

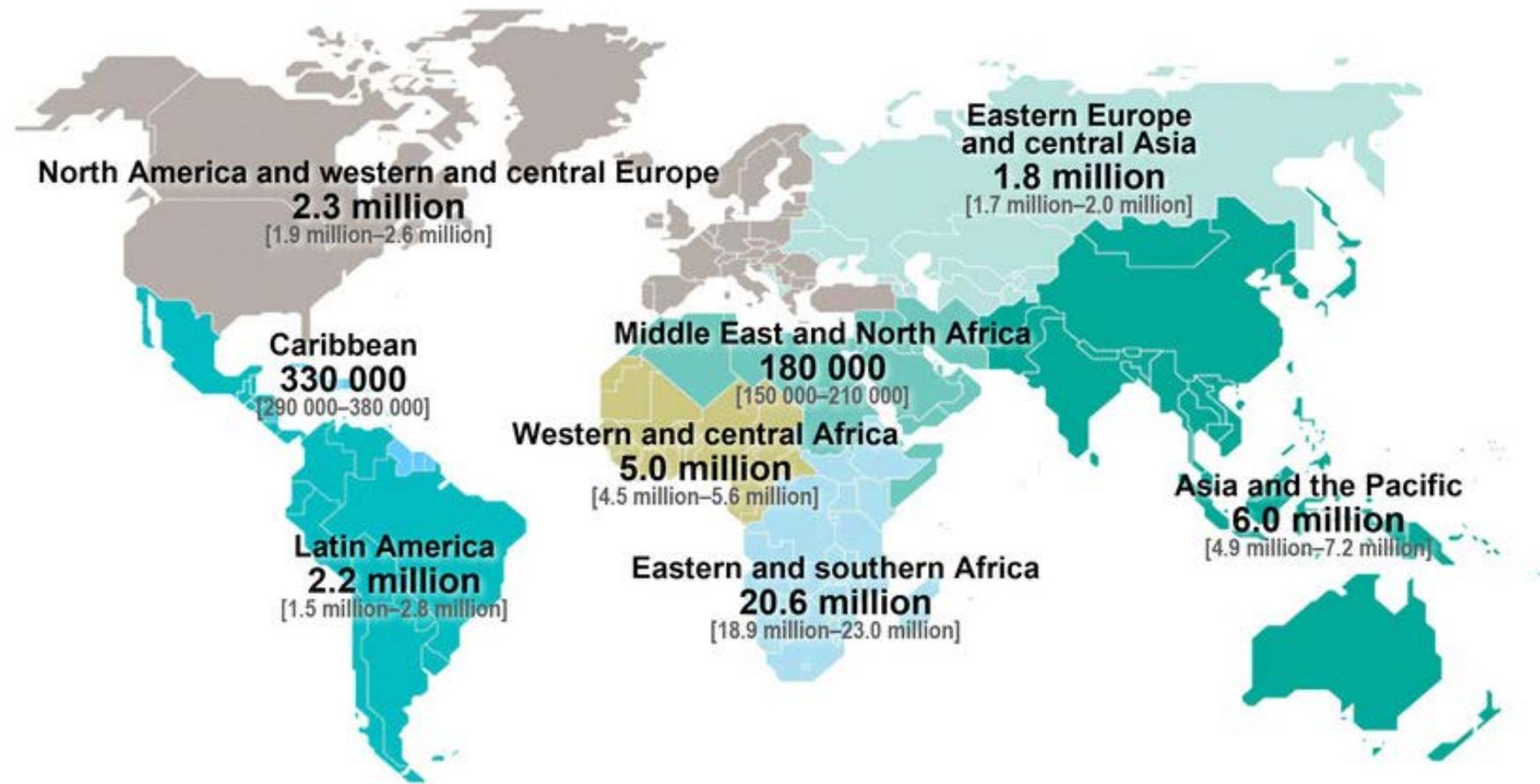
Imunidade ao HIV e Imunodeficiências adquiridas

Disciplina integrada: Microbiologia, Imunologia e Parasitologia

Prof. Dr. Diego Luís Costa

Prevalência de infecção por HIV no mundo

Adults and children estimated to be living with HIV | 2021



Total: 38.4 million [33.9 million–43.8 million]

Transmissão HIV

- Anos 80: transfusões sanguíneas
- Dividir seringas
- Sexo sem proteção
- Saliva: raro (somente se houver sangramento)
- Não transmitida por mosquitos ou outros vetores

- 4 Fluídos:
 - Sangue
 - Sêmen
 - Flúido Vaginal
 - Leite Materno

- Em crianças:
 - 1/4 a 1/3 das mulheres portadoras não tratadas transmitem aos filhos
 - Recebendo AZT: reduz significativamente
 - Parto “cesáreo”: 1%

Estrutura do HIV

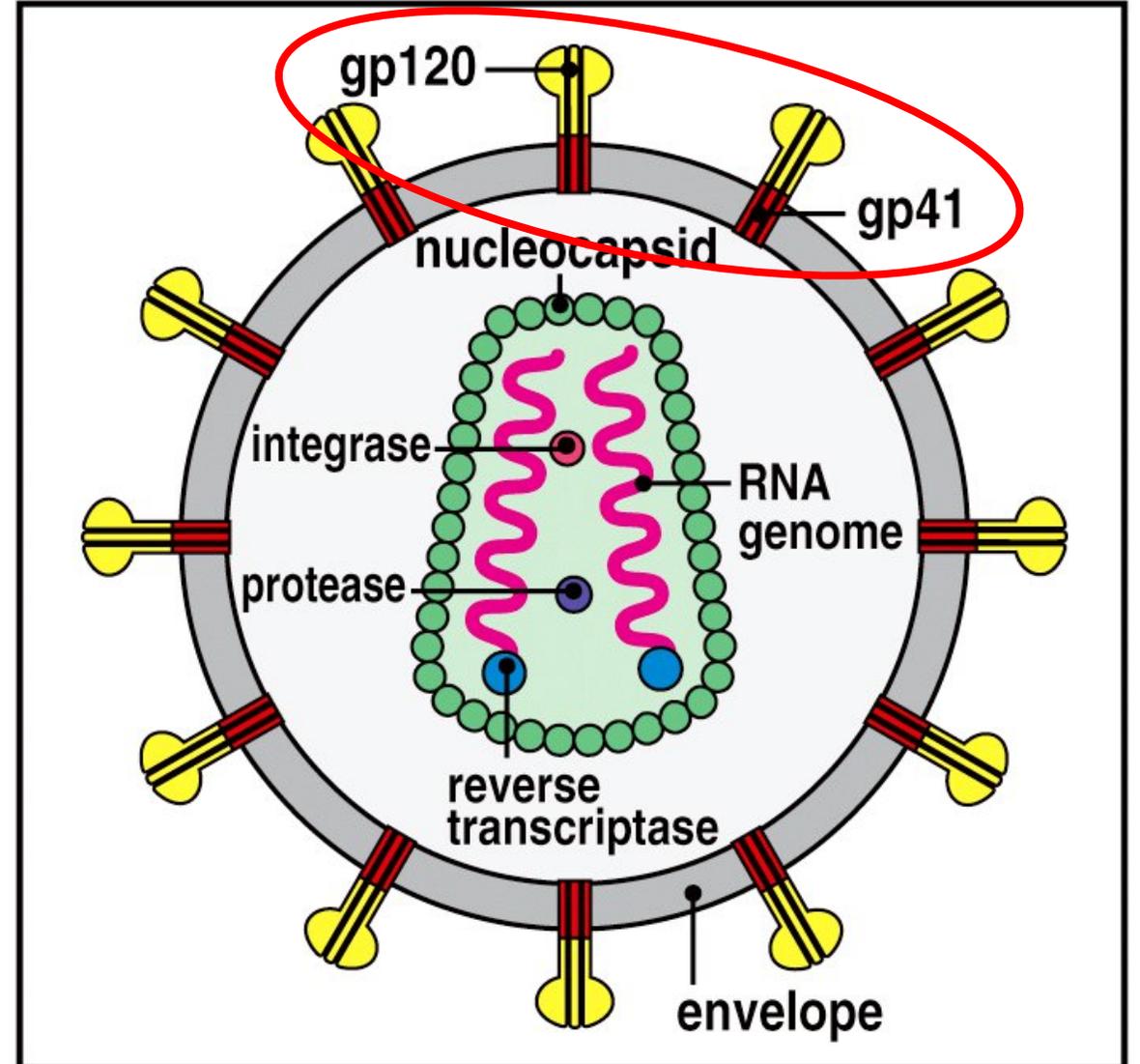
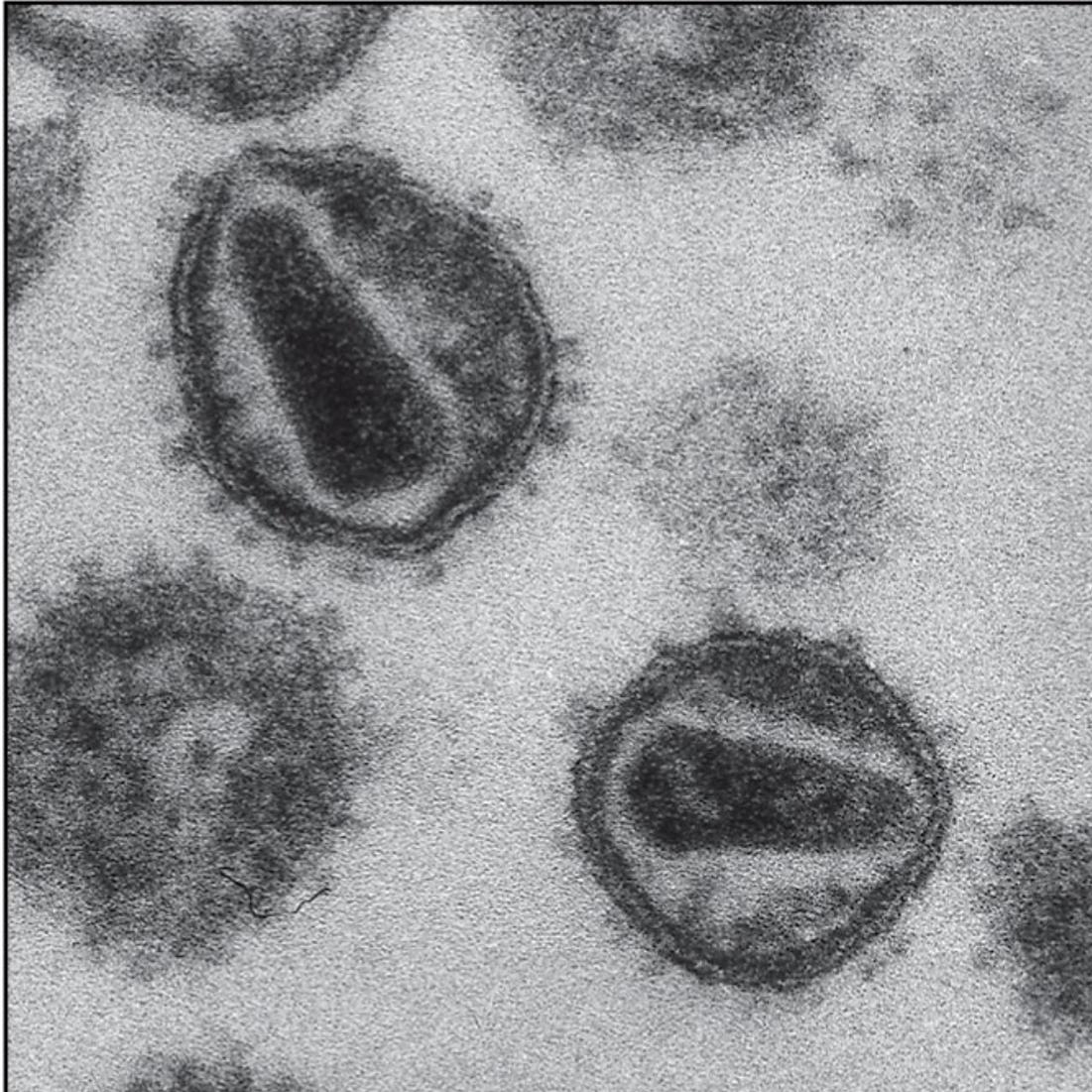
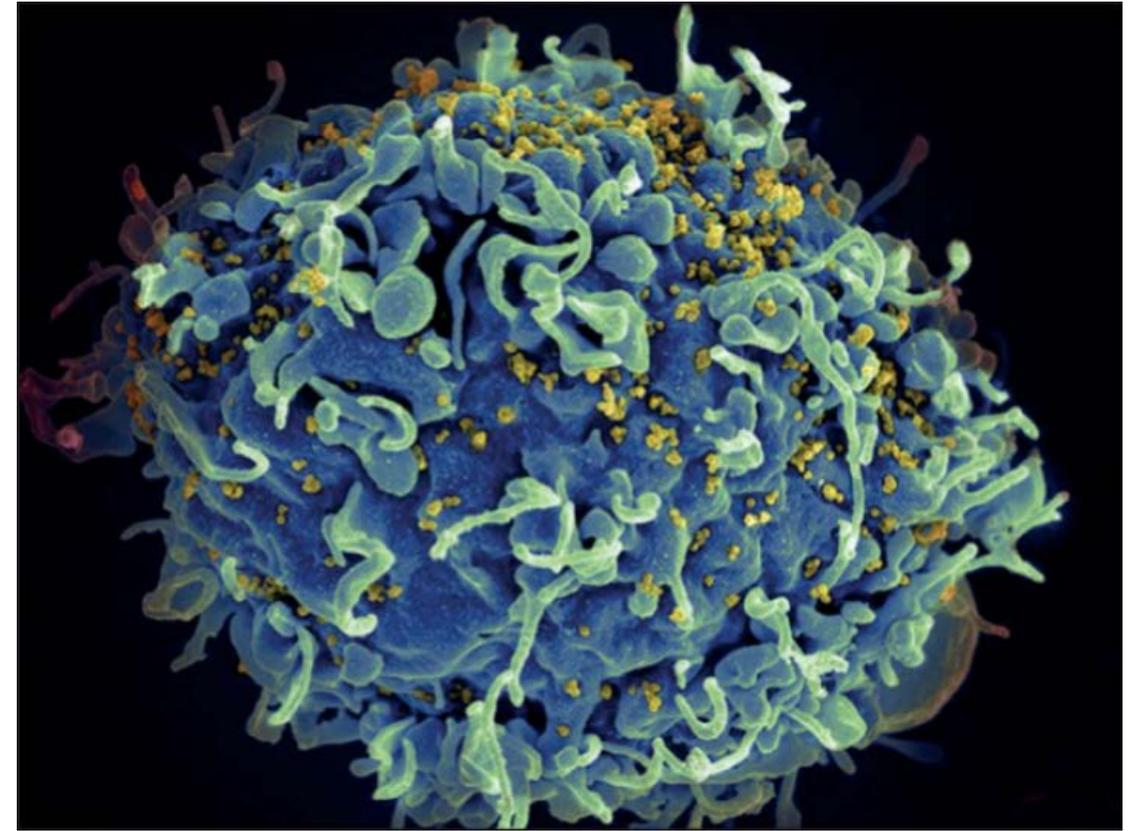
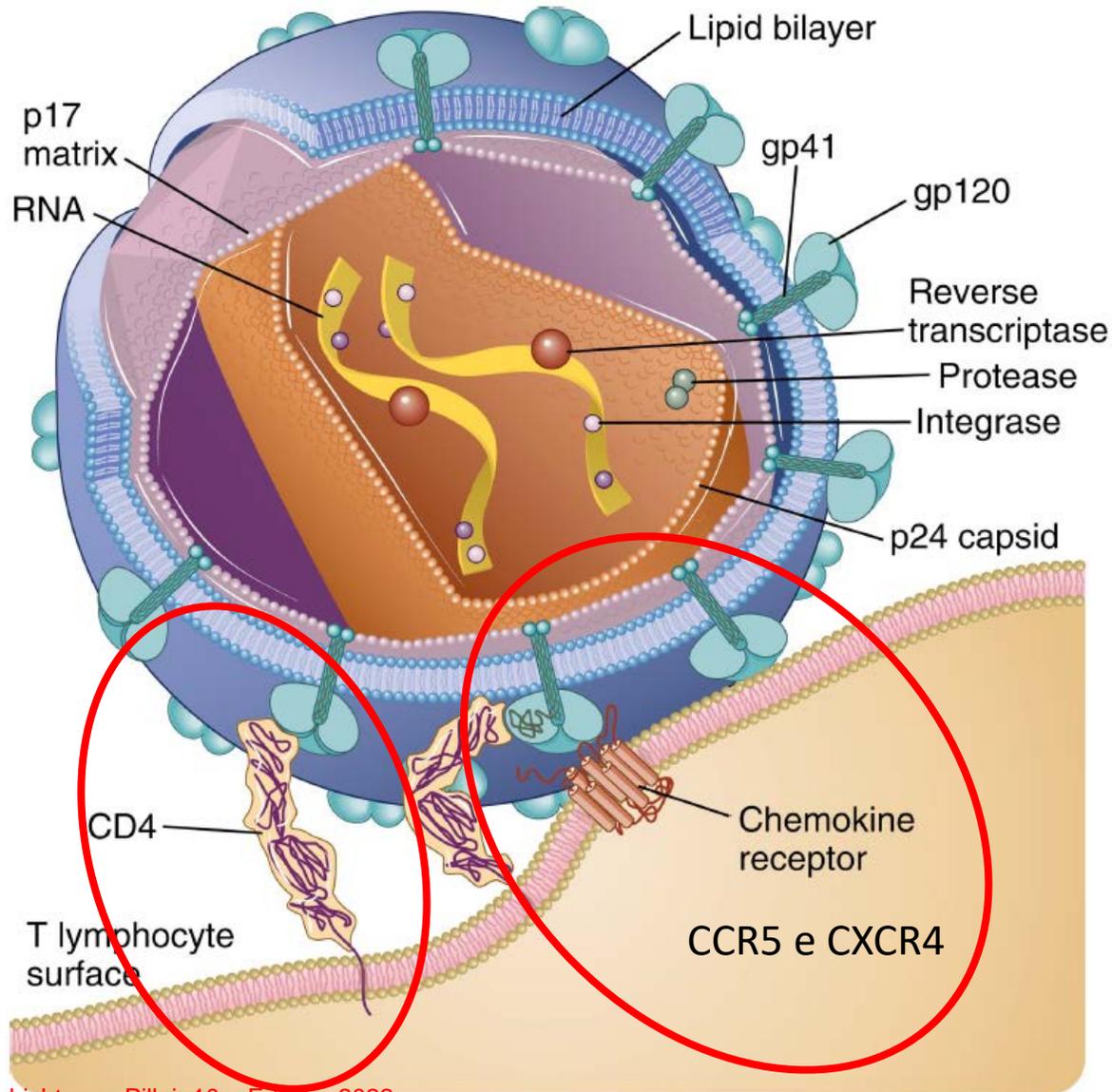


Figure 11-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Mecanismos de invasão de células hospedeira pelo HIV



Linfócito T CD4+ sendo infectado por HIV

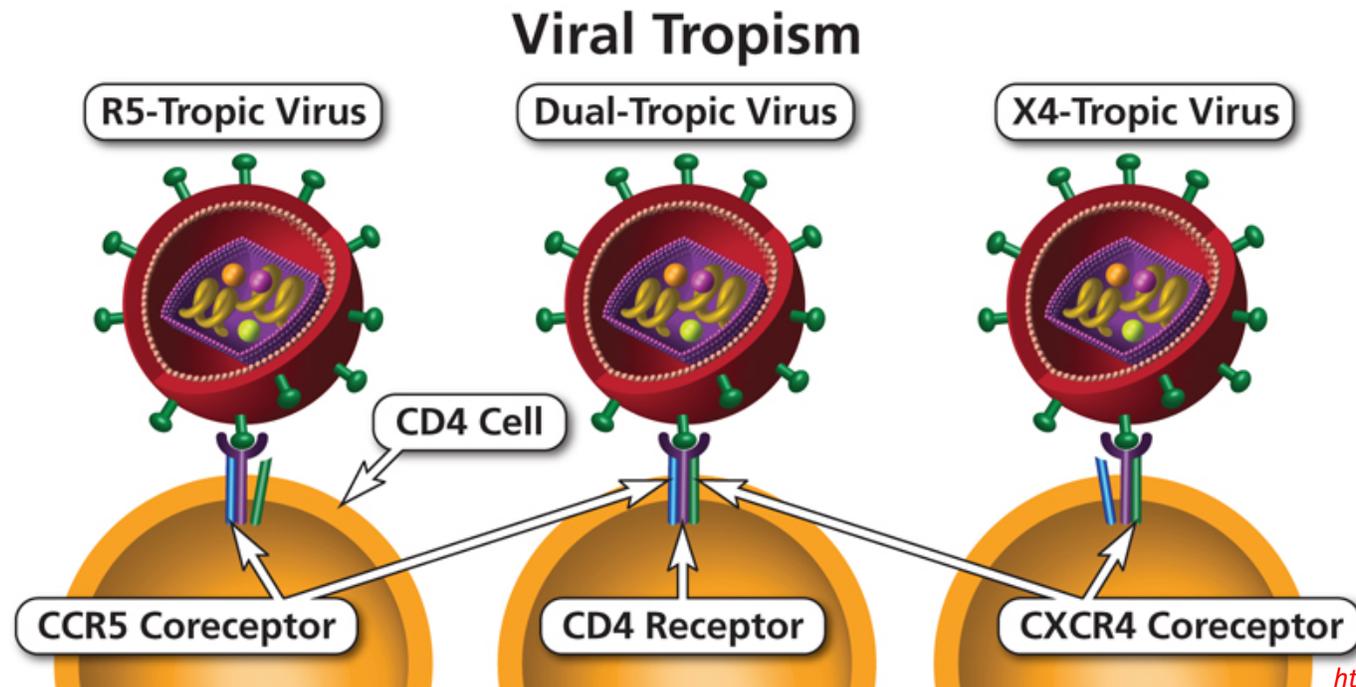
HIV invade principalmente linfócitos T CD4⁺, mas também macrófagos

Vírus M-trópico

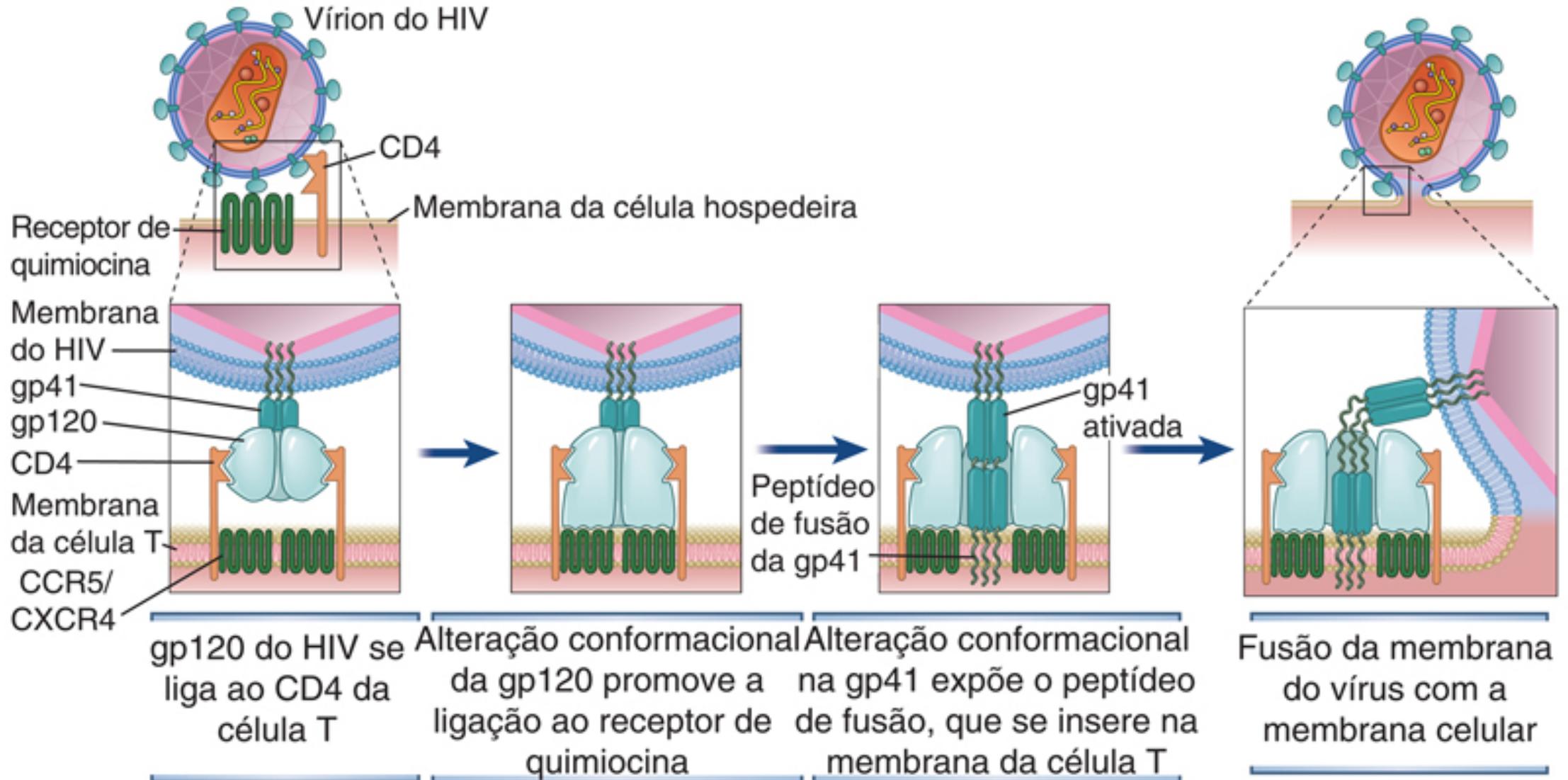
- Predomina nos estágios iniciais da infecção
- Usa CD4 e CCR5 para entrar em macrófagos
- Replica-se lentamente

Vírus T-trópico

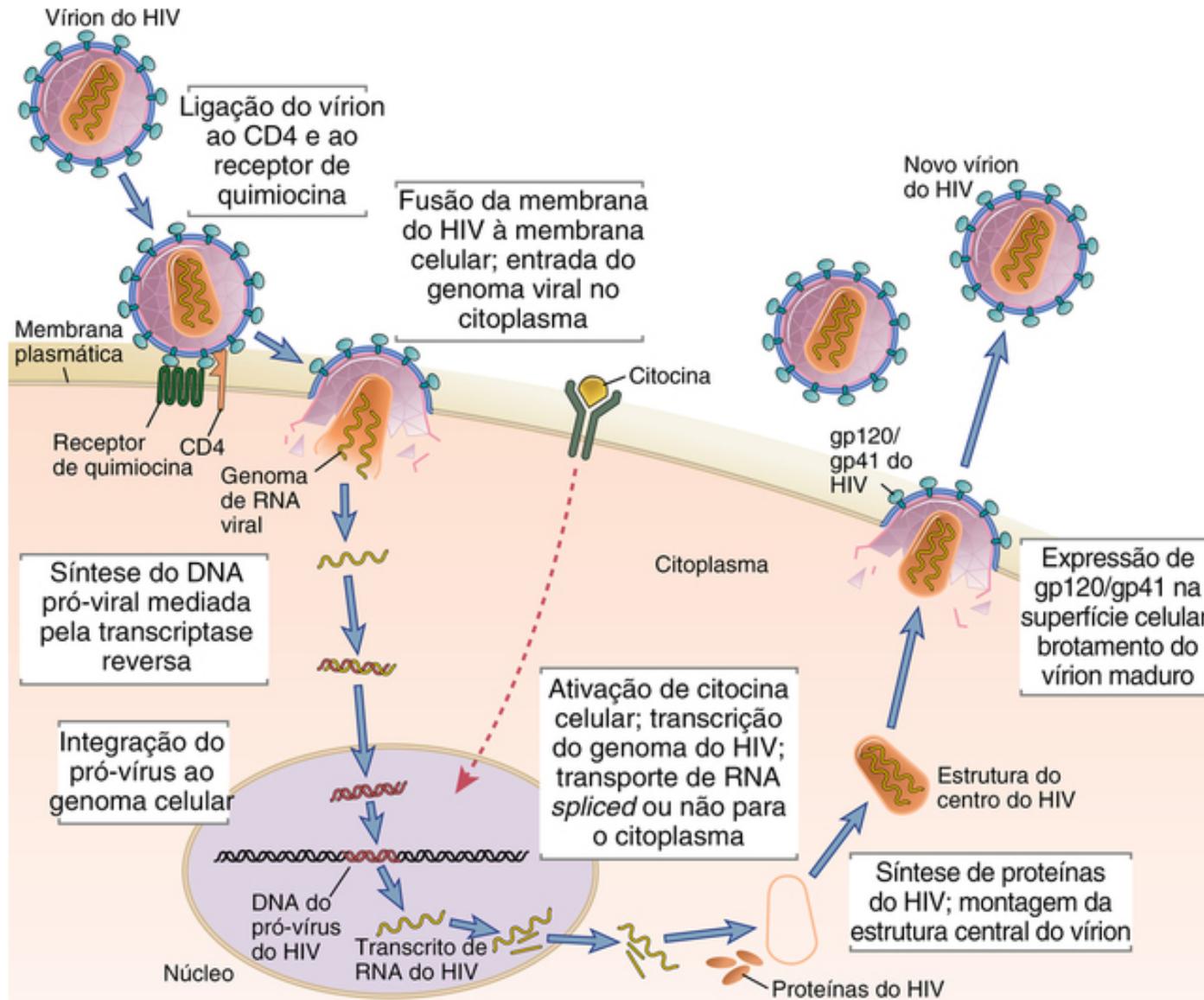
- Aparece mais tardiamente
- Usa CD4 e CXCR4 para invadir células T_{Helper}
- Replica mais rapidamente



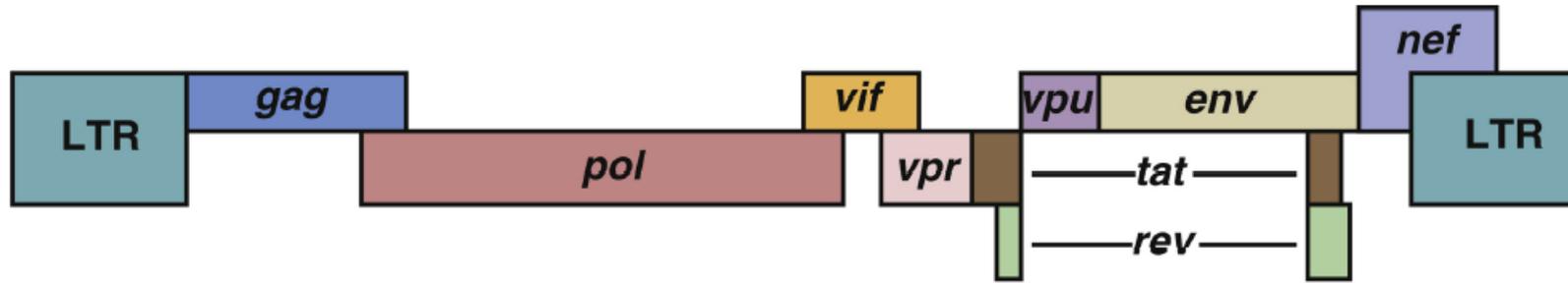
Mecanismos de invasão de células hospedeira pelo HIV



Ciclo do HIV na célula hospedeira



Genoma HIV

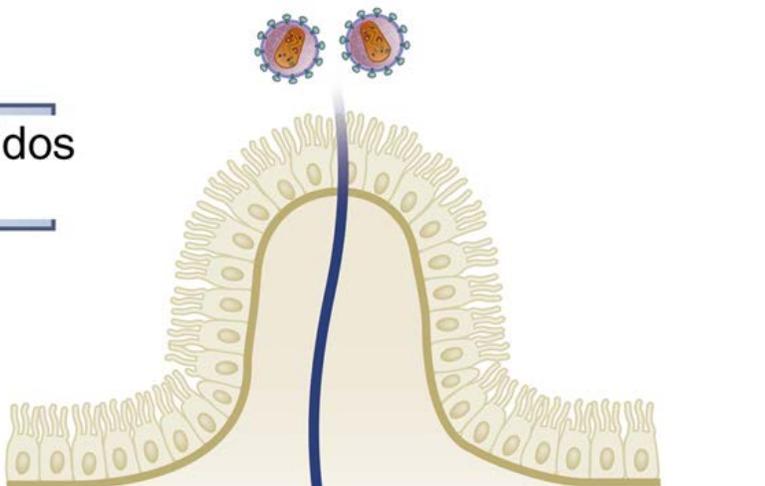


- LTR** Transcrição do genoma viral, integração do DNA viral ao genoma hospedeiro, sítio de ligação para fatores de transcrição
- gag** Proteínas de matriz e nucleocapsídeo
- pol** Transcriptase reversa, protease, integrase e ribonuclease
- env** Proteínas do envelope viral (gp120 e gp41)
- vif** Mecanismos de escape de enzimas do hospedeiro e promoção de replicação viral
- vpr** Aumento da replicação viral e supressão do splicing de mRNA hospedeiro
- tat** Elongamento de transcritos virais
- rev** Transporte de mRNA virais que sofreram splicing para fora do núcleo
- vpu** Diminuição de expressão de CD4, aumento de liberação de vírus, mecanismos de escape a efeitos antivirais celulares
- nef** Diminuição de expressão MHC de classe I, facilitação de replicação viral e mecanismos de escape a efeitos antivirais celulares

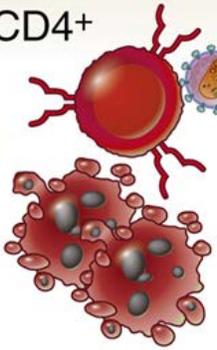
NFAT e NFκB do hospedeiro se ligam a região LTR e ativam transcrição de genes virais

Fases da infecção por HIV

Infecção dos tecidos de mucosas



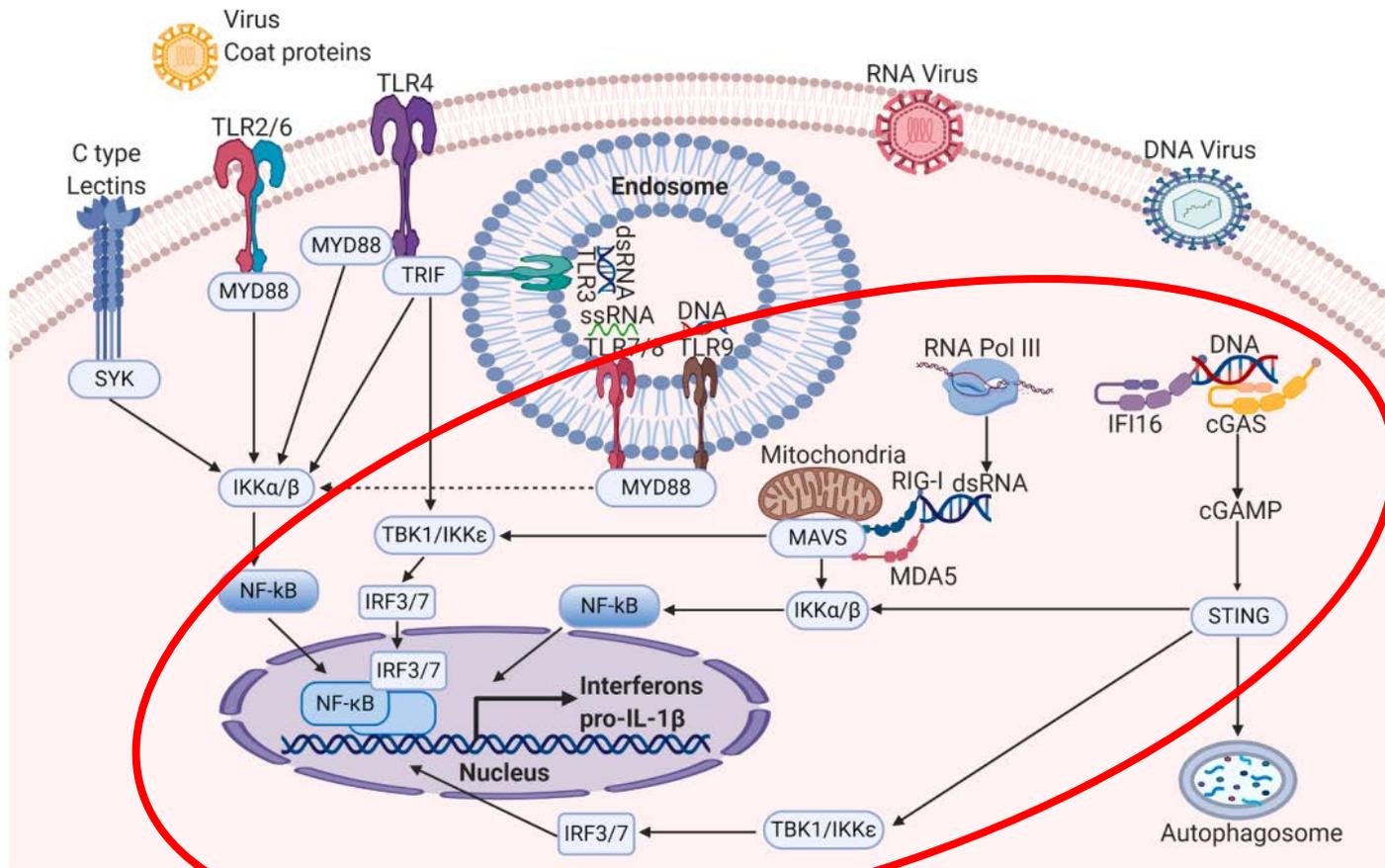
Morte das células T CD4+ de memória



Célula dendrítica

Vírus transportado para os linfonodos

Estabelecimento da infecção nos tecidos linfoides (p. ex.: linfonodos)

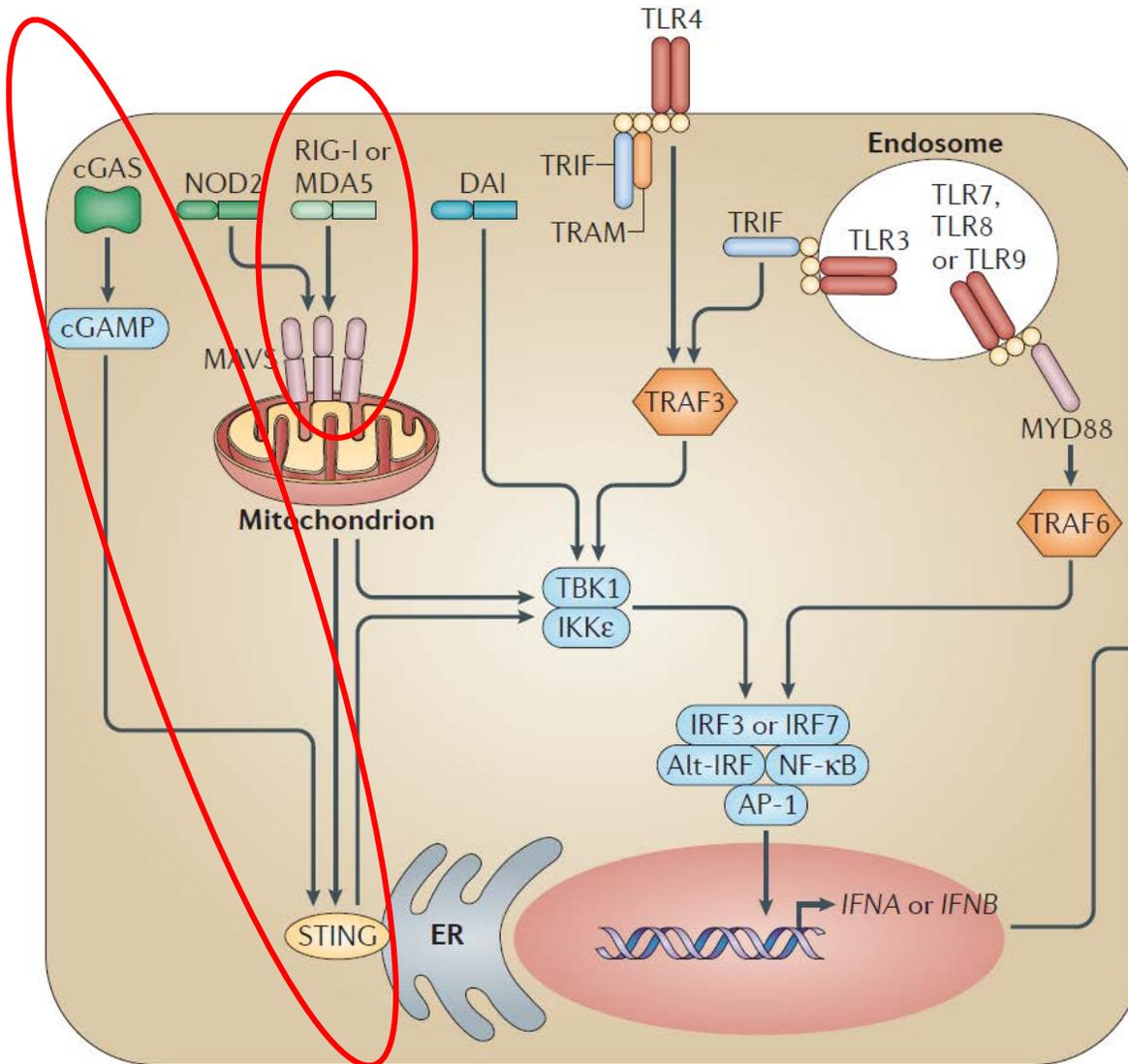


Imunidade inata anti-HIV

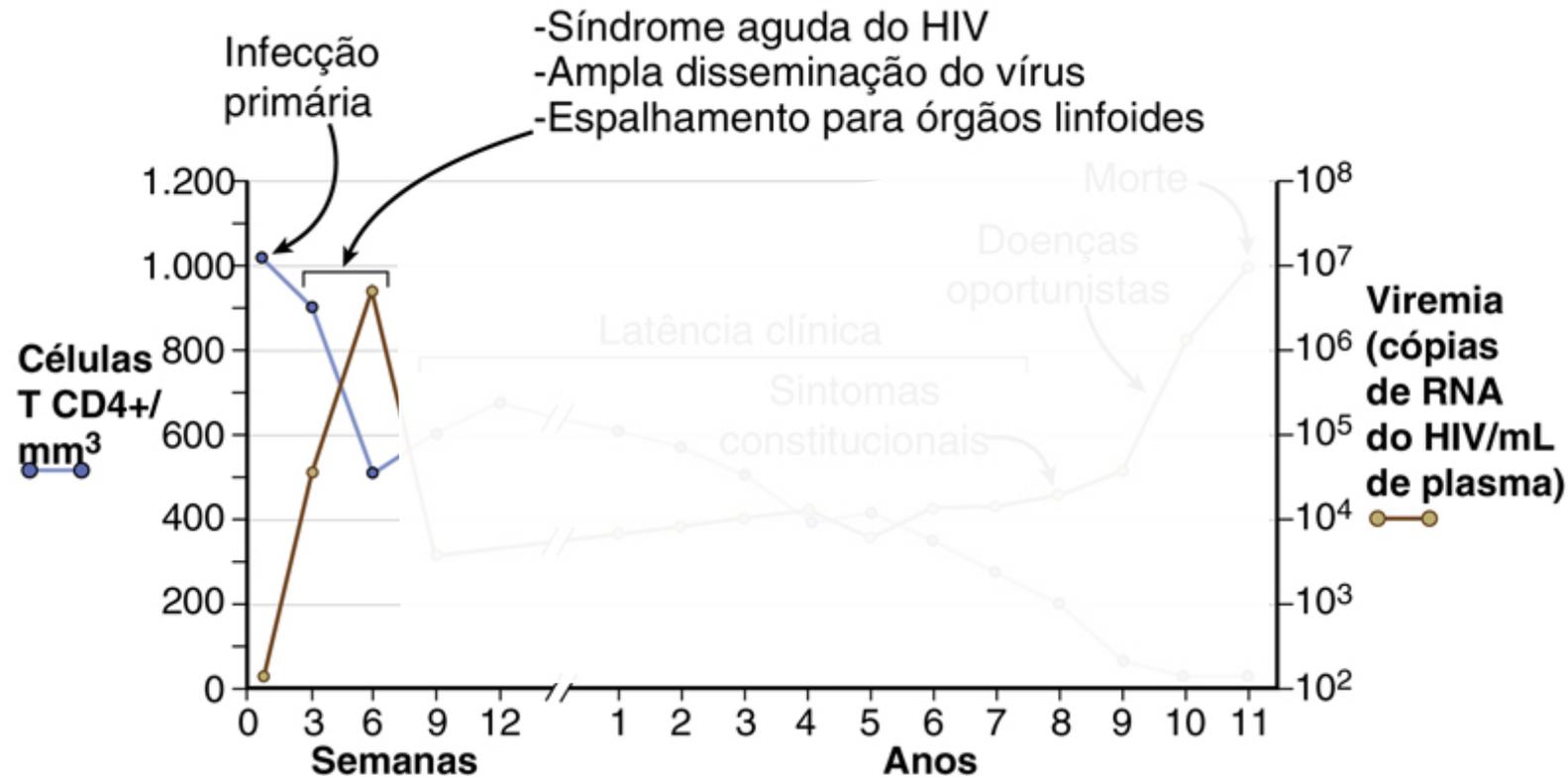
Paciente tem sintomas similares a uma gripe

**IFN α
IFN β**

“Interferem” com o processo de replicação viral



Fase inicial da infecção por HIV

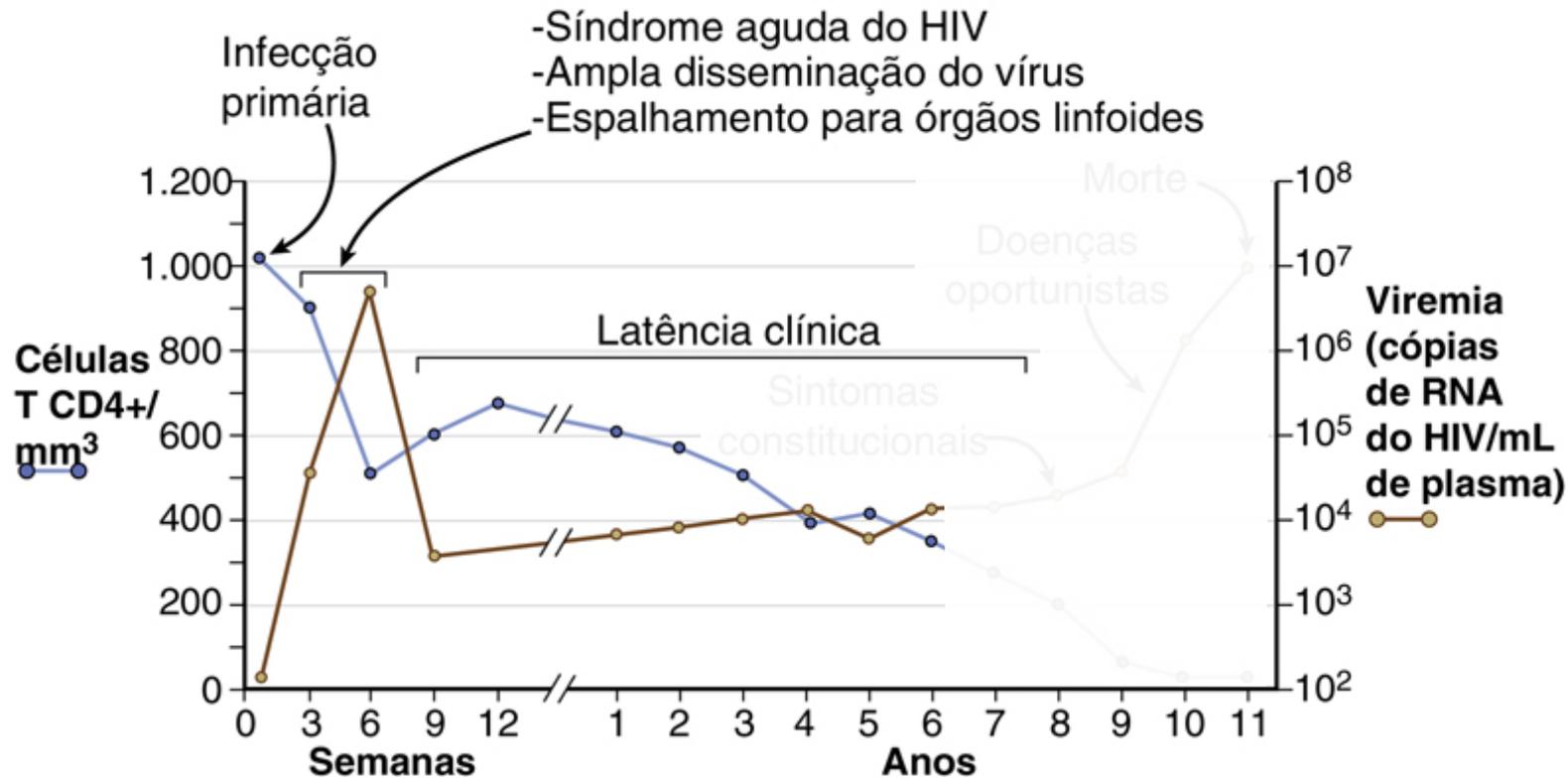


Destruição das células T CD4⁺ de tecidos mucosos

Diminuição do número de T CD4⁺ circulantes

HIV pode matar cerca de 2×10^9 CD4⁺ por dia

Fase crônica da infecção por HIV

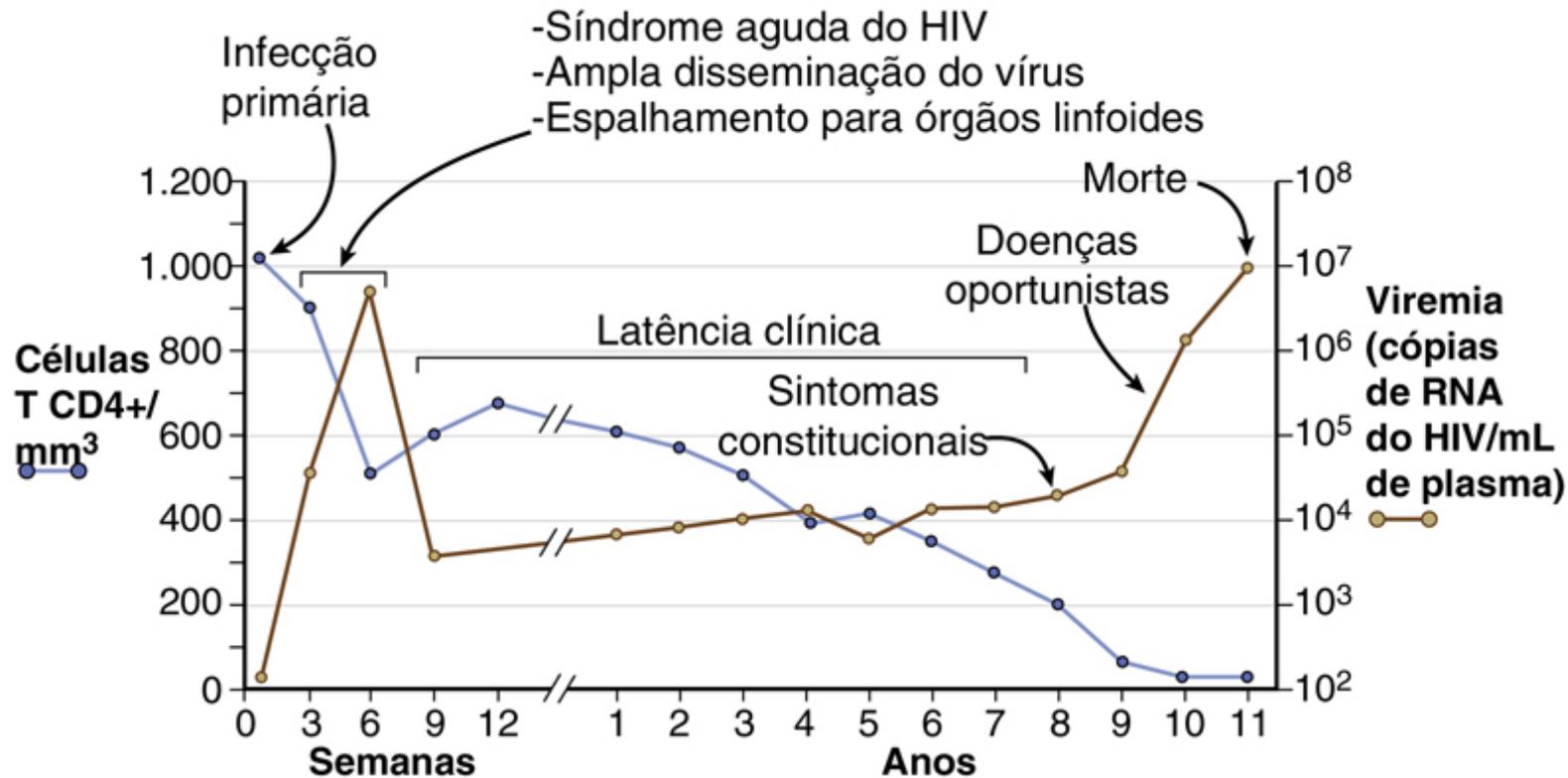


Desenvolvimento de resposta imune humoral (anticorpos) e celular citotóxica (T CD8⁺) contra HIV

Diminuição da viremia

Vírus continua a replicar em órgãos linfoides secundários – eliminação progressiva de T CD4⁺

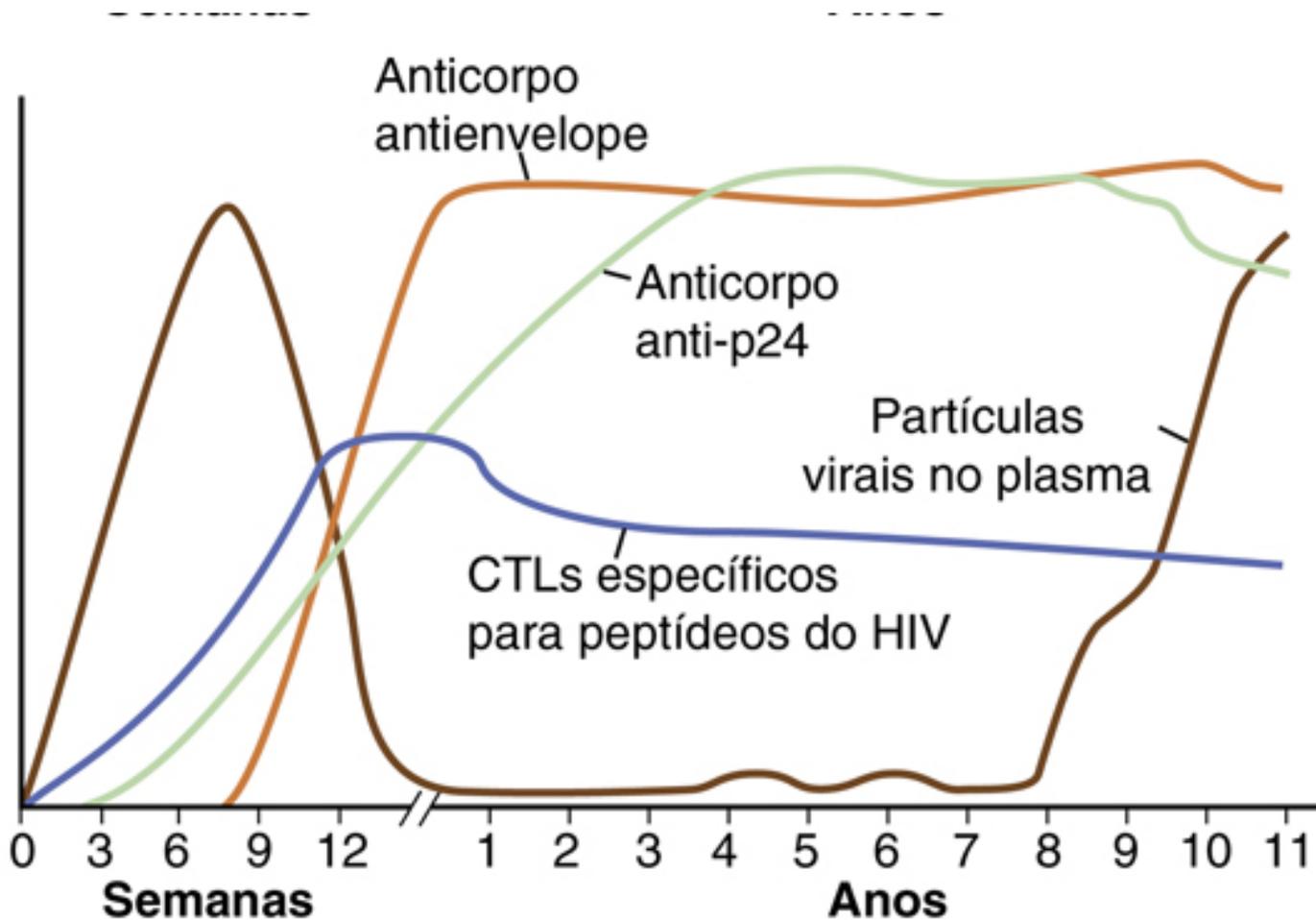
Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)



Contagem de T CD4⁺ circulante <200/mm³ (normal ~1000/mm³)

Desenvolvimento de infecções bacterianas e fúngicas oportunistas, bem como tumores oportunistas

Marcadores imunológicos durante as fases da infecção por HIV



Destruição das células T CD4⁺ pela replicação viral, anticorpos e células NK (ADCC) e por linfócitos T CD8⁺ citotóxicos

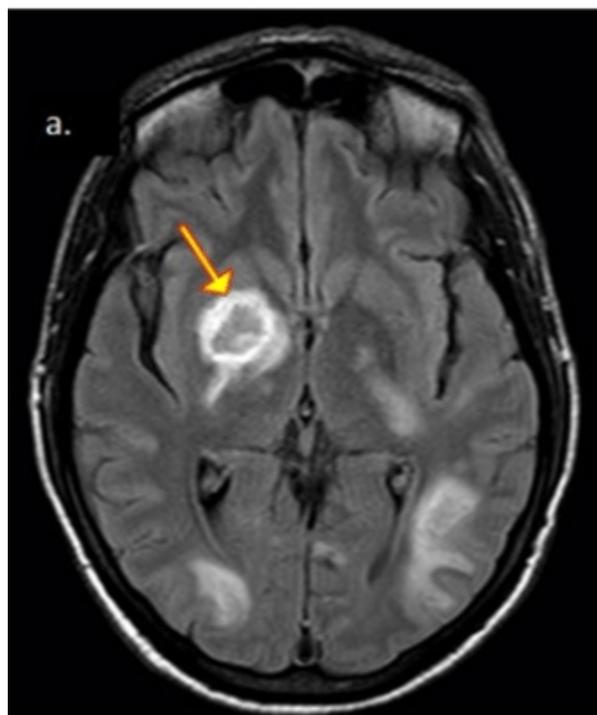
Doenças oportunistas comumente associadas à AIDS



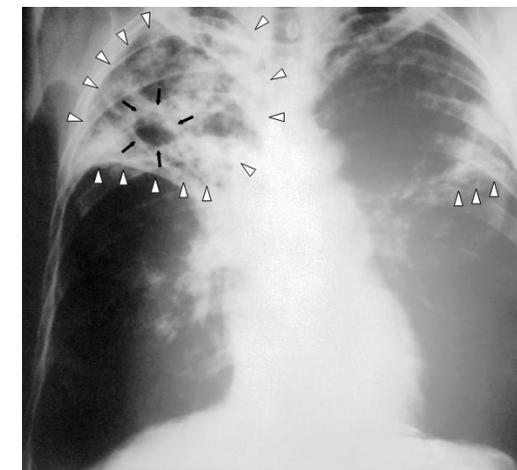
Herpes Zoster



Candidíase oral e disseminada



Toxoplasmose no sistema nervoso central



Tuberculose



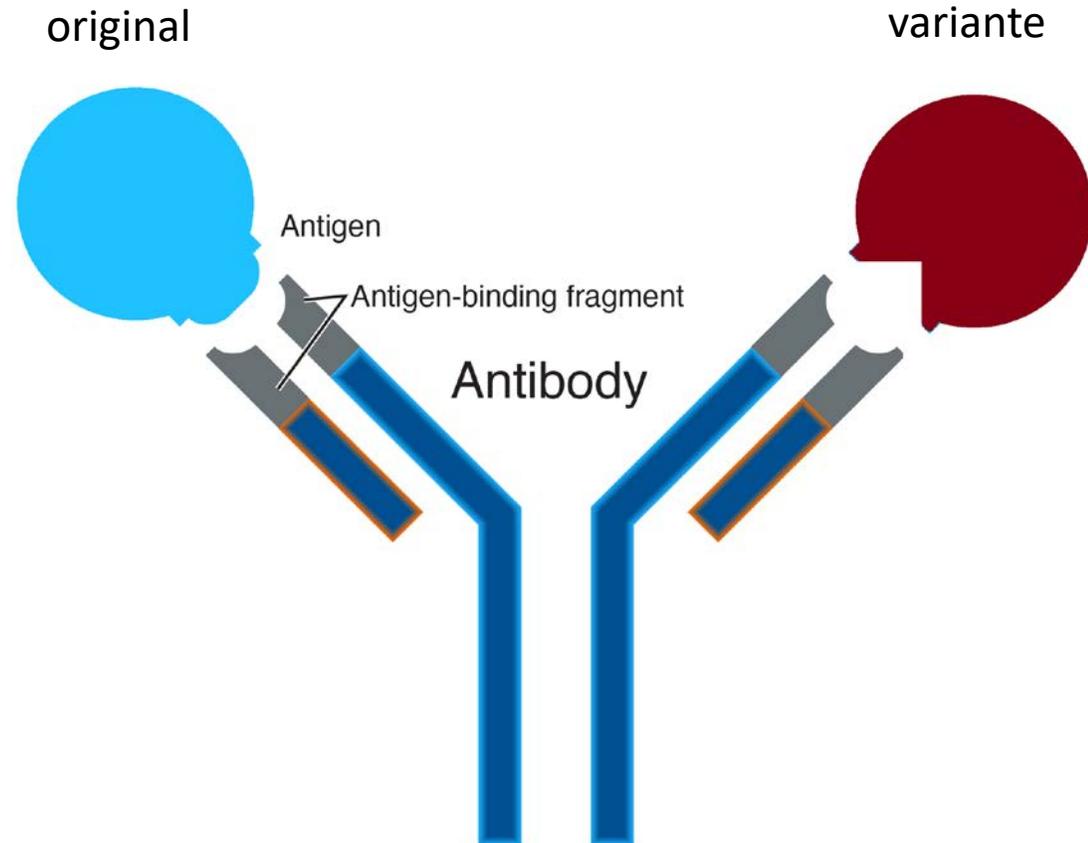
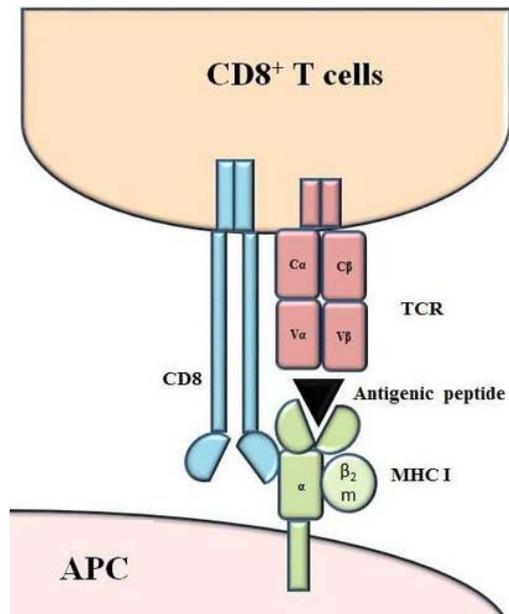
Sarcoma de kaposi (Herpes 8)



Pneumonias bacterianas ou fúngicas

Transcriptase reversa suscetível a erro do HIV – alta taxa de mutações

F L W L L W
tcc ctc tgg ctc ttg tgg original
tcc **cac** tgg ctc **ttc** tgg variante
F **H** W L **F** W



Diagnóstico da infecção com HIV

Teste de triagem

ELISA e Testes rápidos

- Detecta anticorpos anti-gp120
- Falso-positivos comuns

Testes confirmatórios

Imunofluorescência indireta

Western Blot

- Detectam anticorpos contra outras proteínas do vírus

Outros testes (normalmente para acompanhamento)

PCR

- Não é usado na rotina
- Detecta o material genético do vírus (mesmo carga viral baixa)
- Falso-positivos raros

Terapia antiretroviral

- Inibidores da Transcriptase Reversa: nucleosídeos e não-nucleosídeos (AZT, 3TC, ddl)
- Inibidores de Protease (crixivan, indinavir, retonavir, etc.)
- Inibidores da Integrase (raltegravir)
- Inibidores de Entrada (maraviroc e enfuvirtide)
- Inibidores da Maturação (bevirimat e vivecon – em investigação)
- Inibidores de Largo Espectro

TERAPIA ANTI-RETROVIRAL ALTAMENTE ATIVA (**HAART**) = 2 ITR + 1 IP

- Na maioria das pessoas, HAART reduz a carga viral para níveis praticamente indetectáveis (<50virions/mm³)
- Uso do AZT/Neveperpine durante a gravidez reduz a transmissão vertical de 25-30% para 1-5%

Vida “normal” com HIV – mas não há cura!



Mutações em CCR5 associadas à resistência à infecção com HIV

Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene

Michel Samson*, Frédérick Libert*, Benjamin J. Doranz†, Joseph Rucker†, Corinne Liesnard‡, Claire-Michèle Farber§, Sentob Saragosti||, Claudine Lapoumériouie¶, Jacqueline Cognaux#, Christine Forceille#, Gaetan Muyldermans#, Chris Verhofstede#, Guy Burtonboy#, Michel Georges☆, Tsuneo Imai**, Shalini Rana††, Yanji Yi††, Robert J. Smyth††, Ronald G. Collman††, Robert W. Doms†, Gilbert Vassart*‡‡ & Marc Parmentier*

LETTERS TO NATURE

Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the *CCR5* Structural Gene

Michael Dean,* Mary Carrington,* Cheryl Winkler, Gavin A. Huttley, Michael W. Smith, Rando Allikmets, James J. Goedert, Susan P. Buchbinder, Eric Vittinghoff, Edward Gomperts, Sharyne Donfield, David Vlahov, Richard Kaslow, Alfred Saah, Charles Rinaldo, Roger Detels, Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study, Stephen J. O'Brien†

SCIENCE • VOL. 273 • 27 SEPTEMBER 1996

Homozygous Defect in HIV-1 Coreceptor Accounts for Resistance of Some Multiply-Exposed Individuals to HIV-1 Infection

Rong Liu,* William A. Paxton,* Sunny Choe,* Daniel Ceradini,* Scott R. Martin,* Richard Horuk,† Marcy E. MacDonald,‡ Heidi Stuhlmann,§ Richard A. Koup,* and Nathaniel R. Landau*

Primeira cura de infecção com HIV

<http://veja.abril.com.br/noticia/saude/o-homem-que-derrotou-a-aids>



Executivo norte-americano Timothy Ray Brown
Contraíu HIV em 1995
Desenvolveu um tipo de leucemia agressivo

<https://www.thebodypro.com/article/hiv-frontlines-the-doctor-who-cured-hiv>



Médico alemão Gero Hütter
Encontrou um doador com mutação no gene do CCR5
Tornou-se primeiro médico a curar HIV

Imunodeficiências secundárias ou adquiridas

- **Idade (senescência)**
- **Desnutrição proteico-calórica**
- **Toxinas ambientais**
- **Estresse (vida moderna?)**
- **Remoção do baço**
- **Radioterapia e quimioterapia**
- **Imunossupressão (transplantes, doenças autoimunes)**
- **Tumores (metástases, leucemias) e doenças crônicas**
- **Hiperinfecções e hiperinfestações**
- **Infecções virais**

Imunodeficiências secundárias mais comuns

Imunodeficiências Secundárias (Adquiridas)

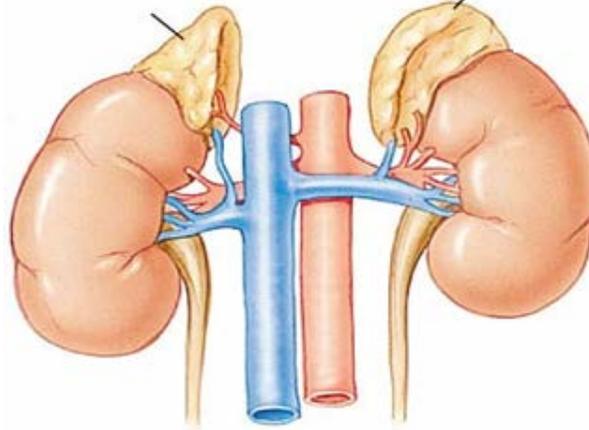
Causa	Mecanismo
Infecção pelo HIV	Depleção das células T CD4 ⁺
Desnutrição proteico-calórica	Desarranjo metabólico inibe a maturação e a função dos linfócitos
Irradiação e quimioterapia para o câncer	Diminuição dos precursores de linfócitos na medula óssea
Metástases do câncer e leucemia envolvendo a medula óssea	Redução do sítio de desenvolvimento dos leucócitos
Imunossupressão por transplantes, doenças autoimunes	Redução da ativação de linfócitos, bloqueio de citocinas, tráfego dos leucócitos prejudicado
Perda do baço em razão de trauma, doença falciforme ou cirurgia	Diminuição da fagocitose de bactérias transmitidas pelo sangue

Drogas inmunosupresoras

- Glicocorticóides: Cortisol, Prednisona, Dexametasona
- Inibidores de Calcineurina: Ciclosporina, Tacrolimus (FK506)
- Antiproliferativo: Sirolimus (Rapamicina)
- Antimetabólitos: Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Micofenolato de Mofetila – Ác. micofenólico
- Inmunobiológicos: Alemtuzumab, Daclizumab / Basiliximab, Rituximab / Ocrelizumab

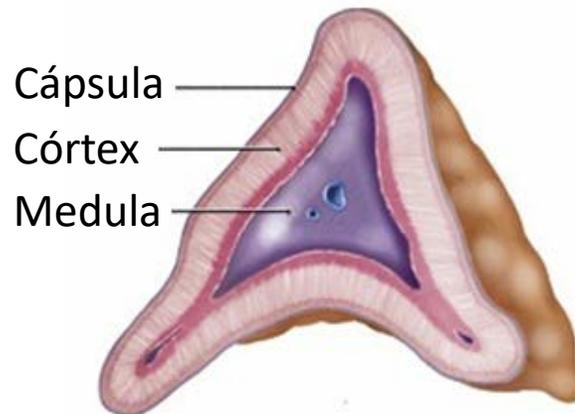
Glicocorticoides

Glândula adrenal esquerda Glândula adrenal direita

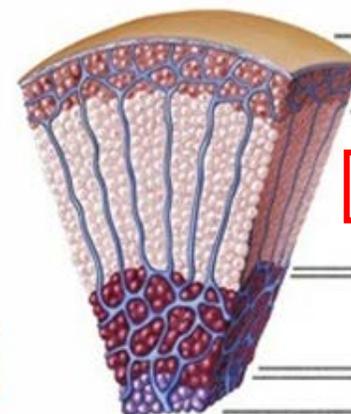


Hidrocortisona
Prednisona / prednisolona
Dexametasona

Cortisol



Cápsula
Córtex
Medula



Cápsula
Zona glomerulosa
Zona fasciculada
Zona reticular
Medula

Prêmio Nobel corticoides

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1950



Edward Calvin
Kendall



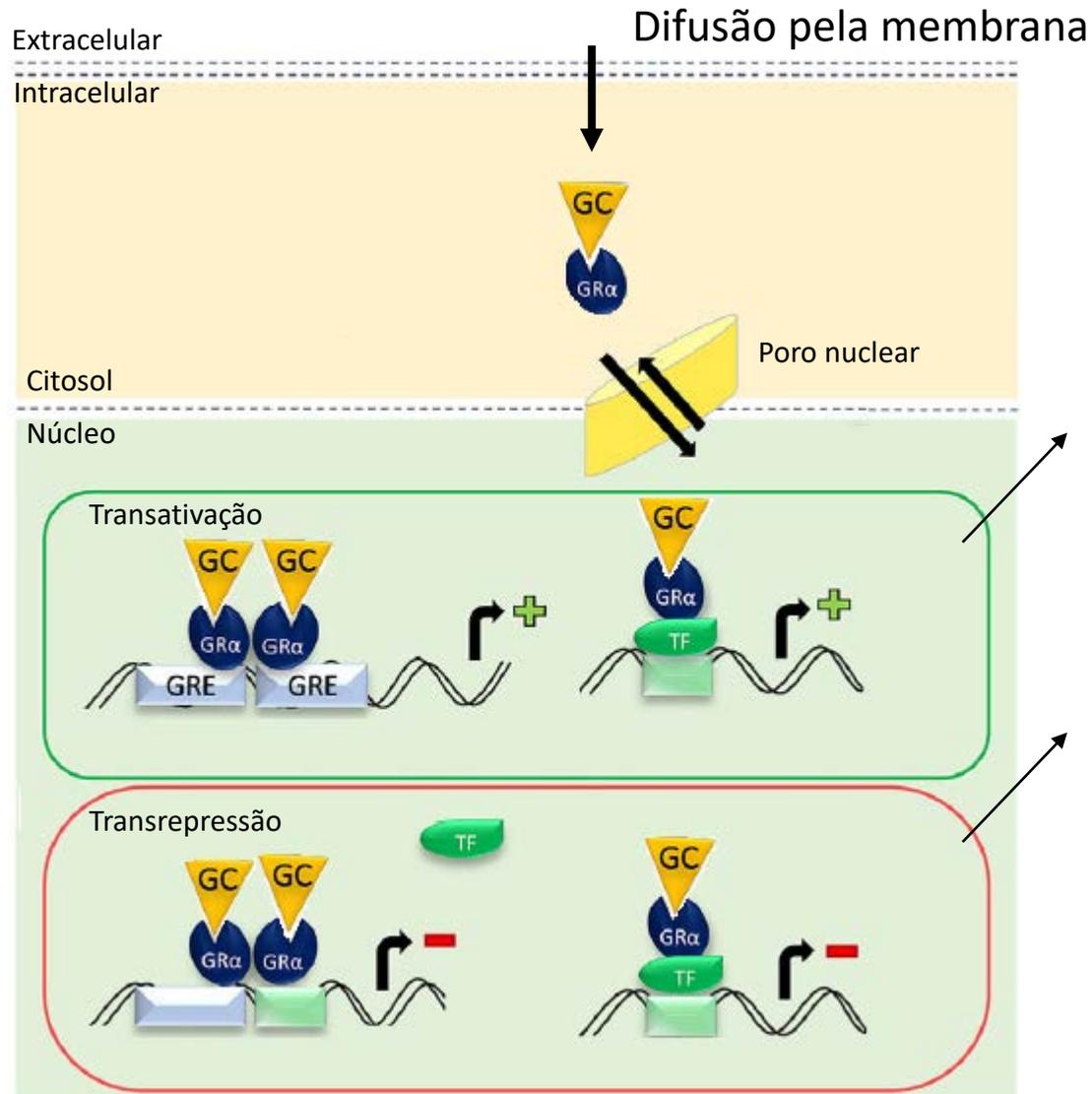
Tadeus Reichstein



Philip Showalter
Hench

“Use of Cortisone in Rheumatic Diseases”

Efeitos de glicocorticoides

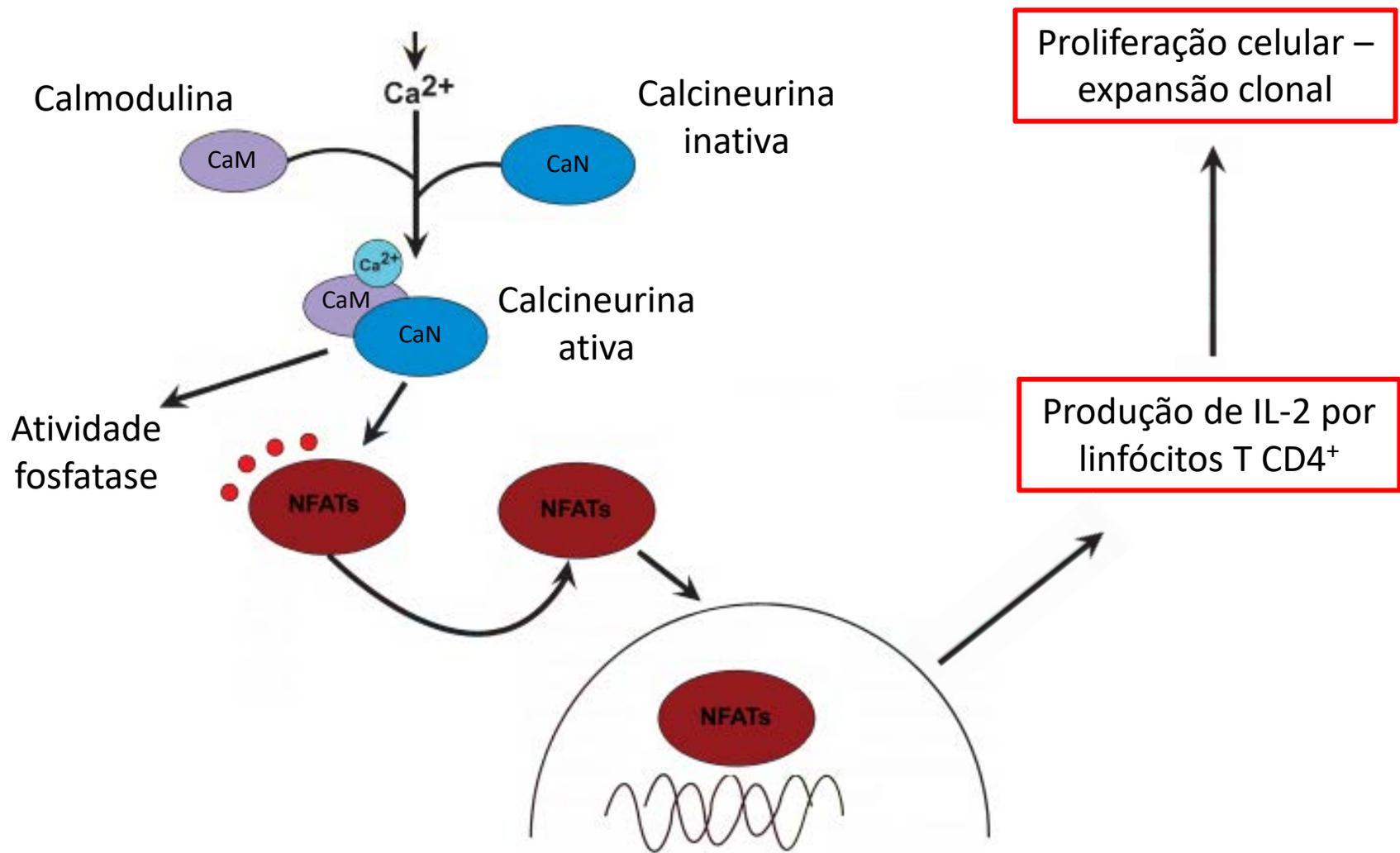


↑IL-10
 ↑IL1Ra
 ↑Anexina 1 – inibe PLA2
 ↓PGs e LTs
 ↑MAPK fosfatase

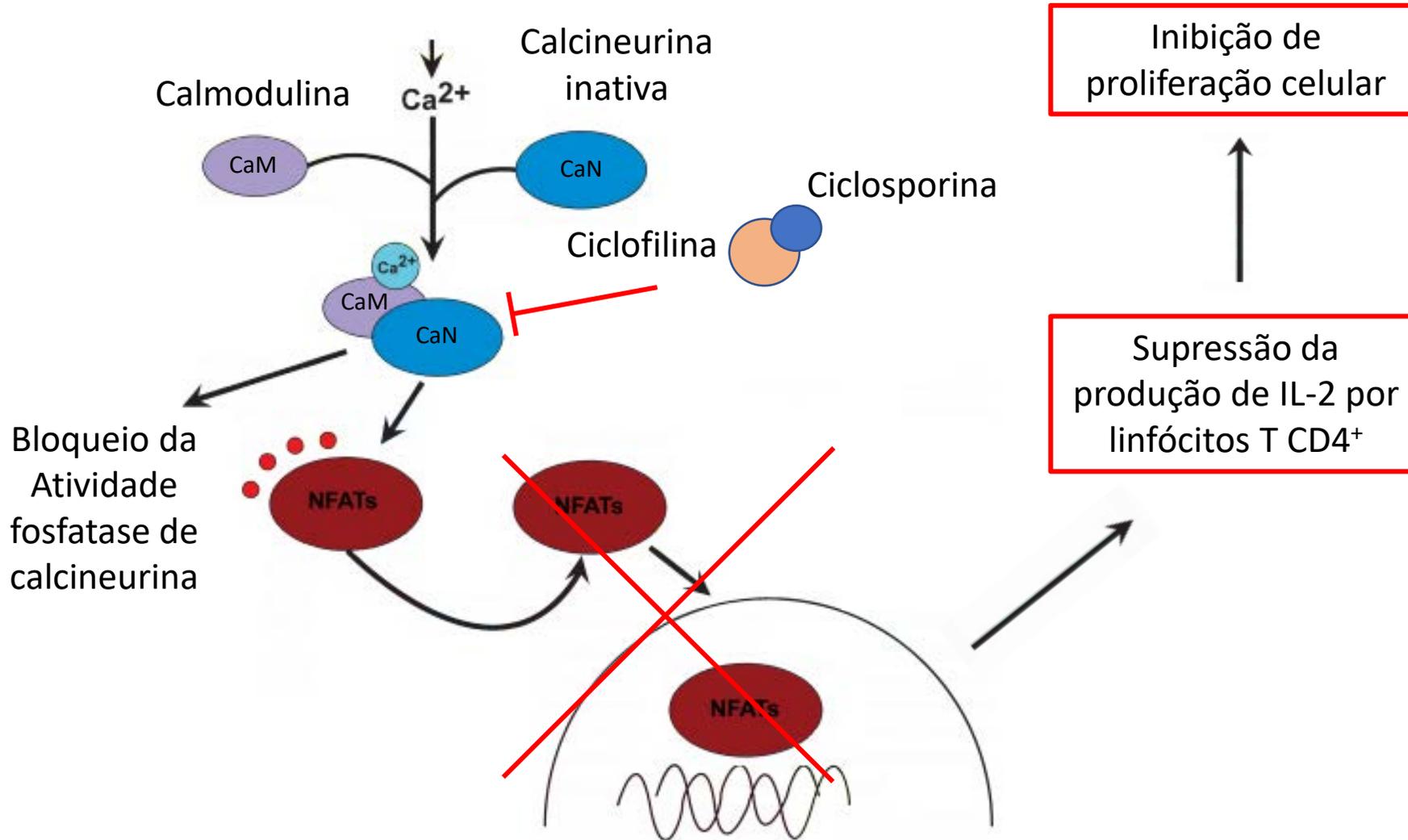
NFκB e AP-1:
 ↓IL-1, ↓IL6, ↓TNFα,
 ↓IL-8, ↓quimiocinas,
 ↓iNOS, ↓ROS
 ↓COX2 - ↓PGs

Tbet, GATA-3, STATs:
 ↓IFNγ, ↓IL-4, ↓IL-5 ↓IL-2

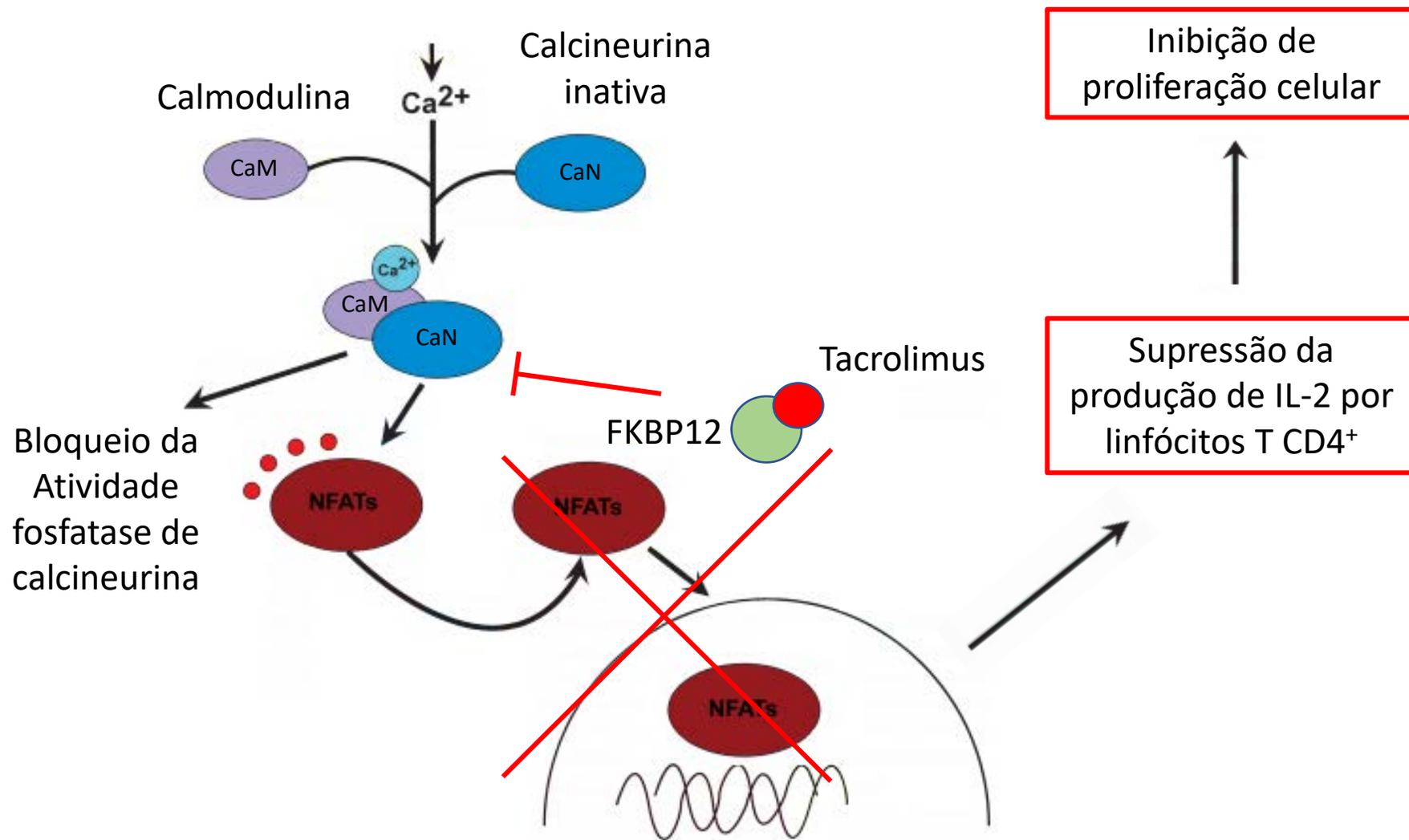
Mecanismo de ação dos inibidores de calcineurina



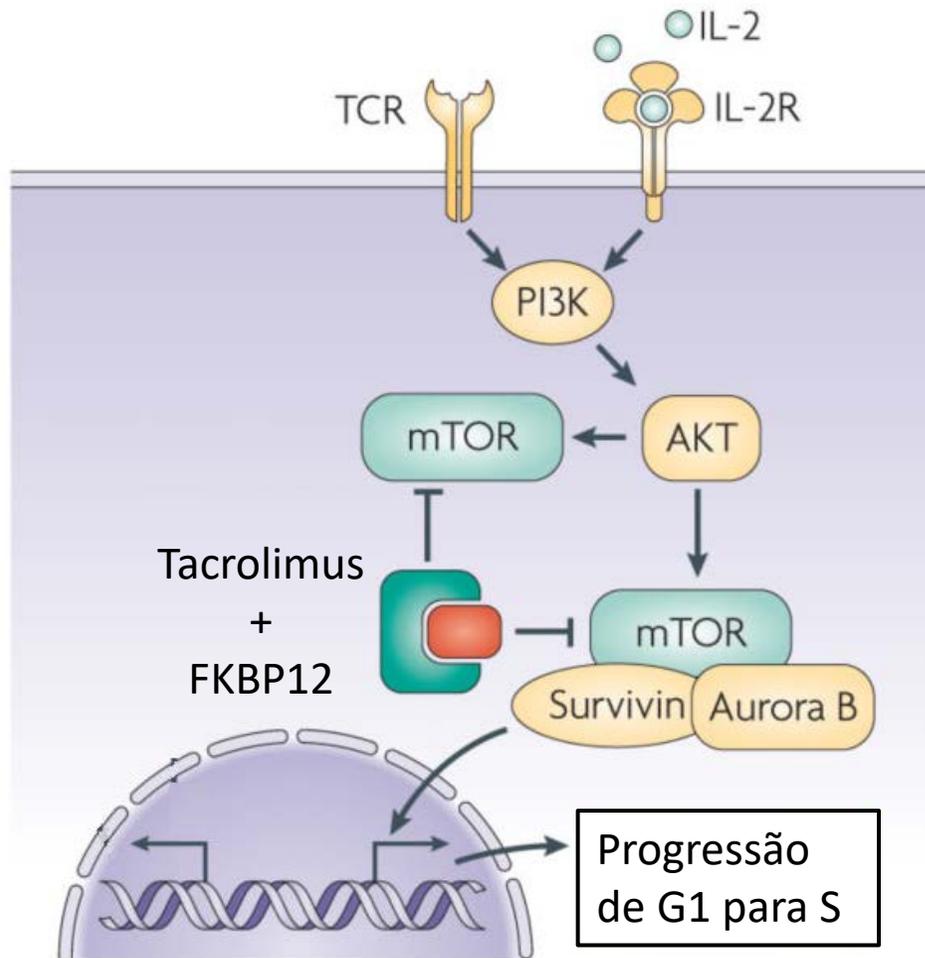
Mecanismo de ação da ciclosporina



Mecanismo de ação do tacrolimus



Mecanismo de ação do Sirolimus



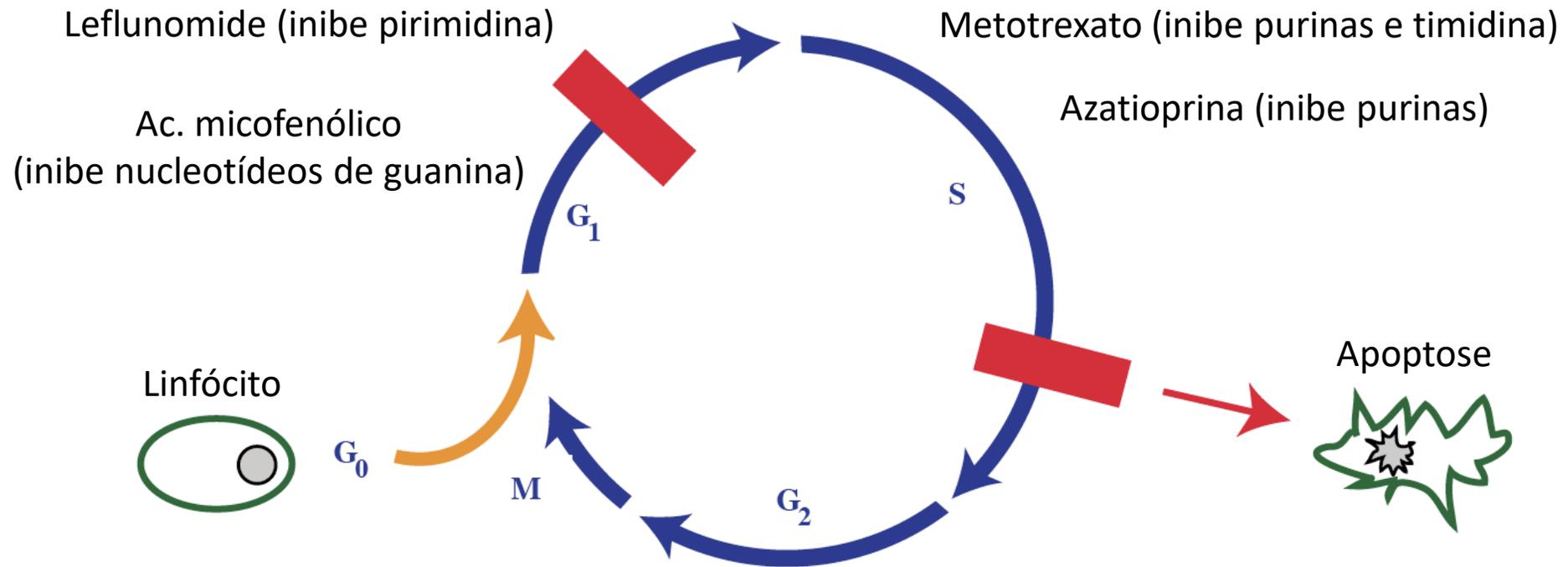
Bloqueia a atividade da serina-treonina quinase mTOR

Inibição de proliferação celular induzida por IL-2

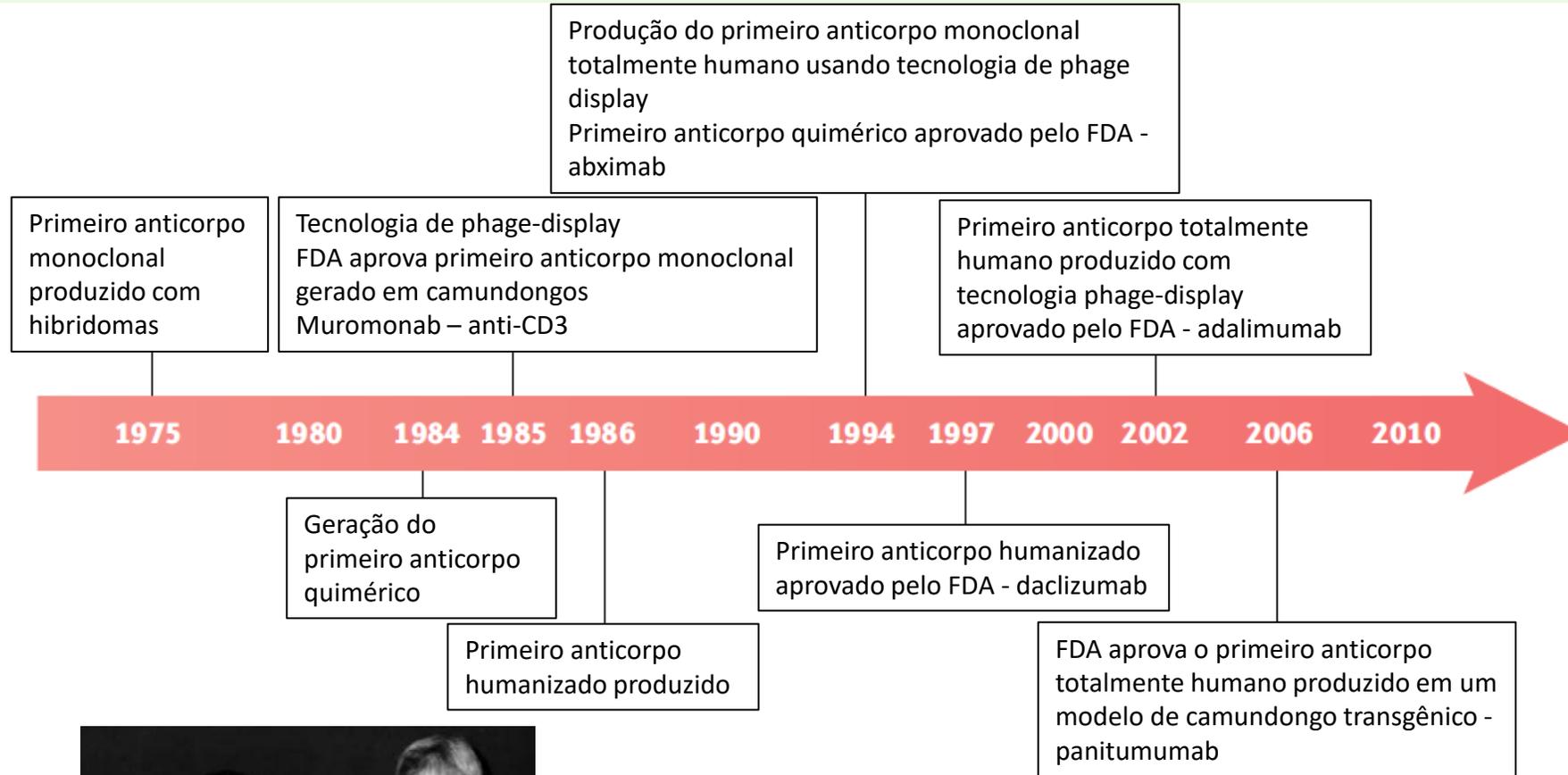
Progressão de G1 para S

Thompson AW, 2009

Antimetabólitos



Imunobiológicos

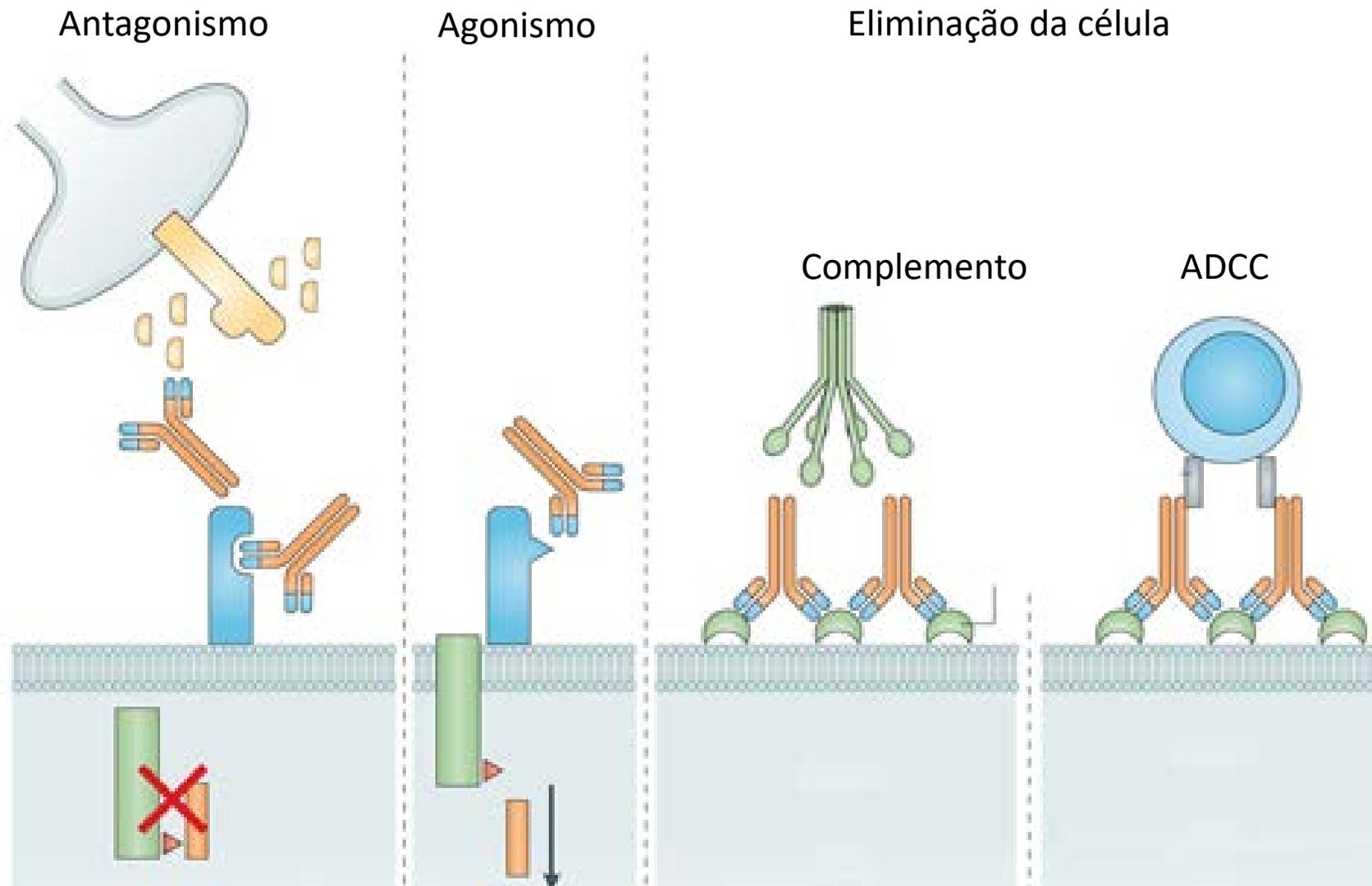


Nobel Prize 1984 - Georges Köhler and Cesar Milstein
Hibridomas e anticorpos monoclonais

Nomenclatura de anticorpos monoclonais

Prefix	Target infix		Source infix		Suffix
<i>Varies, "should be euphonious"</i>	<i>-o(s)-</i>	bone	<i>-u-</i>	human	<i>-mab</i>
	<i>-v(i)-</i>	viral	<i>-o-</i>	mouse	
	<i>-b(a)-</i>	bacterial	<i>-a-</i>	rat	
	<i>-l(i)-</i>	immunomodulating	<i>-e-</i>	hamster	
	<i>-c(i)-</i>	cardiovascular	<i>-i-</i>	primate	
	<i>-k(i)-</i>	interleukin as target	<i>-xi-</i>	chimeric	
	<i>-t(u)-</i>	miscellaneous tumor	<i>-zu-</i>	humanized	
	<i>-tox(a)-</i>	toxin as target	<i>-axo-</i>	rat/mouse hybrid	
	<i>-f(u)-</i>	fungus			

Modo de ação de anticorpos monoclonais

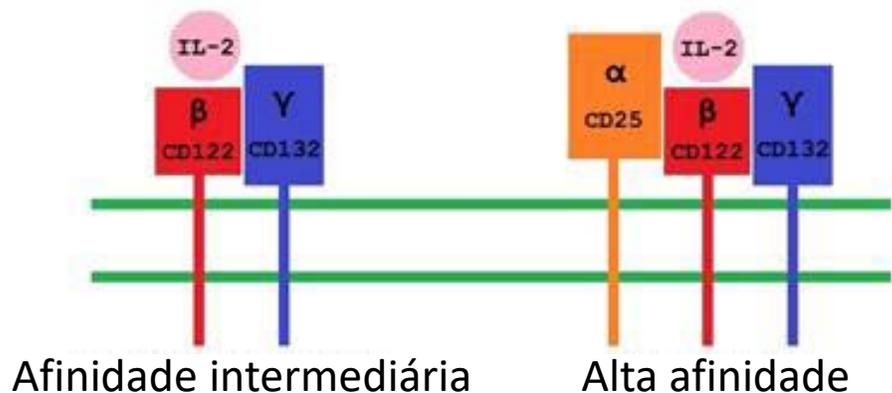


Alguns anticorpos monoclonais imunossupressores

Alentuzumab – Anticorpo humanizado - anti-CD52

- elimina linfócitos B, T macrófagos e células natural killer
- utilizado geralmente para prevenção de rejeição a transplantes, e aprovado recentemente para esclerose múltipla

Basiliximab - Daclizumab – anticorpos anti- CD25 (cadeia α do receptor de IL-2)



- Antagonistas – bloqueiam ligação da citocina ao receptor.

- Suprime proliferação de linfócitos T

- Efeito adverso: imunossupressão – maior suscetibilidade a infecções

Anticorpos monoclonais imunomoduladores

Target	Drug name	Trade name (FDA)	Indications
TNF	Adalimumab	Humira	Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, non-infectious uveitis, ulcerative colitis, Crohn's disease, psoriatic arthritis, juvenile idiopathic arthritis, plaque psoriasis and hidradenitis suppurativa
	Certolizumab pegol	Cimzia	Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease
	Etanercept	Enbrel	Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, plaque psoriasis and juvenile idiopathic arthritis
	Infliximab	Remicade	Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, plaque psoriasis, ulcerative colitis and Crohn's disease
	Golimumab	Simponi	Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and ulcerative colitis
IL-6R	Sarilumab	Kevzara	Rheumatoid arthritis
	Tocilizumab	Actemra	Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and giant cell arteritis
IL-17A	Secukinumab	Cosentyx	Ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and plaque psoriasis

Target	Drug name	Indications
p40	Ustekinumab	Psoriatic arthritis, plaque psoriasis and Crohn's disease
IL-1 β	Canakinumab	Periodic fever syndromes and systemic juvenile idiopathic arthritis
IL-1R	Anakinra	Rheumatoid arthritis and cryopyrin-associated periodic syndromes
IL-1	Riloncept	Cryopyrin-associated periodic syndromes
IFN γ	Emapalumab-lzsg	Hemophagocytic lymphohistiocytosis
CD80 or CD86	Abatacept	Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis
CD20	Rituximab	Rheumatoid arthritis, non-Hodgkin lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and pemphigus vulgaris
BAFF	Belimumab	Systemic lupus erythematosus

Bibliografia

- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 9ª EDIÇÃO – 2019 –
CAPÍTULO 21: IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS E ADQUIRIDAS
- ABUL K. ABBAS, ANDREW HH LICHMAN, SHIV PILLAI - IMUNOLOGIA CELULAR E MOLECULAR- 10ª EDIÇÃO – 2023 –
CAPÍTULO 21: IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS E ADQUIRIDAS

Questões

