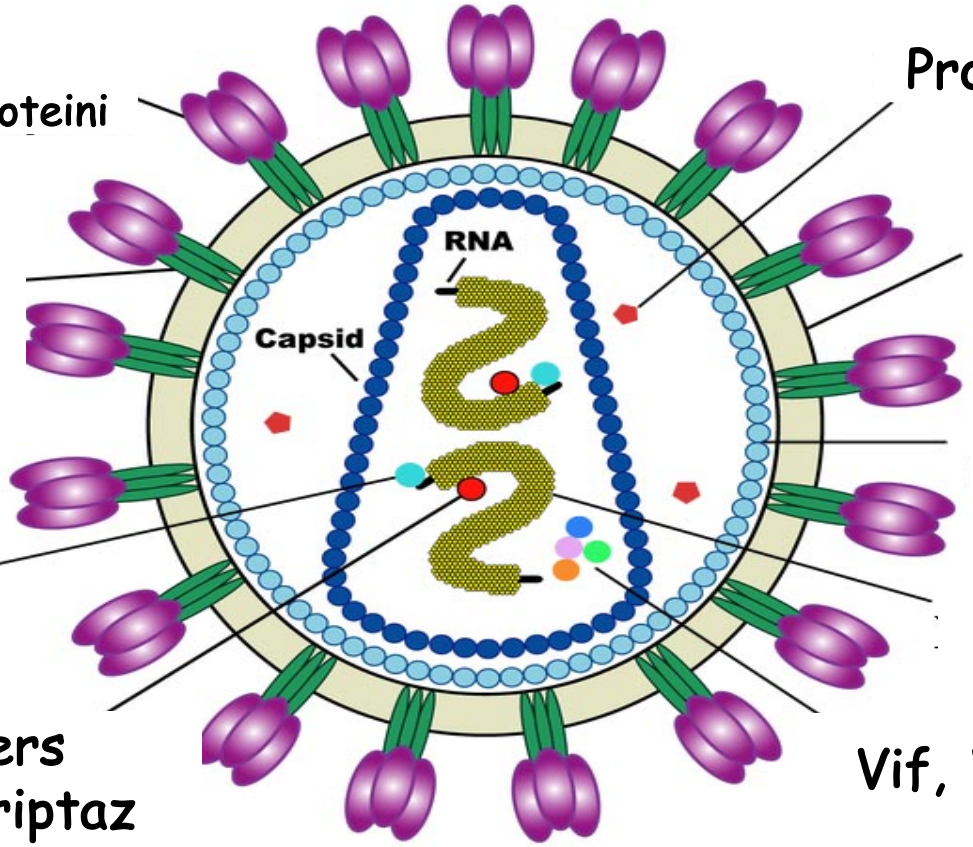
HIV ENFEKSİYONUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu
SBÜ. Bakırköy Dr. Sadi Konuk
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sunum Planı

- HIV'in morfolojik ve genomik yapısı
- Yaşam siklusu ve replikasyon
- Patofizyoloji ve patogenez
- HIV enfeksiyonunun doğal seyri
- Klinik evreler

HIV'in morfolojik yapısı



gp120
Yüzey glikoproteini

gp41
Transmembran
Glikoproteini

İntegraz

Revers
transkriptaz

Proteaz

Lipid
membran

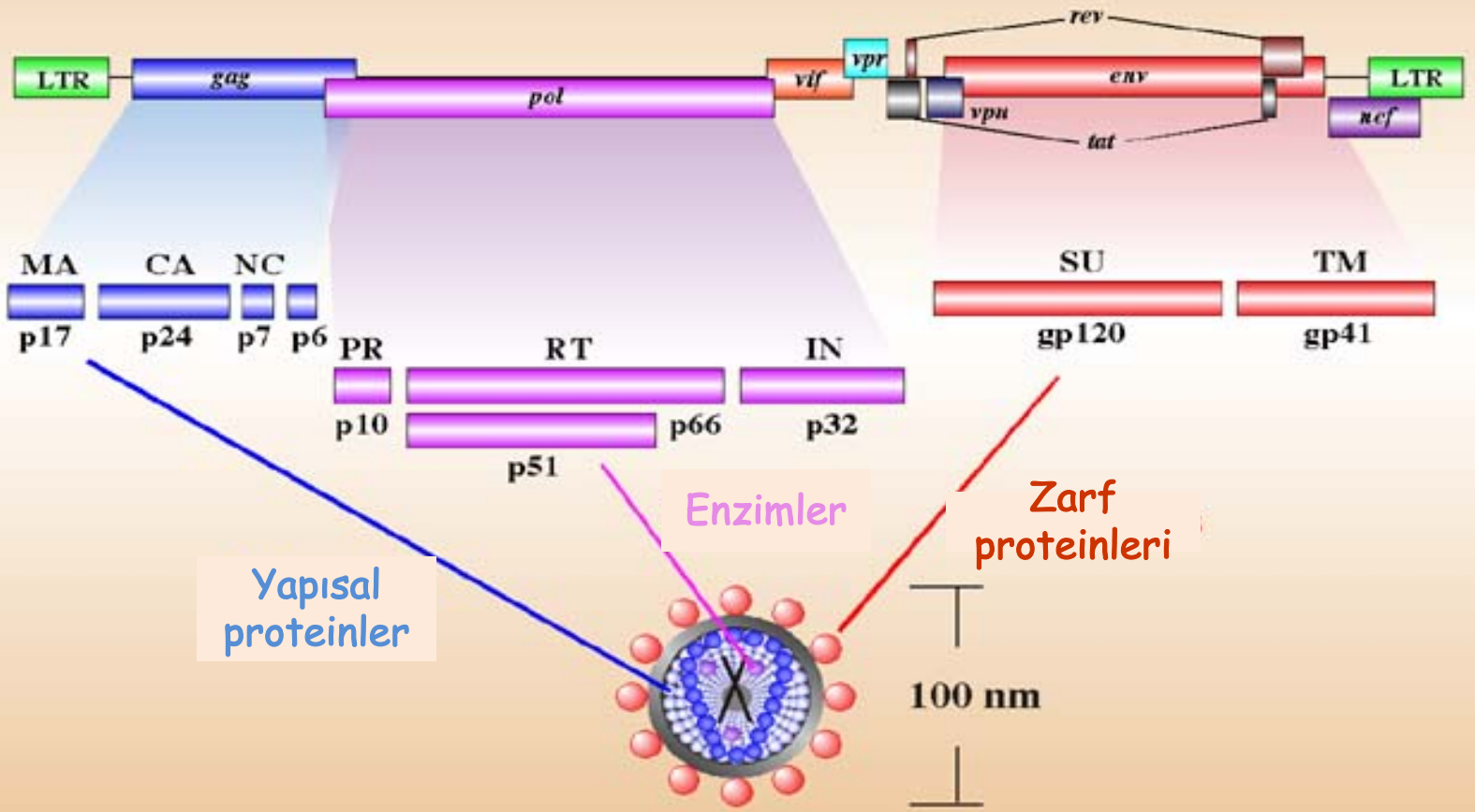
gagP17
Matriks
proteini

Nükleokapsid

Vif, Vpr, Nef ve p7

HIV Genomu

HIV'in Genomik Organizasyonu



MWCHO

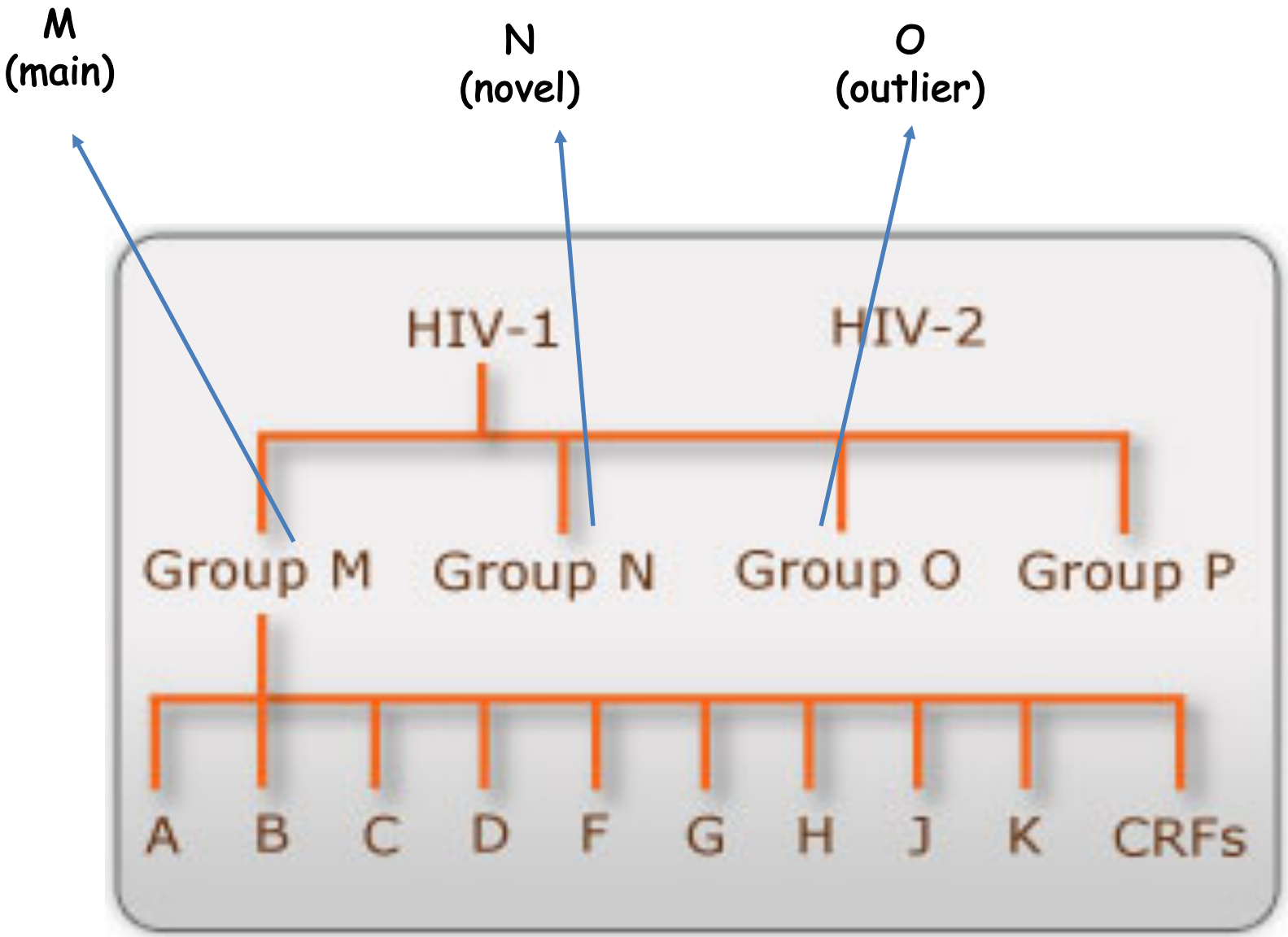
HIV'in gen ve proteinleri

Gen	Protein	Fonksiyon
gag (kor)	p55 p24 p17	gag proteinleri prekürsörü kapsit proteini matriks proteini: p15,p9,p7
pol (polimeraz)	p66 p51 p31 p15 p11	revers transkriptaz RT endonükleaz proteaz (PR) integraz
env (zarf)	Gp160 Gp120 gp41	env glikoproteini prekürsörü dış glikoprotein transmembran glikoprotein
vif	P23	viral enfektivite faktörü
vpx*	p25	viriyon proteini, enfektivite ile ilşkili
vpr	p15	viriyon proteini, replikasyona yardımcı
tat	p14	vajör viral transaktivatör
rev	p19	viral RNA'ların nukleustan exportu
vpu**	p16	virüs salınımını etkiler
nef	p27	Negatif etkili

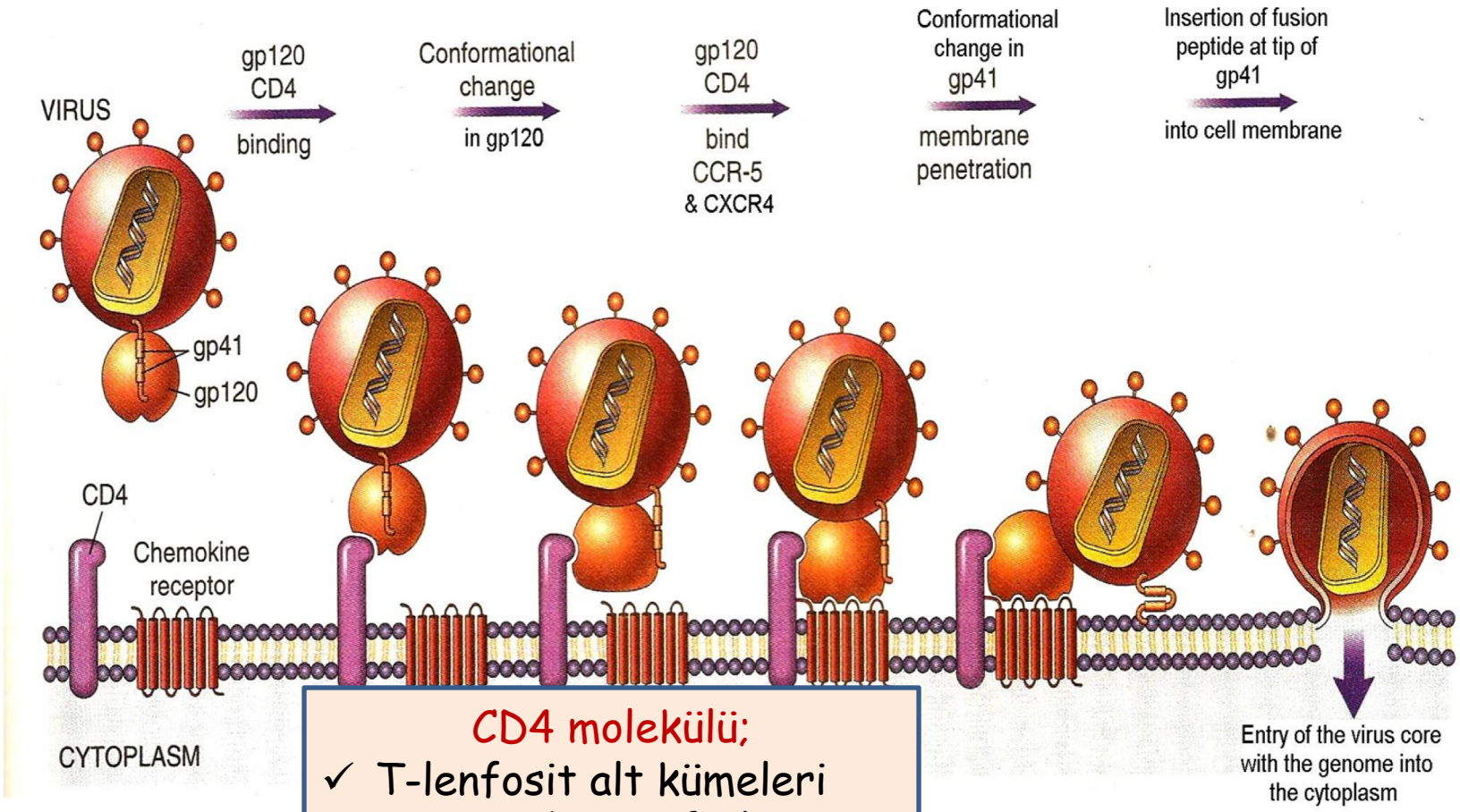
*sadece HIV-2'de var
**sadece HIV-1'de var

Vif: konak hücre faktörlerinin inhibitör etkilerine (APOBEC) karşı koyar

HIV grup ve alt tipleri



HIV'in replikasyon döngüsü (1)



CD4 molekülü;

- ✓ T-lenfosit alt kümeleri
- ✓ Monosit/makrofajlar
- ✓ Dendritik hücrelerin yüzeyinde

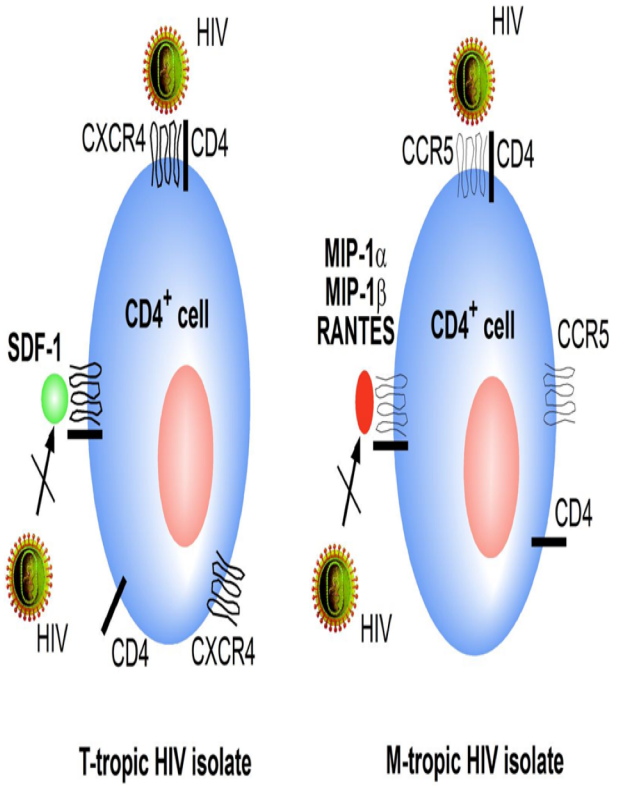
HIV ve Hücre Reseptörleri

- **HIV izolatları füzyon testlerinde kullandıkları kemokin reseptörlerine göre sınıflandırılırlar:**

- CXCR4 reseptörlerini kullanan:
T-hücre serisi (TCL) tropik,
X4 viruslar sinsisyum oluştururak sitopatik etki gösterirler,
replikasyonları hızlı ve yüksektir

- CCR5 reseptörlerini kullanan:
Makrofaj (M) tropik,
R5 viruslar, sinsisyum oluşturmazlar,
replikasyonları yavaş ve düşüktür

- Hem TCL hem de M tropik R5/X4 suşlarda mevcuttur



Timothy Brown- kesin tedavi olan ilk ve tek hasta

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

BRIEF REPORT

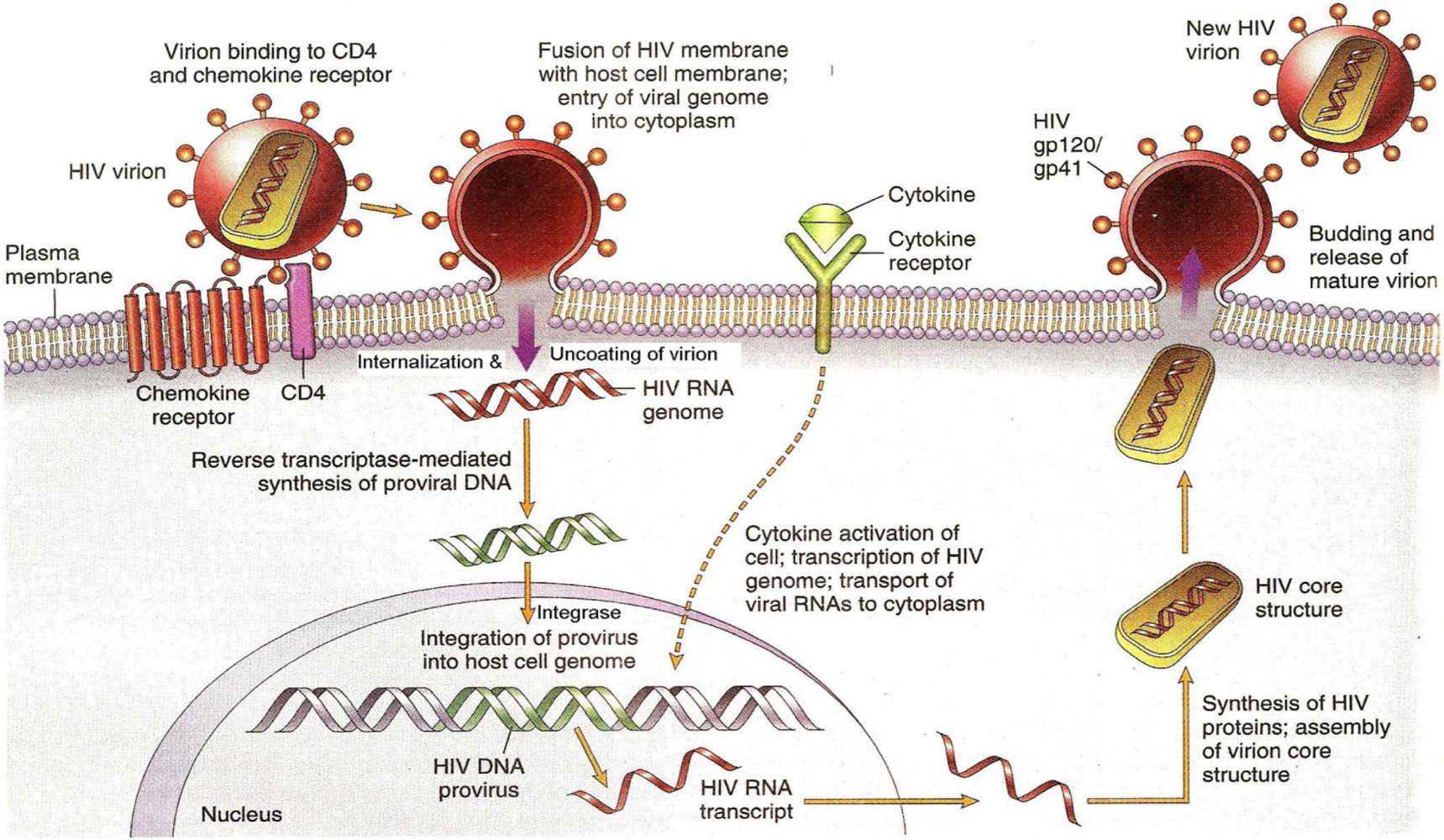
Long-Term Control of HIV by *CCR5* Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation

Gero Hütter, M.D., Daniel Nowak, M.D., Maximilian Mossner, B.S., Susanne Ganepola, M.D., Arne Müßig, M.D., Kristina Allers, Ph.D., Thomas Schneider, M.D., Ph.D., Jörg Hofmann, Ph.D., Claudia Kücherer, M.D., Olga Blau, M.D., Igor W. Blau, M.D., Wolf K. Hofmann, M.D., and Eckhard Thiel, M.D.

SUMMARY

Infection with the human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) requires the presence of a CD4 receptor and a chemokine receptor, principally chemokine receptor 5 (CCR5). Homozygosity for a 32-bp deletion in the *CCR5* allele provides resistance against HIV-1 acquisition. We transplanted stem cells from a donor who was homozygous for *CCR5* delta32 in a patient with acute myeloid leukemia and HIV-1 infection. The patient remained without viral rebound 20 months after transplantation and discontinuation of antiretroviral therapy. This outcome demonstrates the critical role *CCR5* plays in maintaining HIV-1 infection.

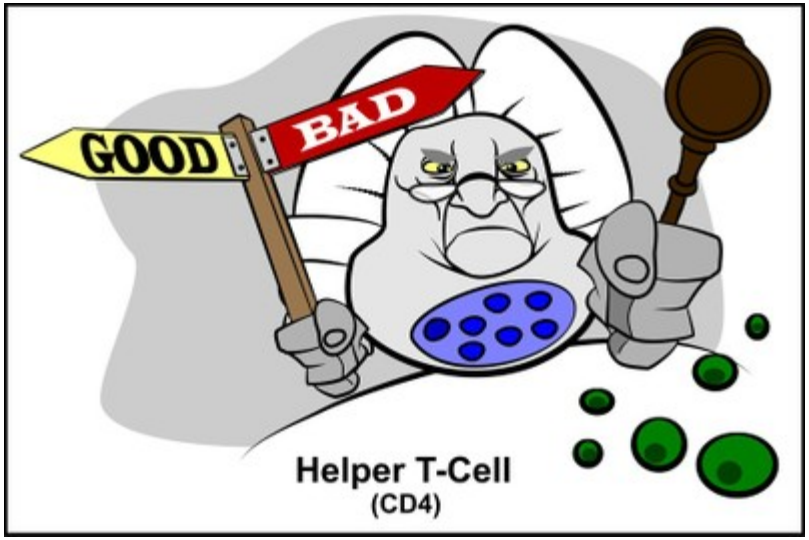
HIV'in replikasyon döngüsü (2)



Virus-Konak Dinamikleri

- Günde yaklaşık 10 milyar viryon üretilir
- Her infekte hücre 10 yeni hücreyi infekte etmeye yeterli virus üretir
- Plazmada HIV viryon ortalama ömrü ~6 saat
- HIV ile enfekte olmuş CD4 lenfosit ortalama ömrü ~ 1.6 gün

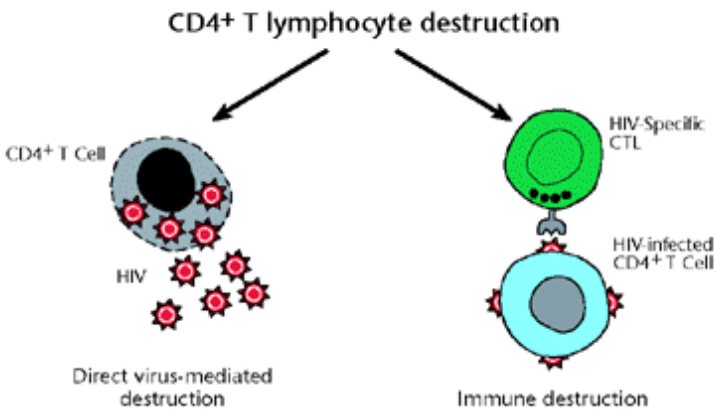
HIV enfeksiyonunun temel hedefi; CD4+ T hücreleri

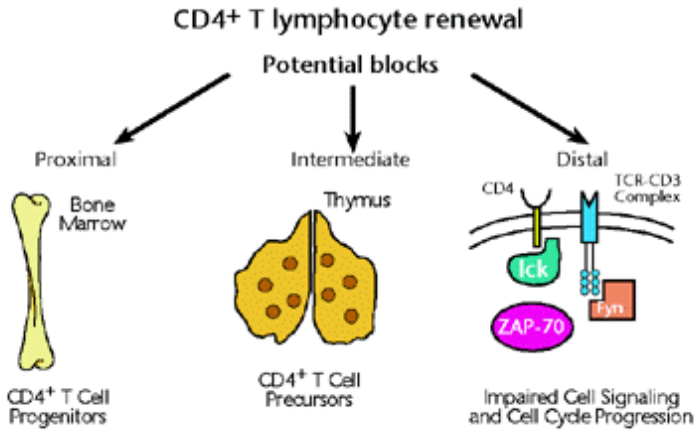


- T hücresi alt kümesi yüzeylerinde bulunan CD4 molekülü ile tanınırlar
- Bu molekül HIV için birincil hücresel reseptör görevini yapar
- **Yardımcı T hücrelerinin niceliksel ve niteliksel eksikliğine bağlı ortaya çıkan ilerleyici bağışıklık yetmezliği**

CD4+ T lenfositlerin sayıca azalmaları ve bağışık işlevlerini kaybetmesi..

- HIV tarafından doğrudan enfekte edilmesi ve harabiyete uğratılması
- Enfekte hücrelerin immün mekanizmalarla temizlenmesi
- Normal dışı hücresel aktivasyona bağlı immün tükenme
- Aktivasyon ile indüklenen programlanmış hücre ölümü (apopitozis)



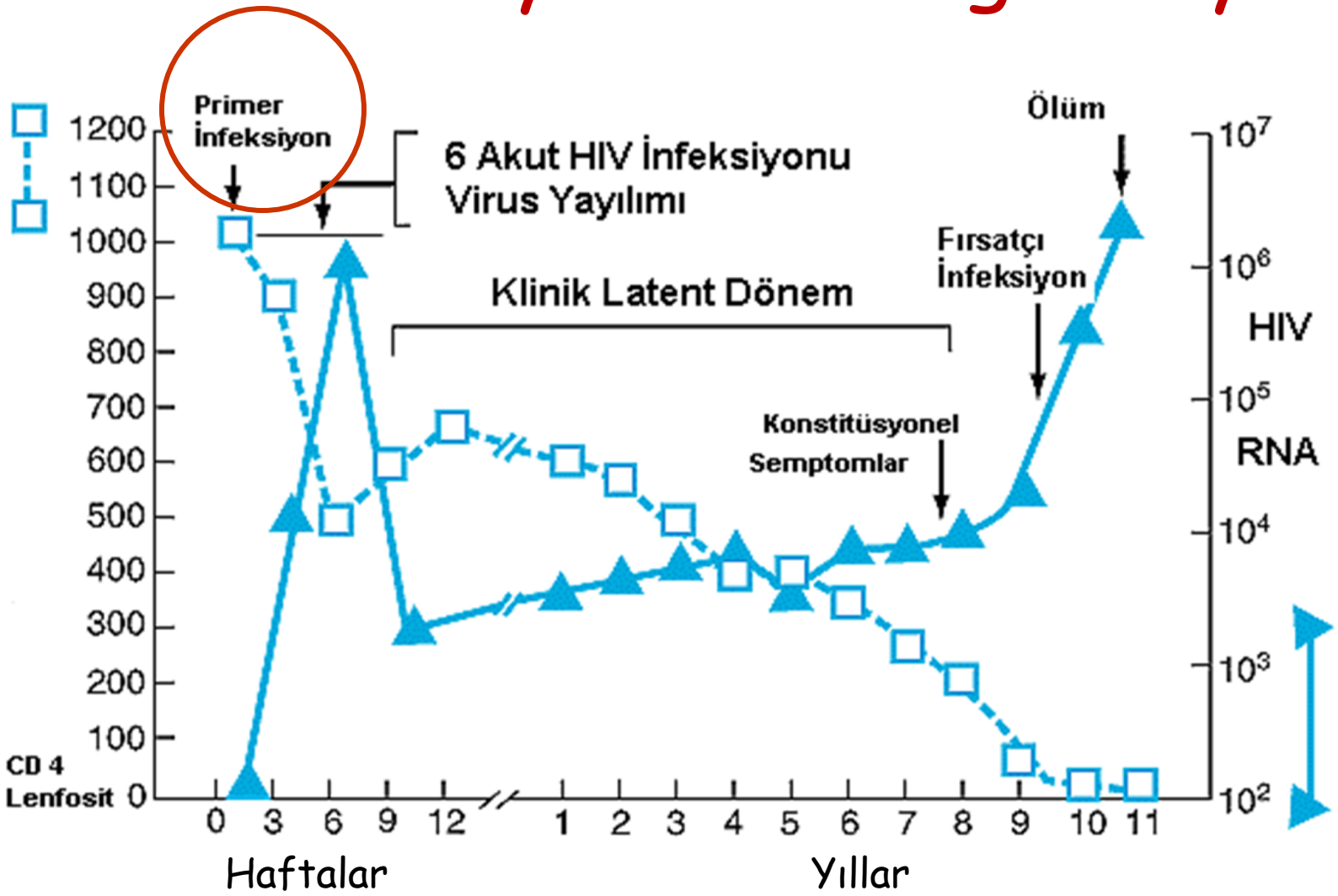


HIV enfeksiyonunun seyri sırasında..

PRİMER ENFEKSİYON

İLERLEMİŞ HASTALIK

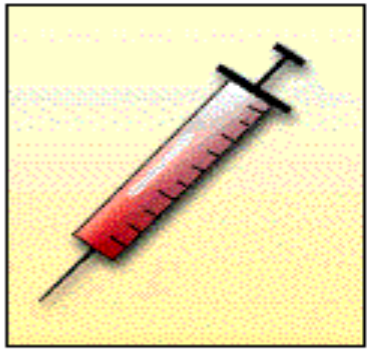
HIV enfeksiyonunun doğal seyri



Virüsün vücuda girişi ve yayılımı…

Korunmasız cinsel temas

Vertikal geçiş (anneden bebeğe)
*inutero
*doğumda
*emzirme ile

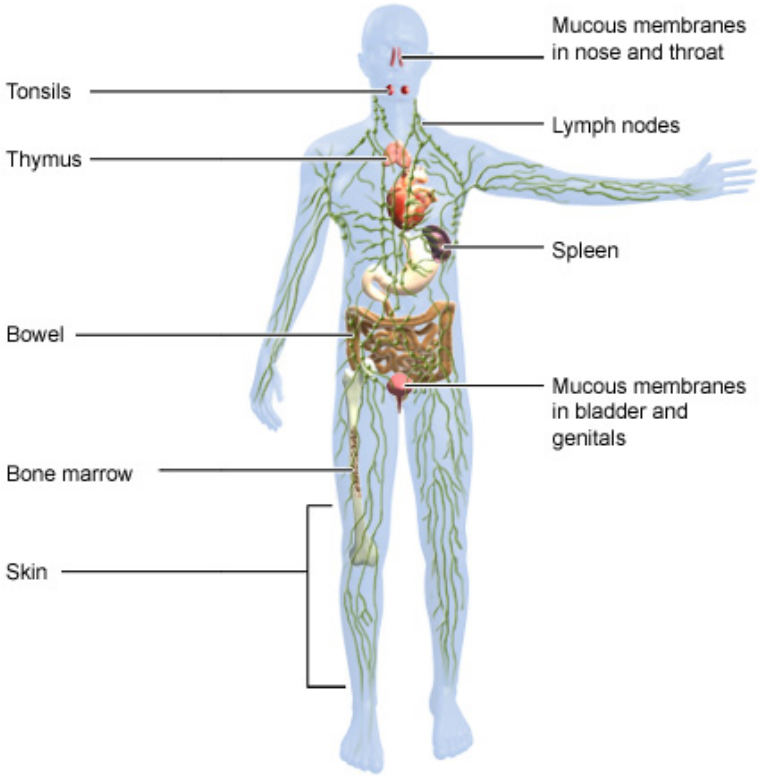


IV ilaç kullanımı (nadiren: enfekte kan ve kan ürünleri)

HIV ENFEKSİYONU

HIV patogenezinde lenfoit organların rolü

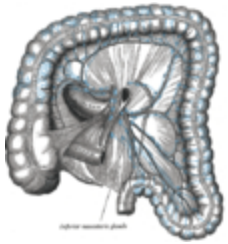
- HIV hangi giriş kapısından girerse girsin, lenfoit dokular HIV enfeksiyonunun yerleşmesinde ve gelişmesinde başlıca anatomik bölgelerdir
- Virüs replikasyonu büyük oranda kanda değil lenfoit dokuda gerçekleşir
- Plazma viremi düzeyi; lenfoit dokudaki virüs yapımını doğrudan yansıtmaktadır



What are the parts of the immune system?

İlk viremi ve virüsün yayılımı..(1)

Doğrudan kan dolaşımına giren virüs..



Muhtemelen dolaşımdan temizlenerek dalağa ve diğer lenfoit organlara yönlendirilir

Bu organ ve dokularda önce birincil fokal enfeksiyonlar başlar

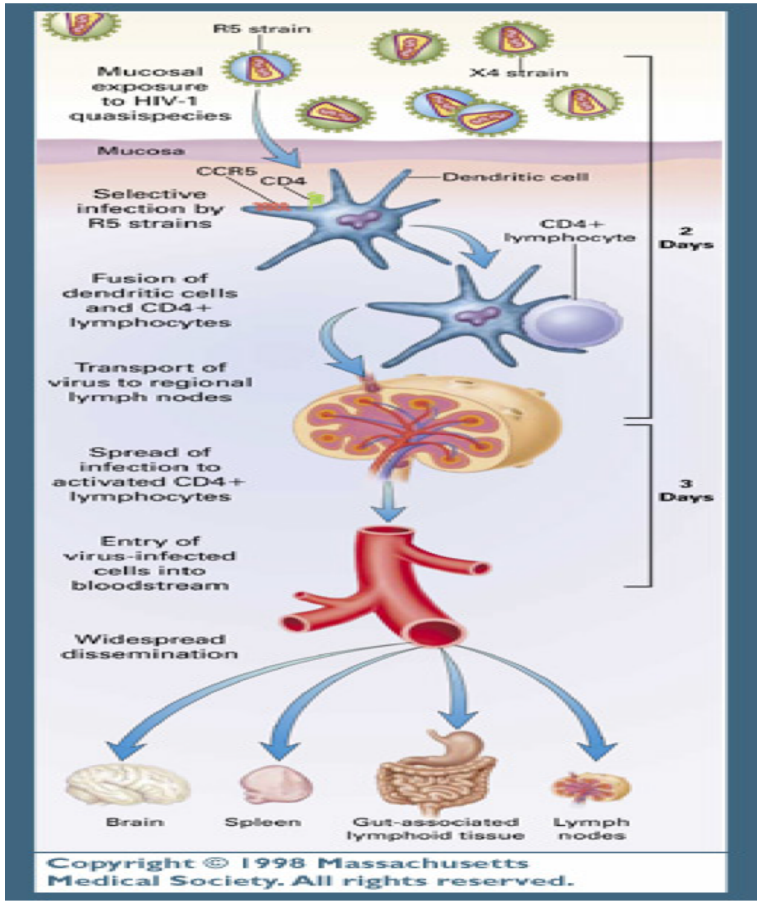
Bunu virüsün diğer lenfoit dokulara, özellikle BİLD'e yayılımı izler

Viremi patlaması

İlk viremi ve virüsün yayılımı..(2)

Vücuda yerel olarak giren virüs…

Mukozal dendritik hücrelerle karşılaşır



- Dendritik hücreler HIV enfeksiyonunun başlatılmasında önemli bir role sahip
- Dendritik hücreler HIV'i yakalayıp CD4+ T lenfositlerin etkin biçimde transenfekte olmasına aracılık ederler

0. gün

Mukozal yüzey ile HIV'in teması

0-2. gün

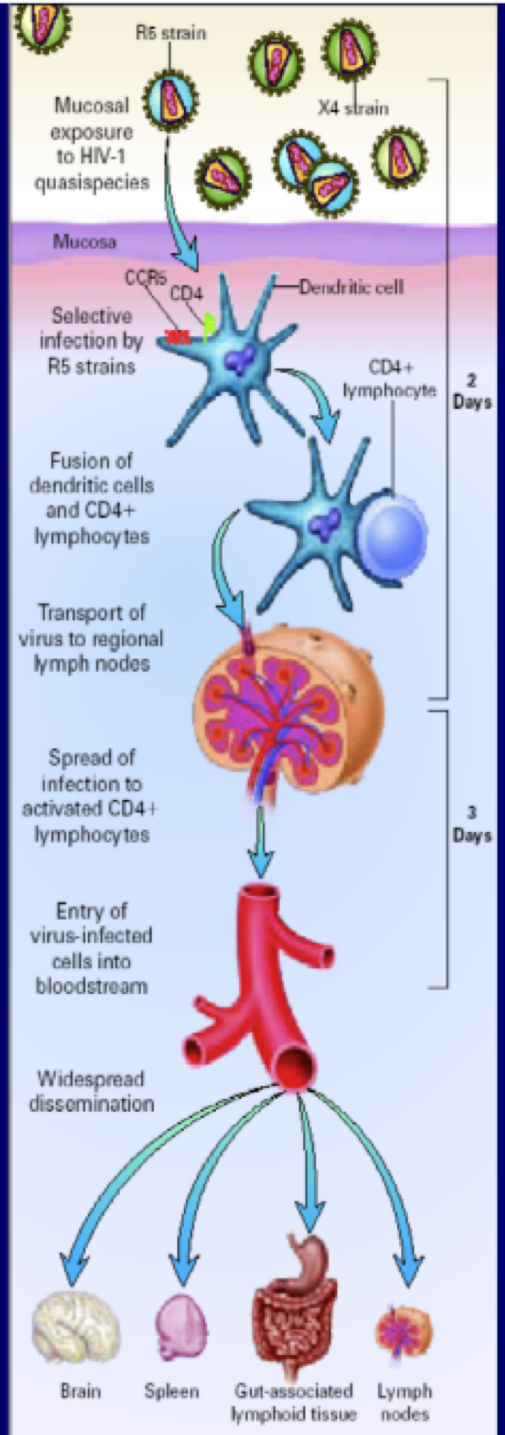
Dentritik hücreler tarafından tutulur ve lenf noduna taşınır

4-10. gün

HIV CD4 T hücrelerinde replike olur ve ardından kana salınır

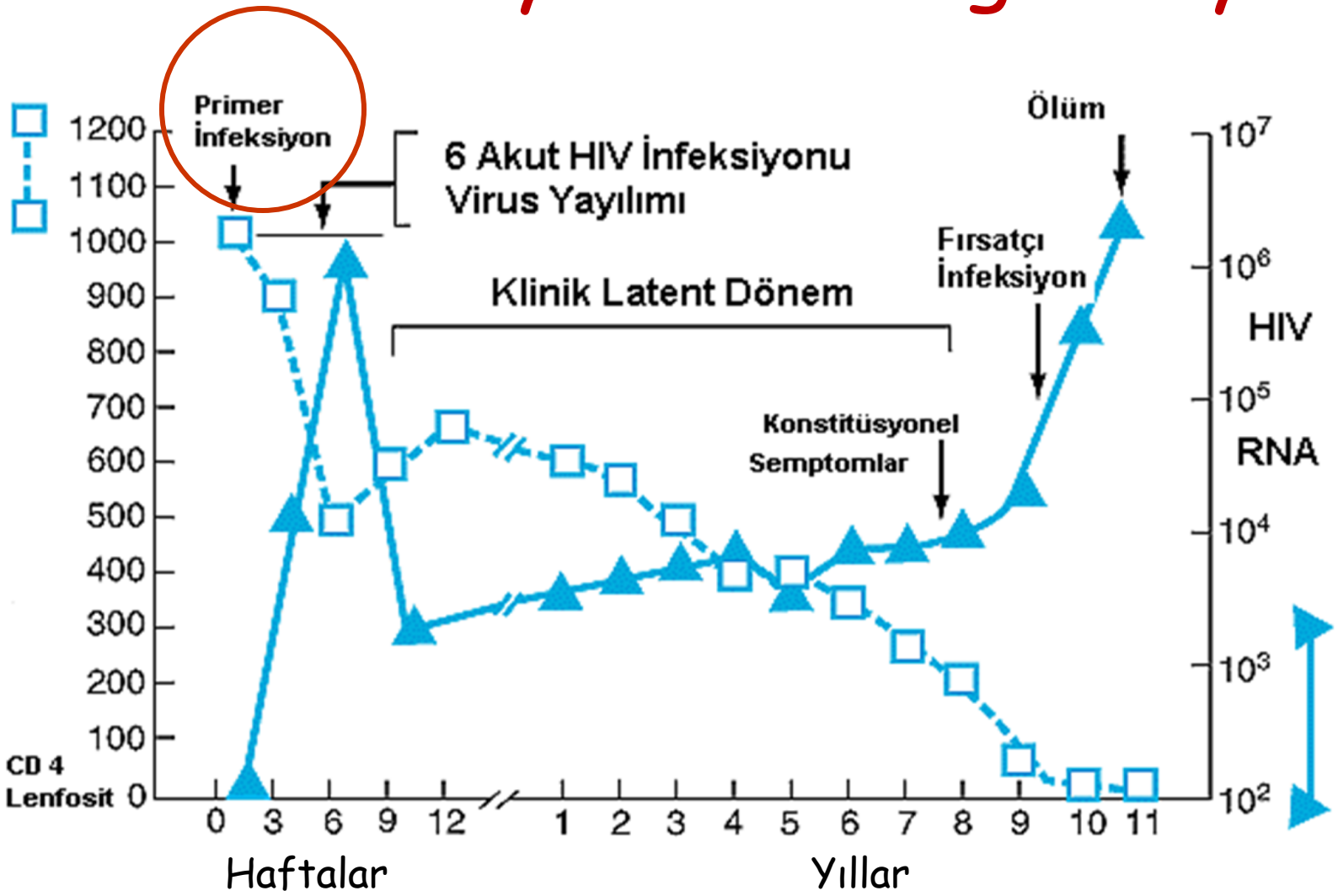
11. Gün

Virüs diğer lenfoid organlara yayılır



Kahn JO, Walker BD. N Engl J Med. 1998;339:33-39.

HIV enfeksiyonunun doğal seyri

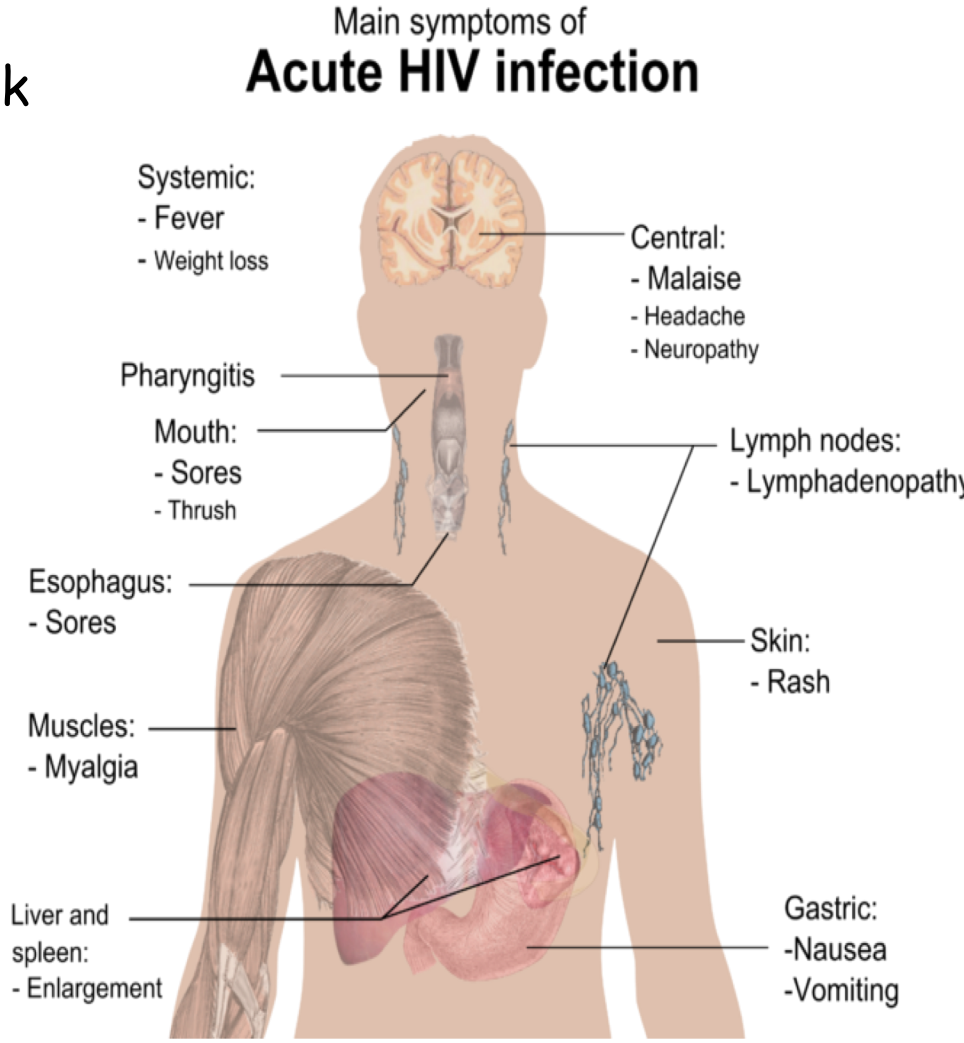


Primer HIV Enfeksiyonu (1)

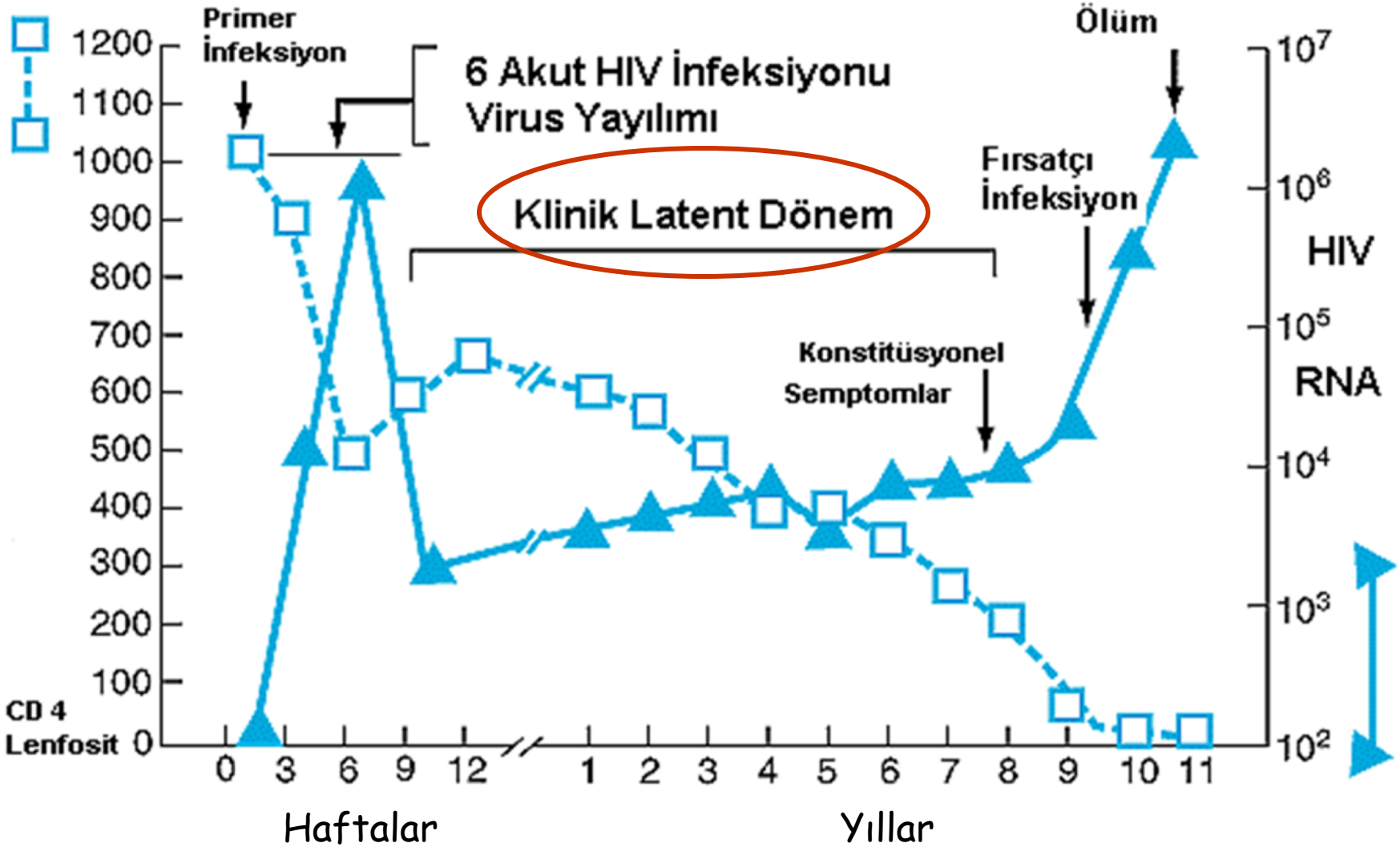
- HIV'e özgül bağışık yanıt oluşmadan önce, CD4+ T lenfositlerde virüs replikasyonu yoğunlaşır
- Virüsün lenfoit dokularda (özellikle BİLD'de) hızlı replike olması ile viremi patlaması yaşanır
- Çok yüksek düzeydeki HIV viremisi kısa sürelidir
- Takip eden haftalarda viremi düzeyi azalır ve belli bir düzeyde kalır
- Sabitlenen plazma viremi düzeyi, hastalığın ilerleme hızı ile ilişkilidir

Primer HIV Enfeksiyonu (2)

- %40-90'ında geçici semptomatik hastalık görülür
- Klinik enfeksiyöz mononükleozise benzer
- Viremi düzeyi yüksek olduğundan bulaştırıcılığı yüksektir
- Antikorlar 2-12 haftada oluşabildiğinden bu dönemde saptanamayabilir
- P24 antijeni ve HIV RNA saptanması tanıda yardımcı olabilir



HIV enfeksiyonunun doğal seyri



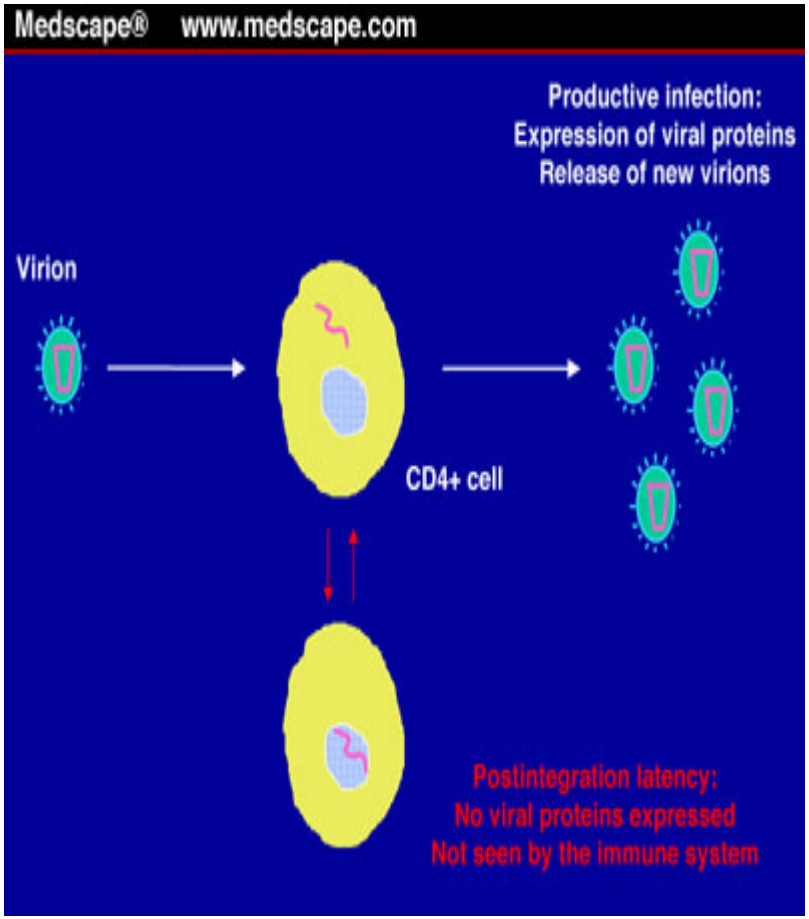
Kronik Persistan Enfeksiyon (1)

- Persistan viral replikasyon
- İmmün sistemin kontrolünden kaçınma
- HIV ile enfekte hücre rezervuarları: Virüsün eradikasyonuna engel

İmmün sistemin kontrolünden kaçınma;

- Hızlı replikasyon ve sürekli mutasyonlar
- HIV ile enfekte hücrenin yüzeyinde HLA sınıf 1 moleküllerin daha az sunulması
- CD4+T lenfosit sayısının azalması
- HIV ile enfekte hücrelerin SSS gibi immünolojik açıdan ayrıcalıklı bölgelerde gizlenmesi

HIV ile enfekte hücre rezervuarları;(1)



- Latent olarak enfekte olmuş, dinlenen CD4+T lenfositlerden oluşan bir havuz vardır

✓ Preintegrasyon latentliği
✓ Postintegrasyon latentliği

- Bir aktivasyon sinyali ile replikasyon döngüsü sürebilir

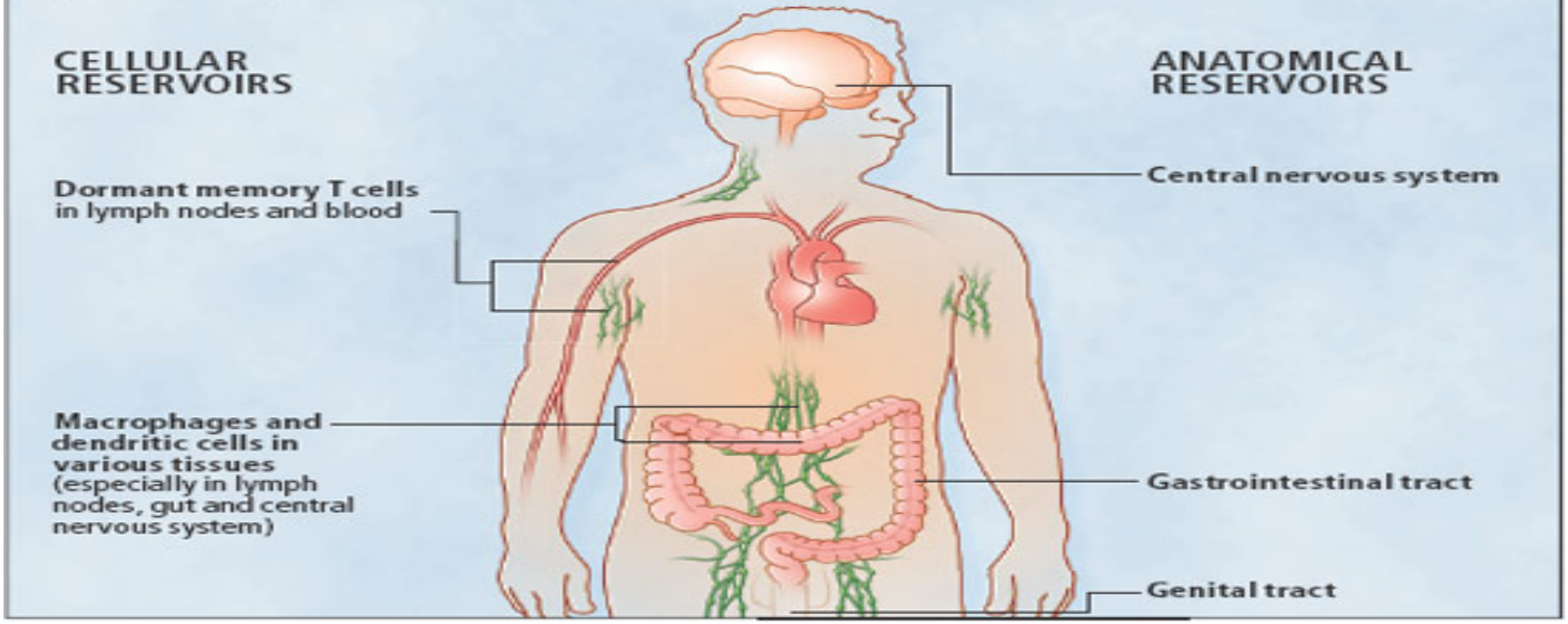
- Virüsün eradike edilmesindeki en önemli engeldir

HIV ile enfekte hücre rezervuarları;(2)

[WHERE THE VIRUS HIDES]

HIV'S MANY RESERVOIRS

Beyond lying in wait in dormant memory T cells, HIV may reproduce at a low rate in certain other immune system cells—particularly macrophages and dendritic cells that seem inherently able to ward off immune defenses and anti-HIV drugs to some extent. Further, HIV-infected cells in a few parts of the body may be physically shielded to a degree from the immune system and certain drugs. HIV made in cellular and anatomical reservoirs does not reach the blood readily in aggressively treated patients but might generate a vigorous infection if treatment stops.



Kronik Persistan Enfeksiyon (2)

Klinik Latentlik

- Asemptomatik
- Ortalama süre; ~ 10 yıl
- Aktif viral replikasyon sürmekte ve hastalık ilerlemektedir
- Plazma HIV RNA düzeyi yüksek olanlarda semptomatik evreye ilerleme daha hızlıdır
- Asemptomatik dönemde CD4+T lenfositlerin ortalama azalma hızı yılda ~50 hücre/µL

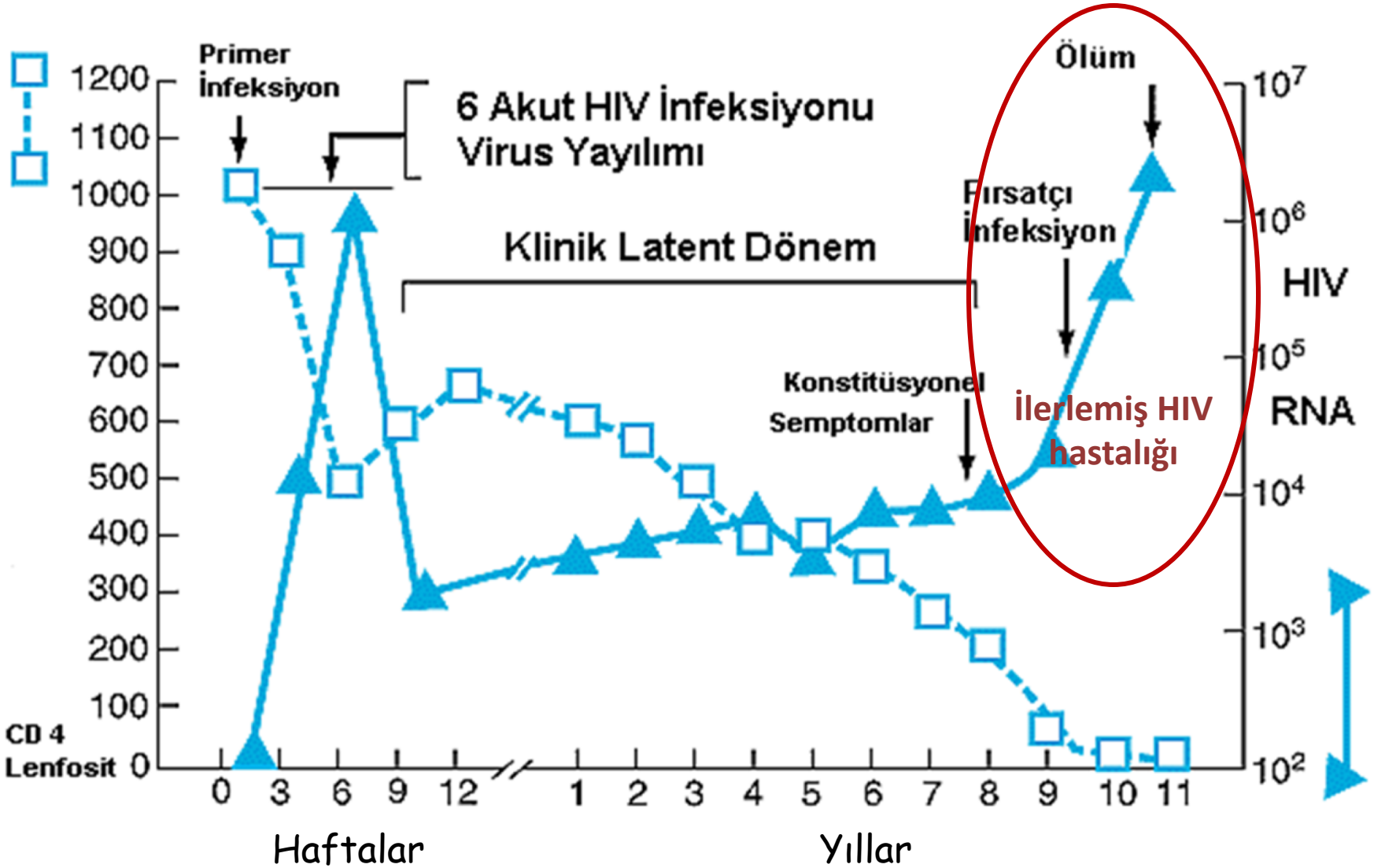
Uzun vadede sağkalan ve uzun vadede ilerleme göstermeyenler

- <u>Uzun vadede sağ kalanlar</u>
  - İlk enfeksiyondan >20 yıl uzun süre yaşayanlar

- <u>Uzun süre ilerleme göstermeyenler</u>
  (Long term nonprogressors-LTN)
  - CD4 +T lenfosit sayıları normal ya da sabit seyreden
  - Plazma viremi düzeyi düşük fakat saptanabilir düzeyde

- <u>İlerleme göstermeyen elitler</u>
  (Elite controllers)
  - LTN'nin alt grubu
  - HIV RNA düzeyleri <200 hücre/µL

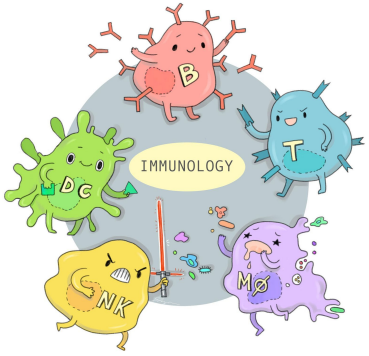
HIV enfeksiyonunun doğal seyri



İlerlemiş HIV Hastalığı

- Tedavi kullanmayan ya da HIV replikasyonunun kontrol alınamadığı hastalar
- CD4+ T lenfosit sayısı kritik düzeyin altında (<200 hücre/µL)
- Fırsatçı enfeksiyonlara duyarlı
- CDC'nin AIDS olgu tanımı
- ART ile sağkalım hastalığın ilerlemiş düzeyine rağmen dramatik biçimde artmıştır

İmmün Yanıt



Her hangi bir patojene karşı konak immün yanıtında 2 s

Doğal bağışıklık

- Dakikalar/saatler içinde
- Özgül değil
- Elemanları; bariyerler, fagositler (makrofaj, granülosit), APC (DC), NK

Adaptif bağışıklık

- Günler
- Özgül
- Elemanları; T ve B lenfositler, Ag spesifik reseptörler, antikorlar

The major cells of innate immunity

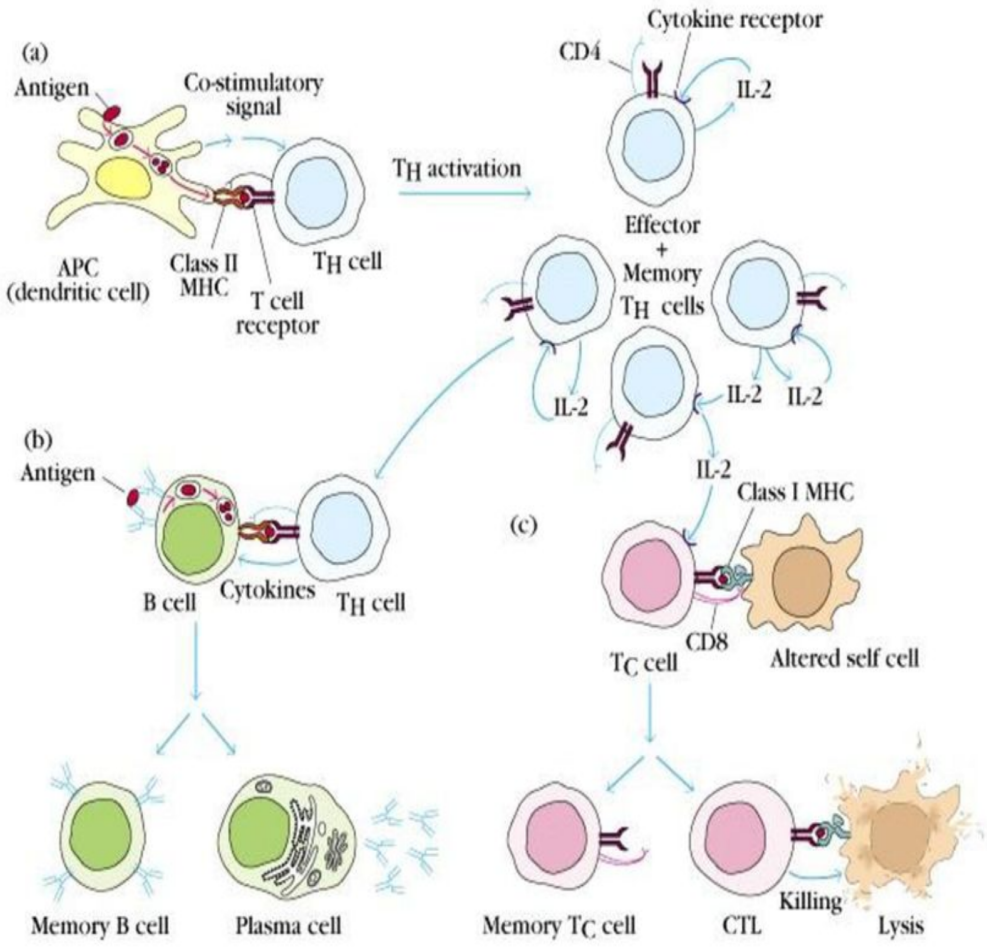
Big eaters/Always hungry

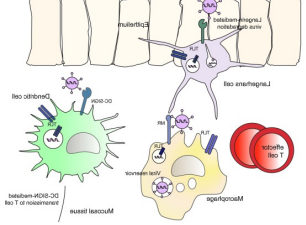
Cell type	Neutrophils	Macrophages	Dendritic cells	Natural killer cells
Function	Phagocytosis Reactive oxygen and nitrogen species Antimicrobial peptides	Phagocytosis Inflammatory mediators Antigen presentation Reactive oxygen and nitrogen species Cytokines Complement proteins	Antigen presentation Costimulatory signals Reactive oxygen species Interferon Cytokines	Lysis of viral-infected cells Interferon Macrophage activation

Antigen Presenting Cells (APCs)

Proteins eaten by APCs are broken down to small pieces (peptides), which are loaded on special receptors (MHCs) and transported to the cell surface. Peptide+MHC complex can be recognized by a T cell and that interaction can lead to an adaptive immune response.

Adaptive immune response





Doğal Bağışıklık ve HIV

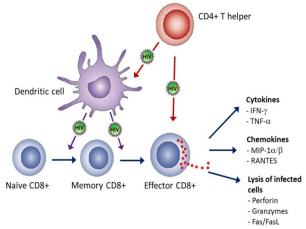
Doğal bağışıklığın HIV'e karşı yanıtı

- Virüse karşı hızlı ve ilk defans
- Adaptif immün yanıtı aktive etme
- Proinflamatuar sinyallerin salınımı
- Virüsü tutarak T hücrelerine sunma

HIV'in karşı atağı

- Doğal bağışıklığın elemanlarını enfekte edebilir
- Doğal bağışıklık depo gibi hareket ederek virüsü taşıyabilir
- Viral faktör salınımı ve immün sinyallerle fonksiyonunu inhibe edebilir

CD4 T hücreleri ve HIV



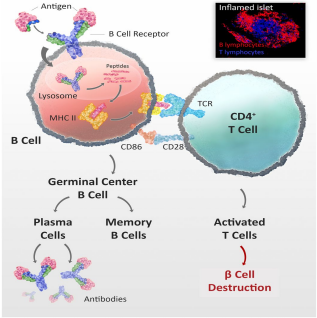
CD4 T hücrelerinin HIV'karşı yanıtı

- Adaptif bağışıklığın orkestrası
- Doğal bağışıklık tarafından aktive edilir
- CD8 T hücrelerini aktive (sitotoksik) eder
- Uygun immün yanıt için sinyaller ve faktörler sağlamak

HIV'in karşı atağı

- CD4 T hücrelerini enfekte eder
- İmmün sistemin beyni olan CD4 hücrelerini tüketir
- CD4 hücrelerini rezervuar olarak kullanır (latent)

B hücreleri ve HIV



B hücrelerinin HIV'karşı yanıtı

- HIV'e karşı antikor üretmek için CD4 hücrelerince uyarılır
- Yayılımı önlemek için antikorlar virüsü nötralize eder

HIV'in karşı atağı

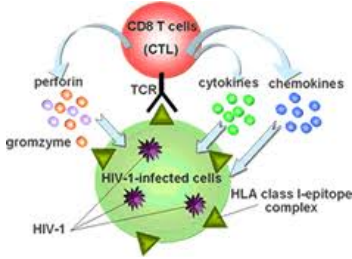
- Yüksek hızda mutasyona uğrar
- CD4 T hücrelerinin kaybı;

  - İmmatür B hücrelerinin sayısında artma

  - tükenme

  - hafızada azalma

CD8 T hücreleri ve HIV



CD8 T hücrelerinin HIV'karşı yanıtı

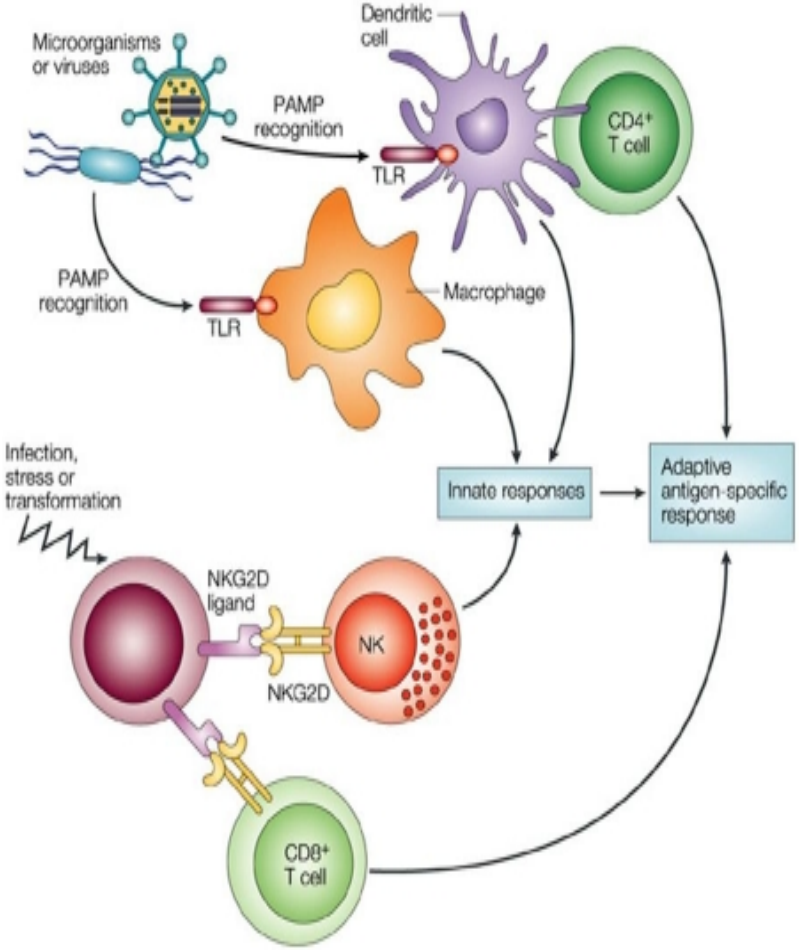
- İmmün sistemin öldürücü kolu
- Enfekte hücreyi tanır, belirler ve yok eder
- Enfeksiyonun ilk aylarında virüsü kontrol eder

HIV'in karşı atağı

- Mutasyona uğrar ve kaçar
- Kronik inflamasyon tükenmeye sebep olur
- CD4 T hücrelerinin kaybı;

  - Daha fazla sitotoksik hücre için yetersiz sinyal
  - Bozulmuş fonksiyon
  - Defektif hafıza

Doğal bağışıklık yanıtı (ilk yanıt)



Adaptif bağışıklık yanıtı (antijen spesifik)

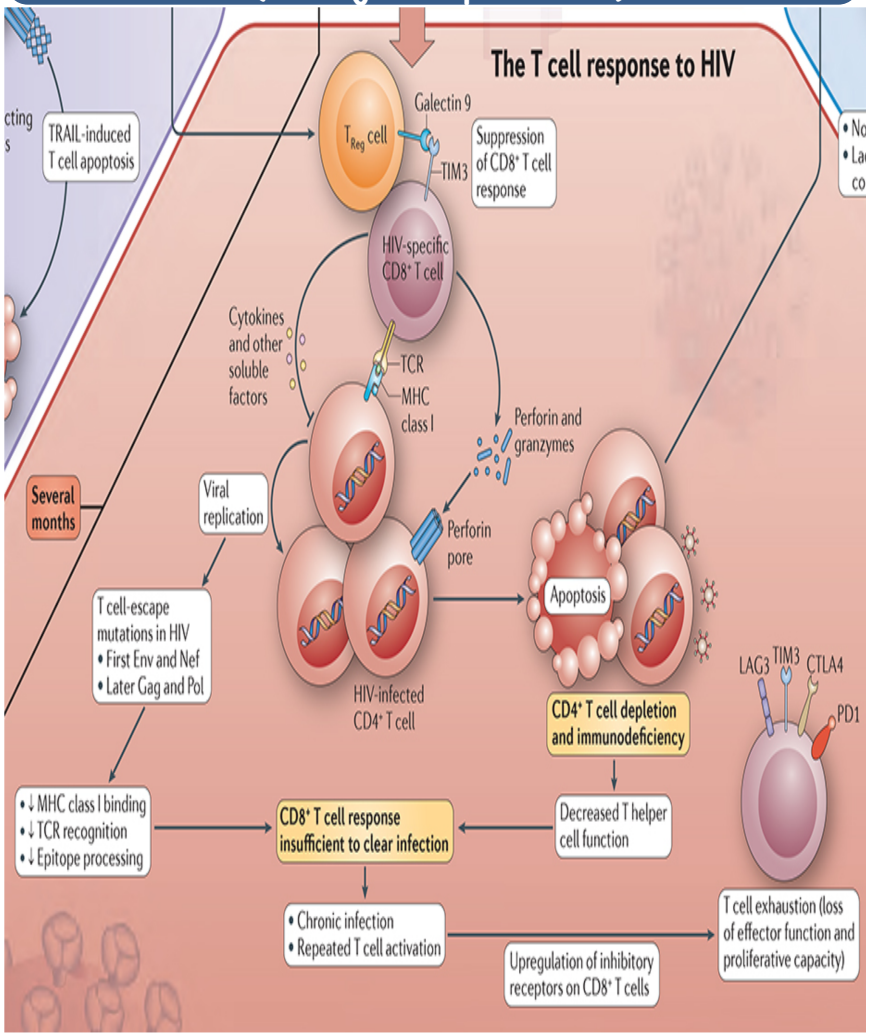
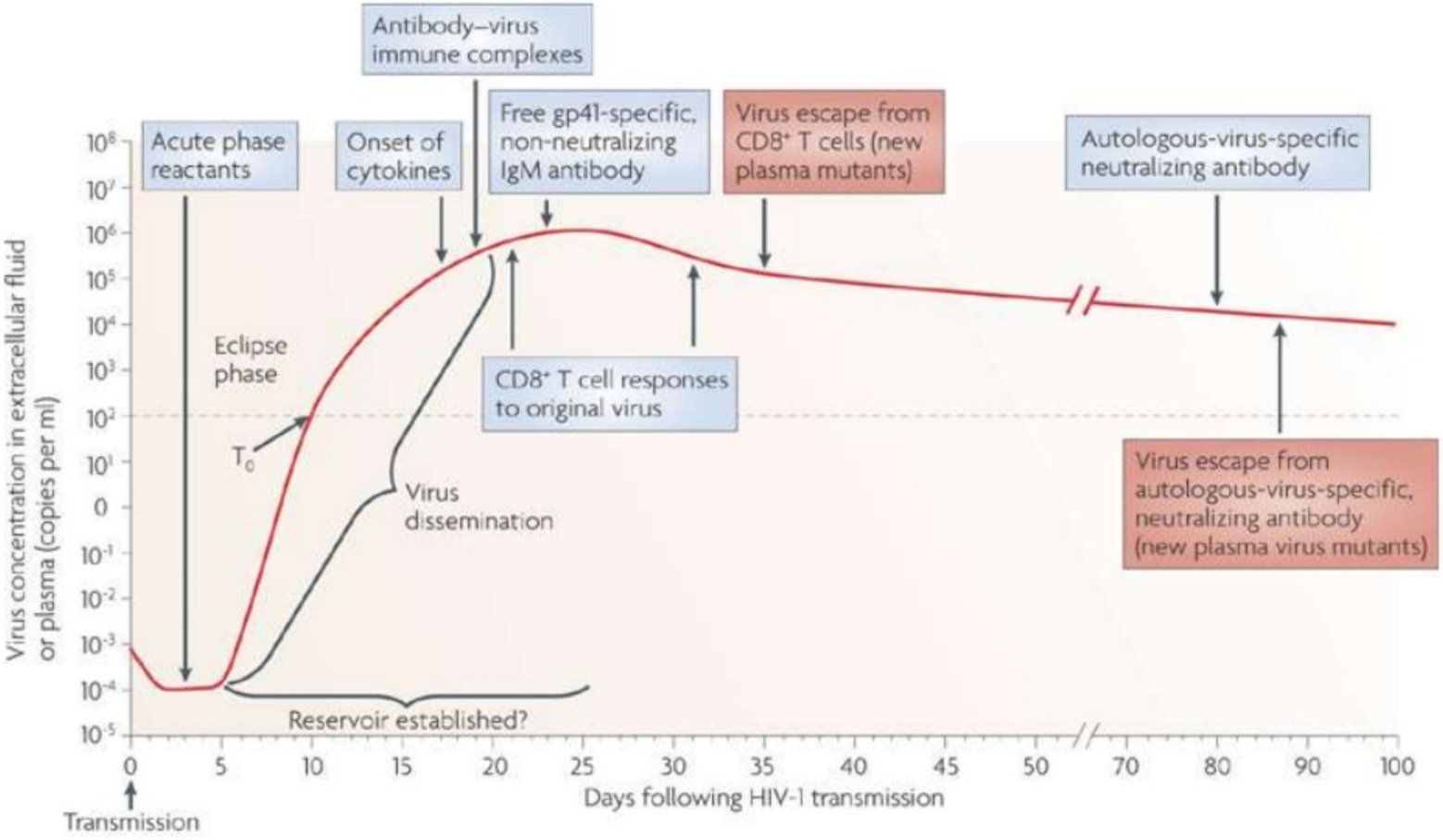


Figure 1. The T Cell Response to HIV

HIV'e Konağın İmmün Yanıtı



HIV induces strong cellular and humoral immune responses

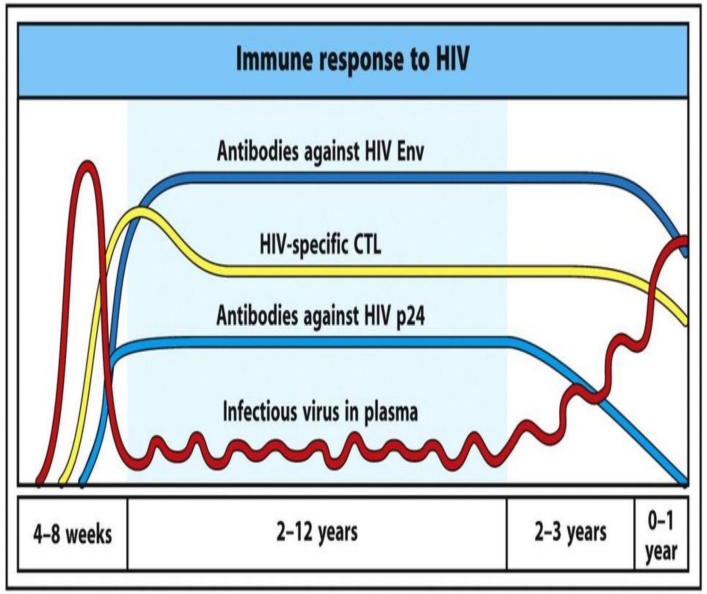


Figure 12-26 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

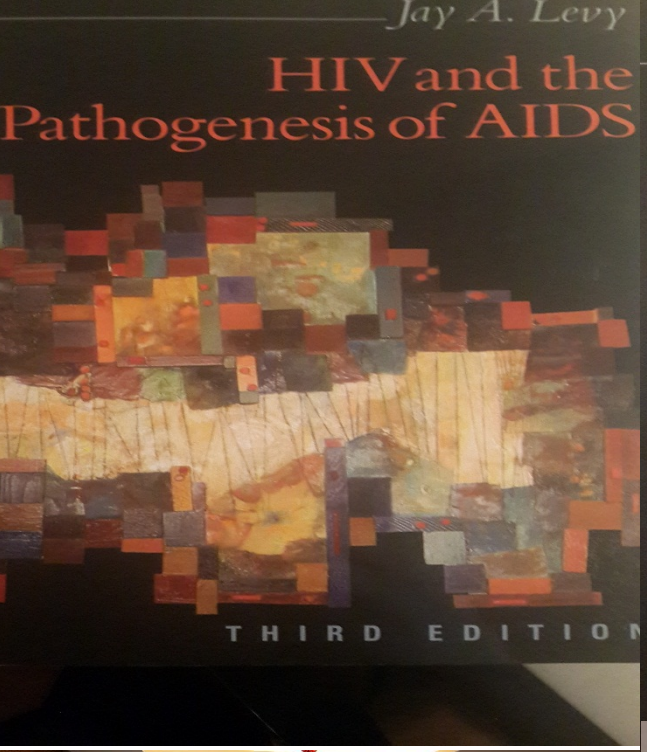
CTL-cytotoxic T lymphocytes (CD8 killer T cells)

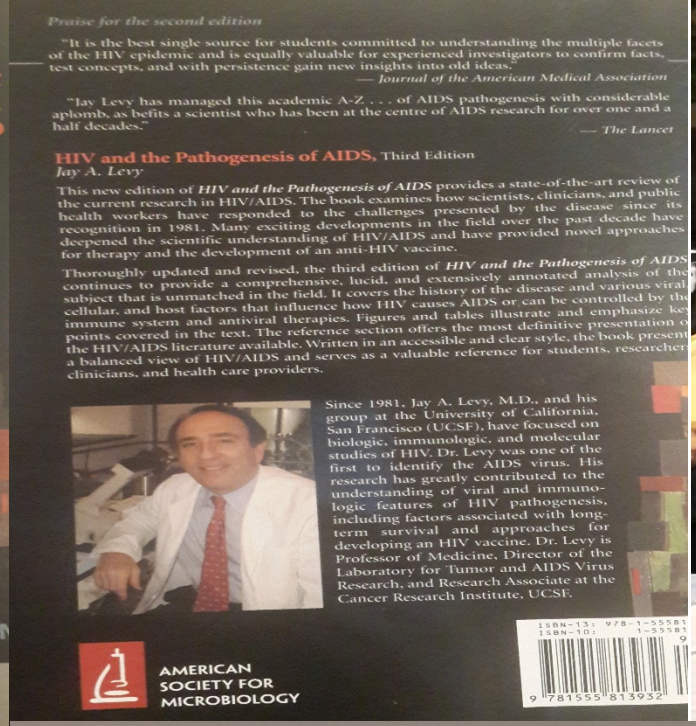
İmmün sistem HIV'i neden temizleyemiyor?

- ✓ Hızlı mutasyon
- ✓ Latentlik (viral rezarvuarlar)
- ✓ İmmünitenin beyni CD4 T hücrelerini tüketme

Sonuç olarak;

- HIV infeksiyonu T helper hücrelerin progresif azalması nedeniyle derin immun yetmezlik ile karakterize bir hastalık
- HIV immun sisteme zararı günler içinde ve süresiz
- Patojenik mekanizma viral patojenik ve immunopatojenik bir dizi olay ile son derece karmaşık
- Bulaş yolu, virüs miktarı, virüsün tipi, HIV'in konaktaki replikasyonu, konak hücre ile ilişkisi, immün sistemden kaçış mekanizmaları, konak hücrenin genetik yapısı ve immün cevabı vb pek çok faktörle ilişkili
- İmmün sistemden kaçışta; CD4 hücrelerinin azalması, viral rezervuarlar ve hızlı mutasyonlar etkili
- HIV rezervuarları çok erken dönemde oluşur ve virüsün eradikasyonu önündeki en önemli engeldir
- HIV kontrolsüz bir immün aktivasyon sonucu kronik bir inflamasyon oluşturur





Praise for the second edition

"It is the best single source for students committed to understanding the multiple facets of the HIV epidemic and is equally valuable for experienced investigators to confirm facts, test concepts, and with persistence gain new insights into old ideas."
— *Journal of the American Medical Association*

"Jay Levy has managed this academic A-Z . . . of AIDS pathogenesis with considerable aplomb, as befits a scientist who has been at the centre of AIDS research for over one and a half decades."
— *The Lancet*

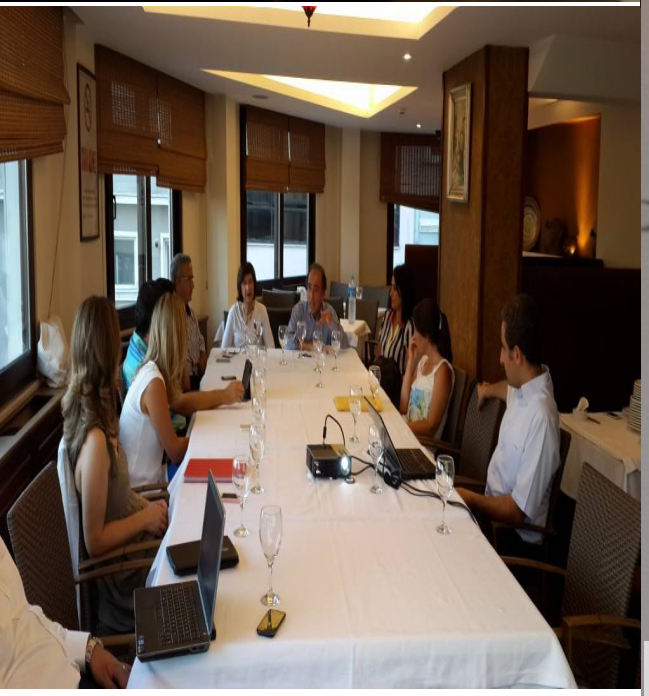
HIV and the Pathogenesis of AIDS, Third Edition
Jay A. Levy

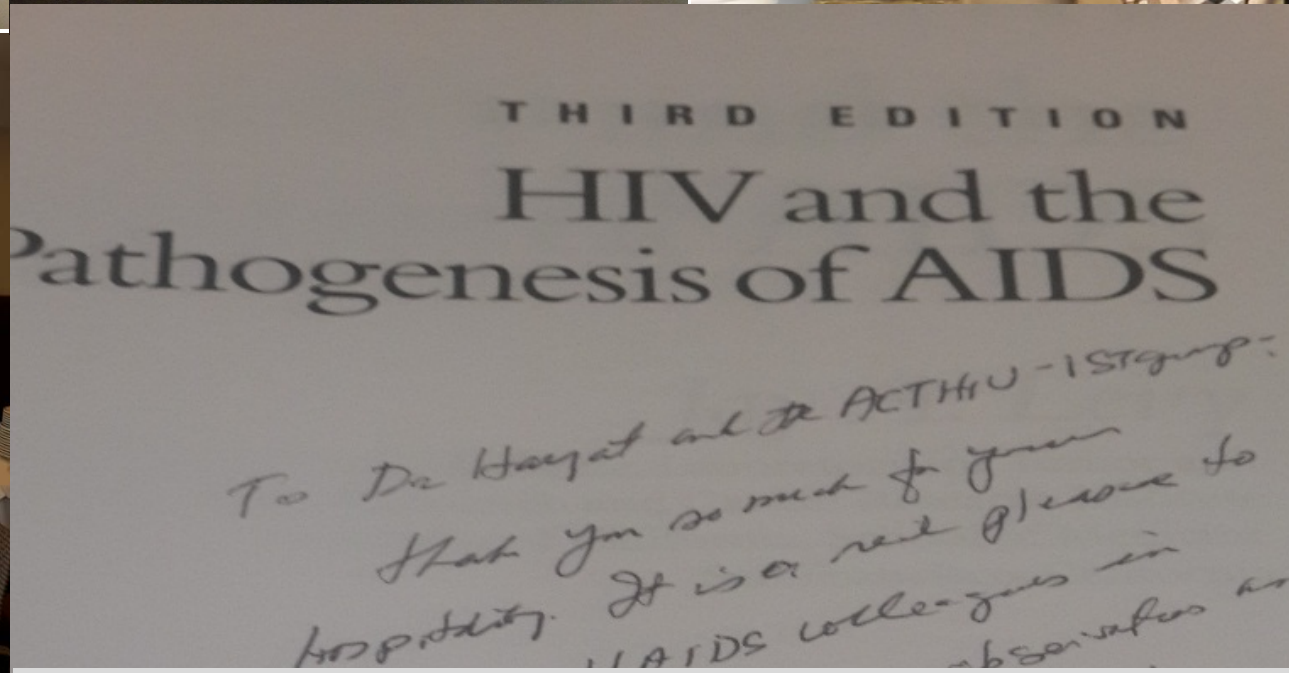
This new edition of ***HIV and the Pathogenesis of AIDS*** provides a state-of-the-art review of the current research in HIV/AIDS. The book examines how scientists, clinicians, and public health workers have responded to the challenges presented by the disease since its recognition in 1981. Many exciting developments in the field over the past decade have deepened the scientific understanding of HIV/AIDS and have provided novel approaches for therapy and the development of an anti-HIV vaccine.

Thoroughly updated and revised, the third edition of ***HIV and the Pathogenesis of AIDS*** continues to provide a comprehensive, lucid, and extensively annotated analysis of the subject that is unmatched in the field. It covers the history of the disease and various viral, cellular, and host factors that influence how HIV causes AIDS or can be controlled by the immune system and antiviral therapies. Figures and tables illustrate and emphasize key points covered in the text. The reference section offers the most definitive presentation of the HIV/AIDS literature available. Written in an accessible and clear style, the book presents a balanced view of HIV/AIDS and serves as a valuable reference for students, researchers, clinicians, and health care providers.

Since 1981, Jay A. Levy, M.D., and his group at the University of California, San Francisco (UCSF), have focused on biologic, immunologic, and molecular studies of HIV. Dr. Levy was one of the first to identify the AIDS virus. His research has greatly contributed to the understanding of viral and immunologic features of HIV pathogenesis, including factors associated with long-term survival and approaches for developing an HIV vaccine. Dr. Levy is Professor of Medicine, Director of the Laboratory for Tumor and AIDS Virus Research, and Research Associate at the Cancer Research Institute, UCSF.

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY





Tesekkür ederim