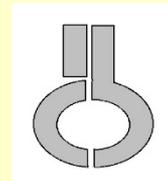


RETROVIRUS E HIV

Microbiologia Básica para Farmácia – BMM160

Prof. Armando Ventura

As figuras desta apresentação que têm direitos autorais, são aqui utilizadas para ensino sem fins lucrativos.



Retrovirus humanos:

Família Retroviridae

Subfamília Oncovirinae

HTLV1 - provoca paraparese espástica tropical, leucemias de células T e linfomas.

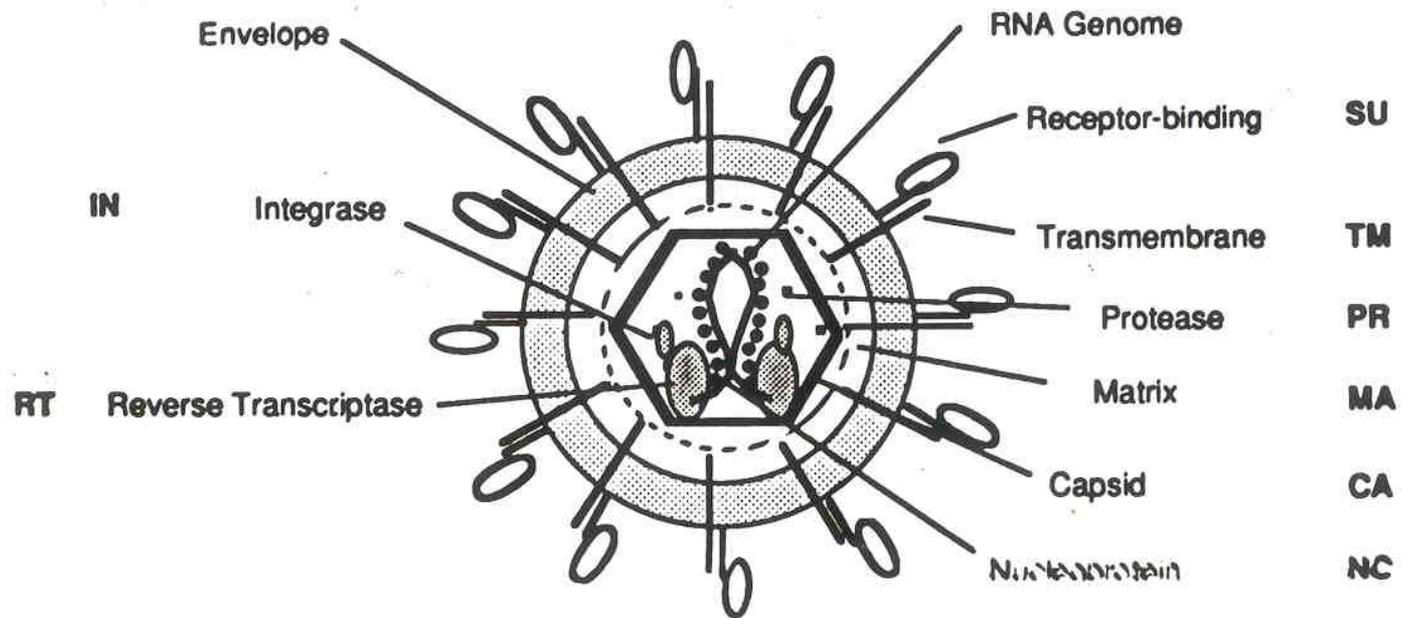
HTLV2 - não provoca patologia conhecida.

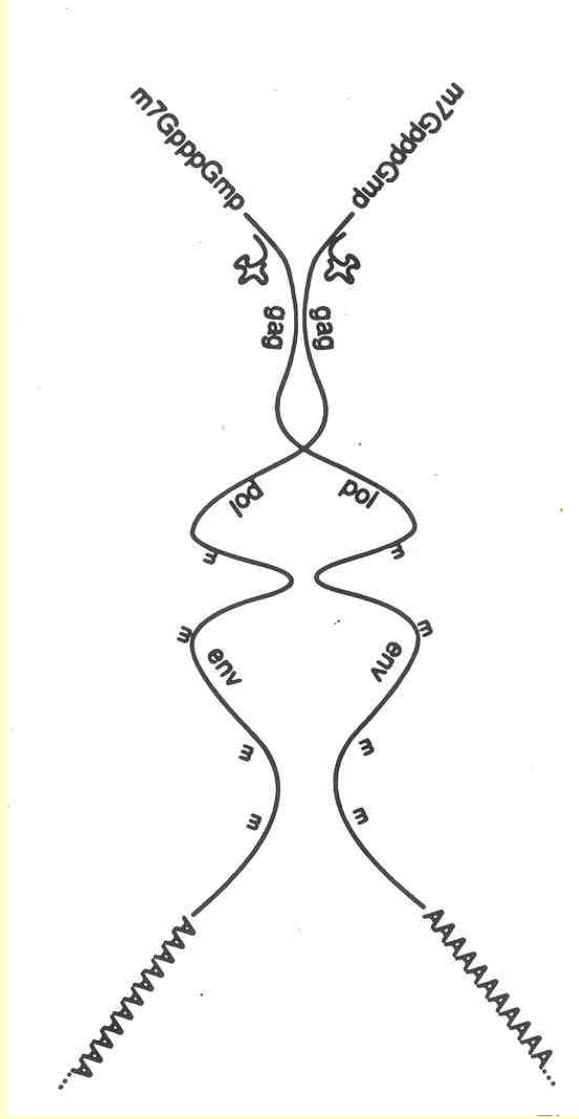
Subfamília Lentivirinae

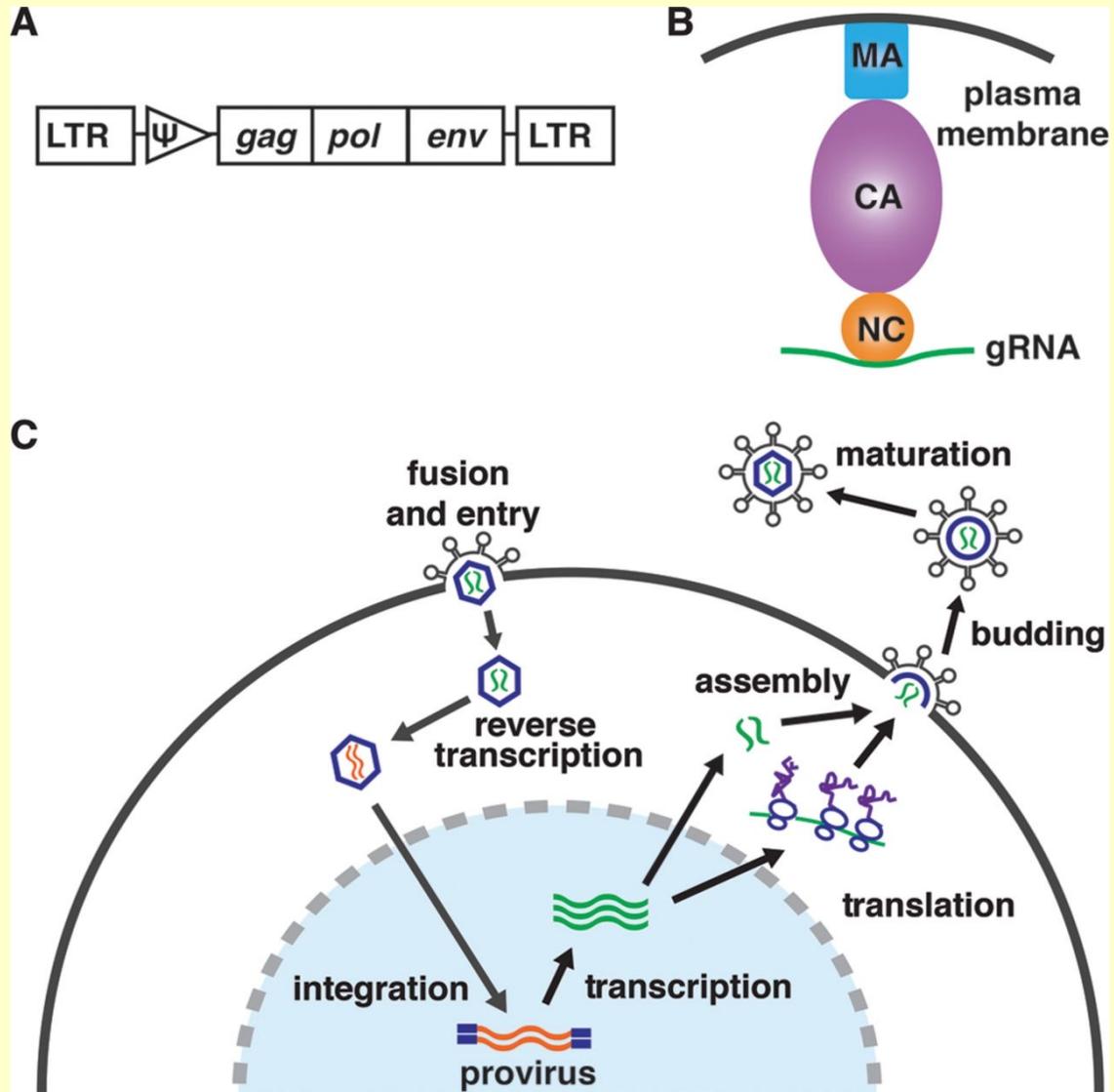
HIV1 HIV2 - desencadeiam a AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida).

Subfamília Spumavirinae

Spumavírus humanos - não provocam patologia conhecida.

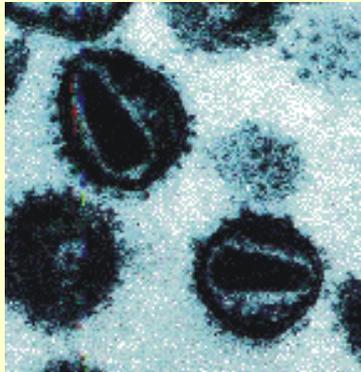






HIV (Human Immunodeficiency Virus)

- A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida foi descrita em 1981
- HIV-1 isolado em 1984 e HIV-2 em 1986



**HIV1 é o responsável
pela pandemia**

Checar filme “[And the band played on](#)” disponível no YouTube

Estimativas globais UNAIDS/WHO



Número de pessoas vivendo com HIV no mundo:

37,9 milhões [32,7 milhões—44,0 milhões] de pessoas em todo o mundo vivendo com HIV.

1,7 milhão [1,3 milhão—2,2 milhões] de crianças (menos de 15 anos).

62% [47–74%] de todas as pessoas vivendo com HIV tiveram acesso ao tratamento.

Número de novas infecções por HIV:

Cerca de 1,7 milhão [1,4 milhão—2,3 milhões] de novas infecções por HIV, em comparação com 2,9 milhões [2,3 milhões—3,8 milhões] em 1997 (pico, redução de 40%).

Mortes relacionadas à AIDS:

Cerca de 770.000 [570.000—1,1 milhão] de pessoas morreram de doenças relacionadas à AIDS em todo o mundo, em comparação com 1,7 milhão [1,3 milhão—2,4 milhões] em 2004 (pico, redução de 55%).

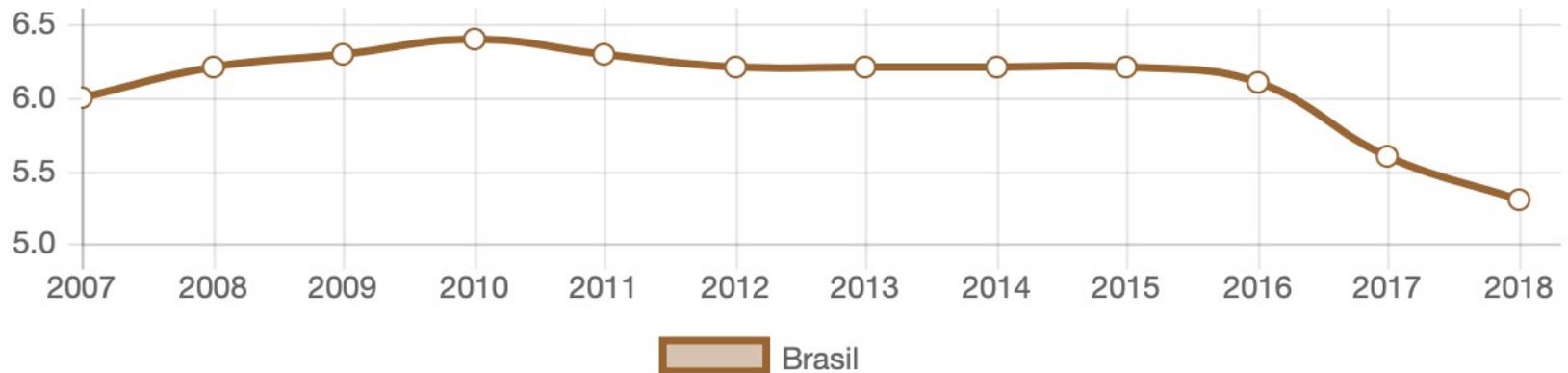
Fonte UNAIDS, dados de 2018,

Brasil

Até junho de 2019, 966.058 casos
e 270.277 óbitos

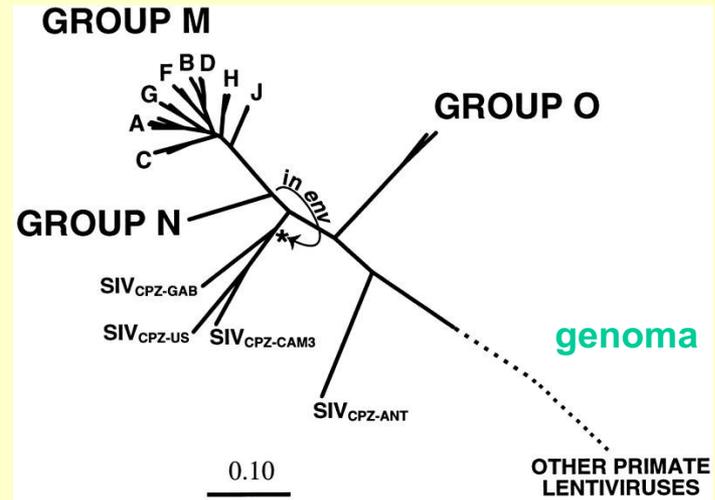
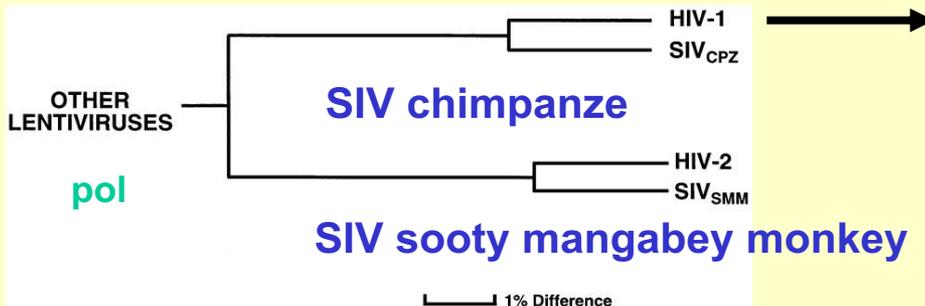
2018 - 43.941 novos casos
21,4/100.000 habitantes (2012)
17,8/100.000 habitantes (2018)
Decréscimo de 16,8%

Taxa de Mortalidade (por 100 mil hab.)



Fonte: MS/SVS/DCCI - Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

Fonte: Programa Nacional de DST e AIDS
www.aids.gov.br



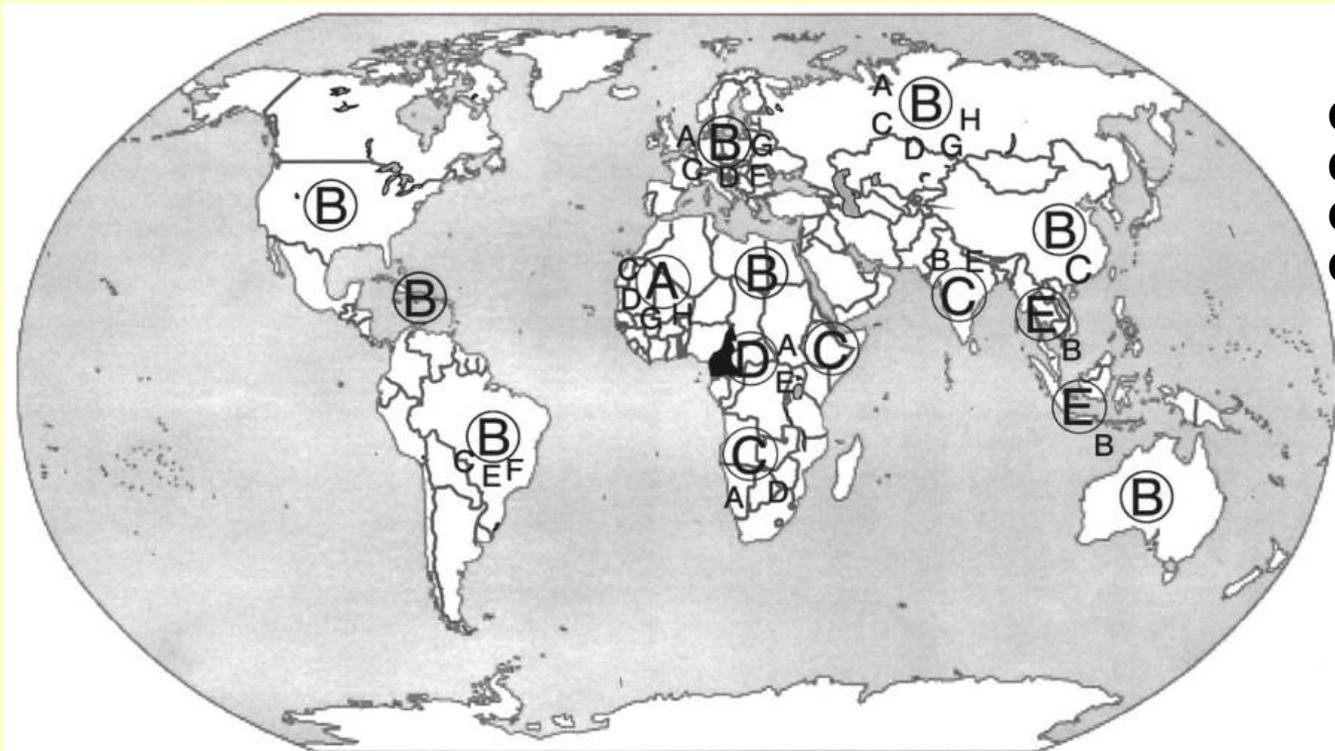
M (major, 95%); O (outlier); and N (non-M or O)

HIV-2:
Senegal
Costa do Marfim
Guiné-Bissau

Variação genética

HIV1 X HIV2
30-40%, maior
no env.

Nos isolados de
um indivíduo
6-10%.



Grupo O:
Camarões
Gabão
Guiné

Grupo N:
Camarões

Modo de transmissão

Através do sangue.

Relações sexuais.

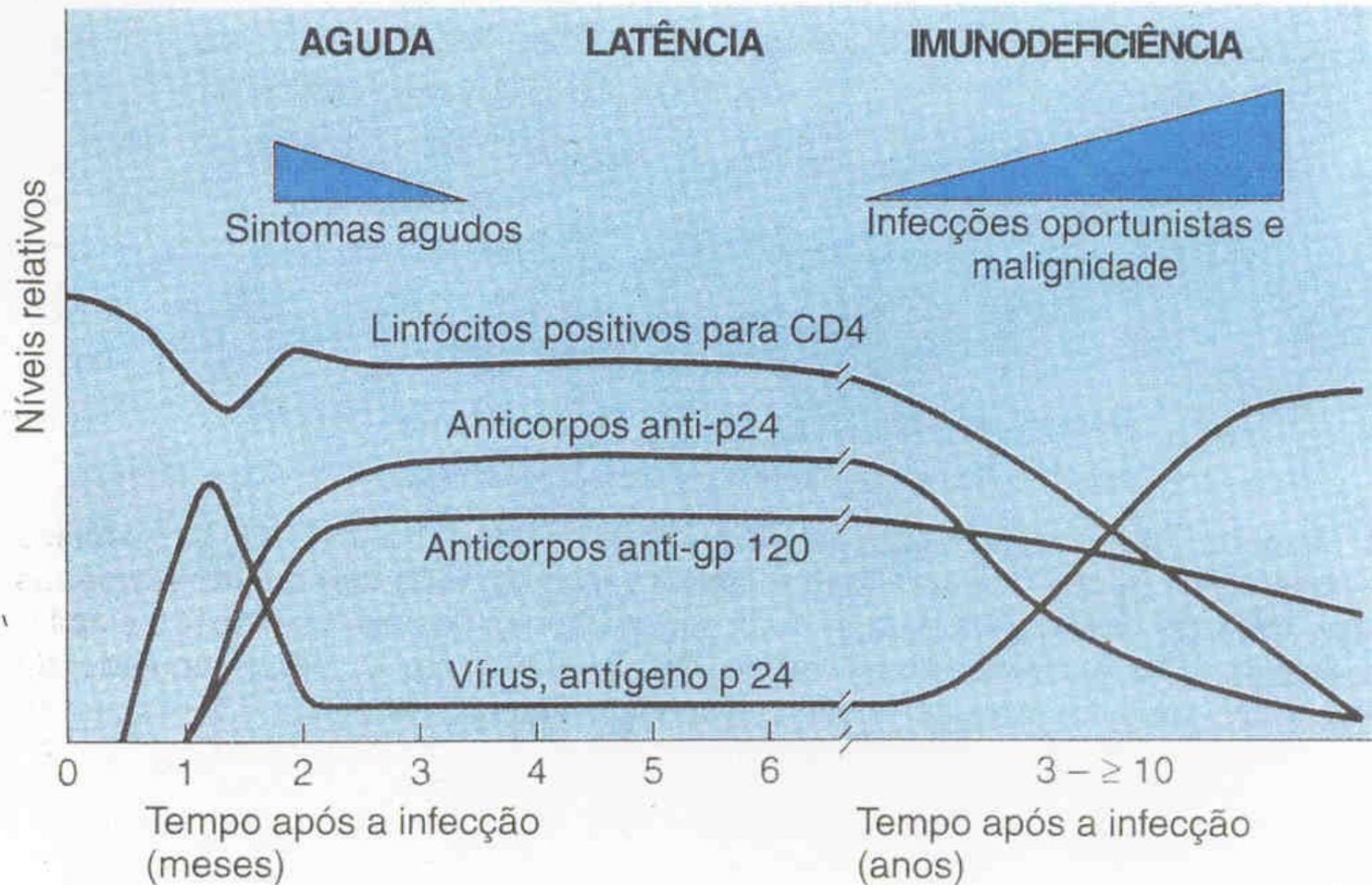
Verticalmente.

**Da mãe infectada para o feto ao
final do desenvolvimento.**

Durante o parto ou aleitamento.

Características clínicas

- 1. Doença da soro conversão, é observada em 10% dos indivíduos poucas semanas após. É uma doença similar à mononucleose infecciosa: febre, mal estar, fadiga, dores de garganta, aumento dos gânglios linfáticos do pescoço.**
- 2. Período de incubação, é o período variável quando o paciente é completamente assintomático.**
- 3. Complexo relacionado à AIDS, ou linfo adenopatia persistente generalizada.**
- 4. AIDS.**



O vírus permanece ativo durante a latência clínica, com a ocorrência constante de episódios de replicação reprimidos pelo sistema imune.

Infecções oportunistas

| | |
|---------------------|---|
| Protozoários | toxoplasma, criptosporo |
| Fungos | candida, criptococo, pneumociste histoplasma, coccidioidomices |
| Bactérias | Complexo Micobacterium avium Doença micobacteriana atípica Septicemia por salmonela infecções bacterianas piogênicas múltiplas / recorrentes |
| Virus | CMV, HSV, VZV |

Tumores oportunistas

- O mais frequente tumor oportunista, sarcoma de Kaposi, é observado em 20% dos pacientes com AIDS.
- KS é agora associado com o herpes virus human 8 (HHV-8).
- Linfomas são frequentemente observados pacientes com AIDS.

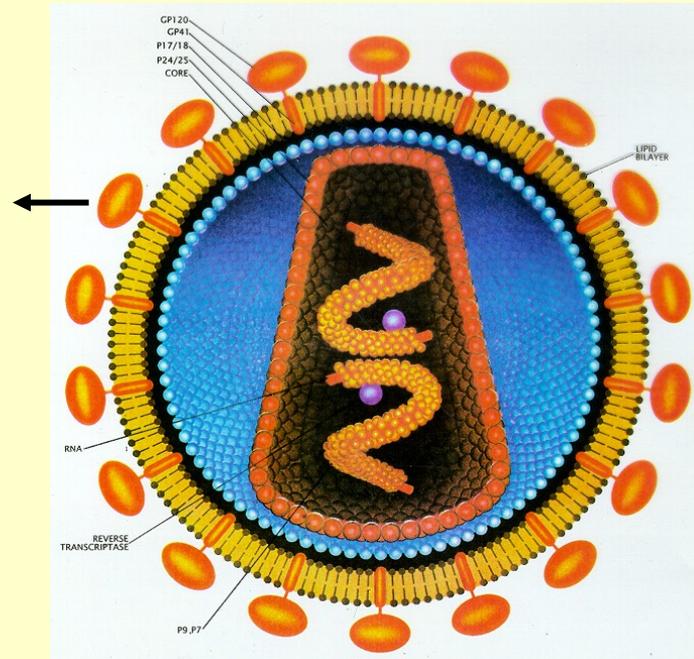


Outras manifestações

- **Está estabelecido atualmente que pacientes infectados por HIV podem desenvolver várias manifestações que não são explicadas pelas infecções oportunistas ou tumores.**
- **A doença neurológica mais freqüente é a encefalopatia da AIDS, observada em dois terços dos casos.**
- **Outras manifestações incluem erupções características na pele e diarréia persistente.**

Particularidades da biologia do HIV

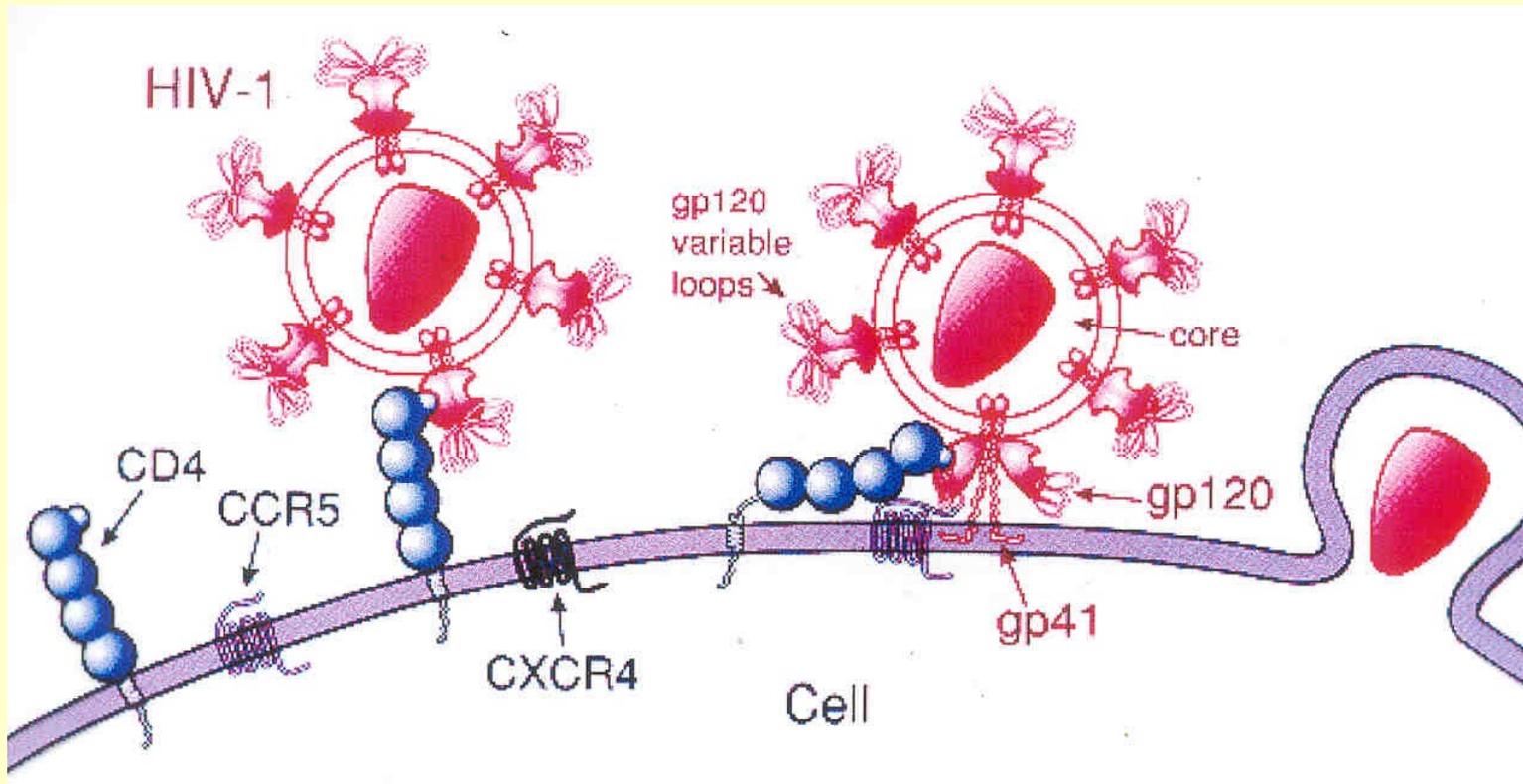
Regiões conservadas
e variáveis.



HIV 100-120nm
de diâmetro

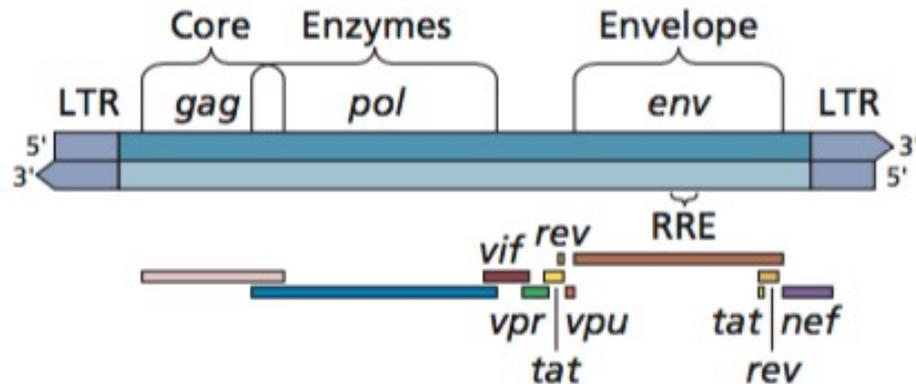
- Genoma consiste de 9200 nucleotídeos (HIV-1)
- Proteínas gag compõem o nucleocapsídeo - p15, p17 and p24
- Pol – Transcriptase Reversa, integrase/endonuclease, protease
- Env - gp160 (gp120:externa à membrana, gp41: transmembrana)
- Genes regulatórios. tat, rev, vif, nef, vpr e vpu

Receptor e co-receptores



Complex genome (HIV-1)

Proviral DNA



Genome expression

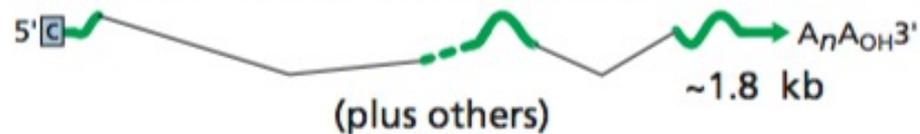
Genomic RNA, Gag-Pol mRNA, pre-mRNA



Singly spliced mRNAs: Vif, Vpr, Vpu, Env

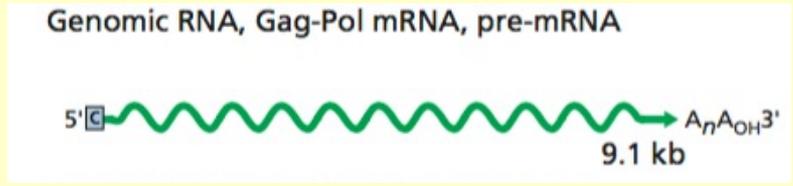
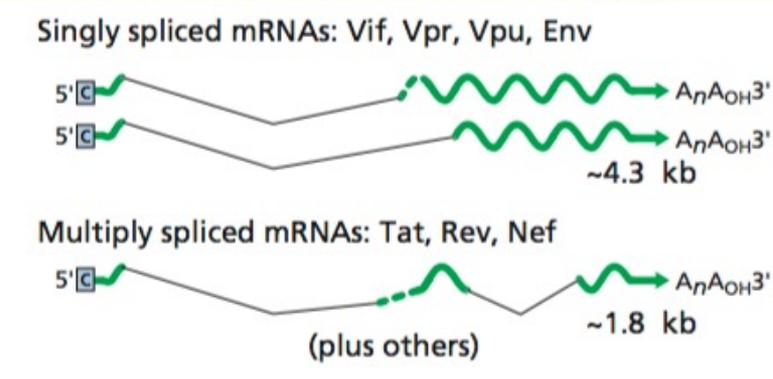
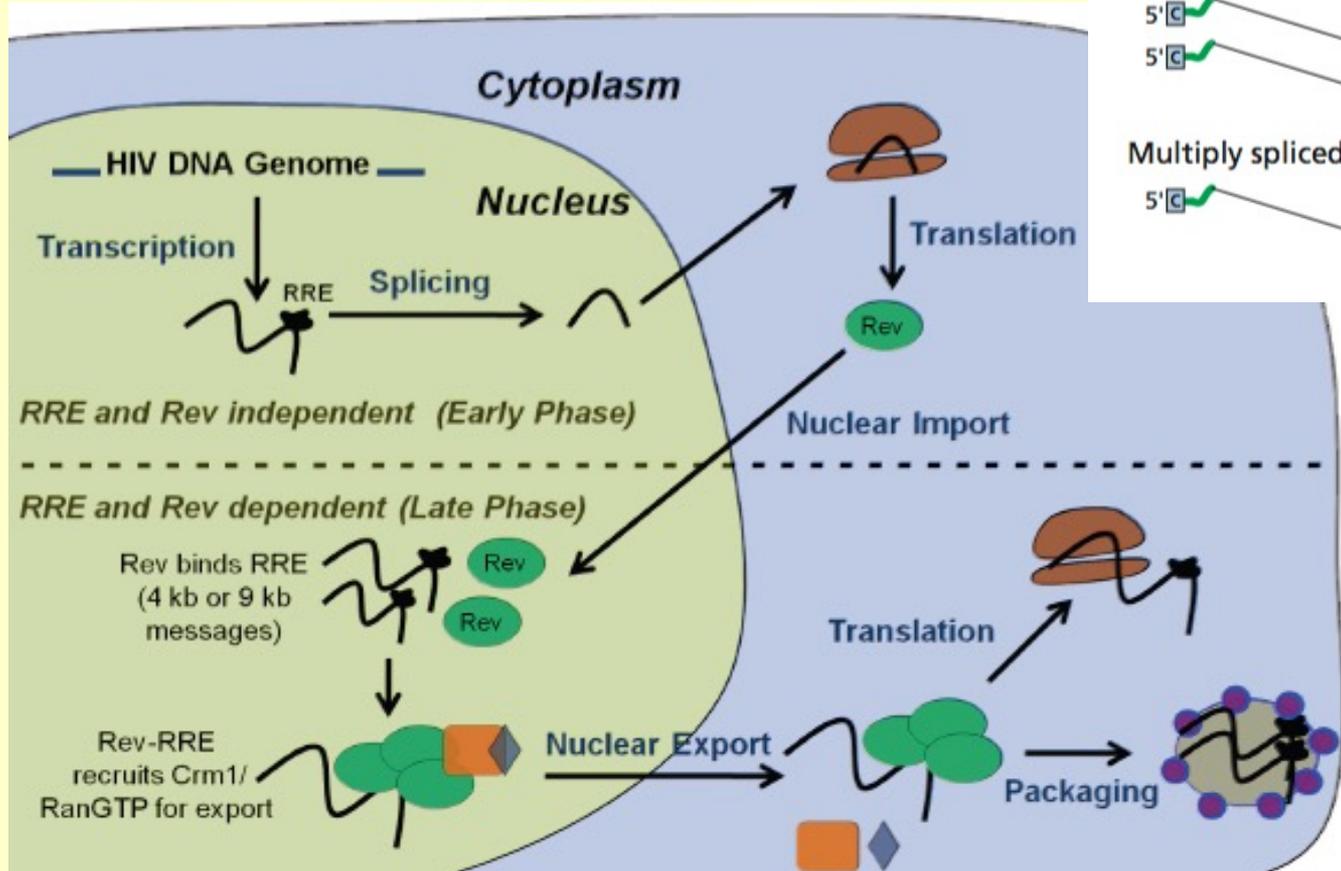


Multiply spliced mRNAs: Tat, Rev, Nef



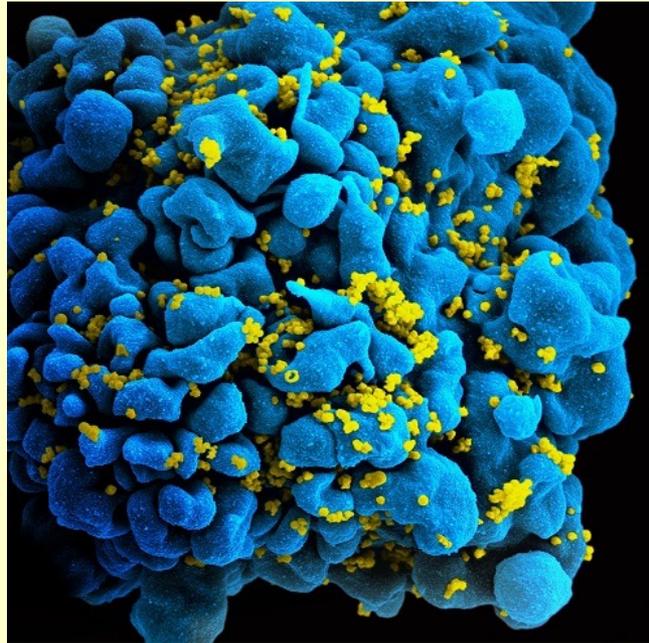
REV

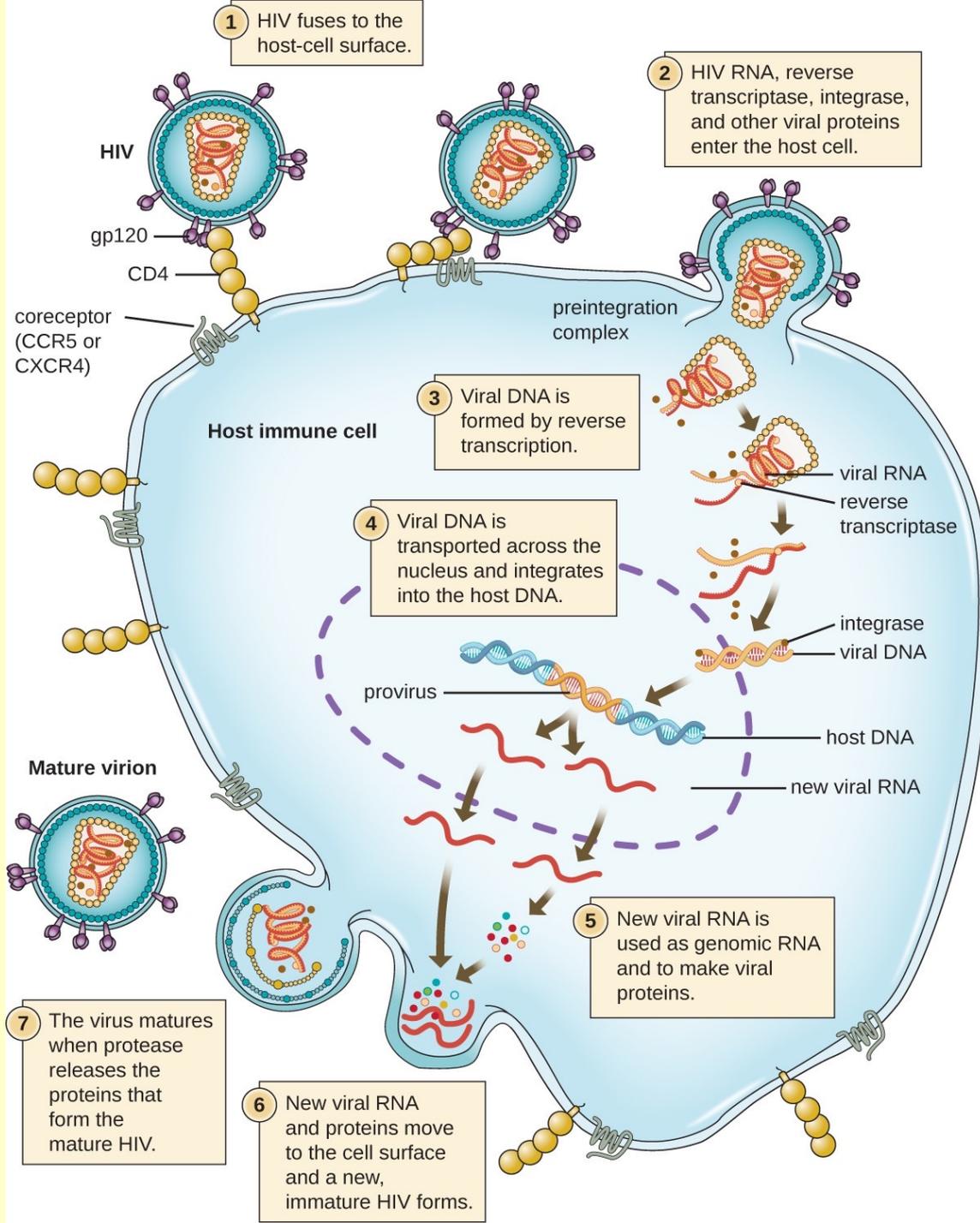
Permite a exportação do genoma



TAT + REV

Levam à replicação explosiva do HIV
como não se vê para outros retrovírus





ANTIVIRAIS CONTRA RETROVÍRUS (HIV)

Bloqueio da ligação

Ex.: CD4 solúvel (testado, efetivo *in vitro*, pouco eficaz em testes clínicos).

Bloqueio da fusão

Efurtivida (peptídeo interage com gp41)

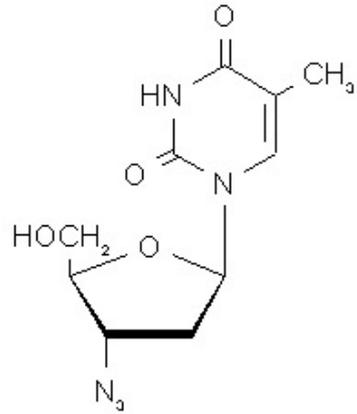
Maraviroque (antagonista de CCR5)

Efetivos, em uso clínico.

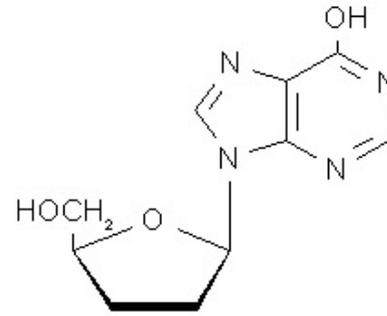
Bloqueio da transcrição reversa

Ex.: AZT (azido timidina), ddl (dideoxi-inosina), ddC (dideoxicitosina).

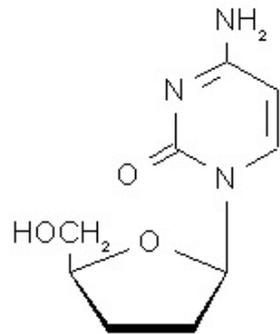
Efetivos, em uso clínico.



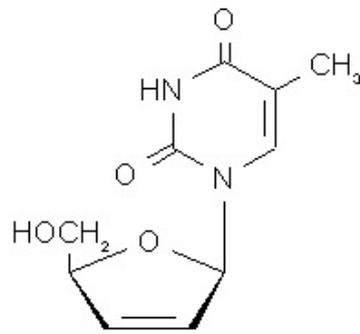
AZT



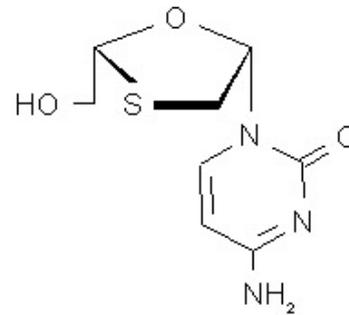
DDI



DDC



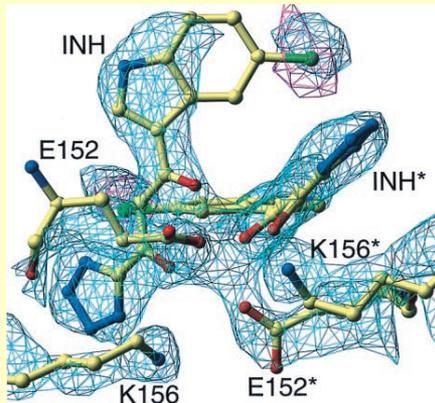
d₄T



3TC

Bloqueio da integração

Existe uma aprovada e várias drogas em experimentação.

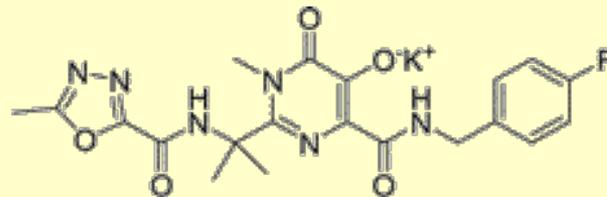


Structure of a complex of the HIV-1 integrase core domain with a novel inhibitor, 5CITEP, 1-(5-chloroindol-3-yl)-3-hydroxy-3-(2H-tetrazol-5-yl)-propenone, to 2.1-Å resolution.

Goldgur *et al.* PNAS, vol. 96, 13040–13043, 1999

MK-5018, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, Merck

First HIV-integrase inhibitor approved by FDA for the treatment of HIV:

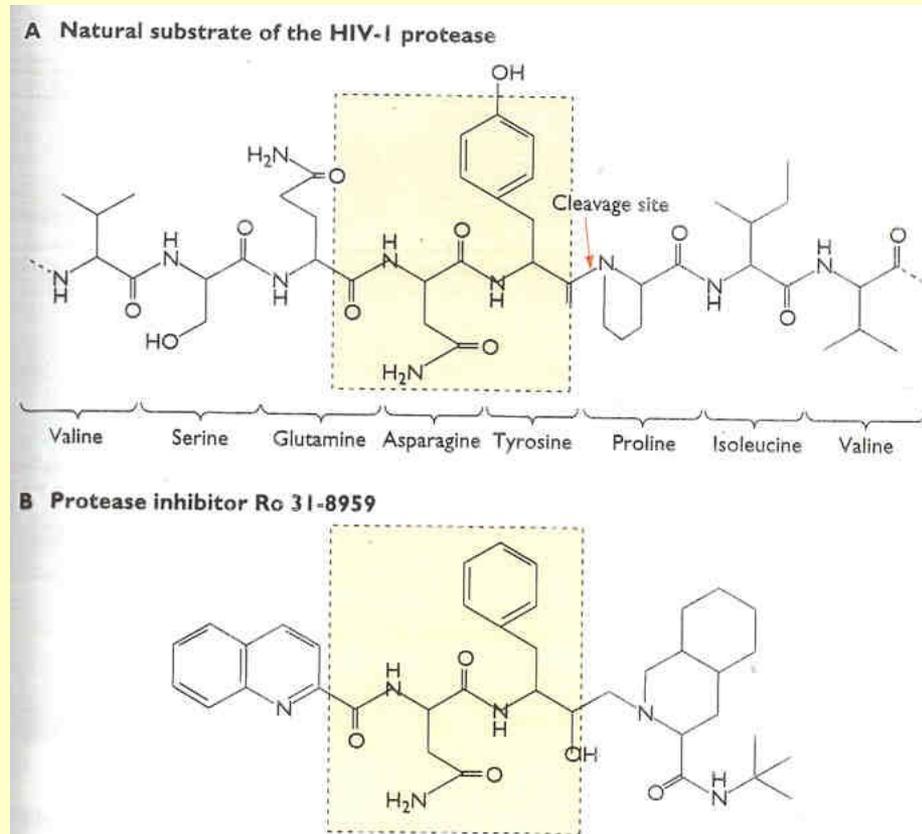


Raltegravir

Bloqueio da Maturação

Ex.: Inibidores da protease viral.

Têm ação mas isoladamente são pouco efetivos em uso clínico.

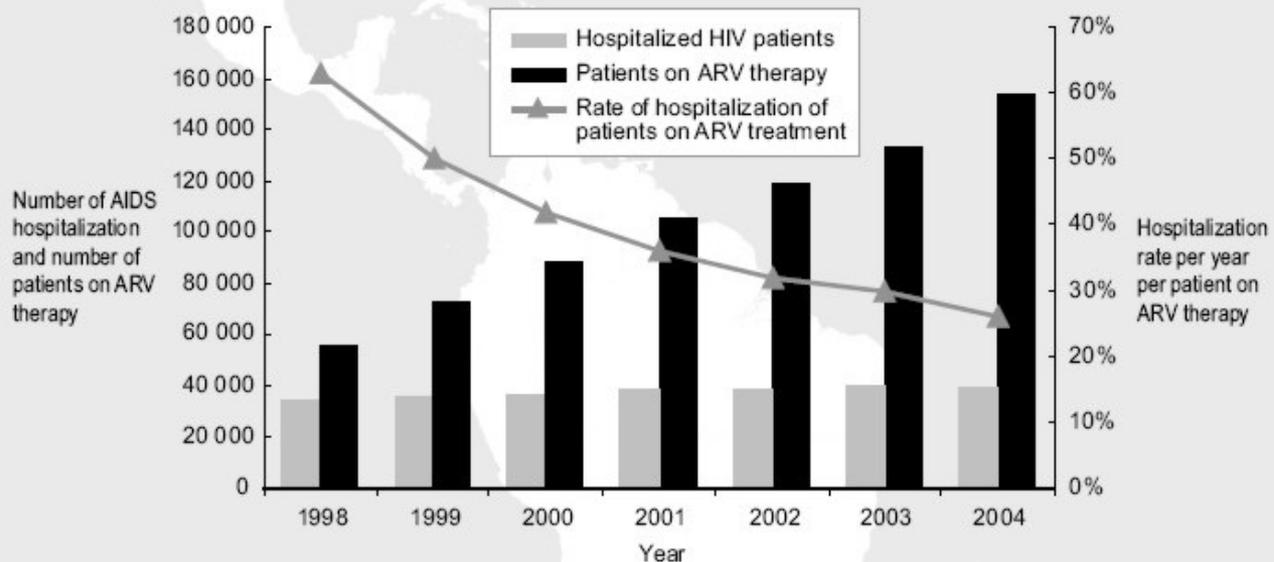


HAART (*highly active anti-retroviral therapy*).

Os inibidores da protease mostraram-se **efetivos**, em uso clínico quando associados a inibidores da transcriptase reversa, formando um “**coquetel**” muito eficiente, que permitiu prolongar significativamente a sobrevida dos pacientes.

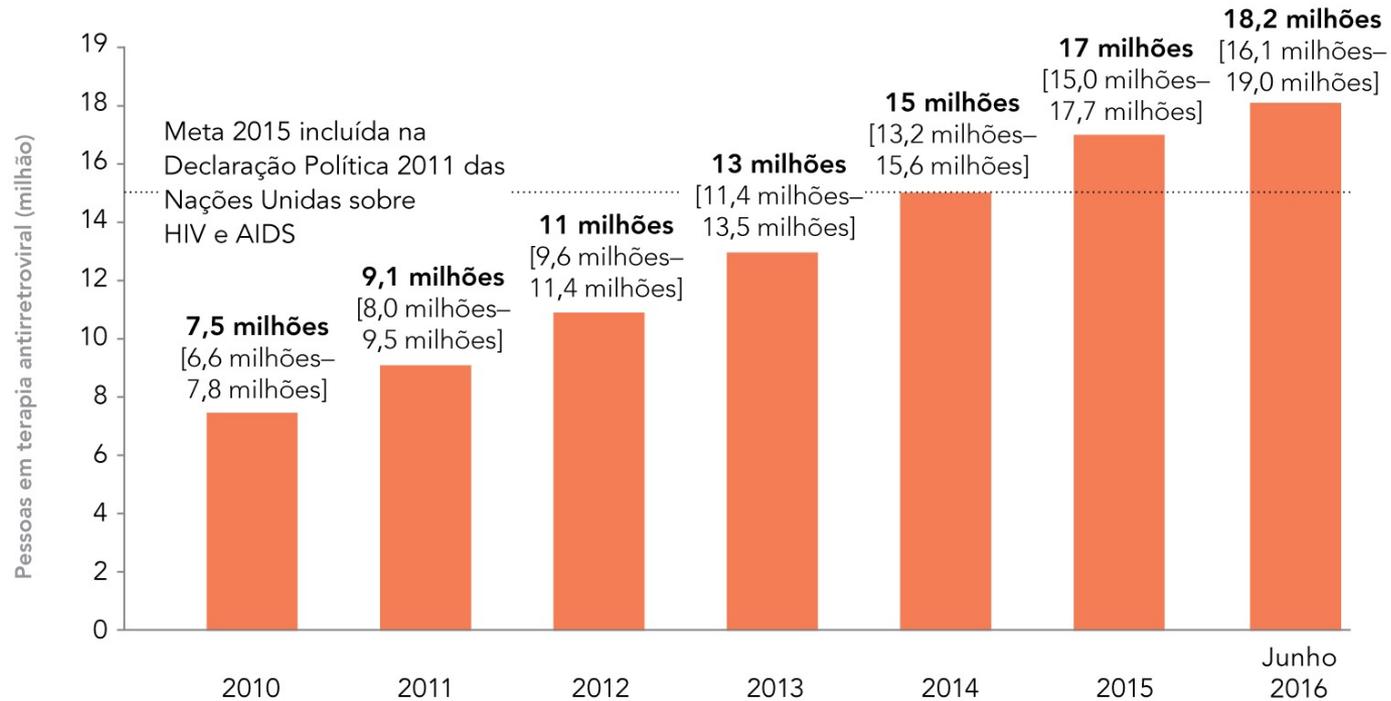
Atualmente a esse coquetel são adicionados também os inibidores da integrase.

Comparison of AIDS-related hospitalizations to number of patients on ARV therapy, Brazil 1998–2004



Source: DATASUS, SIH; National STD/AIDS Program

Número de pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral, globalmente, 2010-2016



Fonte: Global AIDS Response Progress Reporting (GARPR) 2016; Estimativas UNAIDS 2016.

In December 2018, an estimated 23.3 million people globally were receiving antiretroviral therapy. This represented an increase of 2.0 million people over the number receiving such treatment 12 months earlier. Of all persons living with HIV 62% [47 – 74%] had obtained antiretroviral therapy in 2018. WHO.

Prevenção

- O risco de contrair HIV aumenta com o numero de parceiros.
- Uso de preservativos (e lubrificantes) reduz o risco.
- Usar PrEP (Pre-exposure prophylaxis, combina dois inibidores de transcriptase reversa, tenofovir, emtricitabine).
- Usar HAART se for exposto (PEP).
- Fazer testagem regularmente para DSTs quando houver risco.
- Circuncisão reduz risco.
- A transmissão do HIV através da transfusão e derivados do sangue foi virtualmente eliminada após a introdução dos testes no sangue dos doadores na maioria dos países.
- O AZT mostrou-se efetivo na prevenção da transmissão da mãe para o feto, reduzindo a incidencia de infecção em bebês em dois terços.
- Campanhas educativas de prevenção são fundamentais.
- Vacinas

Vacinas vêm sendo desenvolvidas, porém há dificuldades devido à alta variabilidade do HIV e sua biologia.

Erros introduzidos pela transcriptase reversa levam ao surgimento de variantes no mesmo indivíduo (alta variabilidade de gp120).

O genoma viral pode ficar inativo em diferentes tipos celulares, formando reservatórios protegidos da resposta imunológica (ex.: macrófagos, linfócitos de memória), e ressurgir mediante estímulo.

Para HIV tanto a resposta imune celular como a humoral são importantes.

Vacinas contra HIV.

Subunidade (primeiro teste em 1987)

Carreadas por vetores

DNA/RNA

**Ensaio clínico para várias vacinas
estão em progresso.**



ELSEVIER



New concepts in HIV-1 vaccine development

Kathryn E Stephenson^{1,2}, Helen T D’Couto¹ and Dan H Barouch^{1,2}

Table 1

Completed HIV-1 vaccine efficacy trials

| Trial | Vaccine description | Immune responses observed | Efficacy outcome |
|---------------------------|--|--|--|
| VAX004 | AIDSVAX B/B gp120 (MN and GNE8 subtype B) gp120 in alum | Non-neutralizing antibody response; ADCVI | No efficacy |
| VAX003 | AIDSVAX B/E gp120 (subtype B MN and CRF01_AE CM244) gp120 in alum | Non-neutralizing antibody response | No efficacy |
| HVTN 502/Step Trial | Adenovirus type 5 Clade B gag/pol/nef | HIV-1 specific CD4+ and CD8+ responses | No efficacy, increased infection risk |
| HVTN 503 (Phambili trial) | Adenovirus type 5 Clade B gag/pol/nef | HIV-1 specific CD4+ and CD8+ responses | No efficacy, increased infection risk |
| RV144 | ALVAC-HIV (recombinant canarypox vector)/vCP1521 and AIDSVAX B/E rgp120 in alum | Humoral and cellular immune responses; Non-neutralizing Ab to V1V2*, high ADCC, HIV-1 specific IgG3, FcγRIIC receptor * Correlate of protection | 31.2% efficacy at 42 months, 60% efficacy at 12 months |
| HVTN 505 | DNA Gag, Pol, and Nef from HIV-1 subtype B and Env from subtypes A, B, and C, and rAd5 subtype B Gag-Pol and Env A, B, and C | T-cell responses to HIV-1 potential T-cell epitopes; CD4+ HIV Gag responses | No efficacy |

HVTN, HIV Vaccine Trials Network; ADCVI, antibody-dependent cell-mediated virus inhibition; ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity.

Guia de estudos

Especule sobre o surgimento, o porquê da dispersão mundial, e as principais características da pandemia da AIDS?

Qual a relação entre o estado do sistema imune e o nível da replicação viral nos estágios clínicos na infecção por HIV?

Porque os genomas dos HIVs são considerados complexos e qual a consequência disso em termos de sua eficiência de replicação?

Que etapas da replicação dos retrovírus podem ser alvo de estratégias terapêuticas e quais seus fundamentos?

Do que é composto e qual o princípio de funcionamento do “coquetel” (HAART, *highly active anti-retroviral therapy*)?

Quais os obstáculos ao desenvolvimento de uma vacina contra o HIV, e que progresso tem ocorrido?