

# ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΤΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

## Ενότητα 1: Συνήθεις λοιμώξεις

### **HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ**

## **ΑΝΤΩΝΗΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ**

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ – ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

# MMWR

## MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT

---

### Epidemiologic Notes and Reports

- 305 Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men — New York City and California
- 308 Cutaneous Larva Migrans in American Tourists — Martinique and Mexico
- 314 Measles — U.S. Military

### Epidemiologic Notes and Reports

## Kaposi's Sarcoma and *Pneumocystis* Pneumonia Among Homosexual Men — New York City and California

During the past 30 months, Kaposi's sarcoma (KS), an uncommonly reported malignancy in the United States, has been diagnosed in 26 homosexual men (20 in New York City [NYC]; 6 in California). The 26 patients range in age from 26-51 years (mean 39 years). Eight of these patients died (7 in NYC, 1 in California)—all 8 within 24 months after KS was diagnosed. The diagnoses in all 26 cases were based on histopathological examination of skin lesions, lymph nodes, or tumor in other organs. Twenty-five of the 26 patients were white, 1 was black. Presenting complaints from 20 of these patients are shown in Table 1.

Skin or mucous membrane lesions, often dark blue to violaceous plaques or nodules, were present in most of the patients on their initial physician visit. However, these



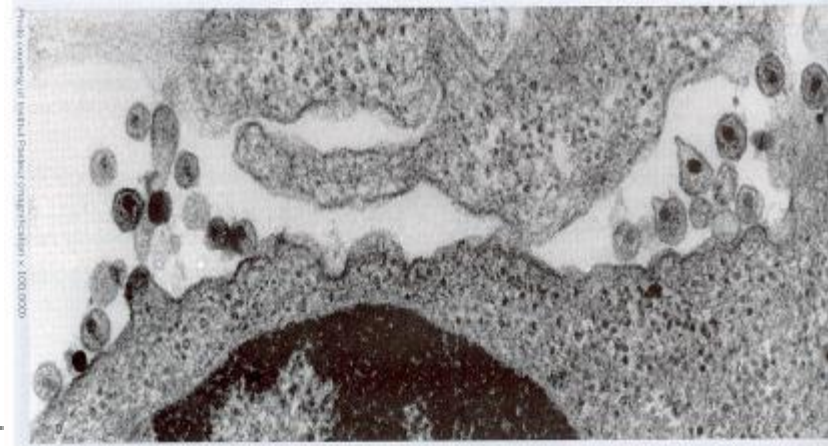
**1981 – ΗΠΑ – Σύνδρομο Kaposi**

# 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

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



# ΤΟ AIDS ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

- 1981: διάγνωση πρώτου ασθενούς στην Ελλάδα  
απο τον Επ.Καθηγητή Ιωάννη Κοσμίδη (Σισμανόγλειο)  
αμφιφυλόφιλος άνδρας μαύρης φυλής απο τη Ζάμπια
- 1985: πρώτη εμφάνιση κρούσματος σε πολυμεταγγιζόμενο  
παιδί

## **ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ στοιχεία από ΕΟΔΥ (ΚΕΕΛΠΝΟ)**

- **1981: Πρώτη περίπτωση AIDS**
- **1983: Πρώτος θάνατος από AIDS**
- **1984: Πρώτα δηλωθέντα περιστατικά μόλυνσης HIV**

**Μέχρι 31/10/2020:**

- **Έχουν δηλωθεί 18.574 περιστατικά (82,6 % άνδρες)**
- **Αριθμός θανάτων 3.078**
- **Έχουν εμφανίσει AIDS 4.414 άτομα**
- **Υπό αντιρετροϊκή θεραπεία βρίσκονται 11.044 άτομα**

# ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ

## ΤΡΟΠΟΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

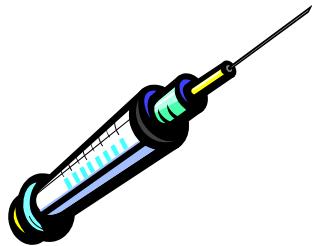
- σεξουαλική επαφή
- αίμα και παράγωγα (και αιματηρές διαδικασίες πχ χρήση κοινής σύριγγας)
- κάθετη μετάδοση (τοκετός, γαλουχία)



## ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ HIV (%)

Έκθεση	Κίνδυνος / 100 εκθέσεις σε HIV (+) πηγή	95 % ΔΕ
<b>Παρεντερική</b>		
Μετάγγιση αίματος	92,5	89-96,1
Από κοινού χρήση ενέσιμου υλικού	0,63	0,41-0,92
Τρύπημα με βελόνα (διαδερμικά)	0,23	0-0,46
<b>Σεξουαλική</b>		
Παθητική πρωκτική σεξ. επαφή	1,38	1,02-1,86
Ενεργητική πρωκτική σεξ. επαφή	0,11	0,04-0,28
Παθητική κολπική σεξ. επαφή	0,08	0,06-0,11
Ενεργητική κολπική σεξ. επαφή	0,04	0,01-0,14
Παθητική στοματική σεξ. επαφή	πολύ χαμηλός	0-0,04
Ενεργητική στοματική σεξ. επαφή	πολύ χαμηλός	0-0,04
<b>Κάθετη μετάδοση</b>		
Κάθετη μετάδοση	22,6	17-29

# HIV/ AIDS – μετάδοση σε υγειονομικούς



**Τραυματισμός με βελόνα --- 0.3 %**

**Έκθεση βλεννογόνων --- 0.09 %**

## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Ορατή μόλυνση με αίμα
- Είσοδος σε αγγείο
- Βαθύς τραυματισμός
- Ασθενής με προχωρημένη HIV λοίμωξη

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ

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

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

## Διαθέσιμα HIV Tests

- Ανίχνευση ιού (πρώιμη λοίμωξη)
  - p24 Antigen test
  - HIV viral RNA test
- Ανίχνευση αντισωμάτων (2-3 εβδομάδες μετά τη μόλυνση)
  - EIA (ELISA)
  - Immunofluorescence assay (IFA)
  - Western Blot (επιβεβαιωτική δοκιμασία)
  - Rapid HIV test (αίμα, σίελος)

# **HISTORICAL REVIEW OF HIV TESTING**

**High performance and quality control measures CDC ΗΠΑ**

**p24 detection for early infections (introduced 1996)**

**1<sup>st</sup> generation ELISA (63 days)**

**2<sup>nd</sup> generation ELISA (42 days)**

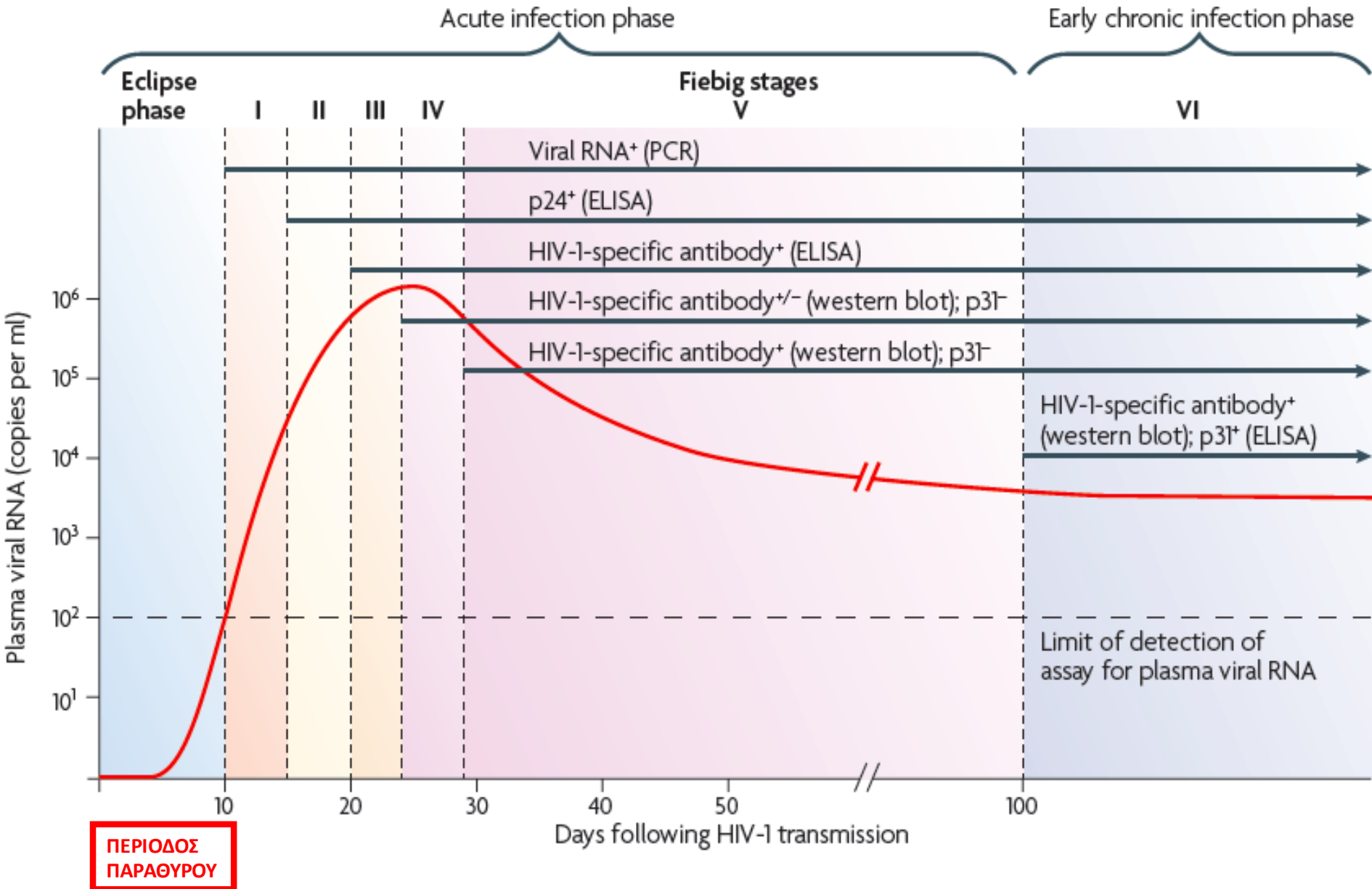
**3<sup>rd</sup> generation ELISA: sandwich antibody techniques (22days)**

**4<sup>th</sup> generation ELISA (Ab+Ag) (16days)**

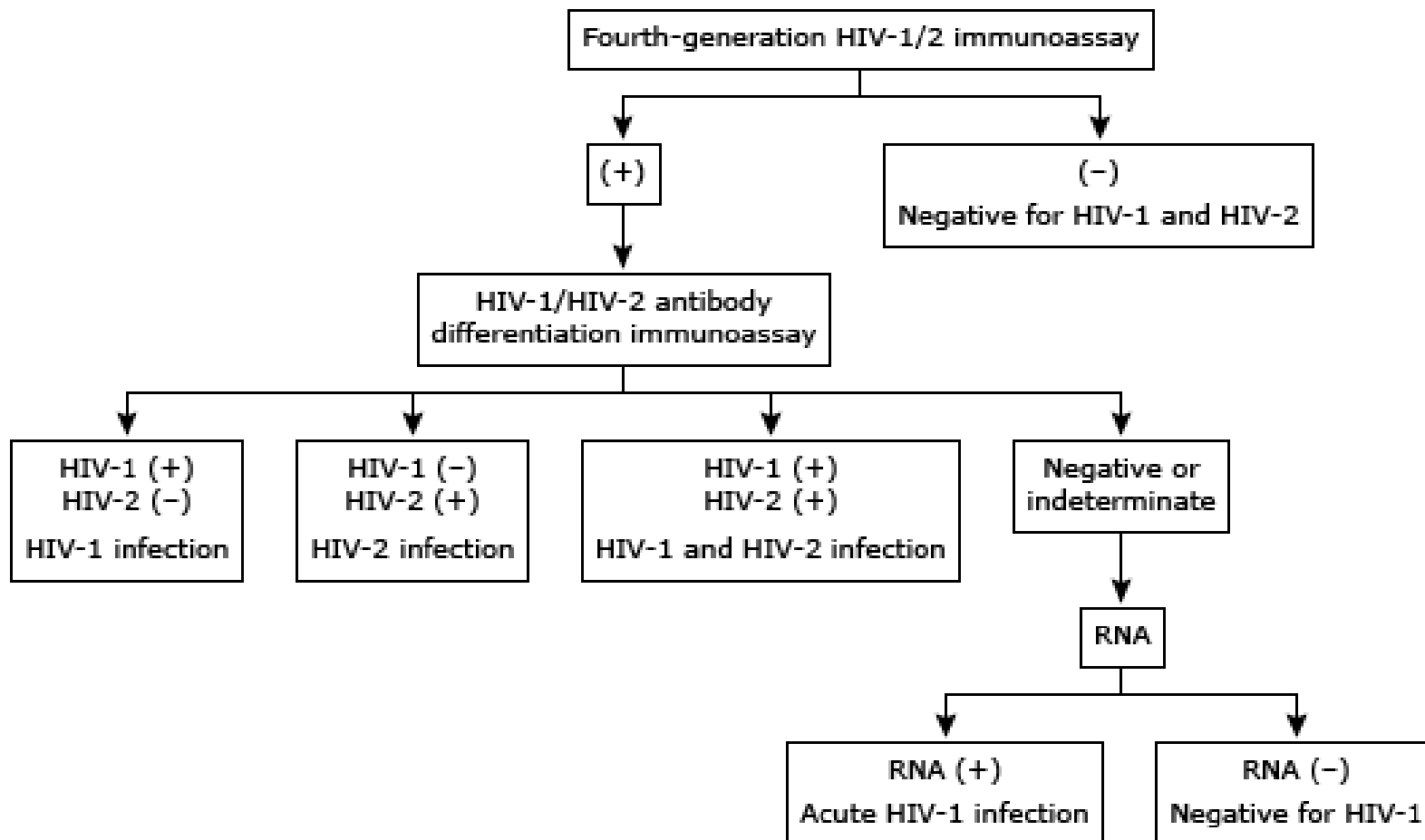
**HIV RNA : PCR methodology (11 days) – ΚΥΡΙΑ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ**

**ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΜΕ WESTERN BLOT (2<sup>η</sup> επιλογή)**

# ΔΙΑΔΟΧΗ ΘΕΤΙΚΟΠΟΙΗΣΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



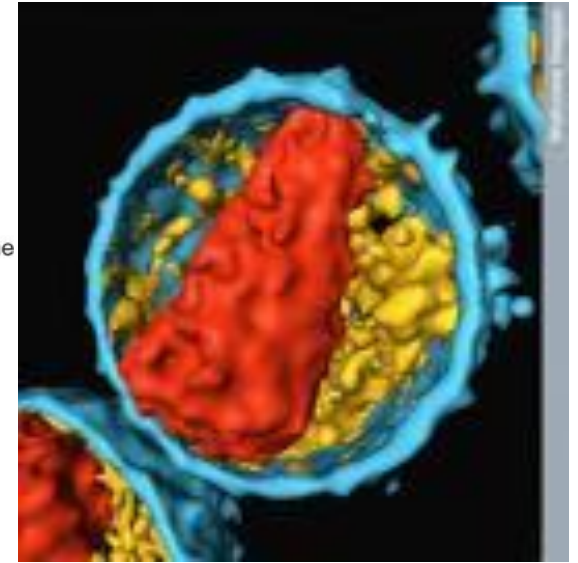
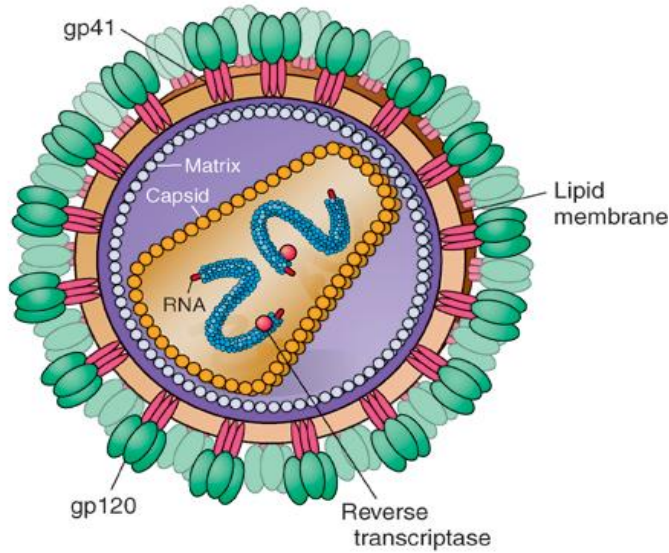
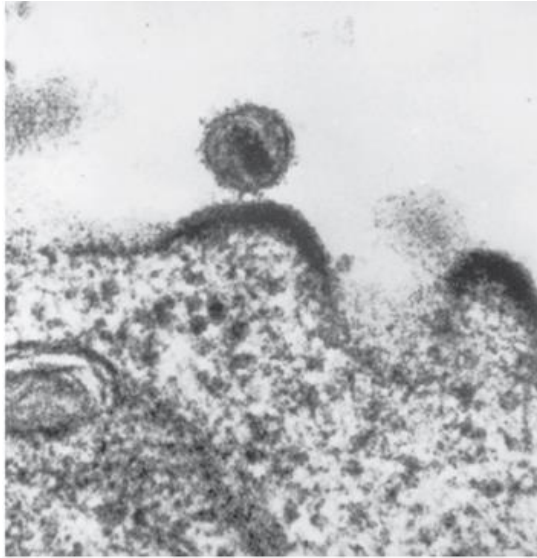
*CDC and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations, 2014.*

**ΔΟΜΗ ΗΙV ΚΑΙ ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ  
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ  
ΠΡΩΙΜΗ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗ**



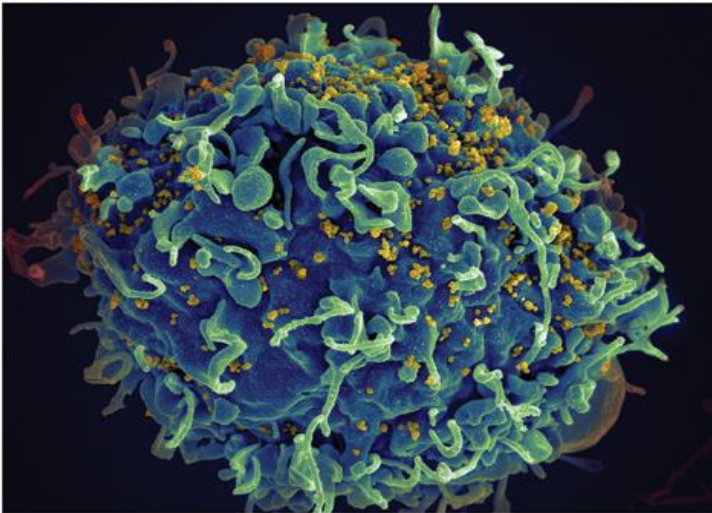


# ΙΟΣ HIV



A

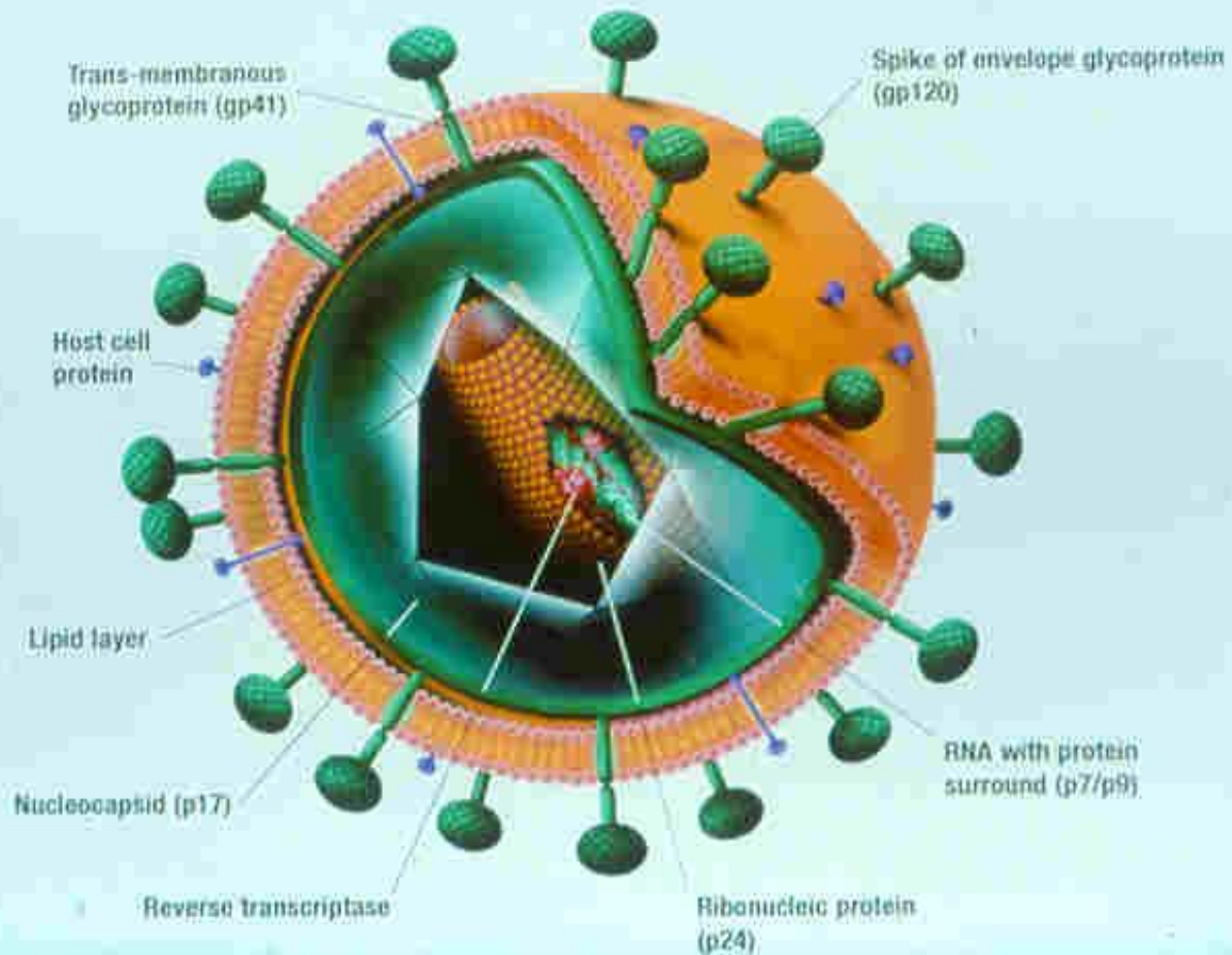
B



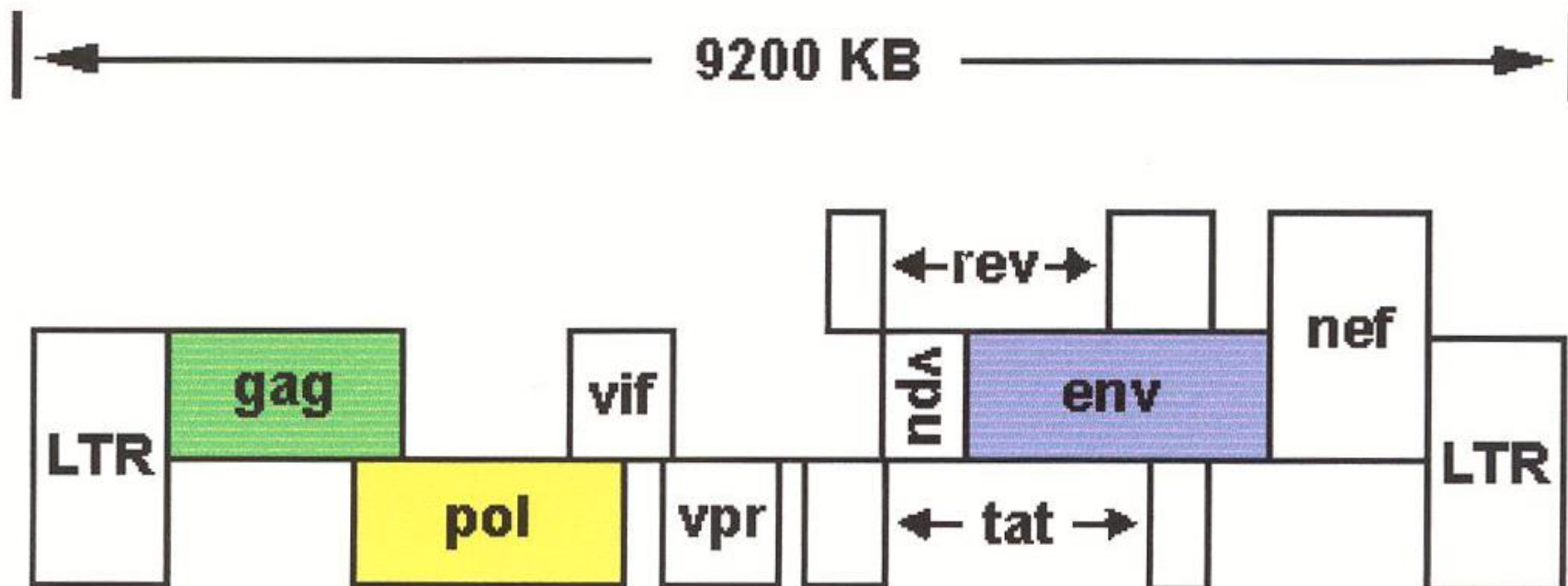
C

- Εξωτερική στιβάδα λιπιδίων
- Γλυκοπρωτεΐνες περιβλήματος  
gp120 - gp41
- Καψίδιο (core – p24 Ag)
- Δίκλωνο RNA (γονίδια *gag*, *pol* κα)
- Ένζυμα - ανάστροφη μεταγραφάση  
- ιντεγκράση  
- πρωτεάση
- Λειτουργικές πρωτεΐνες:  
vif, vpr, vpu, rev, tat, nef

Figure 1 The human immunodeficiency virus



# ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ HIV



**HIV-1**

# 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***

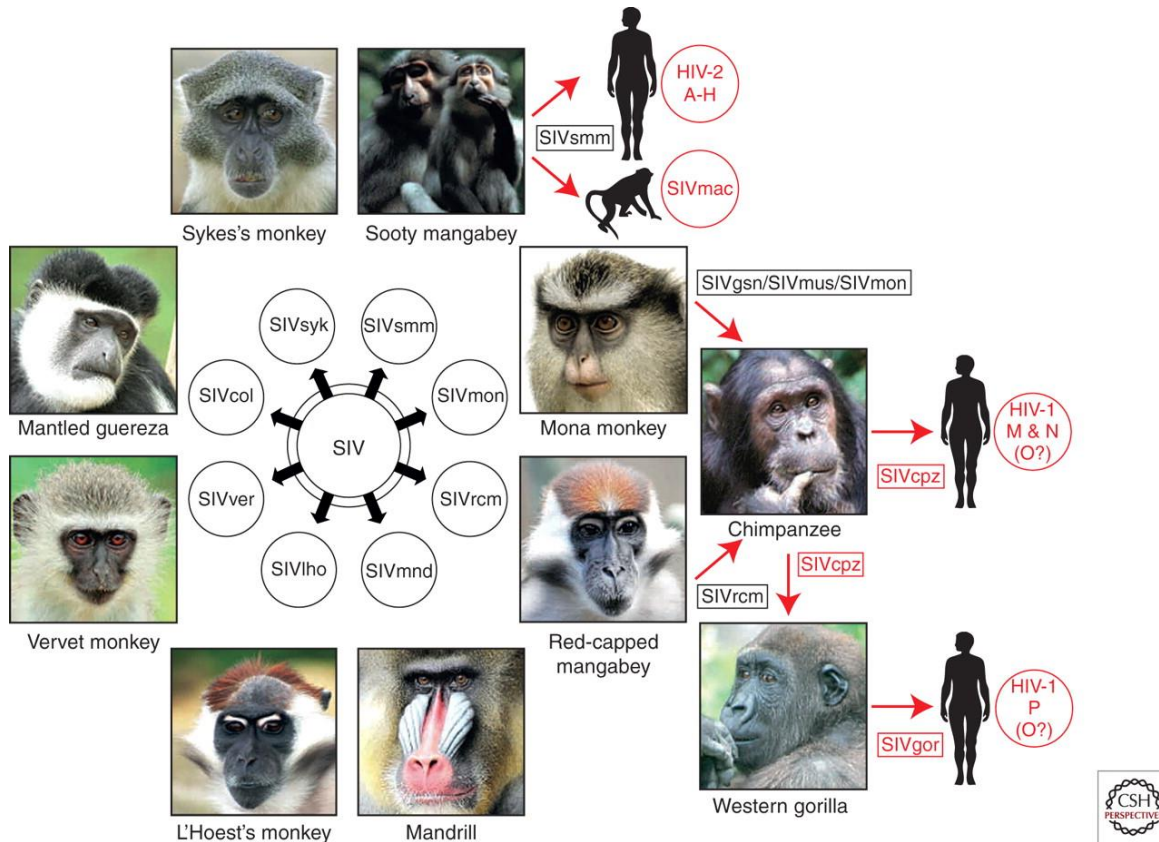
Subfamily: *Spumaretrovirinae*

*Spumavirus*

Genus *Spumavirus*; type species:

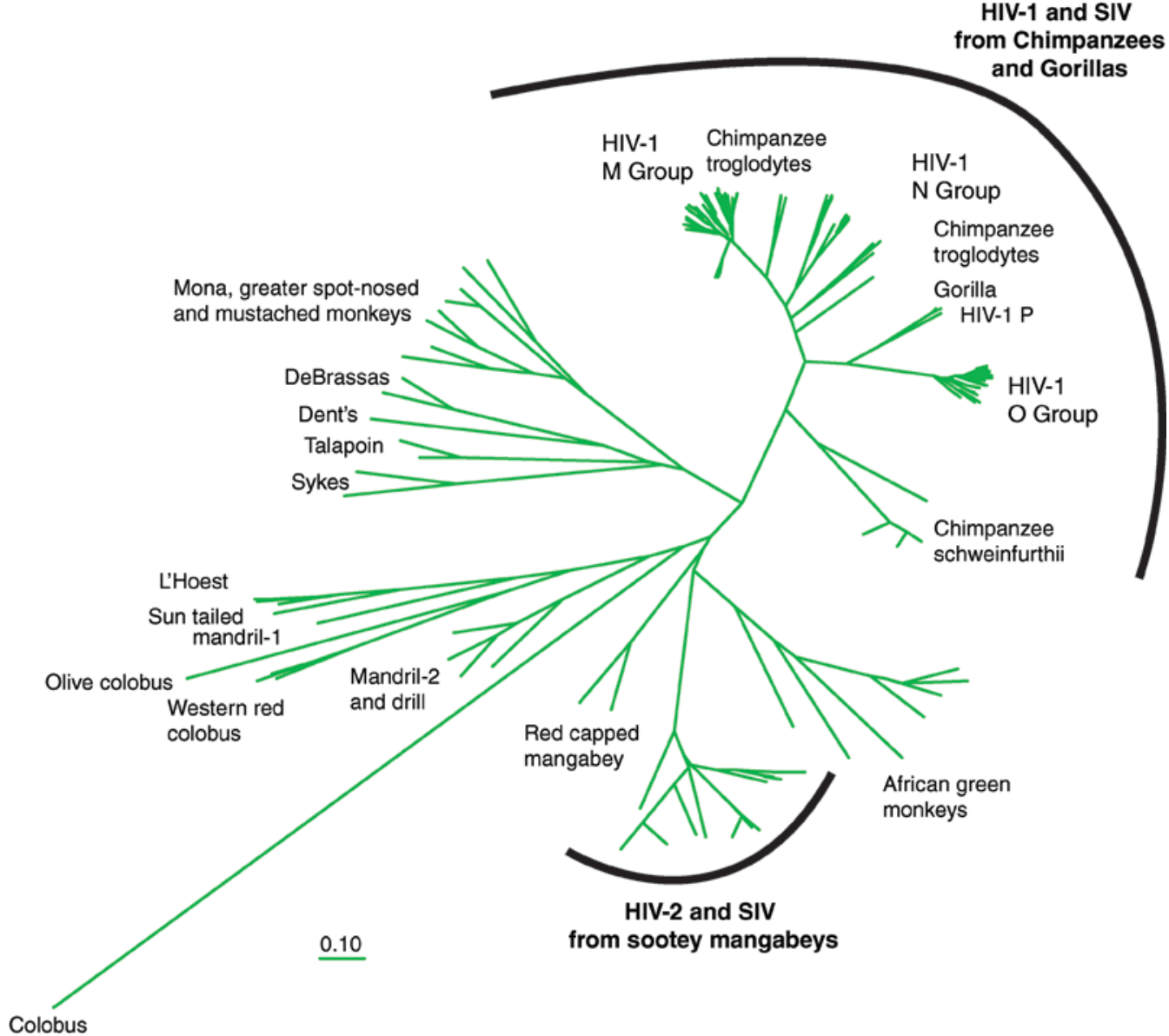
# Προέλευση των ιών του AIDS

Είδη	Λοιμογονικότητα	Μεταδοτικότητα	Επιπολασμός	Προέλευση
HIV-1	Υψηλή	Υψηλή	Παγκόσμιος	<u>Common Chimpanzee</u> <u>Gorilla</u>
HIV-2	Χαμηλή	Χαμηλή	Δυτική Αφρική	<u>Sooty Mangabey</u>



Ο HIV είναι **ρετροϊός** (διότι έχει το ένζυμο ανάστροφη μεταγραφή) και προέρχεται από τον ιό **SIV** των πρωτεύοντων





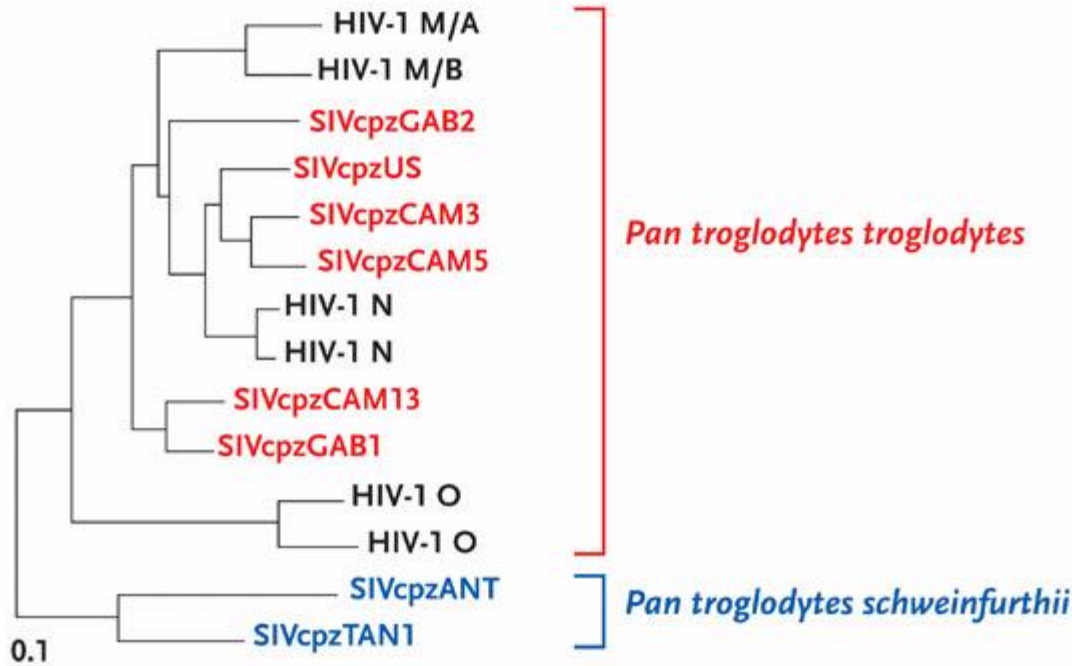
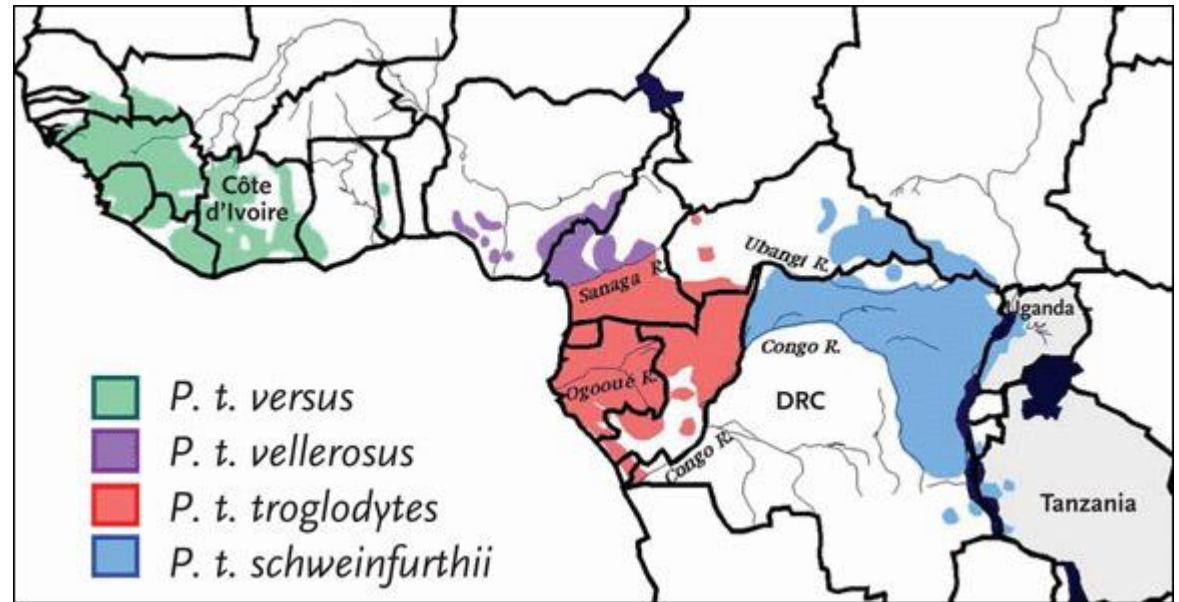
Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:  
*Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# Προέλευση των ιών του AIDS

## HIV-2



Sooty Mangabey (*Cercocebus atys*)



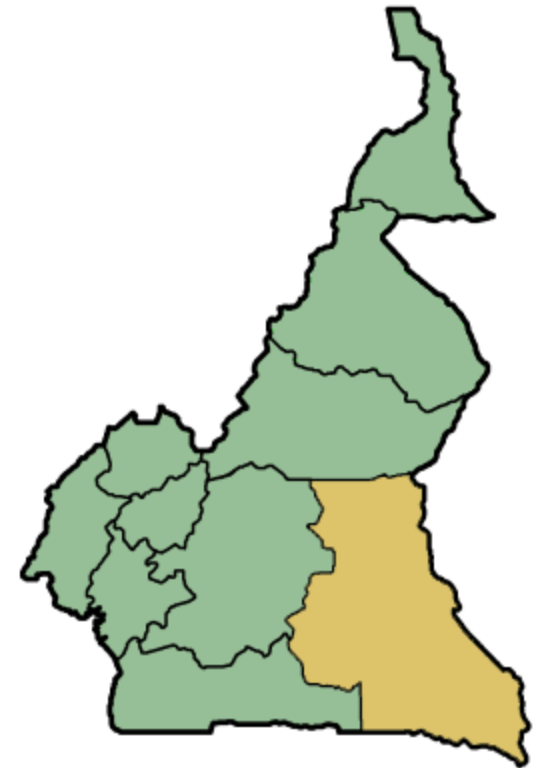
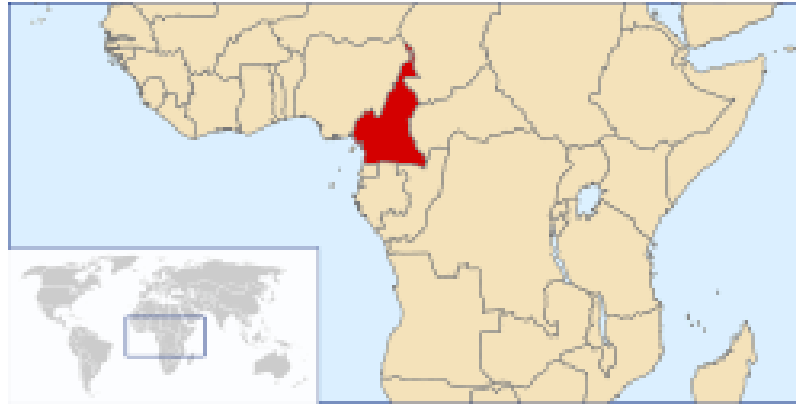
**HIV-1:** Common chimpanzee:  
*Pan troglodytes*



# ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

(φυλογενετική ανάλυση)

1870-1930

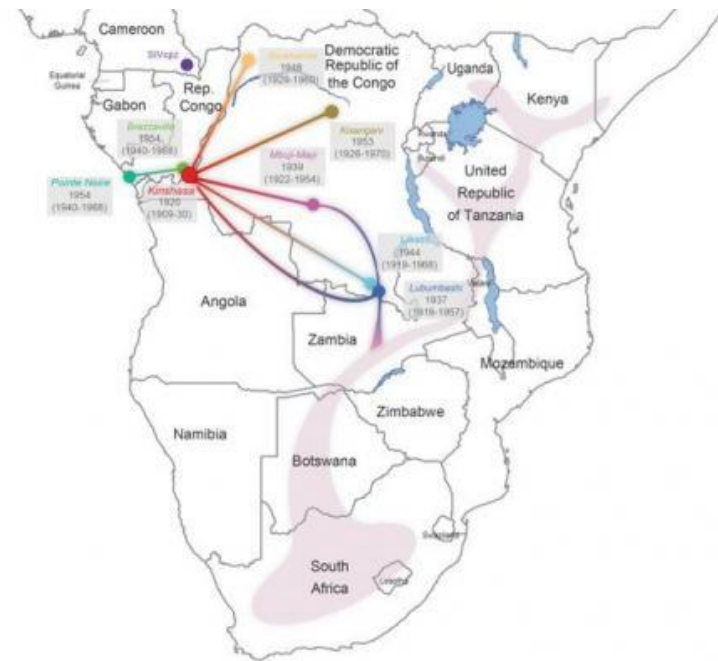
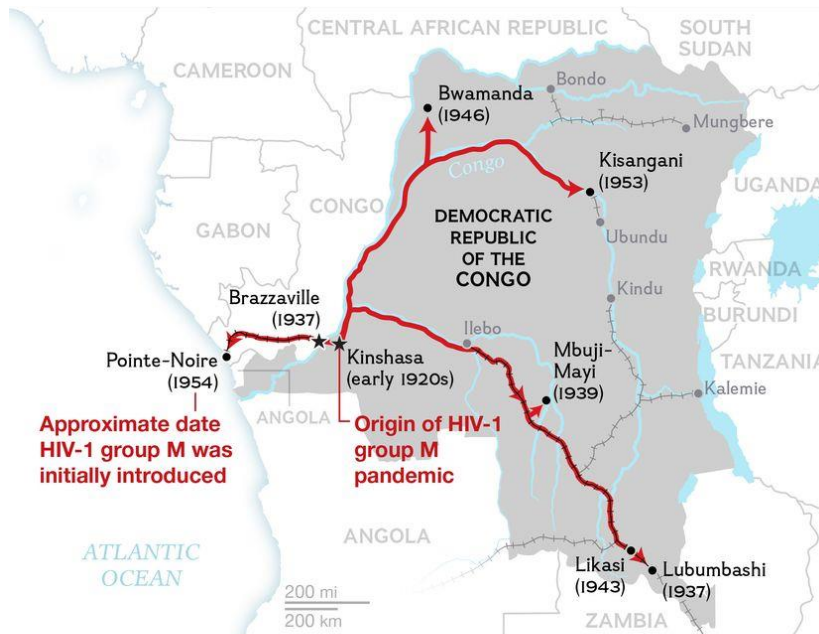


East Province (Cameroon)

# The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations

## Faria NR et al, Science 3 October 2014

Rail and river transport in 1960s Congo, combined with the sexual revolution and changes in health care practices, primed the HIV pandemic. Faria *et al.* unpick the circumstances surrounding the ascendancy of HIV from its origins before 1920 in chimpanzee hunters in the Cameroon to amplification in Kinshasa. Around 1960, rail links promoted the spread of the virus to mining areas in southeastern Congo and beyond. Ultimately, HIV crossed the Atlantic in Haitian teachers returning home. From those early events, a pandemic was born.



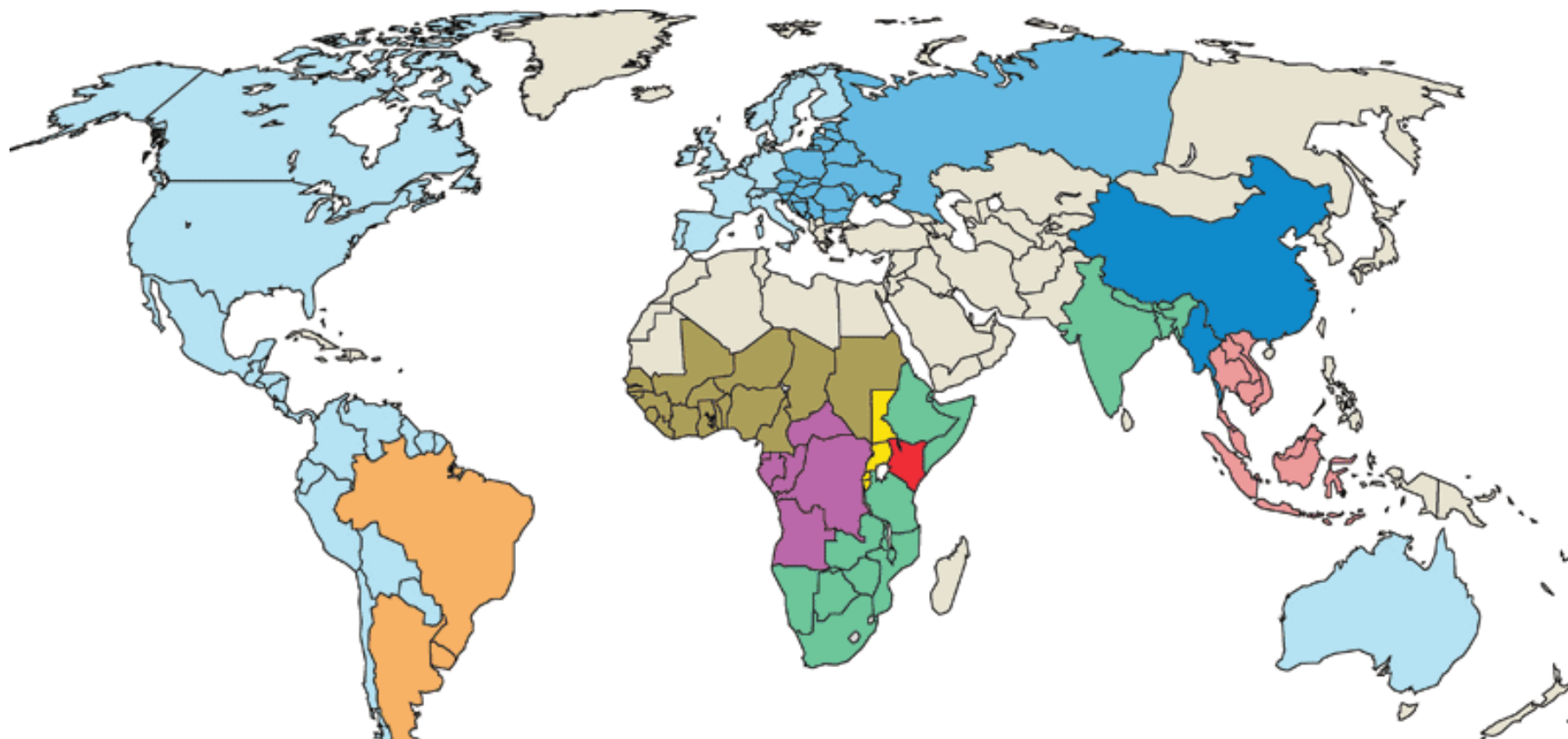
1960 RAILROADS SHOWN; PRESENT-DAY PLACE-NAMES AND BOUNDARIES SHOWN  
NG STAFF. SOURCE: NUNO R. FARIA, ET AL., 2014

Ανάλυση γονιδιωμάτων –  
φυλογεωγραφικές τεχνικές



# ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ HIV-1

- 1. ΟΜΑΔΕΣ:** πολύ διακριτές φυλογενετικές σειρές (lineages) του HIV-1
  - M (Main) - P
  - O (Outlier)
  - N (Non-M-non-O)
- 2. ΥΠΟΤΥΠΟΙ:** Κύριοι κλάδοι της ομάδας M: A, B, C, D, F, G, H, J, K. (υπότυπος E: ίσως ανασυνδυασμός των A και E )
- 3. ΥΠΟ-ΥΠΟΤΥΠΟΙ:** Διακριτές σειρές που σχετίζονται στενά με έναν ειδικό υπότυπο, π.χ F1, F2.
- 4. ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΣΕΣ ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΜΟΡΦΕΣ (CRFs)**
  - Ανασυνδυασμένες σειρές (lineages), δηλαδή γονιδιώματα του HIV-1, που προέρχονται από τον ίδιο ανασυνδυασμό. Κάθε μορφή έχει ταυτόσημη μωσαϊκή δομή.
  - Μηχανισμός εξέλιξης του HIV-1.



- |  |  |
|--|--|
| <span style="color: red;">■</span> A       | <span style="color: lightcoral;">■</span> B and CRF01_AE                                 |
| <span style="color: lightblue;">■</span> B | <span style="color: brown;">■</span> CRF02_AG and other recombinant forms                |
| <span style="color: green;">■</span> C     | <span style="color: blue;">■</span> A, B, and AB recombinant form                        |
| <span style="color: yellow;">■</span> D    | <span style="color: orange;">■</span> B and BF recombinant form                          |
|  | <span style="color: purple;">■</span> B, C, and BC recombinant form                      |
|  | <span style="color: grey;">■</span> F, G, H, J, K, and CRF01 and other recombinant forms |
|  | <span style="color: beige;">■</span> Insufficient data                                   |

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

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

# ΜΟΛΥΝΣΗ ΑΠΟ ΤΟΝ HIV-1

- **ΦΡΑΓΜΟΙ:** Βλεννογόνοι ΓΕΣ και γεννητικών οργάνων, δέρμα.



- **ΑΝΤΙΓΟΝΟΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ**
  - Κύτταρα Langerhans
  - Υποβλεννογόνια δενδριτικά κύτταρα (DCs)
  - Μακροφάγα



- **CD4 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ**
  - Υποδοχείς: **CD4**, CCR5, CX4R4

# ΕΙΣΟΔΟΣ ΗΙΝ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

## 1. ΤΟΠΙΚΑ ΜΕΣΩ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ

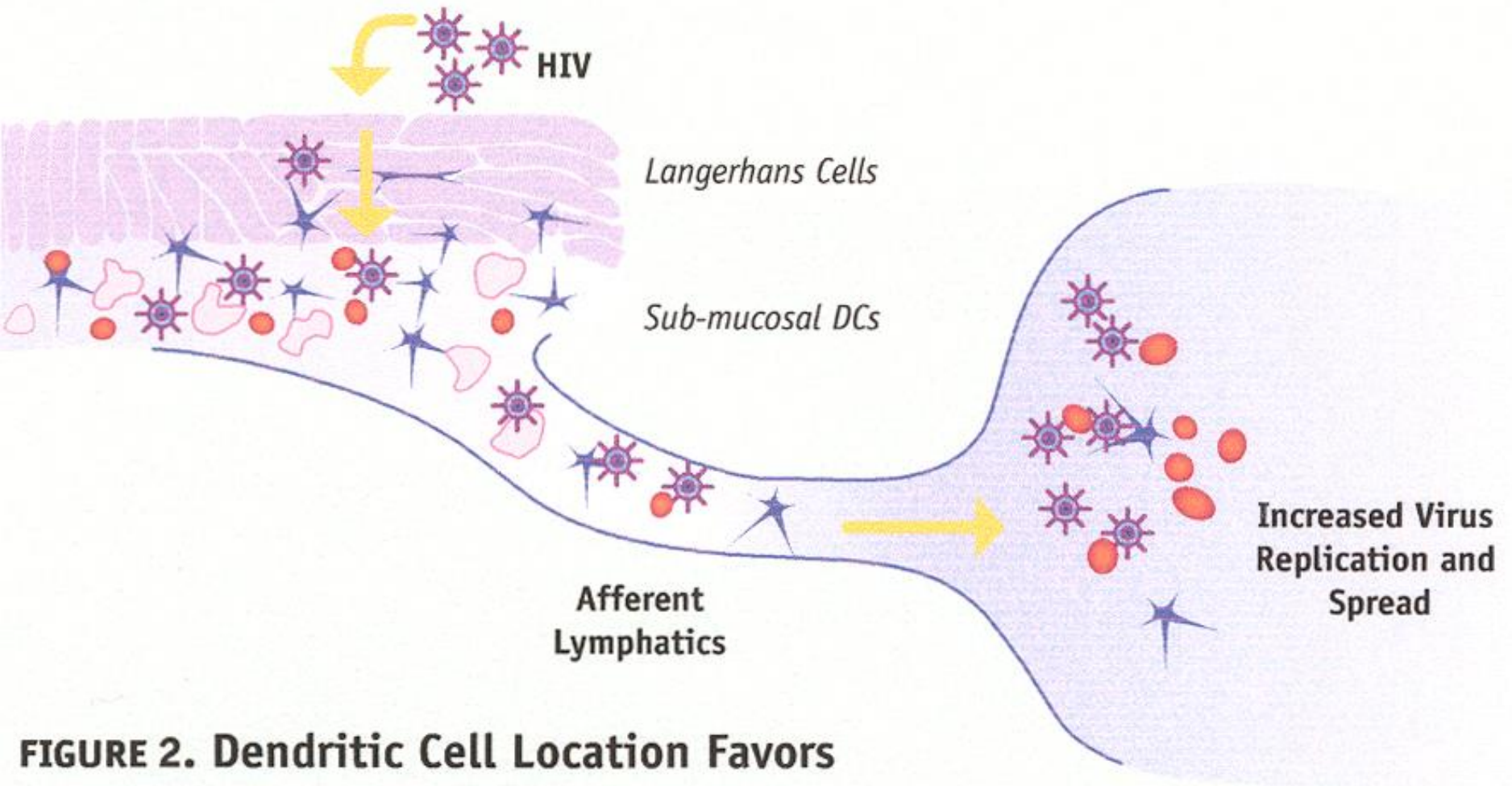
(κόλπος, ουρήθρα, ΓΕΣ-ορθό, μολυσμένο γάλα, γενν.εκκρίσεις)

**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**

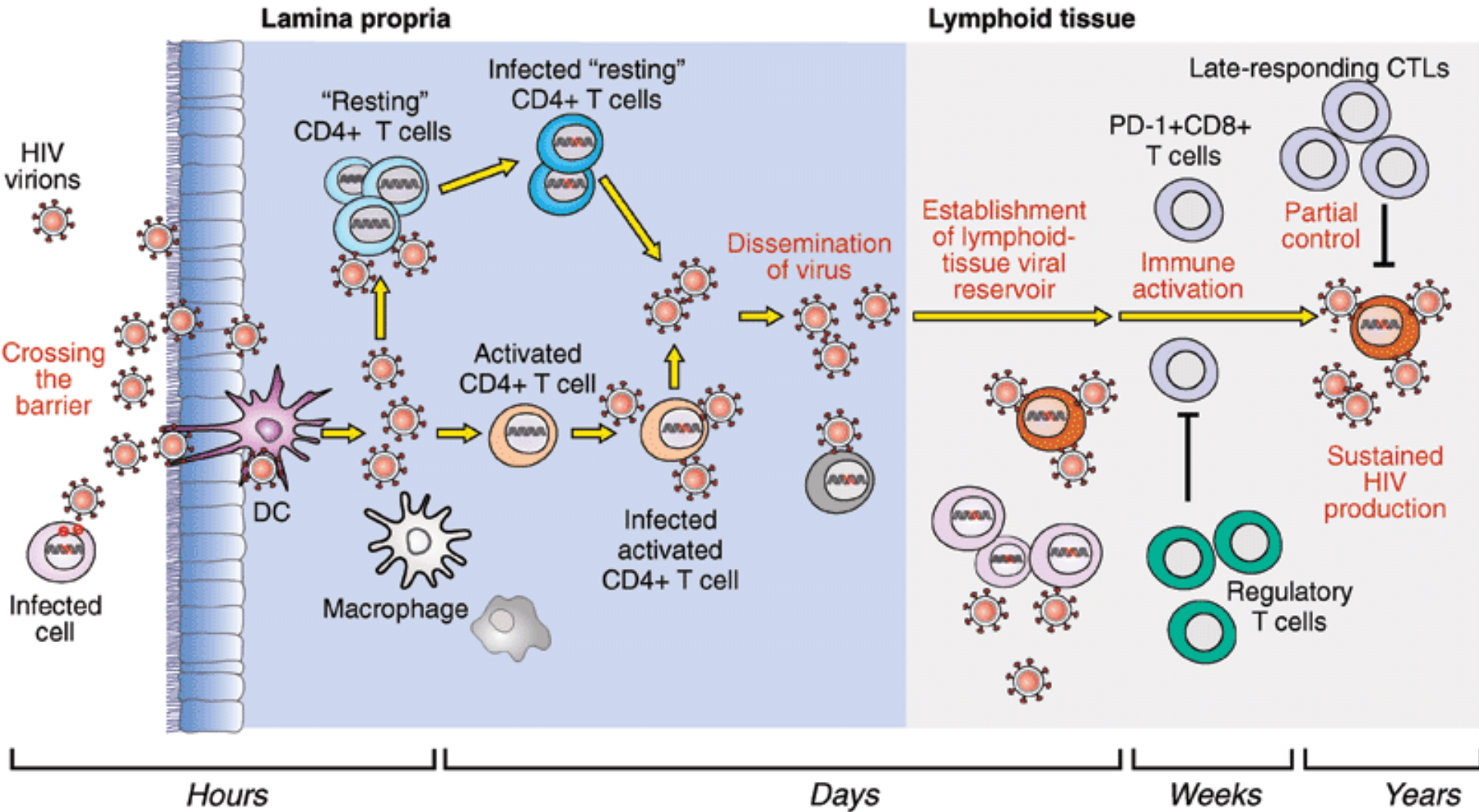
Mucosal tissues in the vagina and rectum are rich in myeloid dendritic cells, including Langerhans cells in the

**Draining Lymphoid Tissue**

**Increased Virus Replication and Spread**



# ΠΡΩΙΜΑ ΓΕΓΟΝΟΤΑ ΣΤΗΝ HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

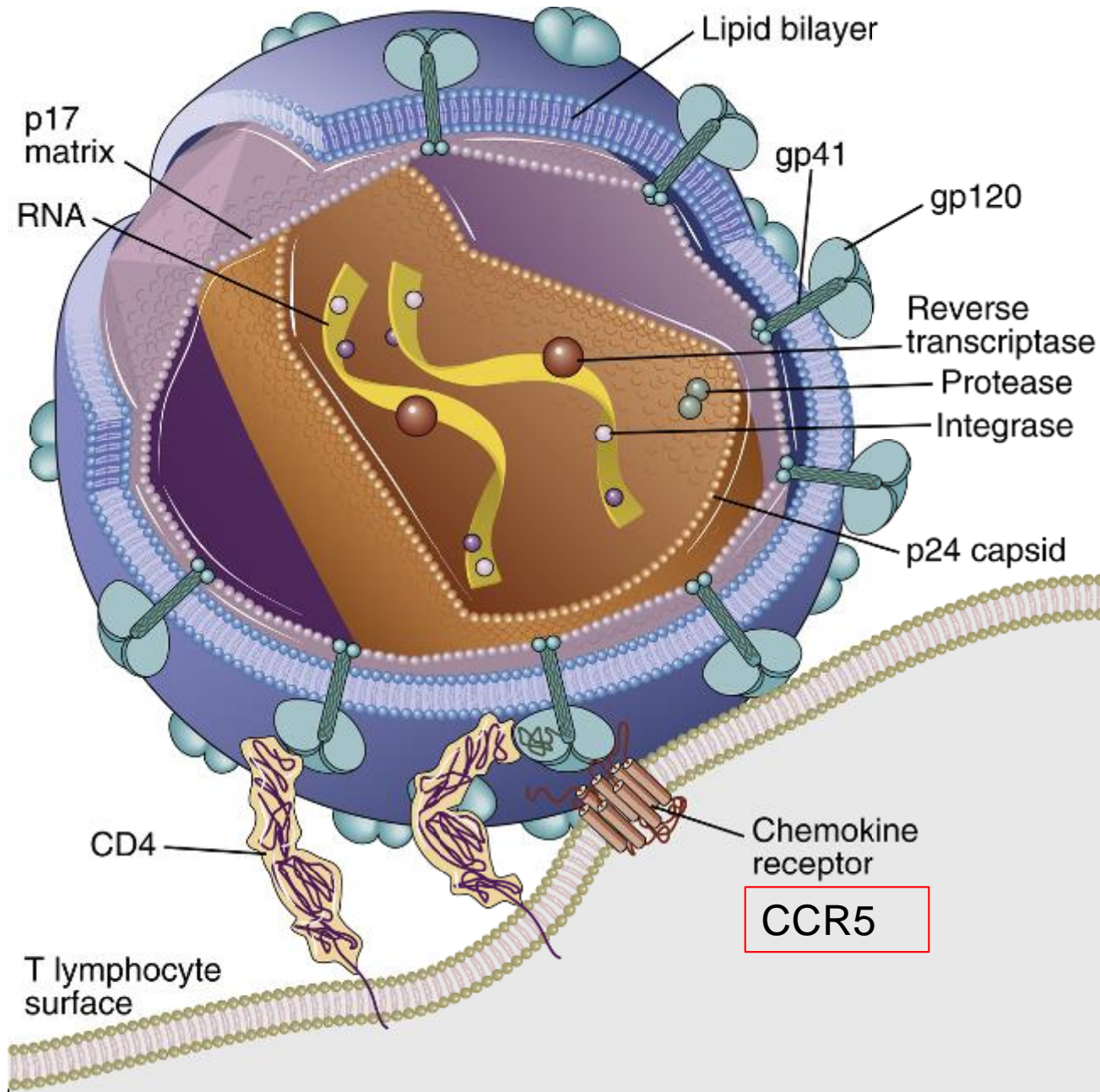


Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:  
*Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

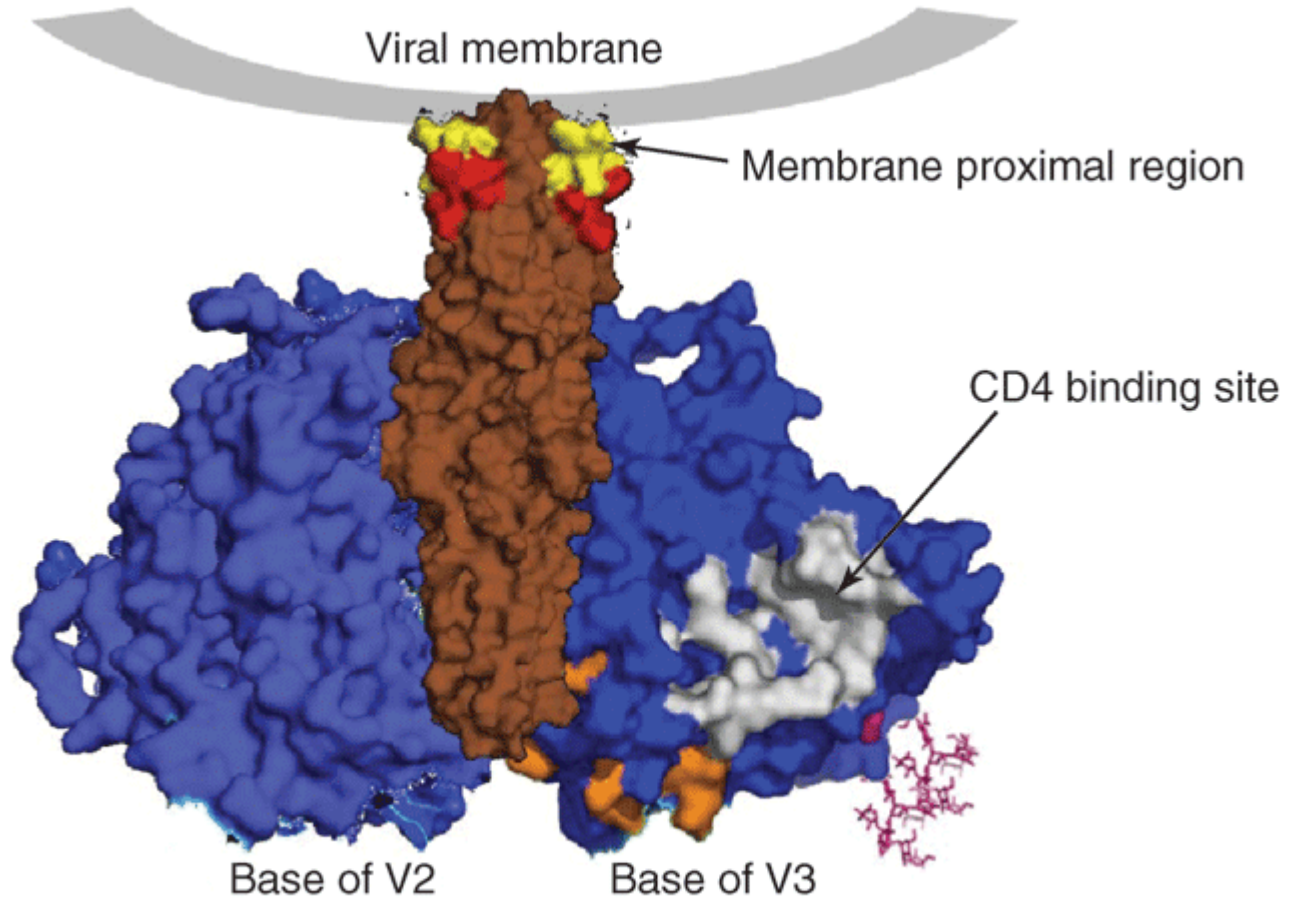
# ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ HIV

1. Είσοδος στο κύτταρο.
2. Ανάστροφη μεταγραφή (RNA  $\rightarrow$  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)

# ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ ΗIV ΣΤΟ T ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΟ

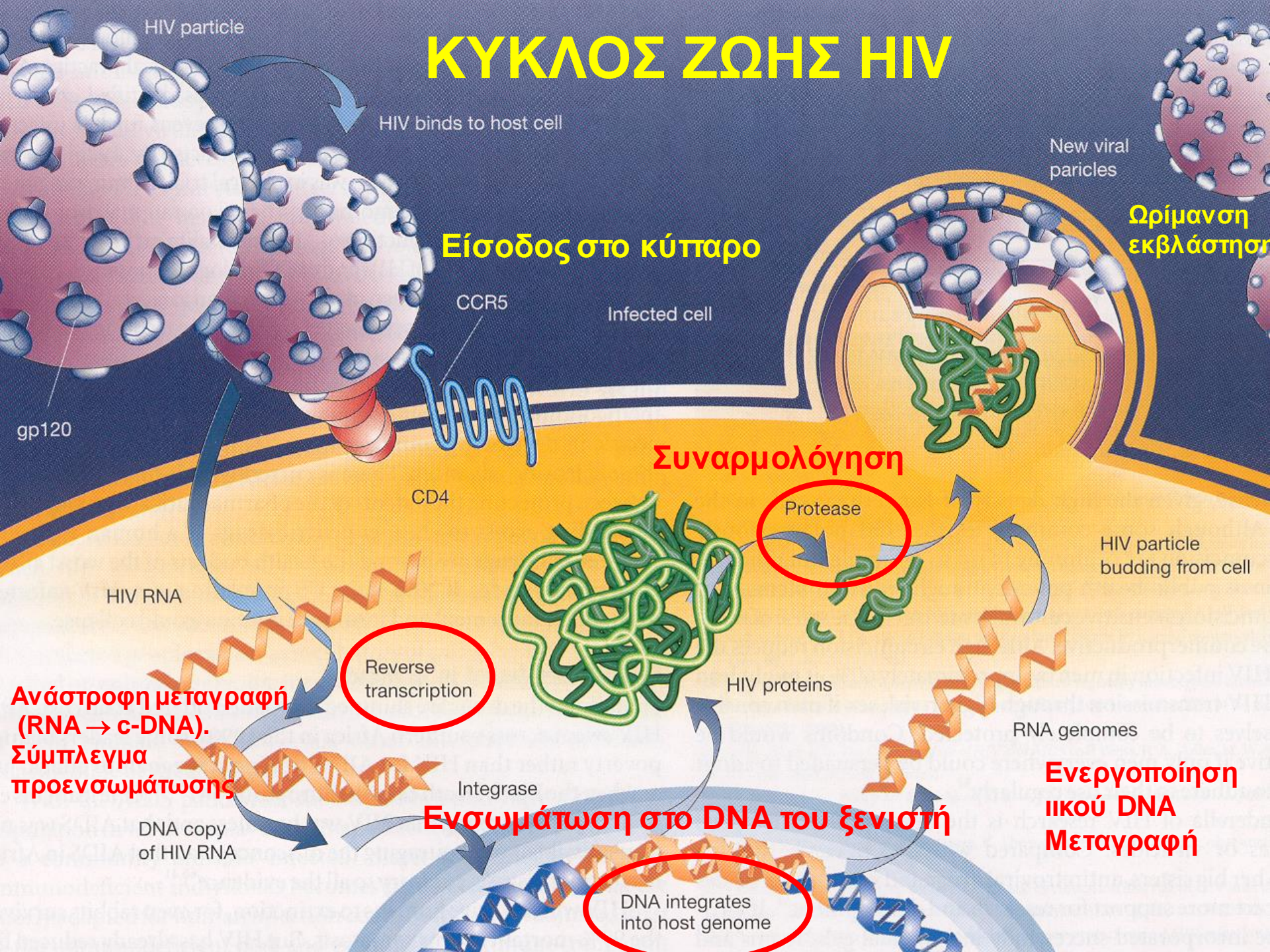


# $\Delta$ OMH gp120 – gp41



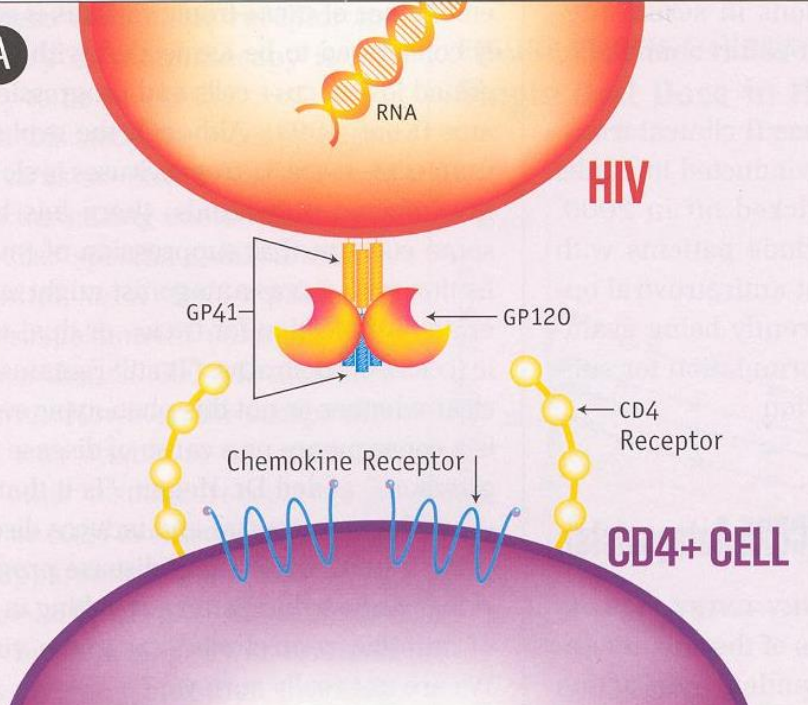
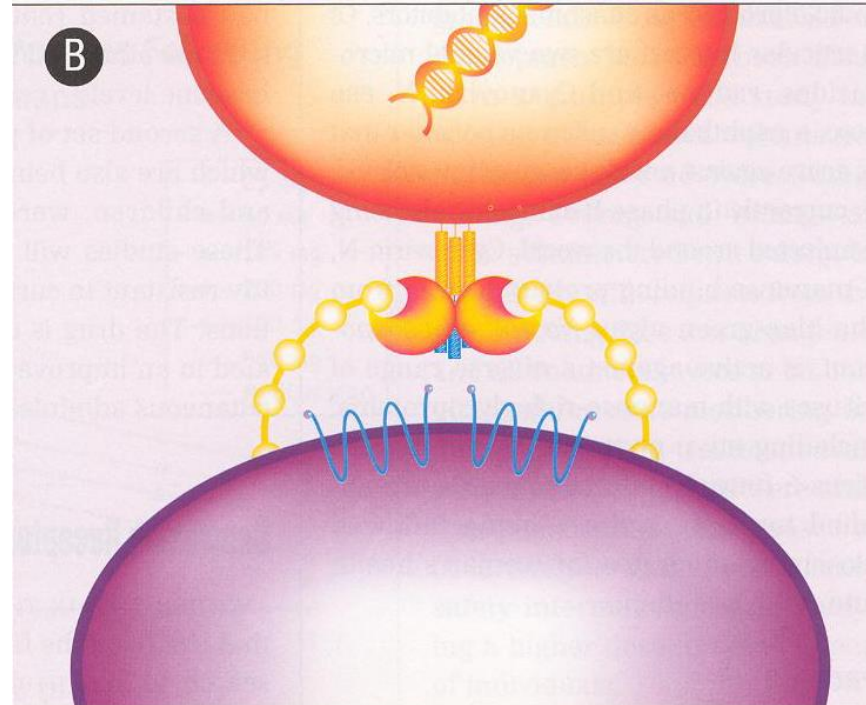
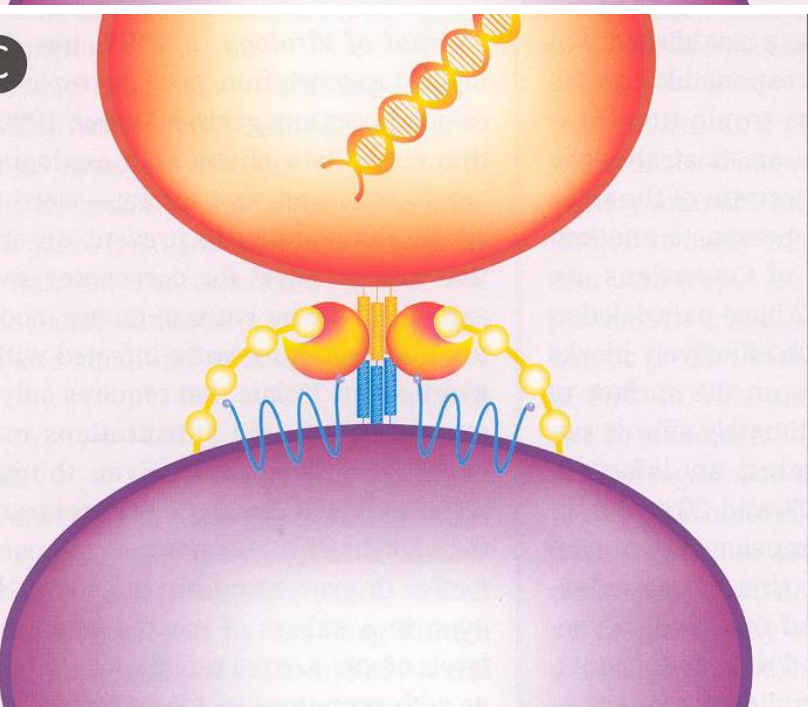
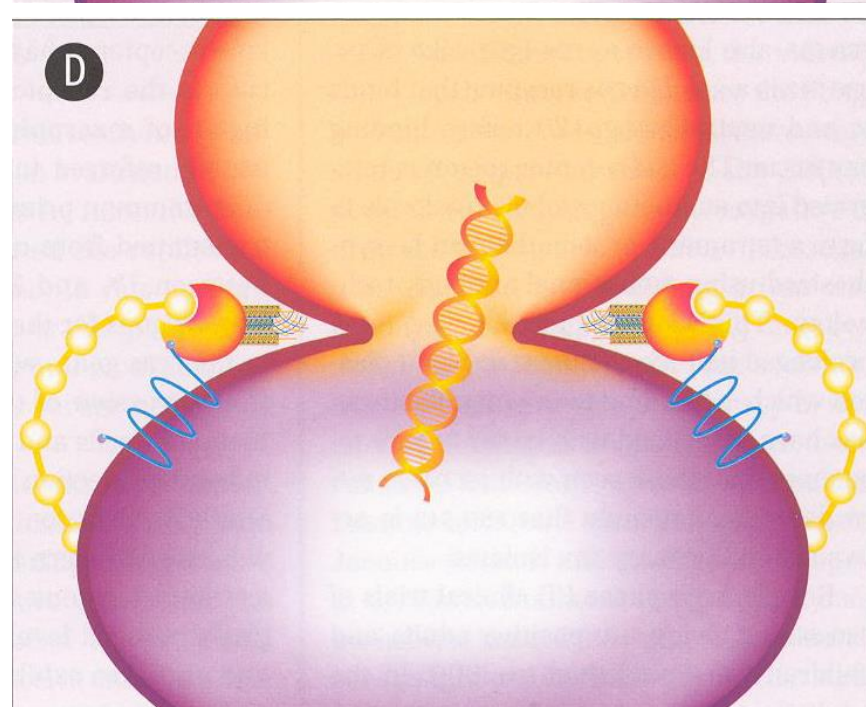
Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J:  
*Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th Edition: [www.accessmedicine.com](http://www.accessmedicine.com)  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

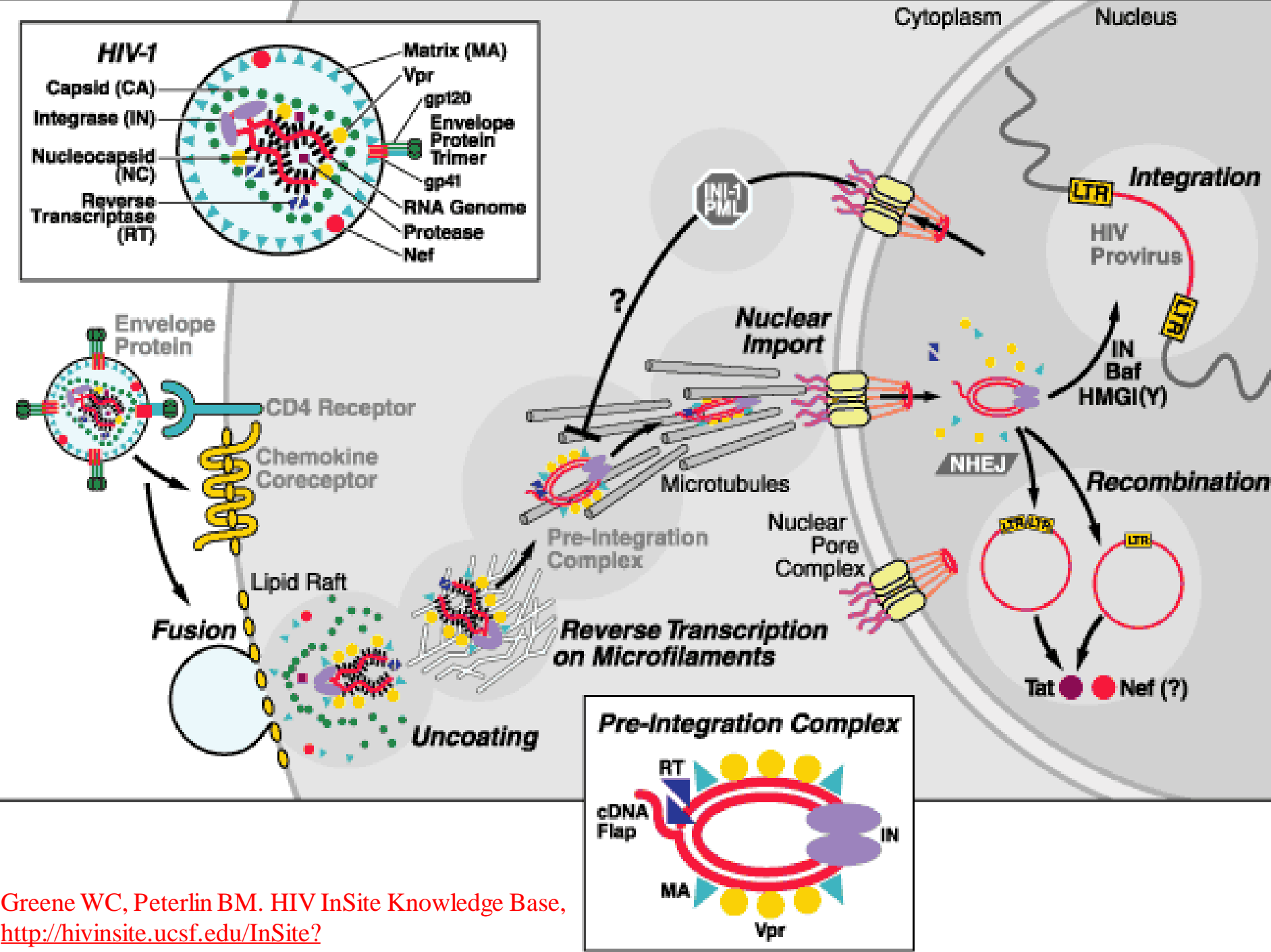
# ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ HIV



# 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 – πεππίδιο σύντηξης)

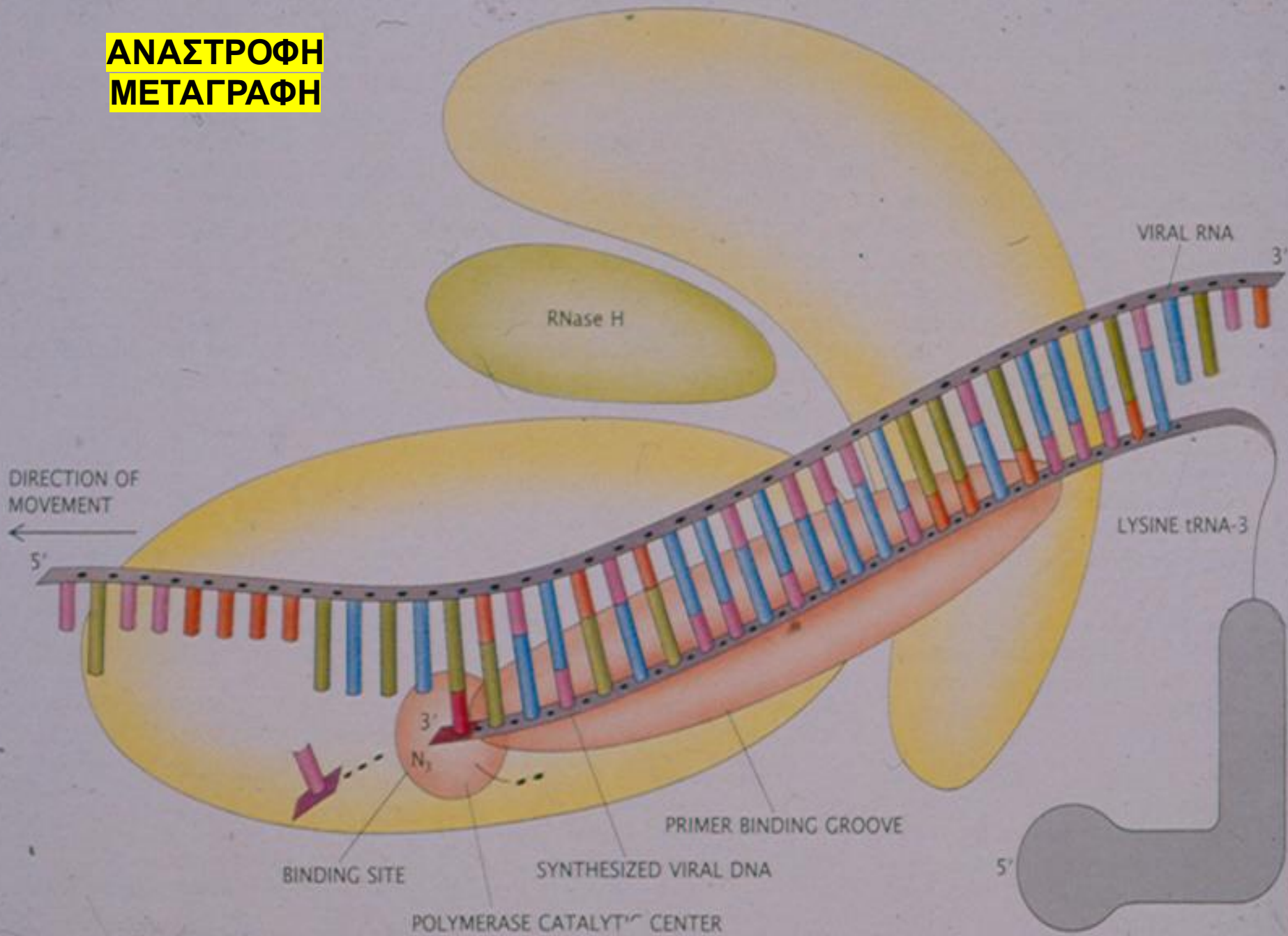
**A****B****C****D**



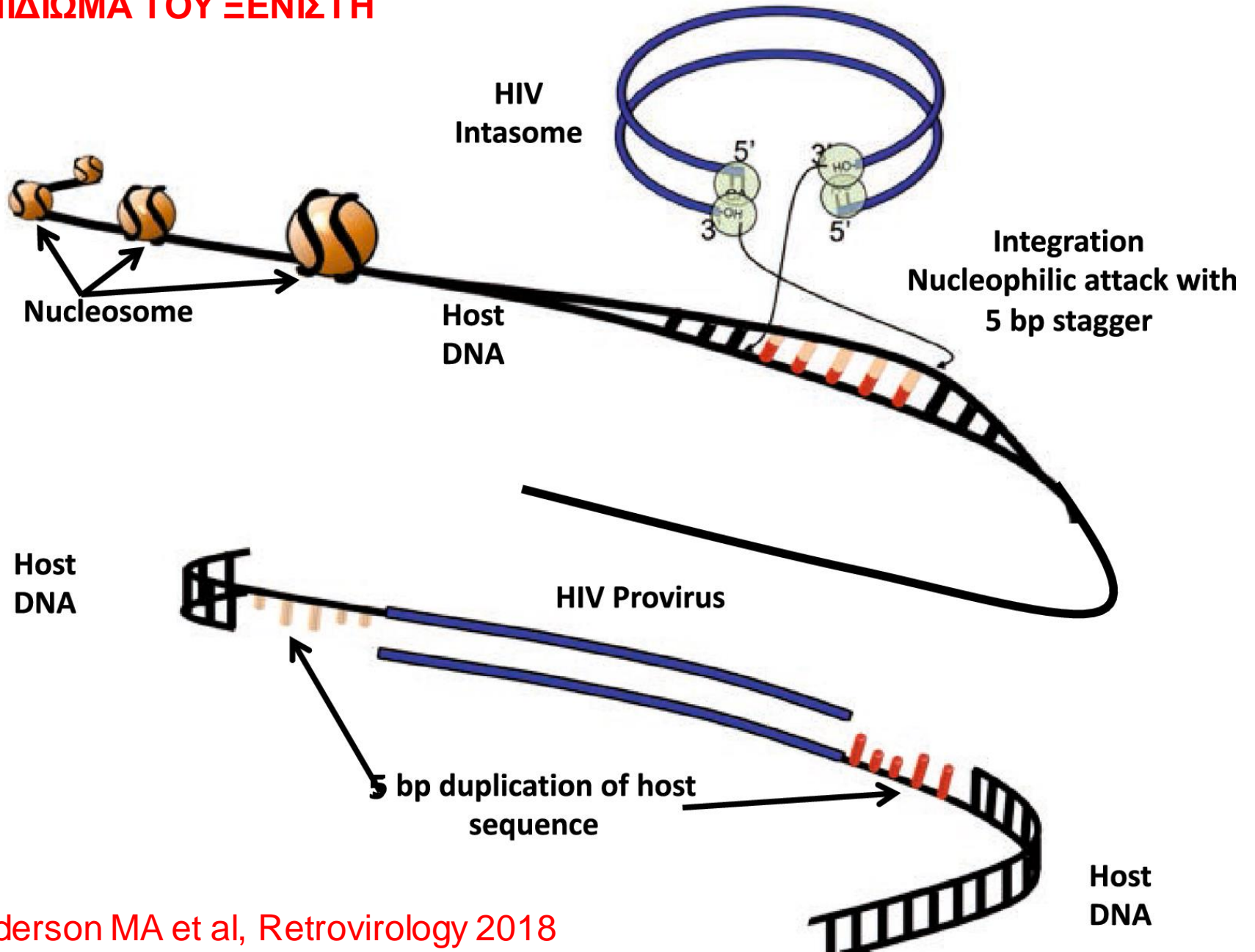
Greene WC, Peterlin BM. HIV InSite Knowledge Base, <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite/>



**ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ  
ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ**

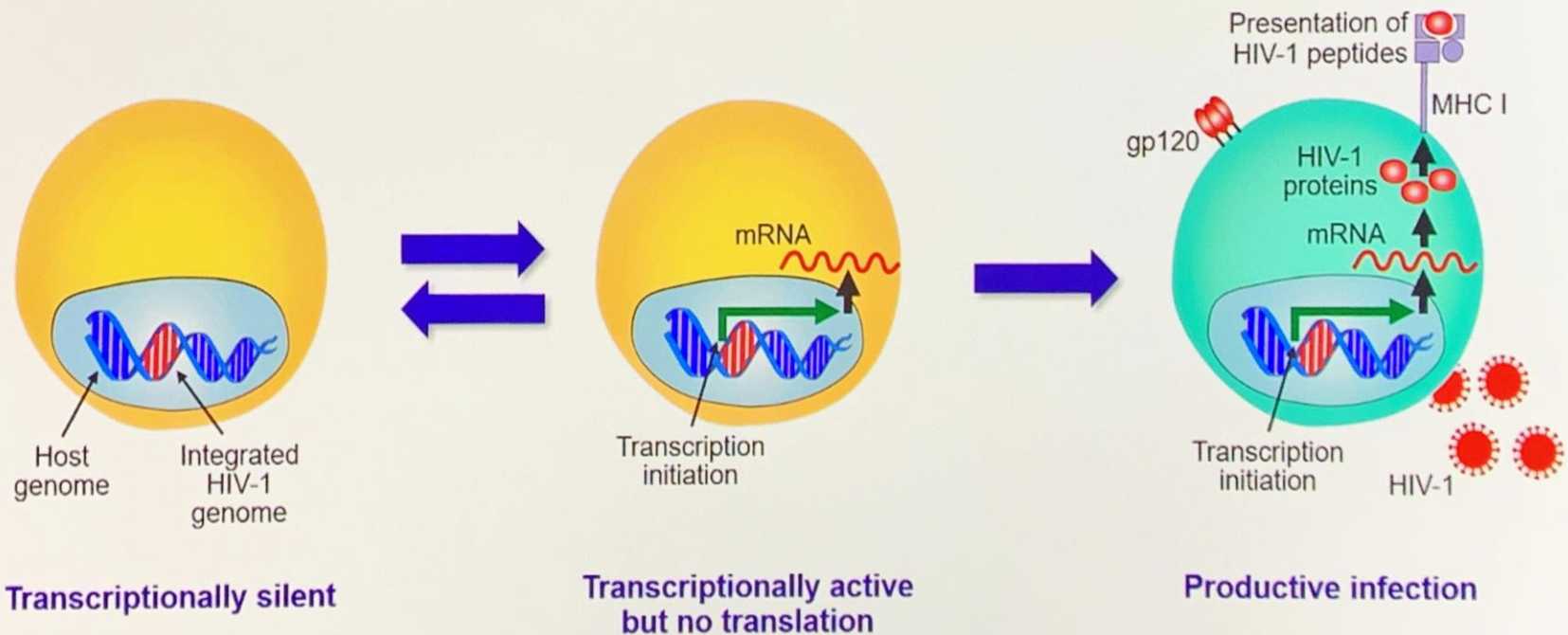


# ΕΝΣΩΜΑΤΩΣΗ ΠΡΟΪΟΥ ΣΤΟ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ



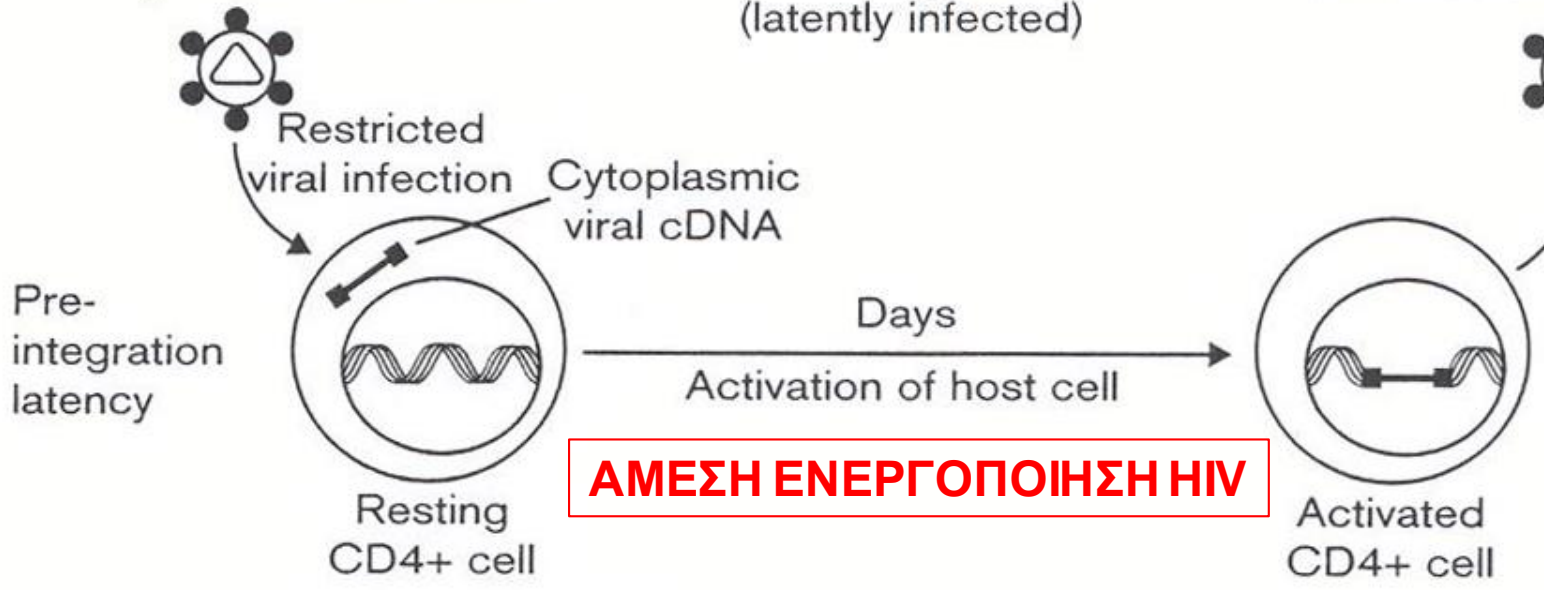
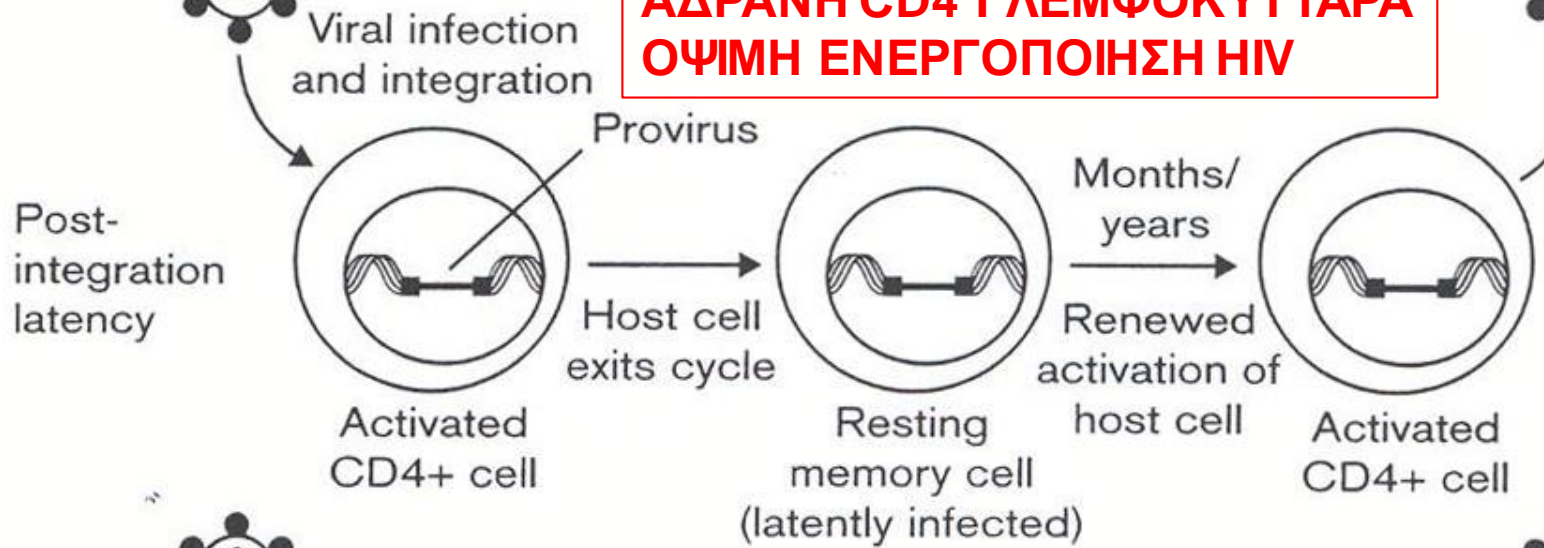
# HIV Reservoir composition is highly complex

## ➤ distinct transcriptional status



Wong *et al.*, PNAS 1997; Gunthard *et al.*, JID 2000; Fisher *et al.*, ARHR 2000; Yulk *et al.*, AIDS 2012; Yulk *et al.*, JID 2012; Althaus *et al.*, Plos Comp Biol 2015; Banga *et al.*, Nat Med 2016; Pasternak *et al.*, Retrovirology 2018; Yulk *et al.*, J Trans Med 2018

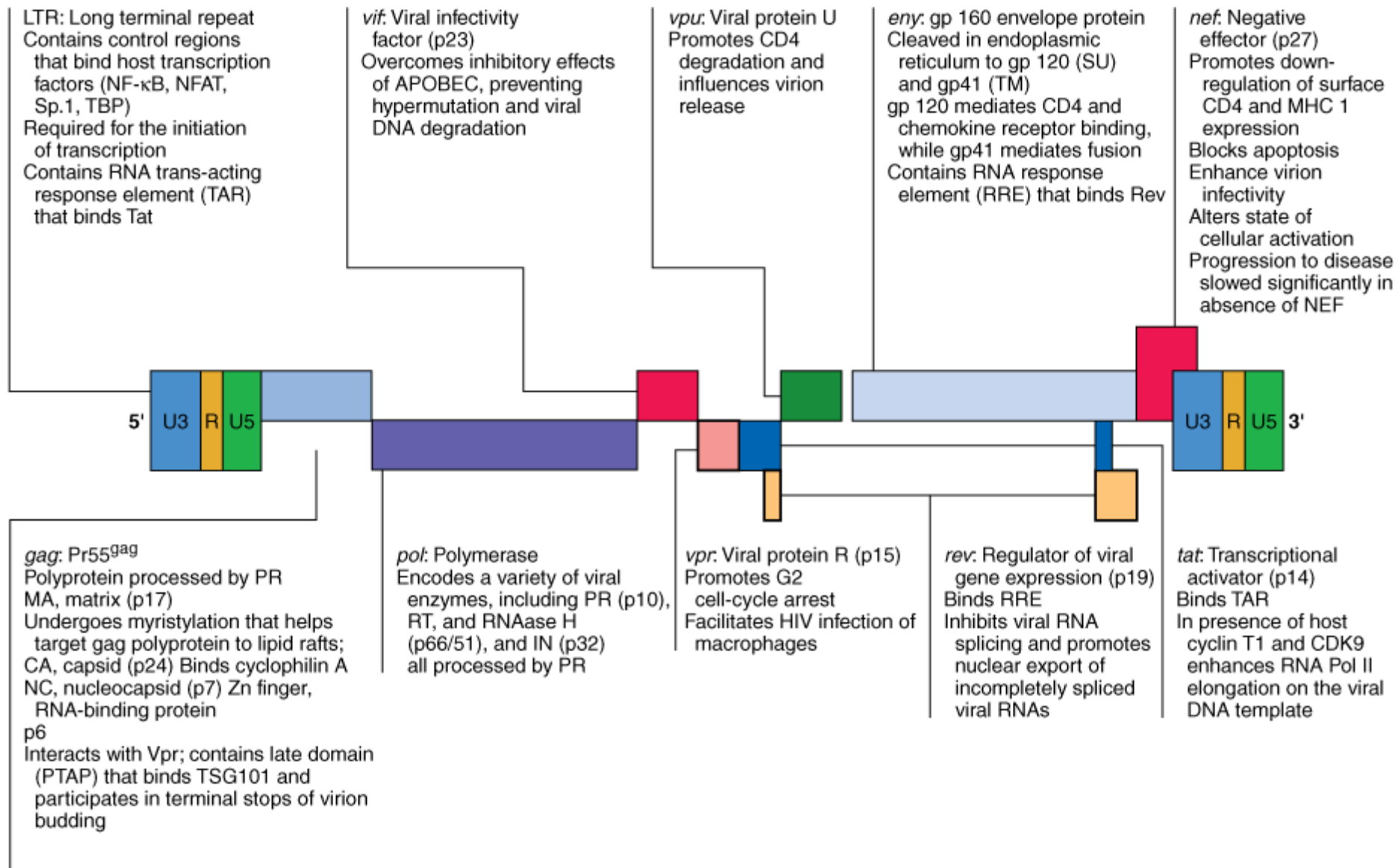
**ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΜΟΛΥΝΣΗ ΣΕ  
ΑΔΡΑΝΗ CD4 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ  
ΟΨΙΜΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ HIV**



**ΑΜΕΣΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ HIV**

# ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ HIV

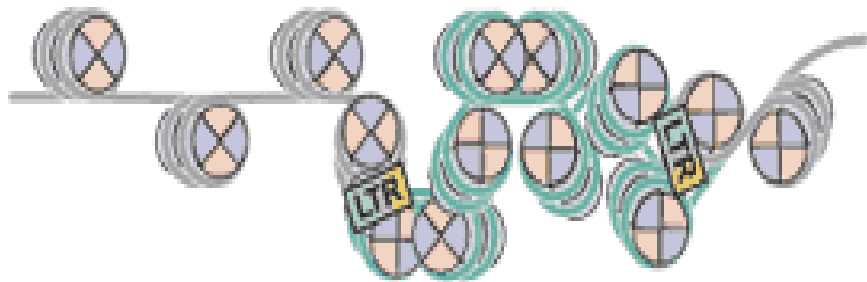
1. Προκαταρτικό σύμπλεγμα έναρξης της μεταγραφής
  - LTR, προαγωγείς (promoters)
  - RNA πολυμεράση II (RNAP II)
  - στοιχείο TAR – πρωτεΐνη Tat
2. Μεταγραφικοί ενισχυτές:
  - πυρηνικοί παράγοντες NF-κB, NFAT, Ets
  - πρωτεΐνη Tat + κυκλίνη T1 → στοιχείο TAR



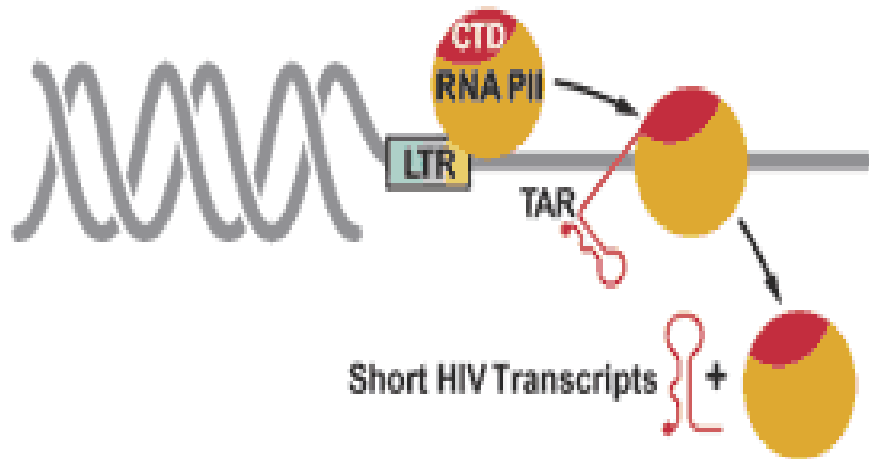
Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

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

## Potential Mechanisms of Post-integration HIV Latency

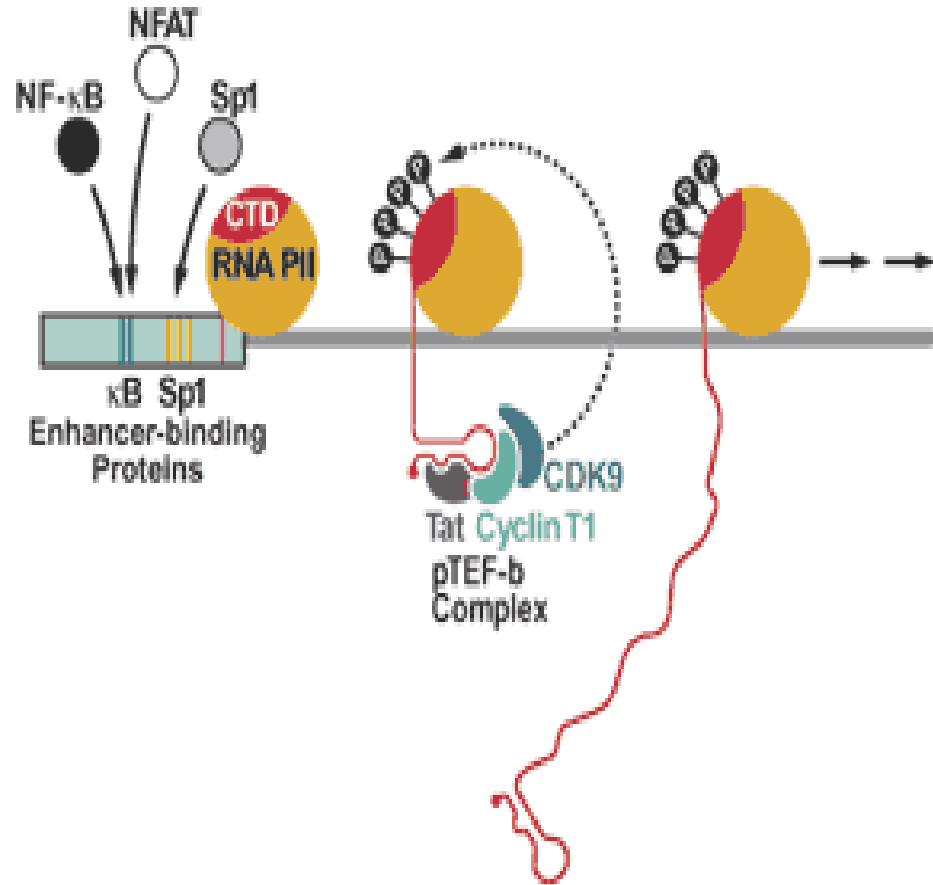


Integration into heterochromatin where transcription is repressed

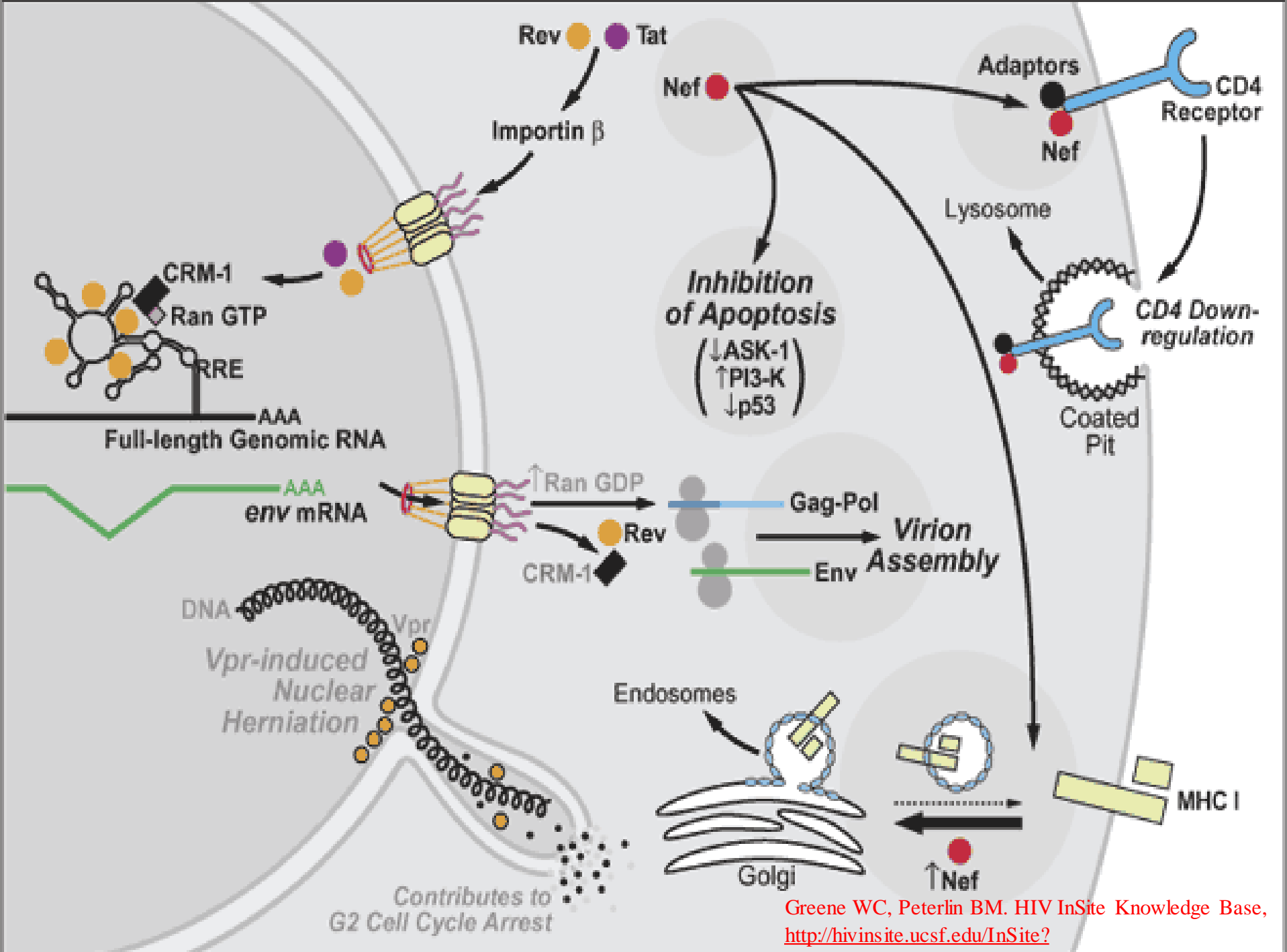


Ineffective RNA PII elongation in the absence of Tat

## 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

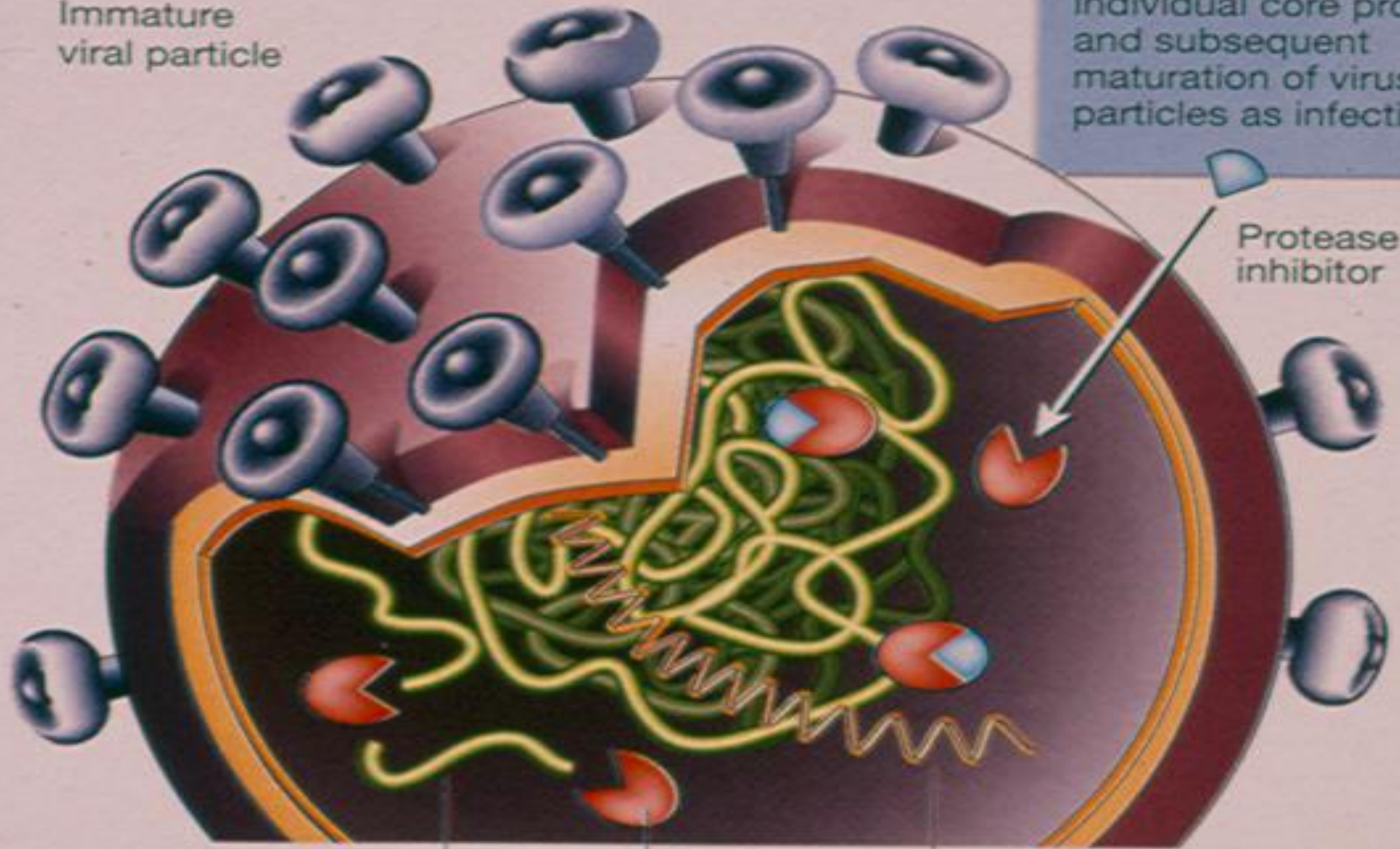






Inhibited protease prevents release of individual core proteins and subsequent maturation of virus particles as infectious

Immature viral particle



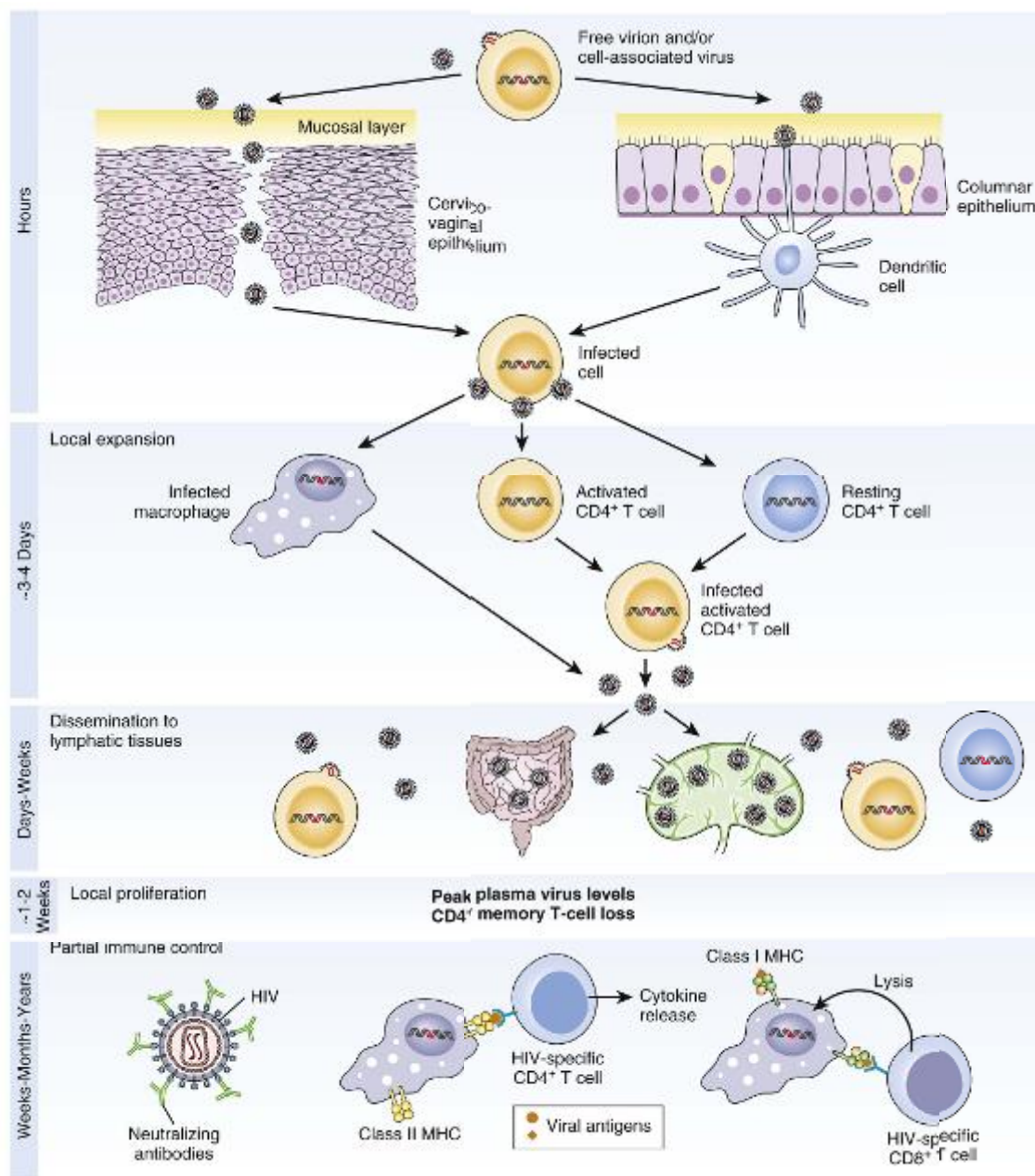
Protease inhibitor

Multi-protein molecule

Protease enzyme

Viral RNA

# ΑΡΧΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



3-4 ημέρες

1-2 εβδομάδες

εβδομάδες-έτη

# HIV ΛΟΙΜΩΞΗ

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

Συνολική ημερήσια παραγωγή ιού -----  $10.3 \times 10^9$  virions

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

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

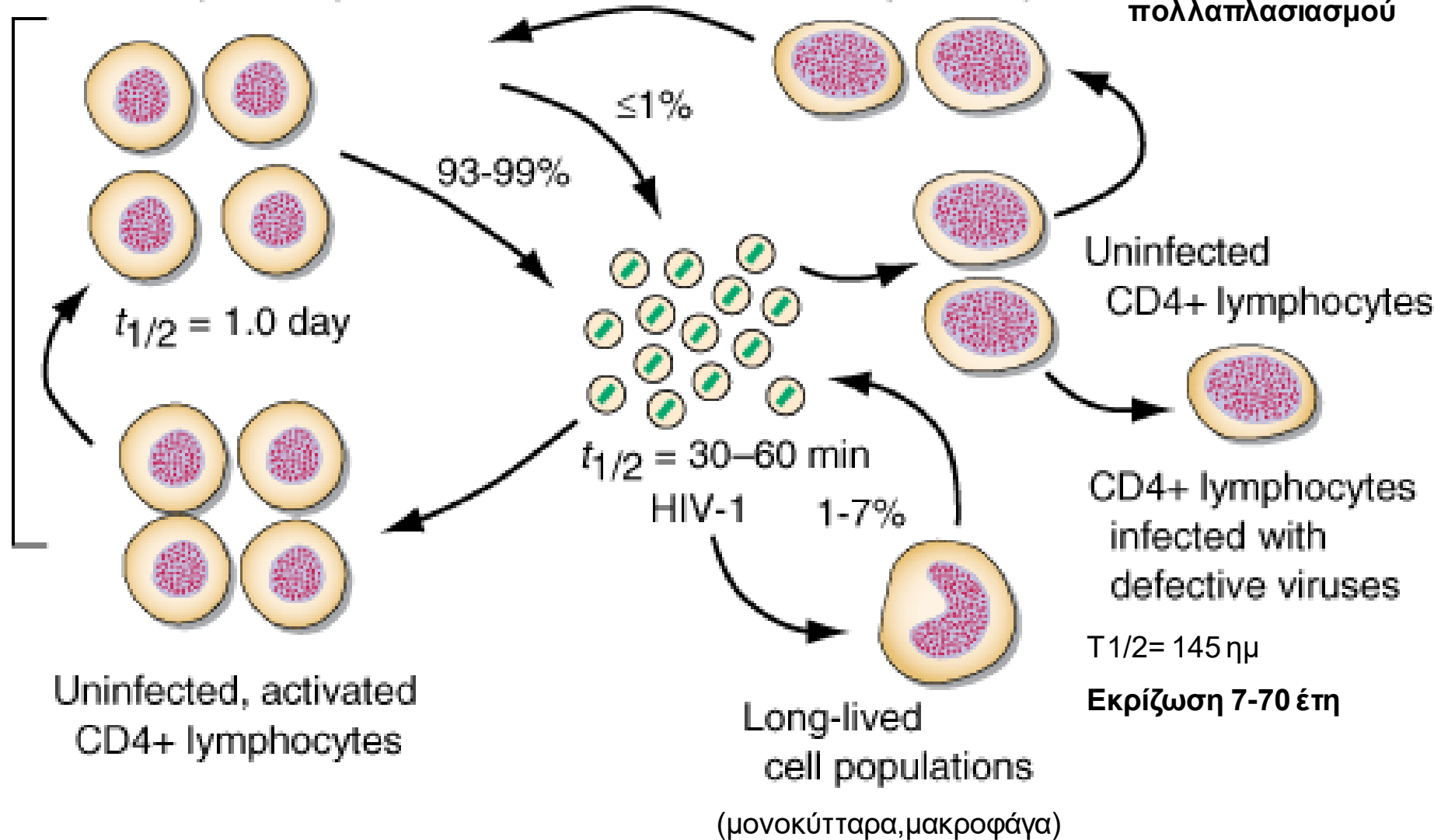
**Με δείκτες το ιϊκό φορτίο στο πλάσμα (HIVRNA) και τα T4 λεμφοκύτταρα μπορούμε να καθορίσουμε την πρόγνωση της νόσου και την ανταπόκριση στη θεραπεία**

2 days per generation

Productively infected  
CD4+ lymphocytes

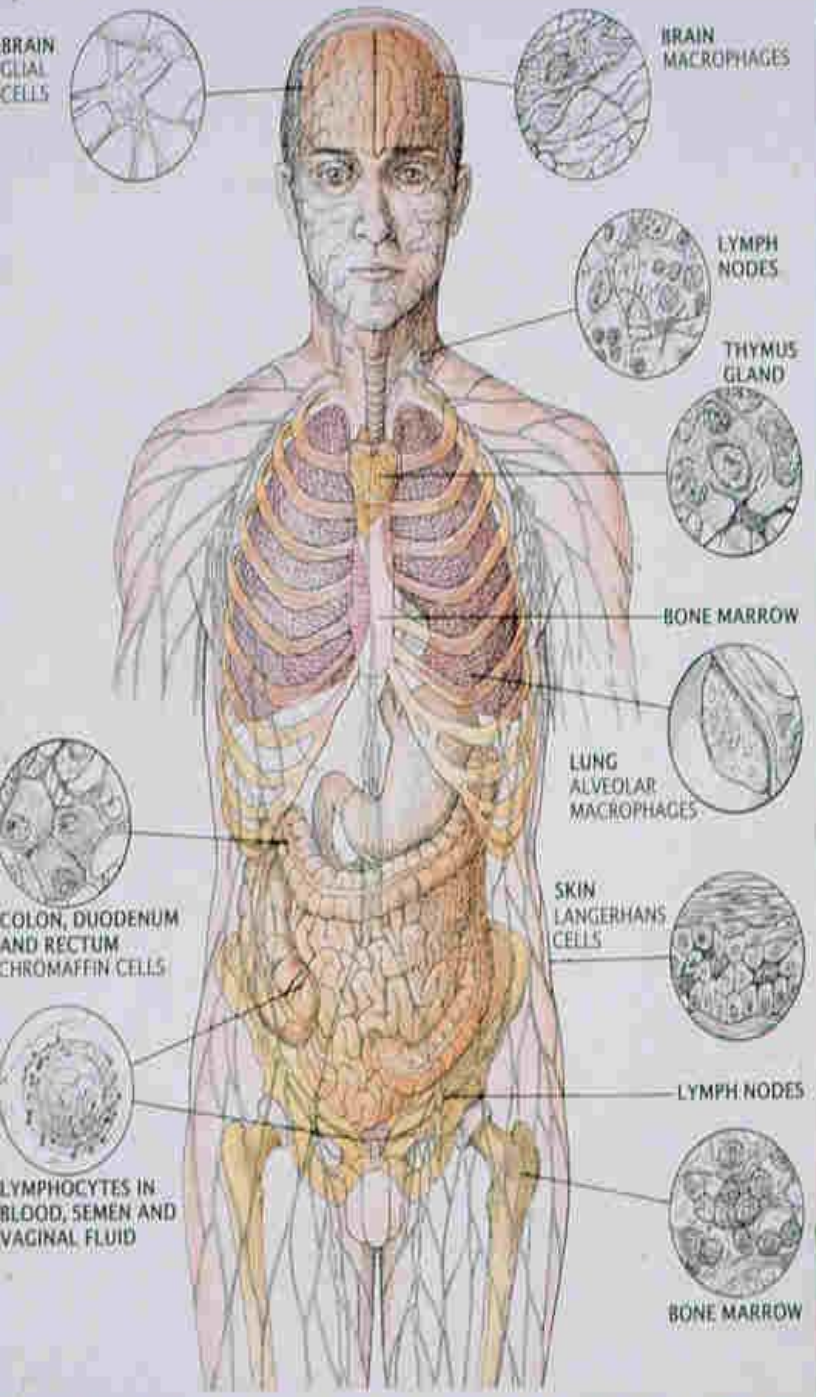
Latently infected  
CD4+ lymphocytes

Πάντοτε υφίσταται  
μικρός ρυθμός  
πολλαπλασιασμού



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.



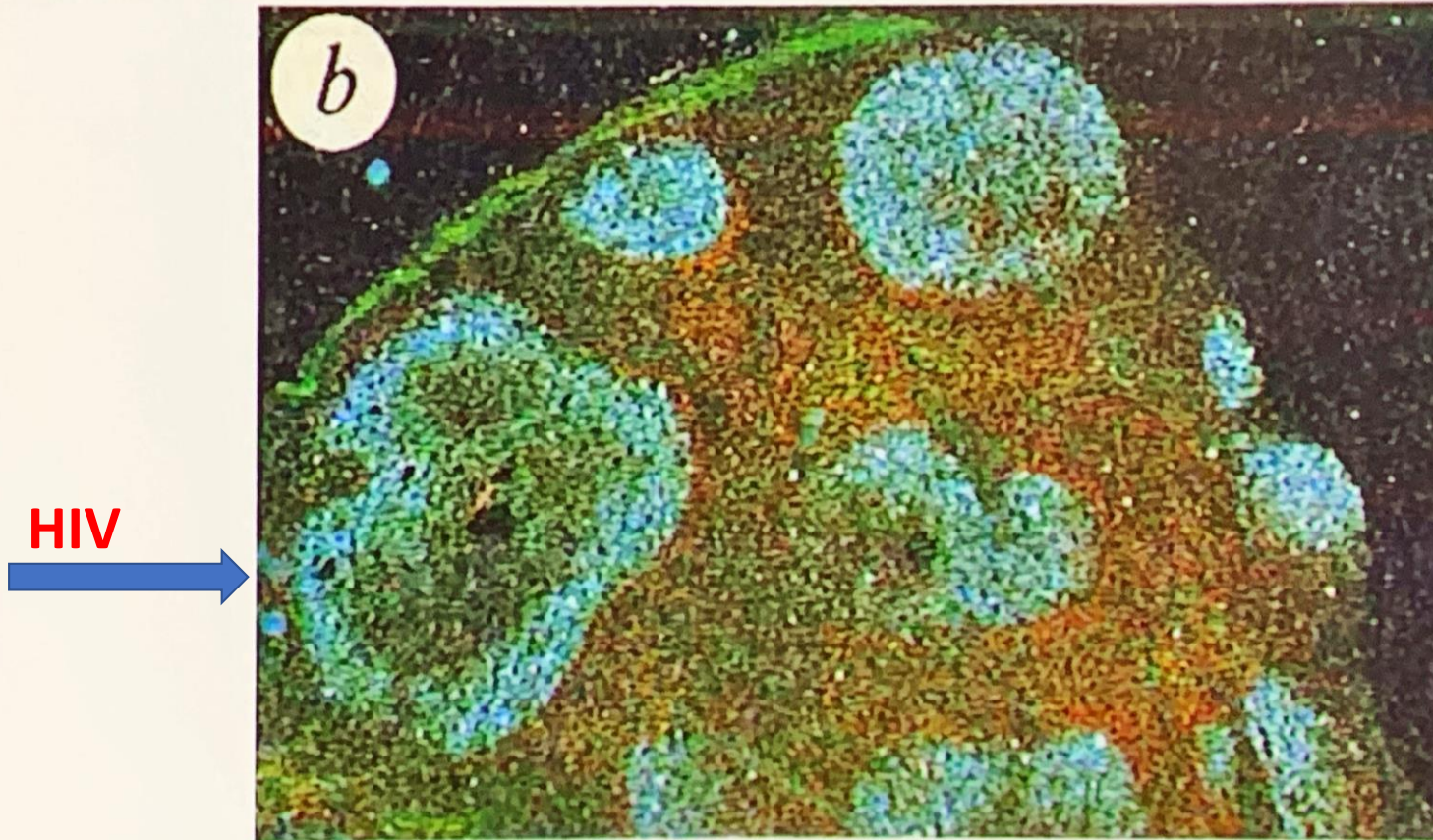
## Ποιά κύτταρα προσβάλλει ο ιός

- 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 <sup>4</sup> 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	

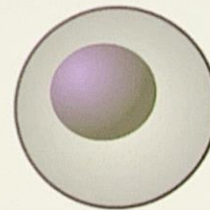
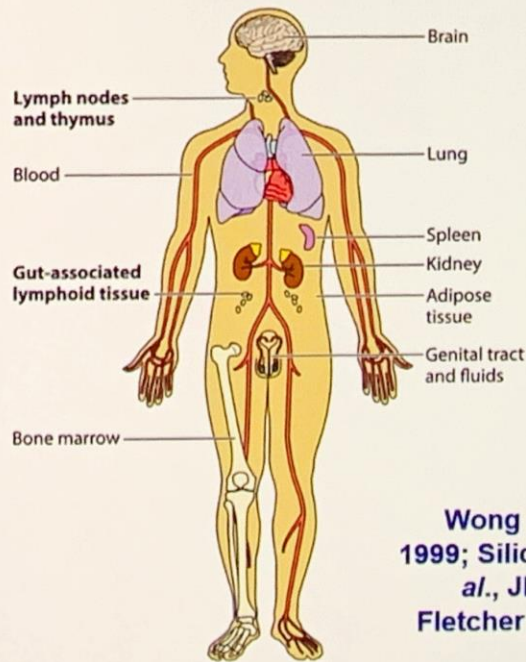
# Lymphoid organs are the primary anatomical compartments for HIV replication and spreading



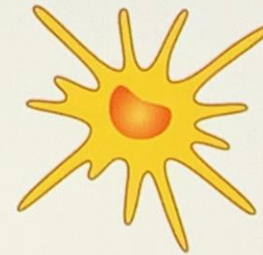
# ΔΕΞΑΜΕΝΕΣ HIV

## The HIV Reservoir is highly complex

- It encompasses distinct cell lineages with various phenotypes and anatomical distributions



CD4 T cells



Dendritic cells



Macrophages  
Microglial cells

Wong *et al.*, Science 1997; Finzi *et al.*, Science 1997; Chun *et al.*, Nature 1997; Finzi *et al.*, Nature Med 1999; Siliciano *et al.*, Nature Med 2003; Eisele *et al.*, Immunity 2012; Pantaleo *et al.*, Nature 1993; Chun *et al.*, JID 2008; Yulk *et al.*, JID 2010; Churchill *et al.*, Annals Neur 2010; Perreau *et al.*, J Exp Med 2012; Fletcher *et al.*, PNAS 2014; Pollitch *et al.*, JID 2014; Avettand-Fènoël *et al.*, Clin Micro Rev 2016; Estes *et al.*, Nature Med 2017; Wallet *et al.*, Frontiers Microbiol 2019; Ganor *et al.*, Nat Microbiol 2019



# 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)

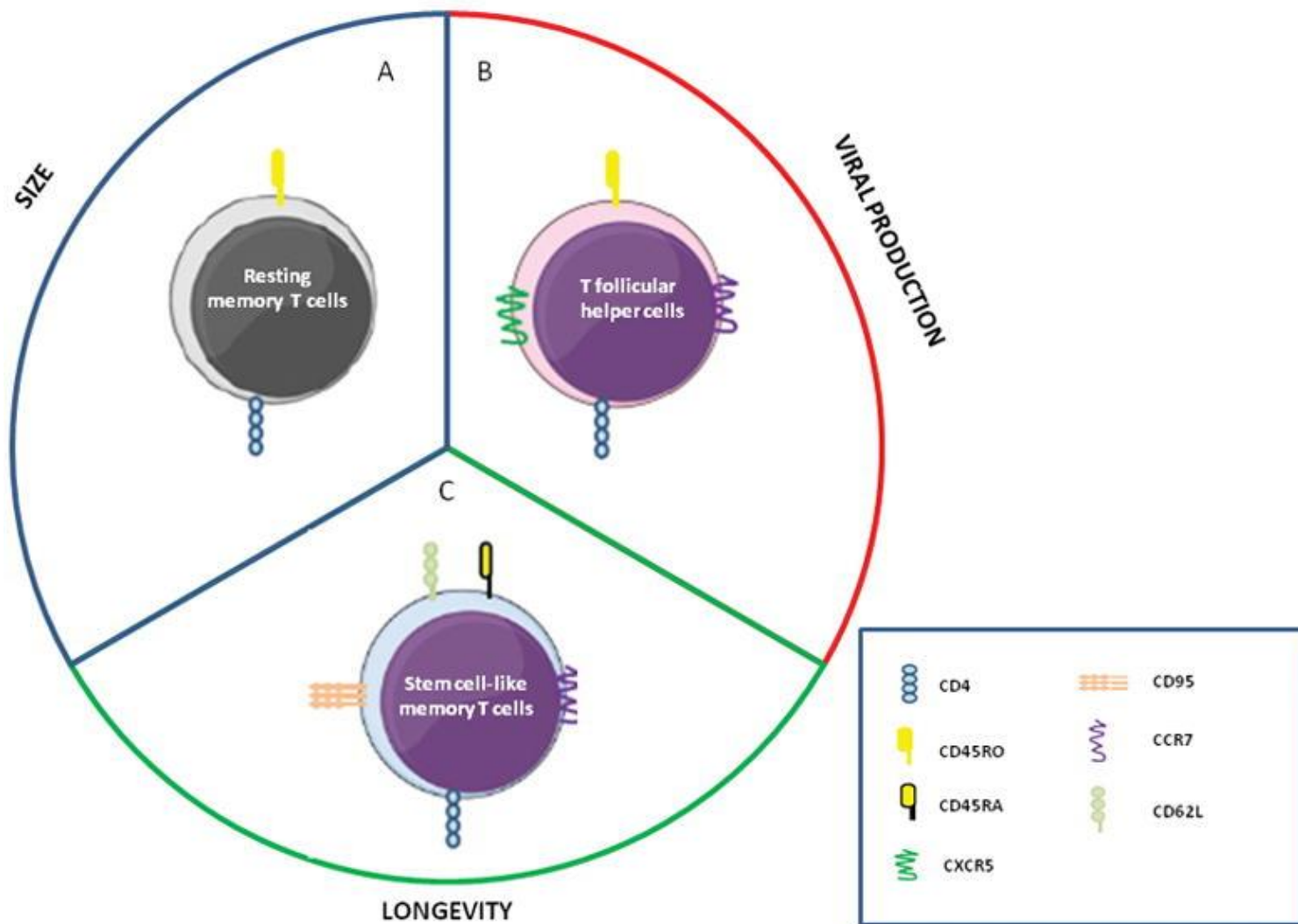
## B. ΙΣΤΙΚΕΣ

π.χ ΚΝΣ, Γεννητικά όργανα, Αμφιβληστροειδής, ΓΕΣ

## Γ. ΜΕΤΑΦΟΡΑ HIV

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

## MAIN HIV CELLULAR RESERVOIRS

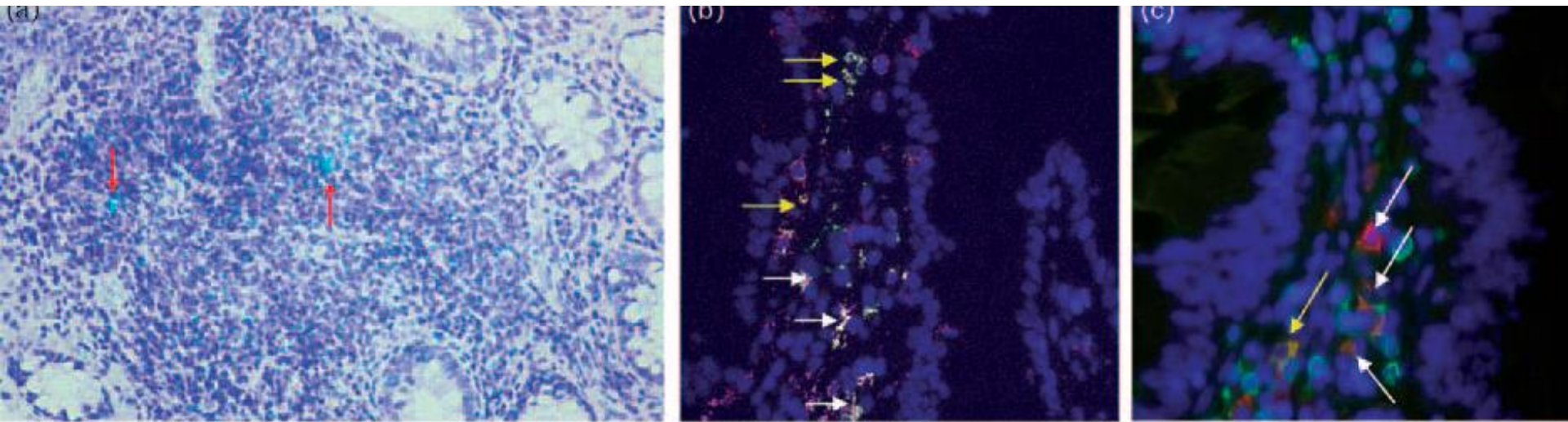


**Main cellular compartments of HIV reservoir:** Different cell populations of CD4 T cells contribute in a specific way to maintain the viral reservoir. A) Resting memory CD4<sup>+</sup> T cells have been considered the major cellular reservoir of quiescent but replication-competent viruses. B) T helper follicular cells have been defined as the main memory CD4<sup>+</sup> T cell compartment supporting infection, replication, and production of HIV. C) Stem cell-like memory T cells have been proposed as the most stable and permanent component of the latent HIV reservoir.

# ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΓΕΣ ΣΤΗΝ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ

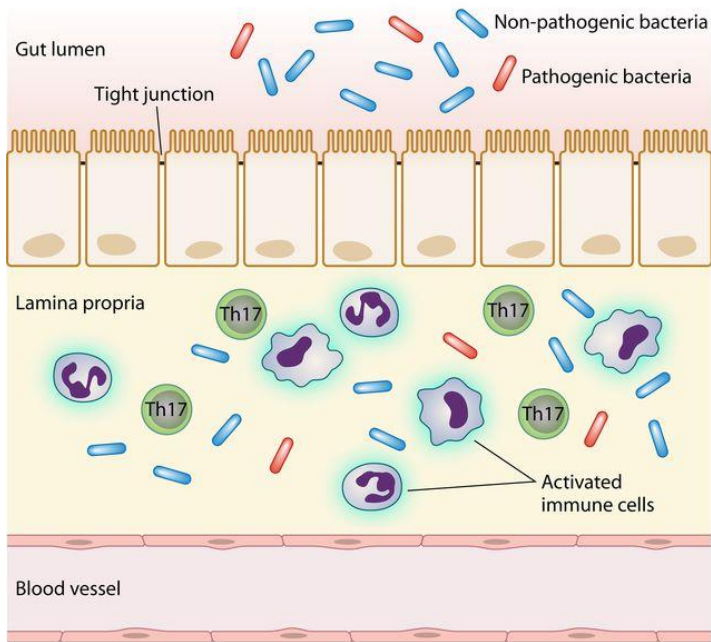
- Έλλειψη Th 17 CD4 και IL-17
- Ευκολότερη διείσδυση στον εντερικό βλεννογόνο ( η IL-17 συντηρεί τα εντεροκύτταρα και τον εντερικό φραγμό)
- Αλλόθεση (translocation) βακτηριακού DNA και LPS στην κυκλοφορία – αλληλεπίδραση με TLR (Toll- like Receptors 7,8,9)
- Αύξηση ανοσολογικής ενεργοποίησης
- ΡΗΙ: σοβαρή μείωση CD4 (φέρουν κατ'εξοχήν CCR5)
- Προσβολή ΓΕΣ:
  - άμεση (σεξ επαφή, μητρικό γάλα, αμνιακό υγρό)
  - έμμεση (κυκλοφορία)

## Role of the gastrointestinal tract in establishing infection in primates and humans

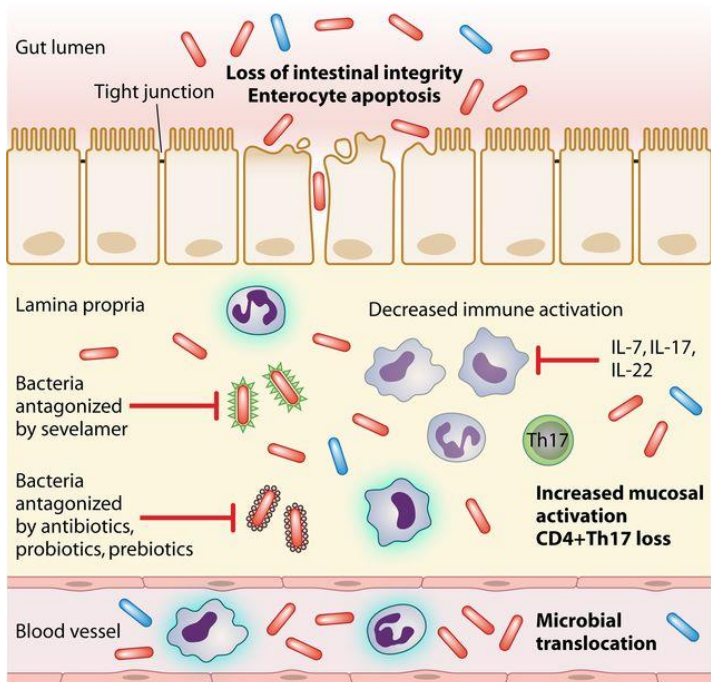


Mehandru S et al, Curr Opin HIV AIDS 2008

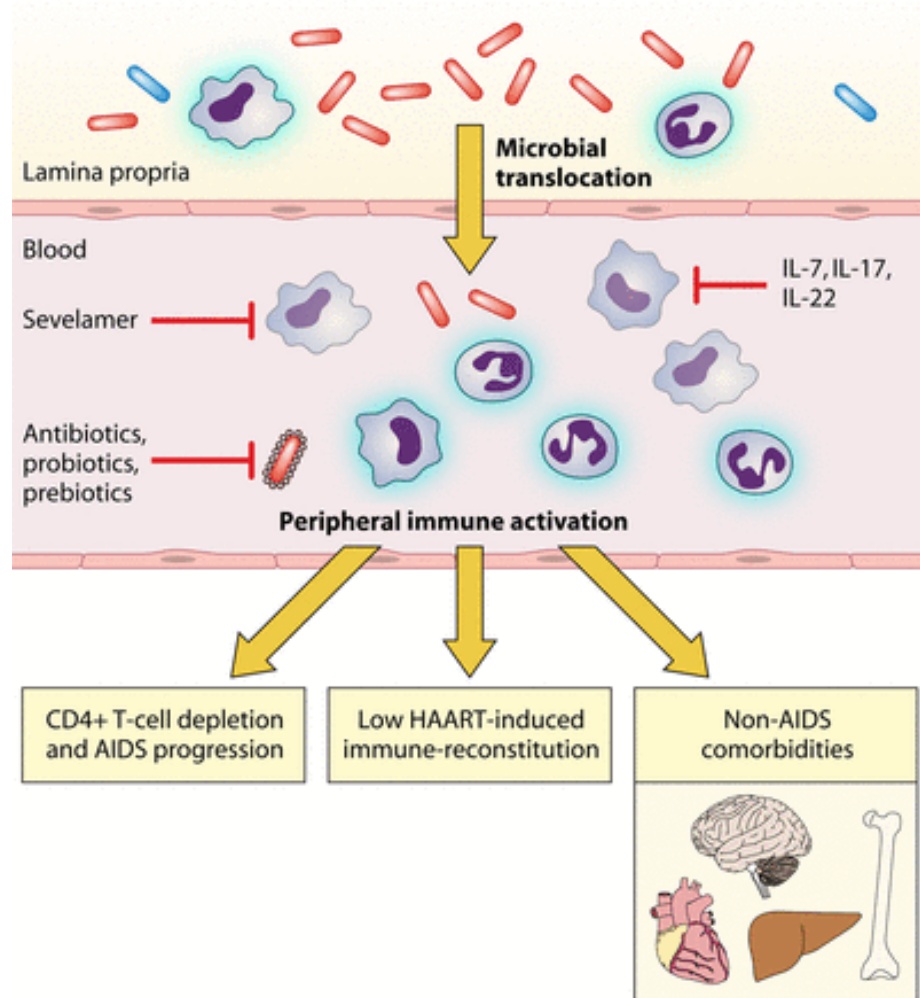
**A. Healthy HIV-negative subject**



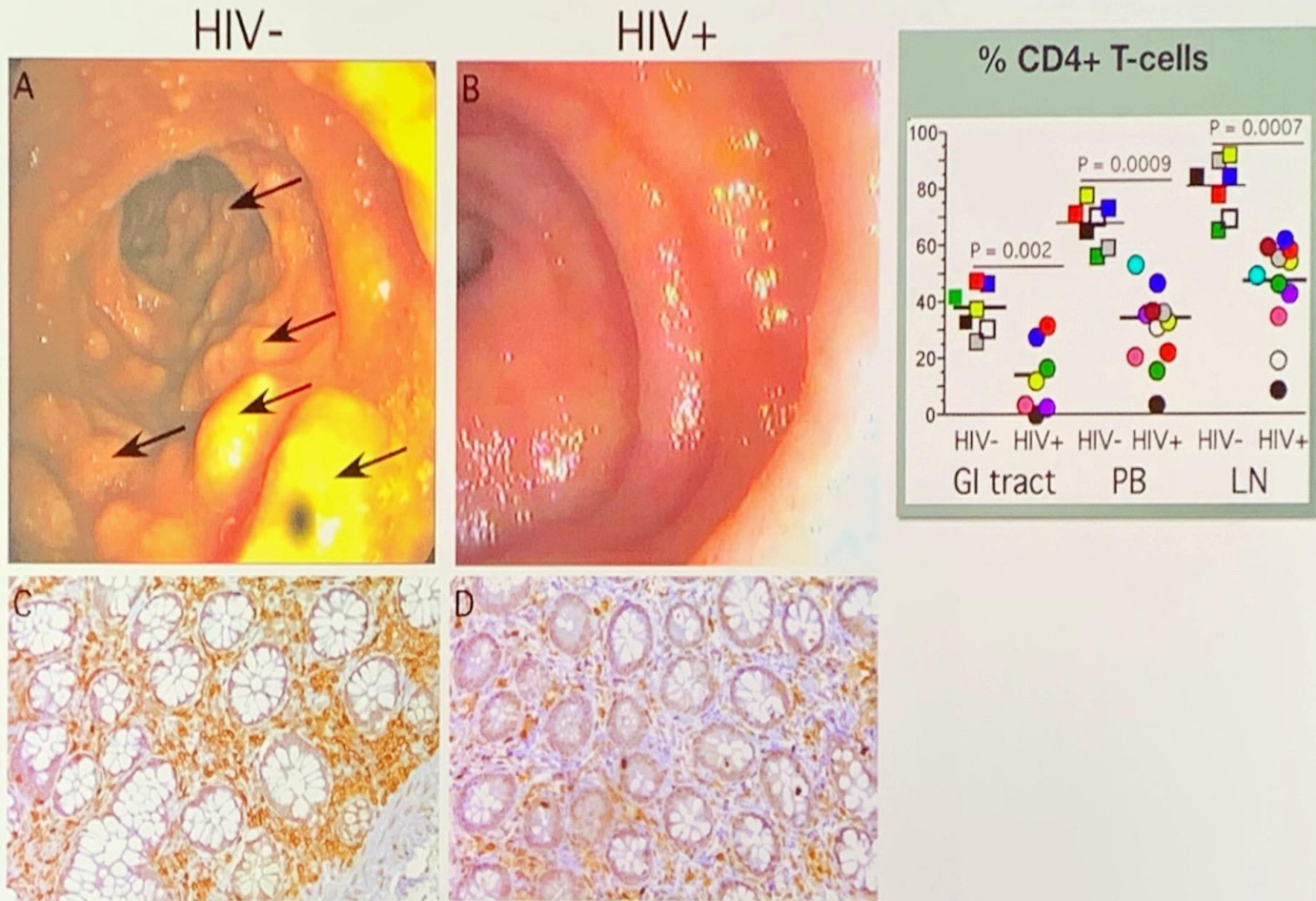
**B. HIV-positive subject**



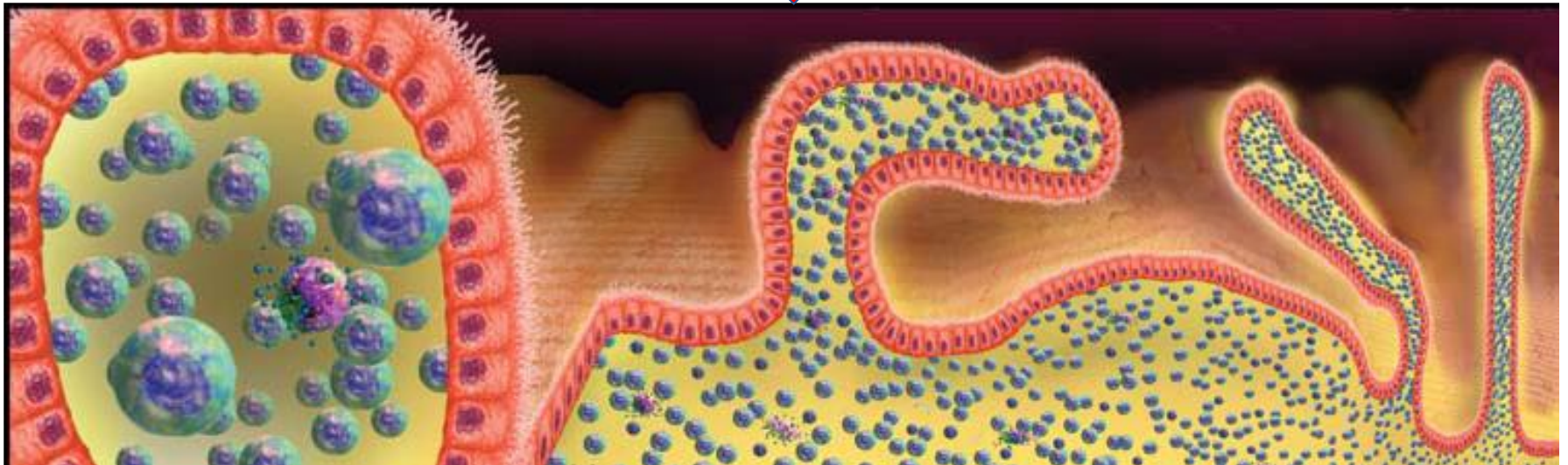
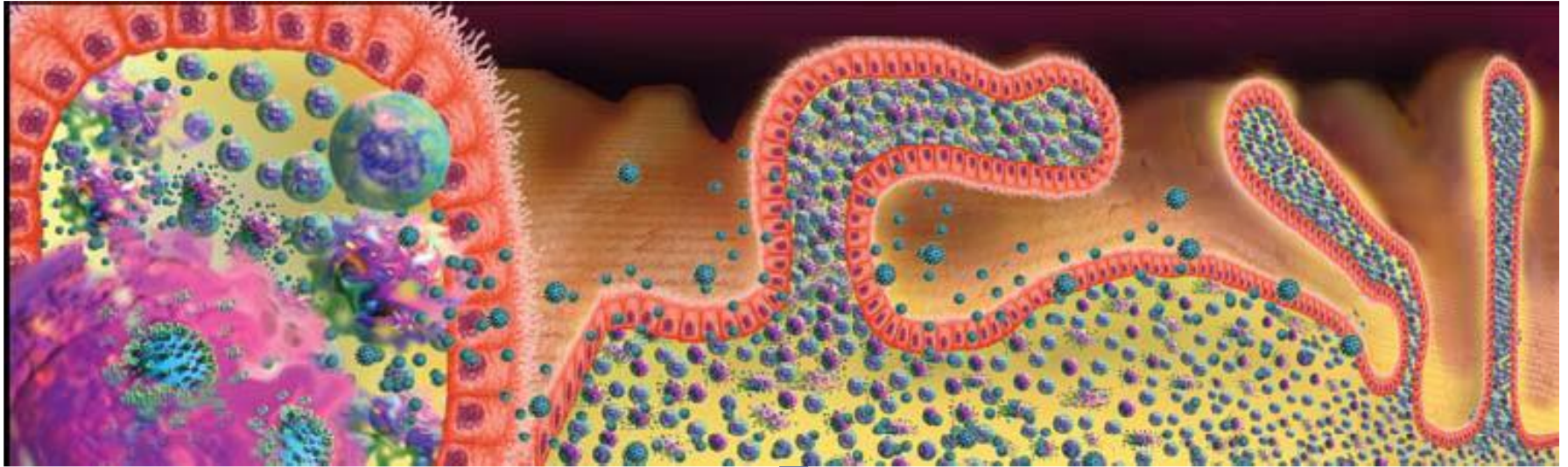
# ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΛΛΟΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗ

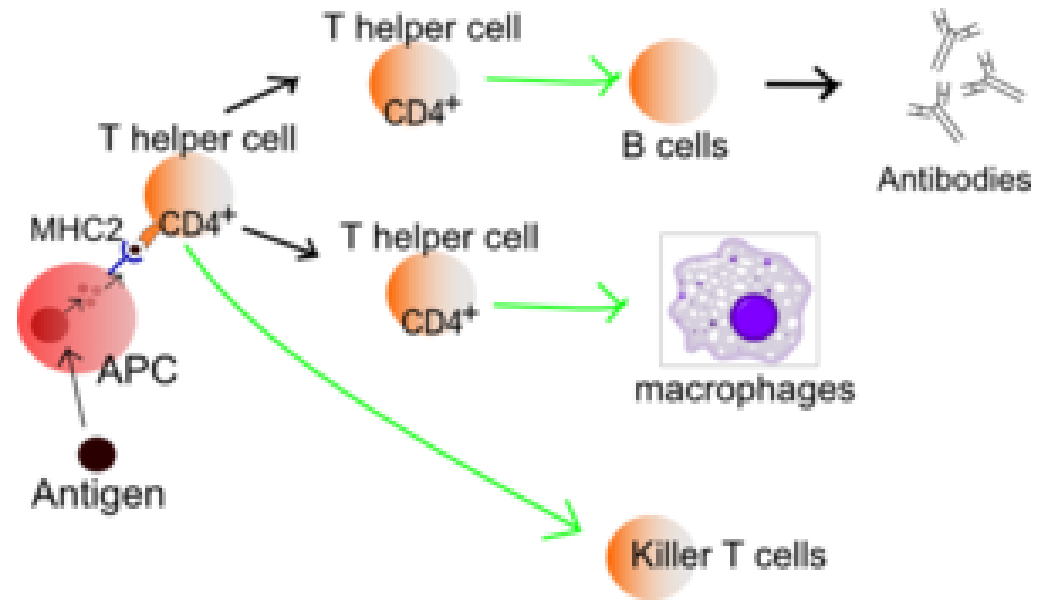
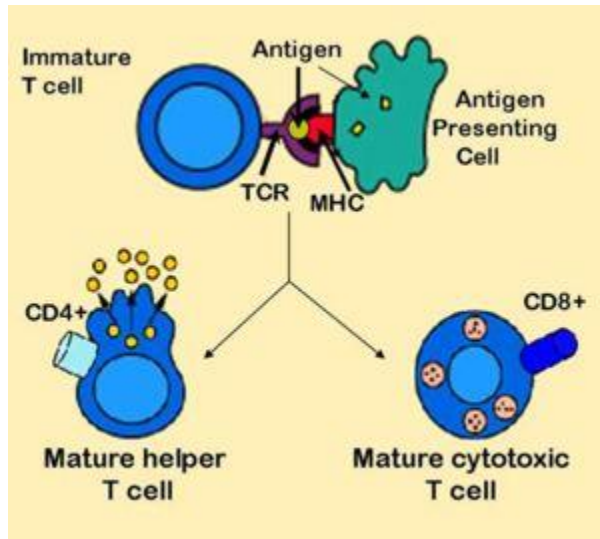


# HIV DAMAGES THE GUT IMMUNE SYSTEM



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



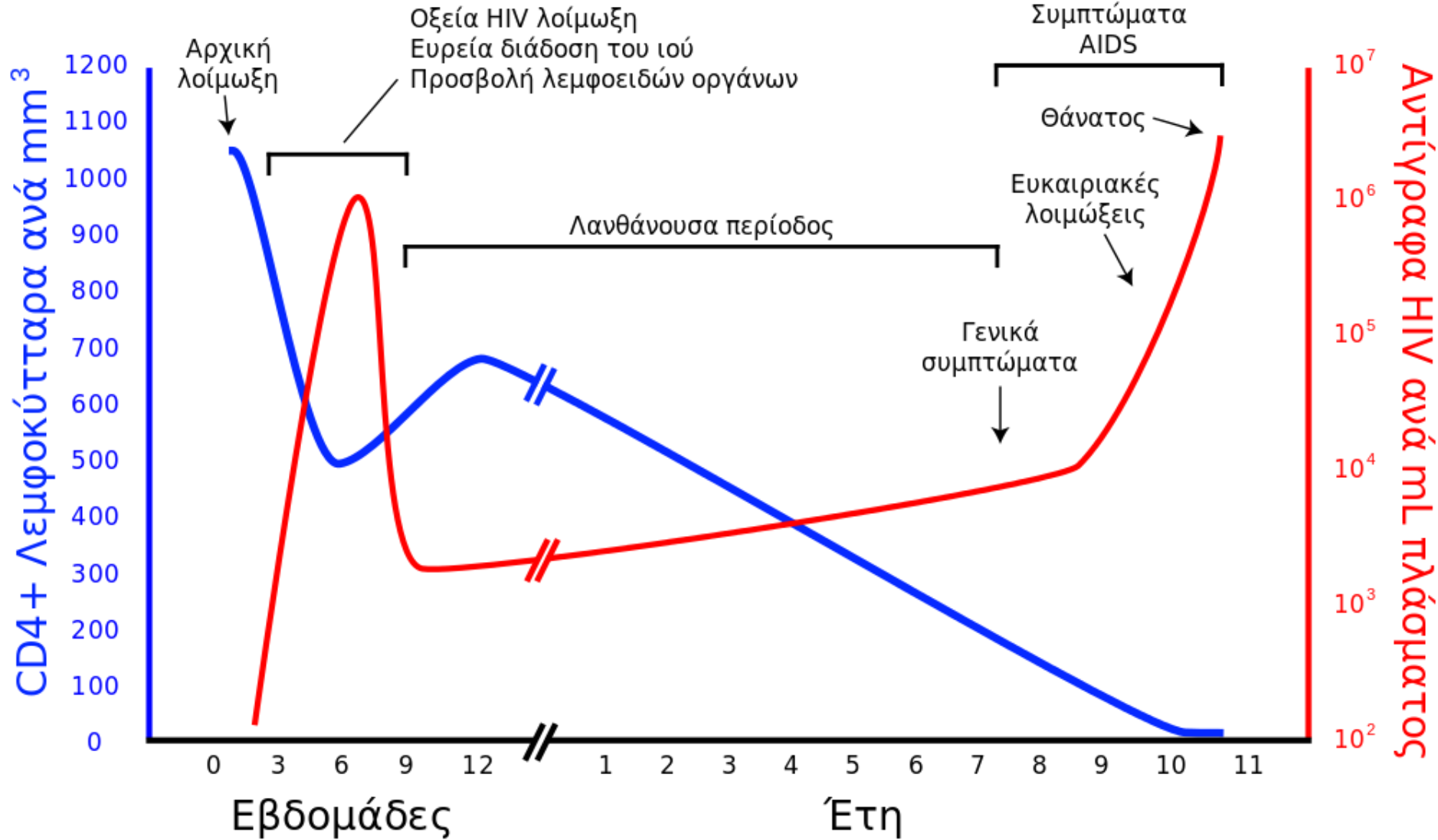


## ΣΥΜΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ

- HSV-1,2, CMV, EBV, HHV-6, HBV, HTLV-1, αδενοϊοί
- *M. tuberculosis*
- *Mycoplasma, Plasmodium*



# ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



# 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 (+)

# Συμπτώματα και σημεία της οξείας HIV λοίμωξης



πυρετός	88%
κακουχία	73%
μυαλγία	60%
εξάνθημα	58%
κεφαλαλγία	55%
νυκτερ ιδρώτες	50%
κυνάγχη	43%
λεμφαδενοπάθεια	38%
αρθραλγία	28%
ρινική συμφόρηση	18%



Άσηπτη μηνιγγίτιδα	έως 24 %
Πάρεση ν.VII	
Σ. Guillain-Baree´ - ριζίτιδα	
Μυοκαρδιοπάθεια	
Καιροσκοπικές λοιμώξεις (πχ Pcp, Candida)	
Έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων	5-20 %
Λευκοπενία – θρομβοπενία	40-45 %
Τρανσαμινασαιμία	20 %





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

# Πρωτολοίμωξη

## Διαφορική διάγνωση

- Σύνδρομα λοιμώδους μονοπυρήνωσης (EBV, CMV)
- Οξεία τοξοπλάσμωση
- Μικροβιακές λοιμώξεις (π.χ. σύφιλη, γενικευμένη γονοκοκκική λοίμωξη, τυφοειδής πυρετός)
- Ιογενείς λοιμώξεις (HSV, ερυθρά, μηνιγγοεγκεφαλίτις από εντεροϊούς, ιογενής ηπατίτις)
- Φαρμακευτική αλλεργία

# Circulating CD4+ Cells

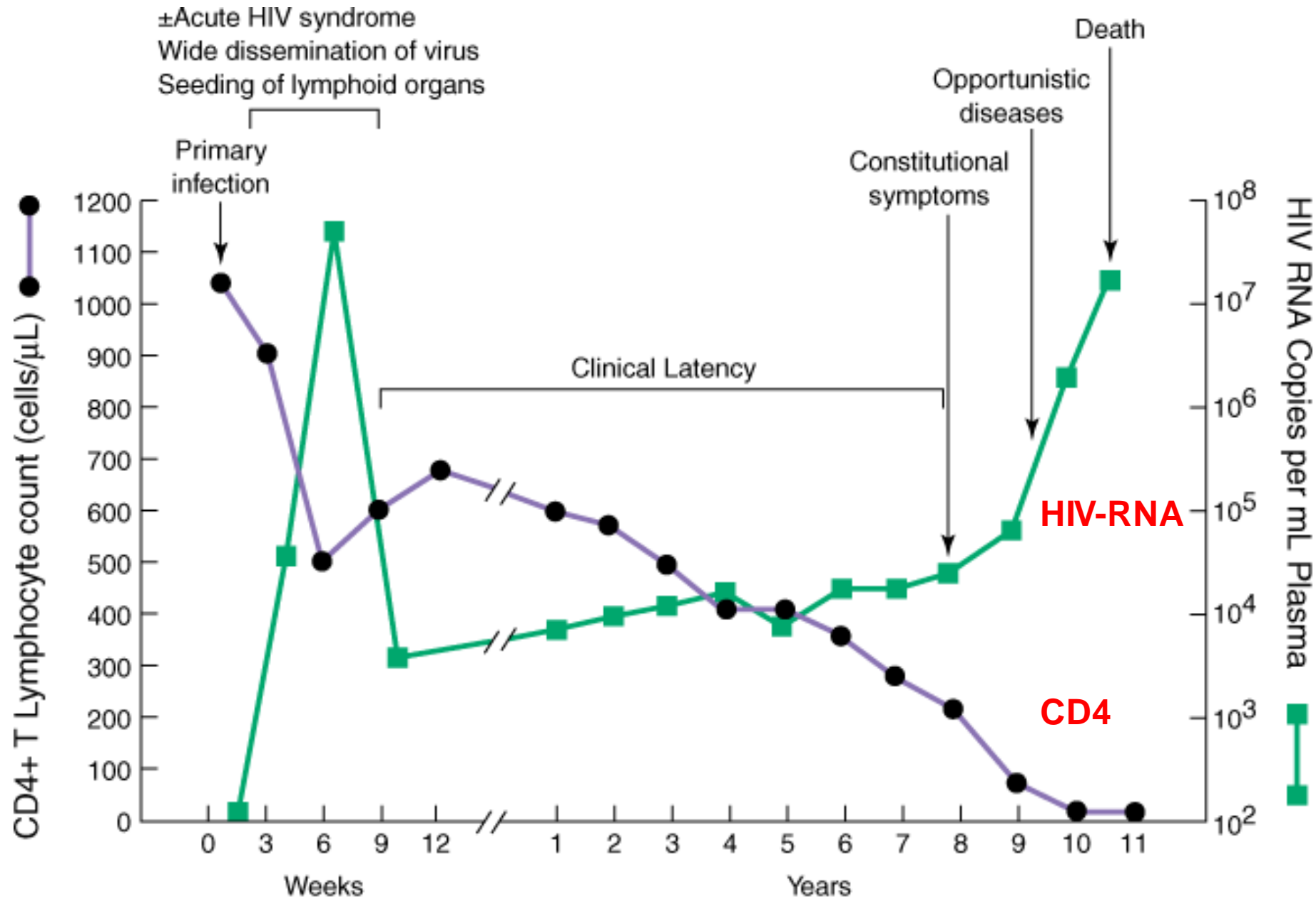
---

CD4+ T cells orchestrate both the cellular and humoral response to foreign antigens and invading pathogens<sup>[a]</sup>

They circulate throughout the blood, secondary lymphoid organs, and other tissues<sup>[a]</sup>

Individuals lacking CD4+ cells are predisposed to infections and certain cancers<sup>[b]</sup>

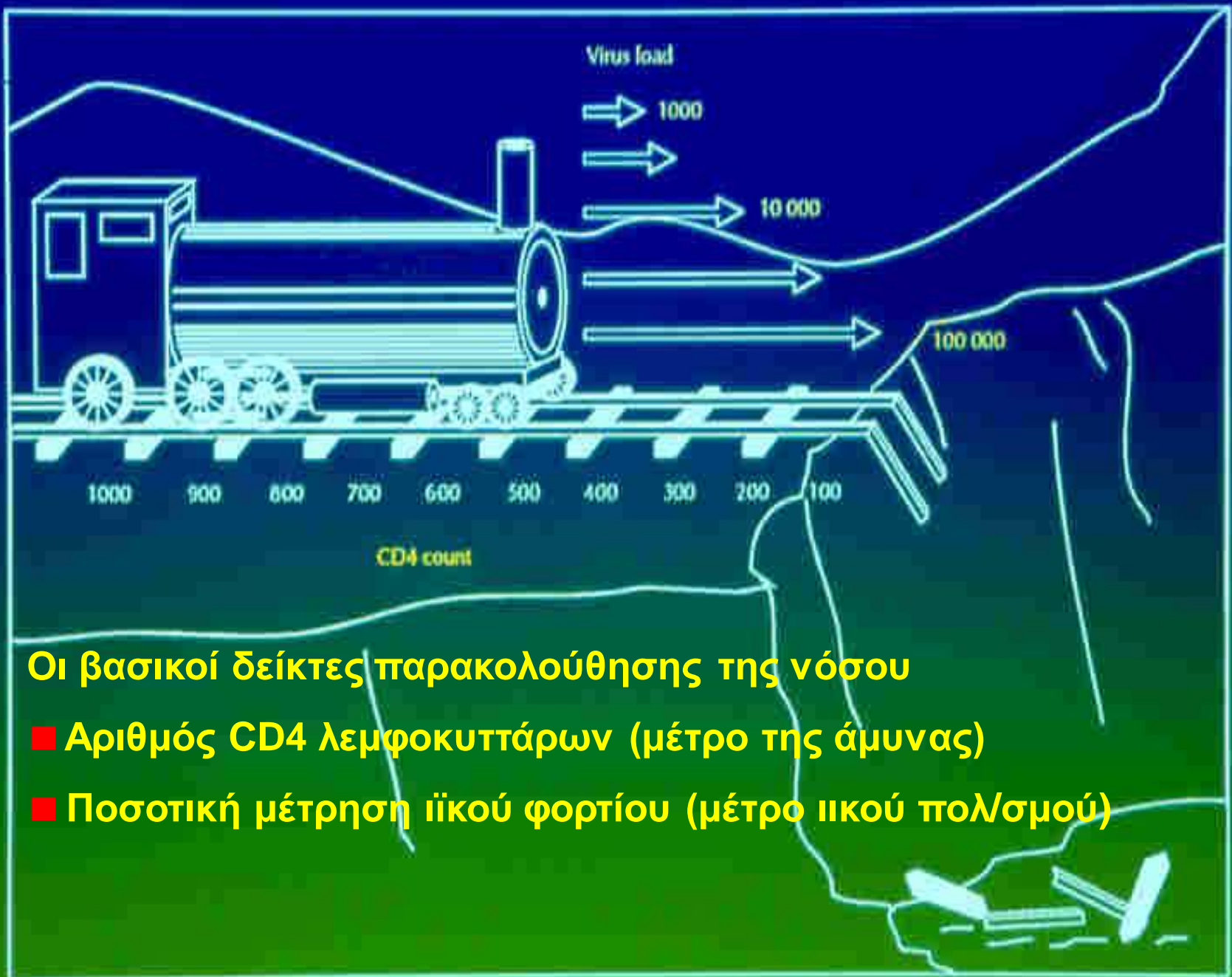
- *Pneumocystis jiroveci*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- Cryptococcal disease
- EBV-related lymphoma
- HPV-related cervical cancer
- HSV-8-related Kaposi sarcoma



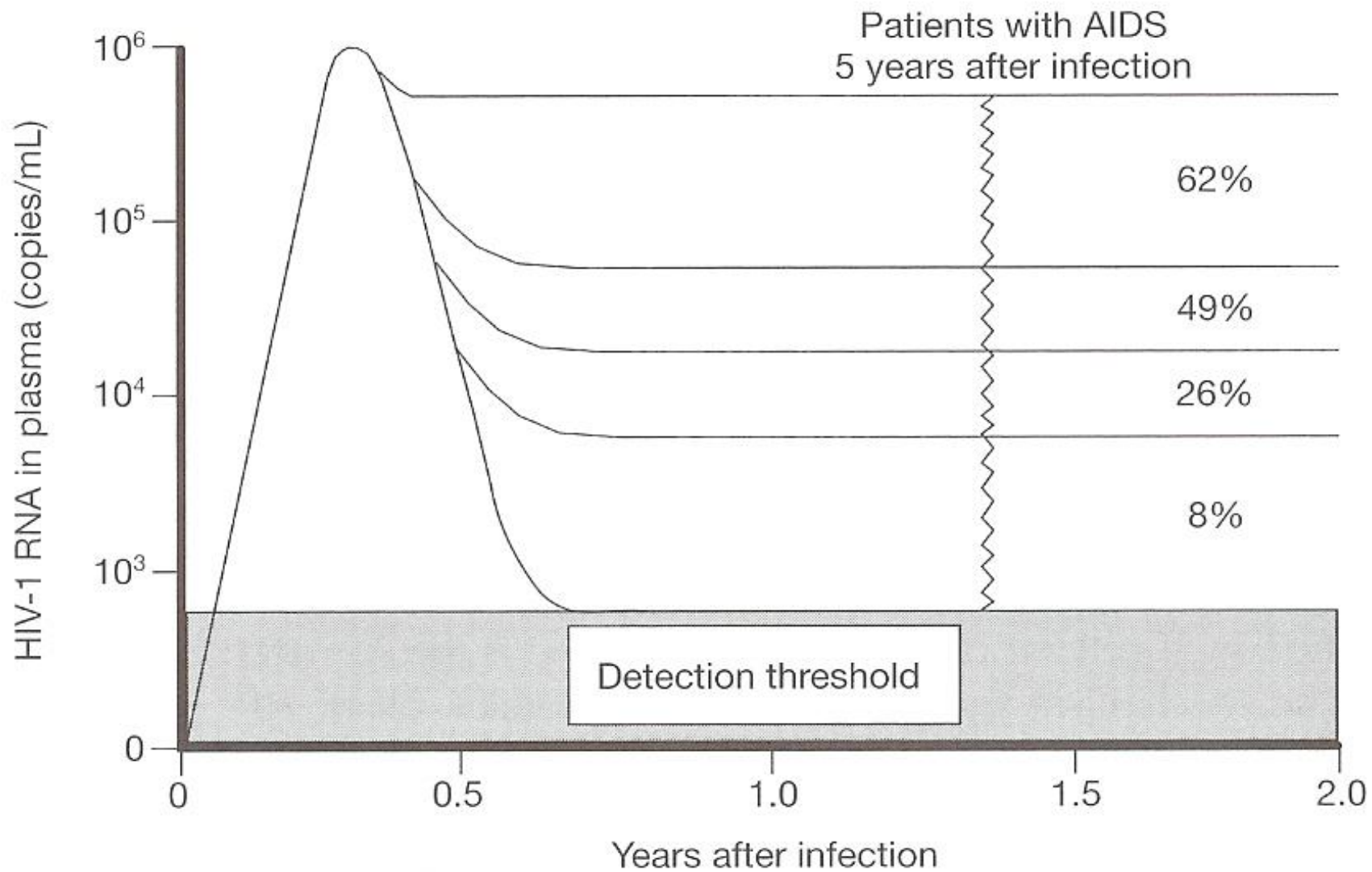
## ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

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.







Libman H, HIV, 3<sup>RD</sup> ed, 2007

**Figure 1-3.** Viral set point and risk of progression to AIDS. (From Ho DD. Viral counts and viral set point in HIV infection. *Science*. 1994;272:1124. E; with permission © 1994 by AAAS.)

# **HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΑΝΟΣΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

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

# HIV ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΟΣΙΑ

1. **Λεμφοκύτταρα: CD4 λεμφοπενία**, ελάττωση παρθένων CD45RA+CD62L<sub>t</sub>, 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.

# 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<sub>H</sub>1 σε T<sub>H</sub>2

# HIV disease progression

## –Acute infection

Primary infection of cells in blood or mucosa (HIV directly infects T cells and macrophages or is carried to those cells by dendritic cells)



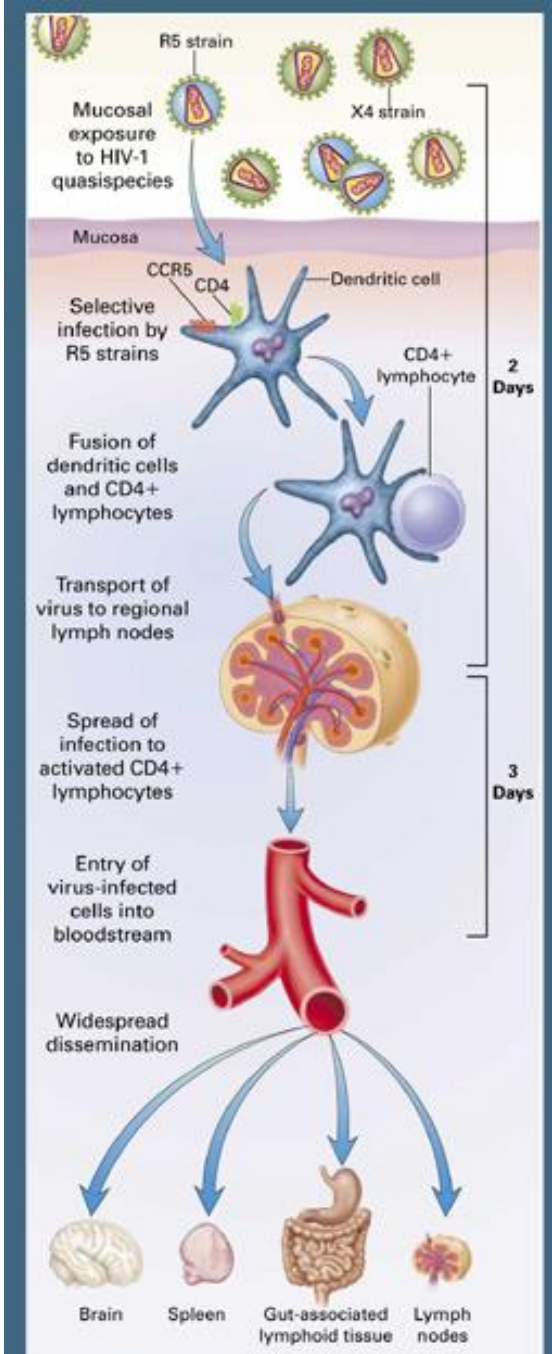
Viral replication in the regional lymph nodes leads to Exponential viral growth and widespread dissemination



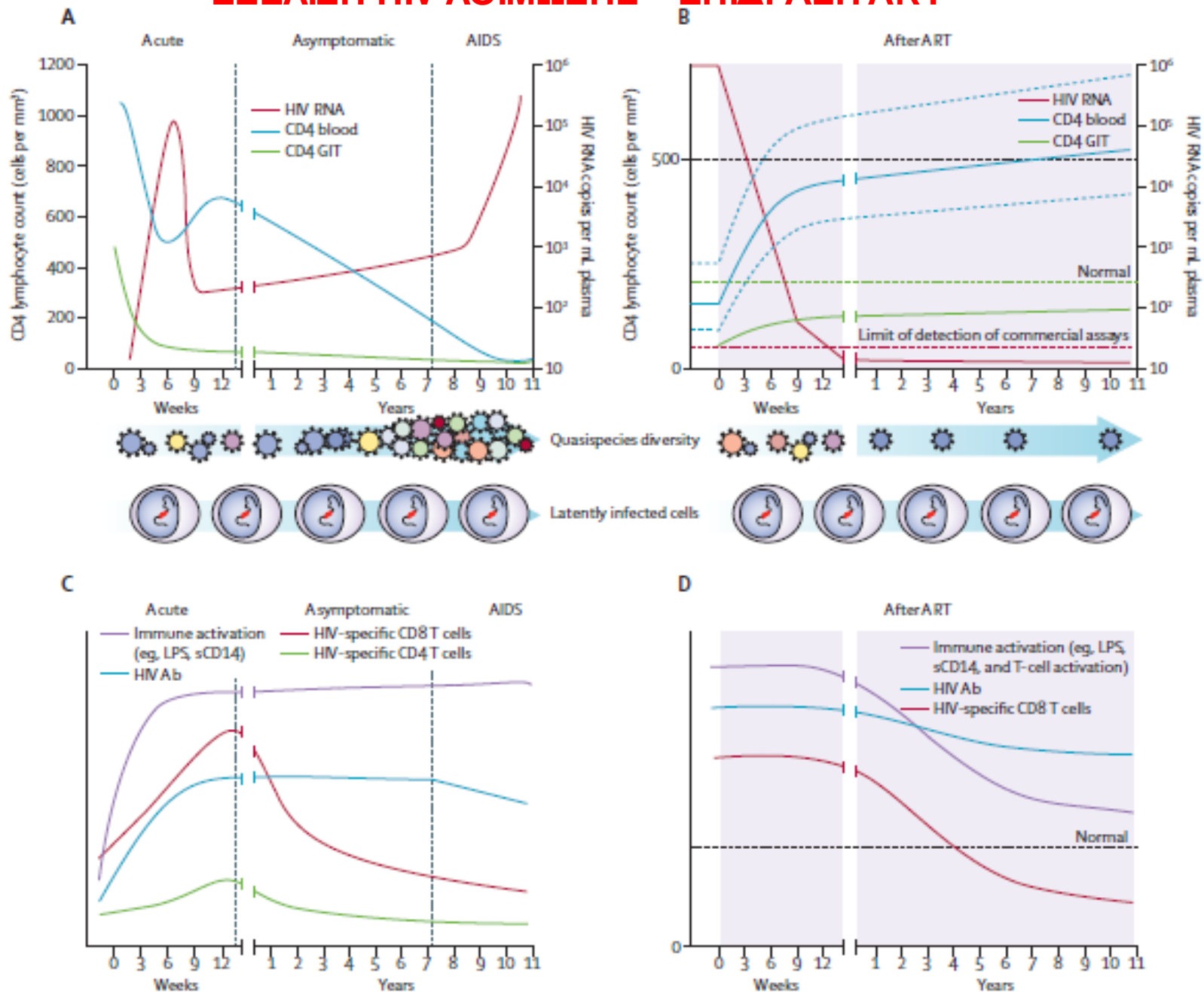
Development of anti-viral responses and symptoms of acute infection occur



Decrease in plasma viral load and symptoms of acute infection resolve



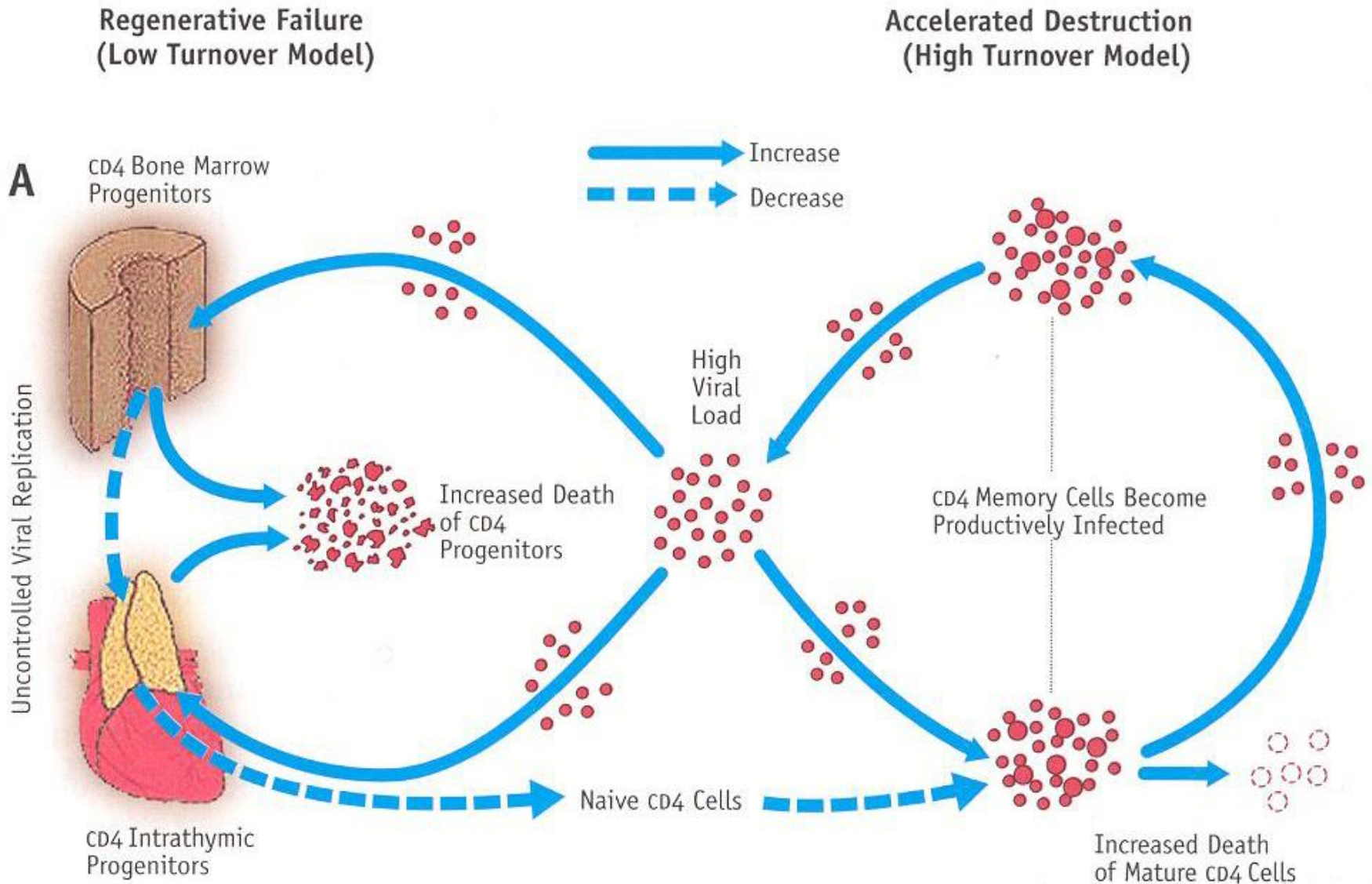
# ΕΞΕΛΙΞΗ ΗΙV ΛΟΙΜΩΞΗΣ – ΕΠΙΔΡΑΣΗ ART



# ΕΛΑΤΤΩΣΗ CD4 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

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

# FIGURE 1. Accelerated Destruction and Regenerative Failure Models of HIV



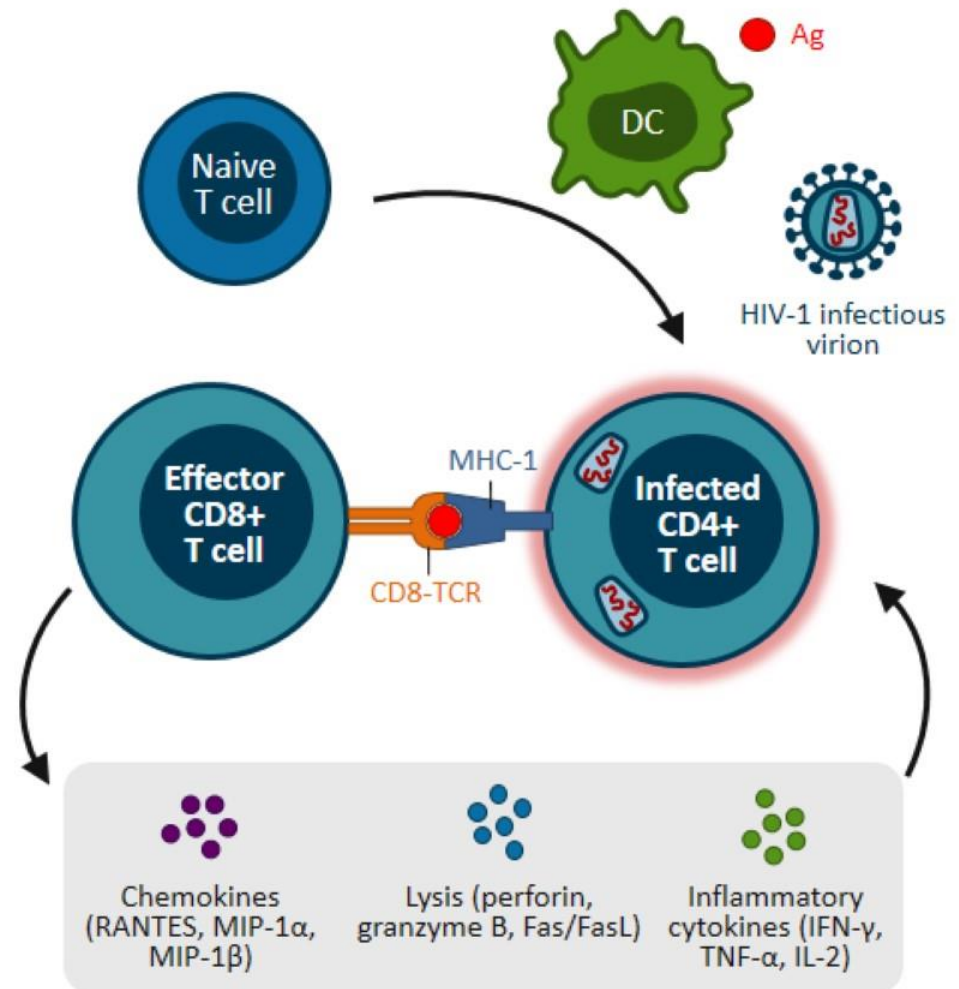


# **HIV ΚΑΙ ΕΞΑΝΤΛΗΣΗ CD4 Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ**

- Χρόνια ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων (απο HIV, APC, ενεργ. Τ κυττ., κυτταροκίνες)
- Αυξημένη απόπτωση και πυρόπτωση (κυτταρικός προγραμματισμένος θάνατος με εξωκυτάρια απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών)
- 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 θύμο
- Απώλεια ρυθμιστικών Τ κυττάρων (T reg), που αναστέλλουν την άκριτη ανοσολογική ενεργοποίηση

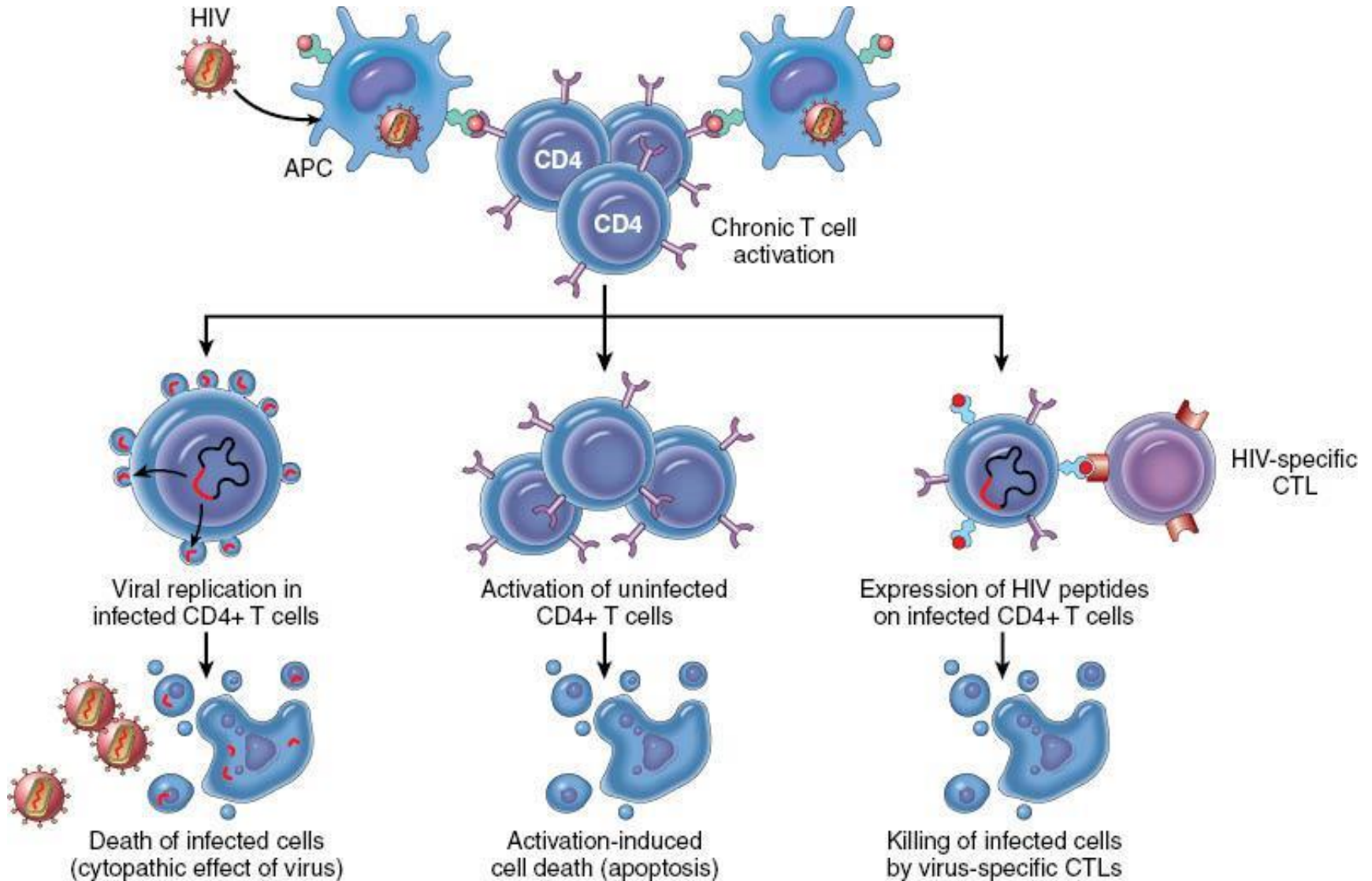
# T Cell Immune Responses After HIV-1 Infection

- There are interactions between multiple immune cell types in HIV disease
- HIV upregulates the inflammatory response, cytokines
- CD8+ T cells play a role in controlling HIV replication
- The precise role of macrophages, dendritic cells in the disease process is not known



© Medscape, LLC

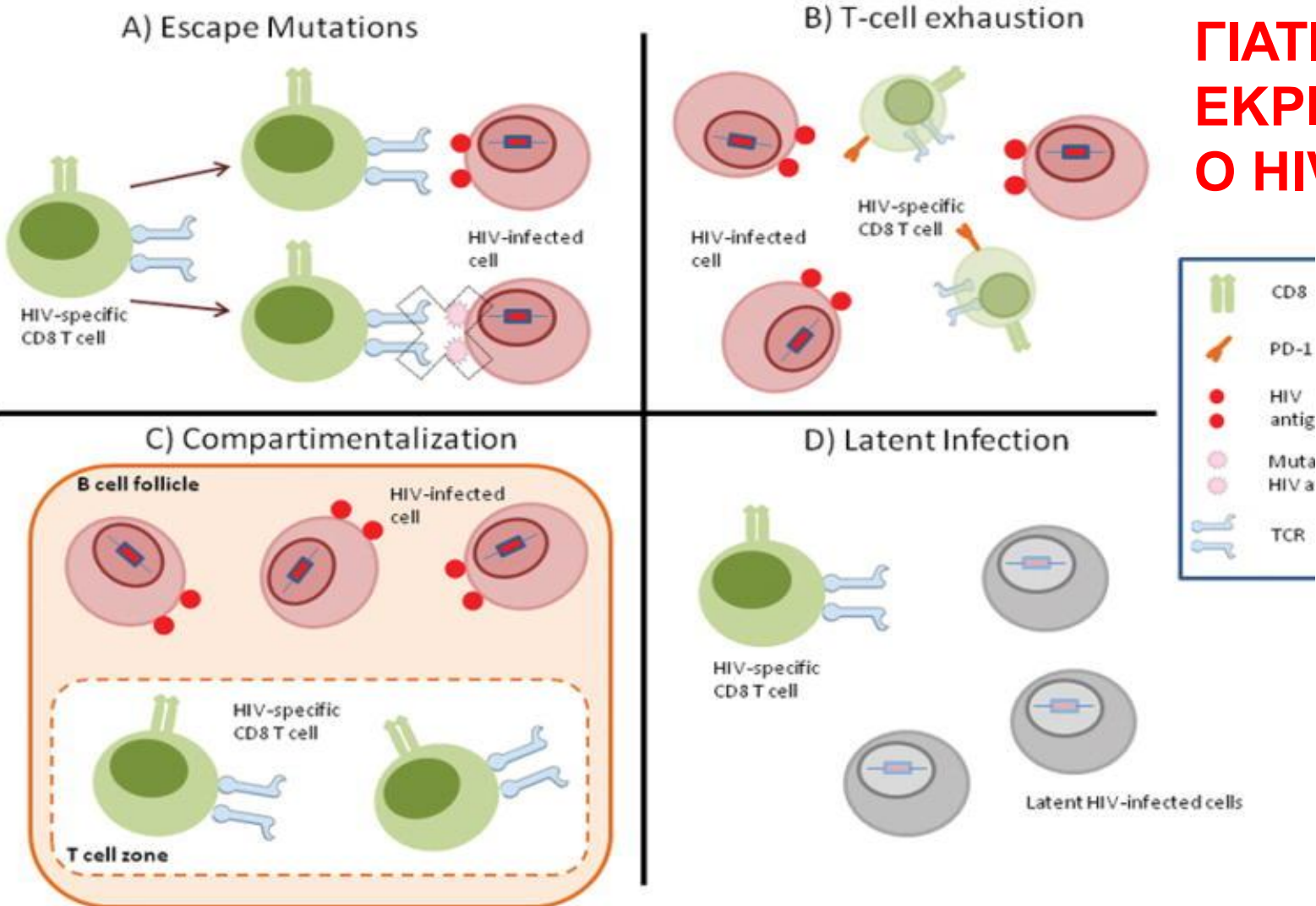
# Mechanism of CD4 T cell depletion in HIV infection



# 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

# ΓΙΑΤΙ ΔΕΝ ΕΚΡΙΖΩΝΕΤΑΙ Ο HIV;



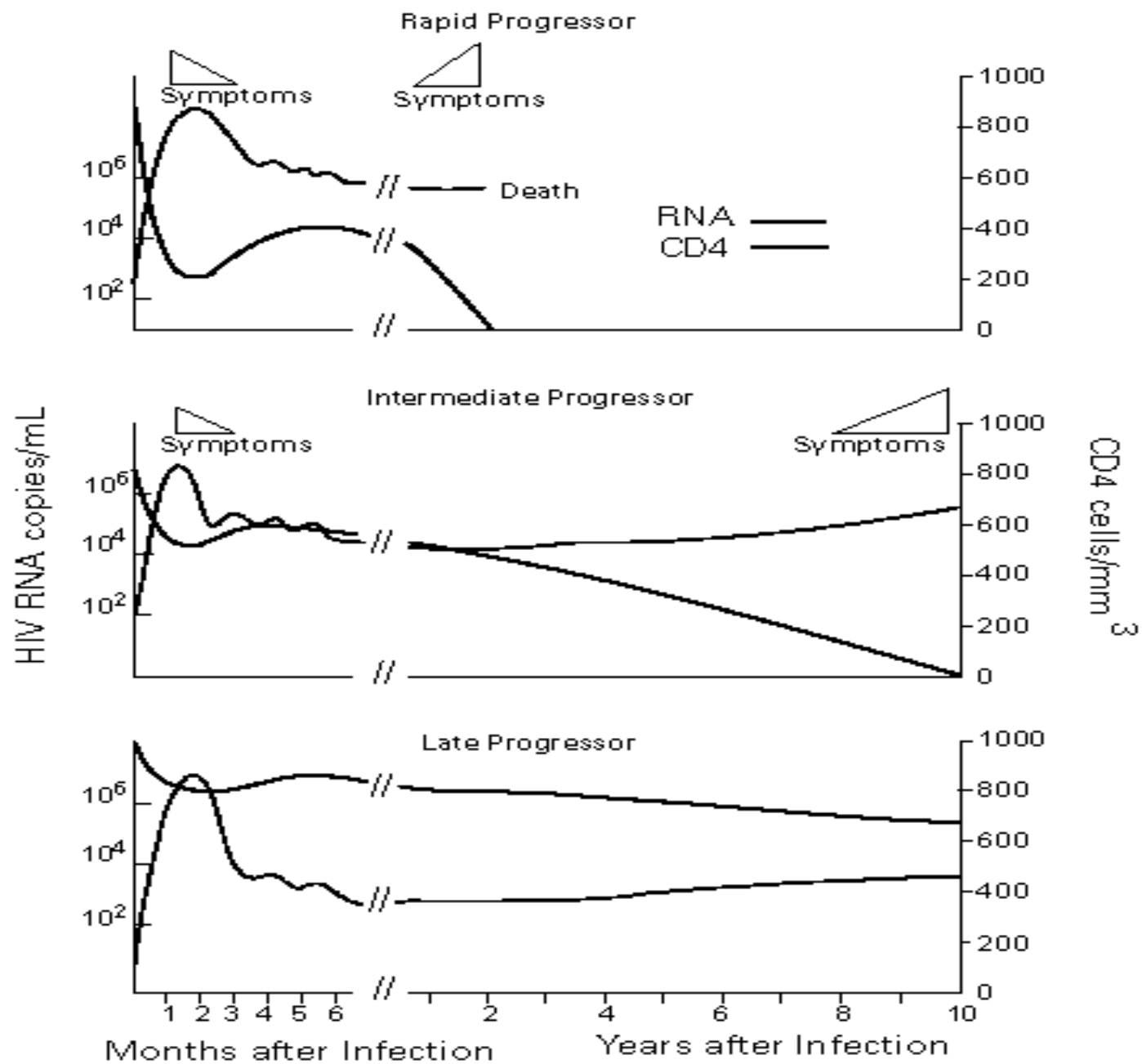
**Barriers to CTL-mediated HIV eradication** The figure shows the main barriers encountered by HIV-specific CTL response to eliminate HIV-infected cells. A) Escape Mutations: the high ability of HIV to generate escape mutations in epitopes recognized by CTLs. B) T-cell Exhaustion: HIV-induced exhaustion of CTLs renders them unable to eliminate HIV-infected cells. C) Compartmentalization: anatomical compartmentalization in the germinal center of lymph nodes that impedes access of CTLs in the T-cell zone to HIV-infected cells in the B-cell follicle. D) Latent Infection: the establishment of a pool of latently infected T cells that do not express HIV epitopes and thus cannot be recognized by CTLs.

# ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΩΣ ΜΗ ΕΠΙΔΕΙΝΟΥΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

(Long term non-progressors, LTNPs)  
CD4 > 500/mm<sup>3</sup> για > 10 έτη, (5-15 %)

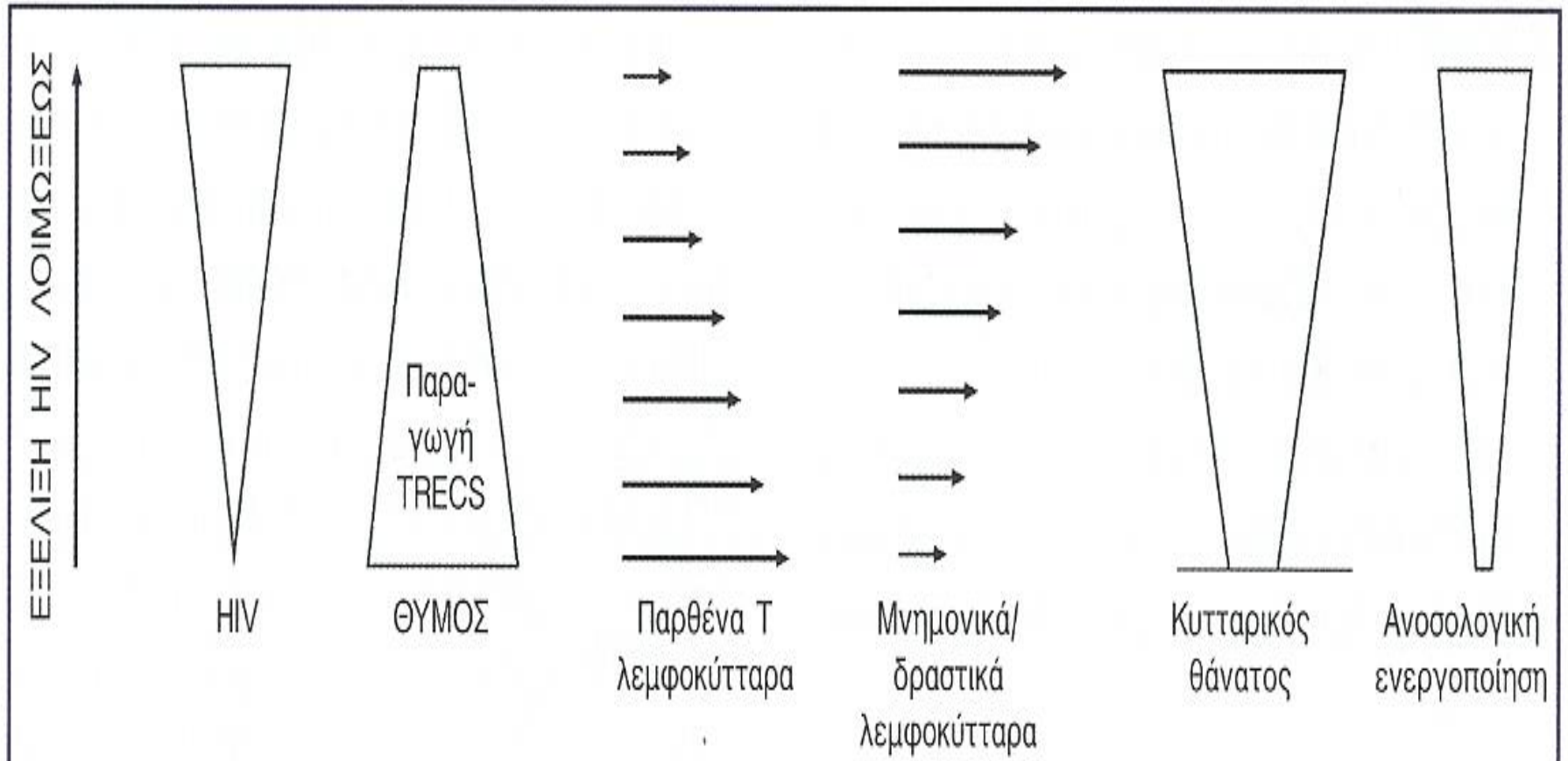
- Ισχυρή HIV-CD8 CTL δράση-αυξημένη έκκριση CAF (α-defensins)
- Ισχυρή HIV-CD4 δράση
- Αυξημένη παραγωγή T<sub>H</sub>1 κυτταροκινών, πχ IFN-γ, IL-2
- Ισχυρή δράση εξουδετερωτικών αντισωμάτων
- Ισχυρή καταστολή πολλαπλασιασμού στελεχών HIV R5 (RANTES, MIP-1α, MIP-1β)
- Ισχυρή αντίδραση πολλαπλασιασμού 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

**FIGURE 1. Generalized time course of HIV infection and disease**



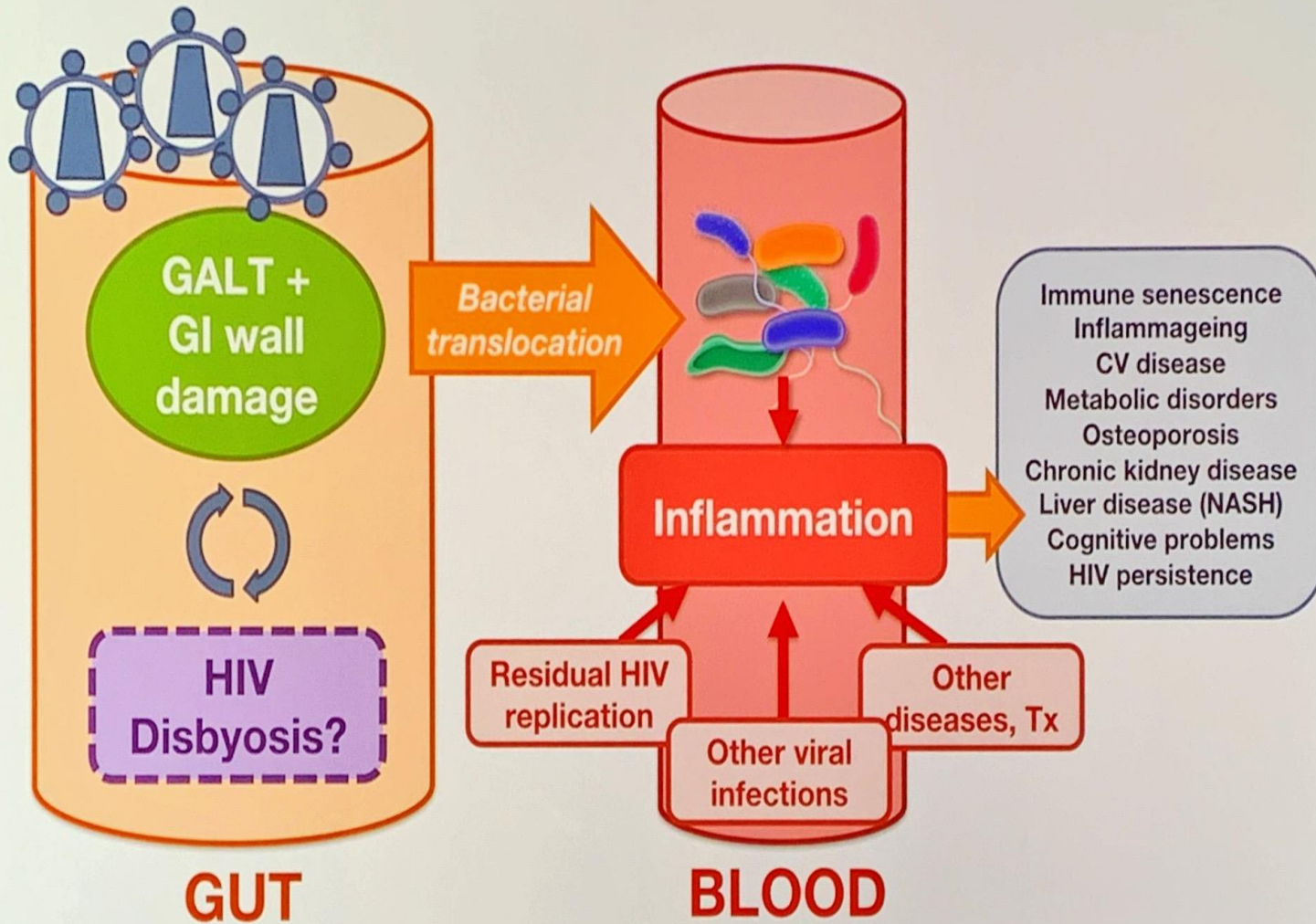
Three different patterns of disease progression: rapid, intermediate, and late progression.

# ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΗΙΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

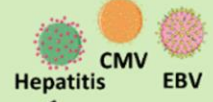
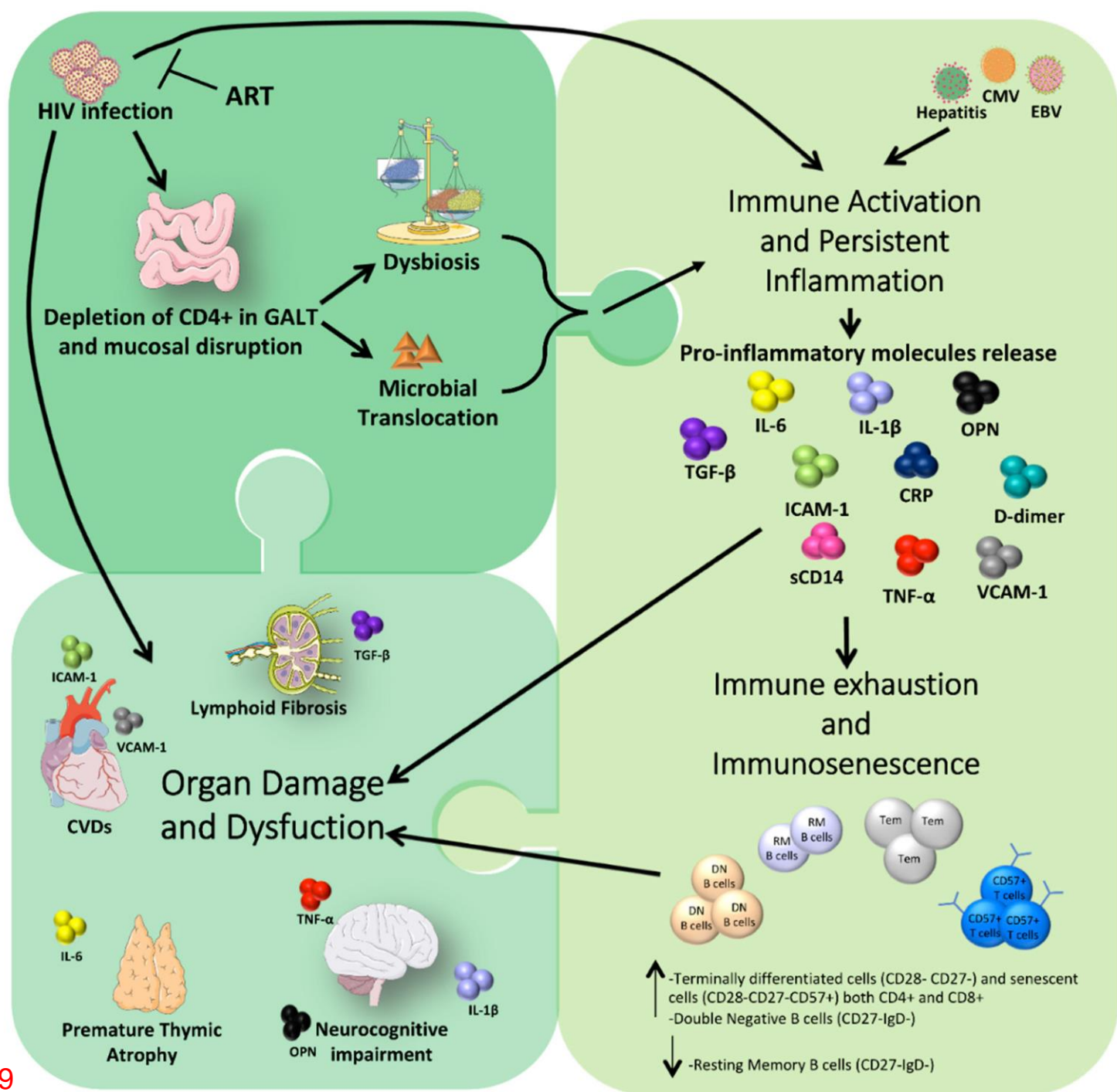




# IS THERE AN HIV-SPECIFIC DYSBIOSIS?



# ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ



HIV infection ART

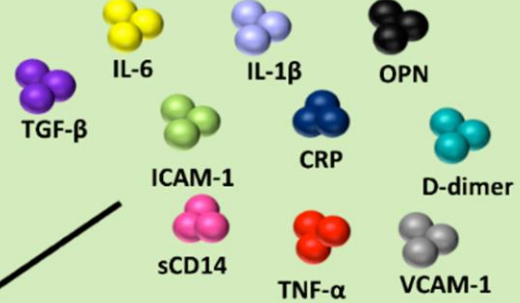
Depletion of CD4+ in GALT and mucosal disruption



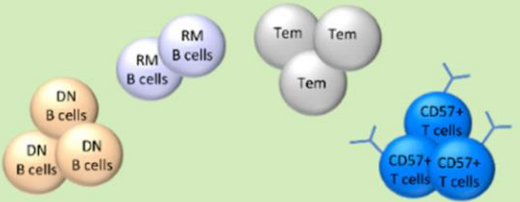
Dysbiosis  
Microbial Translocation

Immune Activation and Persistent Inflammation

Pro-inflammatory molecules release

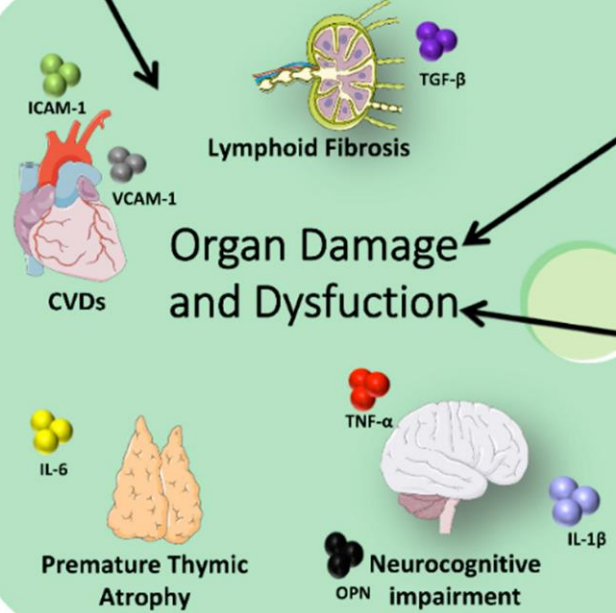


Immune exhaustion and Immunosenescence

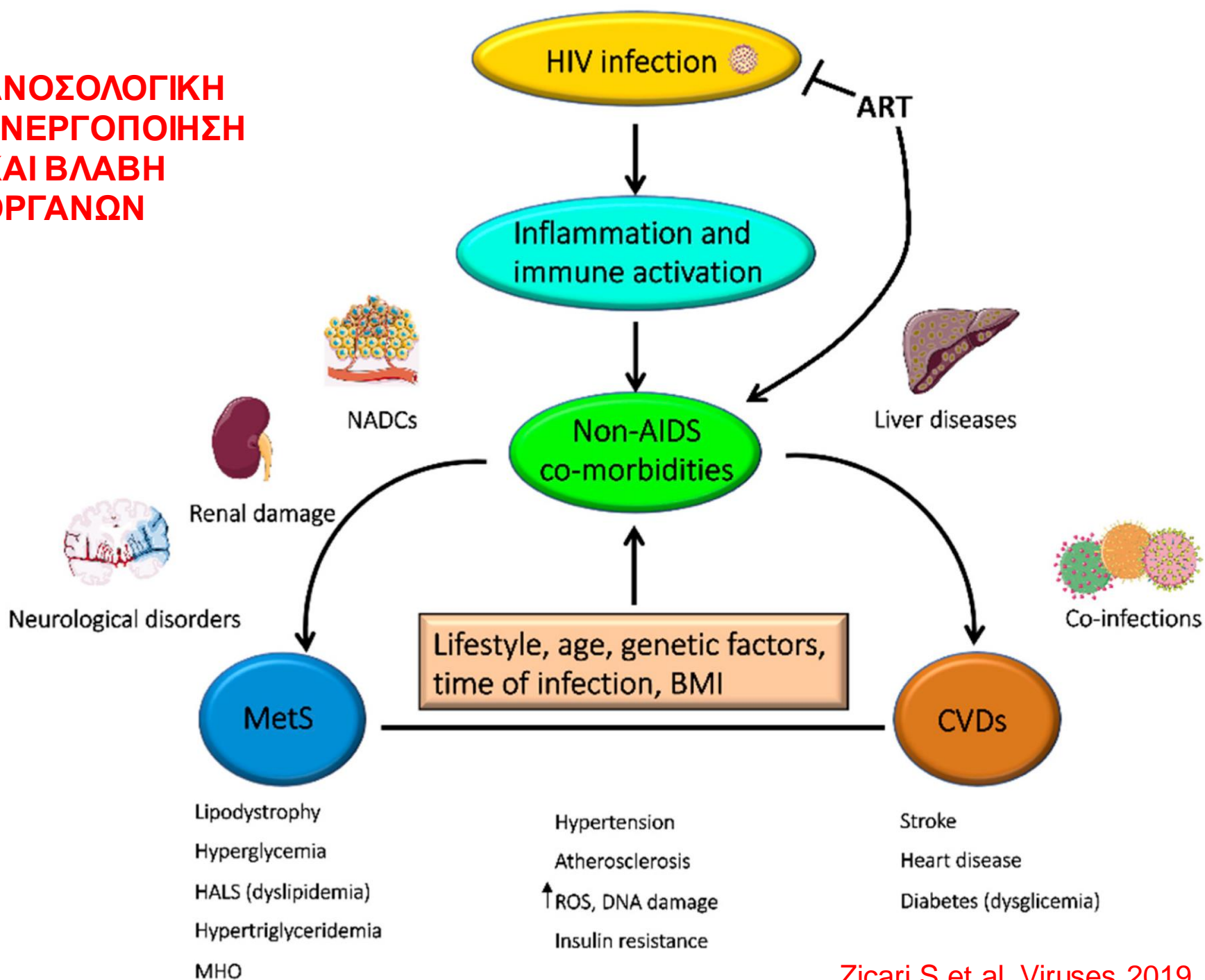


↑ -Terminally differentiated cells (CD28- CD27-) and senescent cells (CD28-CD27-CD57+) both CD4+ and CD8+  
 -Double Negative B cells (CD27-IgD-)  
 ↓ -Resting Memory B cells (CD27-IgD-)

Organ Damage and Dysfunction

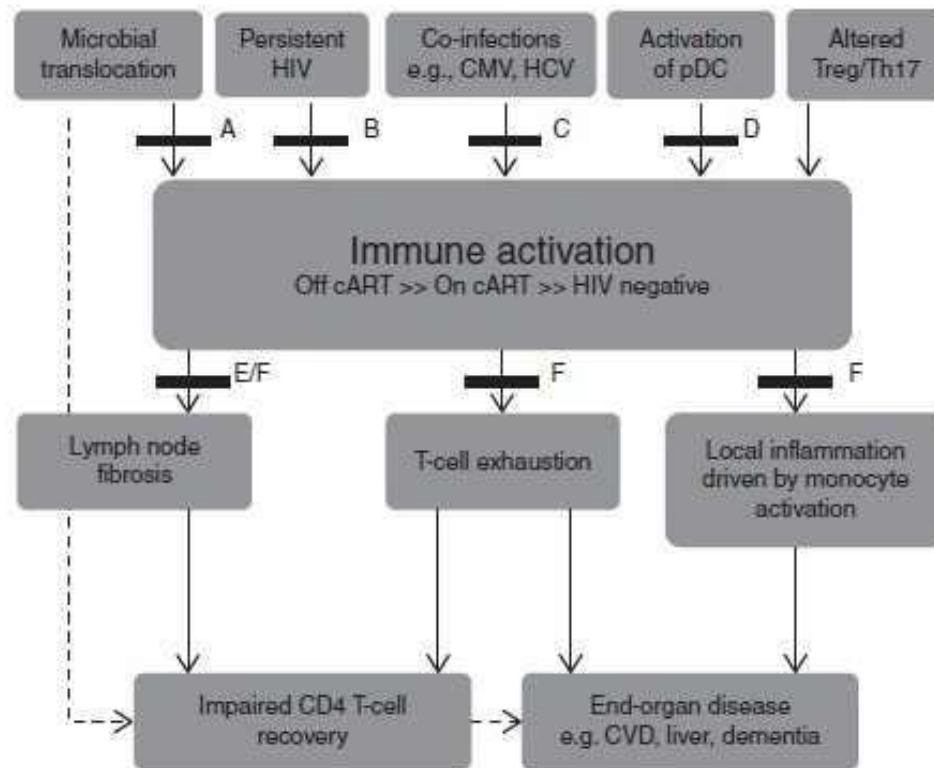


# ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ

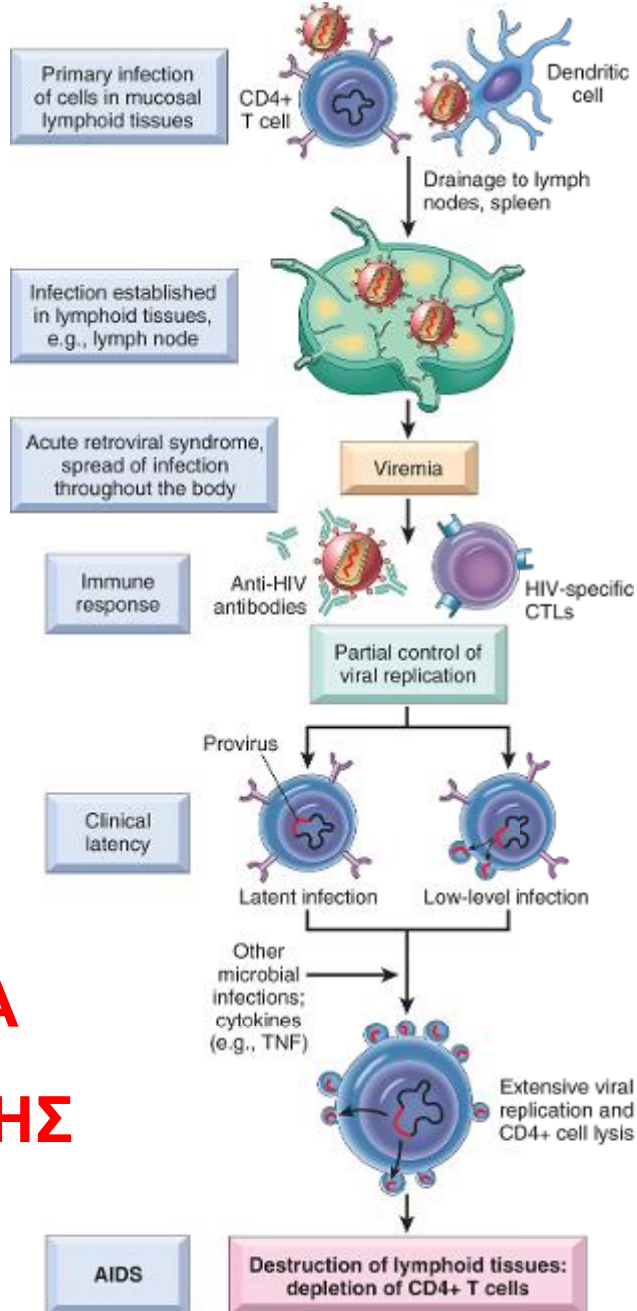


# Markers of disease progression: Immune activation markers

- Chronic immune activation is a characteristic of HIV disease progression.
- Activation markers expressed on cell surface: CD69, CD25, and MHC class II, CD38, etc.



# ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



Πρώιμη HIV λοίμωξη  
στους βλεννογόνους

Προσβολή των  
λεμφαδένων

Οξύ ρετροϊκό σύνδρομο – ιαιμία

Άνοση απάντηση

Ατελής έλεγχος ιικού πολ/μου

Χρονιότητα

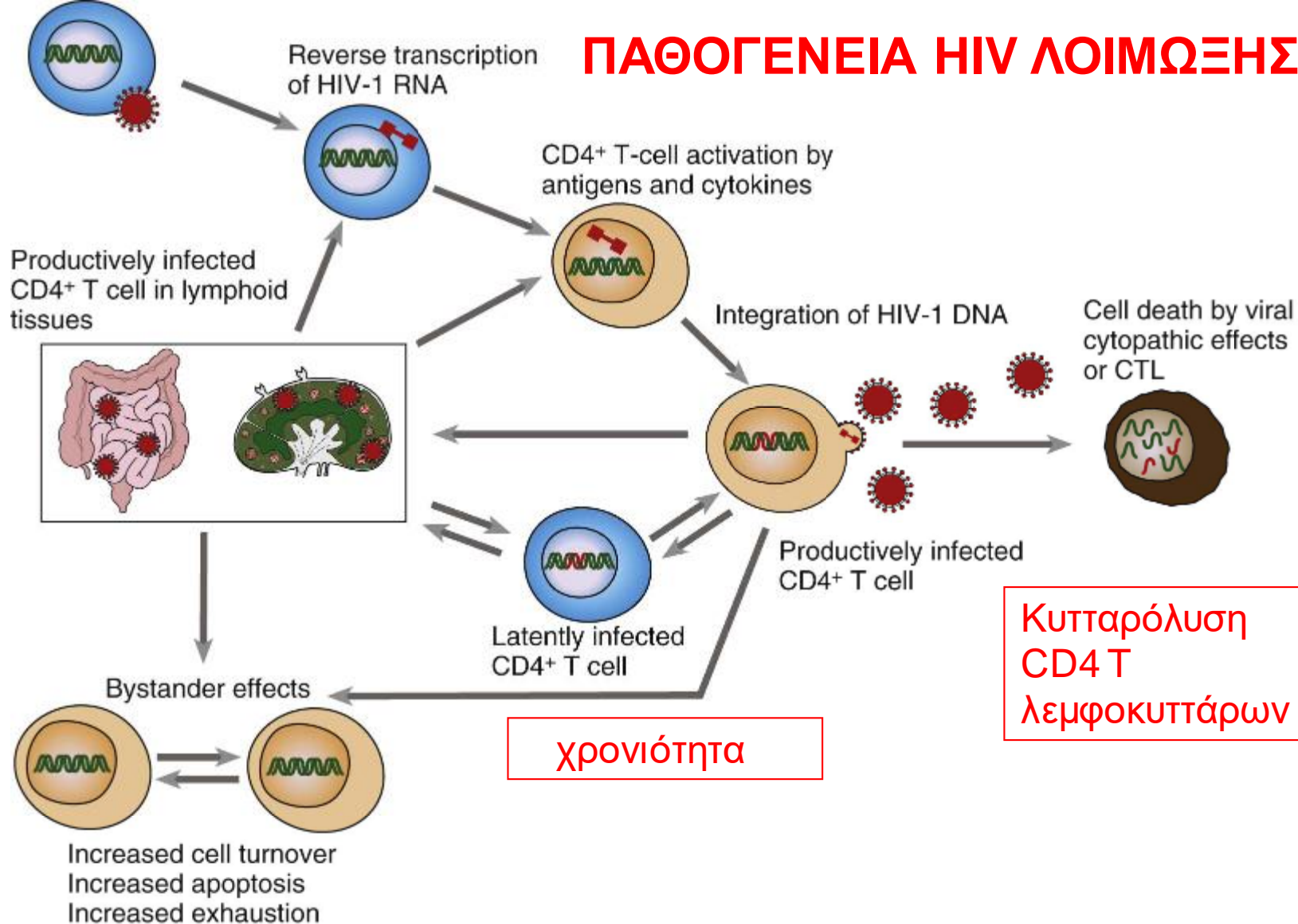
Κλινικά λανθάνουσα λοίμωξη

Έντονος ιικός πολ/σμος

Λύση CD4 T λεμφοκυττάρων

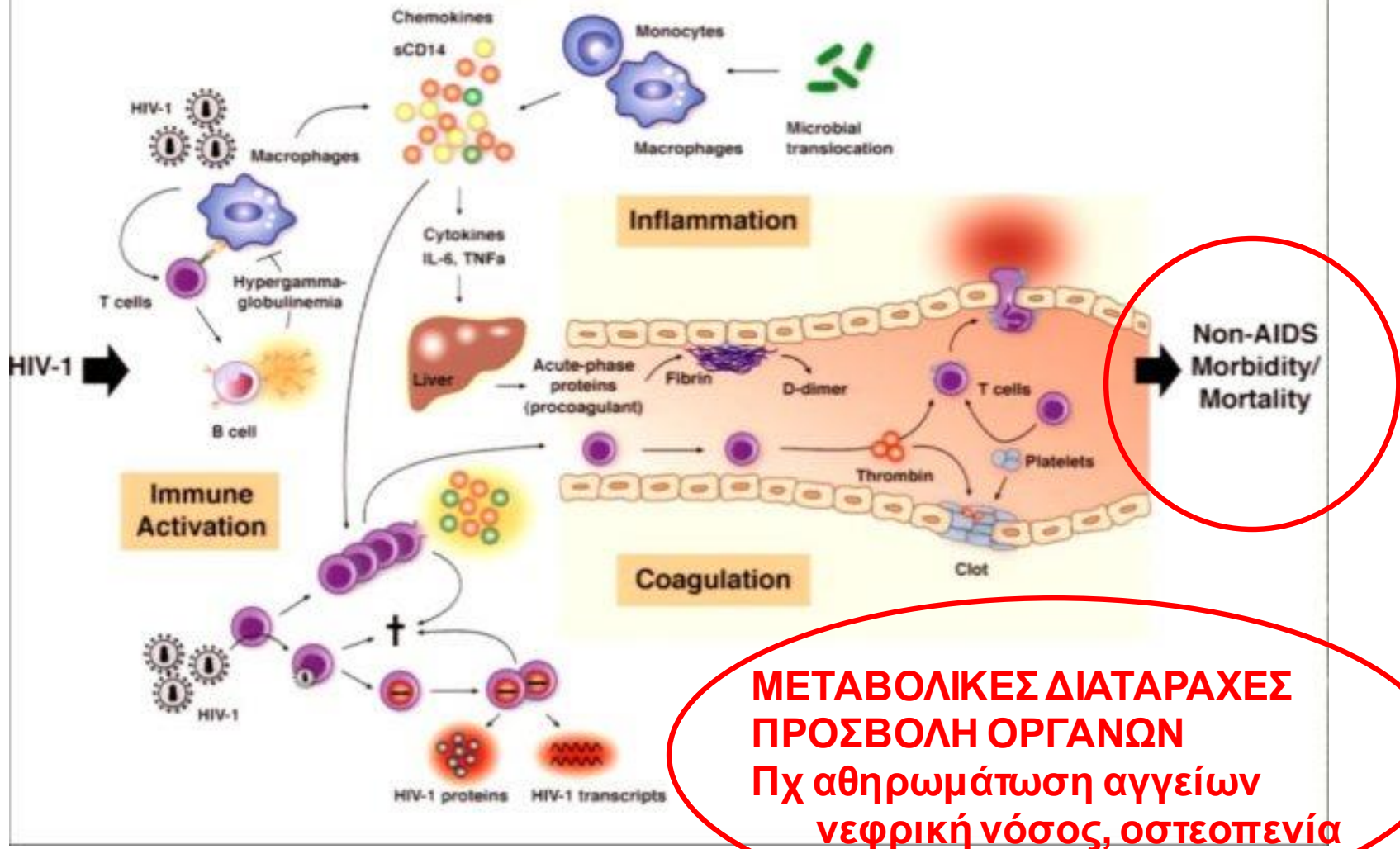
AIDS – Καταστροφή λεμφικού  
ιστού και CD4 T κυττάρων

# ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

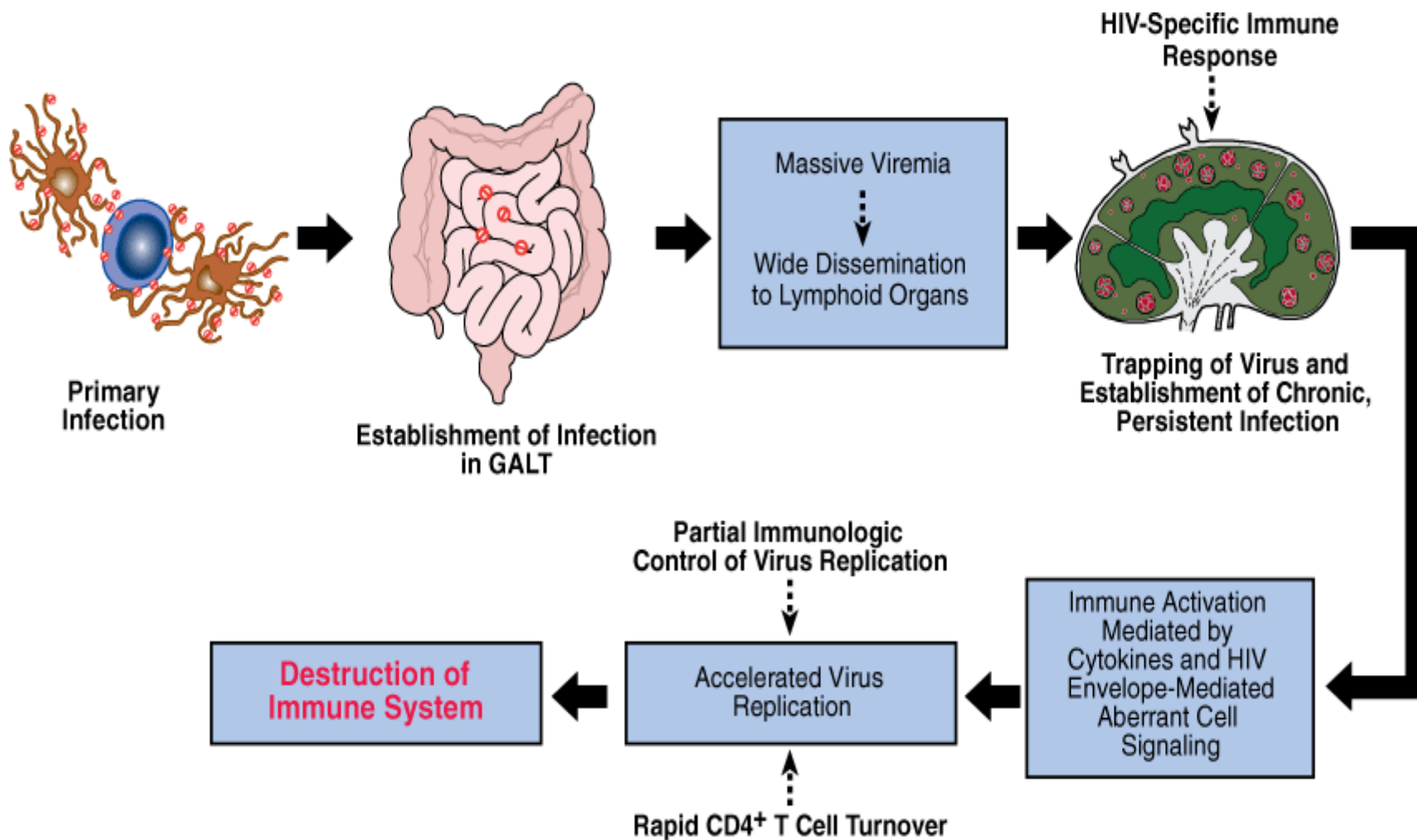


# ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ

## Cause, Effect, and Interplay in Inflammation, Coagulation, and Immune Activation



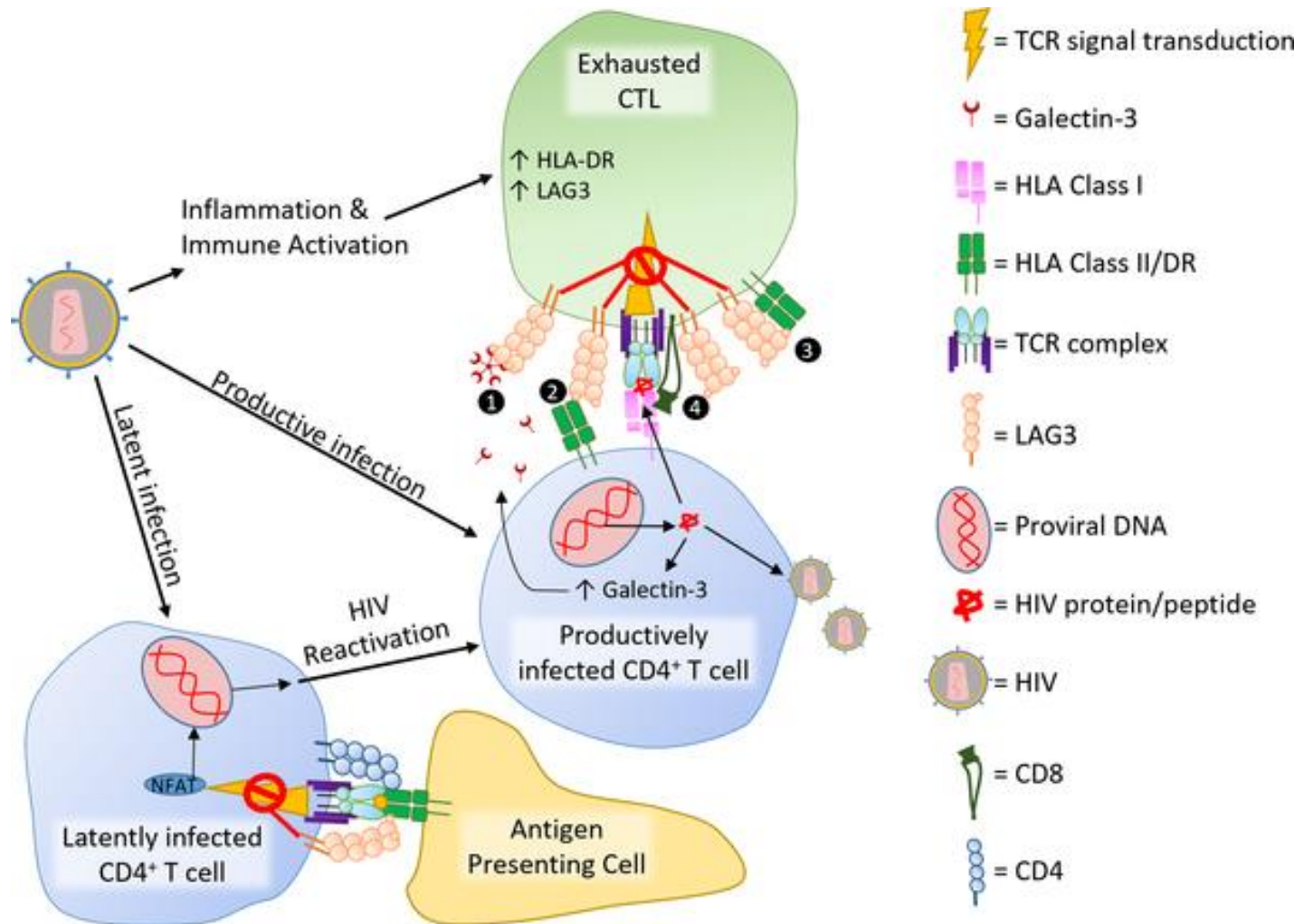
# ΣΥΝΟΨΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ



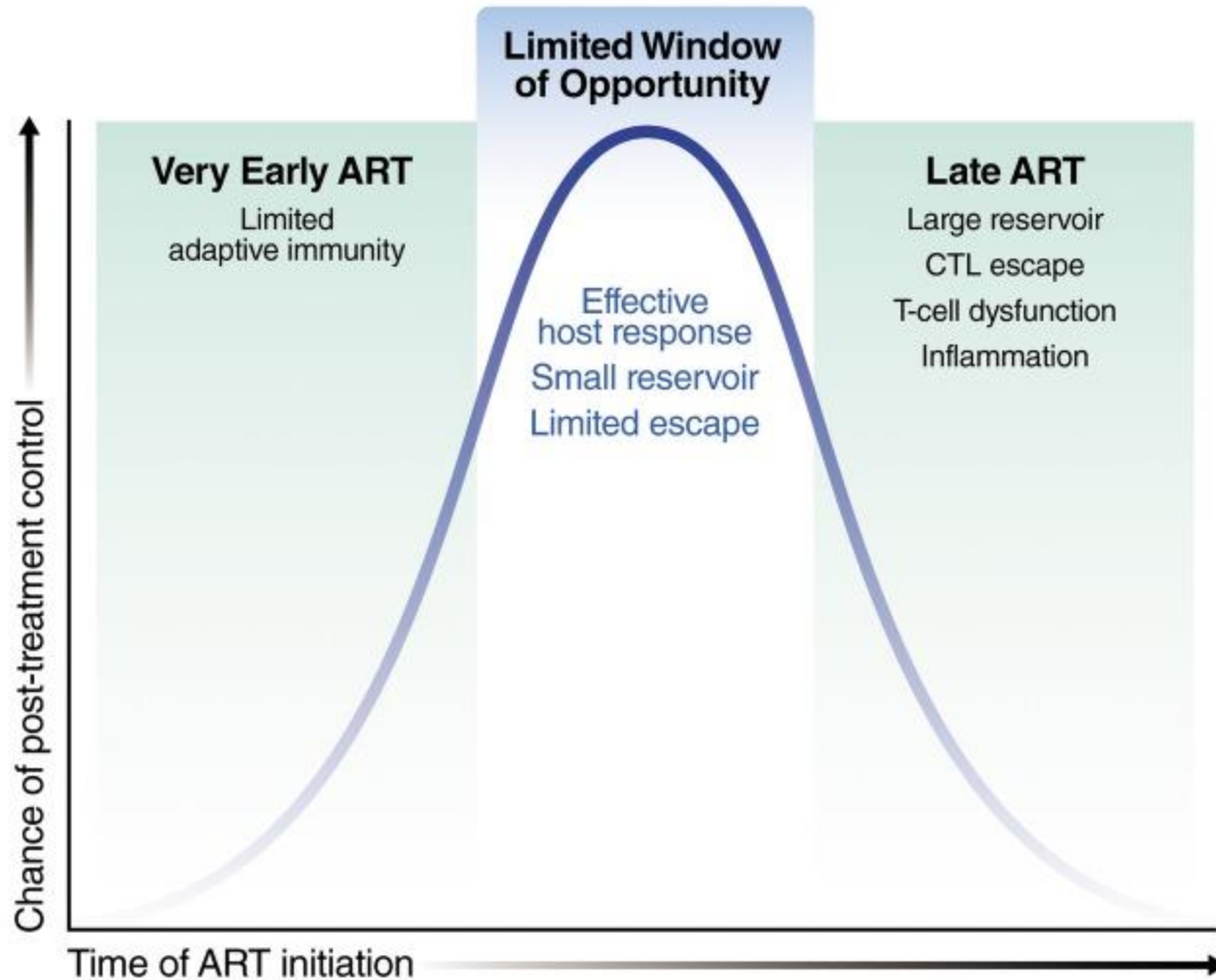


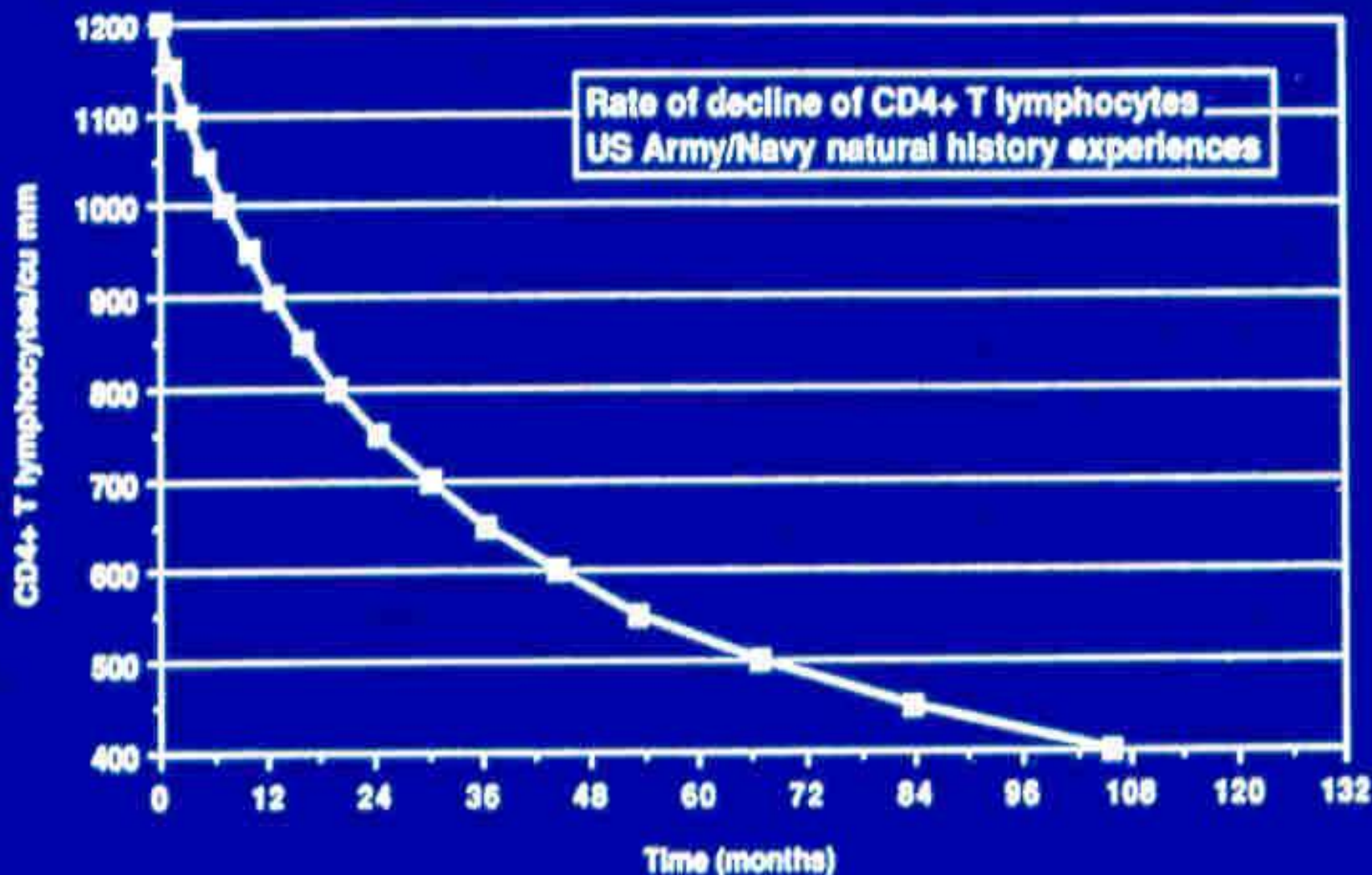
**BACK UP SLIDES**

**Fig 1. LAG3 on T-cells during HIV infection.**



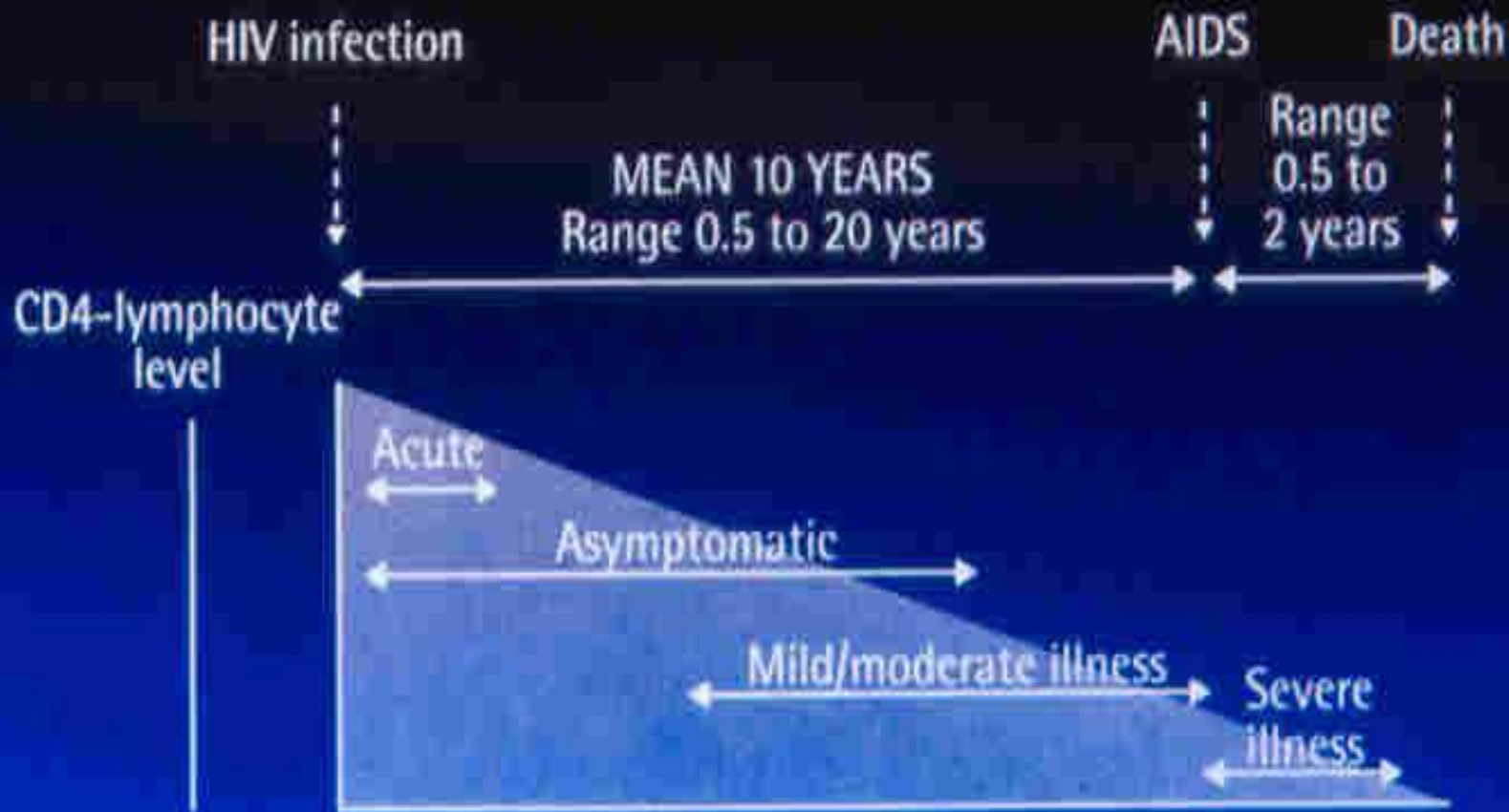
Graydon CG, Balasko AL, Fowke KR (2019) Roles, function and relevance of LAG3 in HIV infection. PLOS Pathogens 15(1): e1007429. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007429>  
<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007429>



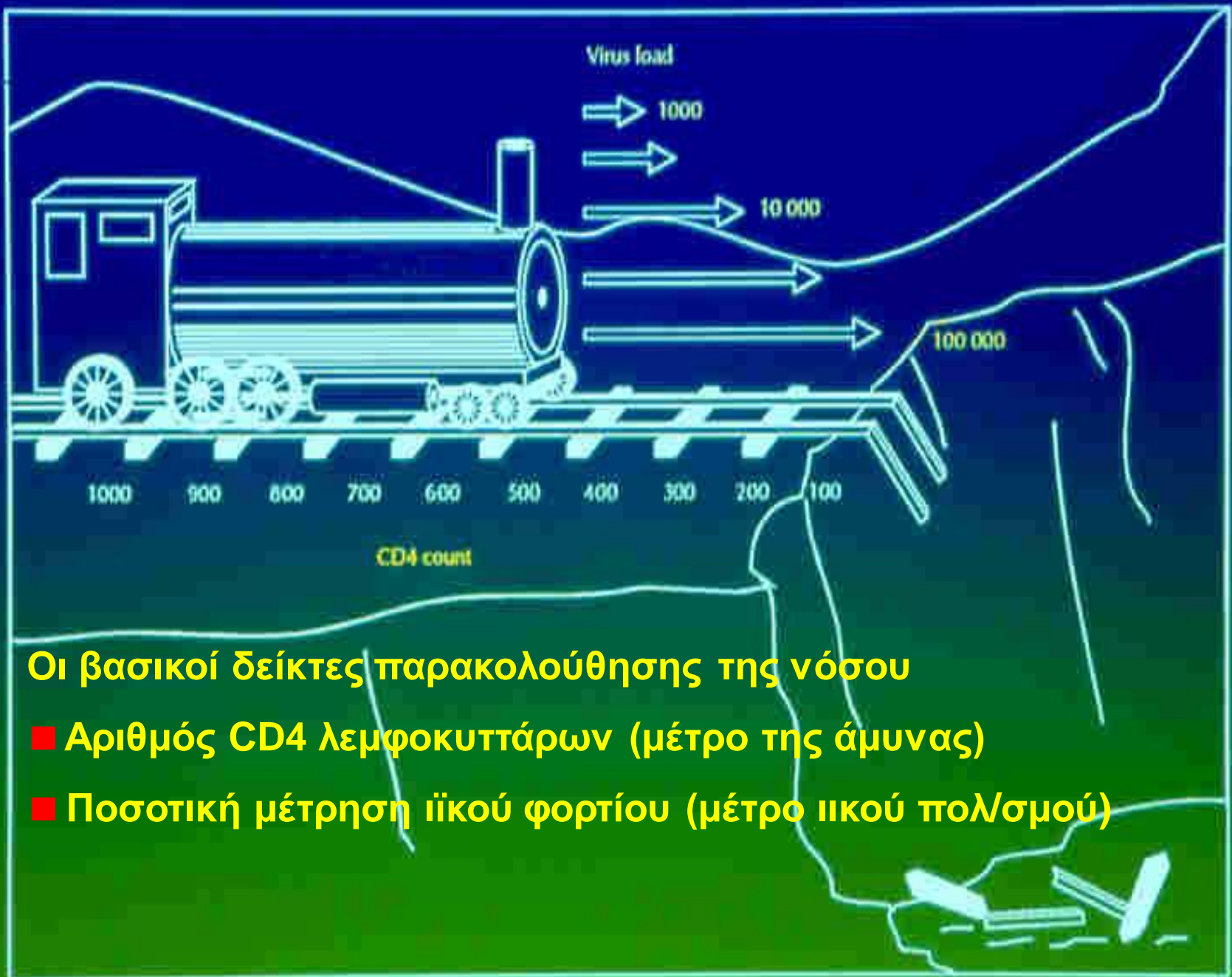


—From J. Brundage, M.D., Dept. Prev. Med., Walter Reed Army Inst. Research. Reproduced with permission.

## Natural history of adult HIV infection



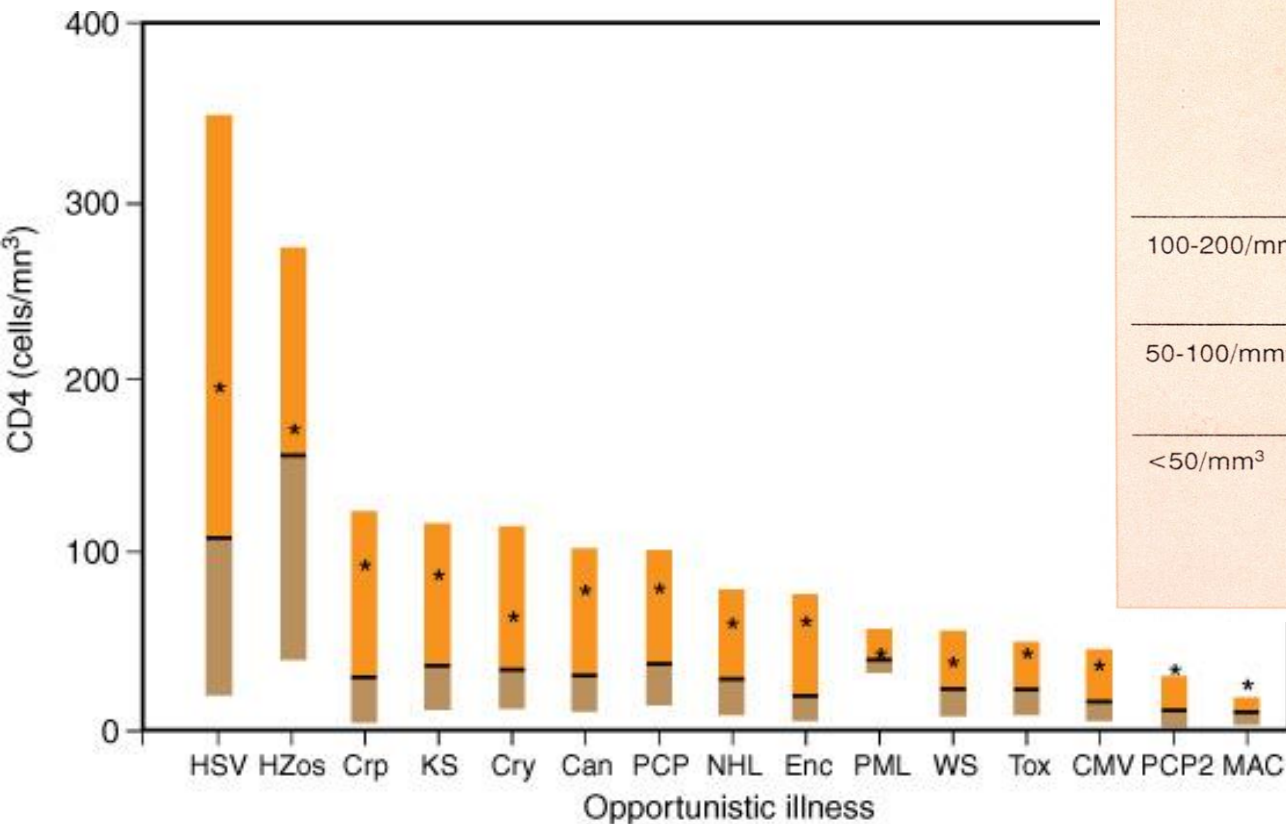
Adapted from: *The HIV Expert* The Wellcome Foundation Ltd, 1993, pp1.2.



# Αριθμός CD4 και ευκαιριακές λοιμώξεις

Συσχέτιση αριθμού CD4+ λεμφοκυττάρων και επιπλοκών HIV λοίμωξης.

Αριθμός CD4+ T λεμφοκυττάρων	Επιπλοκή
>500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Επιμένουσα γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια</li> <li>• Σύνδρομο Guillain-Barré</li> <li>• Άσηπτη μηνιγγίτιδα</li> <li>• Κολπική καντιντίαση</li> </ul>
200-500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πνευμονιοκοκκική πνευμονία</li> <li>• Πνευμονική φυματίωση</li> <li>• Έρπητας ζωστήρας</li> <li>• Στοματική καντιντίαση</li> <li>• Υποτροπιάζουσα κολπική καντιντίαση</li> <li>• Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία</li> <li>• Αναιμία</li> <li>• Σάρκωμα Kaposi</li> <li>• Non-Hodgkin Λεμφώματα</li> <li>• Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα</li> <li>• Πολλαπλή μονονευρίτιδα</li> </ul>
100-200/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P. carinii πνευμονία</li> <li>• AIDS-άνοια</li> <li>• AIDS-καχεξία</li> </ul>
50-100/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV αμφιβληστροειδίτιδα</li> <li>• Τοξοπλάσμωση</li> <li>• Κρυπτοκόκκωση</li> </ul>
<50/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAC</li> <li>• Κρυπτοσποριδίωση</li> <li>• Προοδευτική Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια</li> <li>• Πρωτοπαθές λέμφωμα ΚΝΣ</li> </ul>



Σταδιοποίηση κατά CDC της πορείας της HIV λοίμωξης

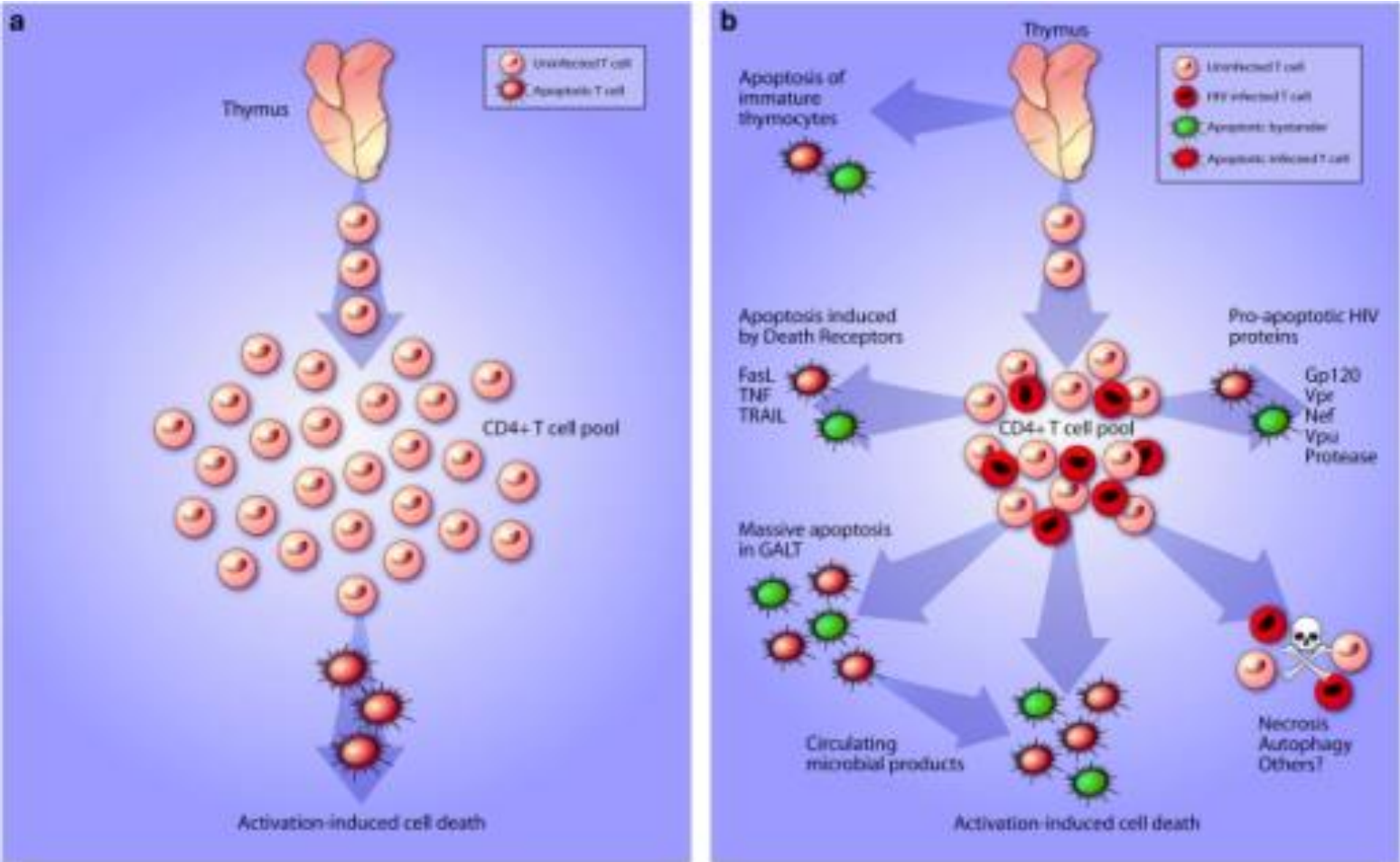
Ανοσολογική σταδιοποίηση	Κατηγορία A	Κλινική σταδιοποίηση Κατηγορία B	Κατηγορία C
Κατηγορίες ανάλογα με τα CD4(+) Τ κύτταρα	Ασυμπτωματικοί ή ασθενείς με περιφερική λεμφαδενίτιδα ή σύνδρομο πρωτολοίμωξης	Συμπτωματικοί (όχι A ή C)	Εκδηλώσεις που συνιστούν AIDS
>500/mm (≥29%)	A1	B1	C1
200-449/mm (14-28%)	A2	B2	C2
<200/mm (<14%)	A3	B3	C3

Οι κατηγορίες A3, B3 και όλα τα στάδια της C κατηγορίας συνιστούν AIDS, (CDC 1993)

**Ευρώπη: διάγνωση AIDS = μόνον κατηγορία C**

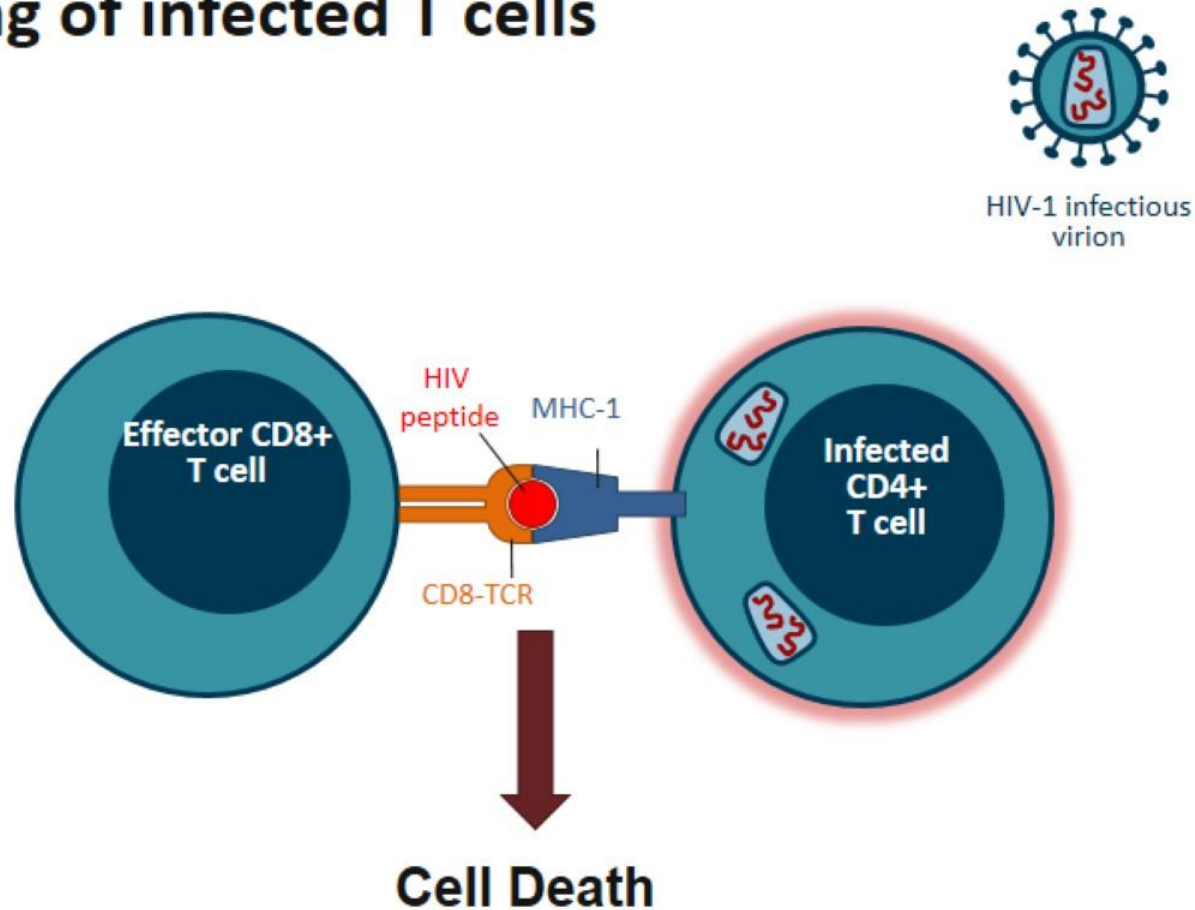


# Mechanism of CD4 T cell depletion in HIV infection



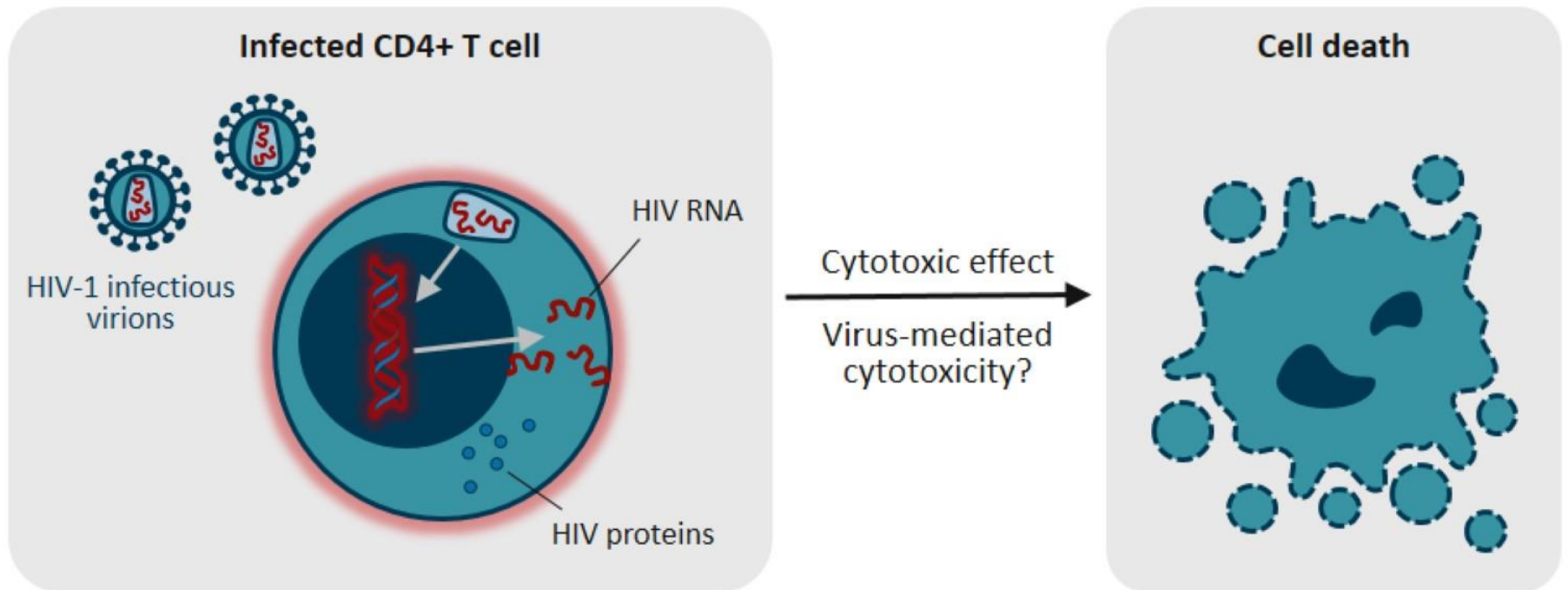
# What Causes CD4 Depletion in HIV Disease?

## 1) CTL killing of infected T cells



# What Causes CD4 Depletion in HIV Disease?

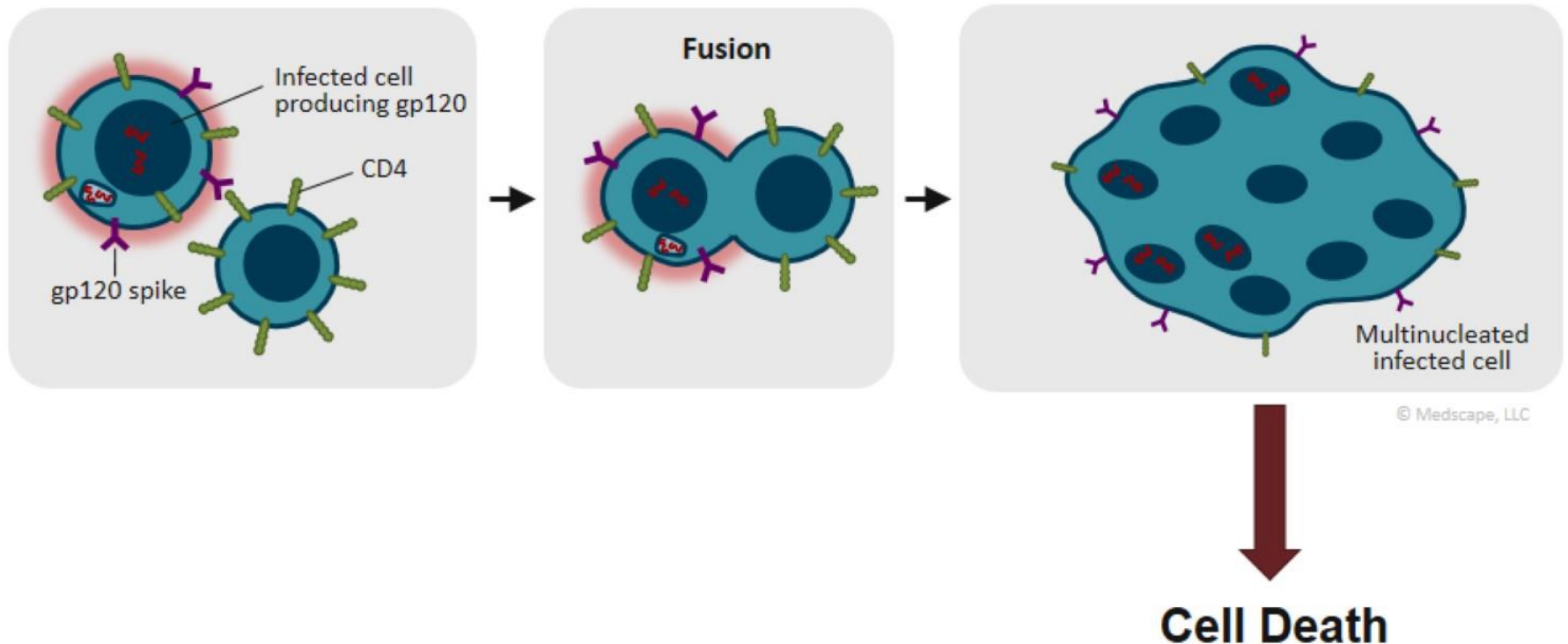
## 2) Direct killing of infected CD4+ T cells.



© WebMD Global, LLC

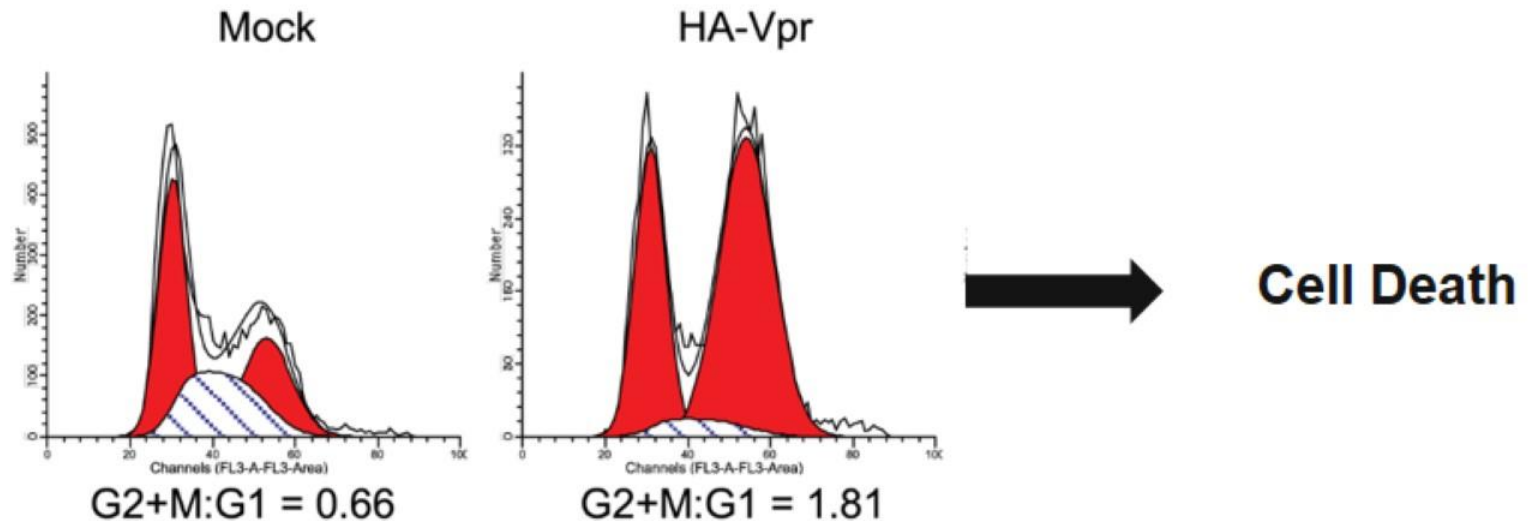
# What Causes CD4 Depletion in HIV Disease?

## 3) Syncytia formation due to cell fusion caused by virus Env interacting with CD4 receptor



# What Causes CD4 Depletion in HIV Disease?

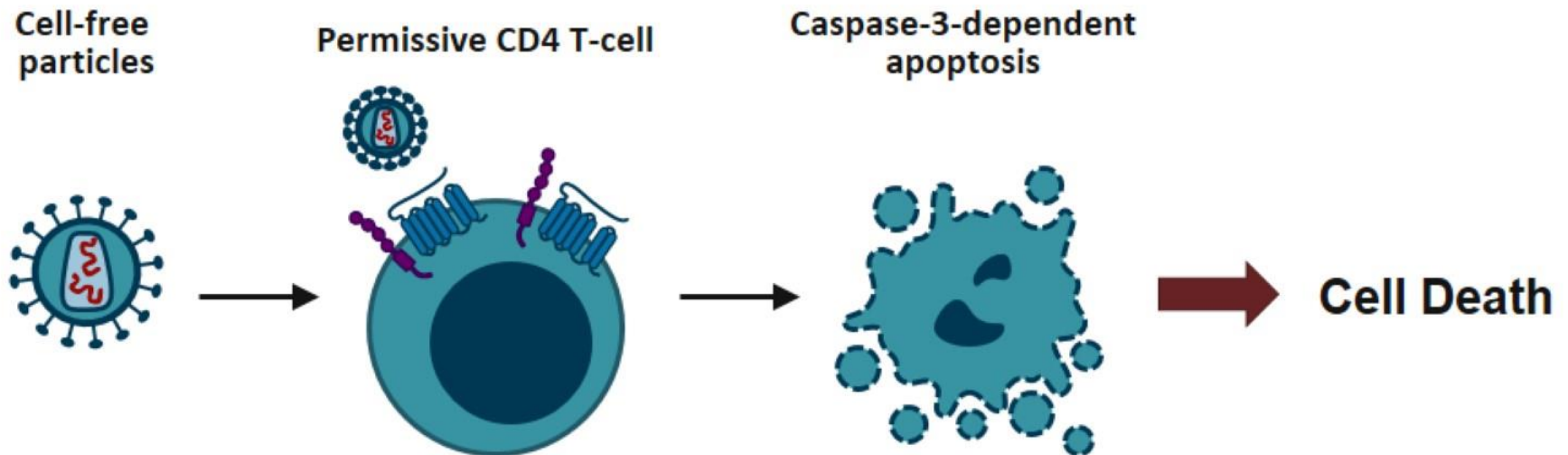
**4) VPR, an accessory viral protein, triggers cell cycle arrest at the G2 phase in newly infected T lymphocytes<sup>[a]</sup>**



a. Guenzel CA, et al. *Front Microbiol.* 2014;5:127; b. Sharifi HJ, et al. *Curr Opin HIV AIDS.* 2012;7:187-194; c. Belzile J-P, et al. *PLoS Pathog.* 2010 2;6:e1001080.

# What Causes CD4 Depletion in HIV Disease?

## 5) Activation of cell death pathways by Env/Gp120 binding to CD4, independent of infection

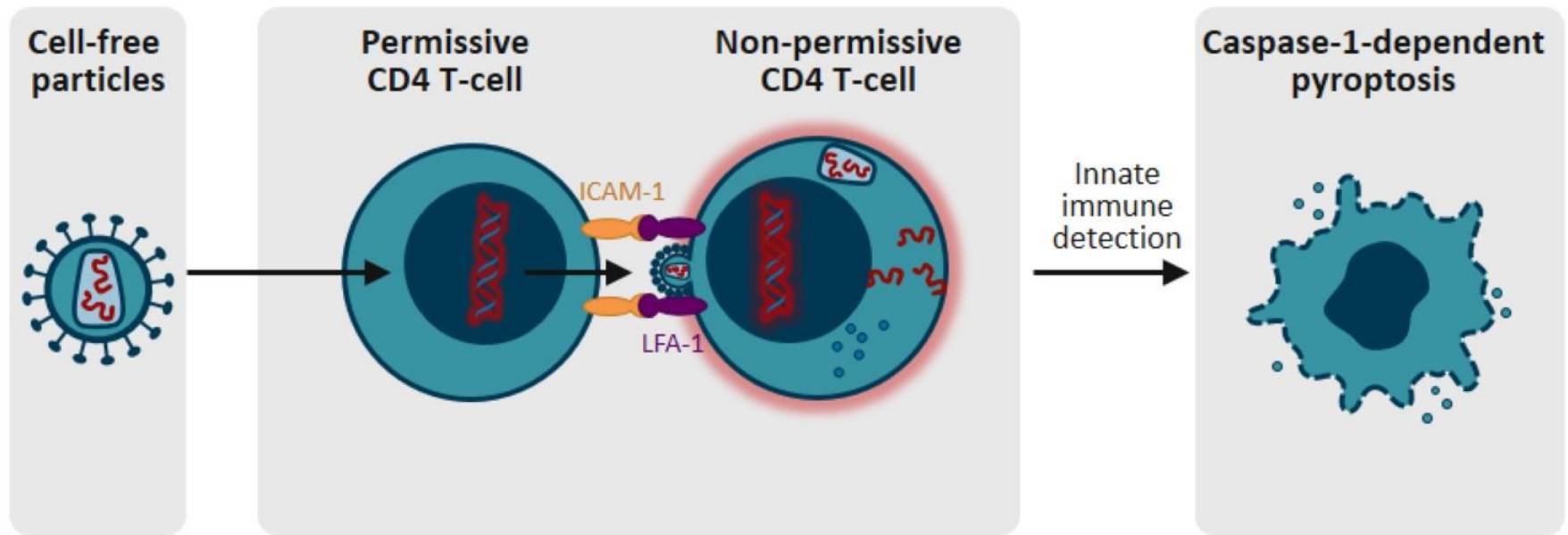


© WebMD Global, LLC

# What Causes CD4 Depletion in HIV Disease?

## 6) Other cell death pathways (pyroptosis)

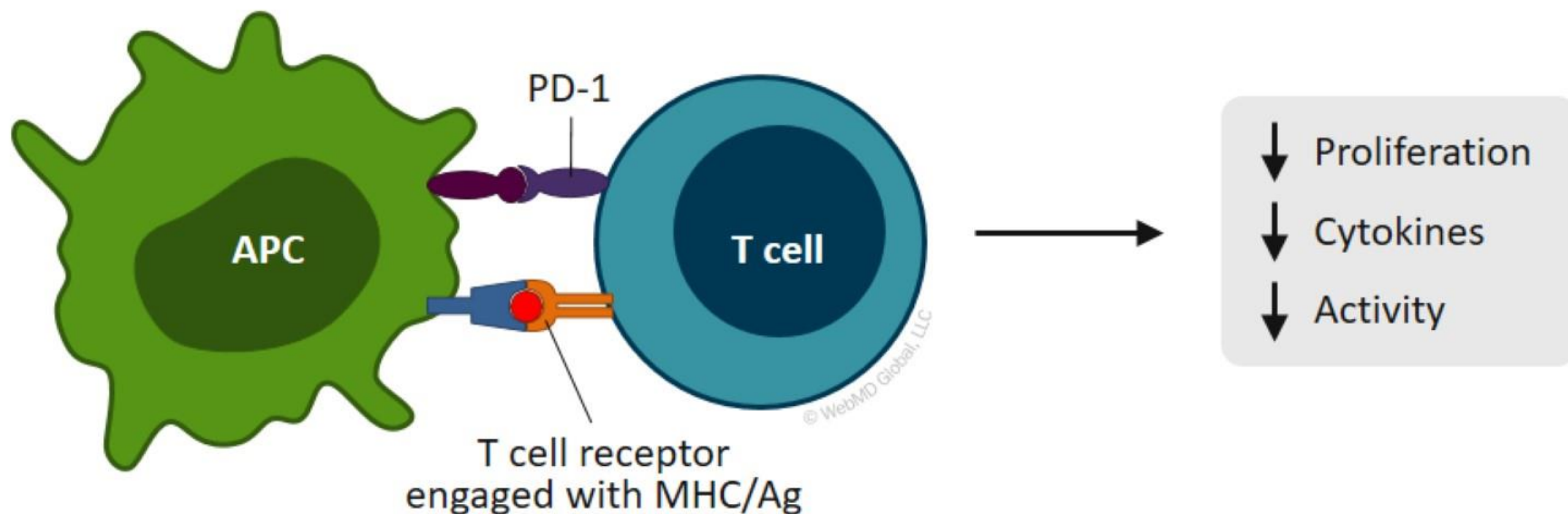
### Pathogenic mode of HIV infection



© Medscape, LLC

# What Causes CD4 Depletion in HIV Disease?

**7) Other mechanisms, for example by immune exhaustion (T cell production slows down), perhaps due to expression of PD-1 and PD-1 ligand, chronic inflammation/immunosenescence<sup>[a-c]</sup>**



a. Nakanjako D, et al. *BMC Infect Dis*. 2011;11:43. b. Aberg JA. *Top Antivir Med*. 2012;20:101-105.  
c. Eckard AR, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:e370-e377.