Síndrome da Imunodeficiência Adquirida **- AIDS**



-Histórico *– Primeiros casos no mundo*

-Agente Etiológico *– Sifilis e Hepatite B*

-Descoberta do Virus *- LAV & HTLV*

-HIV *– Montagnier & Gallo*

- Origen *– Macaco & Vacina de Polio*

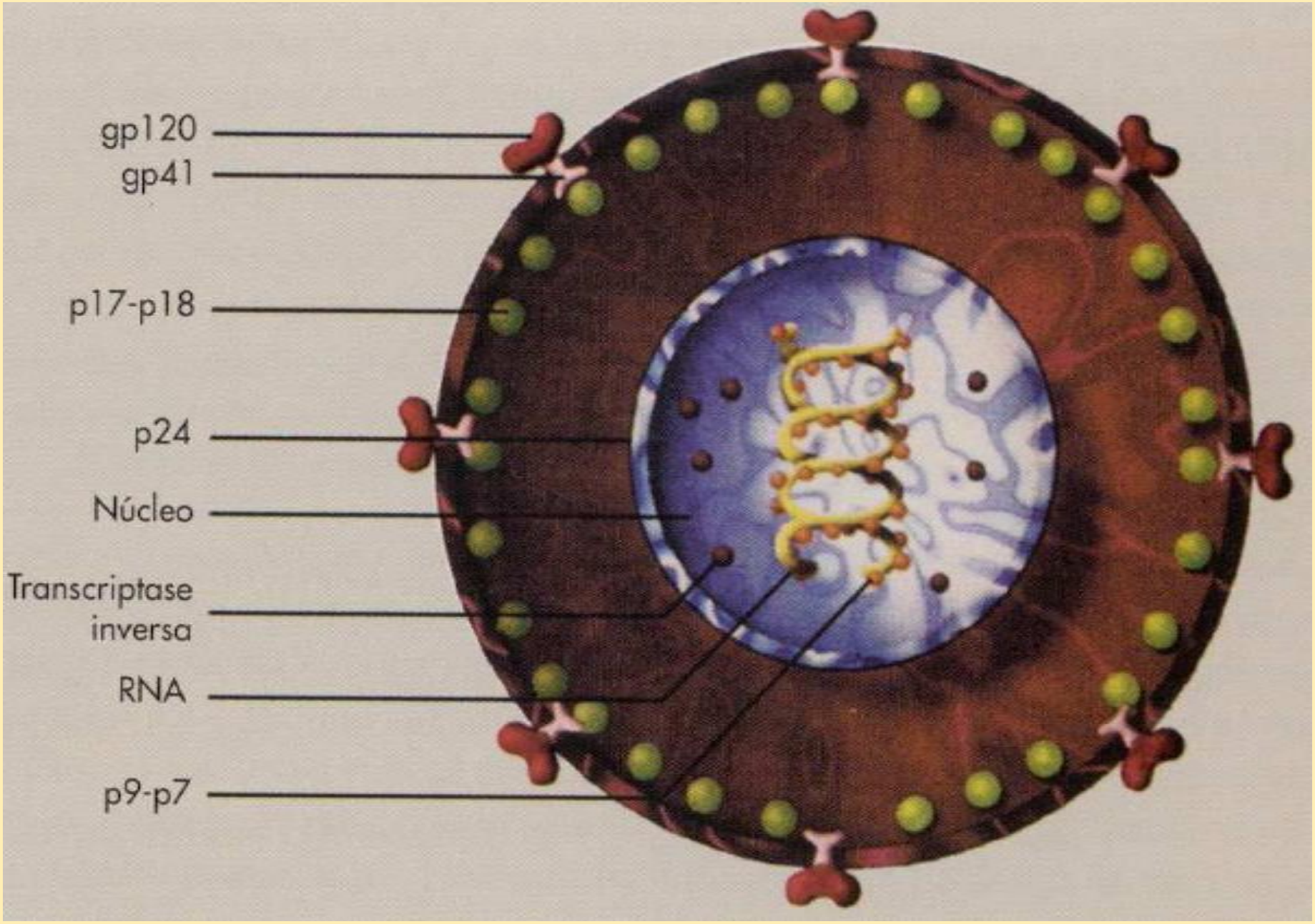
É A PIOR E MAIS TERRÍVEL DOENÇA DO SÉCULO - DOIS BRASILEIROS MORTOS

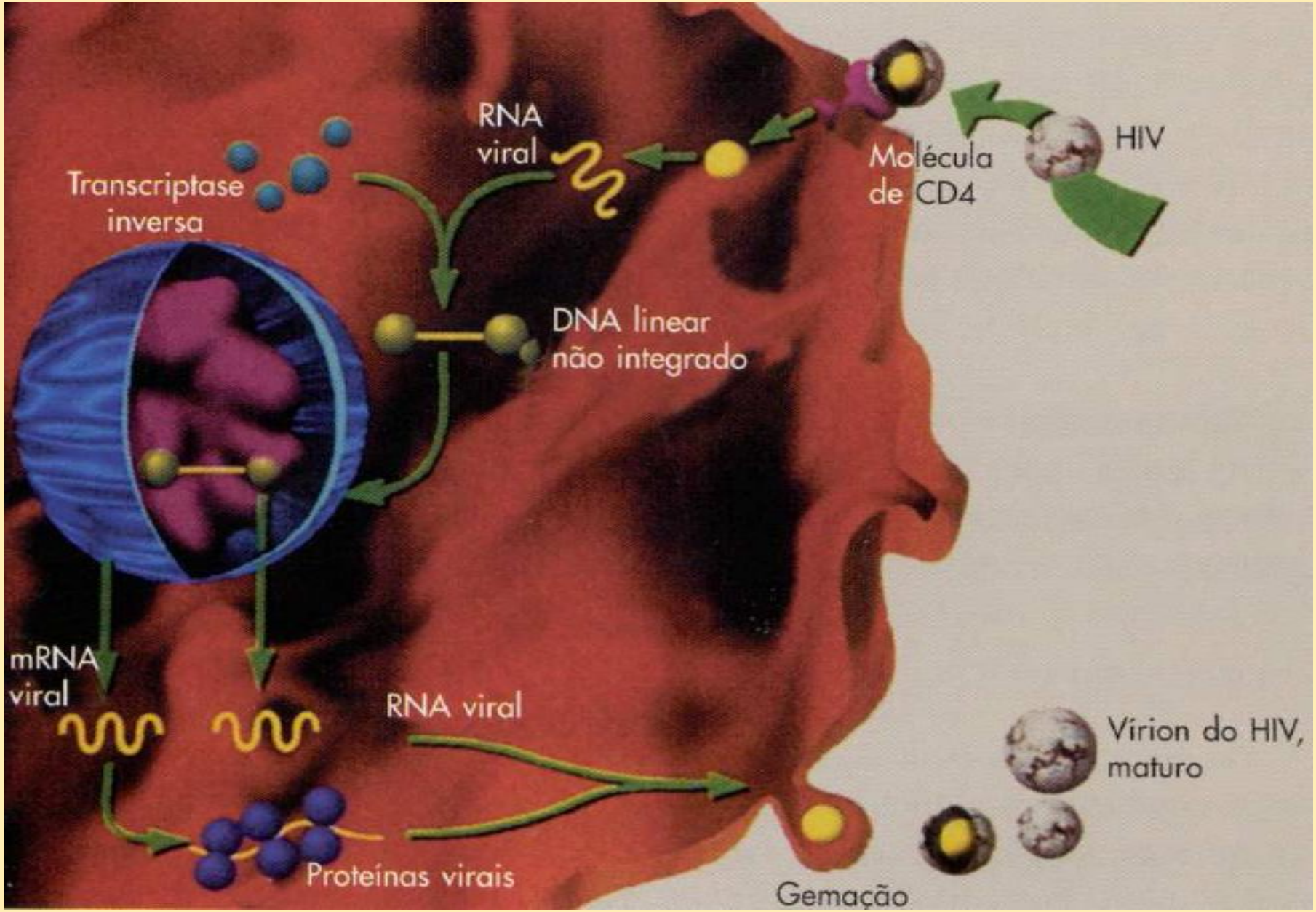
PESTE-GAY JÁ APAVORA SÃO PAULO

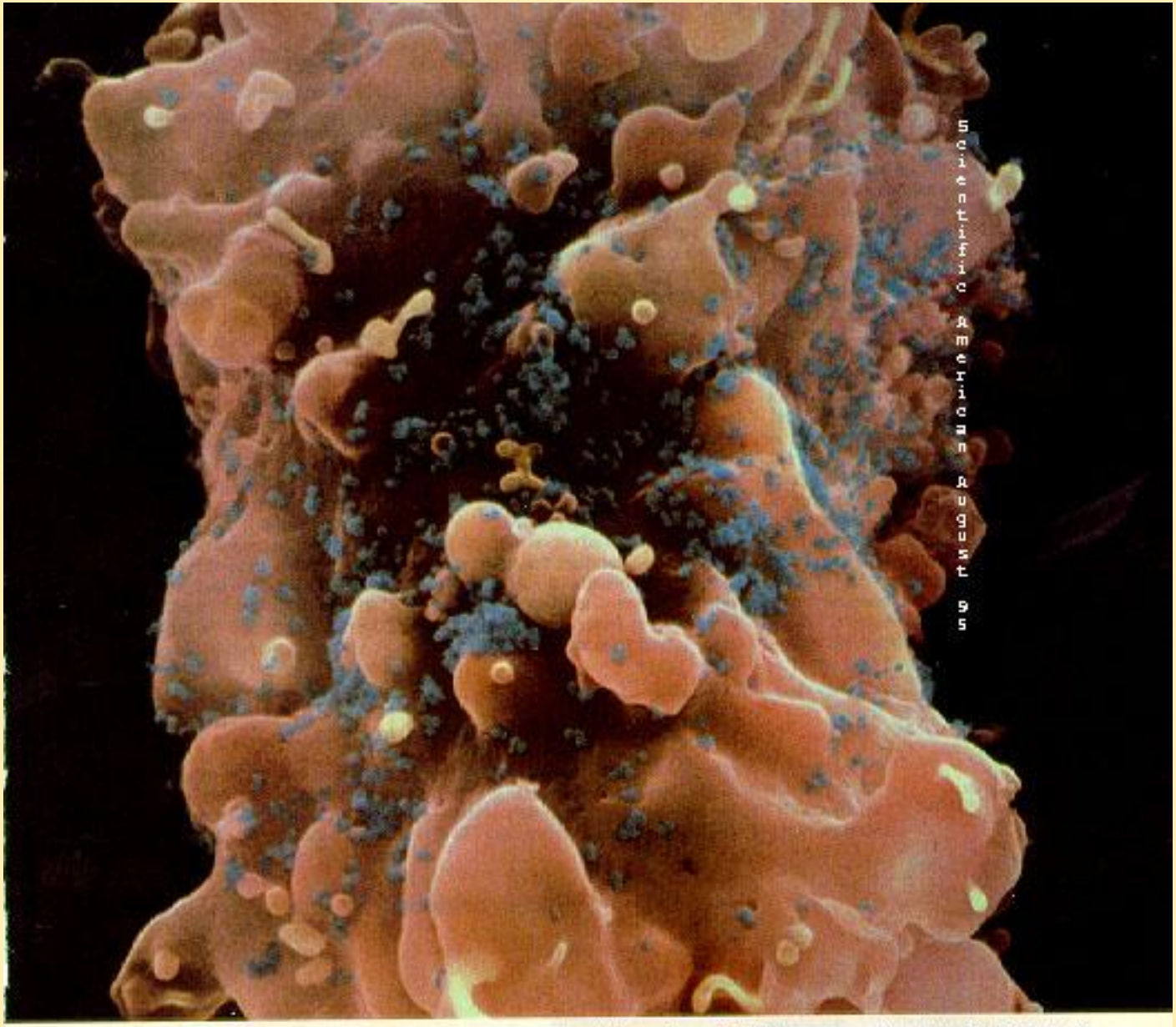
Vacinas contra a poliomielite e a origem da AIDS?

1 ano atrás • Comentar • 33 Visualizações




gp120
gp41
p17-p18
p24
Núcleo
Transcriptase inversa
RNA
p9-p7


RNA
viral
Transcriptase
inversa
Molécula
de CD4
HIV
DNA linear
não integrado
mRNA
viral
RNA viral
Vírion do HIV,
maturo
Proteínas virais
Gemação



PARTICLES OF HIV (*blue spheres*), the virus that causes AIDS, bud from an infected white blood cell before moving on to infect other cells. The immune system controls such spread at first but is eventually outmaneuvered by the virus.

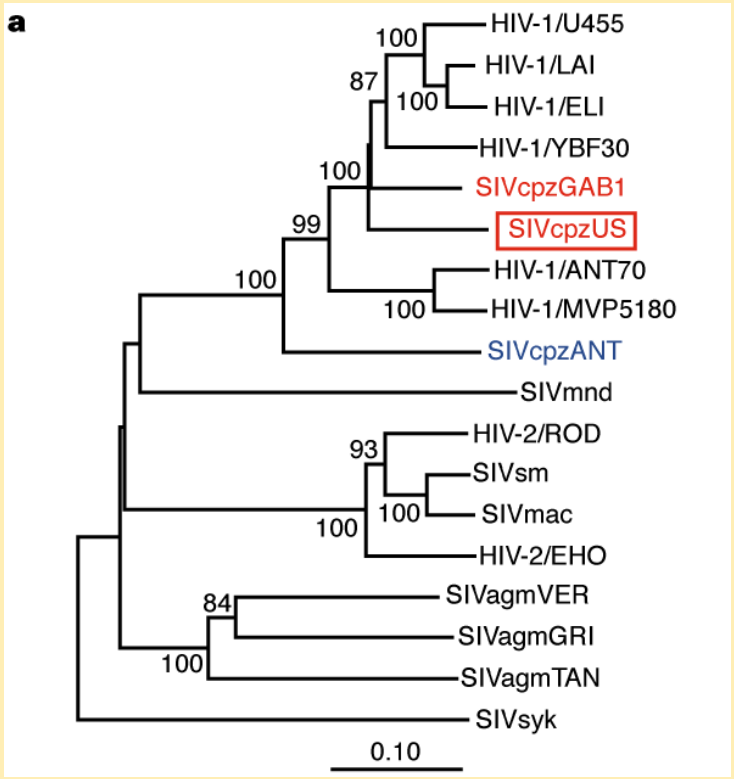
A origem do HIV

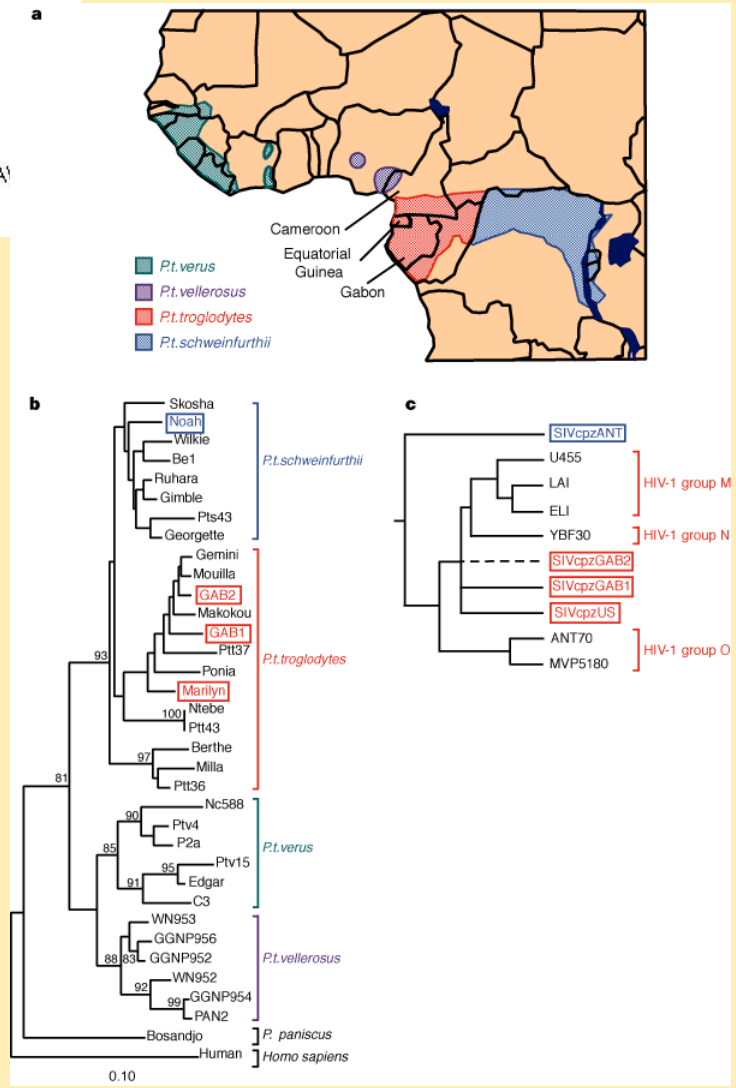
letters to nature

Nature 397, 436 - 441 (1999) © Macmillan Publishers Ltd.

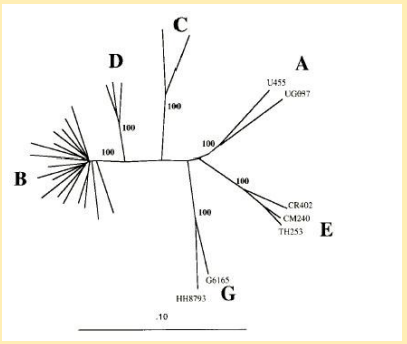
Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*

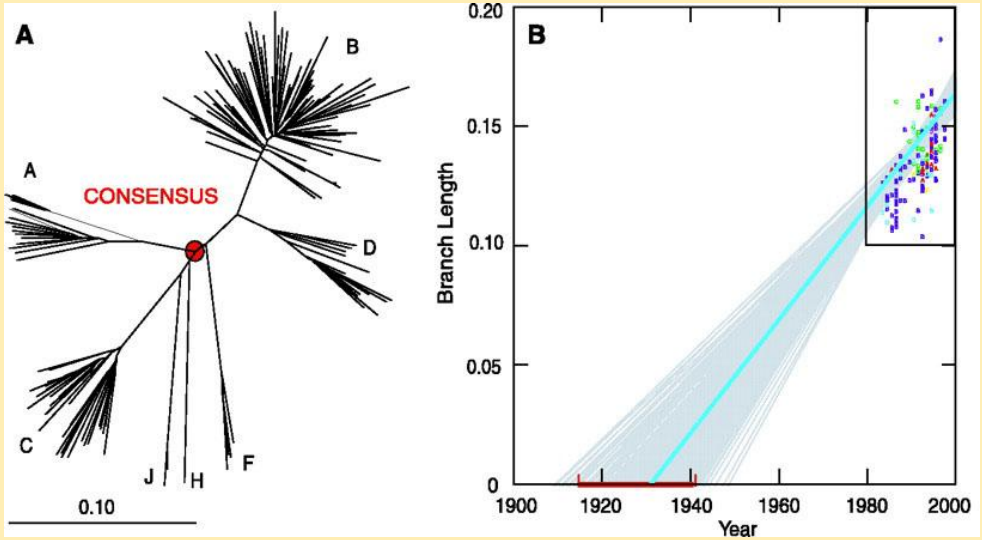
FENG GAO*, ELIZABETH BAILES†, DAVID L. ROBERTSON‡, YALU CHEN*, CYNTHIA M. RODENBURG*, SCOTT F. MICHAEL*§, LARRY B. CUMMINS||, LARRY O. ARTHUR¶, MARTINE PEETERS#, GEORGE M. SHA
PAUL M. SHARP† & BEATRICE H. HAHN*

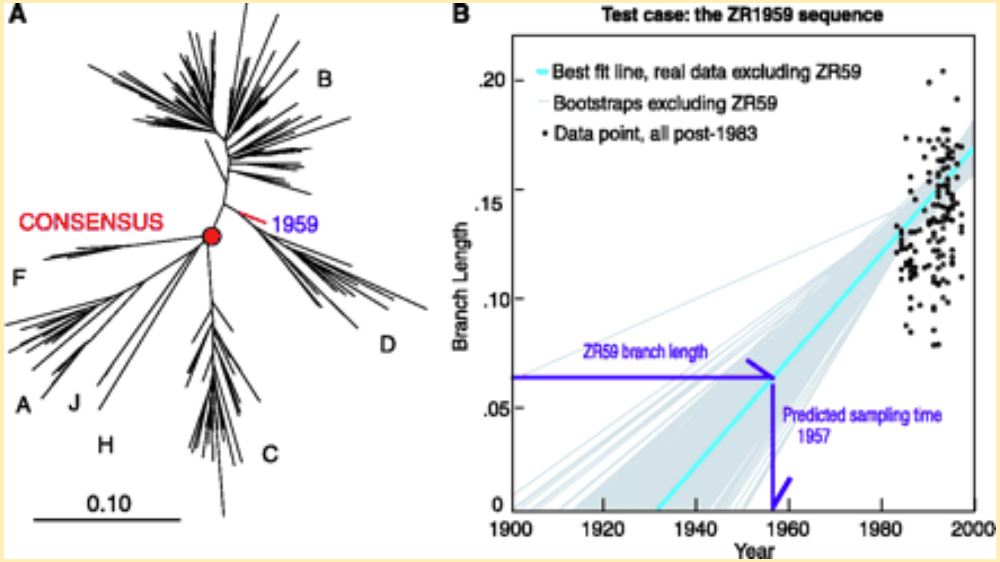




HIV-1: Origem e subtipos







3 tipos principais
M, N & O

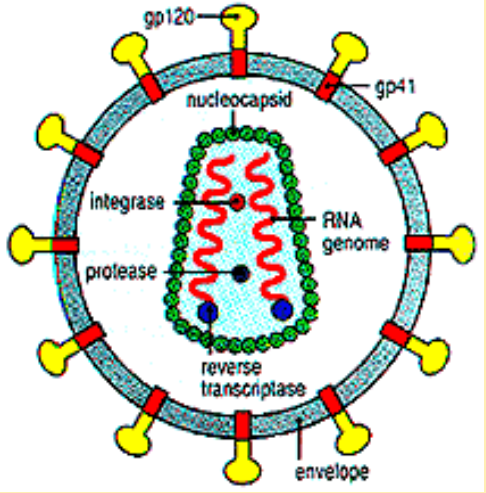
Diferem entre si como para o SIV_{CPZ}

Sugerem 3 eventos de entrada independente na espécie humana

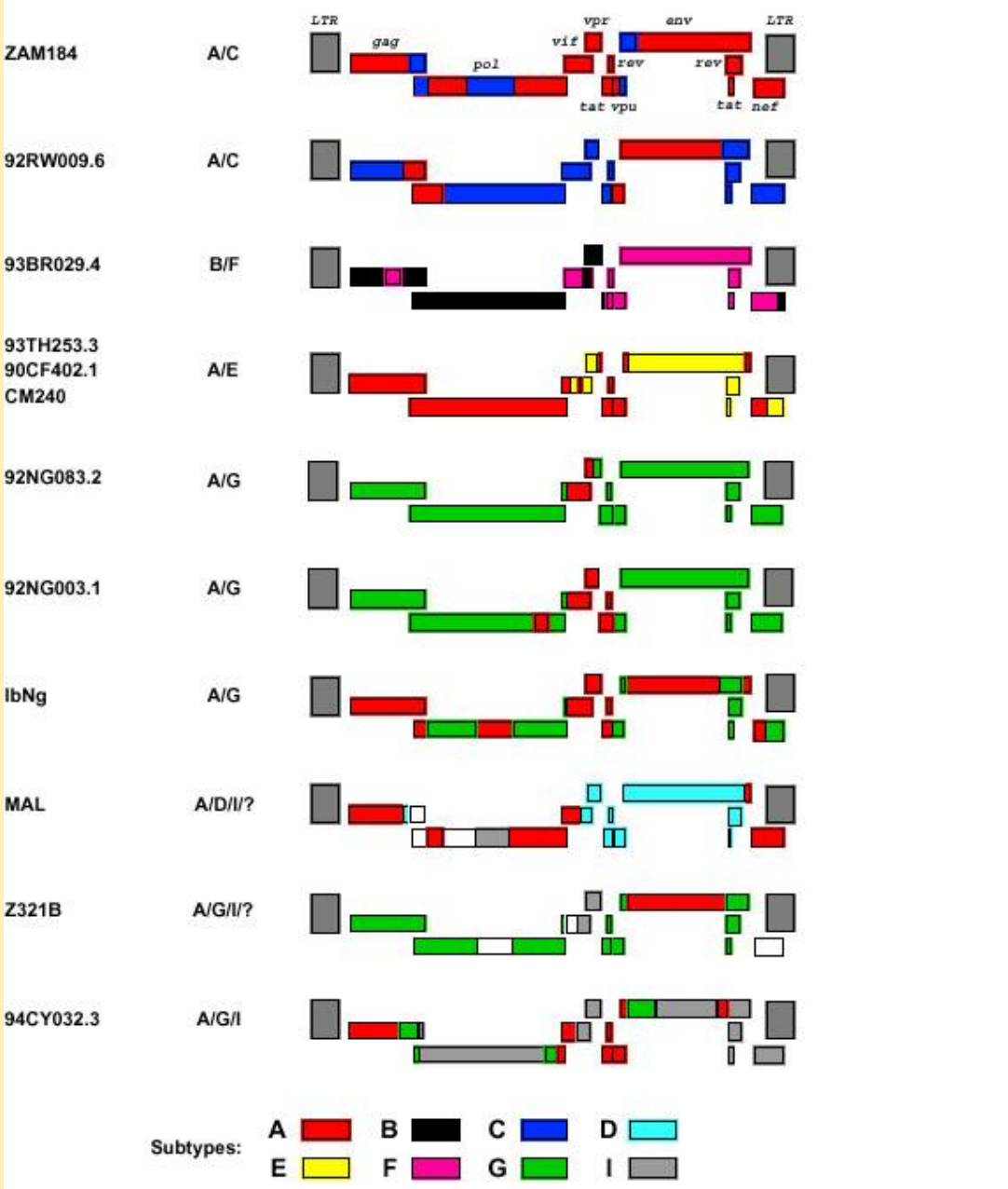
Comuns na África

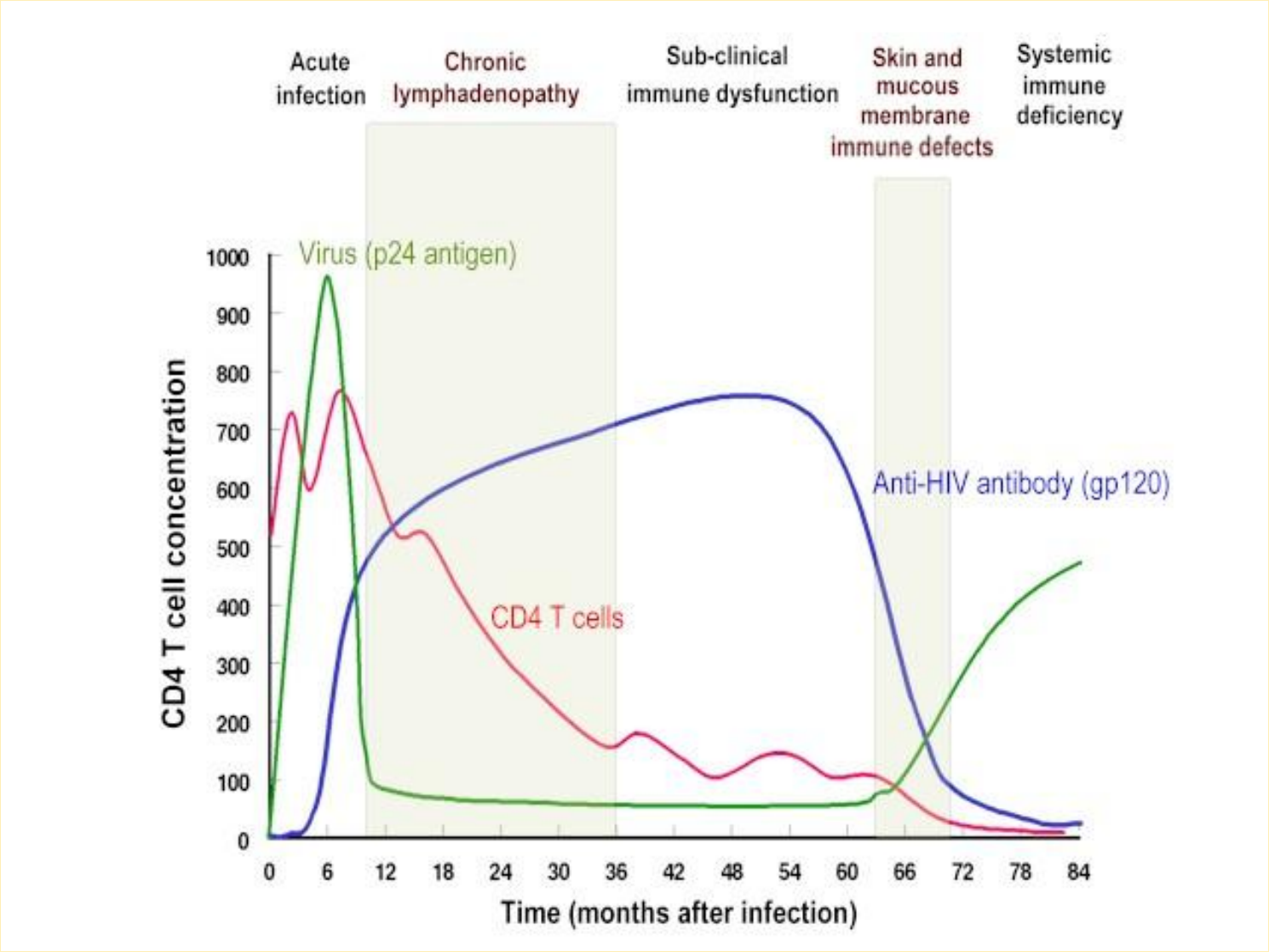
Origem em 1930?

HIV - recombinação



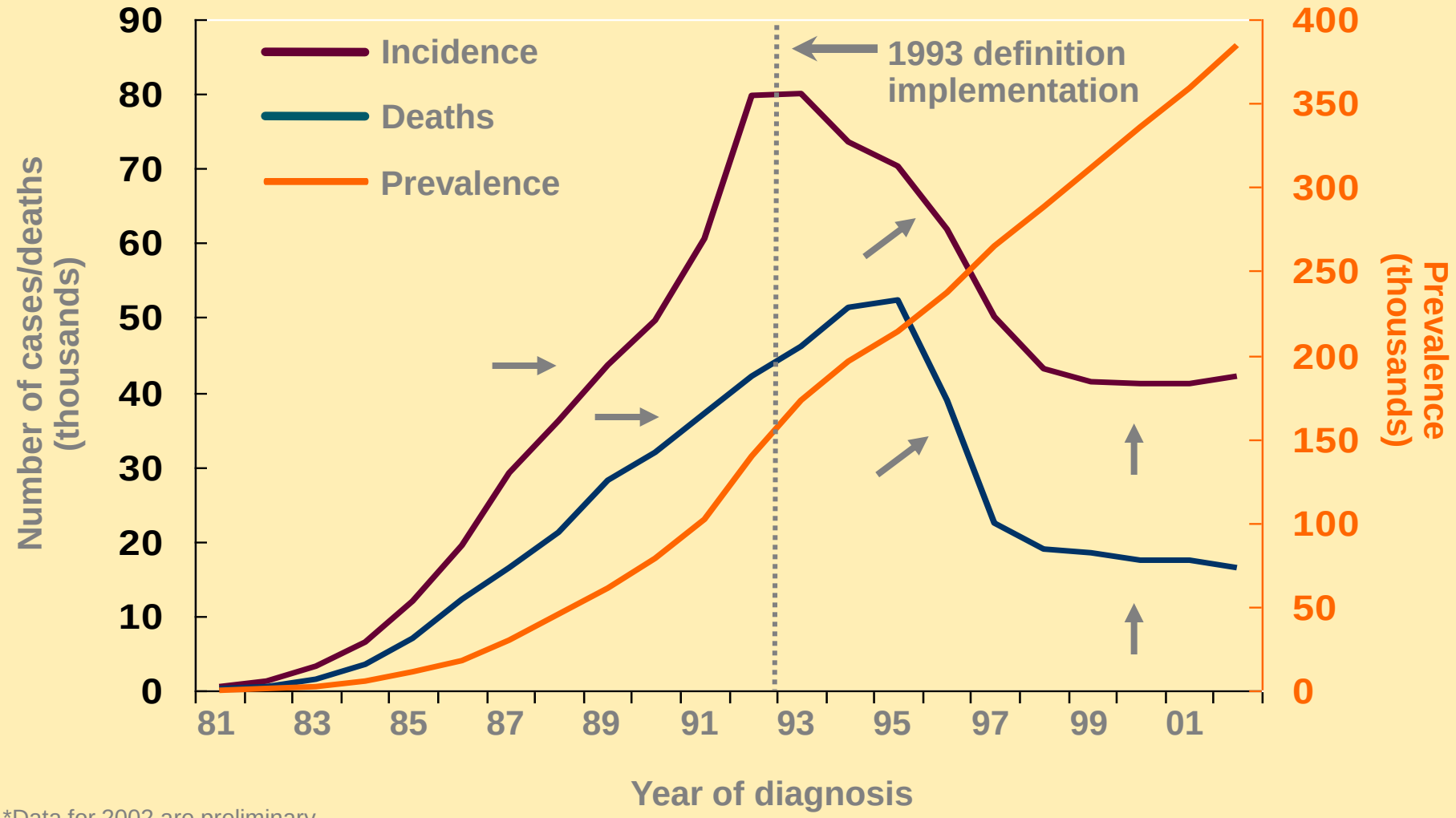
Mudança de fita durante a transcrição reversa





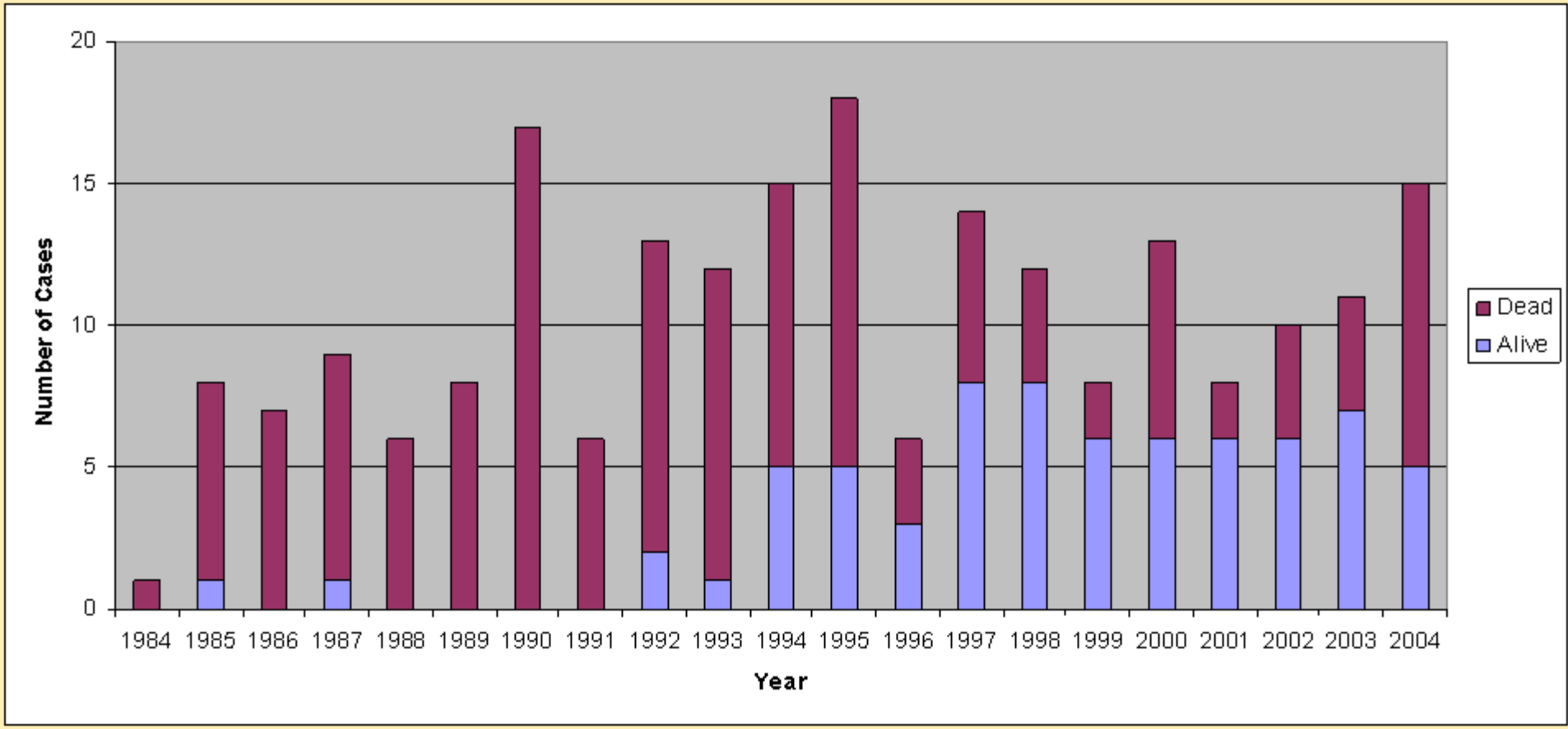
Virus titer, CD4 cell number and anti-gp120 titer during the course of HIV infection

Trends in AIDS Incidence, Prevalence, and Deaths, 1981 – 2002*



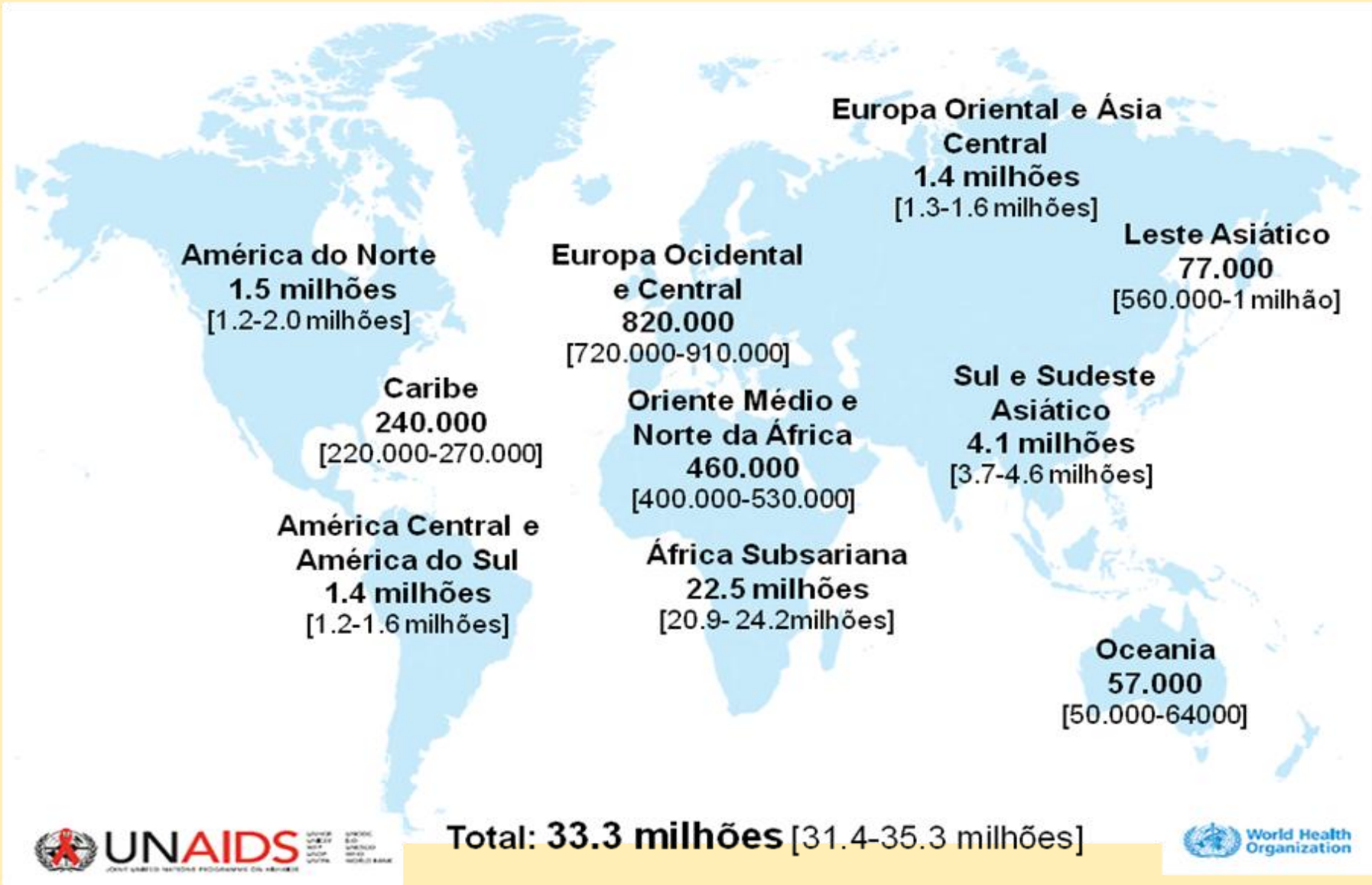
*Data for 2002 are preliminary.

SOURCE: HIV/AIDS Reporting System, CDC/NCHSTP.

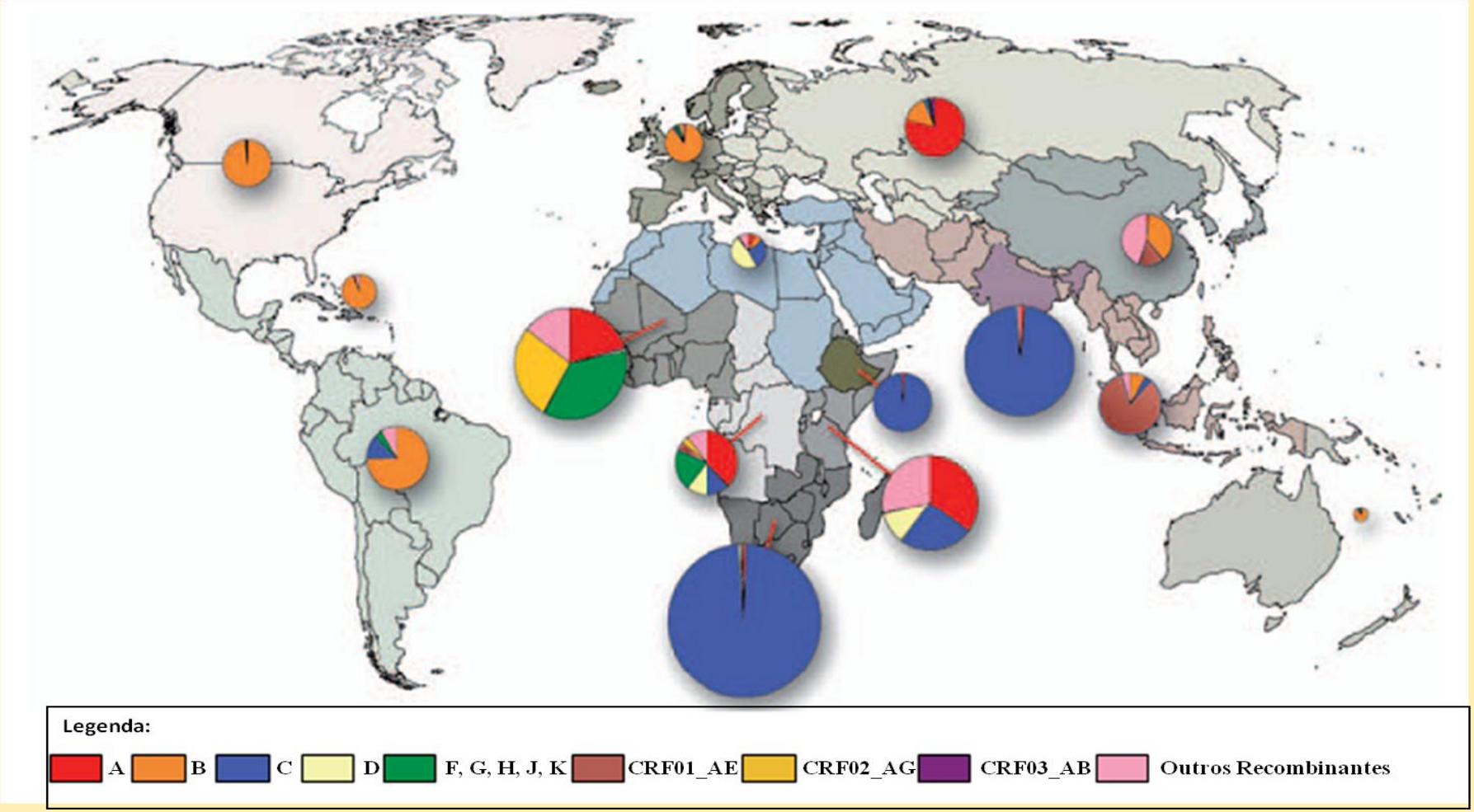


Life Status by Year of Diagnosis, 1984-2004

Dados Epidemiológicos - 2011

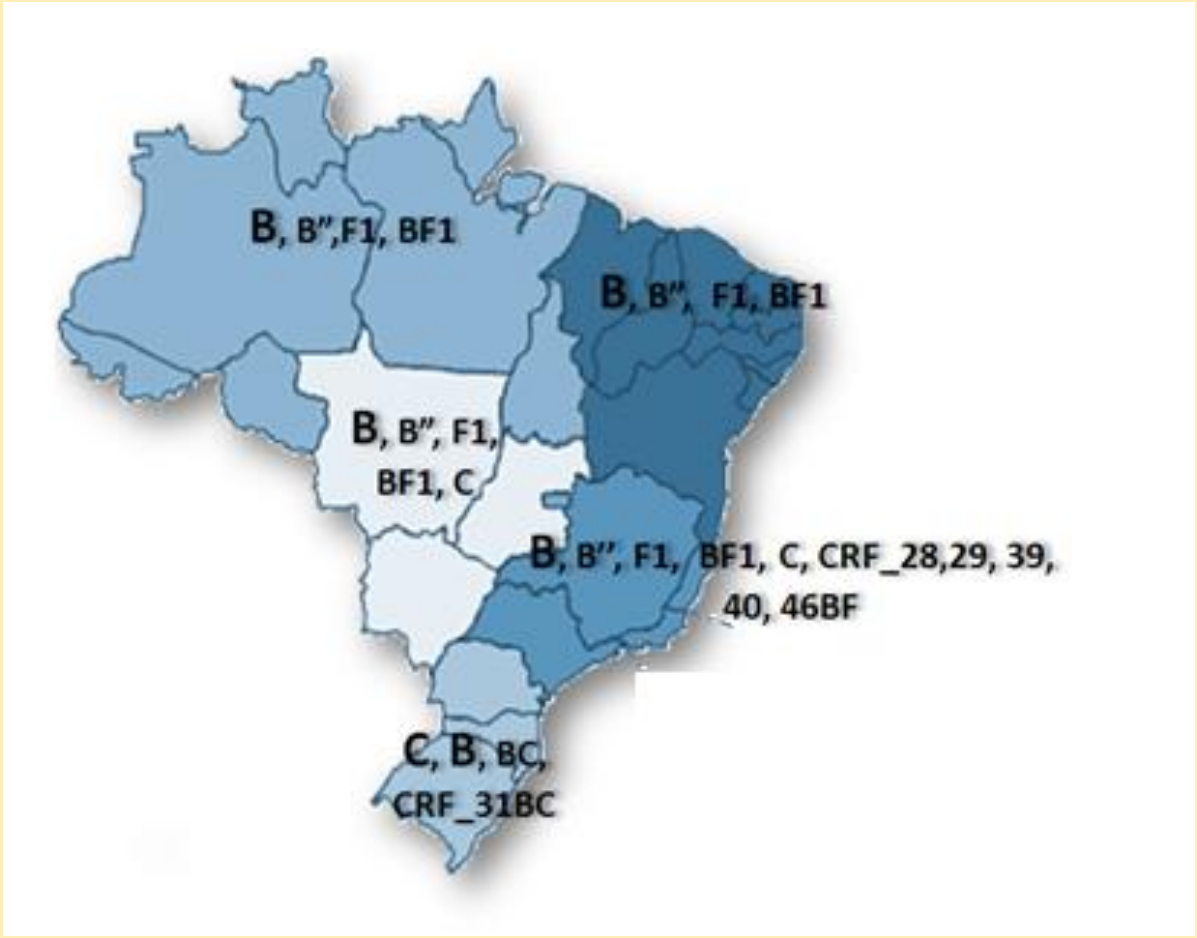


Epidemiologia molecular do HIV-1 no mundo



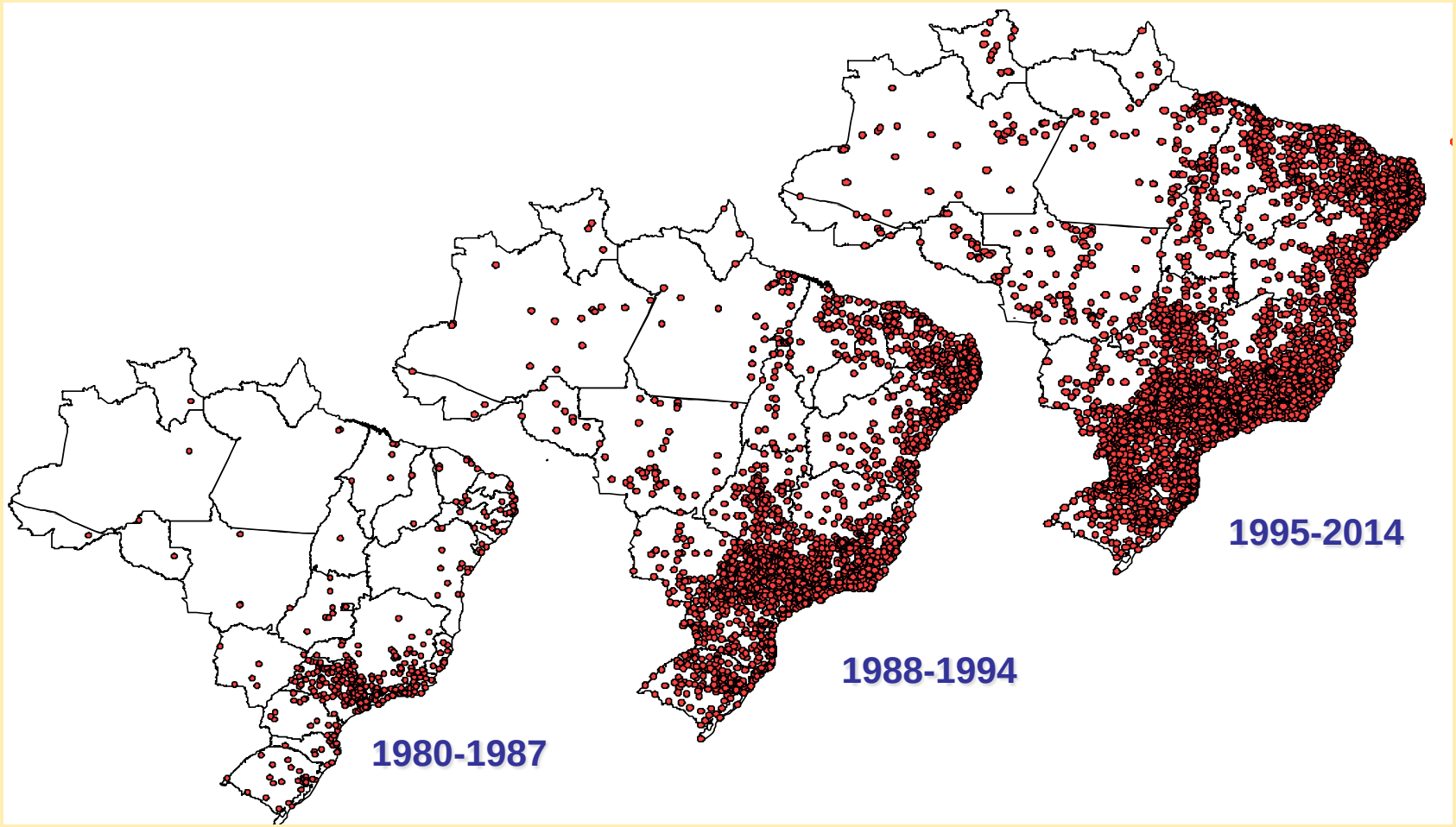
Fonte: Adaptado de Hemelaar et al., 2011.

Epidemiologia molecular do HIV-1 no Brasil

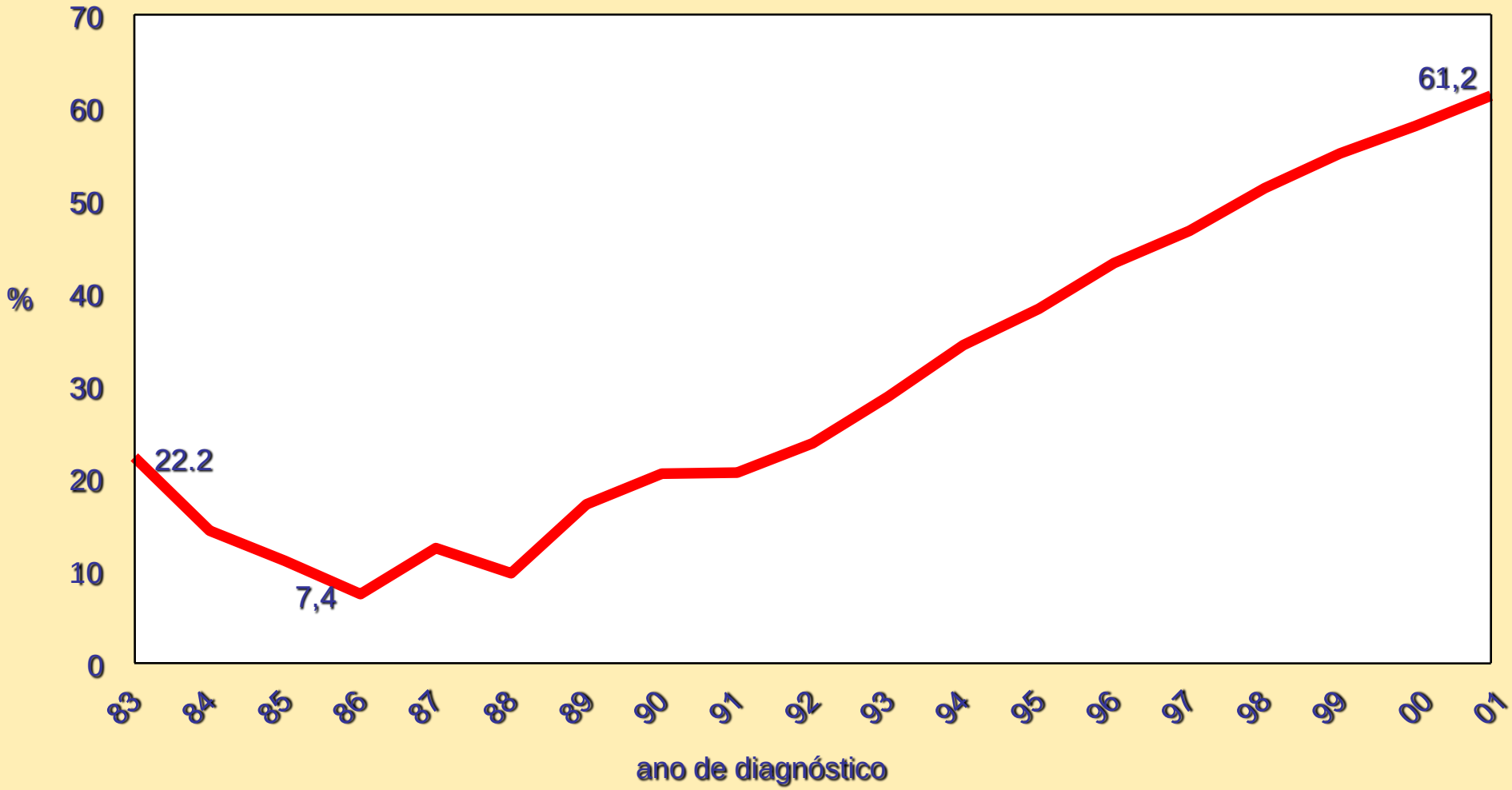


Adaptado a partir de Morgado et al., 2002

Interiorização
Distribuição espacial de municípios com ao menos um caso de aids. Brasil, 1980 - 2014.

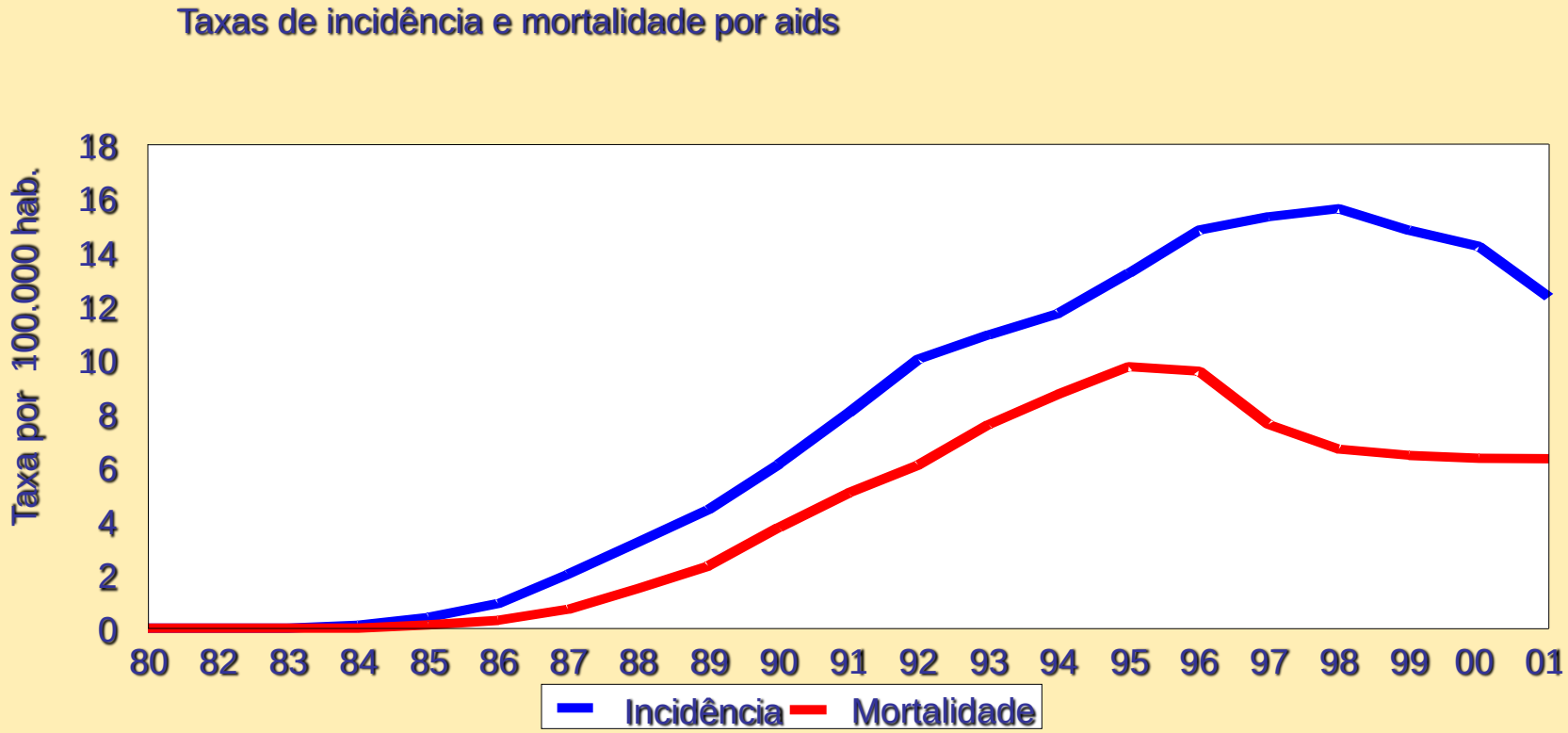


Heterossexualização
Percentual de casos de aids em heterossexuais, segundo ano de diagnóstico. Brasil.



Fonte: PN DST e AIDS – SVS - MS.

Estabilização das taxas de incidência e mortalidade



Incidência estimada de 1999 a 2001
Fonte: PN DST/AIDS - SVS - MS

Diagnóstico Laboratorial do HIV





Teste de ELISA

Teste de Western Blot

Teste Rapido

RT-PCR

Carga Viral

CDC
Centers for Disease Control and Prevention

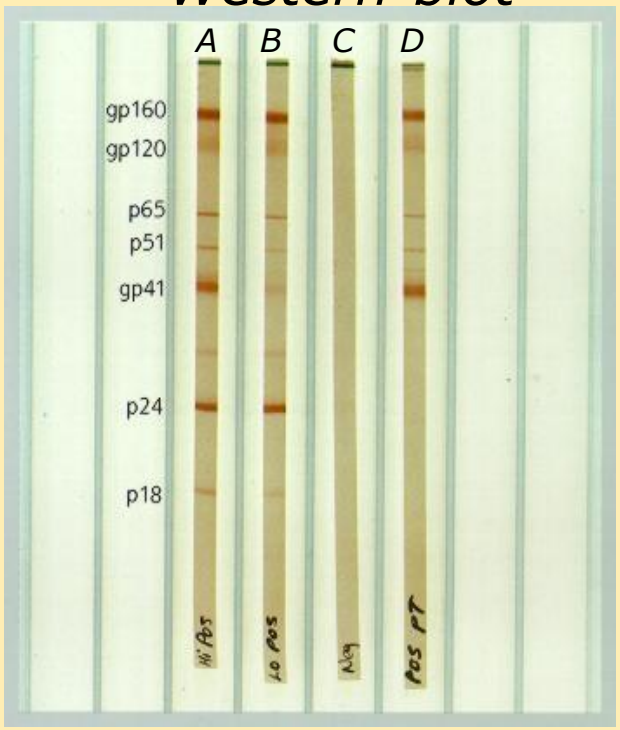
Diagnóstico

Testes de detecção de anticorpos do hospedeiro:
ELISA e Western-blot

Elisa



Western-blot



OraQuick Advance HIV-1/2



- CLIA-waived for finger stick, whole blood, oral fluid; moderate complexity with plasma
- Store at room temperature
- Screens for HIV-1 and 2
- Results in 20 minutes



Obtain finger stick specimen…

CDC
Centers for Disease Control and Prevention







Collect oral fluid specimens by swabbing gums with test device.

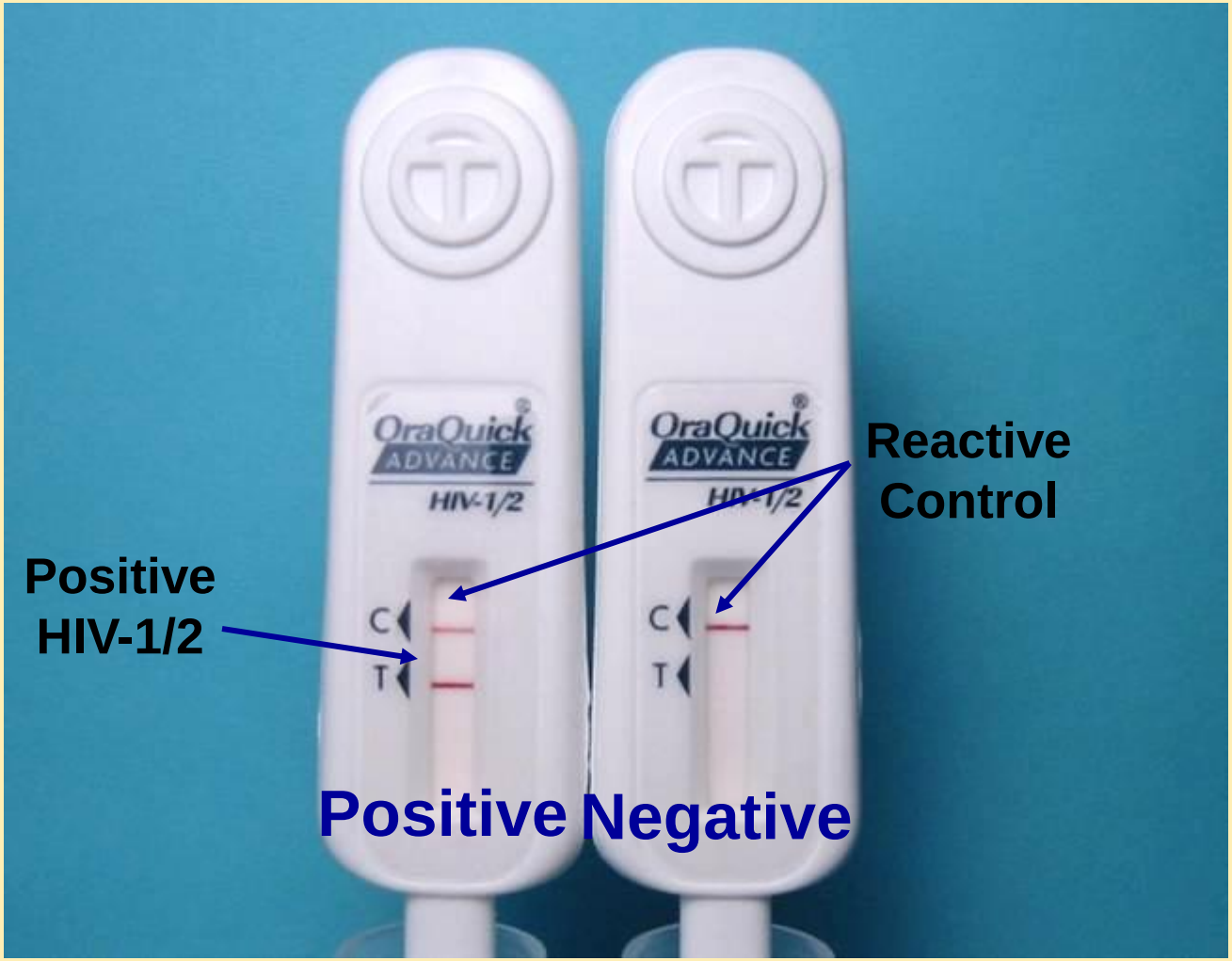
Gloves optional; waste not biohazardous

CDC
Centers for Disease Control and Prevention



Insert device; test develops in 20 minutes

CDC
Centers for Disease Control and Prevention

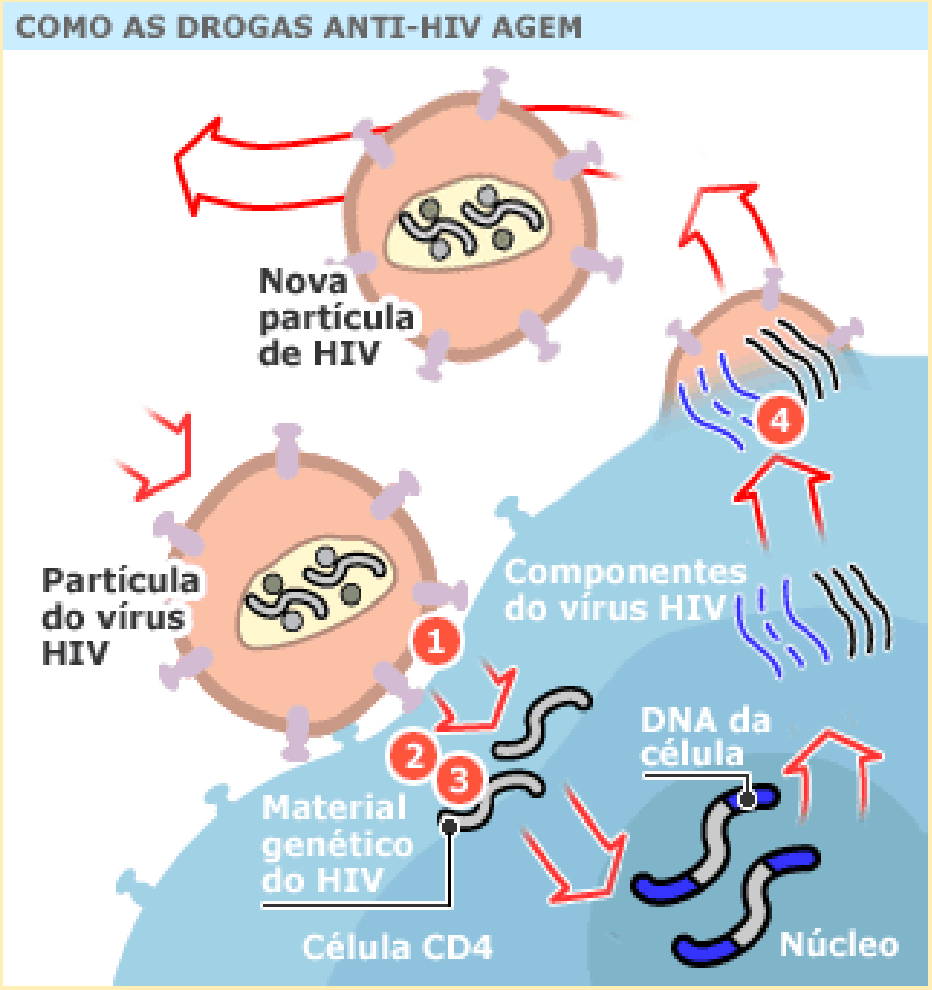


Read results in 20 – 40 minutes

CDC
Centers for Disease Control and Prevention

Existem quatro principais tipos de drogas, que atuam em diferentes fases do ciclo do HIV:

1. **Inibidores de entrada:** esses medicamentos impedem o vírus de se alojar e nas células CD4 ao aderir a proteínas que ficam do lado de fora do vírus. Até agora apenas uma droga da categoria, o Fuzeon, chegou ao mercado.



2. **Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa:** impedem o vírus de fazer cópias de seus próprios genes. Para isso, criam versões defeituosas dos nucleosídeos, unidades básicas dos genes.

3. **Inibidores Não-Nucleosídios da Transcriptase Reversa:** também afetam o processo de replicação do HIV, ao aderir à enzima que controla o processo, conhecida como transcriptase reversa.

4. **Inibidores de Protease:** essas drogas atingem outra enzima envolvida no processo de multiplicação do vírus, a protease.

•Os medicamentos anti-retrovirais devem ser administrados de forma combinada. Geralmente pelo menos três drogas de duas categorias diferentes são utilizadas simultaneamente.

À medida que o HIV sofre mutações, algumas versões do vírus desenvolvem resistência a certos medicamentos.

Terapia antiviral

1) Inibidores da transcriptase reversa:

1.1- Derivados nucleosídeos: Zidovudina (AZT), Estavudina (d4T), Didanosina (ddI), Zalcitabina (ddC), Lamivudina (3TC) e Abacavir;

1.2 - Derivados não nucleosídeos: Delavirdina, Efavirenz e Nevirapina.

2) Inibidores da Protease:

Uso clínico são: Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Saquinavir, Ritonavir e a associação Lopinavir/Ritonavir

Terapia antiviral

HAART - (highly active anti-retroviral therapy)
terapia com vários antivirais combinados para reduzir a carga viral e contornar a resistência

Antivirais em estudo

- *Bloqueadores do receptor CD4*
- *Inibidores da protease: mais de 20 compostos em estudo*
- *Inibidores da integrase: estudos in vitro com compostos mono e disulfonados*
- *Interferon alfa: em fase de teste em esquemas combinados*

VGDN



FAPESP

Rede de Diversidade Genética de Vírus

VGDN

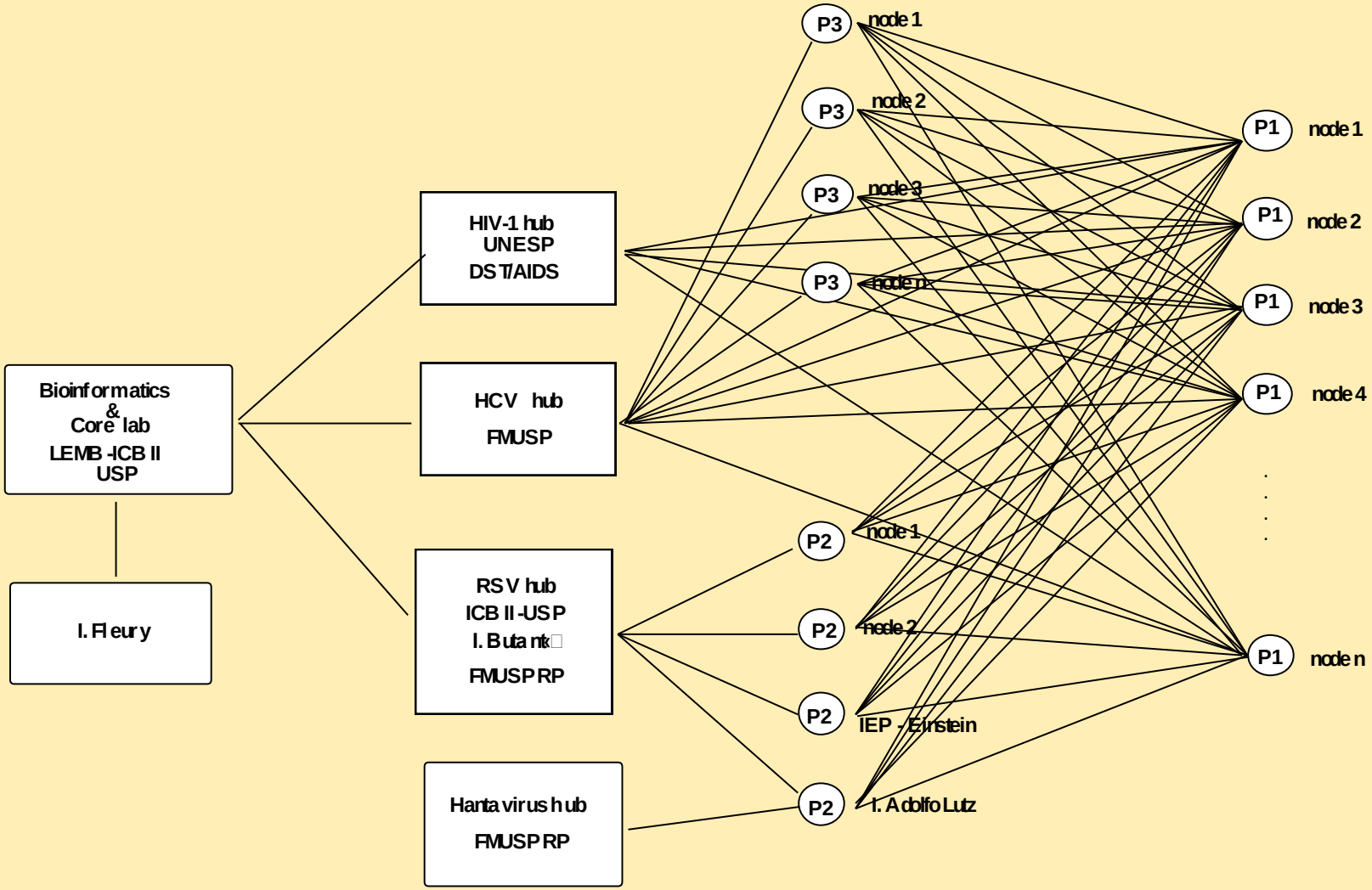
Direção:

Paolo Zanotto (Coordenação Científica)
Edison Durigon (Implementação laboratorial)
Eduardo Massad (Relações Institucionais)

Coordenadores:

Maria Inês Pardini, Leda Jamal (HIV-1)
João Renato Pinho, Isabel Guedes (HCV)
Luiz Tadeu Figueiredo (Hantavirus)
Eurico Arruda, Viviane Botosso (RSV)

Organograma Funcional da VGDN

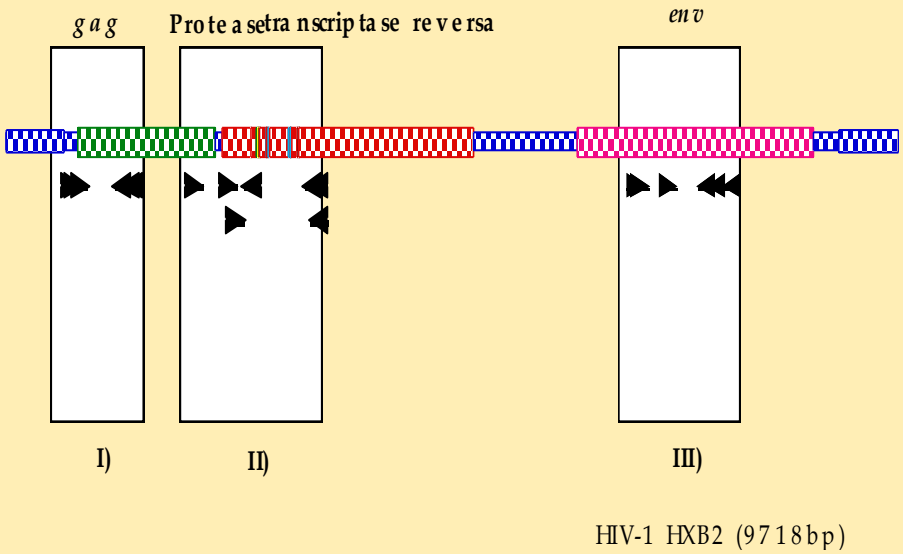


Tarefa coordenada do HIV-1

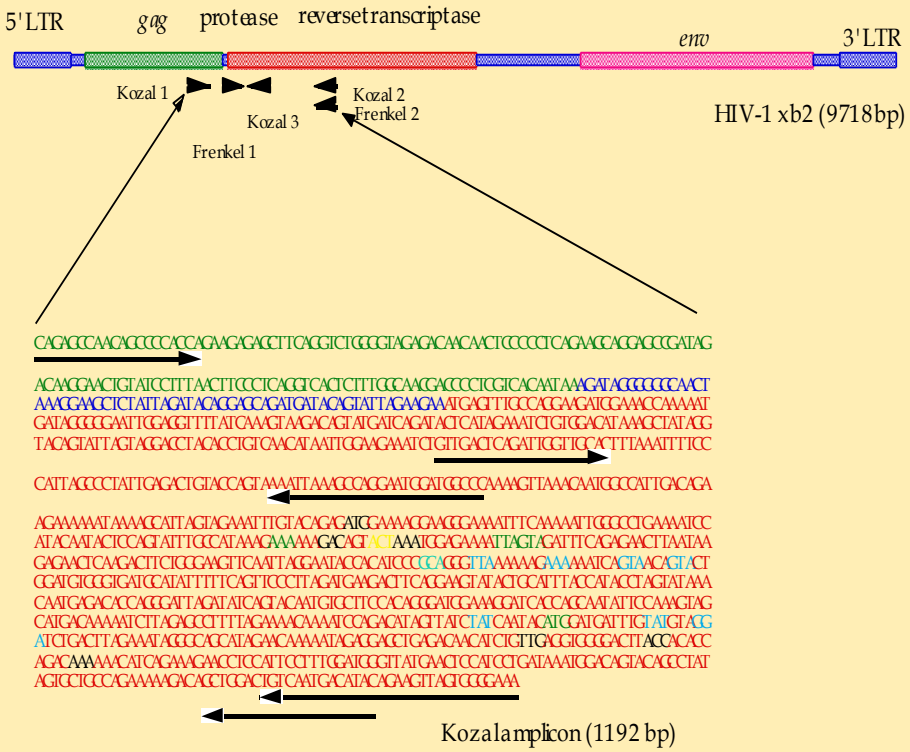
Objetivos:

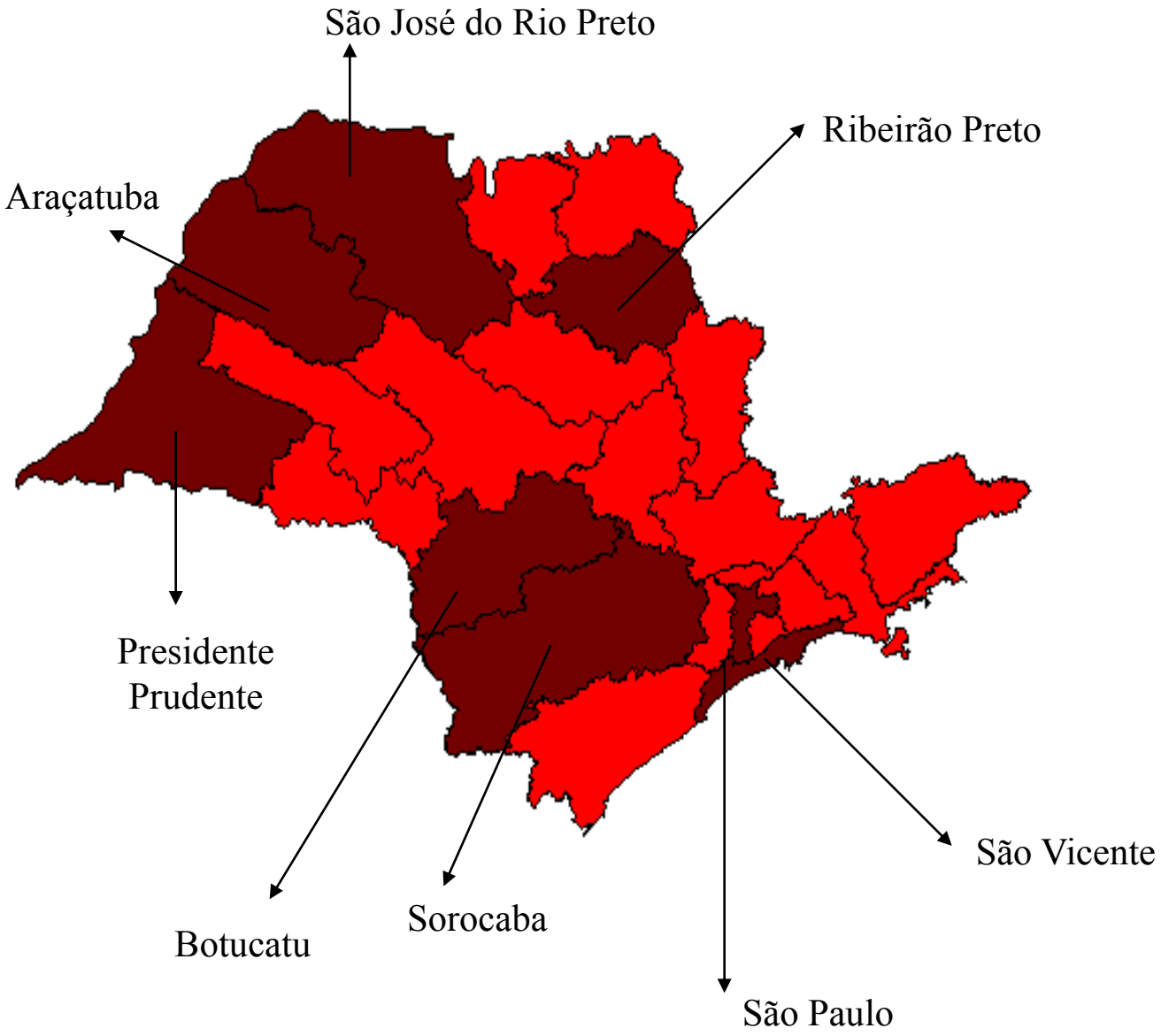
- determinar a prevalência e a distribuição de subtipos do HIV-1 em diferentes localidades do Estado de São Paulo, e a prevalência de mutações que conferem resistência a drogas anti-retrovirais .
- analisar dados sócio-demográficos, epidemiológicos e laboratoriais associados aos subtipos do HIV-1.
- Analisar as mutações encontradas, relacionando-as com os medicamentos anti-retrovirais recebidos e o subtipo do vírus.

Sequenciando o HIV



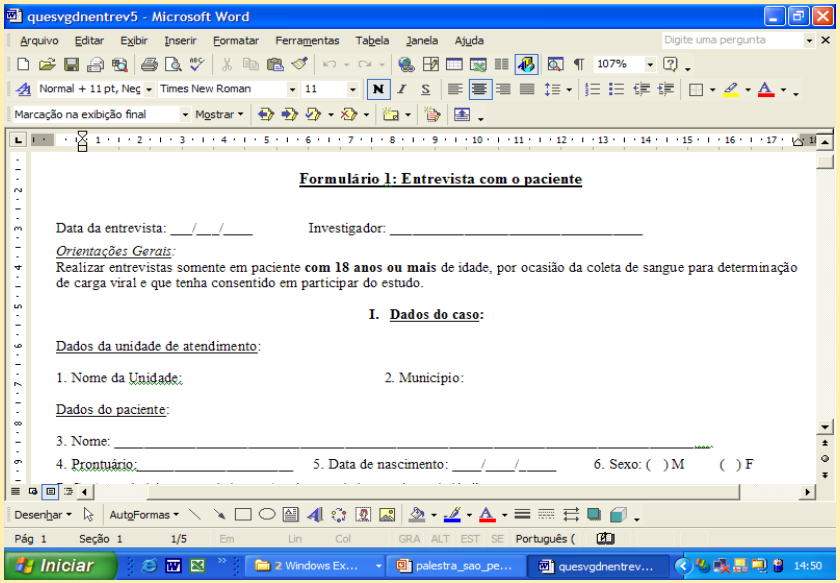
HIV-1 HXB2 (9718bp)





1.259
amostras

Randomizada
(Carga Viral-MS)


quesvgdnentrev5 - Microsoft Word

Formulário 1: Entrevista com o paciente

Data da entrevista: ___/___/____ Investigador: _____

Orientações Gerais:
Realizar entrevistas somente em paciente **com 18 anos ou mais** de idade, por ocasião da coleta de sangue para determinação de carga viral e que tenha consentido em participar do estudo.

I. Dados do caso:

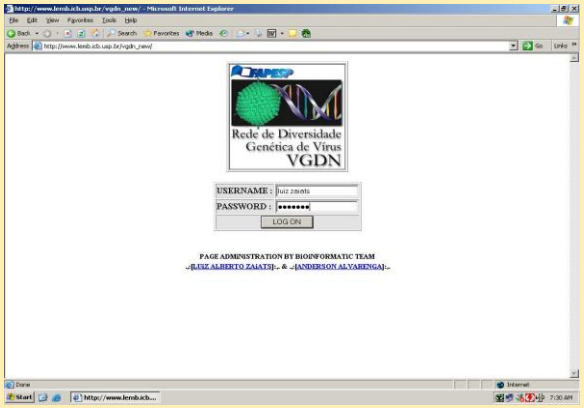
Dados da unidade de atendimento:

1. Nome da Unidade: 2. Município:

Dados do paciente:

3. Nome: _____

4. Prontuário: _____ 5. Data de nascimento: ___/___/____ 6. Sexo: ( ) M ( ) F


http://www.lemb.icb.usp.br/vgdn_new/ - Microsoft Internet Explorer

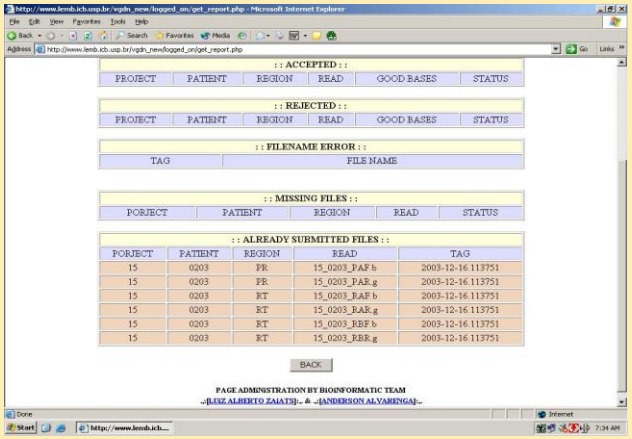
Rede de Diversidade Genética de Vírus VGDN

USERNAME : luiz zaiats

PASSWORD : •••••••

LOG ON

PAGE ADMINISTRATION BY BIOINFORMATIC TEAM
-[LUIZ ALBERTO ZAIATS]-. & -[ANDERSON ALVARENGA]-


http://www.lemb.icb.usp.br/vgdn_new/logged_on/get_report.php - Microsoft Internet Explorer

: : ACCEPTED : :

PROJECT	PATIENT	REGION	READ	GOOD BASES	STATUS

: : REJECTED : :

PROJECT	PATIENT	REGION	READ	GOOD BASES	STATUS

: : FILENAME ERROR : :

TAG	FILE NAME

: : MISSING FILES : :

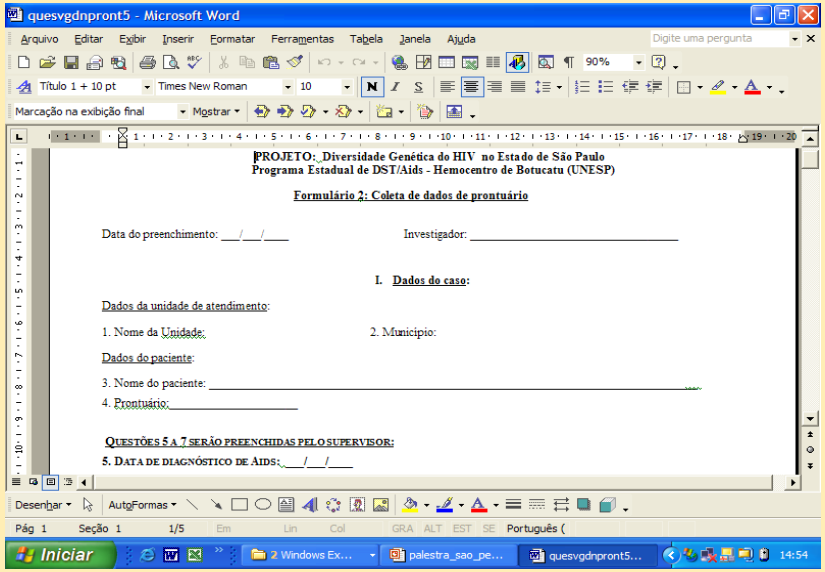
PORJECT	PATIENT	REGION	READ	STATUS

: : ALREADY SUBMITTED FILES : :

PORJECT	PATIENT	REGION	READ	TAG
15	0203	PR	15_0203_PAF.b	2003-12-16.113751
15	0203	PR	15_0203_PAR.g	2003-12-16.113751
15	0203	RT	15_0203_RAF.b	2003-12-16.113751
15	0203	RT	15_0203_RAR.g	2003-12-16.113751
15	0203	RT	15_0203_RBF.b	2003-12-16.113751
15	0203	RT	15_0203_RBR.g	2003-12-16.113751

BACK

PAGE ADMINISTRATION BY BIOINFORMATIC TEAM
-[LUIZ ALBERTO ZAIATS]-. & -[ANDERSON ALVARENGA]-


quesvgdnpront5 - Microsoft Word

PROJETO: Diversidade Genética do HIV no Estado de São Paulo
Programa Estadual de DST/Aids - Hemocentro de Botucatu (UNESP)

Formulário 2: Coleta de dados de prontuário

Data do preenchimento: ___/___/____ Investigador: _____

I. Dados do caso:

Dados da unidade de atendimento:

1. Nome da Unidade: 2. Município:

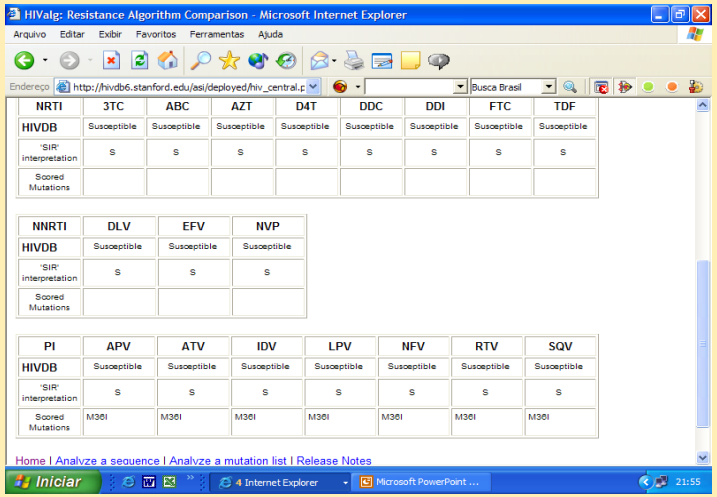
Dados do paciente:

3. Nome do paciente: _____

4. Prontuário: _____

QUESTÕES 5 A 7 SERÃO PREENCHIDAS PELO SUPERVISOR:

5. DATA DE DIAGNÓSTICO DE AIDS: ___/___/____


HIValg: Resistance Algorithm Comparison - Microsoft Internet Explorer

Endereço http://hivdb6.stanford.edu/asi/deployed/hiv_central.p

NRTI	3TC	ABC	AZT	D4T	DDC	DDI	FTC	TDF
HIVDB	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible
'SIR' interpretation	S	S	S	S	S	S	S	S
Scored Mutations								

NNRTI	DLV	EFV	NVP
HIVDB	Susceptible	Susceptible	Susceptible
'SIR' interpretation	S	S	S
Scored Mutations			

PI	APV	ATV	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV
HIVDB	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible	Susceptible
'SIR' interpretation	S	S	S	S	S	S	S
Scored Mutations	M36I	M36I	M36I	M36I	M36I	M36I	M36I

Home | Analyze a sequence | Analyze a mutation list | Release Notes

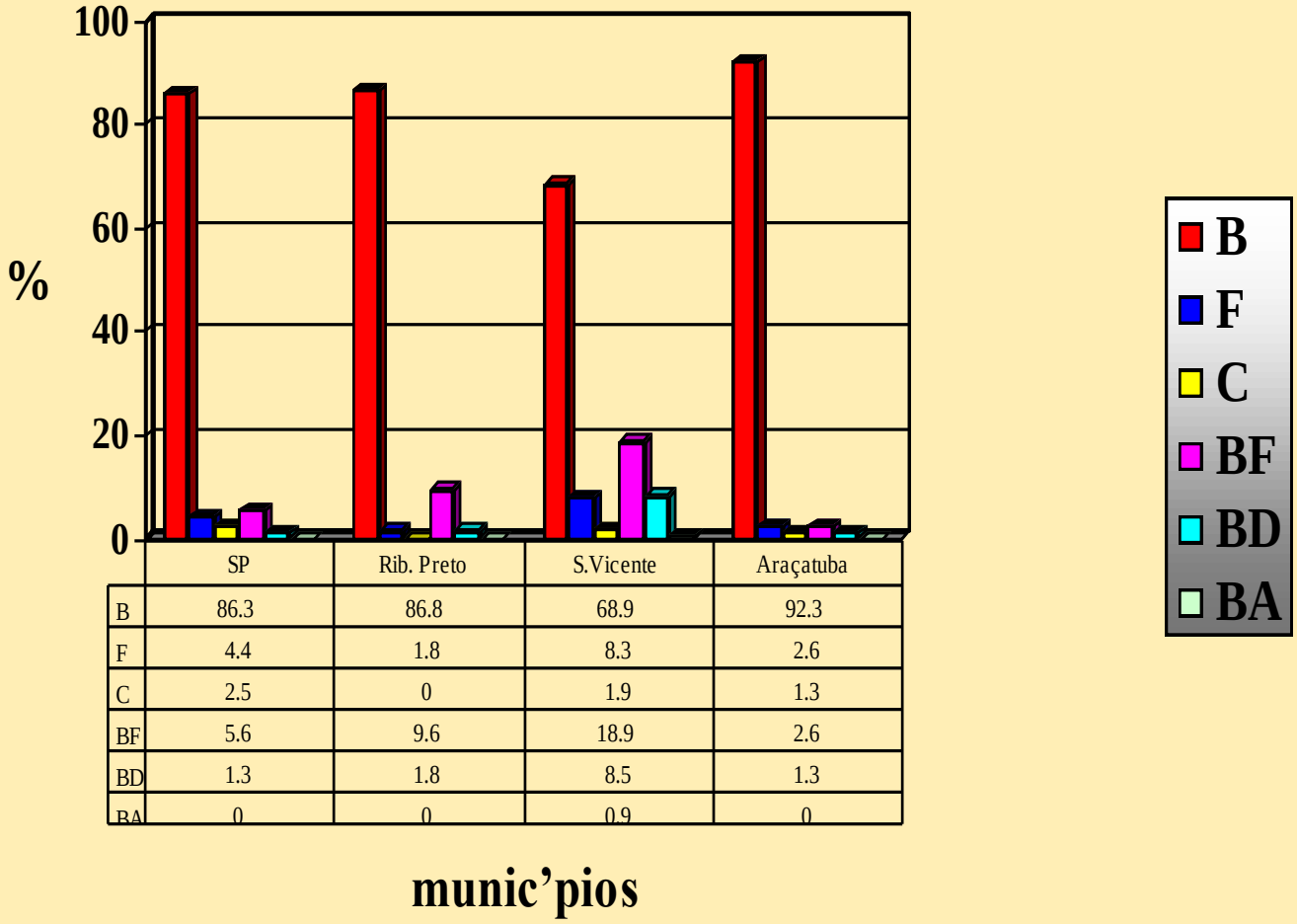
Tarefa coordenada do HIV-1: resultados preliminares (1)

Distribuição dos casos com genotipagem e seqüenciamento, de acordo com subtipo do HIV. Estado de São Paulo.

Subtipo*	Freq	Percent
B	382	83,4%
C	7	1,5%
F	12	2,6%
rec_BA	1	0,2%
rec_BD	14	3,1%
rec_BF	42	9,2%
Total	**458**	**100.0%**

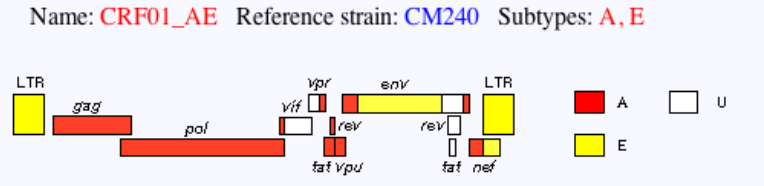
*regiao RT e PR

Distribuição dos subtipos, de acordo com município. Estado de São Paulo.



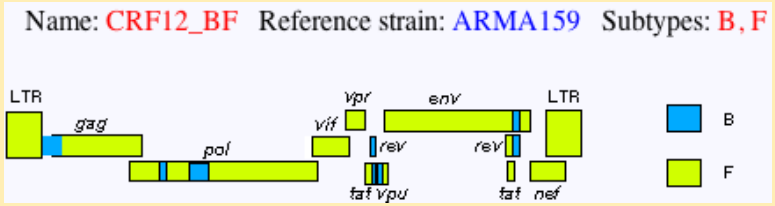
	SP	Rib. Preto	S.Vicente	Araçatuba
B	86.3	86.8	68.9	92.3
F	4.4	1.8	8.3	2.6
C	2.5	0	1.9	1.3
BF	5.6	9.6	18.9	2.6
BD	1.3	1.8	8.5	1.3
BA	0	0	0.9	0

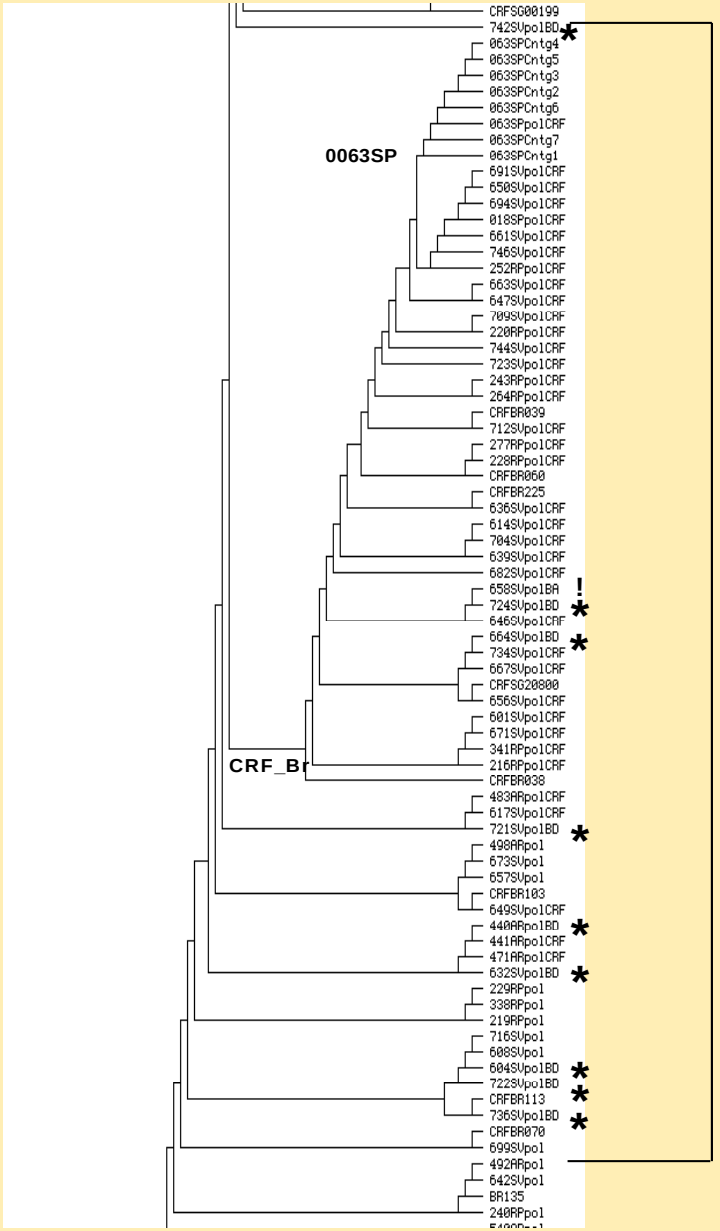
Recombinantes: B, F, D & A em São Paulo





A) Clade para o gene *gag* do CRF_01 (circulante na ēsia) incluindo a amostra 495AR de Ara¨atuba.





B) Parte da genalogia global para 912 taxons, com recombinantes B/F do Brasil (CRF_Br) aonde a maior concentra¨‹o de recombina¨›e s com D (*****) e A (**!**) est‹o ocorrendo.

Clusters Epidemiológicos

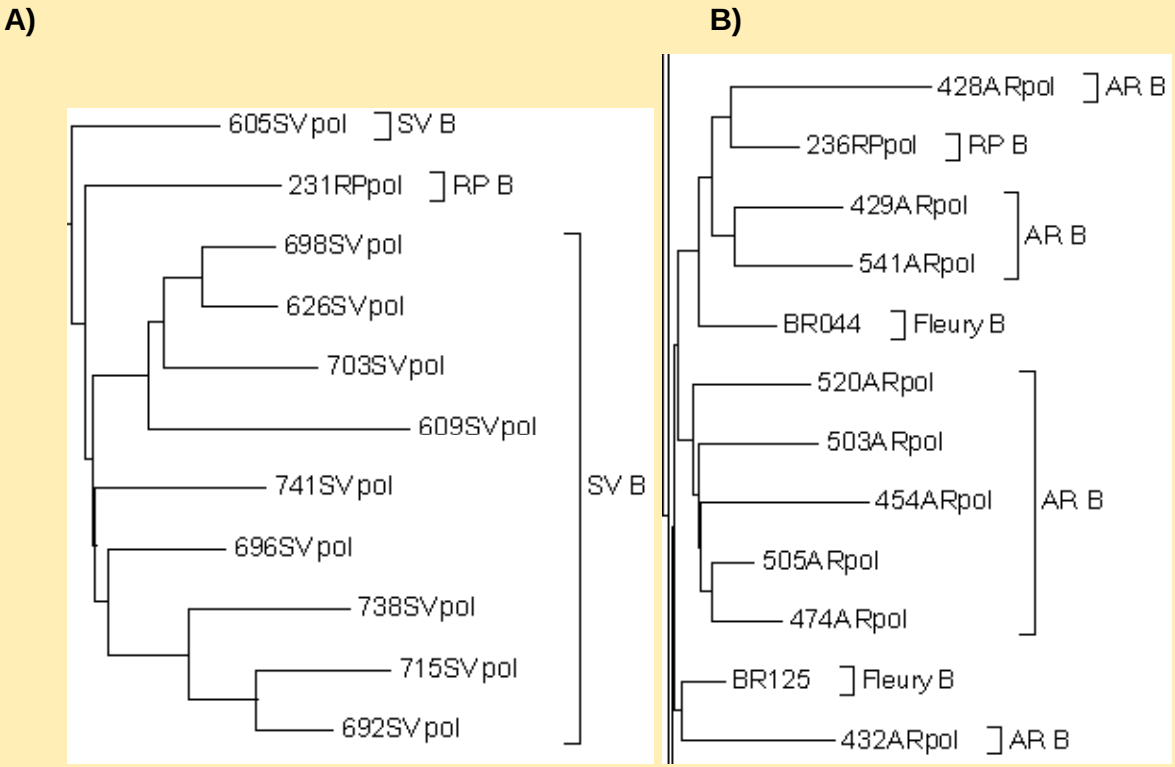
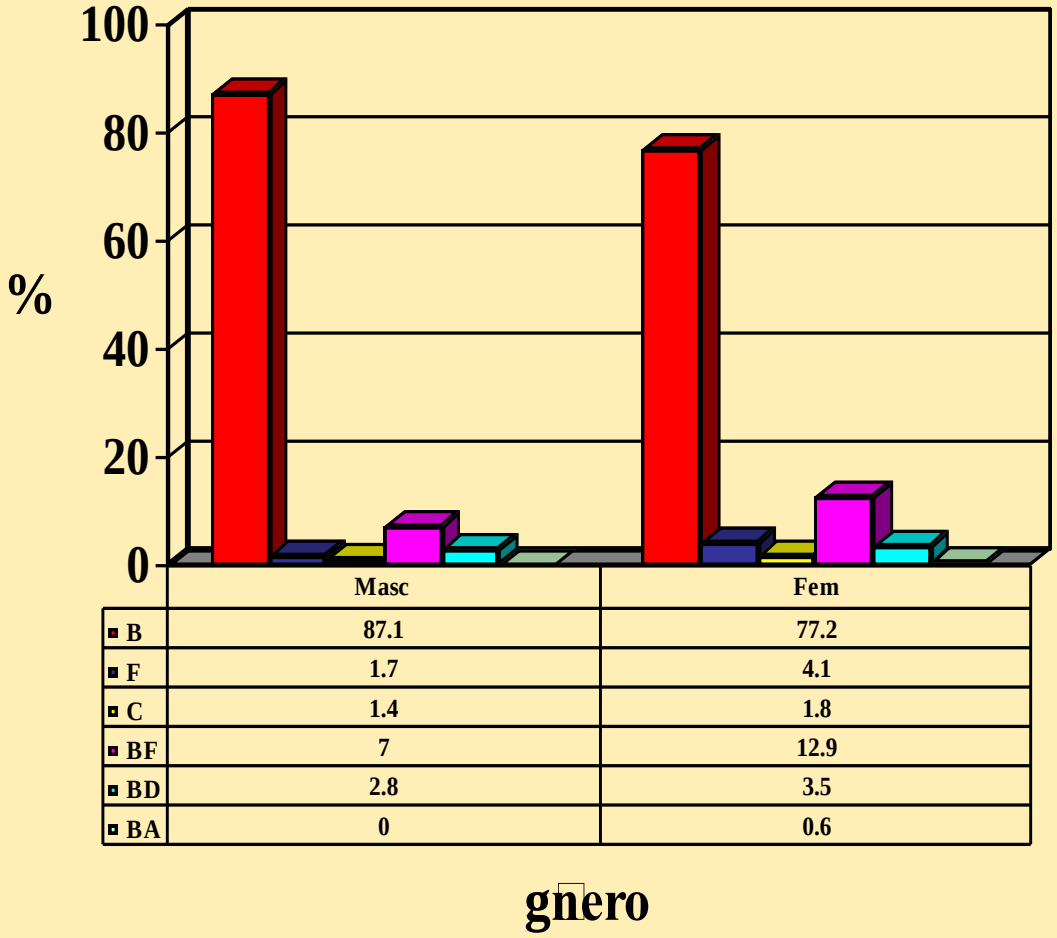


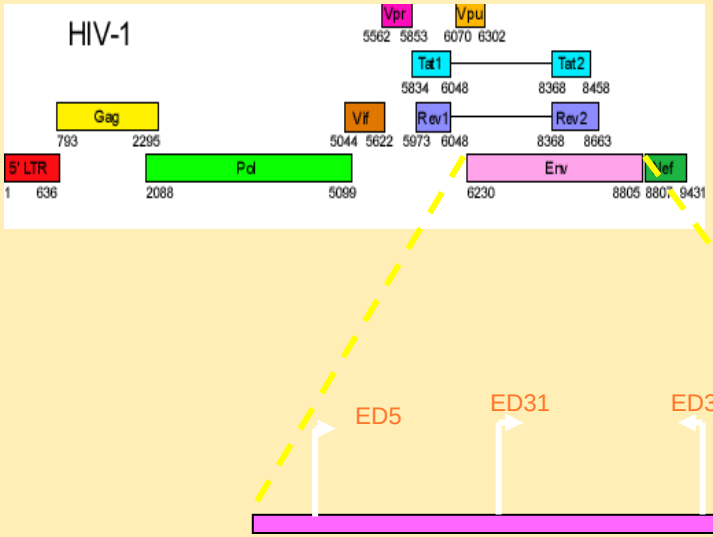
Figura. Malhas de transmiss‹o observadas na filogenia global. **A)** Cluster unindo pelo menos10 pacientes em S‹o Vicente. Dado o padr‹o de adjac□ncia a amostra 231RPpol pode indicar um evento de miga¨‹o para Ribeir‹o Preto. **B)** Custer unindo pelo menos 9 pacientes em Ara¨atuba. Linhagens mais antigas (Fleury) ligam estes cluster a uma poss'vel malha de transmiss‹o mais antiga em S‹o Paulo que inclue BR125 e BR044 colhidos 4 anos antes.

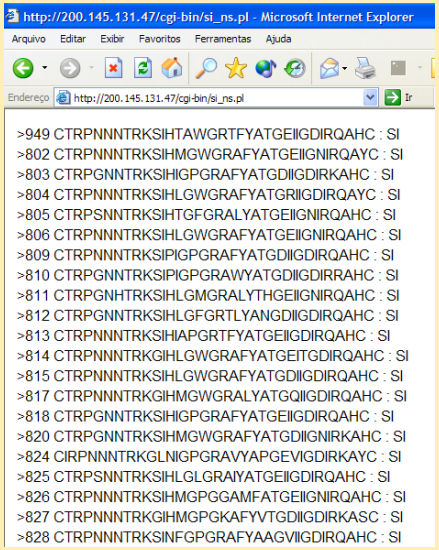
Distribuição dos subtipos, de acordo com gênero. Estado de São Paulo.

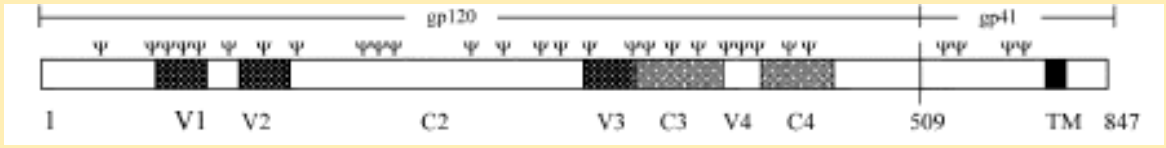


	Masc	Fem
B	87.1	77.2
F	1.7	4.1
C	1.4	1.8
BF	7	12.9
BD	2.8	3.5
BA	0	0.6

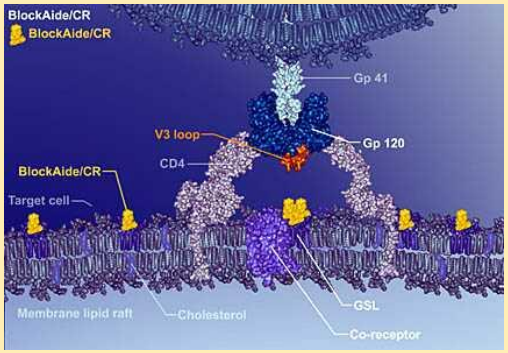
Indução de Sincício (Fenótipos NSI & SI)







CTRPNNNTRKSIHIGPGRAFYTTGEIIGDIRQAHC



Classificação do perfil de sensibilidade às drogas antiretrovirais, de acordo com resultado da genotipagem (mutações encontradas):

1) **Sensível:** - sensível

- possivelmente sensível

2) **Resistente*:** - baixo grau de resistência

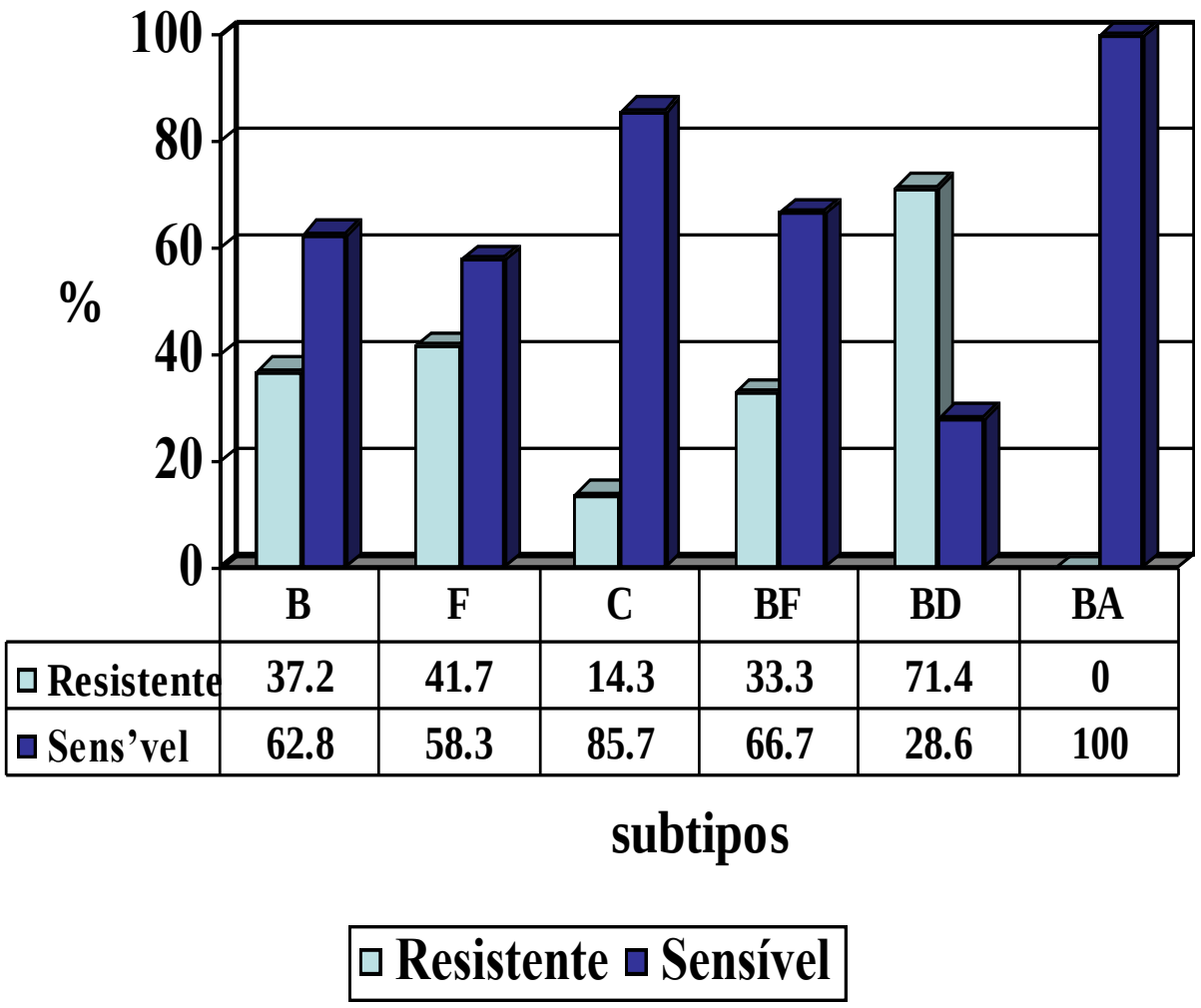
- grau intermediário de resistência

- alto grau de resistência

Distribuição dos casos com resistência aos ARV, de acordo com classe de drogas:

TIPO RESIST.	Freq.	%
ITR	109	62,6
IP	12	6,9
IP+ITRN	34	19,5
IP+ITRNN+ITRN	19	10,9
TOTAL	174	100,0

Perfil de Sensibilidade às drogas anti-retrovirais, de acordo com subtipo do HIV-1. Estado de são Paulo.



N=458

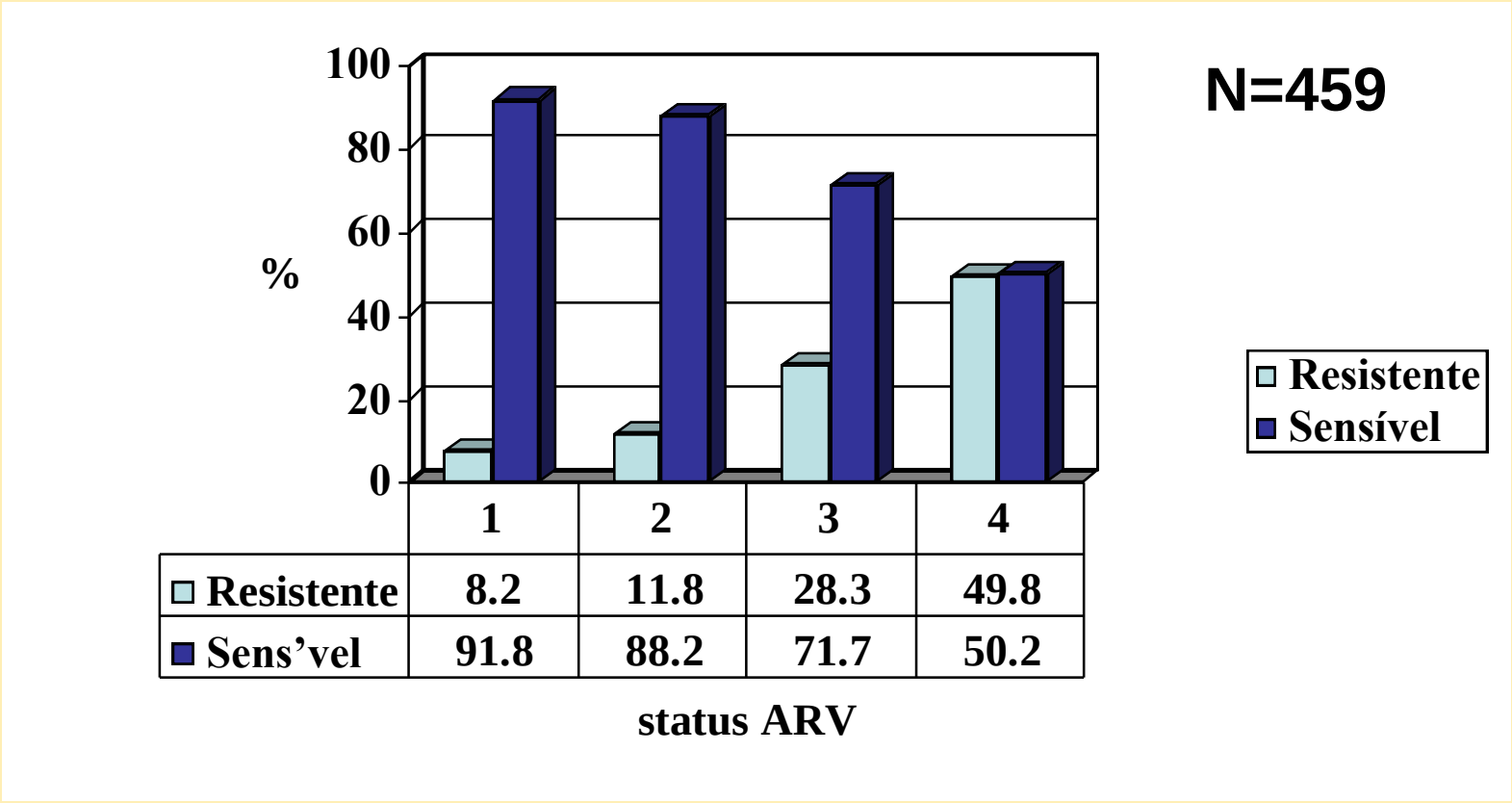
B=382
F=12
C=7
BF=42
BD=14
BA=1

Distribuição dos casos com resultado de genotipagem, de acordo com uso de ARV:

	PERFIL DE SENSIBILIDADE		
Uso de ARV	Resist. *	Sens'vel	TOTAL
n‹o usa e nunca usou	4	45	49
	8.2%	91.8%	10.7%
	2.3%	15.7%	
n‹o usa mas j‡ usou	4	30	34
	11.8%	88.2%	7.4%
	2.3%	10.5%	
usa e ˇ seu 1¼ esquema	28	71	99
	28.3%	71.7%	21.5%
	16.1%	24.8%	
usa e j‡ usou outros ant.	138	139	277
	49.8%	50.2%	60.2%
	79.3%	48.6%	
sem informa¨‹o	0	1	1
	0.0%	100.0%	0.2%
total	174	286	460
	37.8%	62.2%	

* Resistência a uma ou mais drogas.

Perfil de sensibilidade às drogas anti-retrovirais, de acordo com uso de ARV:

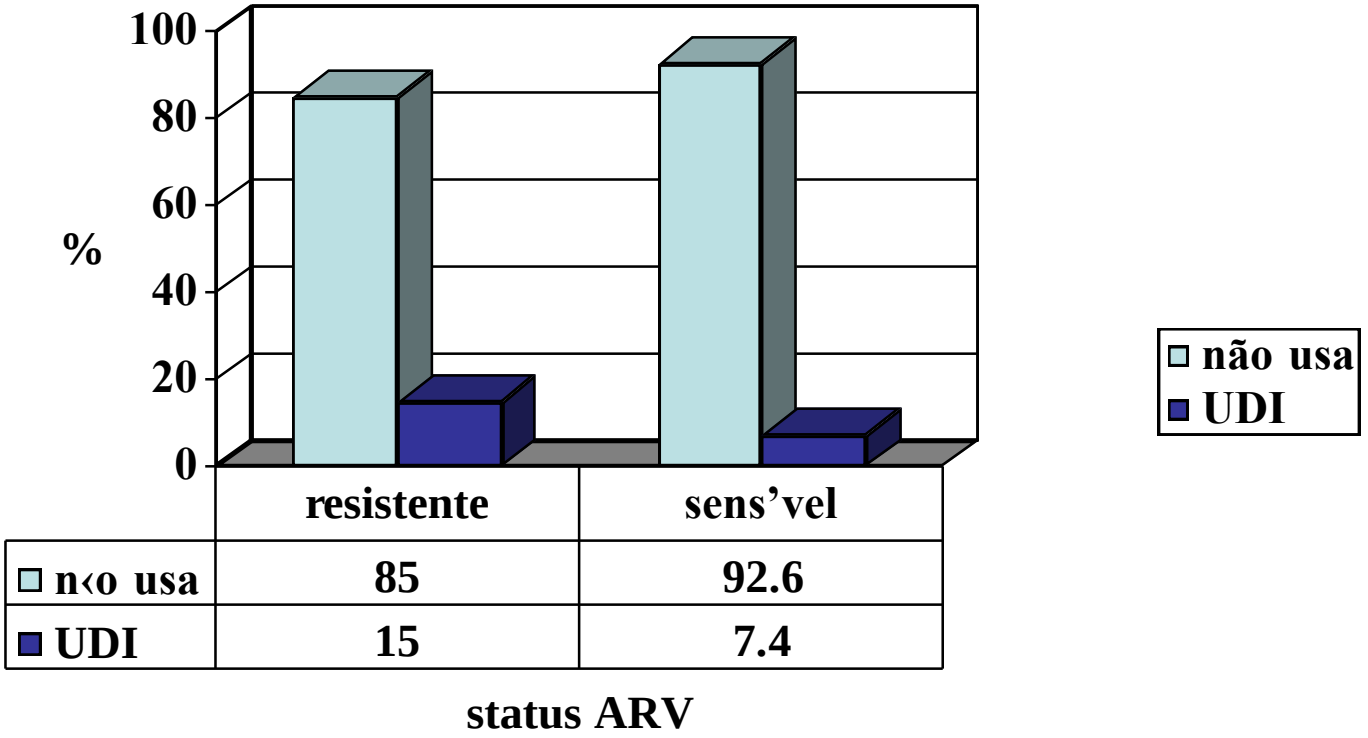


1=não usa e nunca usou
2= não usa porém já usou

3=usa e e´primeiro esquema
4= usa e já usou outros esquemas anteriormente

Perfil de sensibilidade às drogas anti-retrovirais, de acordo com uso de droga injetável

N=457



Perfil de sensibilidade às drogas anti-retrovirais, de acordo com uso de droga injetável

PERFIL	USO DE DROGA INJETÁVEL: SIM	USO DE DROGA INJETÁVEL: NÃO	Total
RESISTENTE	**26**	147	173
	15.0%	**85.0%**	37.9%
	55.3%	35.9%	
SENSÍVEL	21	263	284
	7.4%	**92.6%**	62.1%
	44.7%	64.1%	
Total	47	410	457
	10.3%	89.7%	

Higher mortality associated with HIV-1 BF recombinants

by

Atila Iamarino[1], Leda Jamal[2], Caio C.M. Freire[1], Maria Inês de M.C. Pardini[3], Fernando L. Melo[4], João R.R. Pinho[5], Edson L. Durigon[6], Eduardo Massad[7], Paolo

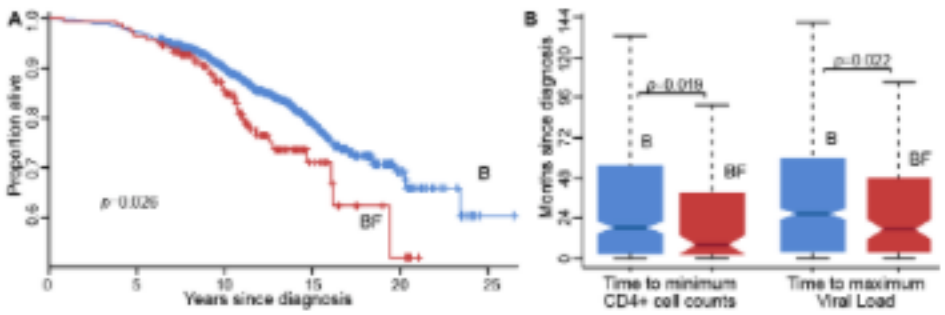


Figure 1 – Kaplan-Meier of AIDS-related deaths, time to lowest CD4+ cell counts and maximum viral load for each subtype. Data obtained from 858 subtype B infected (in blue) and 166 BF recombinants infected patients (in red). **A)** Kaplan-Meier curves of AIDS related deaths showing that BF patients die significantly sooner in a log-rank test (α = 5.00E-2). **B)** Boxplot of time to lowest CD4+ cells/µl and maximum viral load distributions showing that BF infected patients reach these conditions significantly sooner in a two-tailed Wilcoxon rank sum test (α = 5.00E-2).



Obrigado!