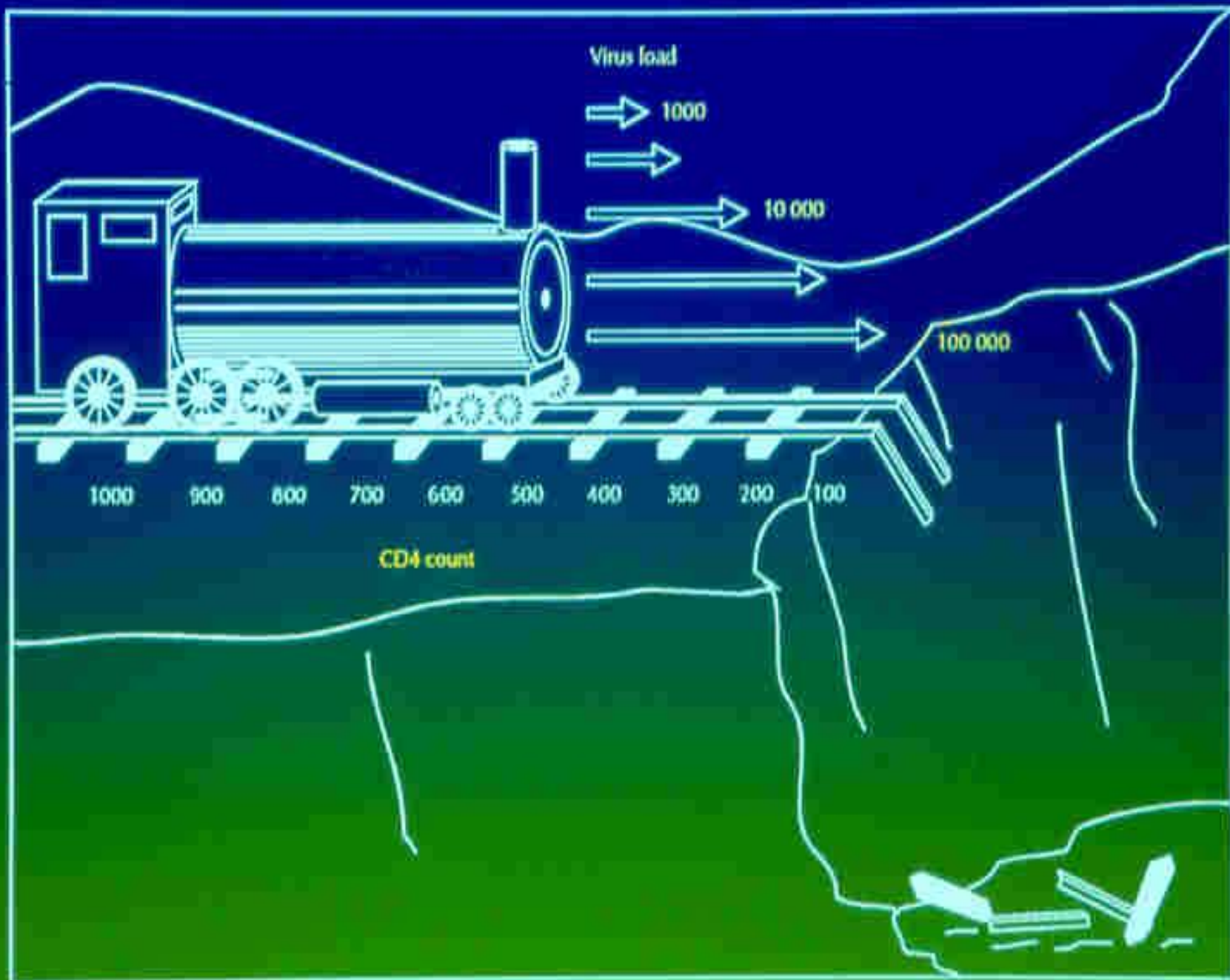
FIGURE 1. Generalized time course of HIV infection and disease



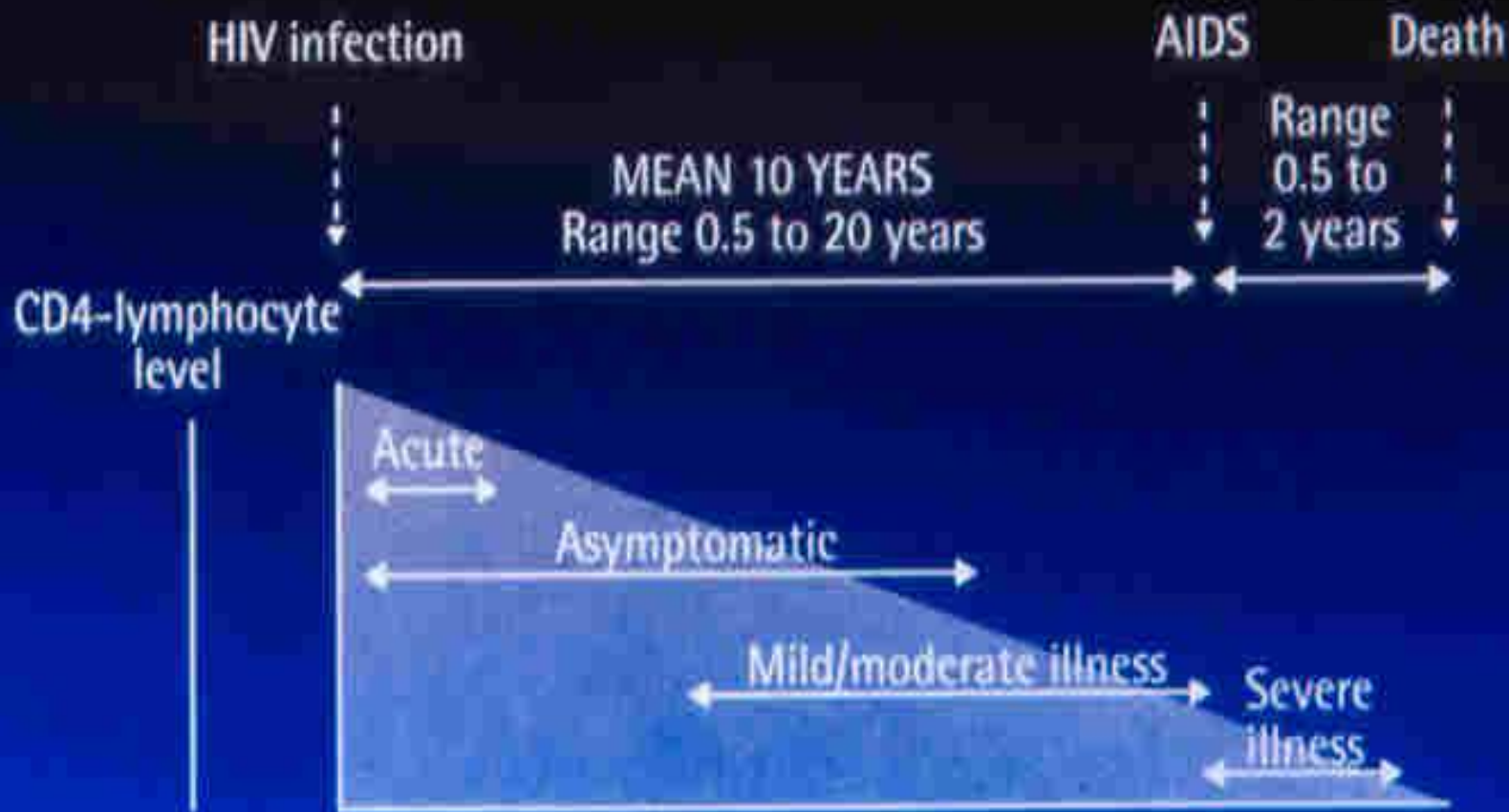
Three different patterns of disease progression: rapid, intermediate, and late progression.



— From J. Brundage, M.D., Dept. Prev. Med., Walter Reed Army Inst. Research. Reproduced with permission.



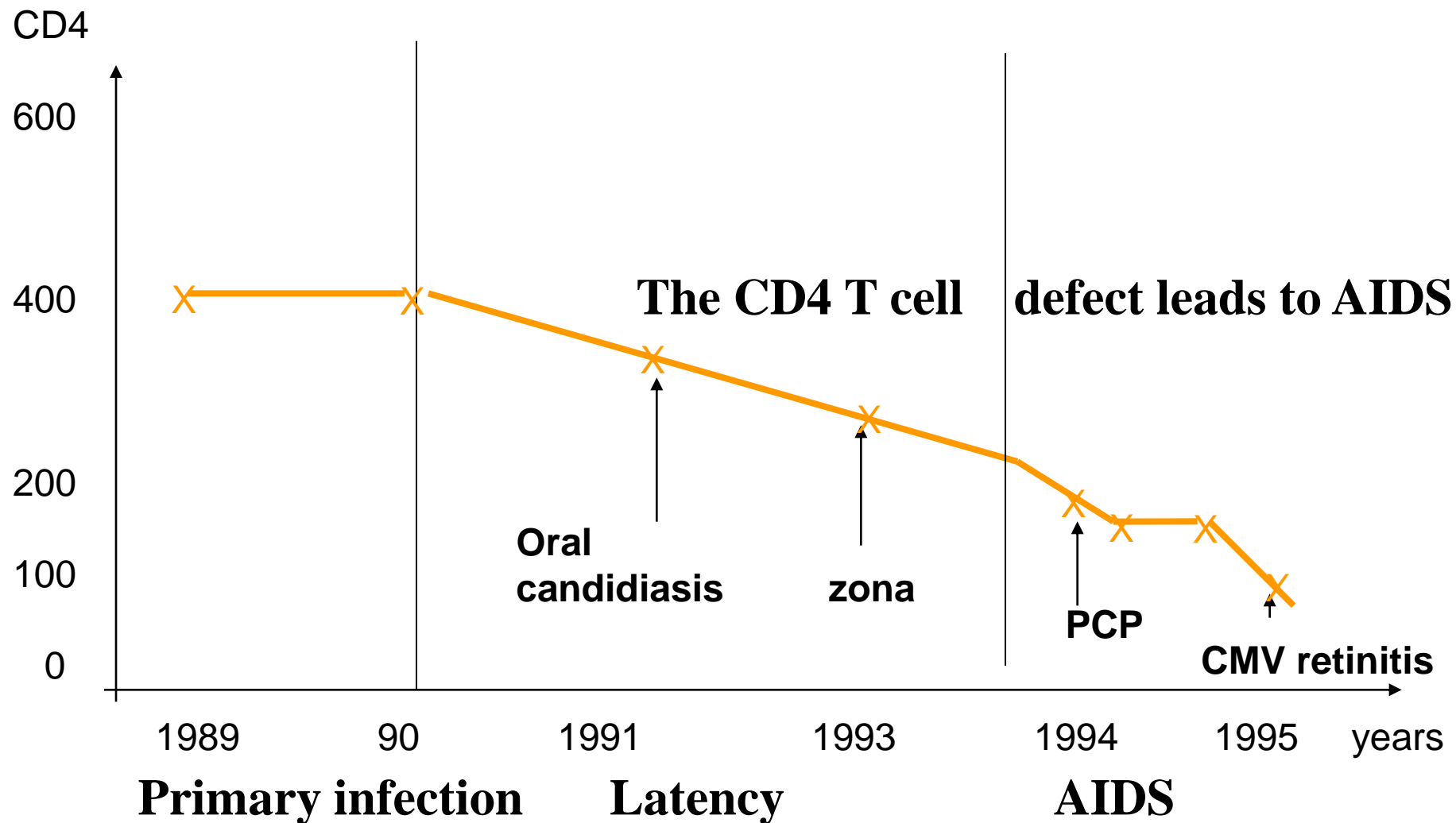
Natural history of adult HIV infection

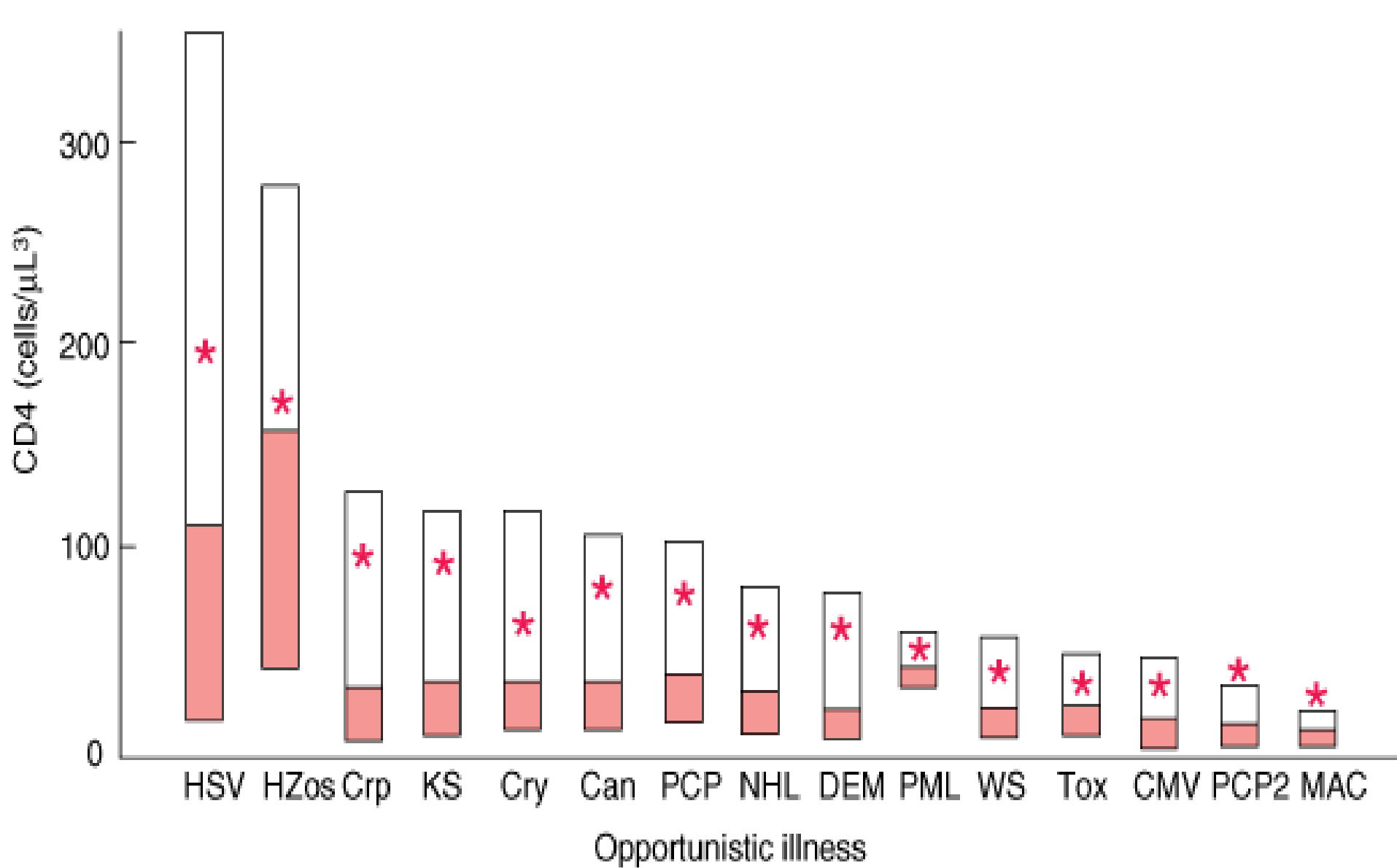


Adapted from: *The HIV Expert* The Wellcome Foundation Ltd, 1993, pp1.2.

1. Rates of CD4 depletion


Mr DHI 37, Jan 89 diagnosed, 94 Pneumocystis Carinii pneumonia CD4 201/mm³
December 95 CMV retinitis, treated by ART in march 96





Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Καταστάσεις που καθορίζουν το κλινικό στάδιο A

- Ασυμπτωματική λοίμωξη
- Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
- Οξύ ρετροϊικό σύνδρομο
(σύνδρομο ορομετατροπής)

Καταστάσεις που καθορίζουν το κλινικό στάδιο B (έφηβοι-ενήλικες, 1993)

- Βακτηριακή αγγειωμάτωση
- Καντιντίαση (στοματοφαρυγγική αιδοιοκολπική)
- Δυσπλασία τραχήλου-καρκίνος in situ
- Συστηματικές εκδηλώσεις (πυρετός $>38,5$ C ή διάρροια >1 μήνα)
- Τριχωτή λευκοπλακία γλώσσας
- Έρπης ζωστήρ >1 νευροτόμια
- Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
- Λιστερίωση
- Φλεγμονώδης νόσος της πυέλου (+/- σαλπινγγοθηκικό απόστημα)
- Περιφερική νευροπάθεια

Καταστάσεις που καθορίζουν το στάδιο C/AIDS (ενήλικες, 1993)

- Καντιντίαση οισοφάγου, τραχείας, βρόγχων ή πνευμόνων
- Καρκίνος τραχήλου μήτρας*
- Κοκκιδιοειδομύκωση εξωπνευμονική
- Κρυπτοσποριδίωση με διάρροια
- Κρυπτοκόκκωση εξωπνευμονική
- CMV εκτός από ήπαρ
- Ιστοπλάσμωση εξωπνευμονική
- Ισοσπόρωση με διάρροια
- Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*
- Απλός έρπης με έλκος > 1 μήνα ή πνευμονίτιδα, βρογχίτιδα, οισοφαγίτιδα
- Υποτροπιάζοντα επεισόδια πνευμονίας*
- Σύνδρομο απίσχνασης σχετιζόμενο με τον ιό HIV
- Άνοια συσχετιζόμενη με τον ιό HIV
- **Σάρκωμα Kaposi's**
- Βακτηριαμία από *Salmonella (non-typhi)* υποτροπιάζουσα
- Διάσπαρτη λοίμωξη από *Mycobacterium avium*
- Λοίμωξη από *Mycobacterium tuberculosis*, πνευμονική*-εξωπνευμονική
- Λέμφωμα (Burkitt's, ανοσοβλαστικό, πρωτοπαθές εγκεφάλου)
- Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

* Προστέθηκαν με την αναθεώρηση του 1993

CDC Proposed 1992 Revised Classification System for HIV Infection for Adolescents and Adults

CD4+ Cell Categories	Clinical Categories		
	A* Asymptomatic or PGL**	B Symptomatic not (A) or (C) Conditions	C AIDS-indicator Conditions
(1) $\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
(2) 200-499/ mm^3	A2	B2	C2
(3) $< 200/\text{mm}^3$ AIDS-indicator cell count	A3	B3	C3

Cases that meet the revised and expanded criteria for the definition of AIDS.

* Clinical category A includes acute (primary) HIV infection.

** PGL = persistent generalized lymphadenopathy.

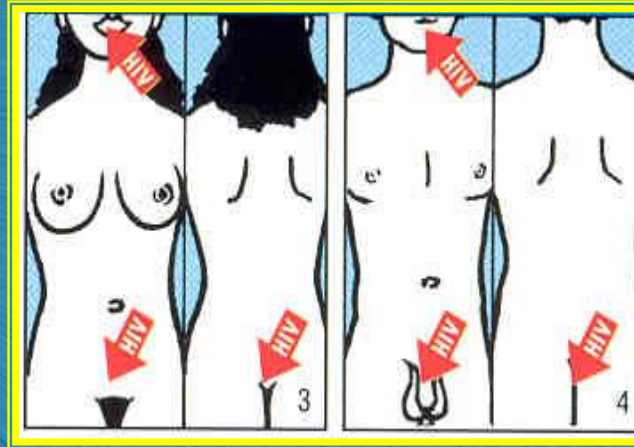


ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ

ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

- σεξουαλική επαφή
- αίμα και παράγωγα (και αιματηρές διαδικασίες πχ χρήση κοινής σύριγγας)
- κάθετη μετάδοση (τοκετός, γαλουχία)

HIV/ AIDS – ΜΕΤΑΔΟΣΗ (ανά επαφή)



Σεξουαλική επαφή

Κολπική : receptive 0.08 – 0.2%

insertive 0.03 – 0.09%

Πρωκτική : receptive 0.1 – 0.5 %

insertive 0.03 – 0.09%

Στοματική: χαμηλός κίνδυνος

CDC 2013



Sexual Transmission

- Heterosexual transmission: Africa, most of South America and the Caribbean
- Male-to-male transmission: North America and Europe (although changing)
- Behavioral and biological issues
 - Anal > vaginal > oral
 - Coexistence of STD (genital ulcers)
 - Susceptibility of the individual and phase of infection (viral load)
 - Per-contact risk of acquiring HIV from unprotected anal receptive intercourse 0.82% (known HIV+partner) and 0.27% (unknown serostatus)
 - Per-contact risk anal insertive and receptive oral sex was 0.06% (known) and 0.04%(unknown)

HIV/ AIDS - transmission

Through injecting
drug use

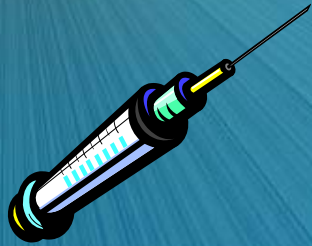


Sharing needles--- 0.67%

Also consider

- STDs prevalence
- Unsafe sex

HIV/ AIDS – transmission in health care settings



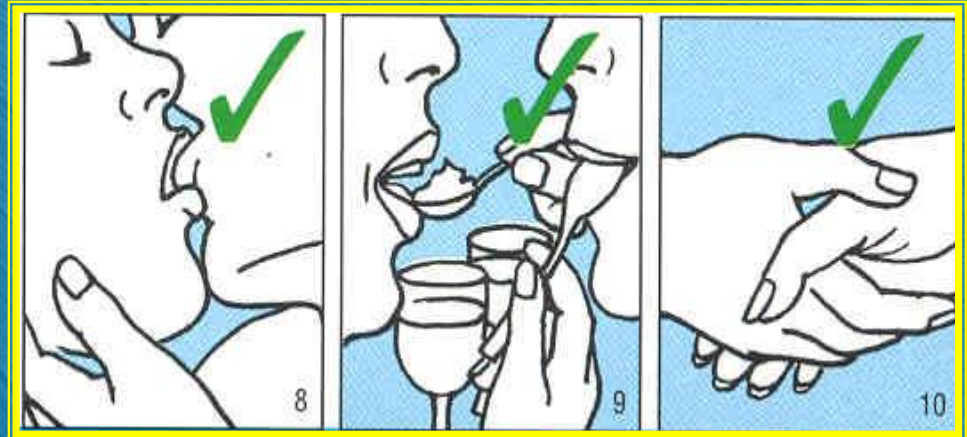
Needlestick injury --- 0.3 %

- Visible contamination with blood
- Vein or artery insertion device
- Deep injury
- Source-patient dead two months after exposure

Mucous membrane or cutaneous exposure---0.09 %

HIV/ AIDS - transmission

HIV is not transmitted through common household and social contacts or mosquito bites (and other insects)





ΔΙΑΓΝΩΣΗ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ

- Συμπεριφορά υψηλού κινδύνου
- Ασθενείς με σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα
- Οξύ ρετροϊικό σύνδρομο (primary infection)
- Καταστάσεις καθοριστικές ή σχετιζόμενες με AIDS



HISTORICAL REVIEW OF HIV TESTING

High performance and quality control measures
CDC 1993

p24 detection for early infections (introduced 1996)

1st generation ELISA (63 days)

2nd generation ELISA (42 days)

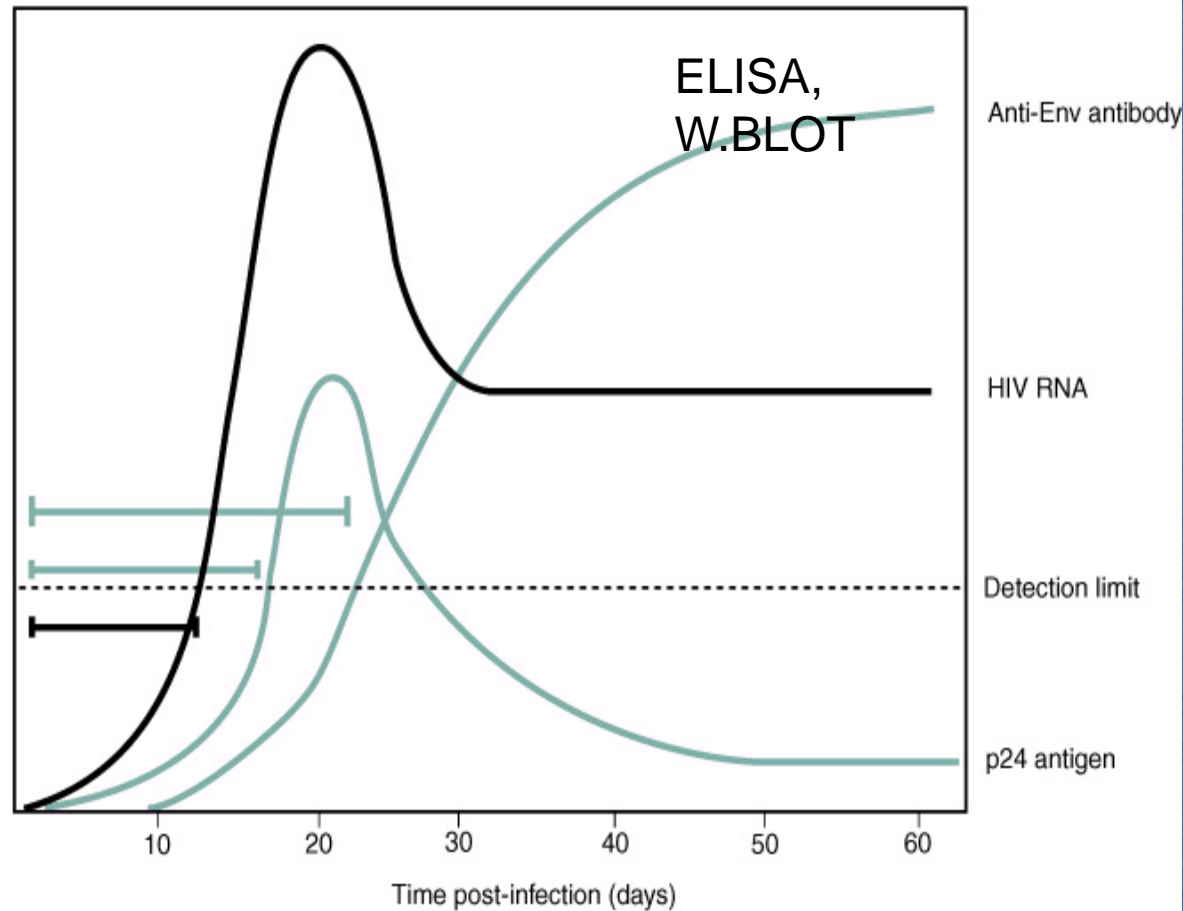
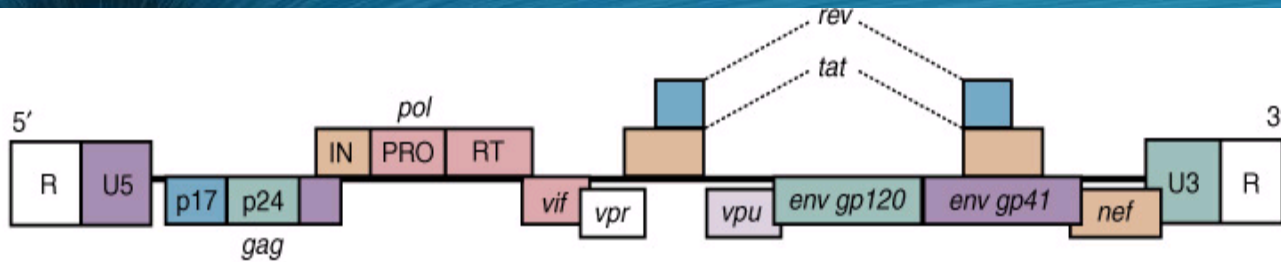
3rd generation ELISA: sandwich antibody techniques (22days)

4th generation **ELISA (Ab+Ag) (16days)**

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΜΕ WESTERN BLOT

HIV RNA : PCR methodology (11 days)

Approved for plasma donors in 2001, individual blood donors 2002



Copyright © 2005, 2004, 2000, 1995, 1990, 1985, 1979 by Elsevier Inc.

Following HIV infection intense viral replication results in high levels of HIV ribonucleic acid (RNA) and HIV p24 protein in plasma. Increases in anti-HIV antibody are detected. A variable window period is present between the time of infection and the point at which evidence of infection is detected. HIV RNA levels are detected earliest, followed by HIV p24 antigen and finally HIV antibody production.



ΦΥΣΙΚΟΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

- APOBEC – αναστολέας ανάστροφης μεταγραφής
- TRIM-5 – προαγωγέας πρώιμης απέκδυσης
- BST2 (tetherin) – αναστολέας εκβλάστησης, επάγεται από IFN1

- Πιθανοί μηχανισμοί άμυνας των πρωτεϊνών έναντι των lenti
ιών;
- Πιθανοί θεραπευτικοί στόχοι;
- Brass, CROI 2008: με τη χρήση RNA interference δυνατότητα
εντοπισμού > 200 κυτταρικών πρωτεϊνών που ίσως
χρησιμοποιούνται από τον HIV

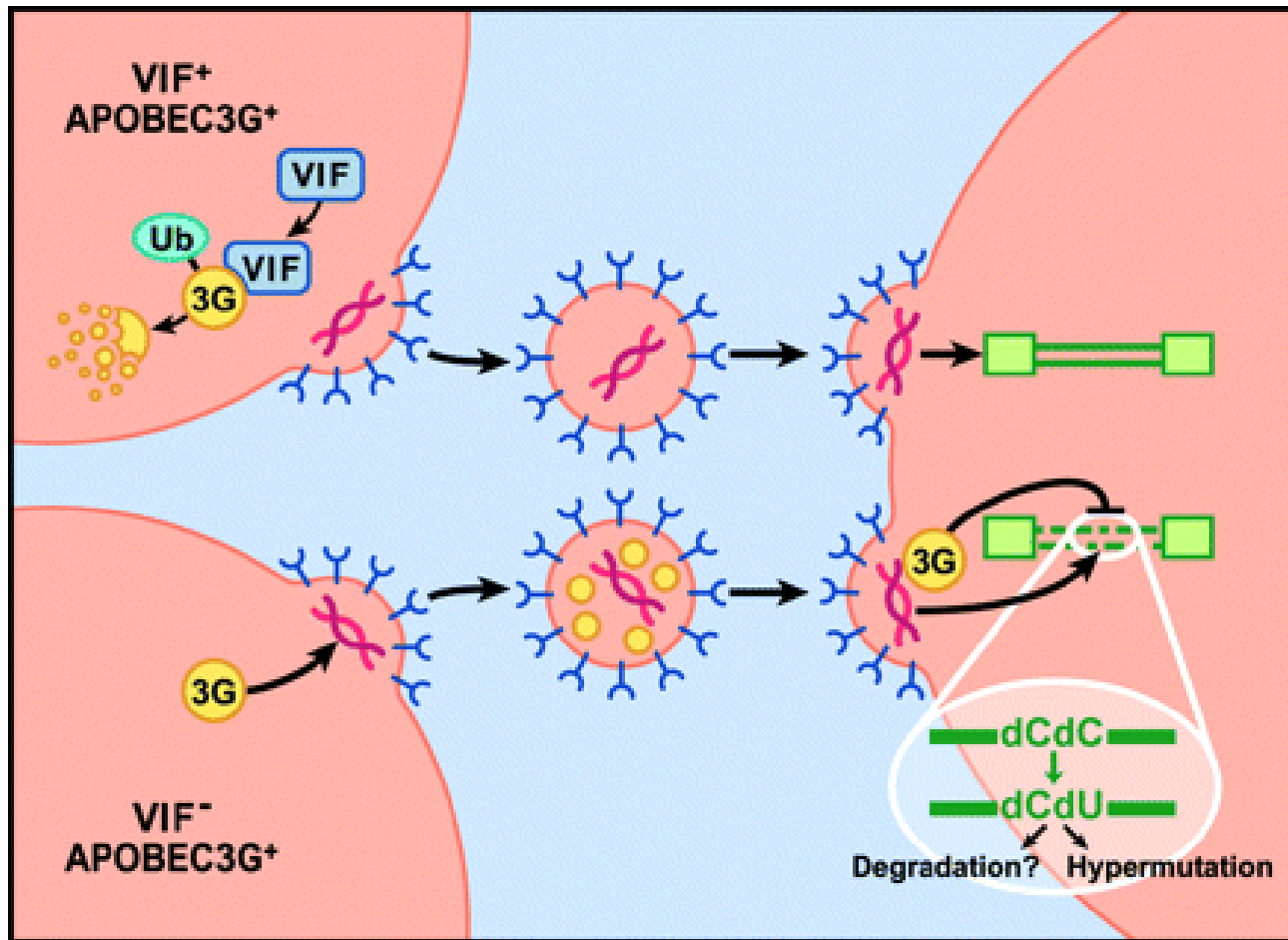
ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ APOBEC – απαρινάσες κυτιδίνης 3G, 3 F, 3B

Table 1 | **The human APOBEC-family members**

Name*	Genomic position	Expression profile	Known editing activities	Probable physiological function	References
AID	12p13	Activated B cells, lower levels in other tissues	DNA deaminase [‡]	Immunoglobulin-gene diversification	63,79
APOBEC1	12p13.1	Gastrointestinal tissues	RNA or DNA deaminase	APOB mRNA editing	13,76
APOBEC2	6p21	Heart and skeletal muscle	Unknown	Unknown	65,66
APOBEC3A	22q13.1	Keratinocytes	Unknown	Unknown	106
APOBEC3B	22q13.1	Peripheral-blood cells, T cells and keratinocytes (not co-expressed with APOBEC3F or APOBEC3G)	DNA deaminase (with minor RNA-editing activity)	Retroviral cDNA editing	10,41
APOBEC3C	22q13.1	Many tissues and a variety of cancer cell lines	DNA deaminase	Unknown	10,70
APOBEC3D	22q13.1	Unknown	None	Unknown	10,13,70
APOBEC3D–3E	22q13.1	Unknown	None	Unknown	10,13,70
APOBEC3E	22q13.1	Unknown, probably a pseudogene	None	Unknown	13,70
APOBEC3F	22q13.1	Many tissues and probably co-expressed with APOBEC3G	DNA deaminase (with minor RNA-deaminase activity)	Retroviral cDNA editing	41,42,58
APOBEC3G	22q13.1	Many tissues and probably co-expressed with APOBEC3F	DNA deaminase	Retroviral cDNA editing	9,13,42,58
APOBEC3H	22q13.1	Unknown	Unknown	Unknown	70
APOBEC4	12q23	Unknown	Unknown	Unknown	70

*Many different names for these proteins have been used^{10,70}. We have used the APOBEC (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide) nomenclature simply as a name in and of itself and for the historical reason that the founding member of this class was APOBEC1 (REF. 11) (BOX 1). [‡]An alternative model for immunoglobulin-gene diversification contends that activation-induced deaminase (AID) functions as an RNA editor⁴. This model is less probable than the DNA-deamination mechanism that is highlighted here because AID has not elicited an RNA-editing activity (even in direct biochemical comparisons with well-deaminated DNA substrates) and no mRNA substrate has been identified. See the main text for further discussion.

ΑΡΟΒΕC – αναστολέας ανάστροφης μεταγραφής



- Ενσωμάτωση στο βλασάνον ιικό σωματίο – δράση στο επόμενο μολυνθέν κύτταρο
- προκαλεί καταστροφική μετάλλαξη στο ιικό cDNA κατά την ανάστροφη μεταγραφή
- Αποδόμηση cDNA
- Vif: εμποδίζει την ενσωμάτωση της APOBEC στο ιικό σωματίο(θεραπευτικός στόχος)

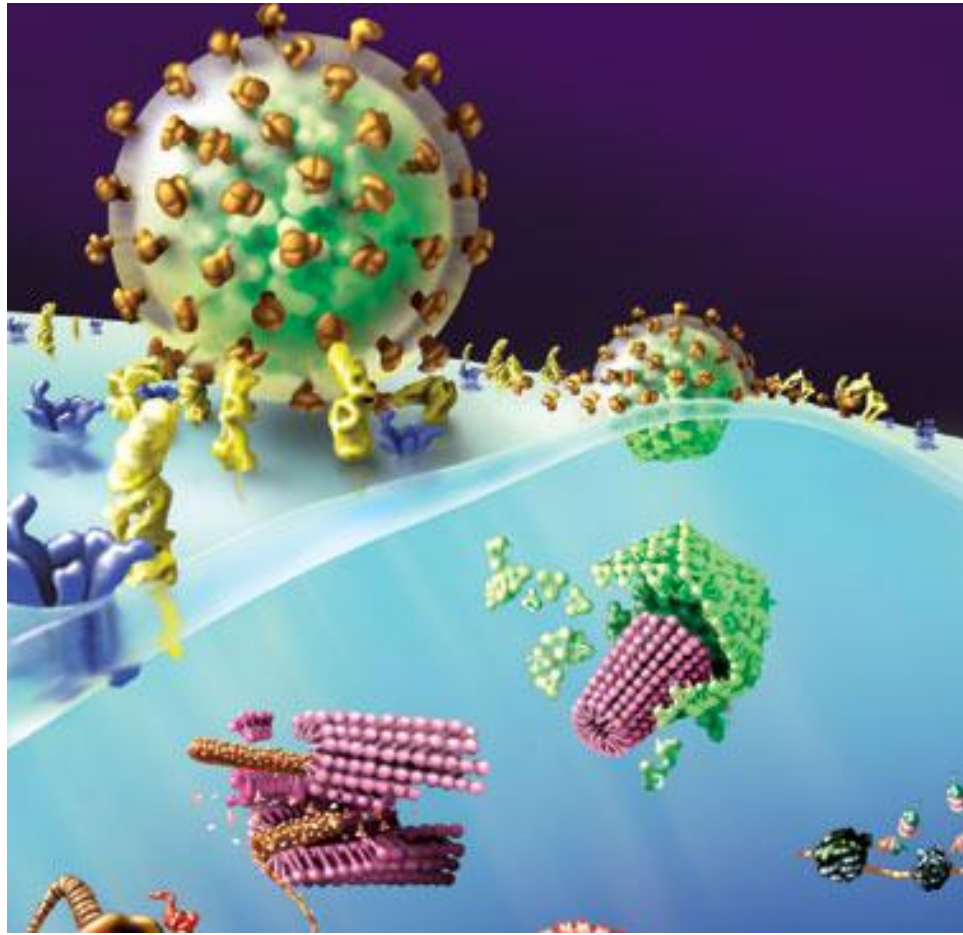
TRIM5-a - tripartite motif-containing 5a

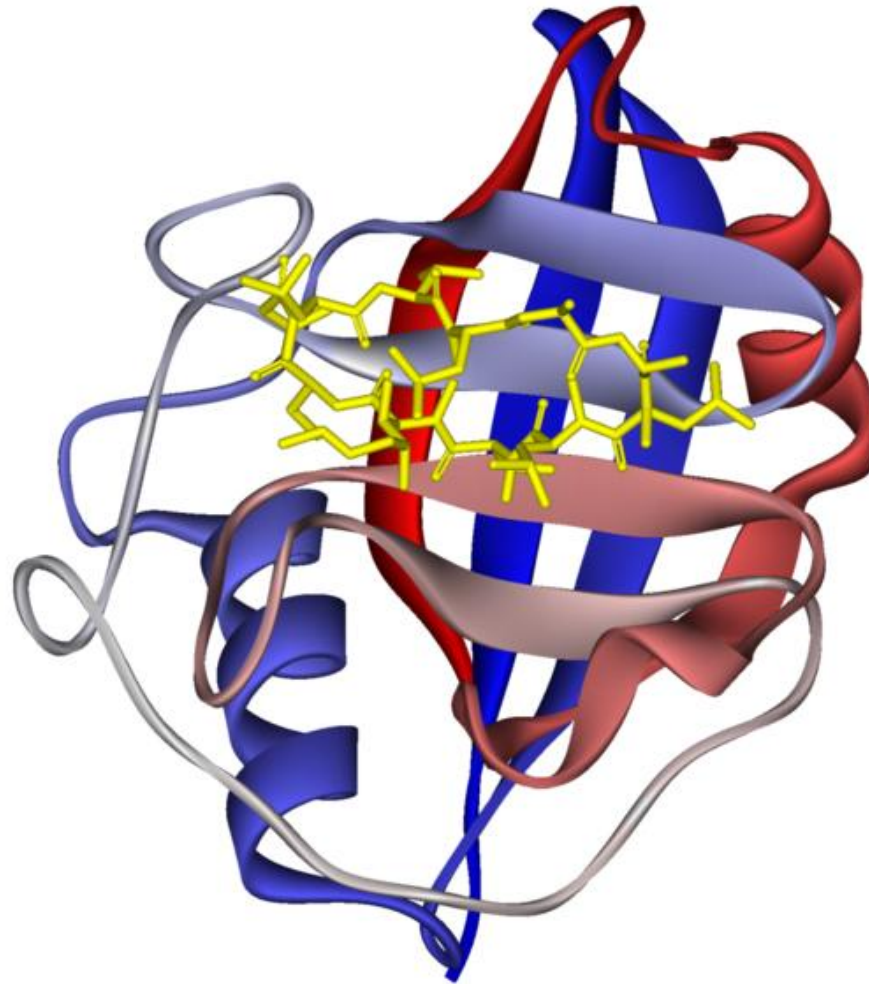
Αναστέλλει την λοίμωξη, αμέσως μετά την είσοδο, πριν τη δημιουργία του προϊού

Προάγει την πρώιμη απέκδυση, πριν την έναρξη της ανάστροφης μεταγραφής

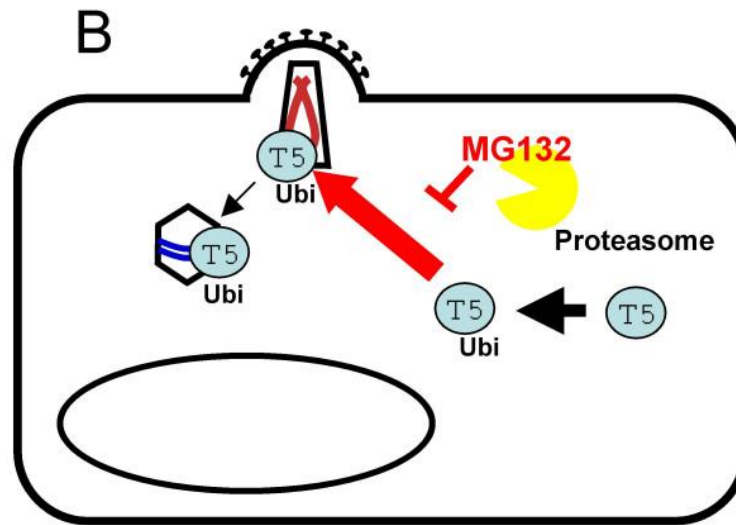
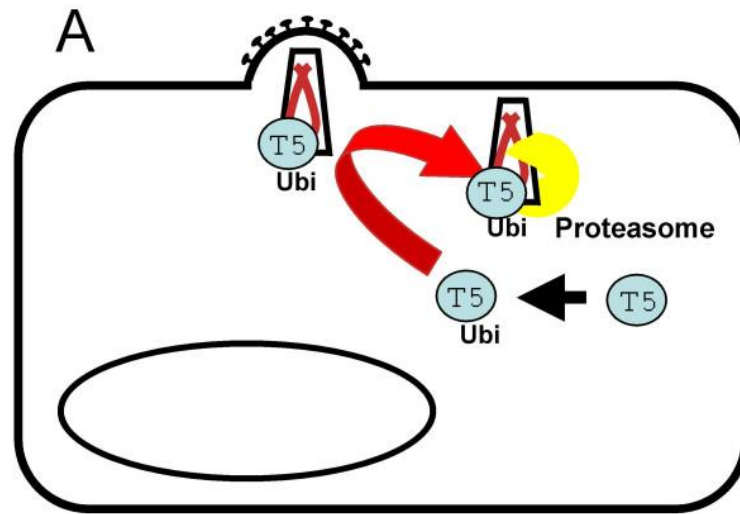
Αναστέλλεται από την κυκλοφιλίνη A (Cyp A)

Στελέχη διαφυγής, με μετάλλαξη στο σημείο ένωσης με (Cyp A): σχετίζονται με μακρύτερη ασυμπτωματική νόσο

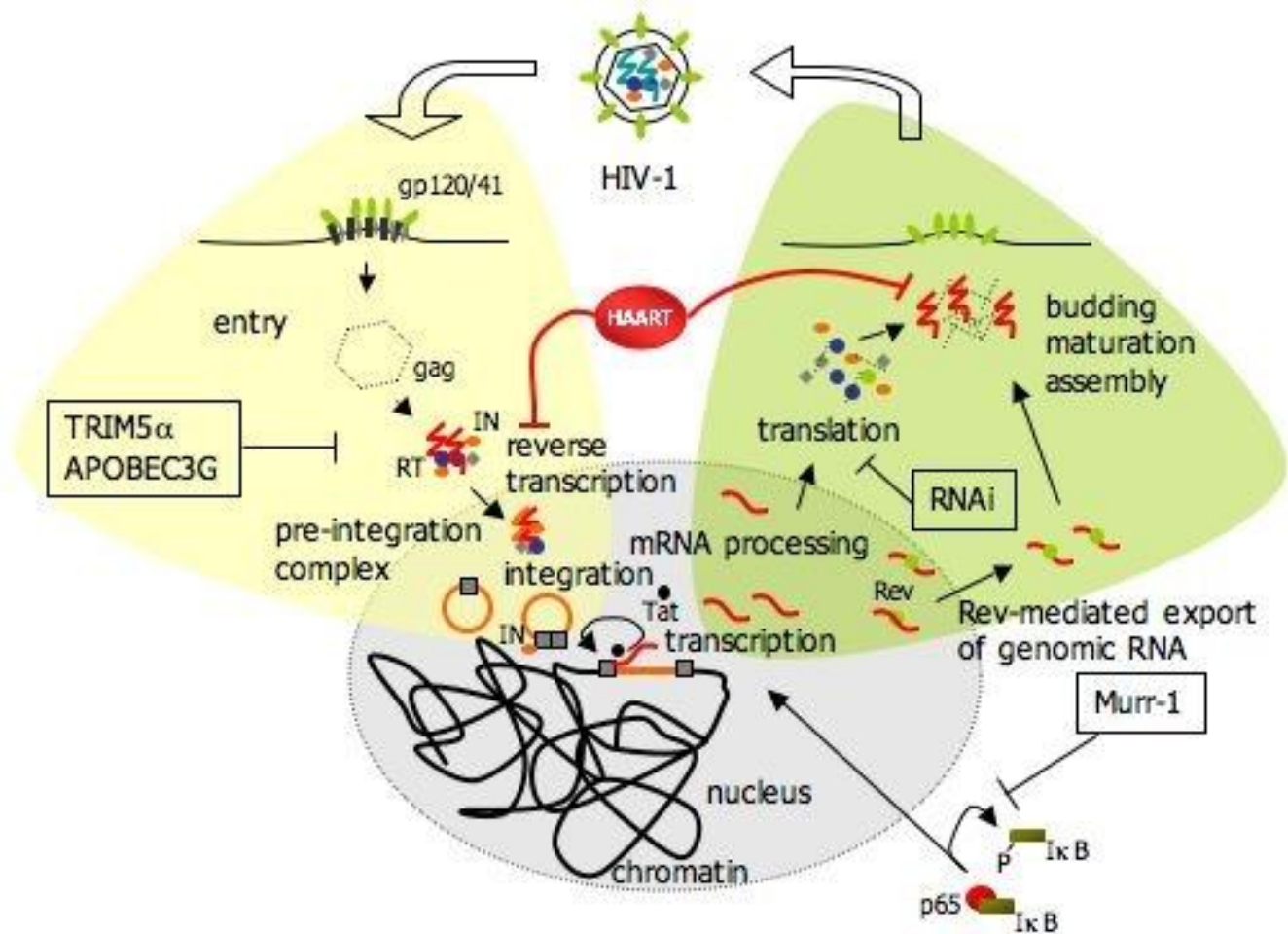




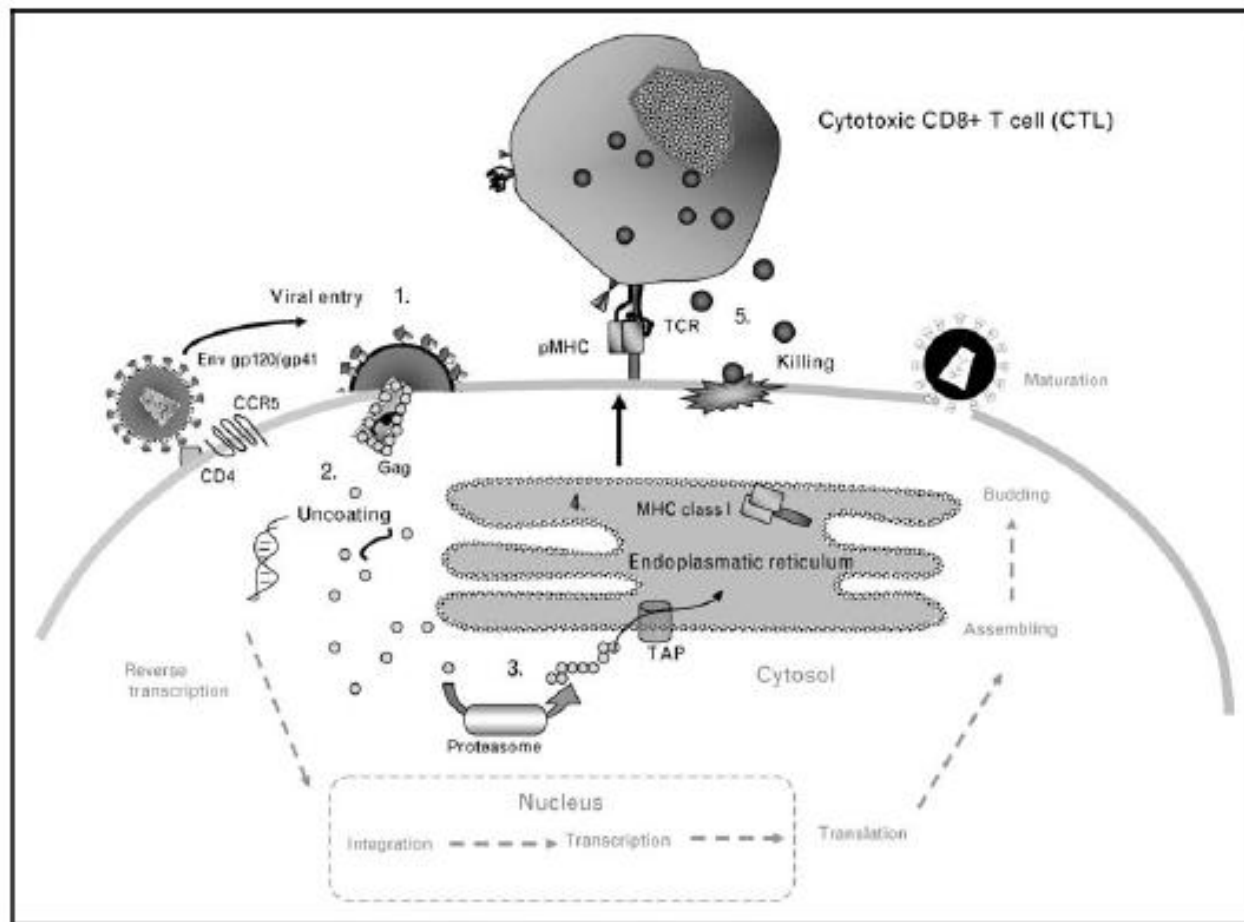
peptidylprolyl isomerase A (cyclophilin A)



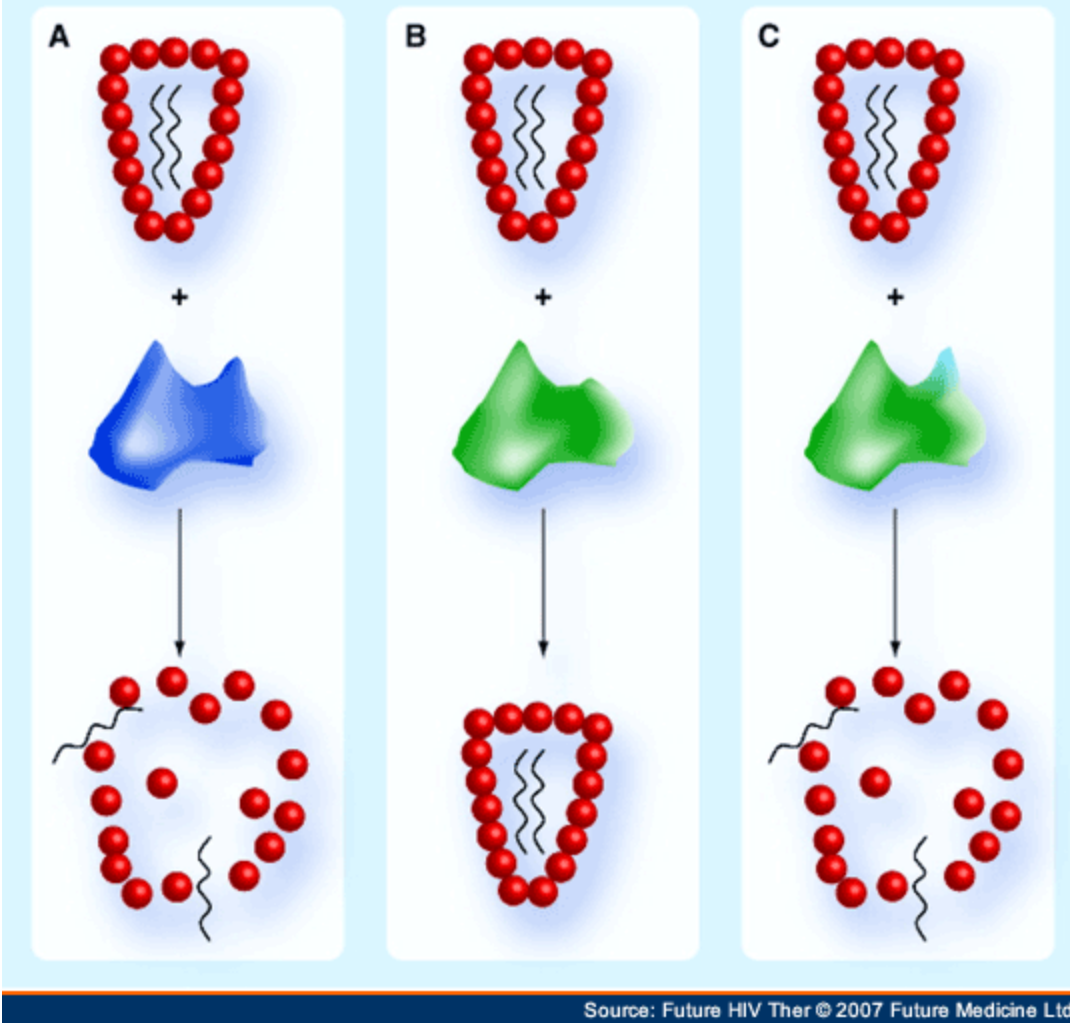
putative mechanism for restriction of retroviruses by TRIM5 α . (Panel A) TRIM5 α is autoubiquitinated in a RING dependent way and rapidly turned over by the proteasome [47]. If it encounters incoming sensitive retroviral cores then they too are recruited to the proteasome and destroyed, before the virus has the opportunity for significant reverse transcription. (Panel B) If the virus/TRIM5 α complex is protected from destruction, by inhibiting the proteasome, then the virus can reverse transcribe [48, 49]. Infectivity is not rescued however, indicating that the virus/TRIM5 α complex is uninfecious. How TRIM5 renders the virus uninfecious remains unclear.



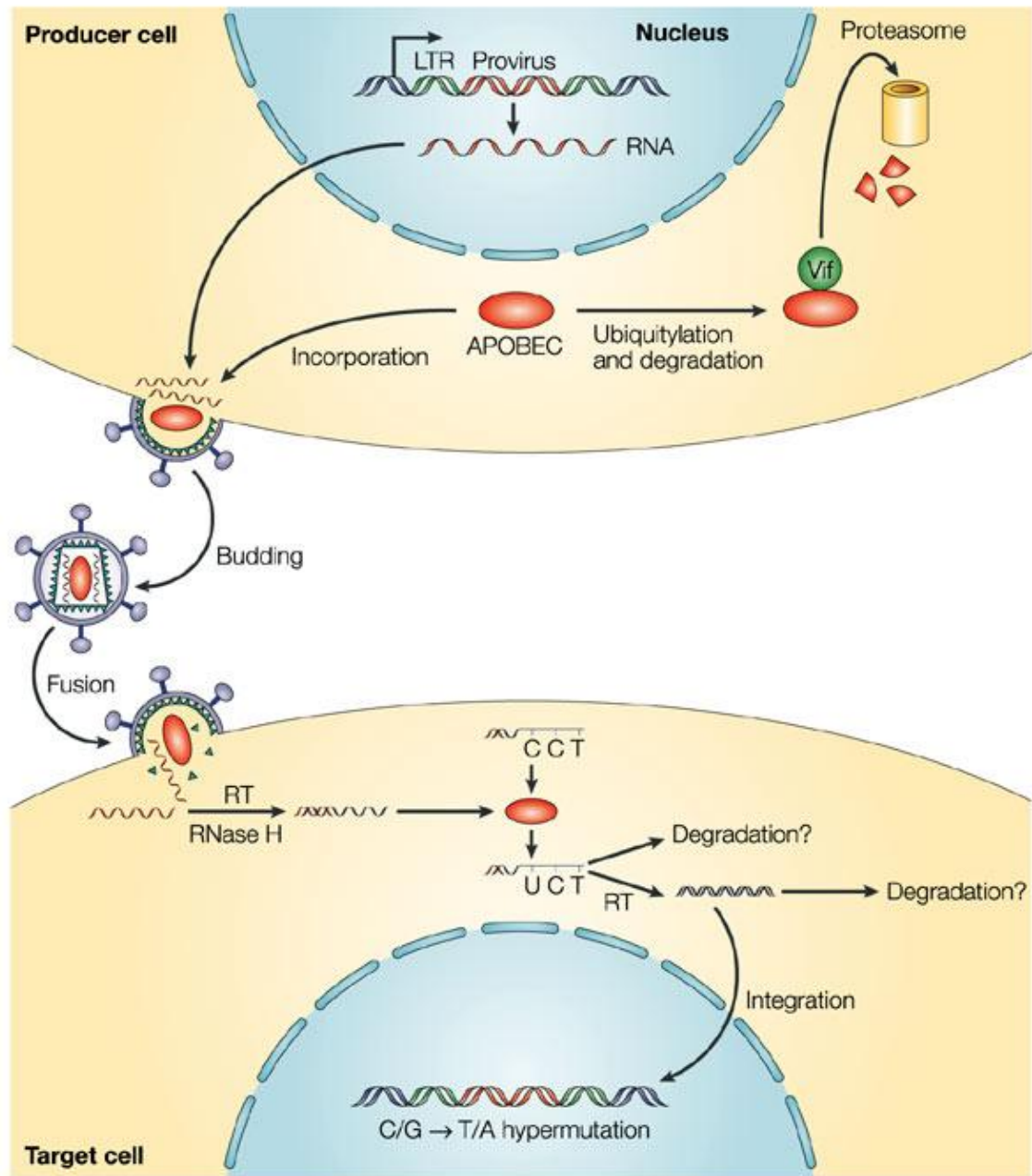
Schematic description of the HIV-1 life cycle highlighting the various blocks that can delay viral replication leading to prolonged hiding of the virus in the host cell during HAART. These include: (i) pre-integration blocks like the deoxycytidine deaminase APOBEC3G, the cytoplasmic body component TRIM5 α (in Old World monkeys), incomplete reverse-transcription and defects in nuclear import; (ii) post-integration blocks such as integration into heterochromatin where transcription is repressed, ineffective RNAPII elongation in the absence of Tat or of key host factors, regulation of NF- κ B by Murr-1; (iii) translational blocks induced by RNAi.



Presentation of peptides to cytotoxic T lymphocytes (CTL) early in the viral replication cycle potentially makes the Gag protein an effective target. Upon CD4 and co-receptor engagement with the viral glycoproteins of the HIV envelope, viral core entry occurs, after fusion with the cell membrane (1). Upon entry, large amounts of viral Gag protein enter the cell, whereas Env proteins from the incoming virus remain associated with the plasma membrane and are not accessible to the antigen-processing machinery. After uncoating and release of viral RNA for reverse transcription (2), the viral DNA is latently incorporated into the host genome until such time as viral particles are reassembled. Epitopes derived from the viral entry process such as Gag or Pol do not require de-novo synthesis when degraded through the proteasome (3) and are bound to MHC class I in the endoplasmic reticulum early in the viral life cycle (4). Therefore, it has been suggested that Gag is being presented to and recognized by Gag-specific CD8 T cells before viral reassembly (5). Env-specific CD8 T cells cannot recognize infected cells until late in the replication cycle, after ribosomal translation of Env glycoprotein in the rough endoplasmic reticulum. TAP, Transporter associated with antigen presentation; TCR, T-cell receptor.

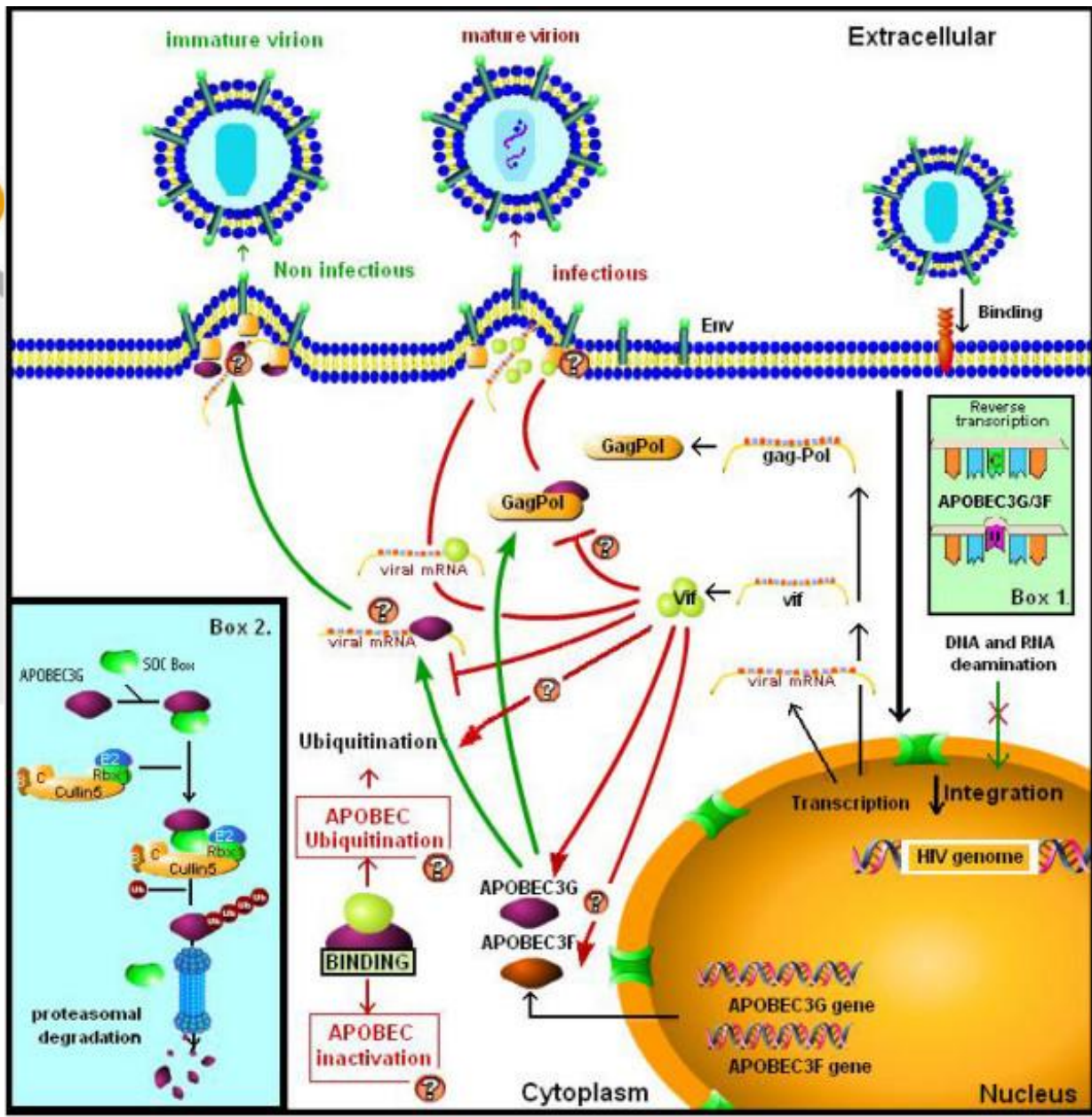
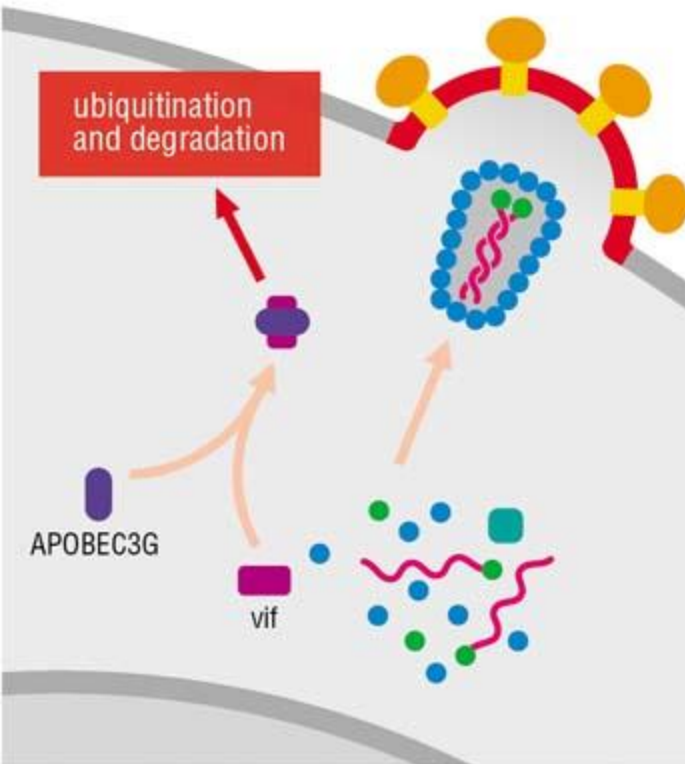


Restriction factor Trim5 α and potential anti-HIV compound.



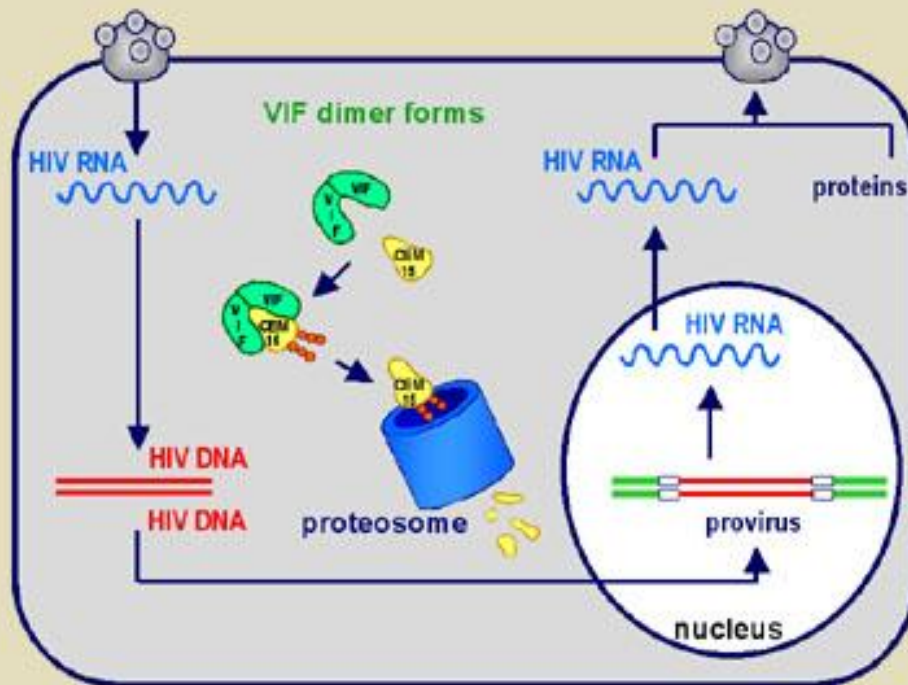
From Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease

by DeFranco, Locksley and Robertson



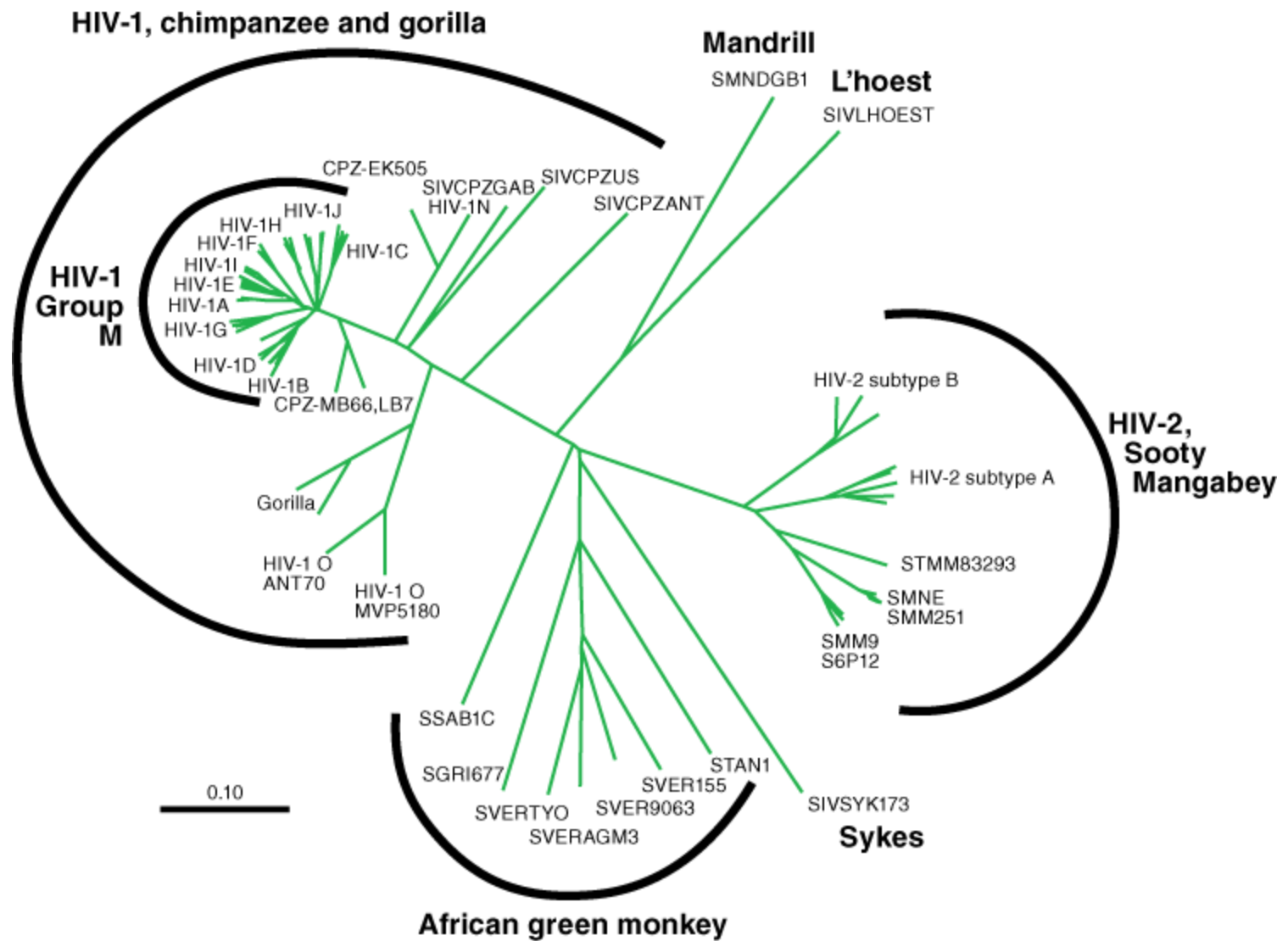
When Vif is present...

Standard Condition in Patient with AIDS



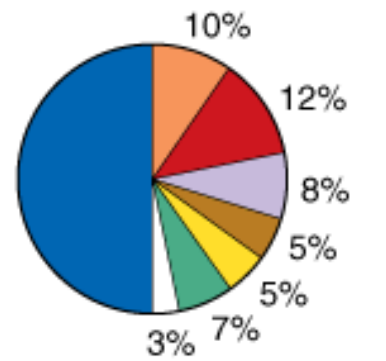
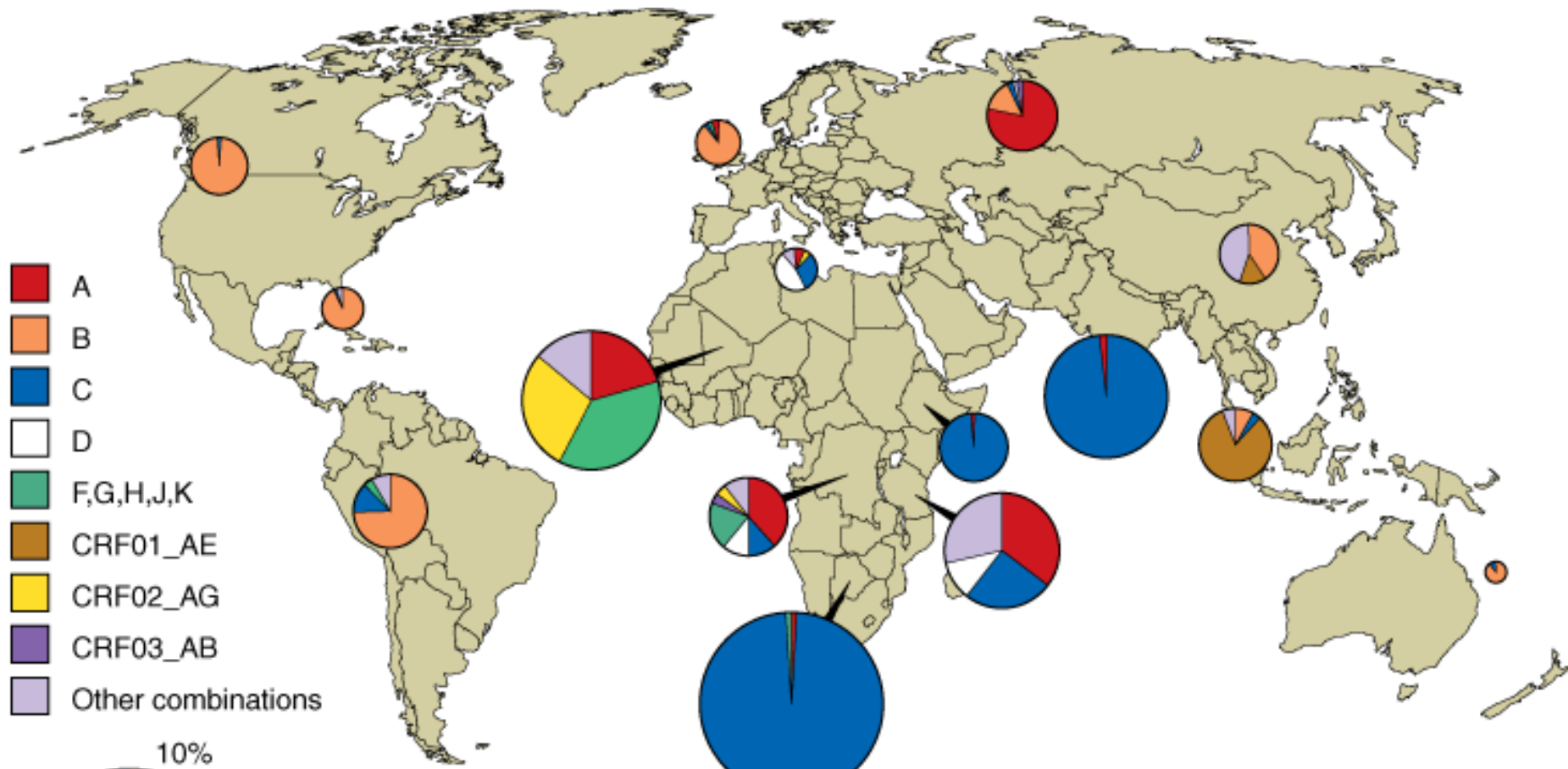
- Vif dimerizes in cytoplasm
- Dimerization required for Vif function
- Vif dimers target CEM15 to be modified through polyubiquitination
- CEM15 is destroyed by the proteasome

HIV life cycle is not interrupted

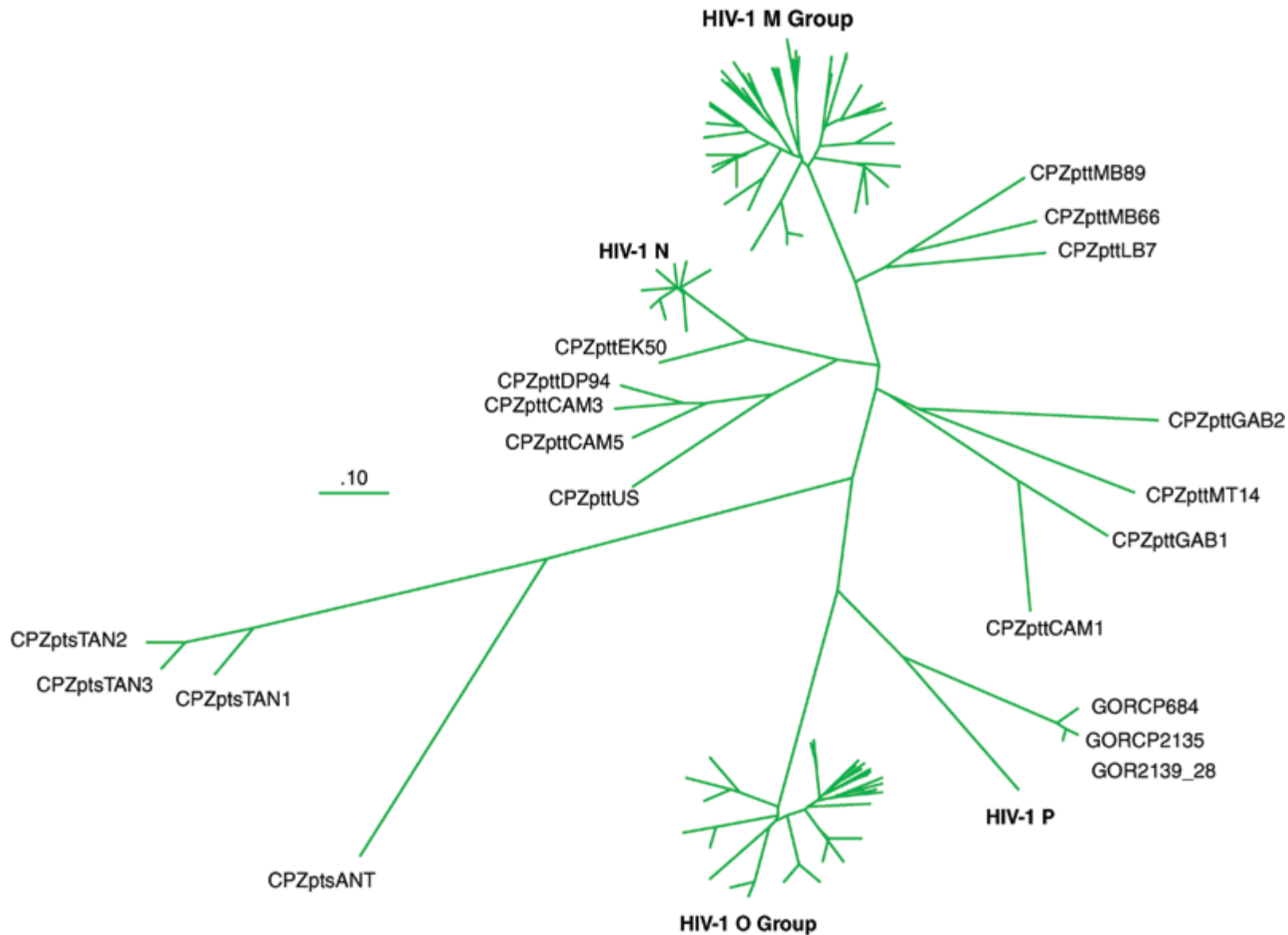


Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

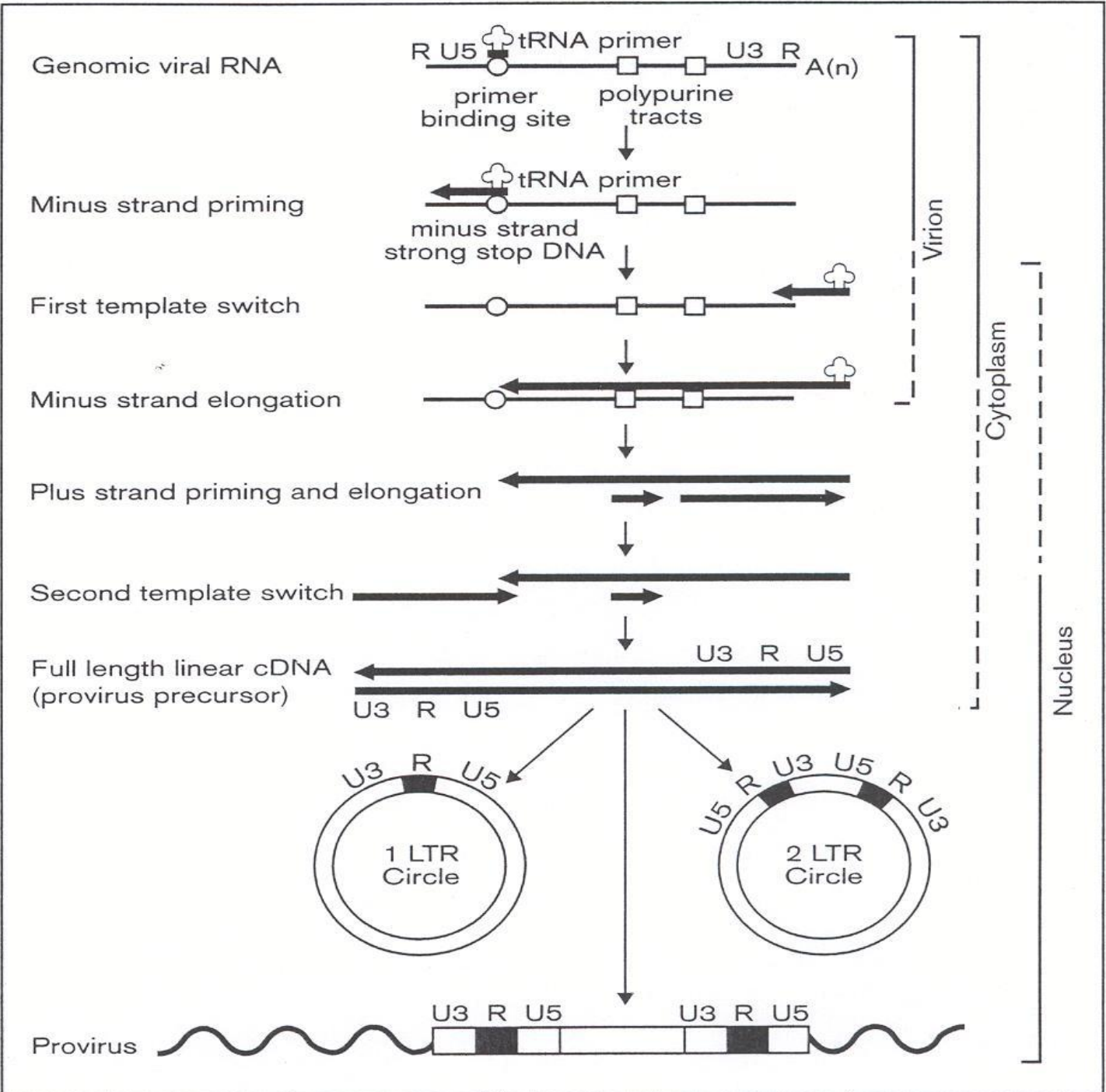
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



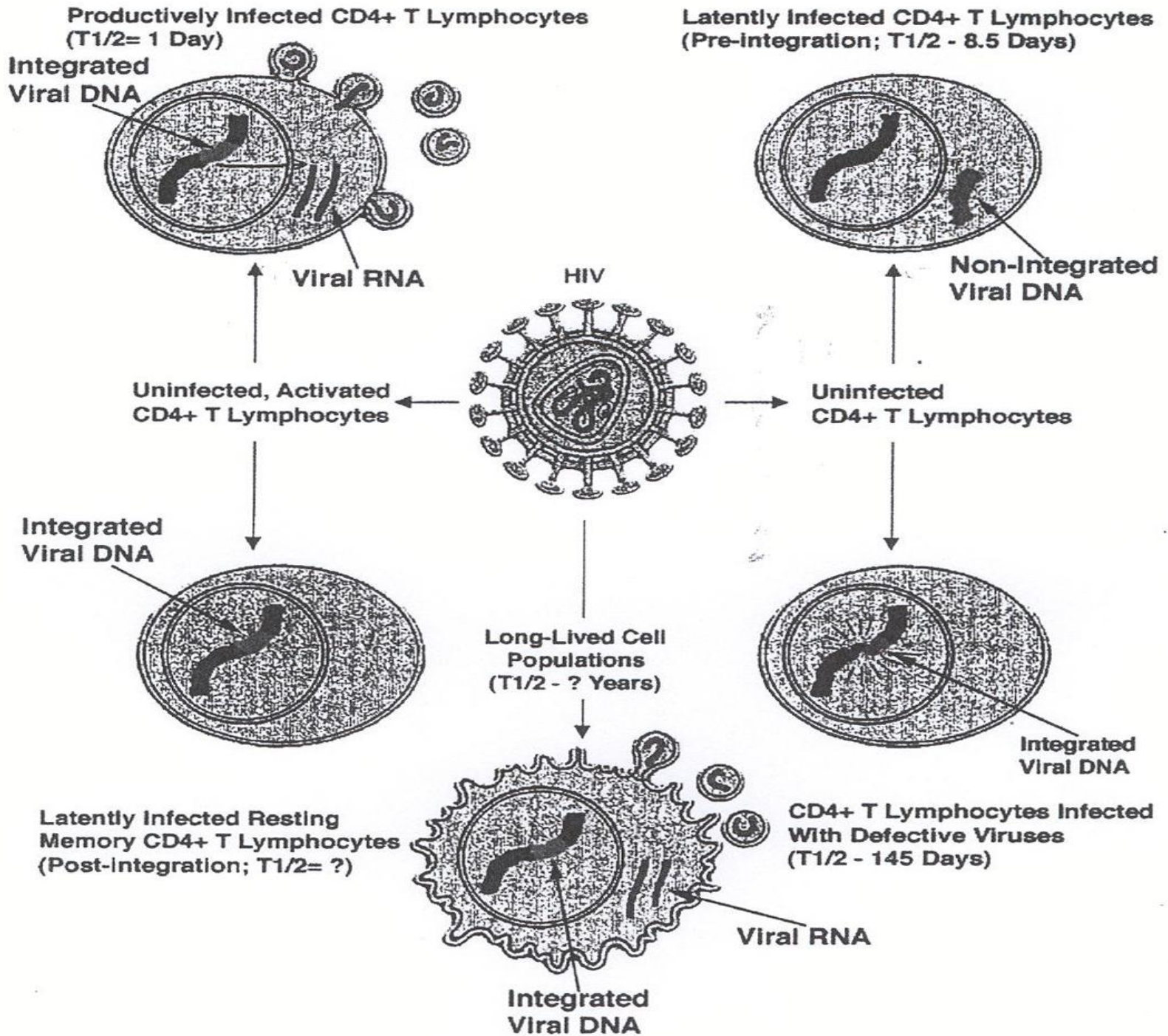
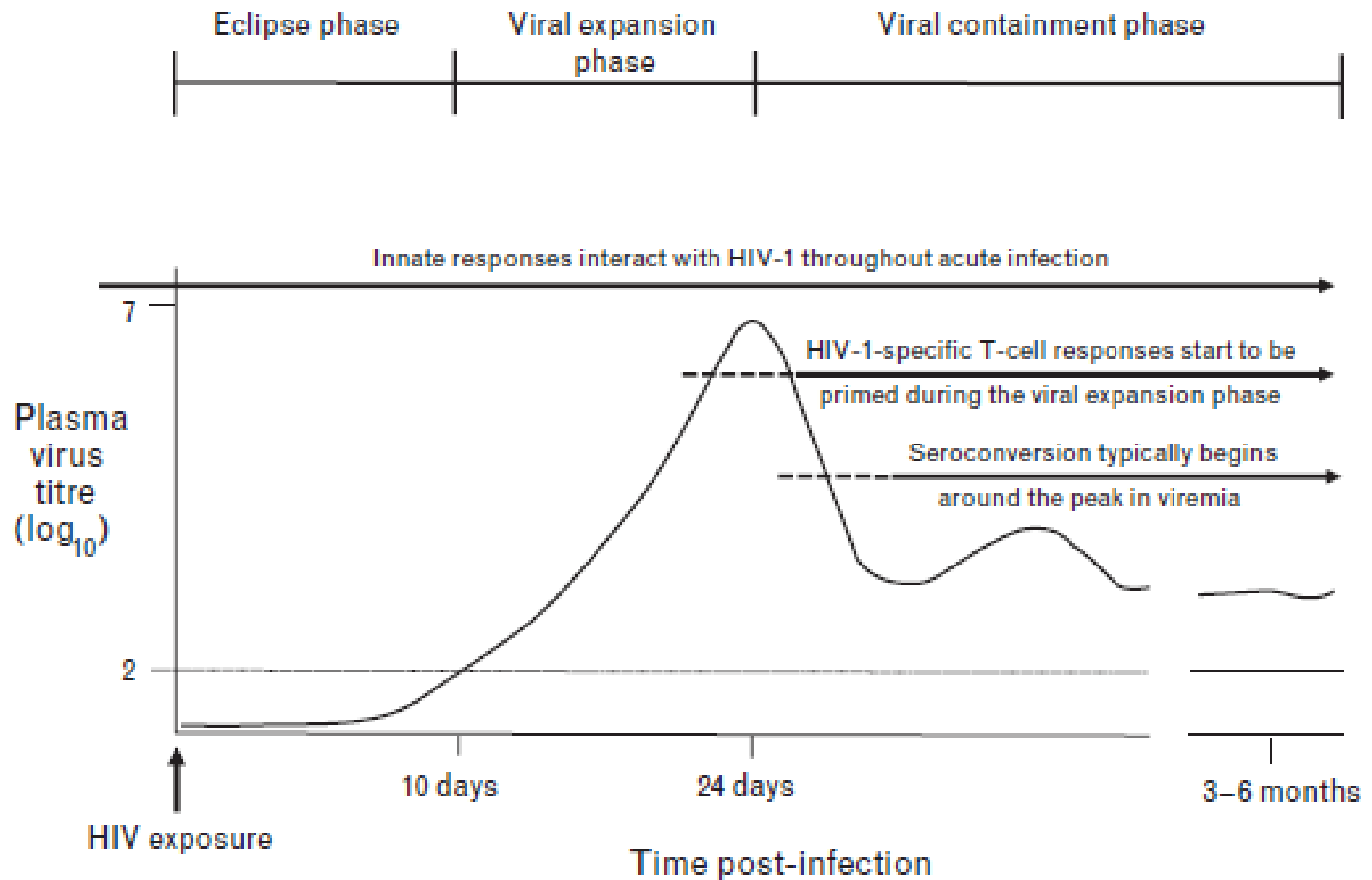


Figure 1 Diagram illustrating the different phases of acute HIV-1 infection and the host immune responses available to counteract virus replication at each



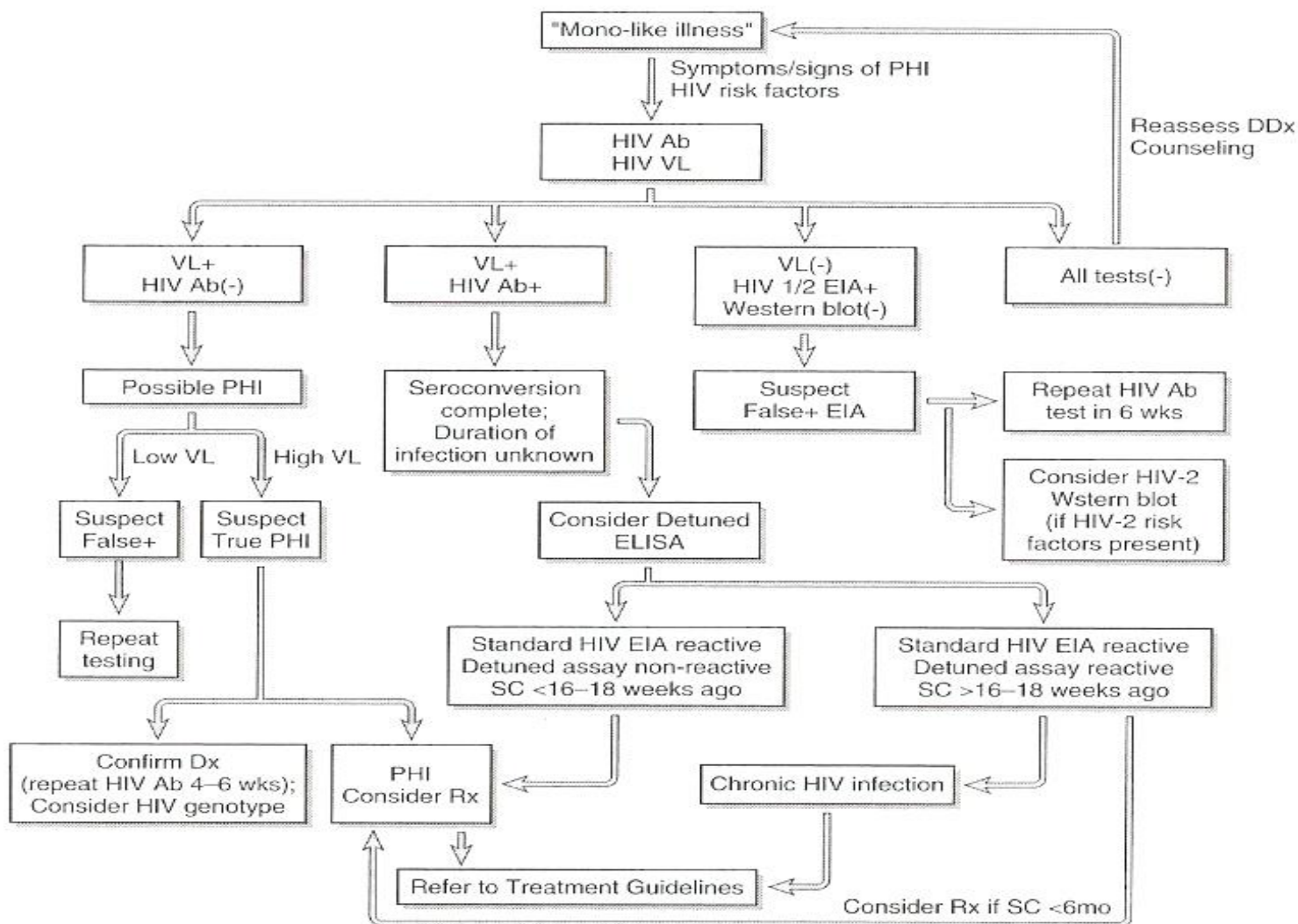
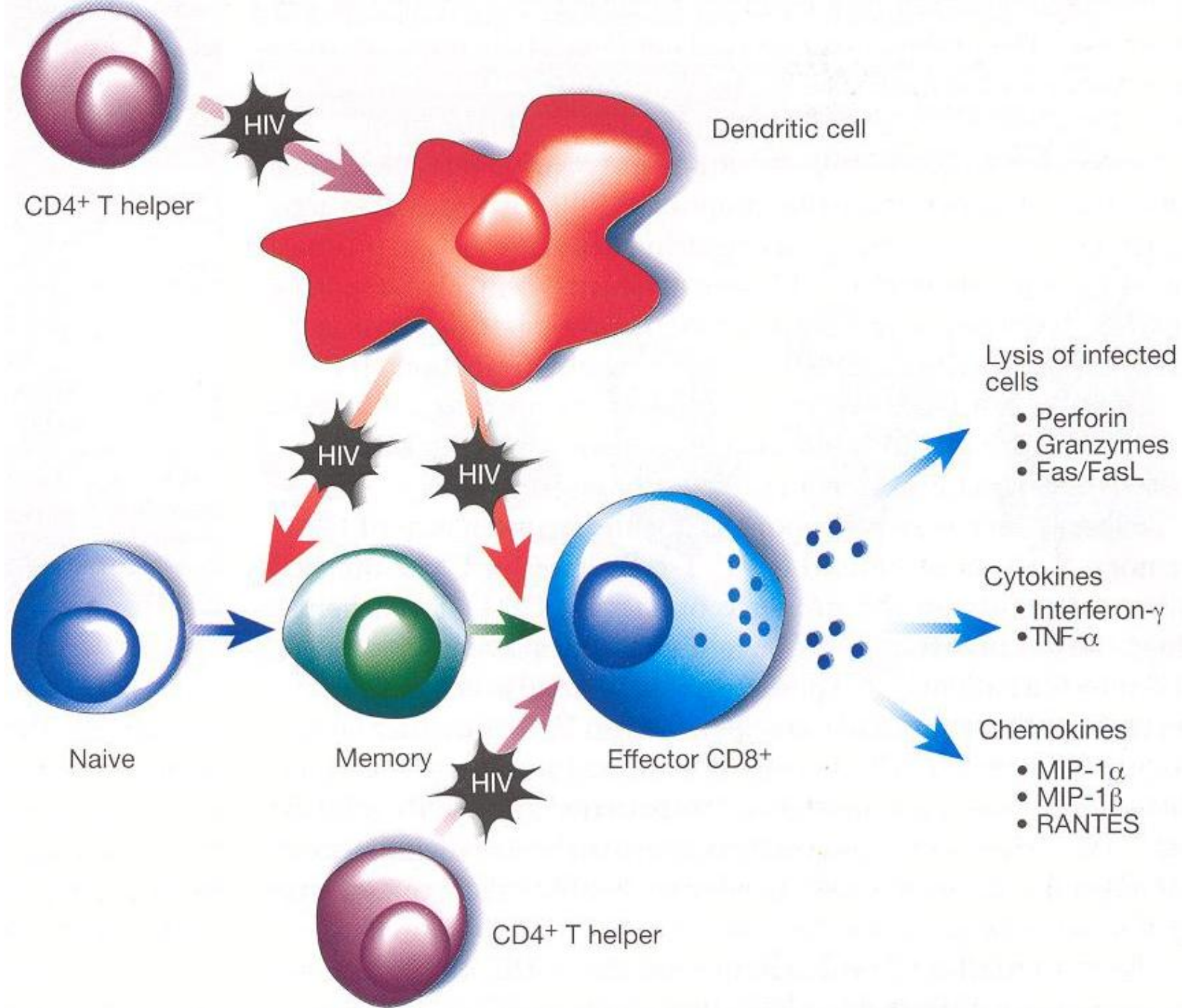
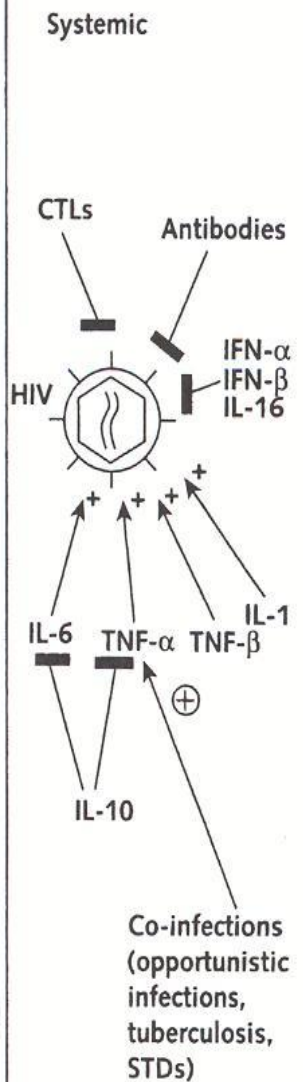
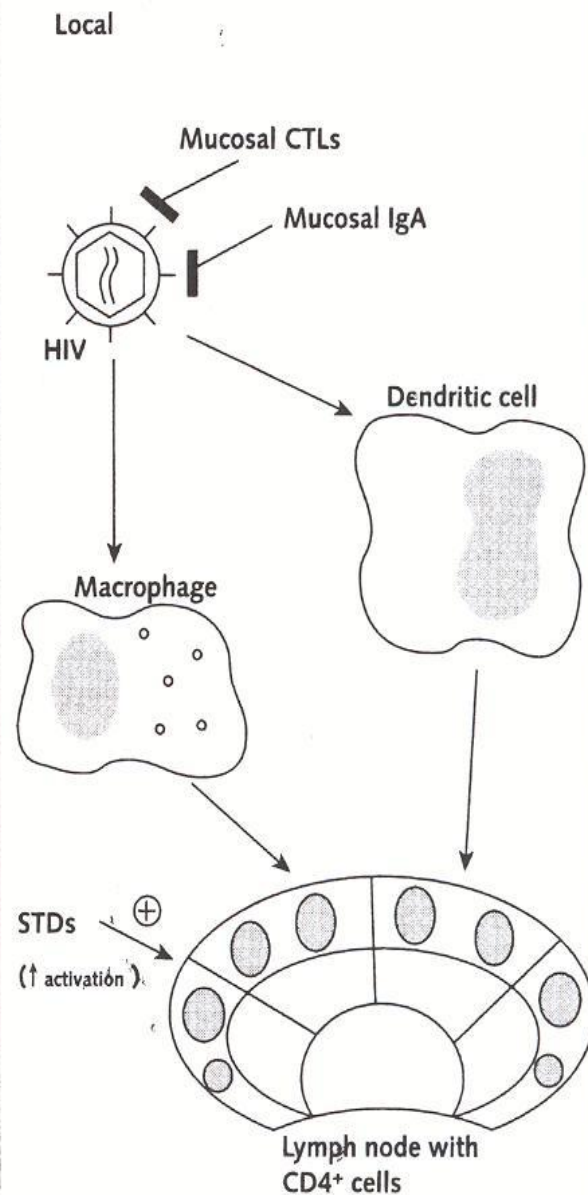
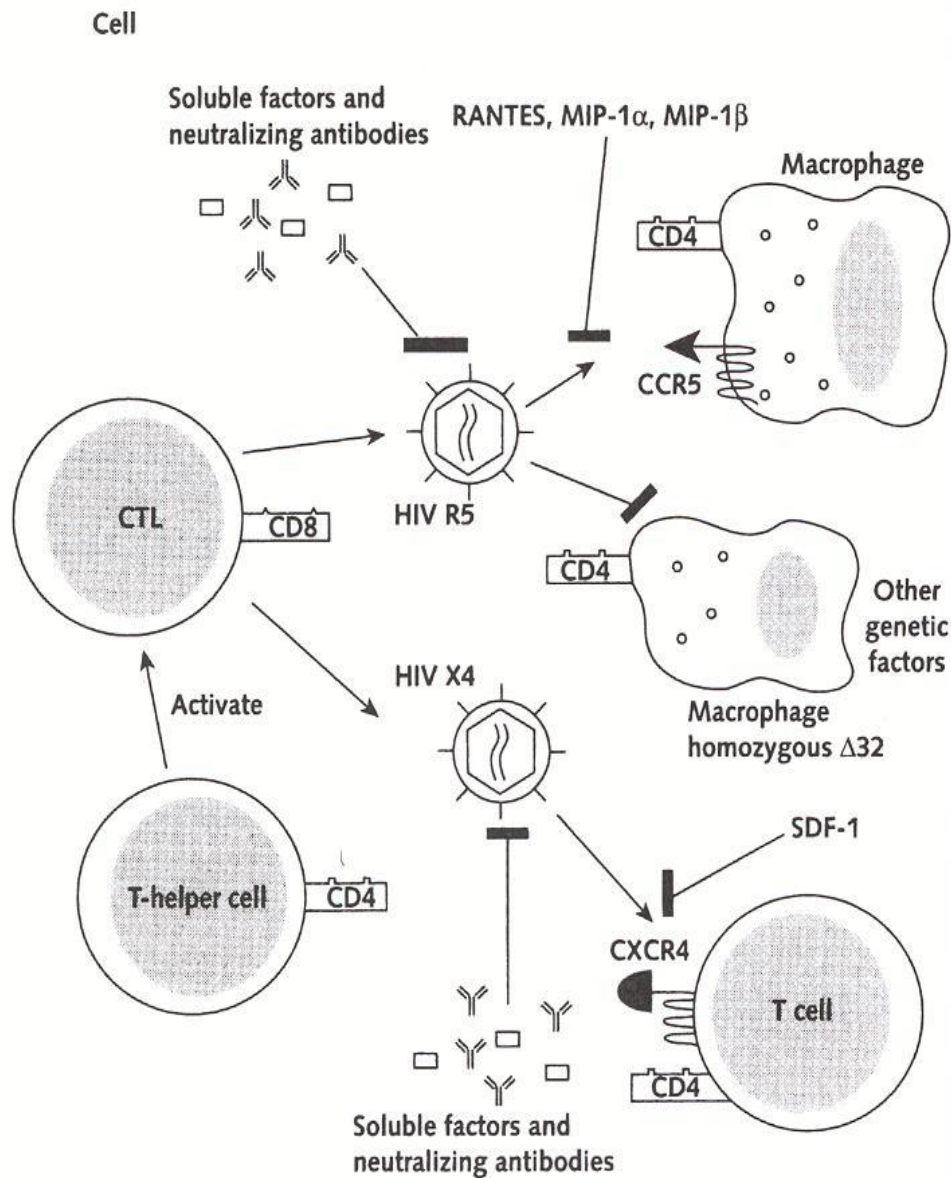
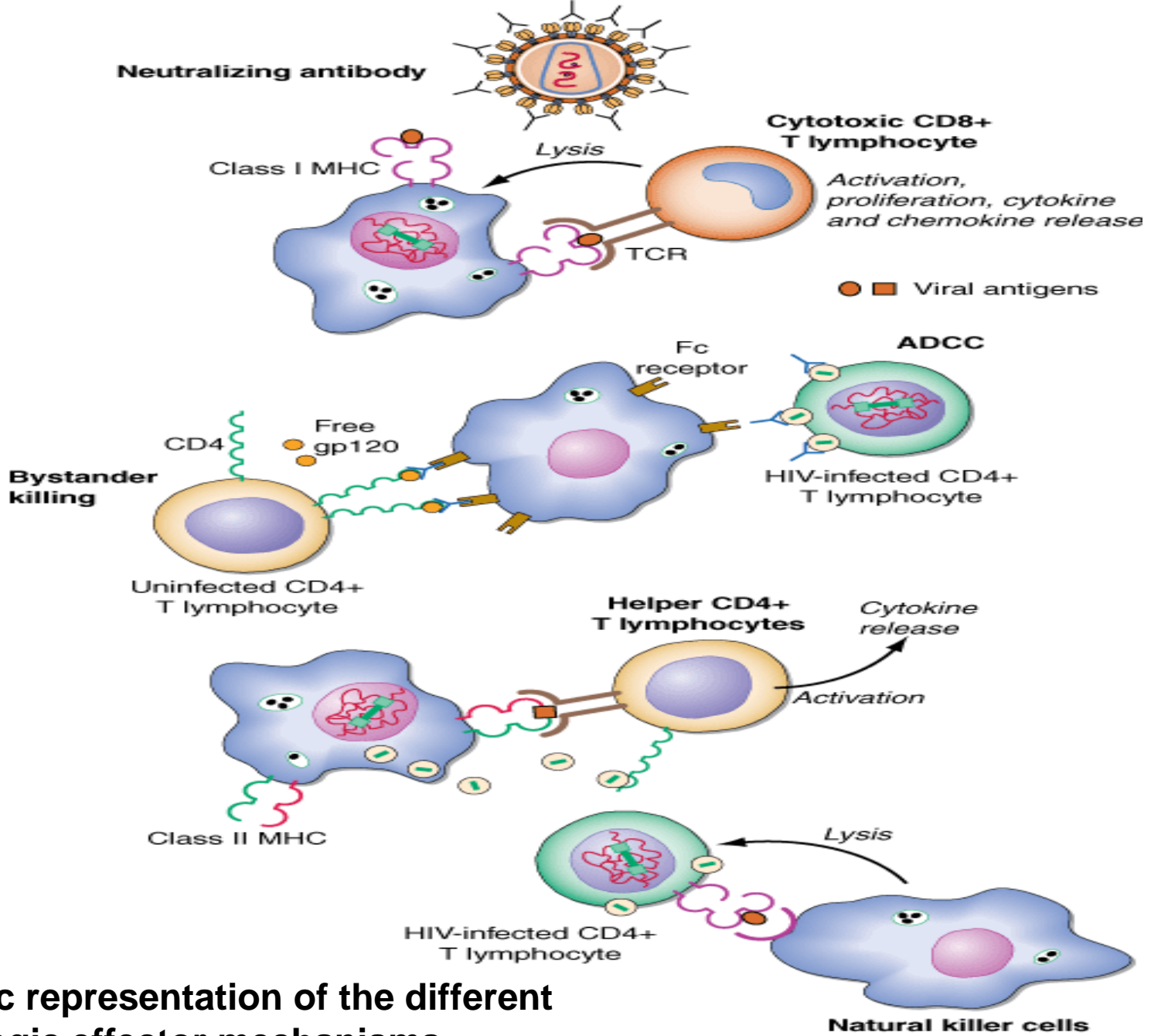


Figure 1-4. Testing algorithm for diagnosis of primary HIV infection (PHI). Ab = antibody; DDx = differential diagnosis; Rx = treatment; SC = seroconversion; VL = viral load.



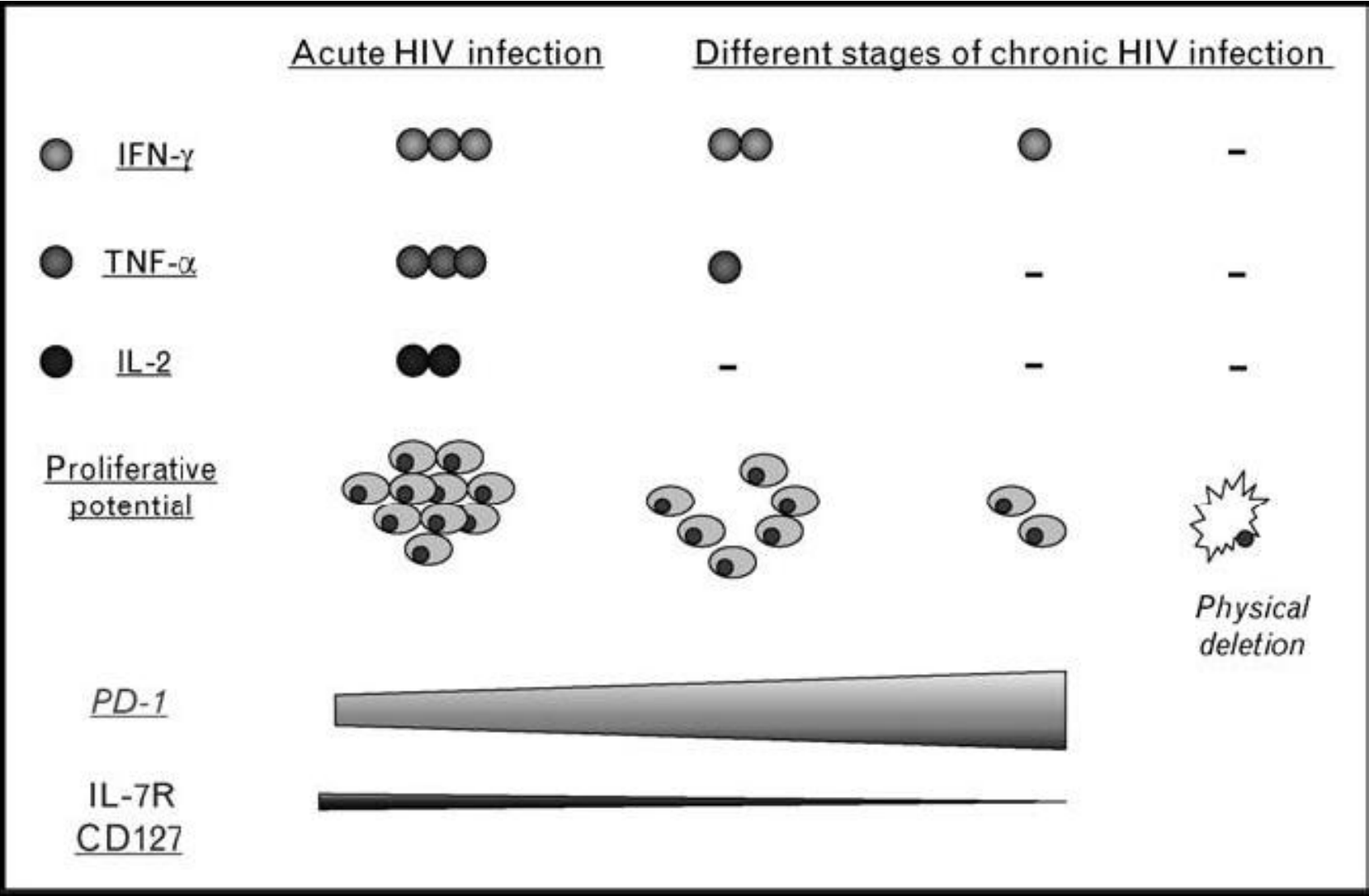


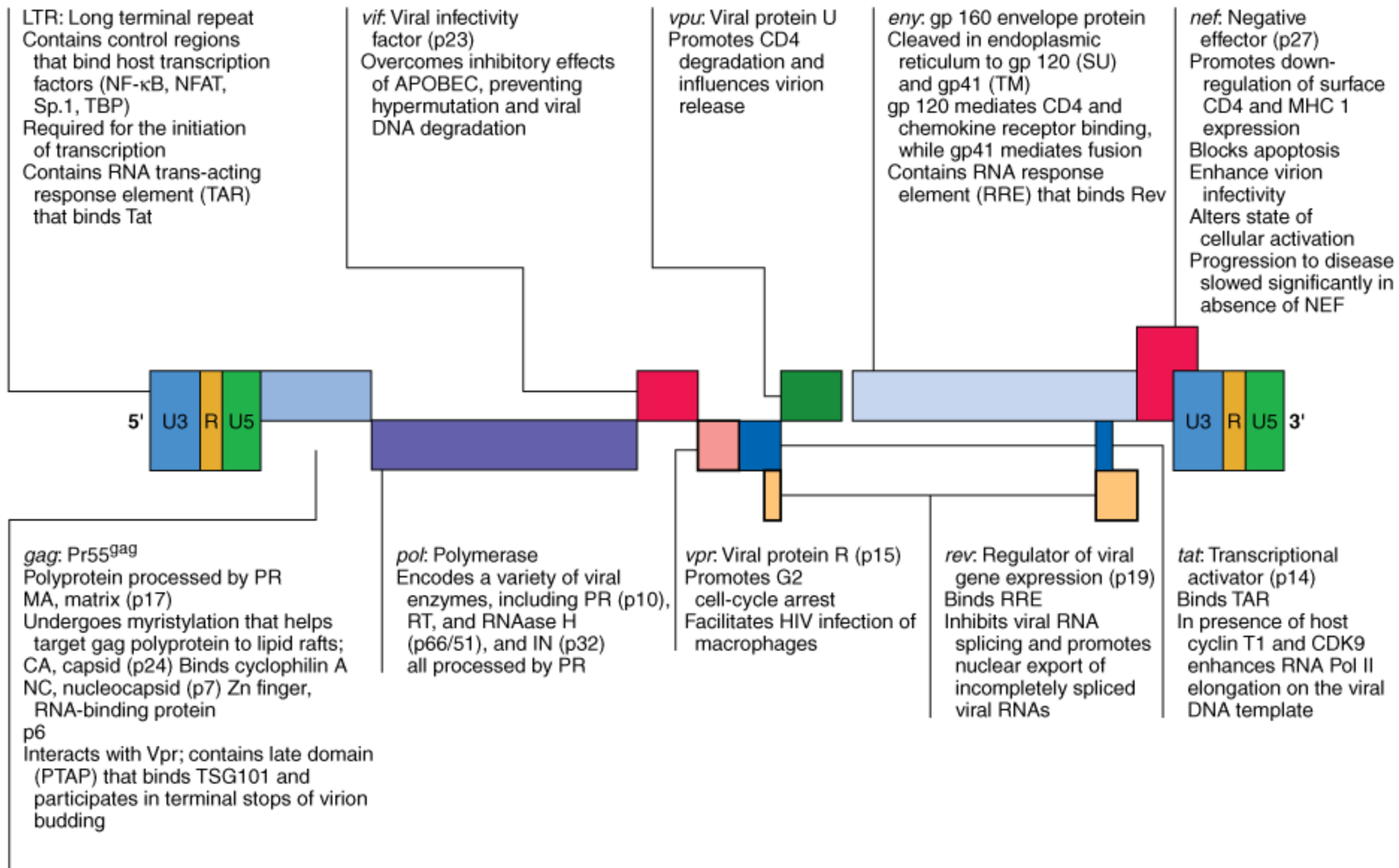


Schematic representation of the different immunologic effector mechanisms

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Schematic illustration for hierarchical exhaustion of CD8 T-cell functions from acute to chronic HIV infection





Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ HIV

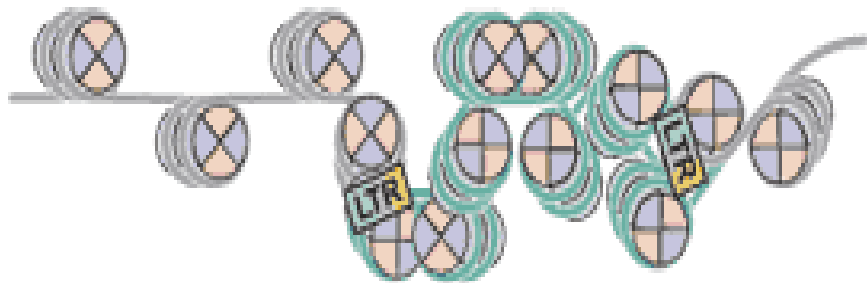
1. Προκαταρτικό σύμπλεγμα έναρξης της μεταγραφής

- LTR, προαγωγείς (promoters)
- RNA πολυμεράση II (RNAP II)
- στοιχείο TAR – πρωτεΐνη Tat

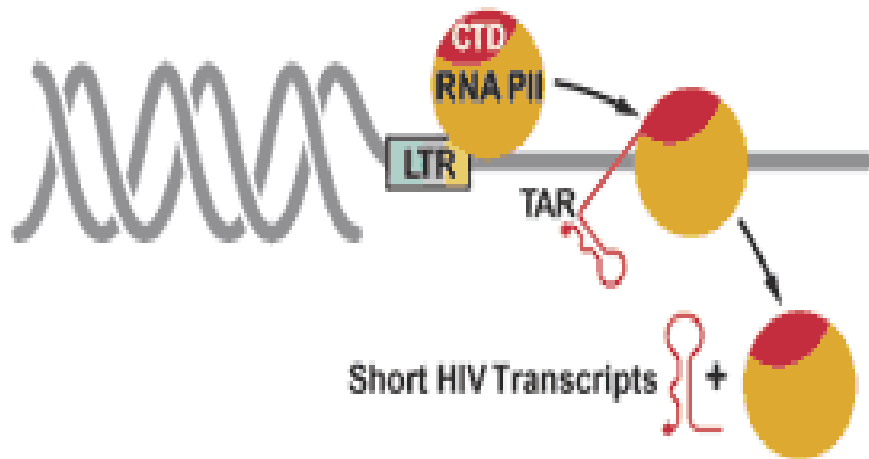
2. Μεταγραφικοί ενισχυτές:

- πυρηνικοί παράγοντες NF-κB, NFAT, Ets
- πρωτεΐνη Tat + κυκλίνη T1 → στοιχείο TAR

Potential Mechanisms of Post-integration HIV Latency

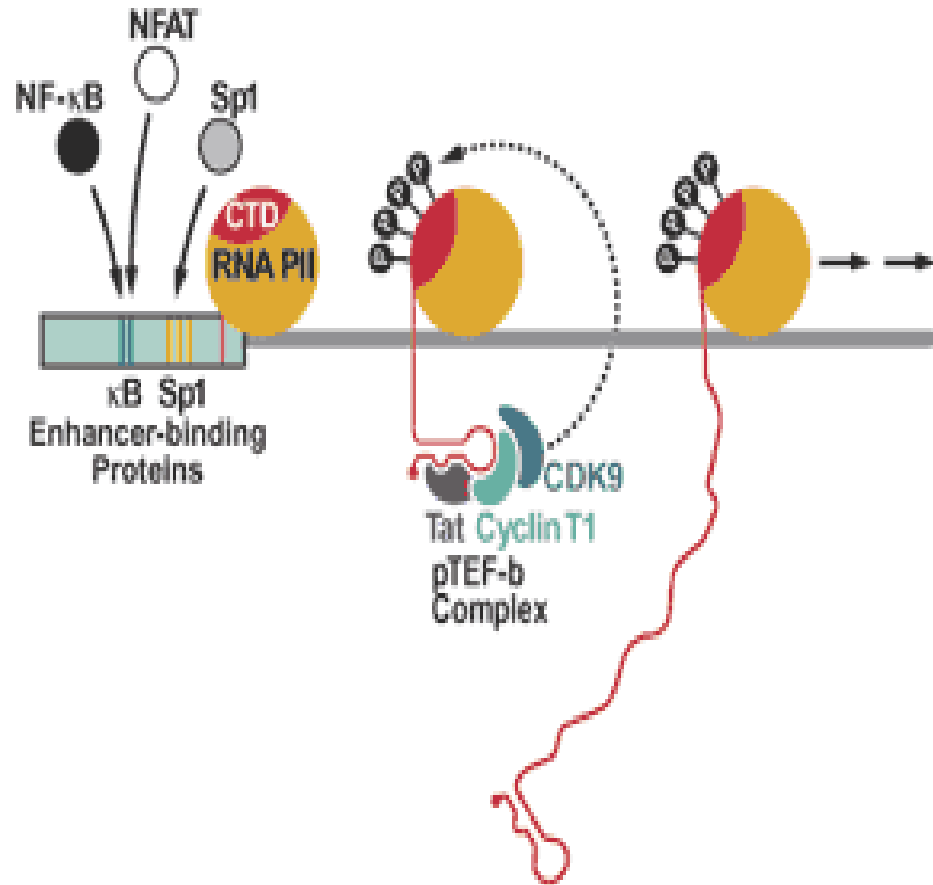


Integration into heterochromatin where transcription is repressed



Ineffective RNA PII elongation in the absence of Tat

Transcriptional Activation of HIV-1 Gene Expression



Tat and cyclin T1 binding to TAR activates CDK9, leading to phosphorylation of the C-terminal domain (CTD) of RNA PII and effective elongation

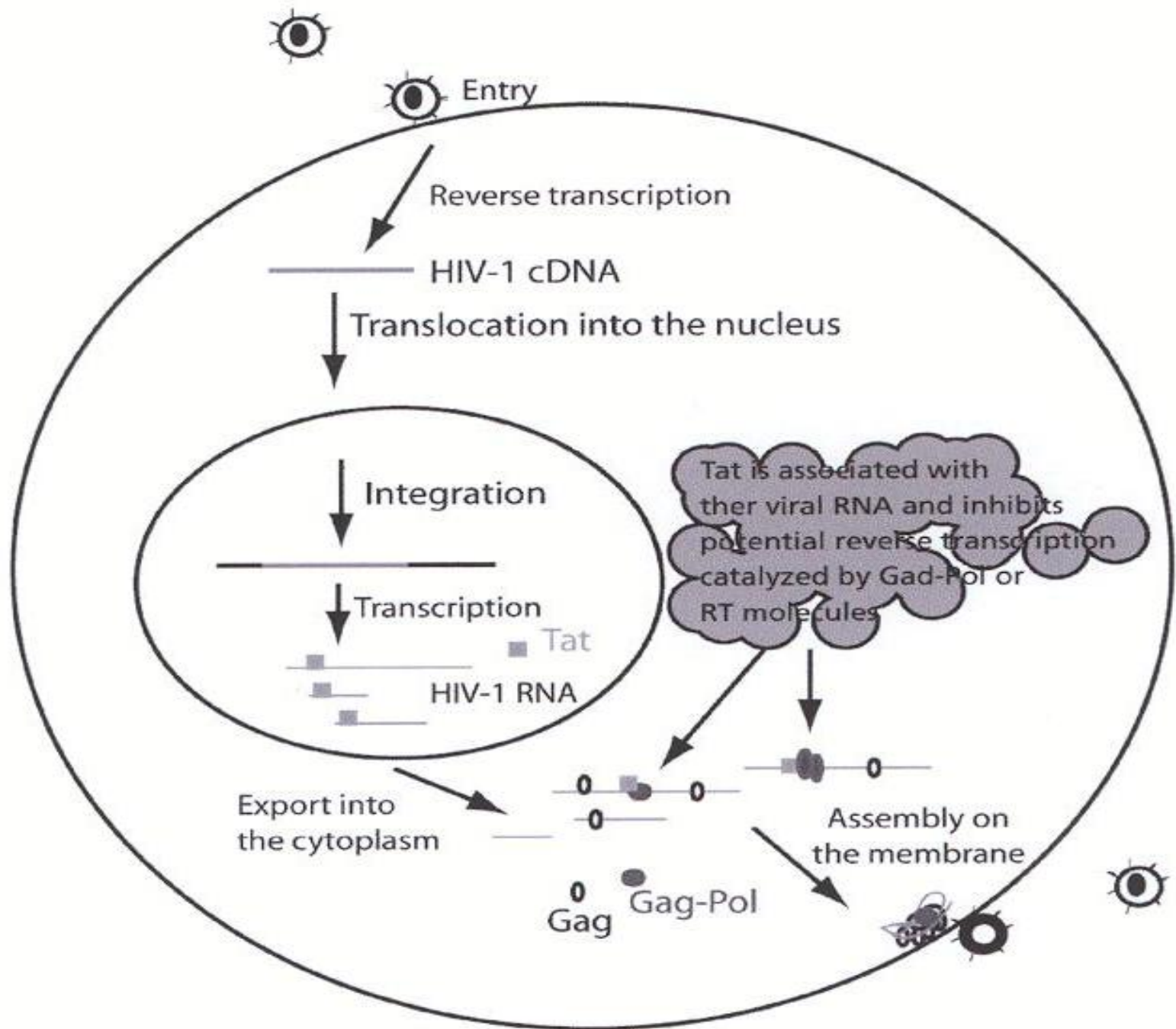
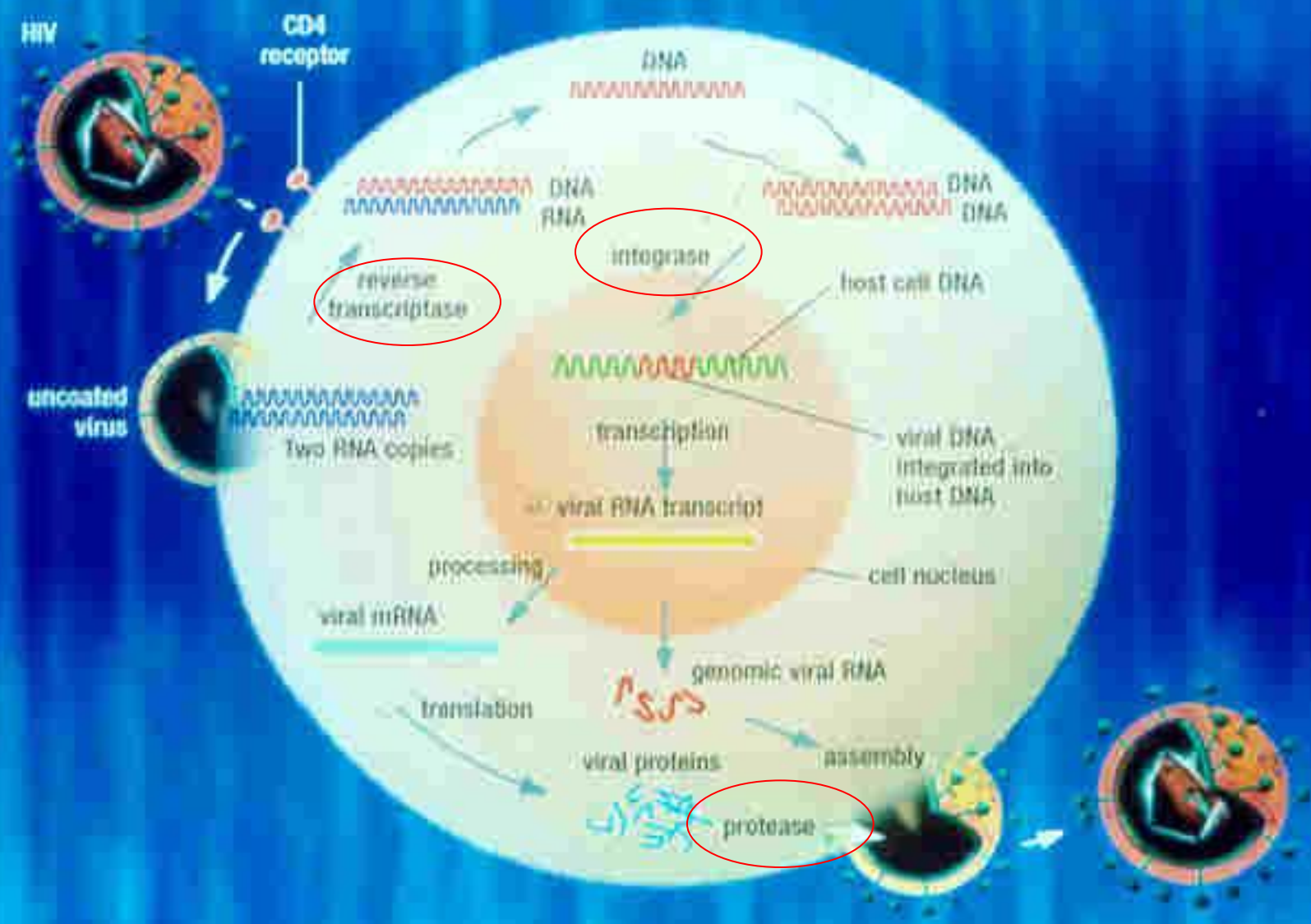


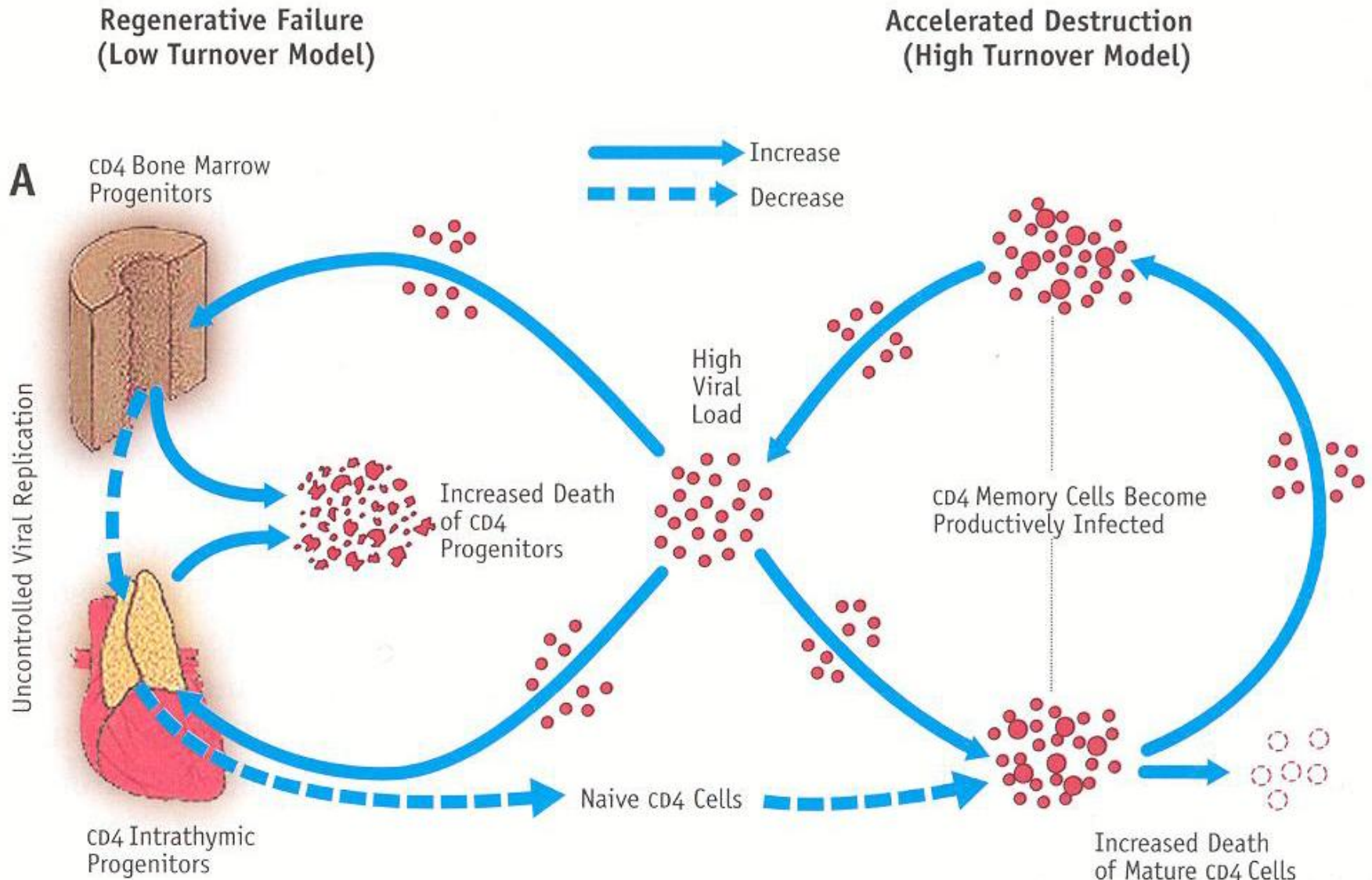
Figure 3 Replication cycle of HIV-1



ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟΝ HIV

1. Προσβολή **CD4** λεμφοκυττάρων απο τον HIV και ενεργοποίηση τους (μέσω HLA-II)
Προσβολή περισσότερων CD4 λεμφοκυττάρων.
2. Ενεργοποίηση κυτταροτοξικών **CD8 T** λεμφοκυττάρων (CTLs), μέσω IL-2.
Καταστροφή CD4 λεμφοκυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, που περιέχουν HIV, μέσω HLA-I.
3. Έκκριση διαλυτών μορίων, πχ **ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ**.

FIGURE 1. Accelerated Destruction and Regenerative Failure Models of HIV



ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ Τ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

1. ΑΜΕΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ HIV

- Καταστροφή αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων-μειωμένη παραγωγή
- Καταστροφή υποστηρικτικού υποστρώματος αιμοποιητικών οργάνων.

2. ΕΜΜΕΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΗ HIV

- Διαταραχή κυτταροκινών
- Επαγωγή απόπτωσης
- Καιροσκοπικές λοιμώξεις (πχ TBC, MAC) ή νεοπλάσματα
- Μυελοτοξική δράση φαρμάκων
- Έλλειψη βιταμινών και άλλων παραγόντων

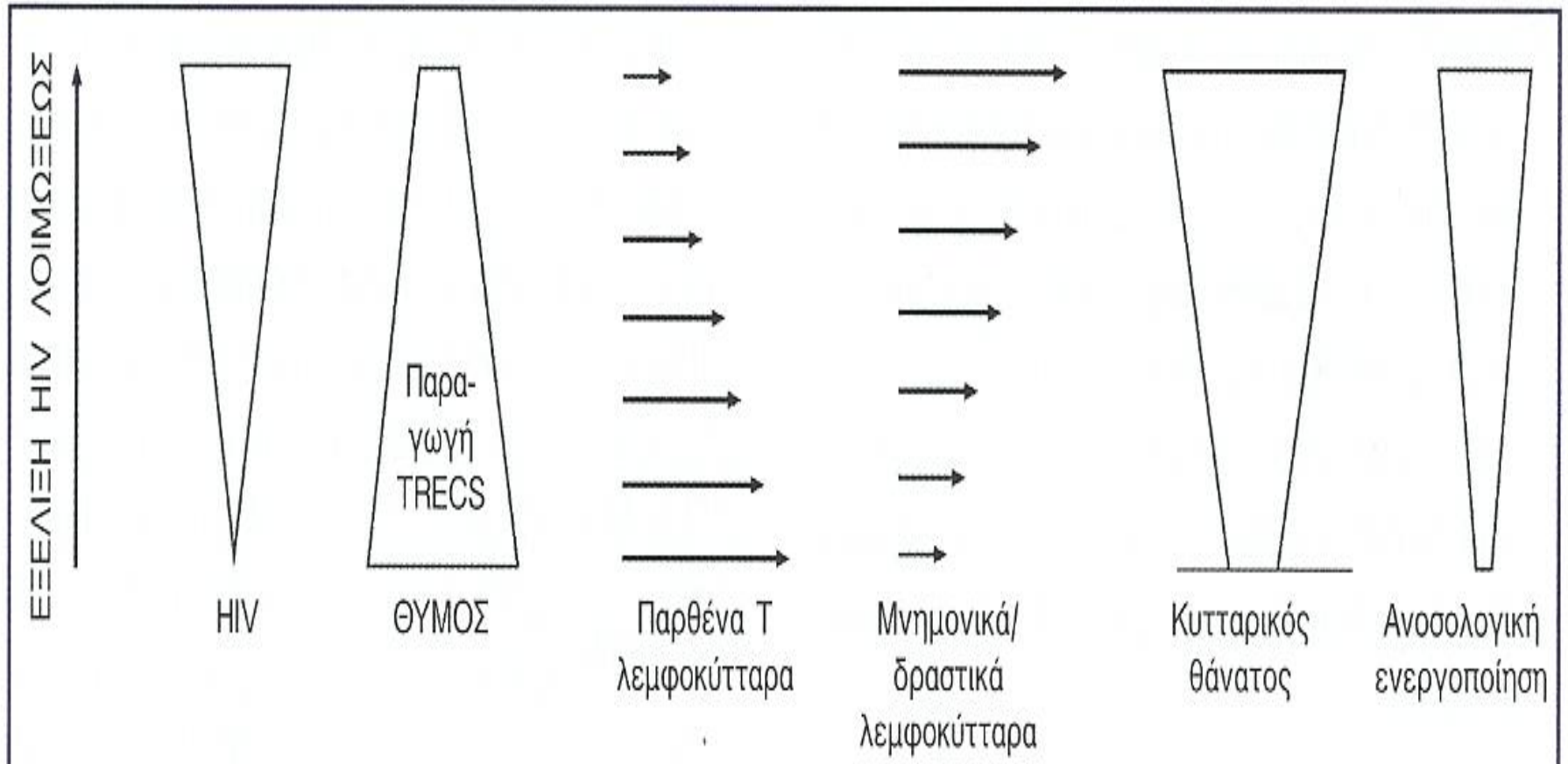
ΘΥΜΟΣ ΚΑΙ HIV

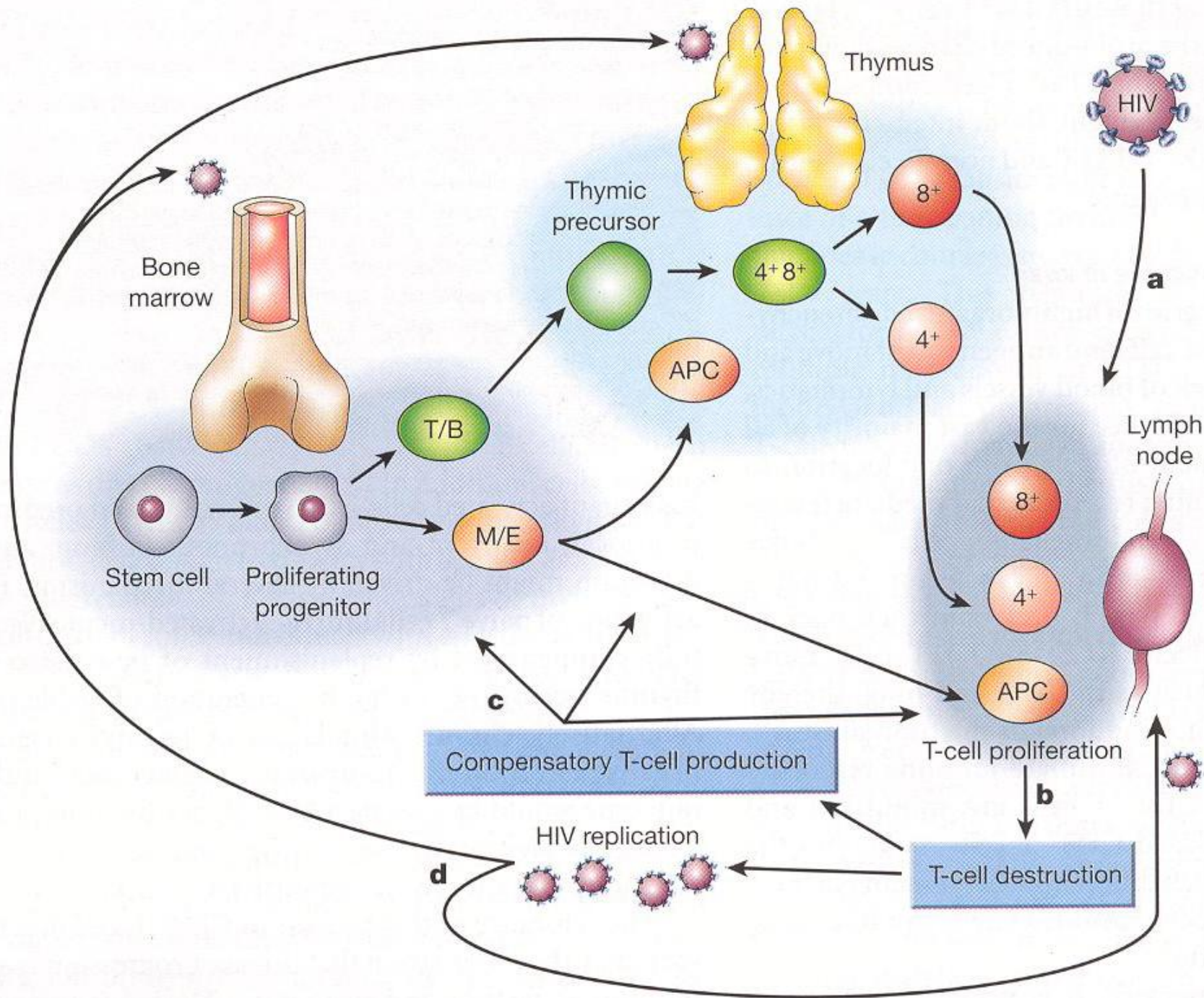
- Προσβολή θυμοκυττάρων απο τον HIV (CD4, CCR5, CXCR4)
- Καταστροφή πολυδύναμων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (απο X4)
- Πρώιμη καταστροφή παρθένων CD4+ και CD8+ T λεμφοκυττάρων (απο R5)
- Ενδομήτρια προσβολή - θυμική απλασία στα παιδιά
- Μέτρηση τμημάτων επισωματικού DNA (TREC_s). Δείκτες θυμικής παραγωγής.
- Πιθανός ρόλος IL-7 και GH (IGF-1) στην θυμοποίηση.

HIV ΚΑΙ ΕΞΑΝΤΛΗΣΗ CD4 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

- Χρόνια ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων (απο HIV, APC, ενεργ. Τ κυττ., κυτταροκίνες)
- Αυξημένη απόπτωση
- Άμεση καταστροφή απο τον HIV
 - απώλεια ακεραιότητας μεμβράνης (εκβλάστηση ιού)
 - συσσώρευση μη ενσωματωμένου ιικού DNA – διαταραχή κυτταρικού signaling
 - σχηματισμός συγκυτίων
- Ανακατανομή CD4 στους λεμφαδένες - Φαινομένη CD8 λεμφοκυττάρωση
- Ελαττωμένη παραγωγή στον μυελό των οστών και τον θυμό
- Απώλεια ρυθμιστικών Τ κυττάρων (T reg), που αναστέλλουν την άκριτη ανοσολογική ενεργοποίηση

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ



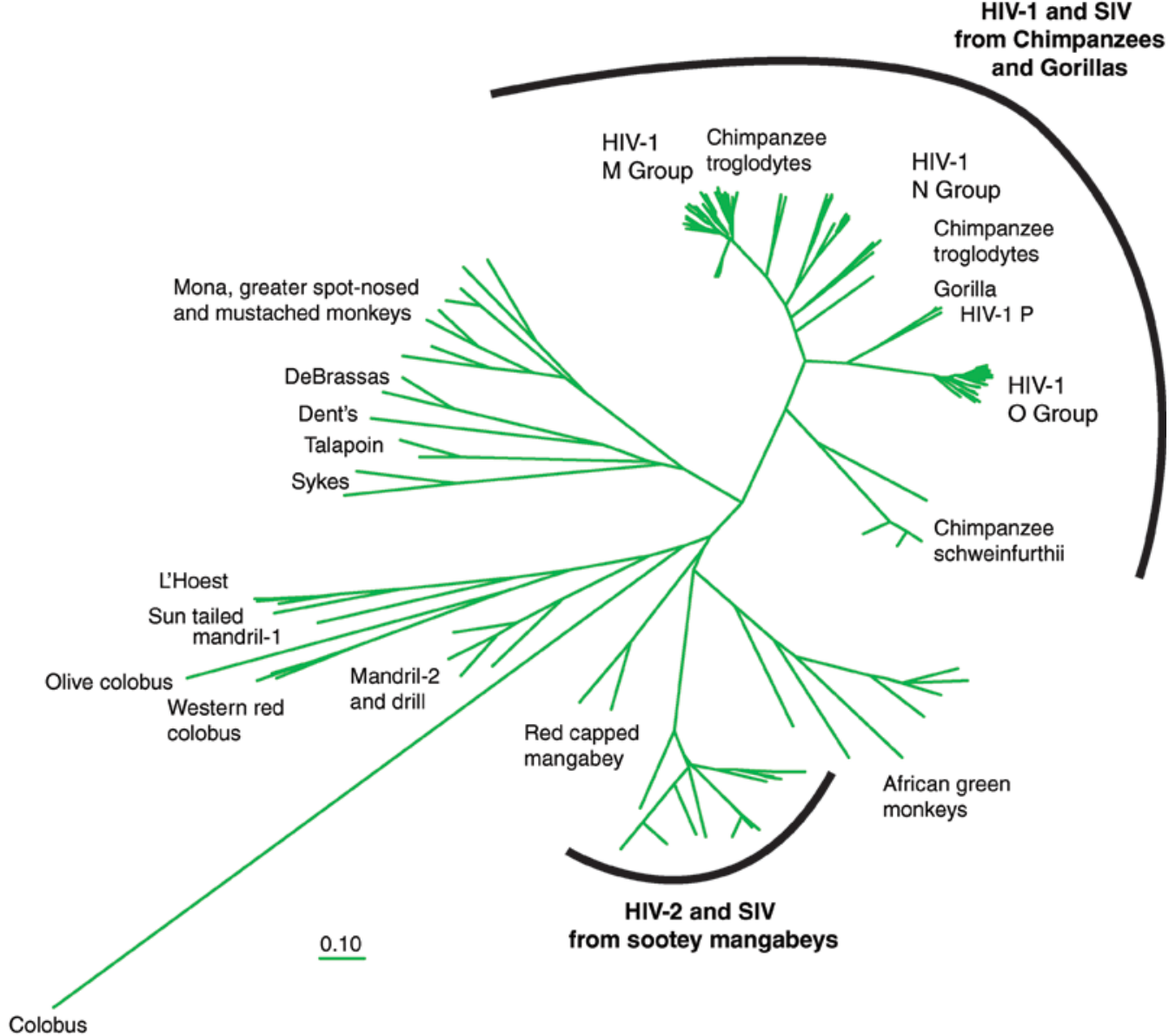


ΧΥΜΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟΝ HIV

- Σοβαρή δυσλειτουργία Β λεμφοκυττάρων (δράση gp120, ως υπεραντιγόνο, στο VH3 Ig)
- Διαταραχή παραγωγής ειδικών Abs σε νέα και αναμνηστικά αντιγόνα
- Πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία
- Παραγωγή ανοσοσυμπλεγμάτων και αυτοαντισωμάτων
- Ανεπαρκής δράση συμπλέγματος C5-C9 (συμπλήρωμα)
- Ανεπαρκή εξουδετερωτικά αντισώματα για τον έλεγχο της HIV λοίμωξης
- Ισχυρή δράση σε LTNPs, επιτυχή STI και ιικές αναπηδήσεις (blibs)

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΦΥΓΗΣ ΤΟΥ HIV

- Μεταλλαχθέντα στελέχη HIV που διαφεύγουν από τον έλεγχο των CD8-CTL και των εξουδετερωτικών αντισωμάτων
- Καταστροφή δραστικών έναντι του HIV κυττάρων
 - μόριο PD1 (programmed death, B7-CD28) + συνδέτες PD-L1 και -L2, οδηγούν σε θάνατο ή δυσλειτουργία τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
- Αδυναμία αναγνώρισης HIV από τα CD8-CTLs
 - Η πρωτεΐνη nef ελαττώνει την έκφραση των μορίων HLA-I στην επιφάνεια των προσβεβλημένων κυττάρων
- Αποφυγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων
 - υπερμεταβλητότητα και εκτεταμένη γλυκοζυλίωση των γλυκοπρωτεϊνών του περιβλήματος (gp120 V3, glucan shield)
 - αλλαγή επιτόπων αναγνώρισης των αντισωμάτων
- Αρχική απώλεια των ειδικών για τον HIV CD4 T κυττάρων (έως 40-90 % στο GALT)
- Δεξαμενές HIV πχ ΚΝΣ



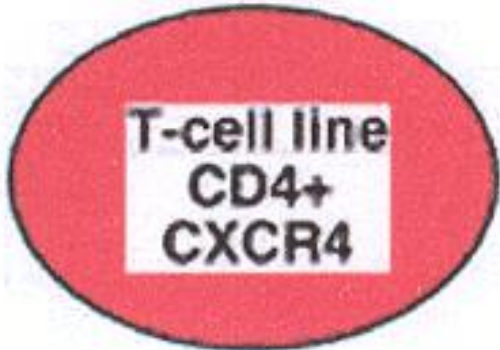
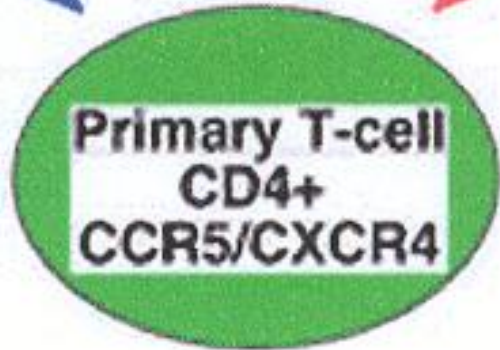
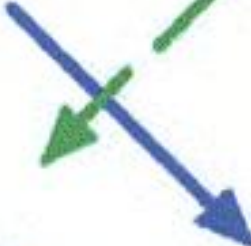
Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition: www.accessmedicine.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

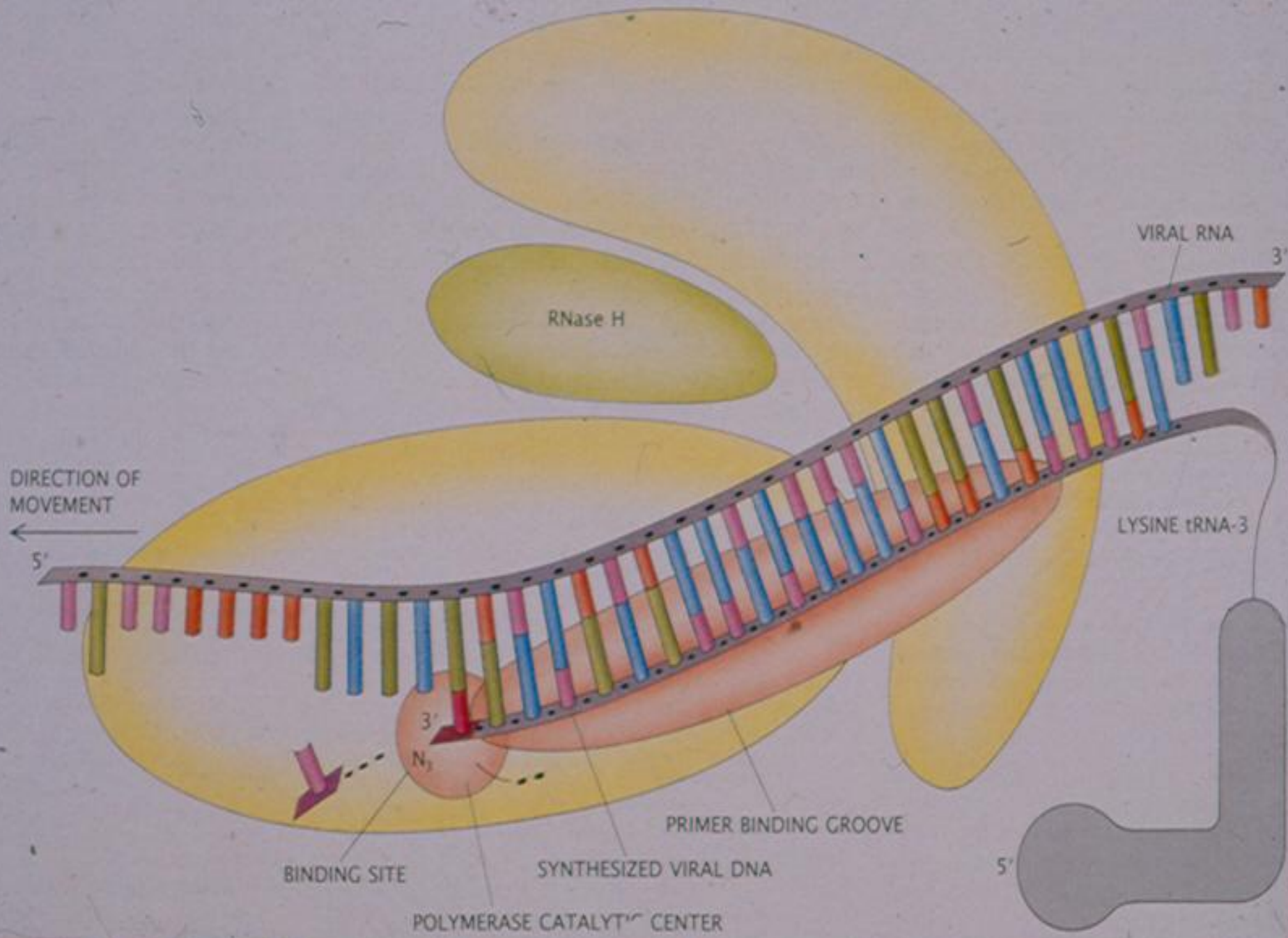
HIV-1 Cell Tropism

R5 Virus Strains
M-tropic virus
Transmission

R5X4 Virus Strains
Dual-tropic virus

X4 Virus Strains
T-tropic virus
Emerge late





RNase H

VIRAL RNA

DIRECTION OF MOVEMENT
←

LYSINE tRNA-3

5'

3'

3'

N₃

PRIMER BINDING GROOVE

BINDING SITE

SYNTHESIZED VIRAL DNA

POLYMERASE CATALYTIC CENTER

5'

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΩΣ ΜΗ ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

(Long term non-progressors, LTNPs)
CD4 > 500/mm³ για > 10 έτη, (5-15 %)

- Ισχυρή HIV-CD8 CTL δράση-αυξημένη έκκριση CAF (α-defensins)
- Ισχυρή HIV-CD4 δράση
- Αυξημένη παραγωγή T_H1 κυτταροκινών, πχ IFN-γ, IL-2
- Ισχυρή δράση εξουδετερωτικών αντισωμάτων
- Ισχυρή καταστολή πολλαπλασιασμού στελεχών HIV R5 (RANTES, MIP-1α, MIP-1β)
- Ισχυρή αντίδραση πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων στις πρωτεΐνες του HIV (Gag)
- Υπόδειγμα-στόχος για ανοσοενισχυτικές θεραπείες και εμβόλια.
- Αιτία έναρξης πολύ πρώιμης HAART
- Long term survivors: >20 έτη
- Elite controllers (non-progressors): >20 έτη, CD4 κφ, VL<50 (< 1 %), σχέση με HLA B*5701, ετεροζυγώτες σε CCR5-Δ32