

BMI-102 Imunopatologia

Imunodeficiências – HIV/AIDS

Breve introdução sobre imunodeficiências primárias e adquiridas;

Exemplos;

HIV e AIDS histórico

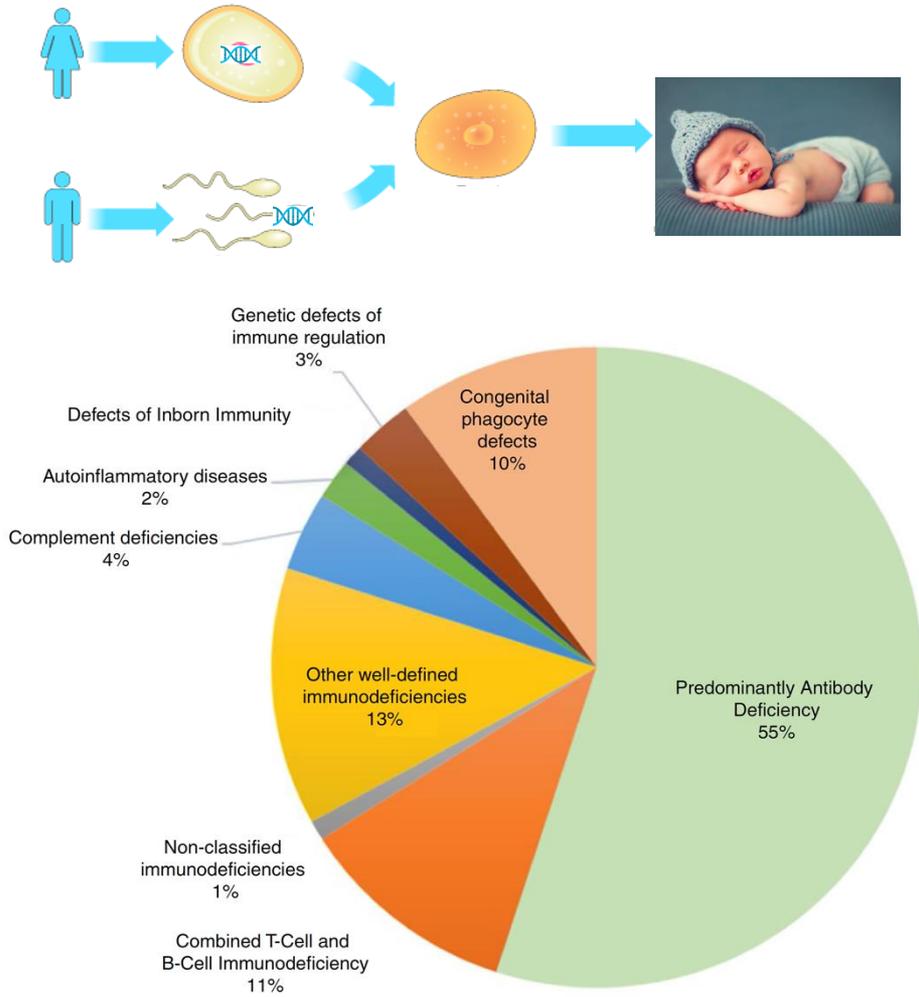
HIV – vírus e ciclo de vida

Respostas imunes contra o vírus

Efeitos sobre o sistema imune e o organismo

Terapia/vacina

Imunodeficiências primárias



mais de 200 doenças já descritas

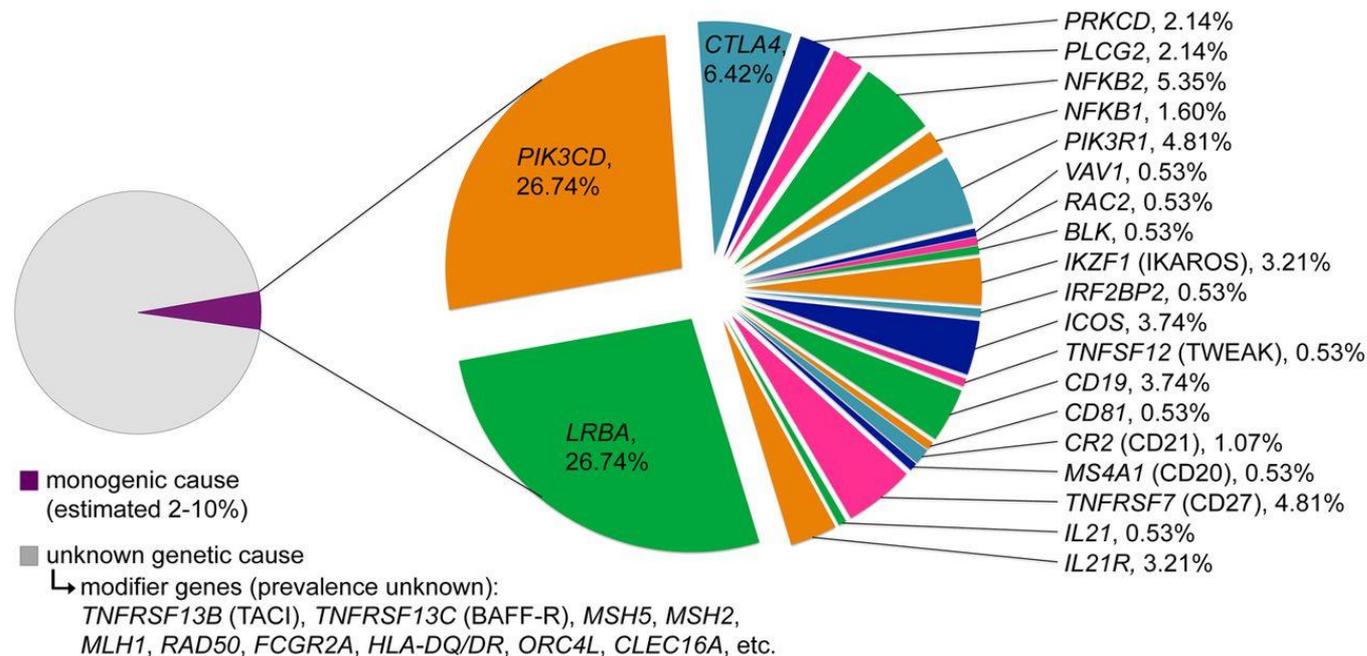
Imunodeficiências secundárias ou adquiridas



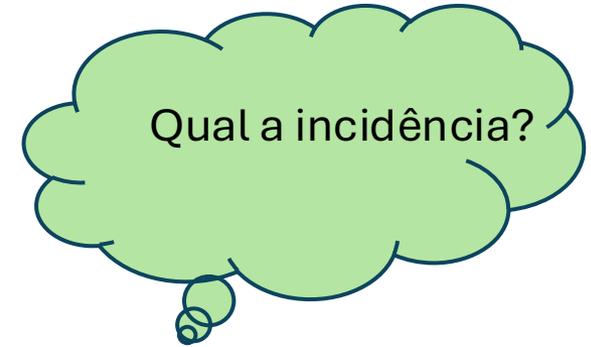
- Desnutrição
- Infecção por retrovirus
- Metástases na medula óssea
- Leucemia
- Remoção do baço
- Idade
- Iatrogênicas

Imunodeficiências primárias são raras

Tipo	Incidência
Deficiência de IgA	1:700
Deficiência de IgM	1:600
Comum variável	1:75.000
Combinada severa	1:100.000
Agammaglobulinemia ligada ao X	1:200.000
Doença granulomatosa crônica	1:500.000



Imunodeficiências secundárias ou adquiridas



Desnutrição

Iatrogênica

químico/radioterapia

imunossupressores para controle
de rejeição de transplantes

Infeções por retrovírus

Metástases na medula óssea

Remoção do baço

Idade avançada - imunosenescência

HIV e AIDS

Human Immunodeficiency Virus
Acquired Immunodeficiency Syndrome

Introdução e histórico

Estatísticas Globais de HIV

- Em 2023, aproximadamente 39,9 milhões [36,1 milhões–44,6 milhões] de pessoas no mundo viviam com HIV.
- Houve 1,3 milhão [1 milhão–1,7 milhão] de novas infecções por HIV relatadas em 2023.
- O número de pessoas que morreram por condições relacionadas à AIDS em 2023 foi de 630.000 [500.000–820.000].
- Aproximadamente 30,7 milhões de pessoas [27–31,9 milhões] estavam recebendo terapia antirretroviral em 2023.
- Desde o início da epidemia, um total de 88,4 milhões [71,3 milhões–112,8 milhões] de pessoas foram infectadas pelo HIV.
- Desde o começo da epidemia, 42,3 milhões [35,7 milhões–51,1 milhões] de pessoas faleceram devido a doenças relacionadas à AIDS.

Pessoas vivendo com HIV

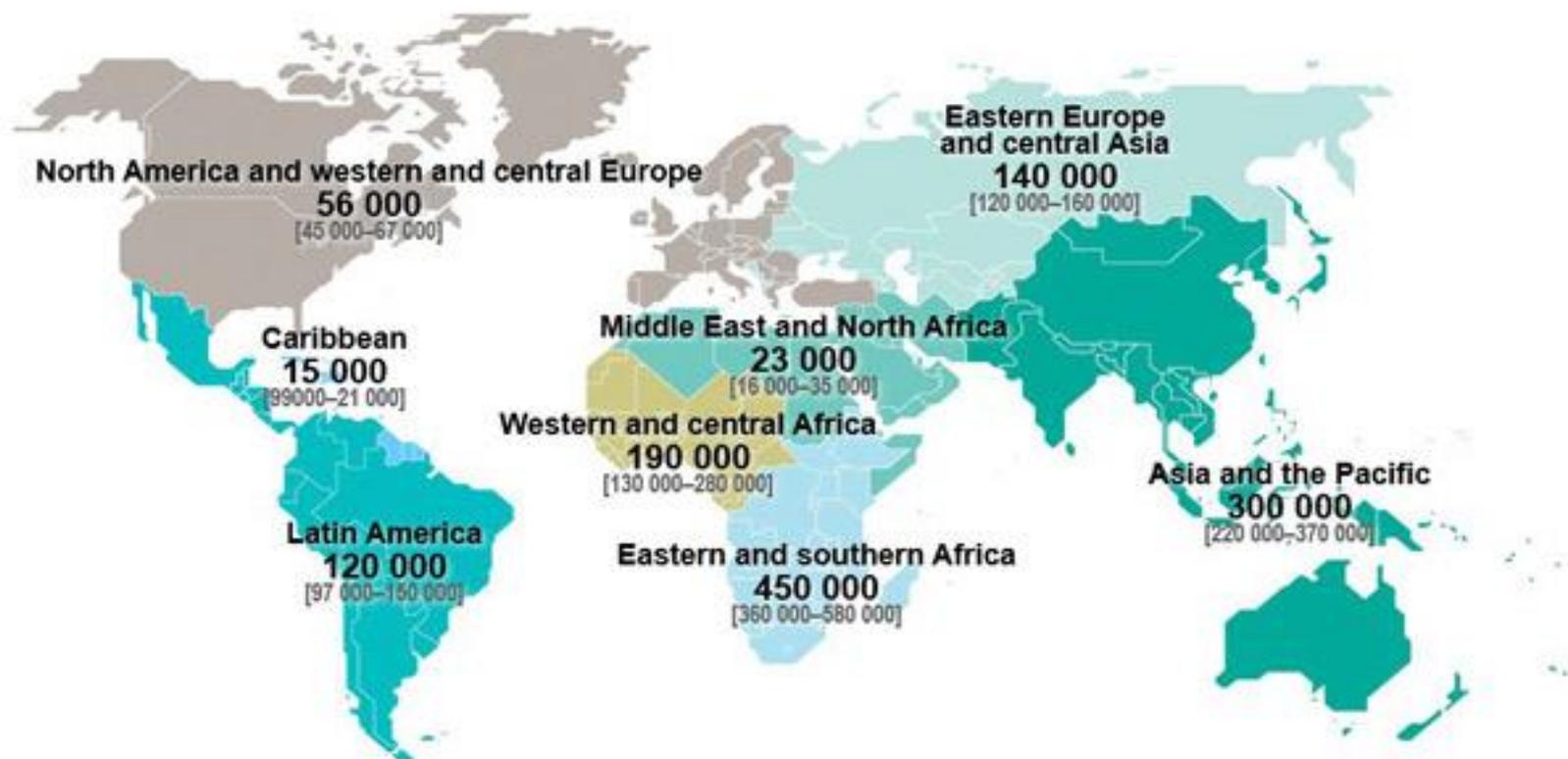
Em 2023

- Havia 39,9 milhões [36,1 milhões–44,6 milhões] de pessoas vivendo com HIV.
- 38,6 milhões [34,9 milhões–43,1 milhões] eram adultos (15 anos ou mais).
- 1,4 milhão [1,1 milhão–1,7 milhão] eram crianças (0–14 anos).
- 53% de todas as pessoas vivendo com HIV eram mulheres e meninas.
- 86% [69–>98%] de todas as pessoas vivendo com HIV sabiam de seu status sorológico em 2023.
- Cerca de 5,4 milhões de pessoas não sabiam que estavam vivendo com HIV em 2023.

Pessoas vivendo com HIV em terapia antirretroviral

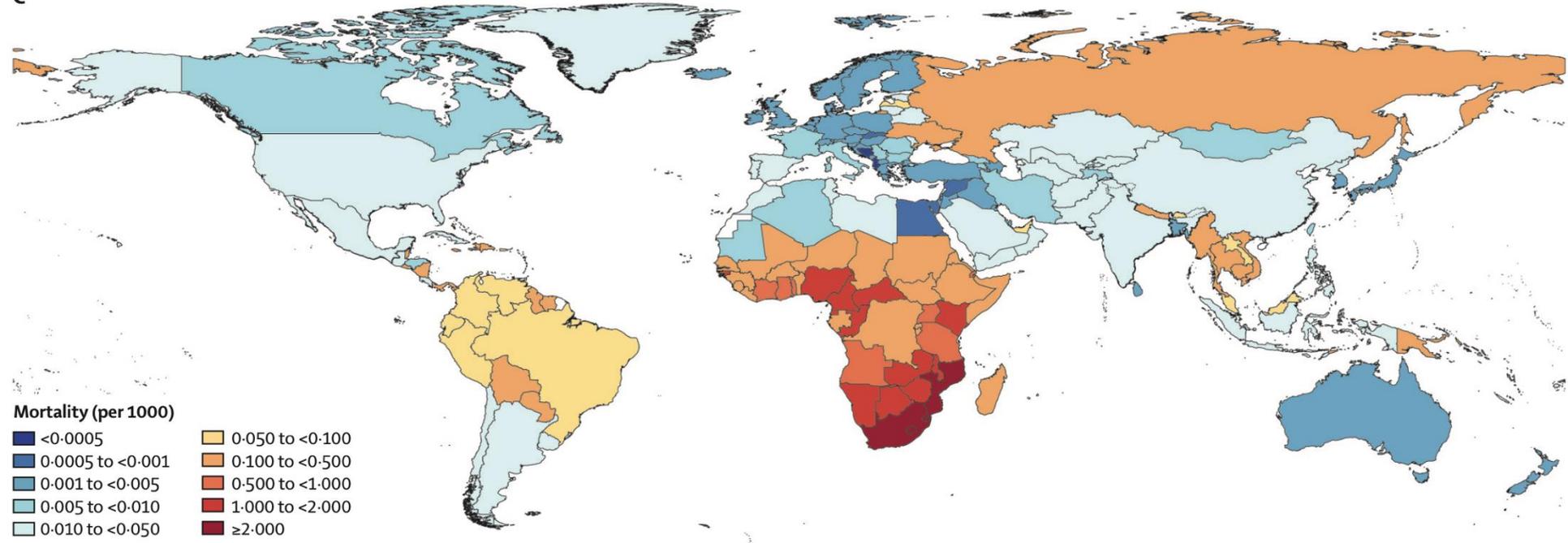
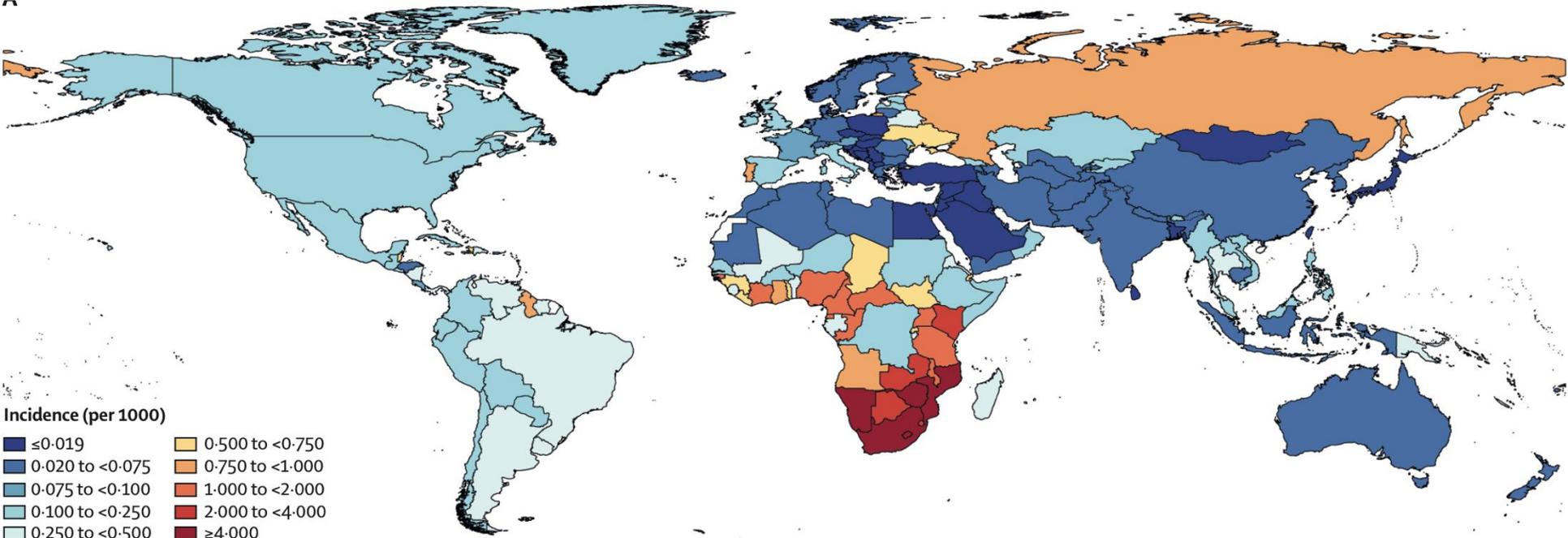
- No final de dezembro de 2023, 30,7 milhões [27–31,9 milhões] de pessoas estavam recebendo terapia antirretroviral, um aumento em relação a 7,7 milhões [6,7–8 milhões] em 2010, mas ainda abaixo da meta de 34 milhões para 2025.
- 84% [72–>98%] de mulheres grávidas vivendo com HIV tiveram acesso a medicamentos antirretrovirais para prevenir a transmissão do HIV ao seu filho em 2023.

Estimated number of adults and children newly infected with HIV | 2023



Total: 1.3 million [1.0 million–1.7 million]

HIV – incidência e mortalidade



HIV/AIDS Timeline



The majority of people worldwide eligible for antiretrovirals are now receiving them



After tests in mice and macaques, Truvada is shown to reduce the risk of HIV infection



AIDS-related deaths fall in developed countries due to combination treatments



Infant HIV infections begin to fall due to AZT treatment



AZT, developed in mice, becomes the first drug approved for treating AIDS



Françoise Barré-Sinoussi and Luc Montagnier discover HIV as the cause of AIDS and later win the Nobel Prize

RARE CANCER SEEN IN 41 HOMOSEXUALS

Outbreak Occurs Among Men in New York and California — 8 Died Inside 2 Years

The New York Times reports a mysterious illness

1981

1984

1987

1994

1997

2010

2012

1982

1985

1990

1996

2007

2011

The name "AIDS" – Acquired Immune Deficiency Syndrome – is created

A test for screening blood donations is developed through chimpanzee research



8 million people have HIV



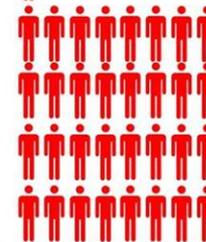
Combination treatment of antiretrovirals developed



22 million people have HIV



33 million people have HIV



Antiretrovirals are shown to reduce the risk of transmitting HIV by 96%

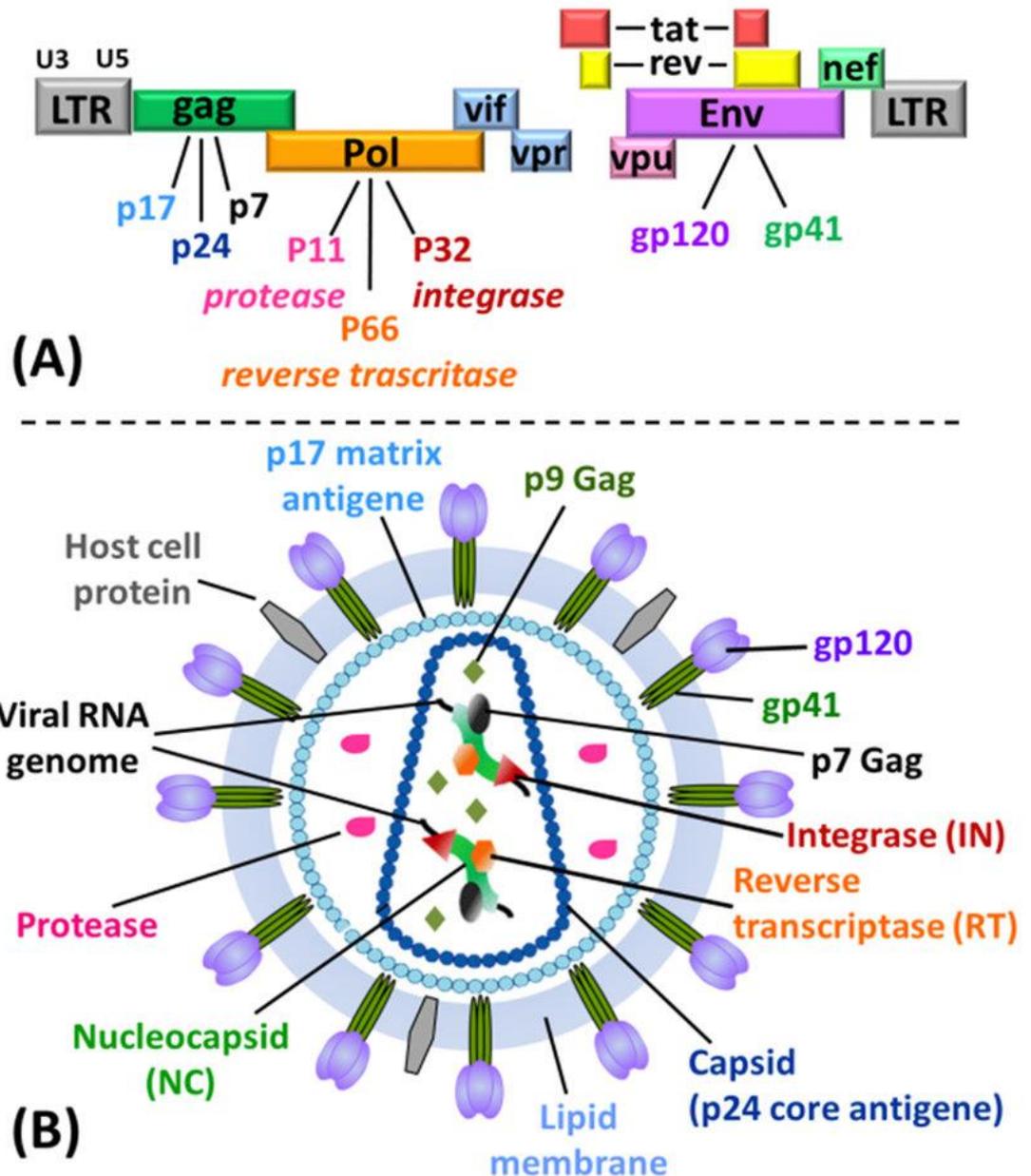
Image credits: Trocaire, Gates Foundation, iStock/LordRunar, Harwell

Estrutura e ciclo viral

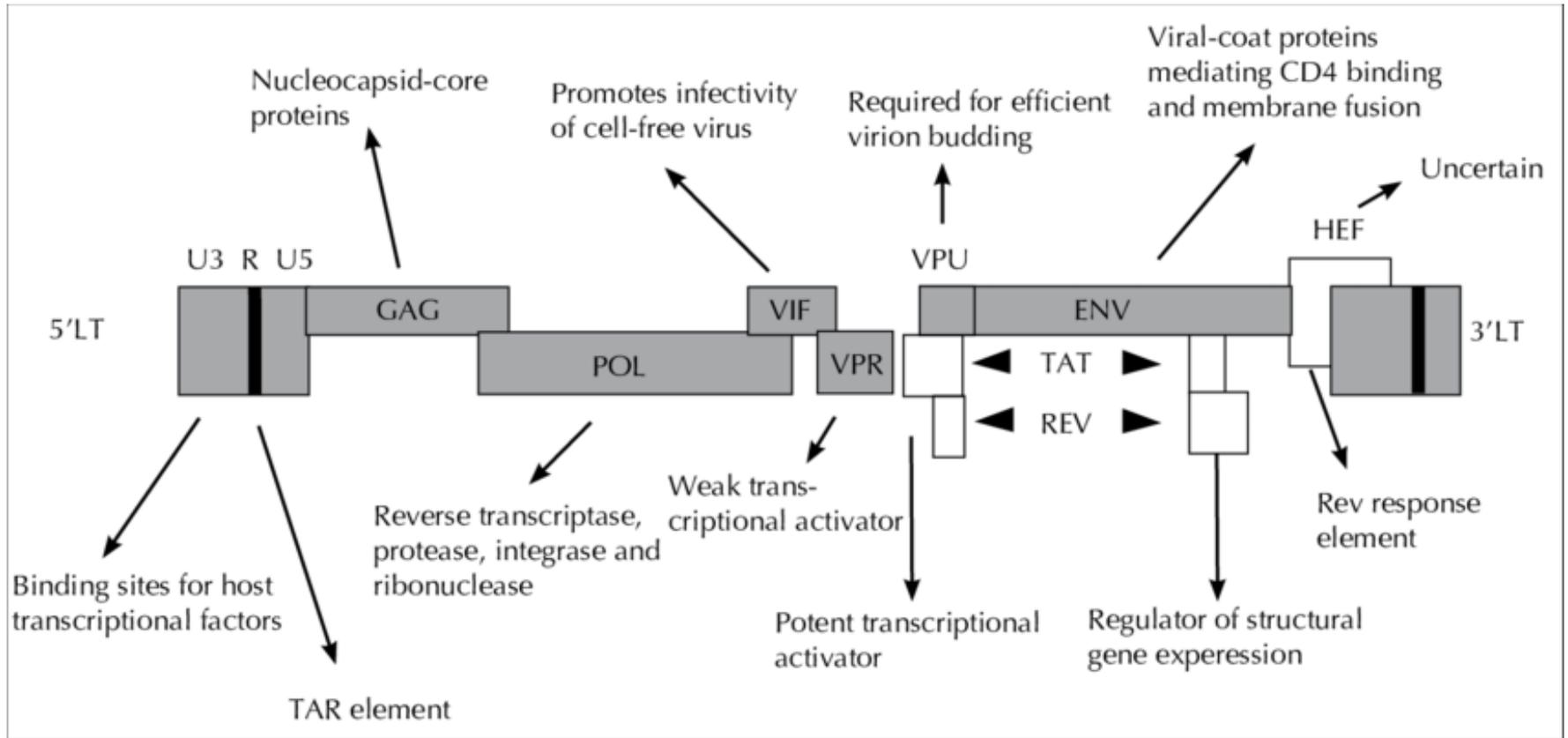
HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

Lentivírus da família Retroviridae

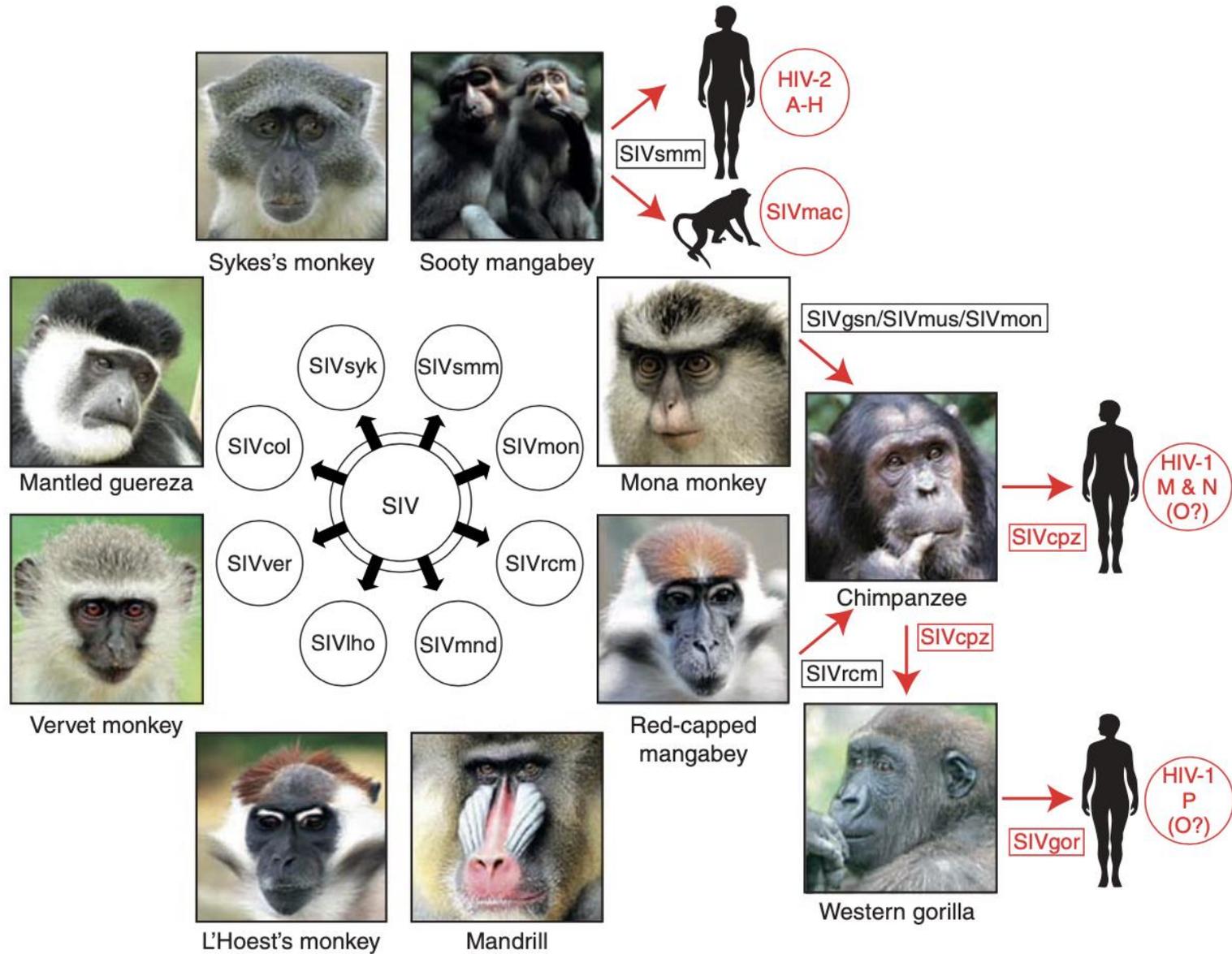
Capacidade de infectar células que não estejam proliferando;
Lentos – longos períodos de incubação.



Genes codificados pelo genoma de HIV e função das respectivas proteínas

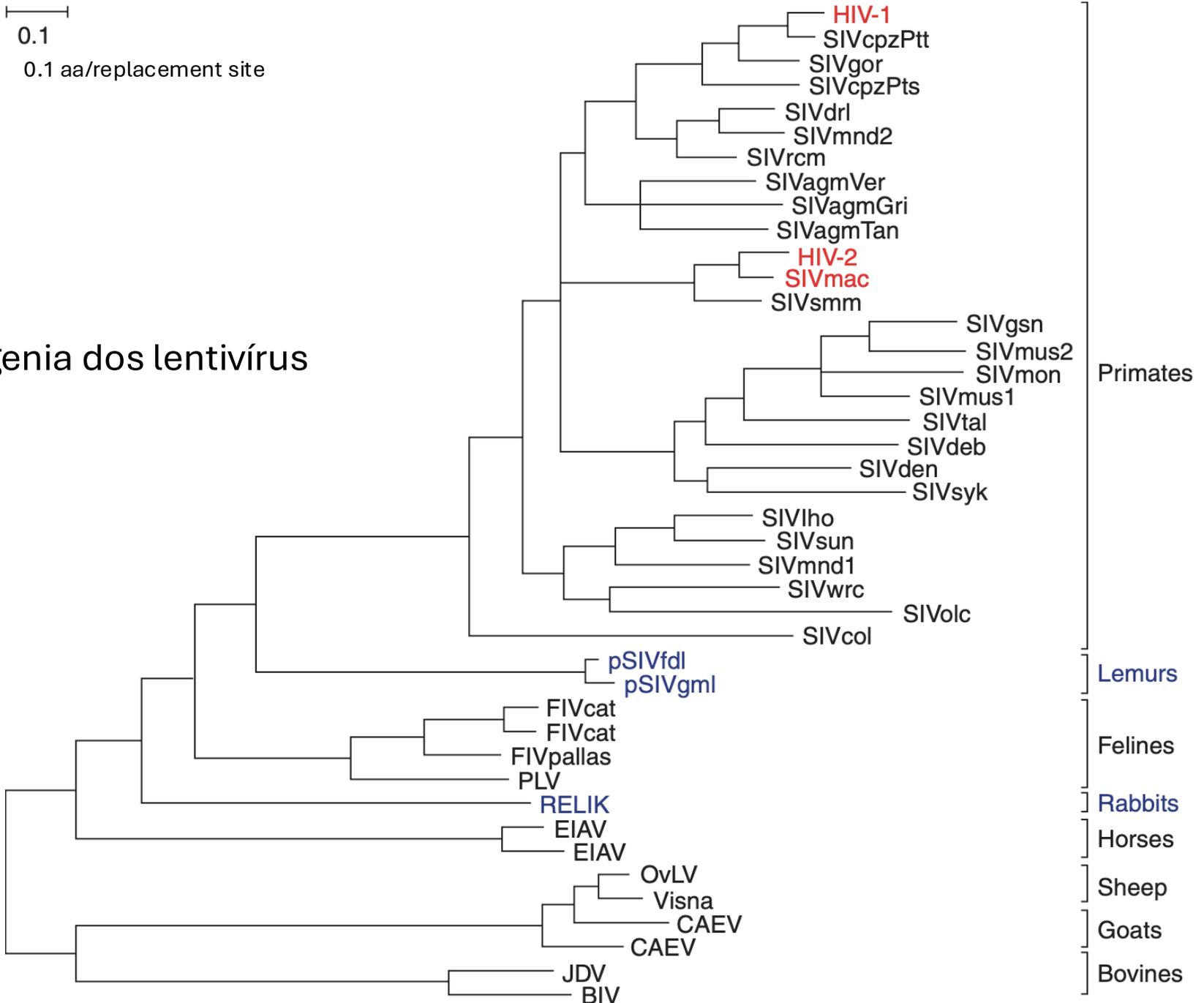


HIV entre os vírus de imunodeficiência

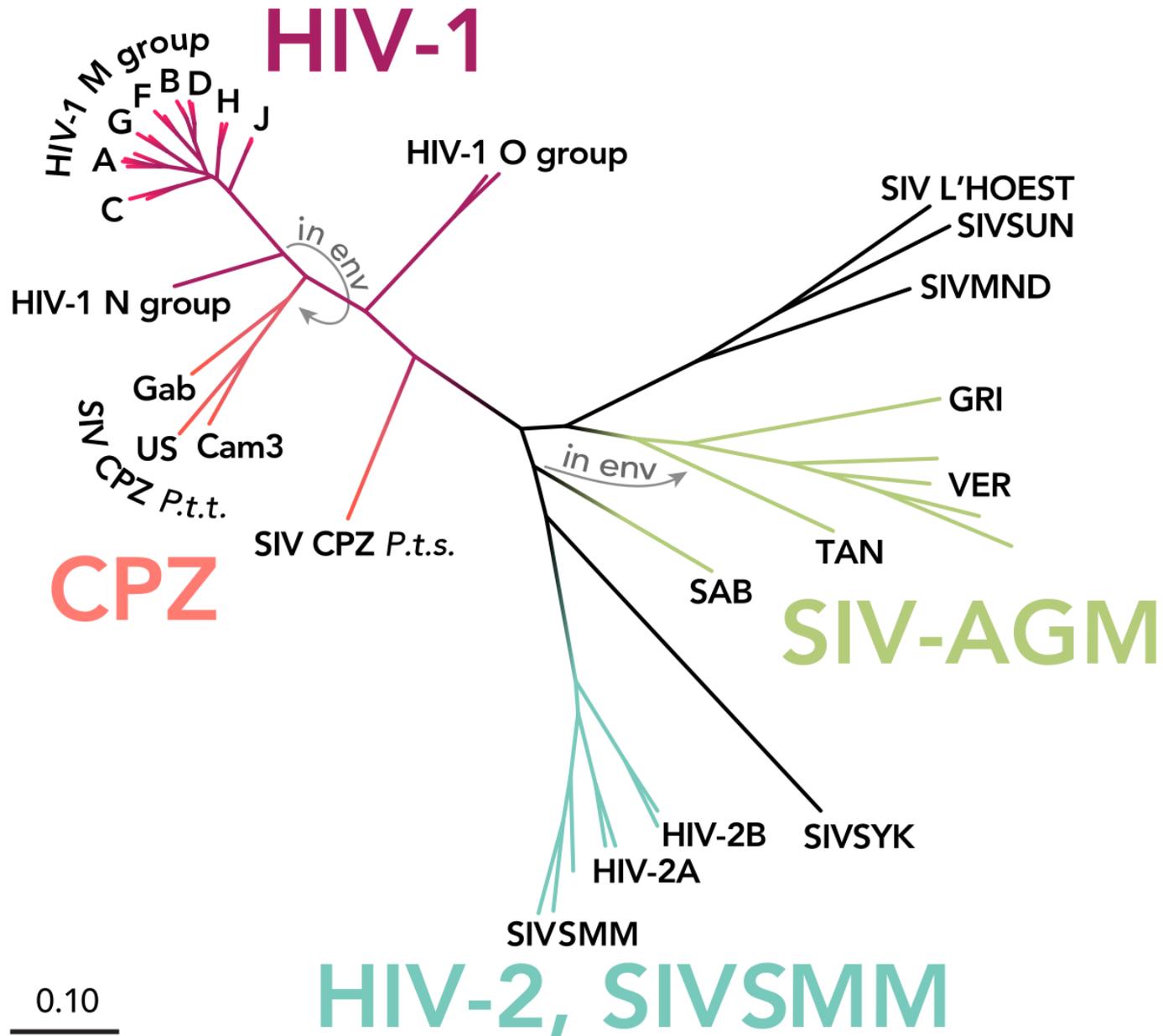


0.1
0.1 aa/replacement site

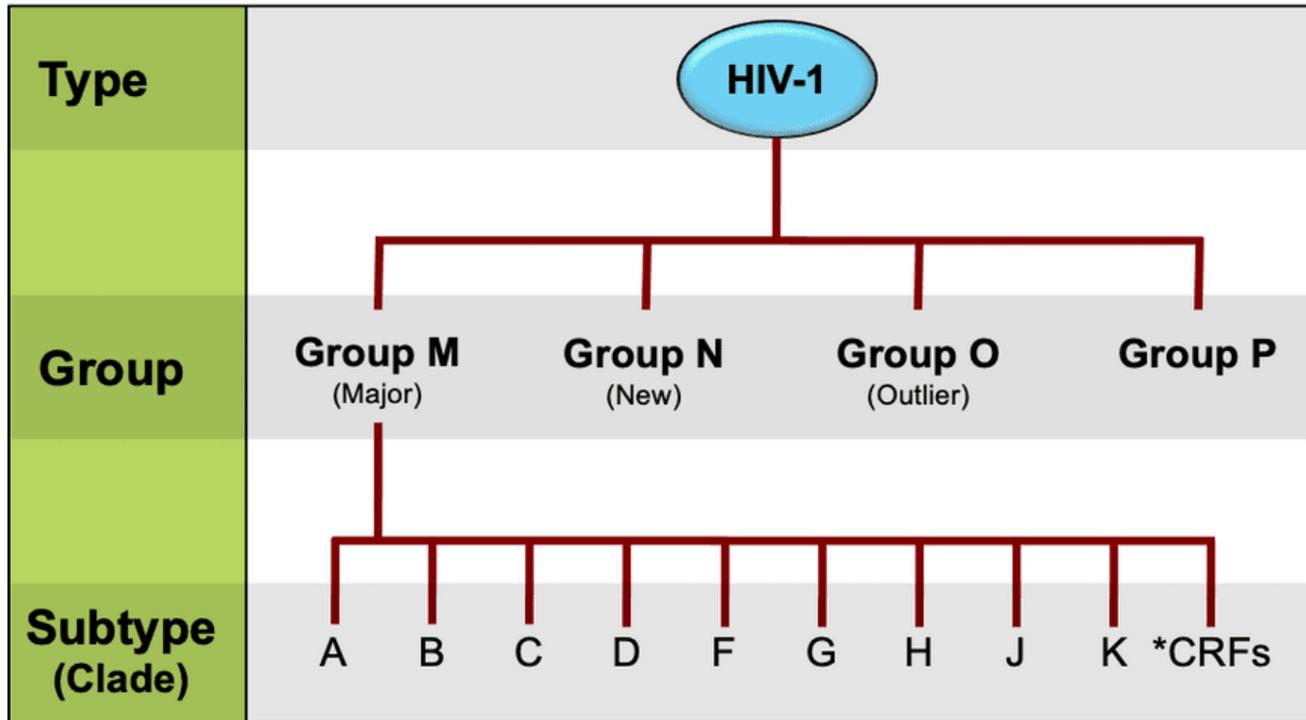
Filogenia dos lentivírus



HIV tem 4 principais grupos, grupos M tem 9 subtipos



Distribuição de subtipos M



*CRFs = Circulating Recombinant Forms



Ciclo viral

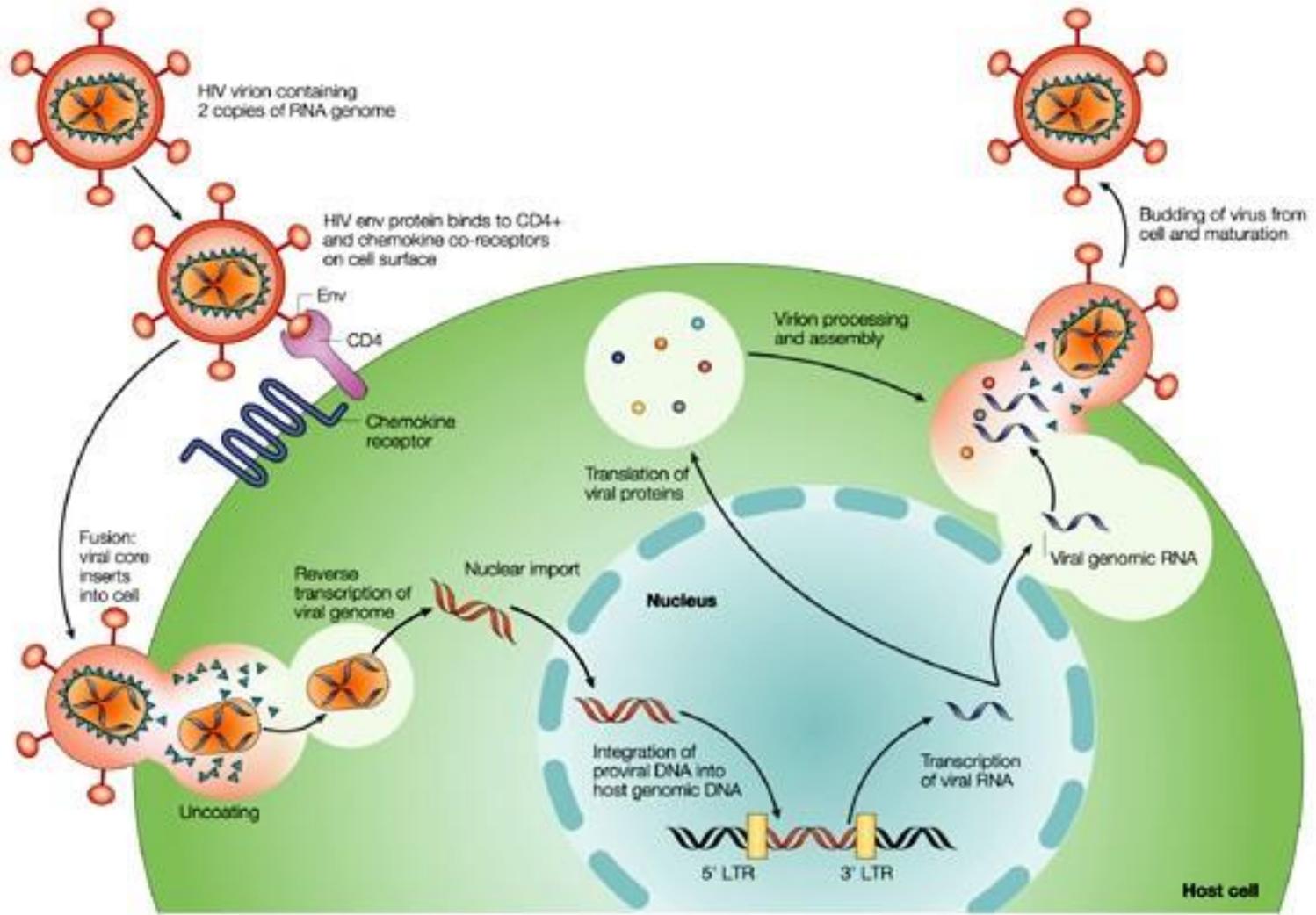
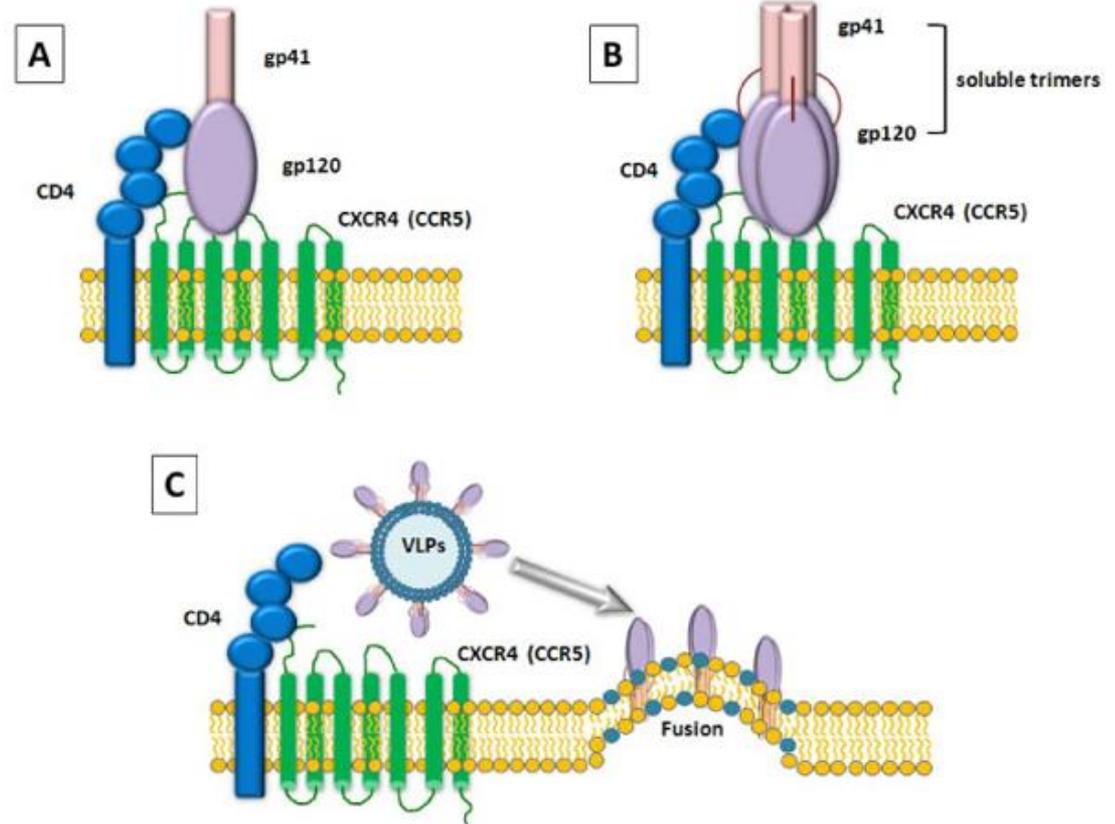
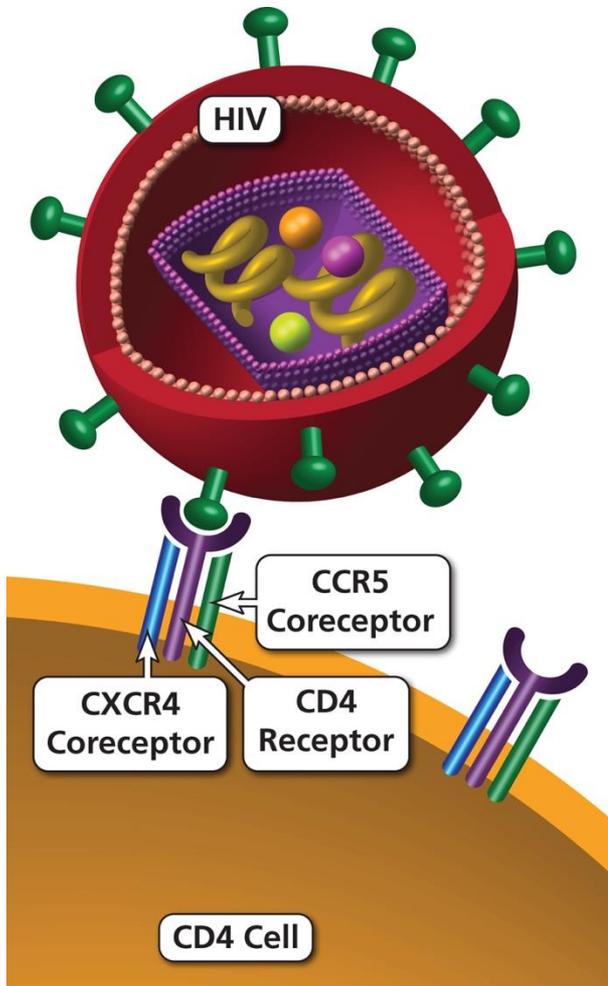


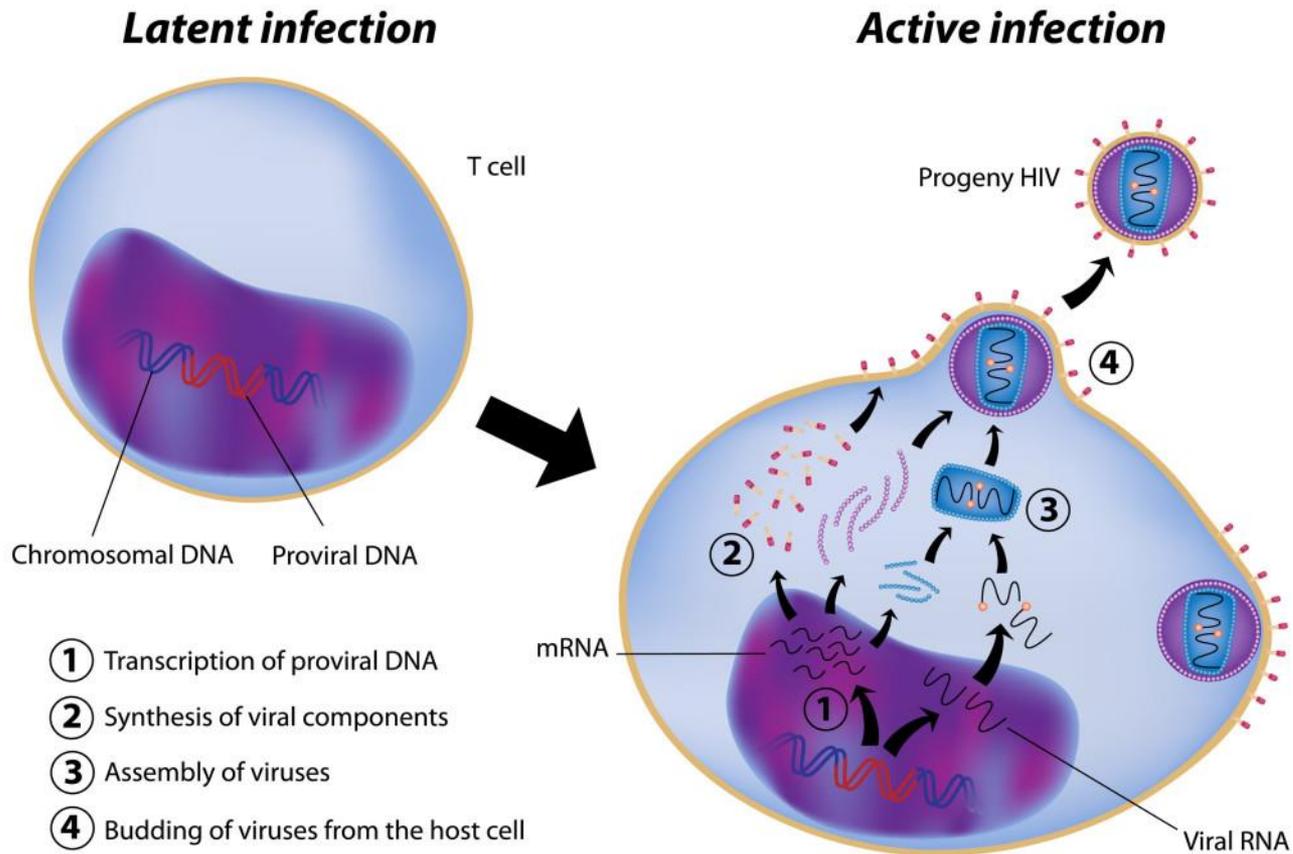
Fig. 1. Stages of HIV life cycle.

Especificidade



Latência x infecção produtiva

HIV Infection in Target T cells



Transmissão

Mucosas
Fluidos
Vertica

Doença sexualmente transmitida

HIV/AIDS 
HIV IS TRANSMITTED



Use of non-sterile syringes and tools



Pregnancy
Breastfeeding



Blood Transfusion



Organ Transplant

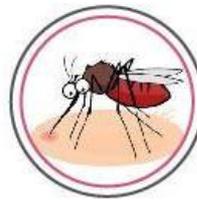


Unprotected Sex

HIV IS NOT TRANSMITTED



Food, Drink,
Utensils



Insect Bites



Kiss, Touch

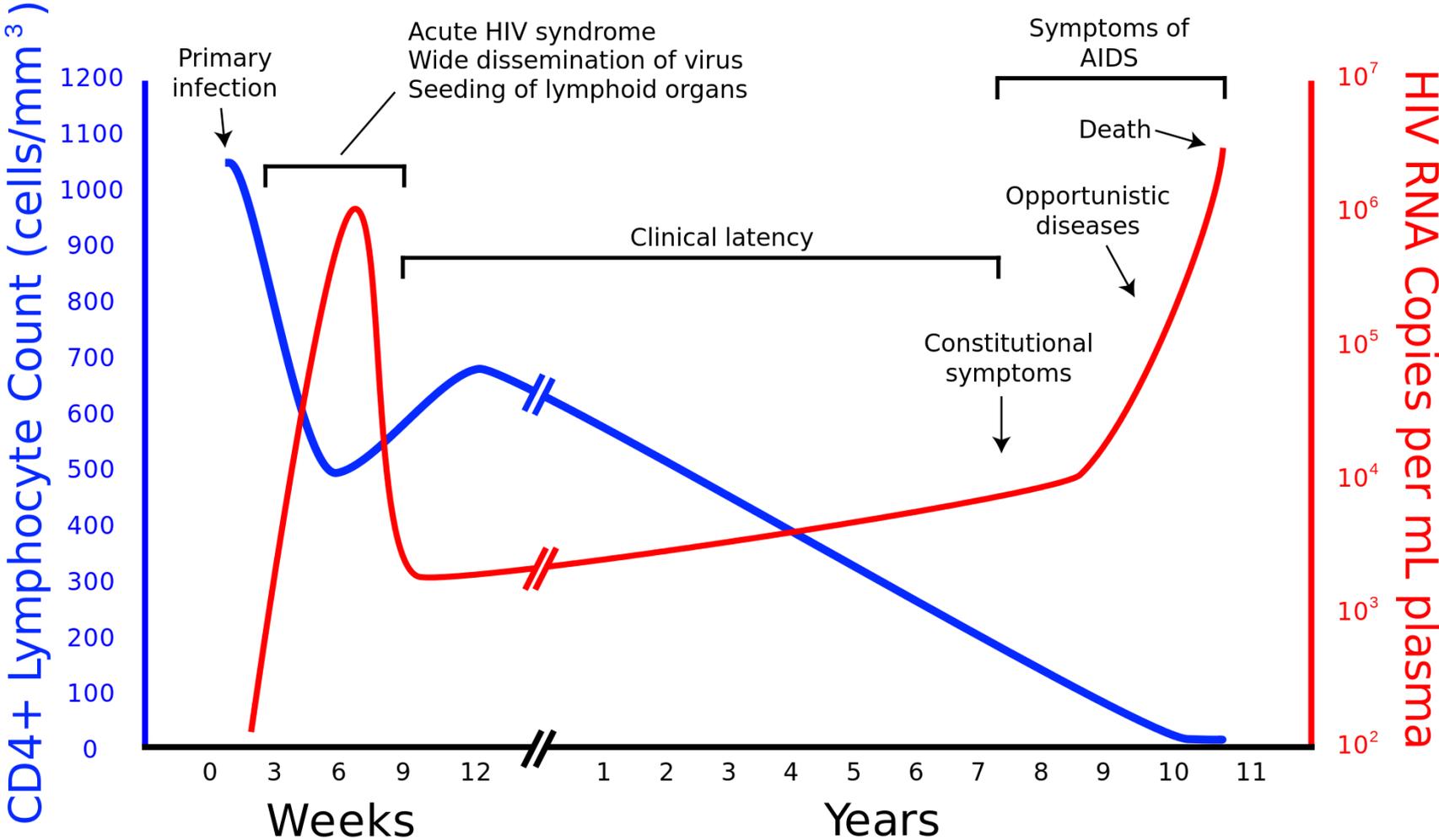


Clothes, Towels



Toilet, Shower

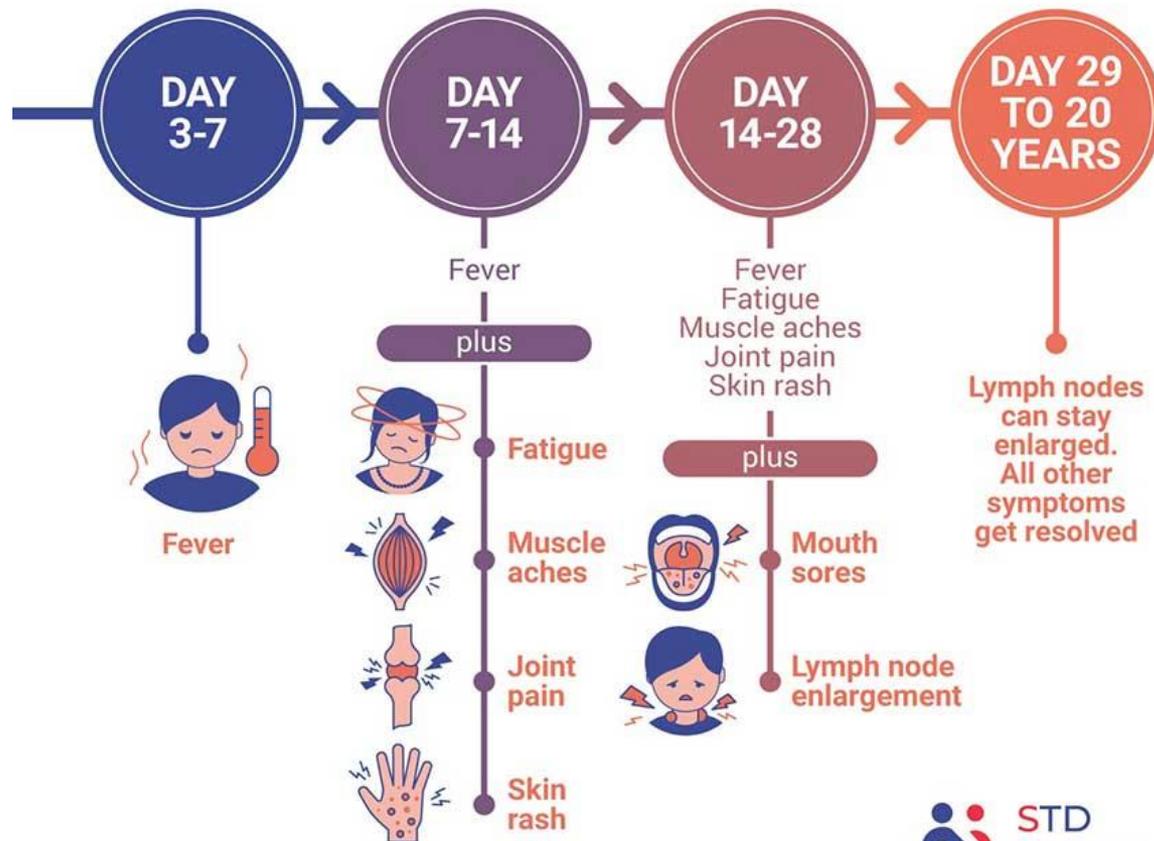
História natural da infecção não tratada

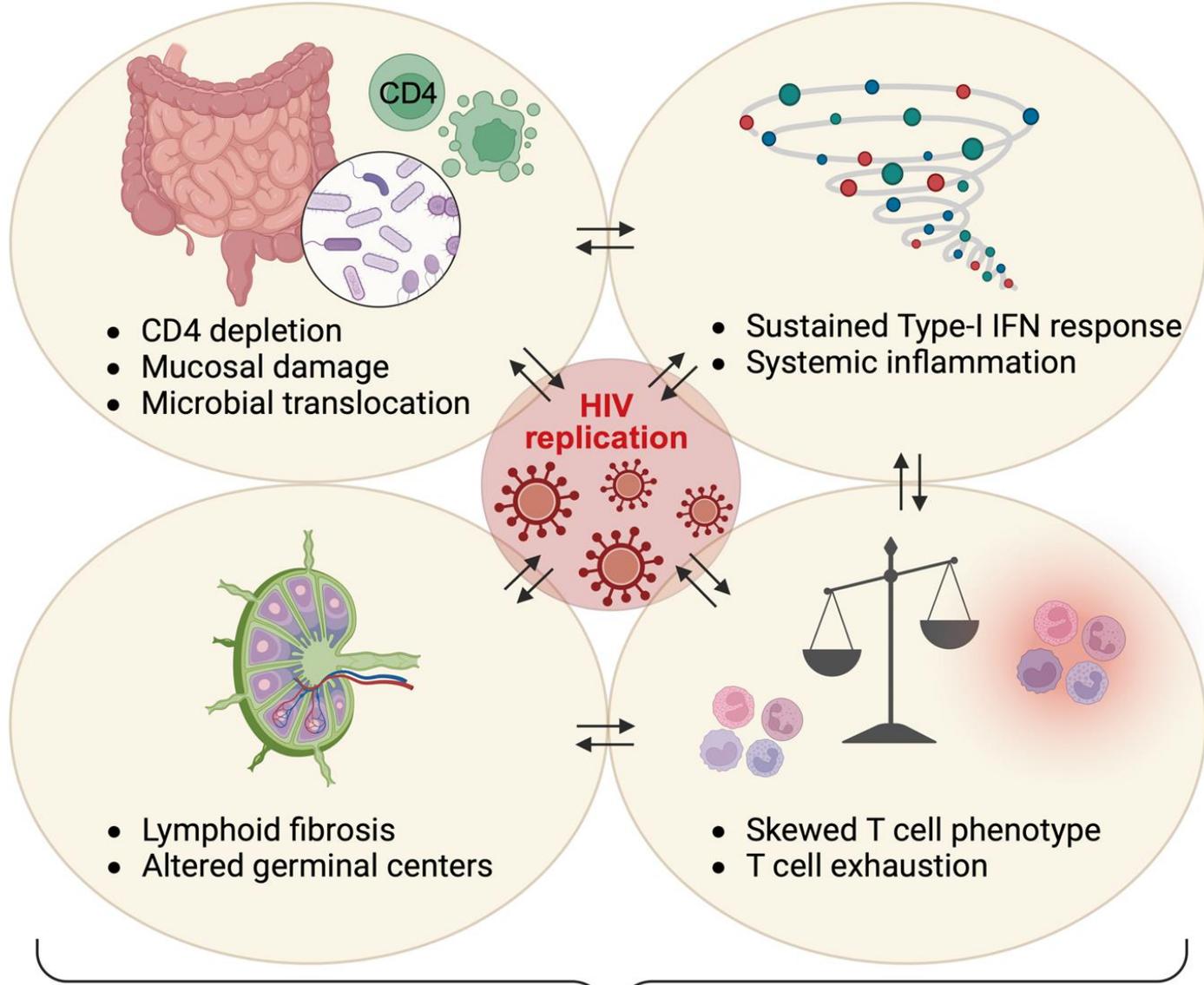


Sintomas e consequências da infecção

EARLY HIV SYMPTOMS TIMELINE

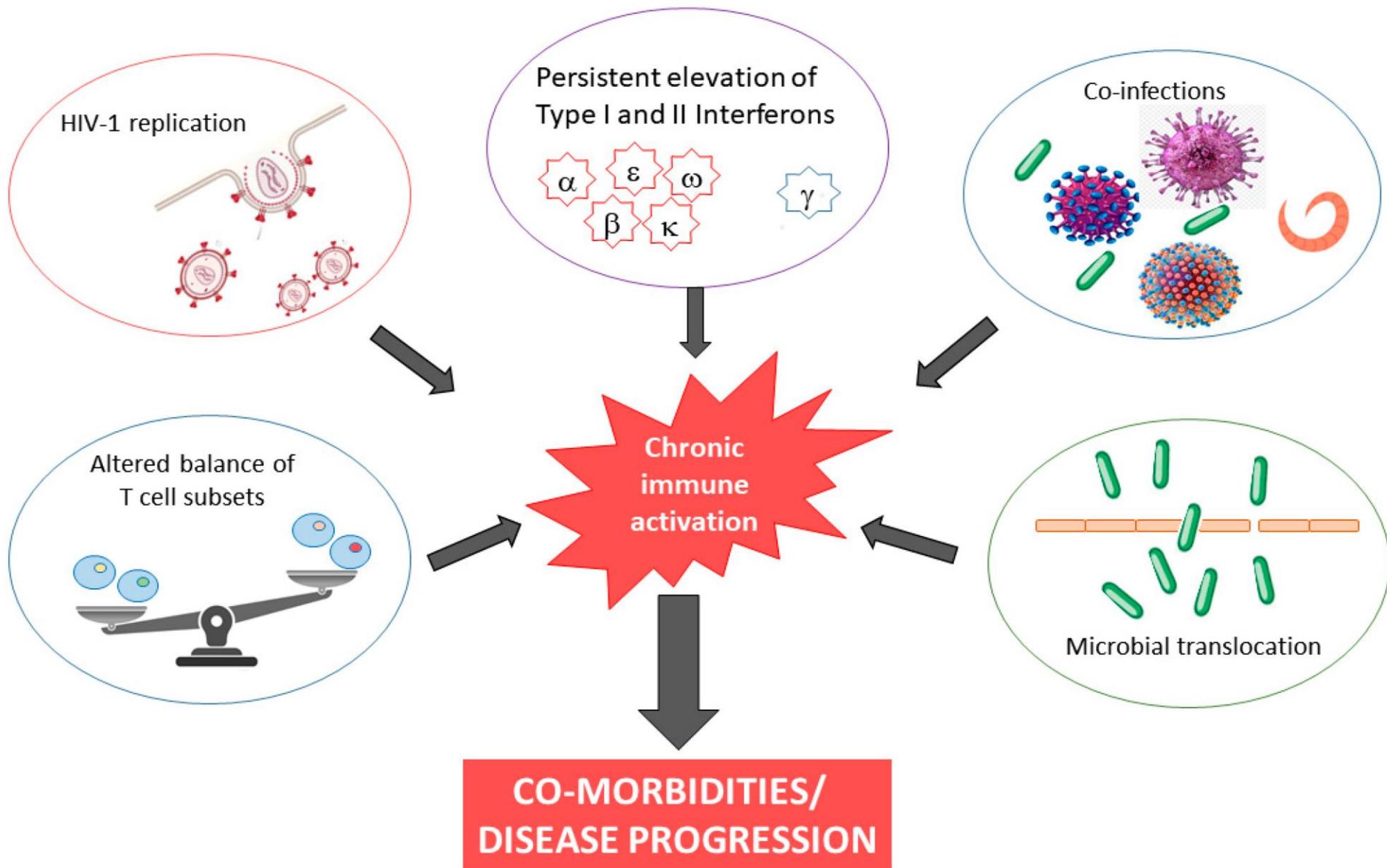
PLEASE KEEP IN MIND THAT ABOUT 10% TO 60% OF PEOPLE WITH NEWLY ACQUIRED HIV DO NOT GET SYMPTOMS AT ALL





Chronic immune activation
B and T cell dysfunctions

Suboptimal response to vaccines and pathogens

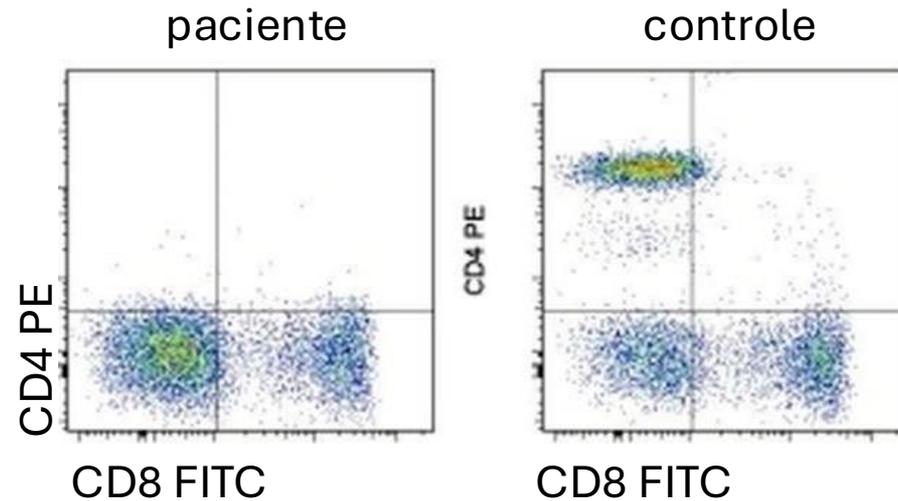


AIDS – Síndrome da imunodeficiência adquirida

É a imunodeficiência adquirida mais comum do mundo

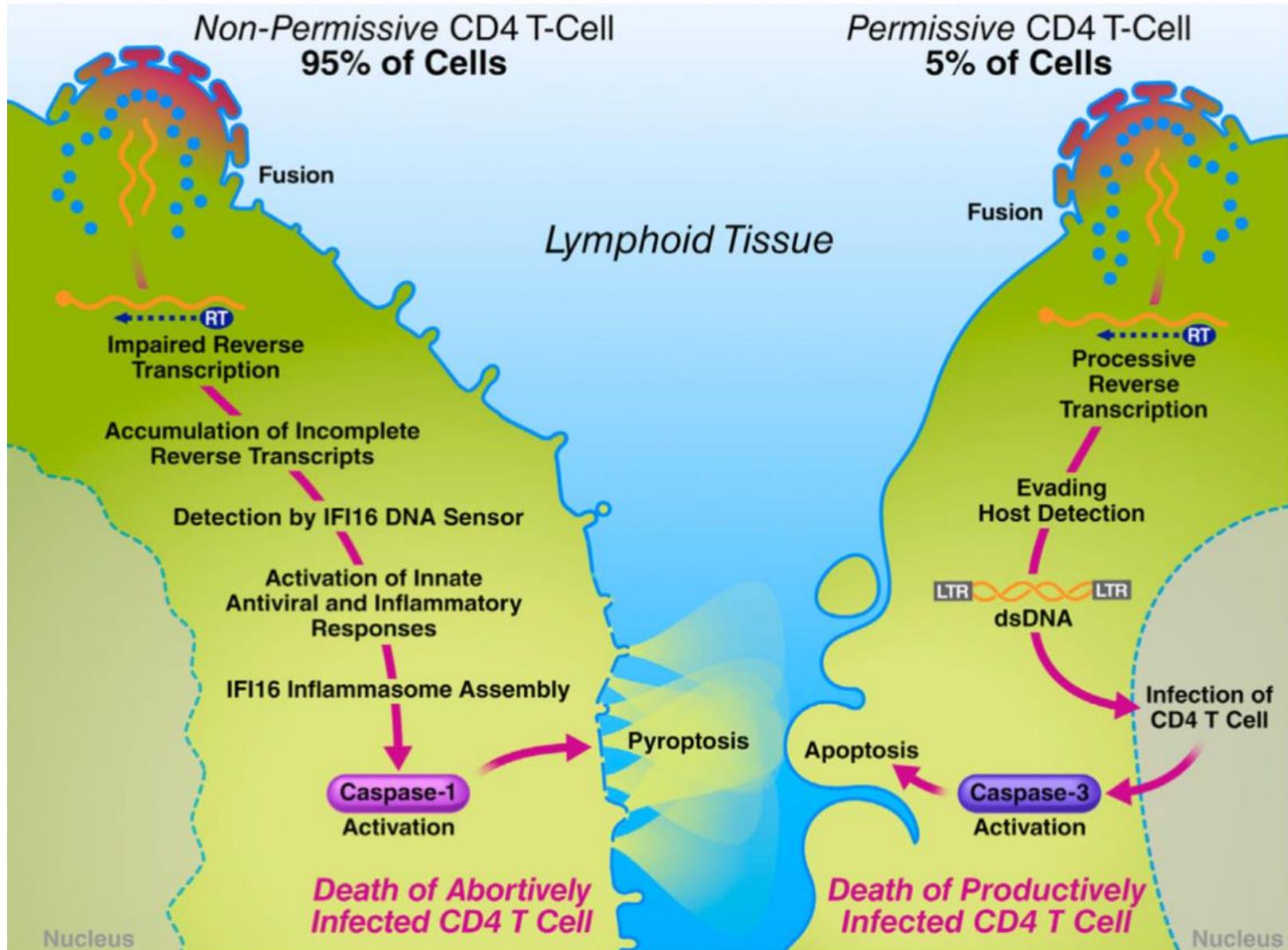
Ausência de células T e seus mecanismos efetores tornam o paciente susceptível a infecções oportunistas e outras doenças, como câncer.

CD4 maior que 350 células/mm³

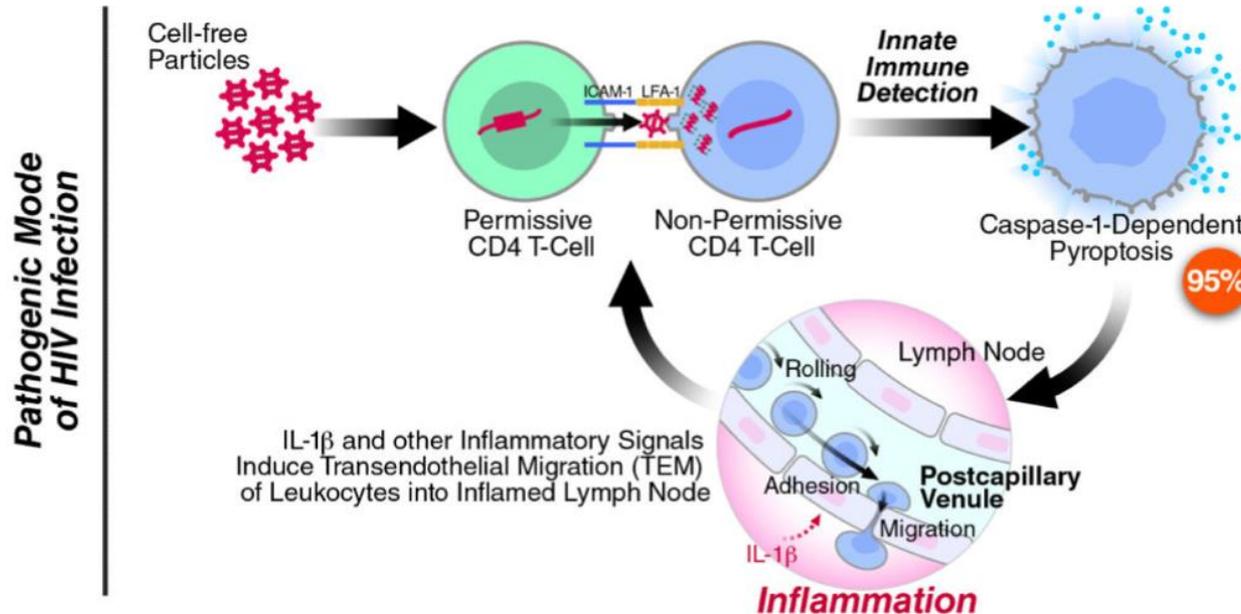
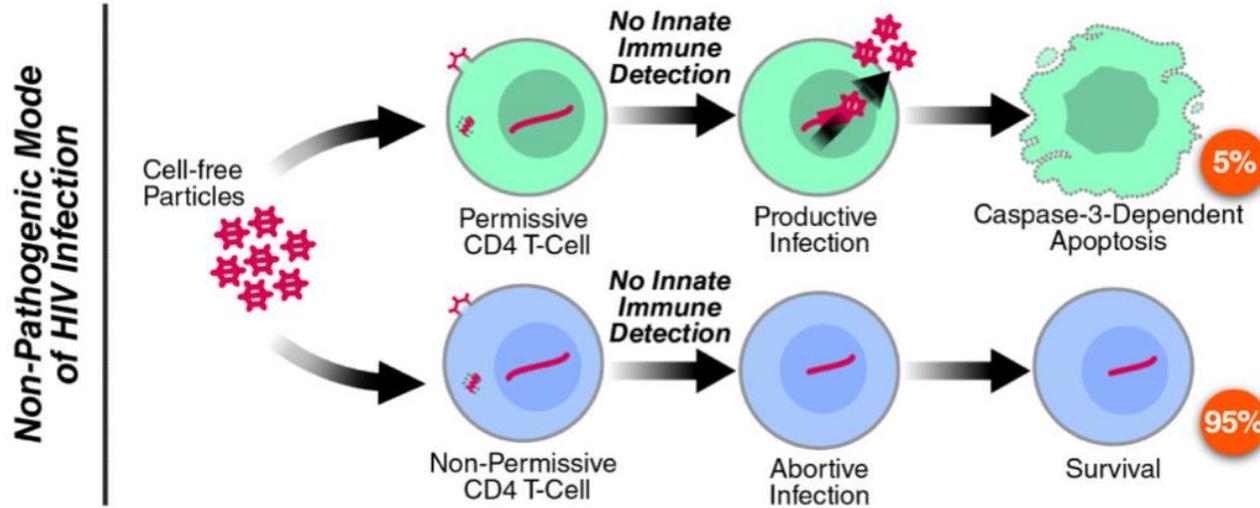


Células permissivas x não permissivas

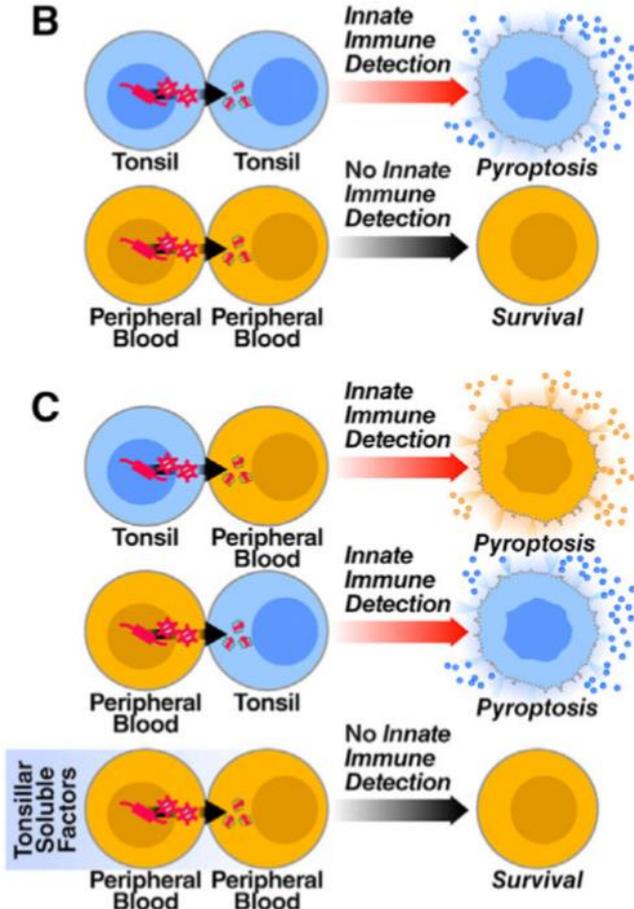
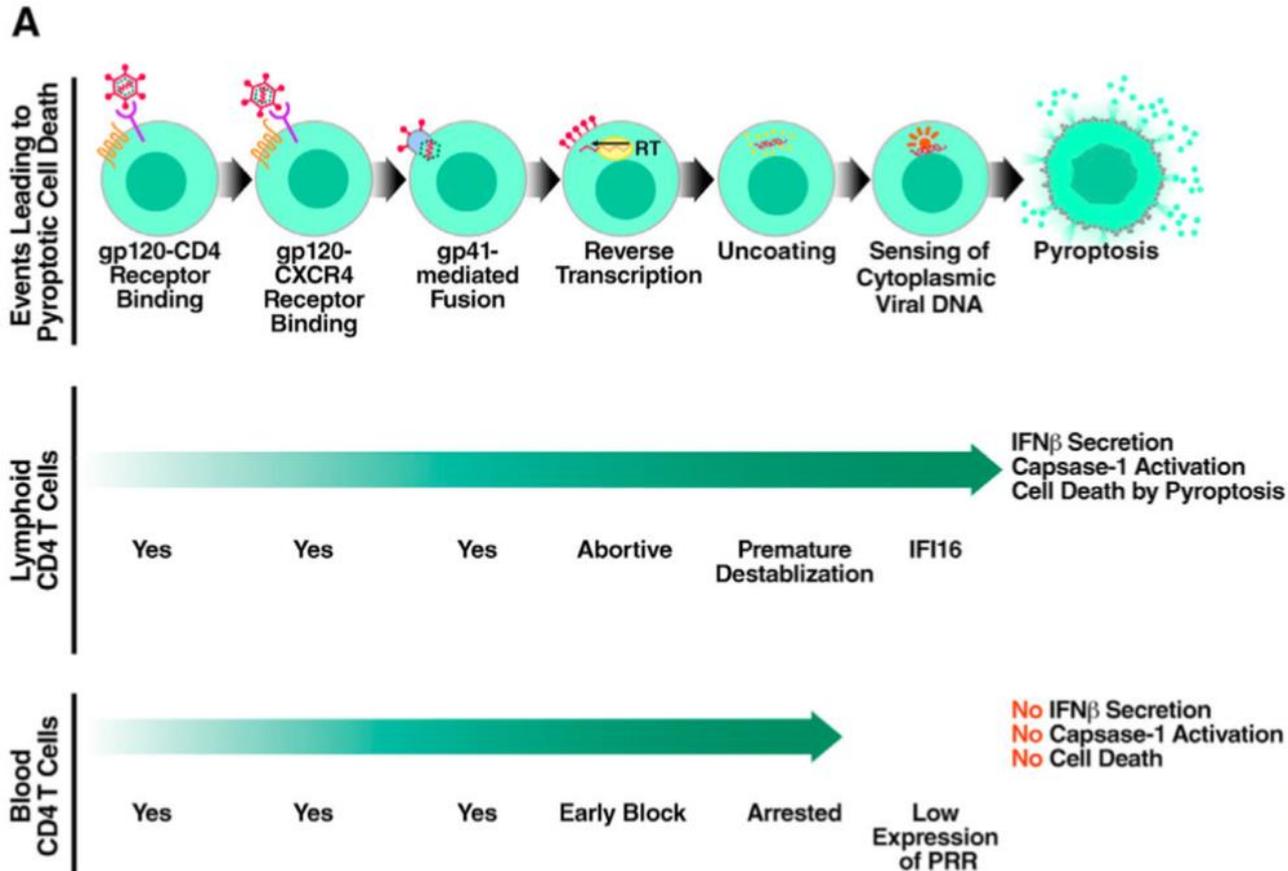
Como as células CD4 morrem? Diferenças entre células permissivas e não permissivas



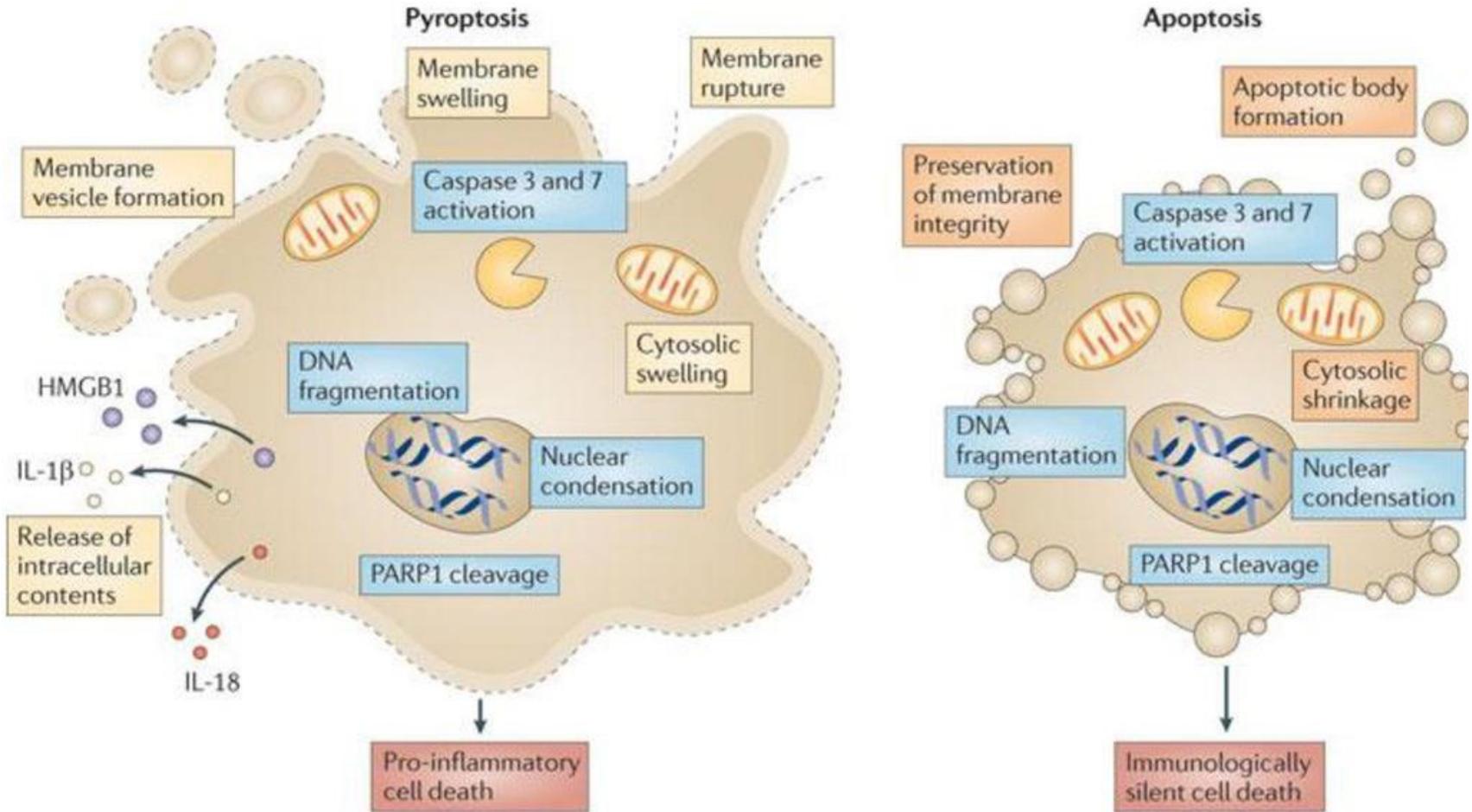
Como as células CD4 morrem? Diferenças entre células permissivas e não permissivas



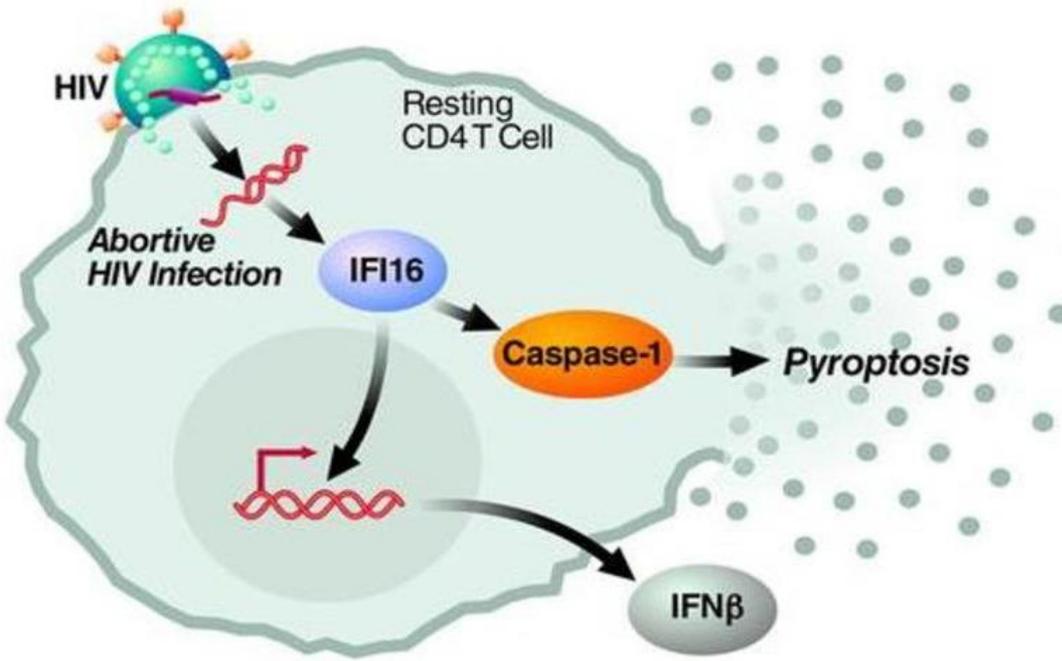
Como as células CD4 morrem? Diferenças entre células permissivas e não permissivas



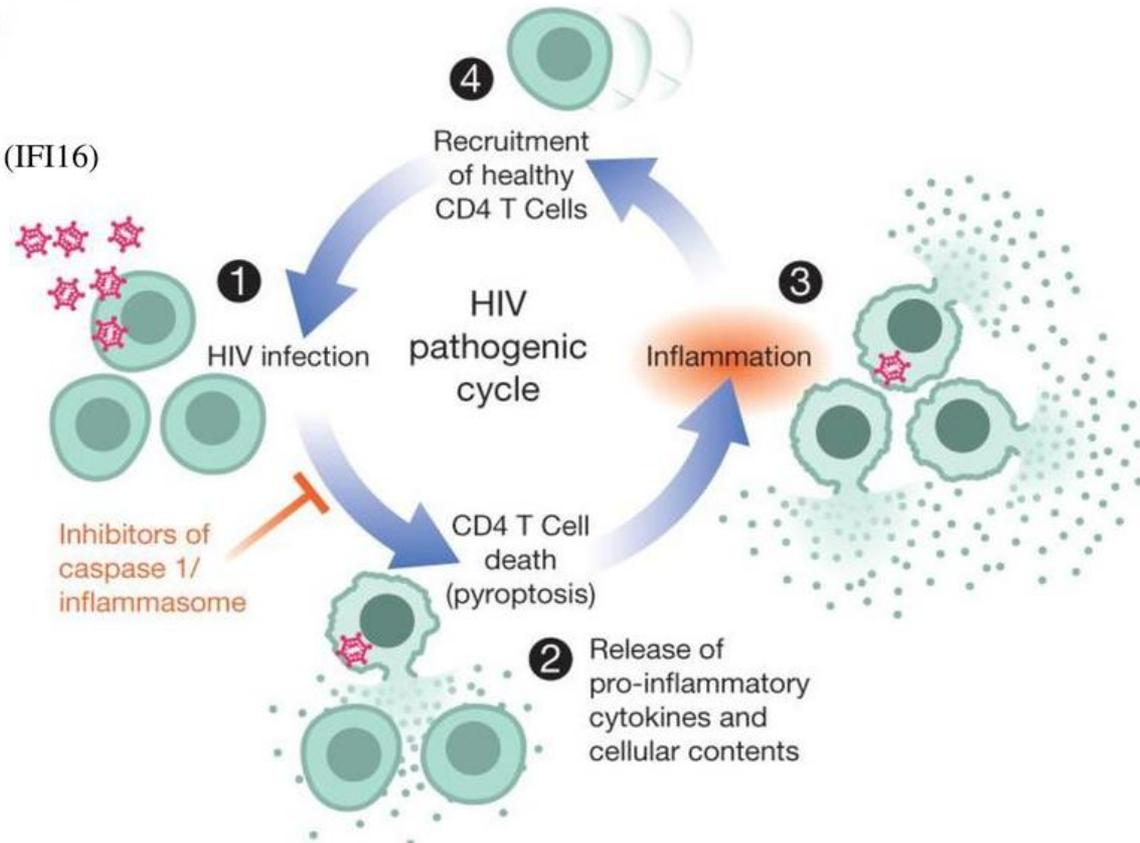
pyroptose X apoptosis



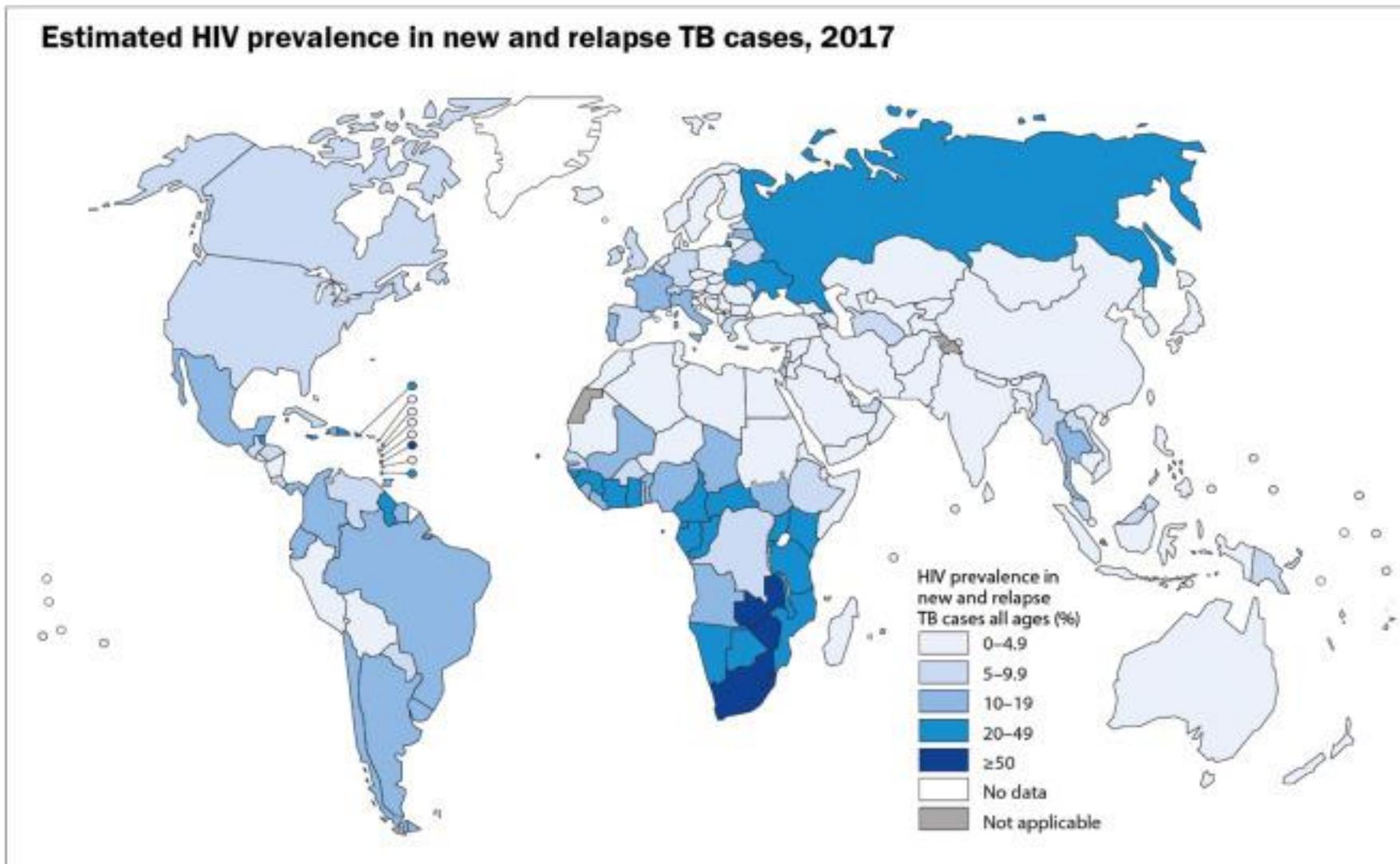
Piroptose e ativação de linfócitos T CD4



Interferon-gamma-inducible protein 16 (IFI16)



Tuberculose é uma das comorbidades mais importantes relacionadas à infecção por HIV



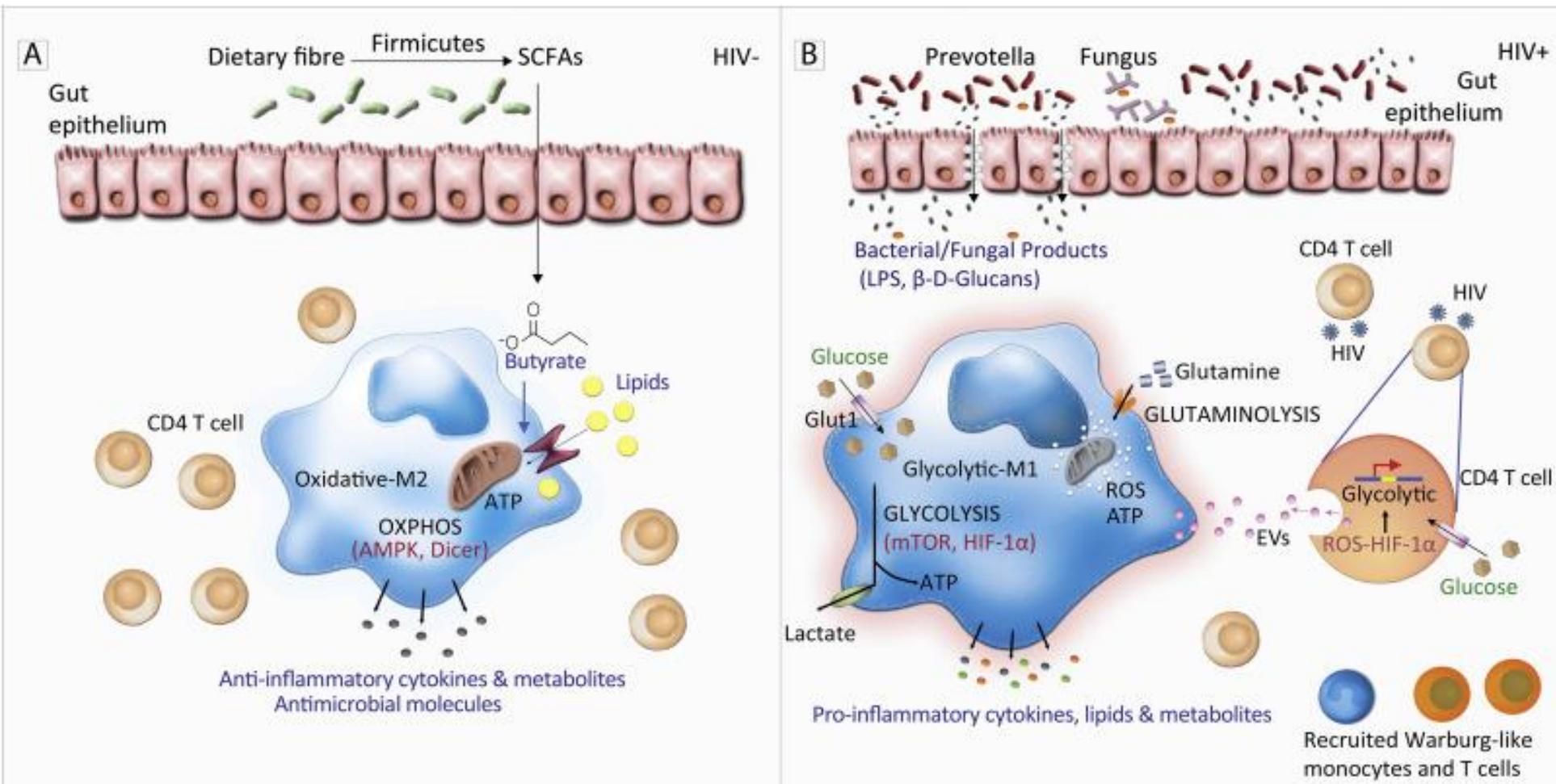
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2018*. WHO, 2018.

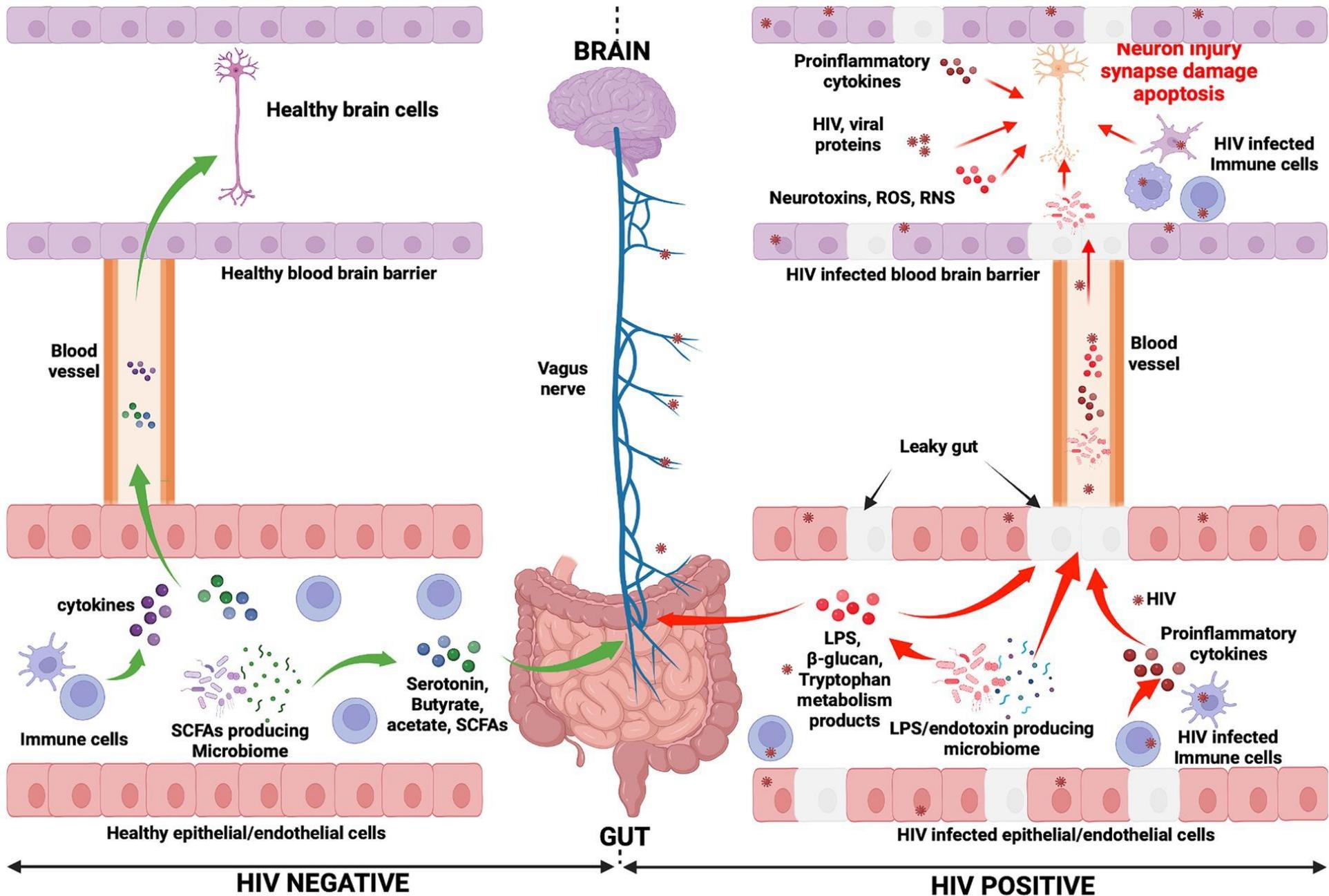
© WHO 2018. All rights reserved.



Colite por quebra de barreira intestinal

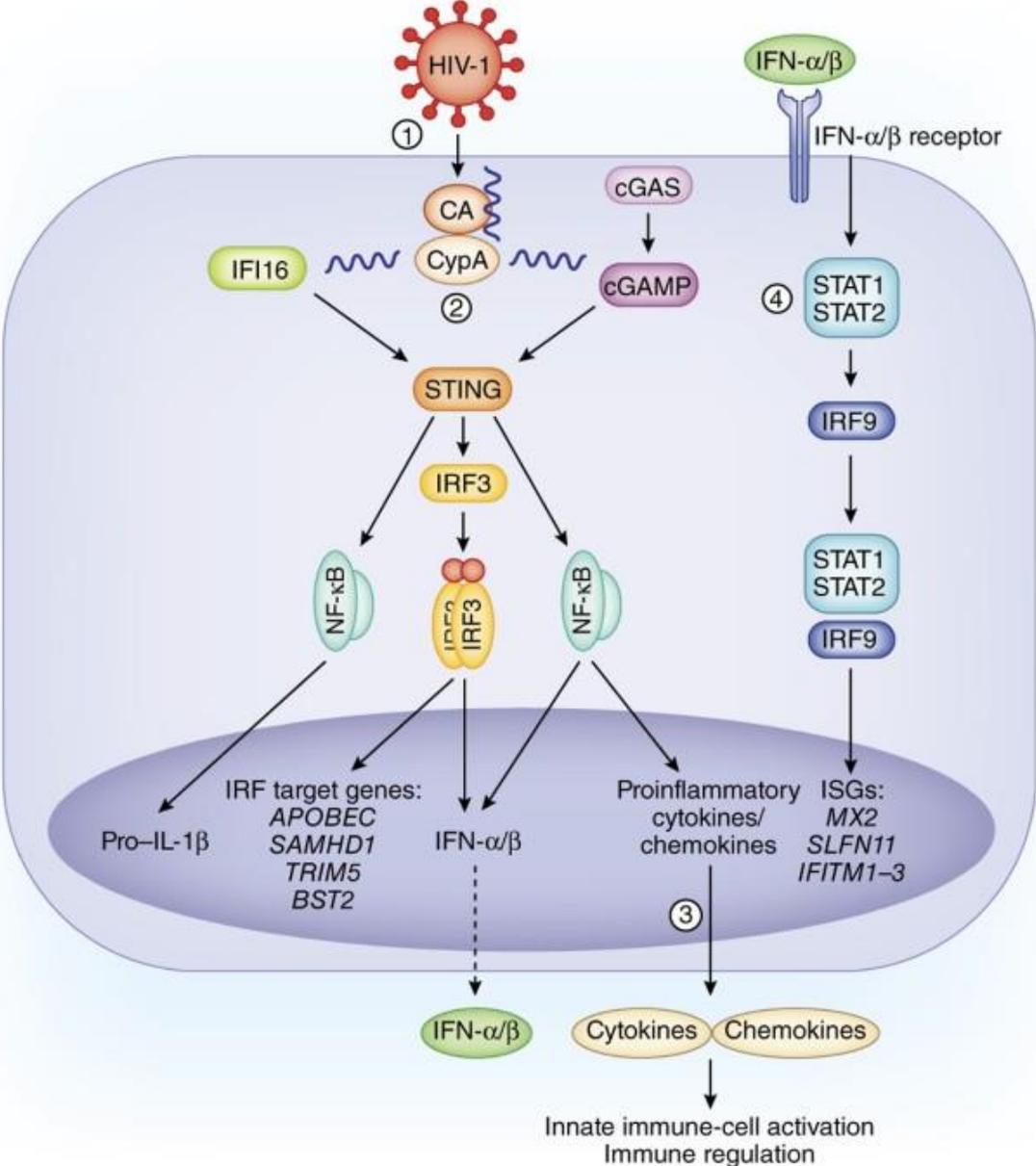


Inflamação crônica causada por HIV

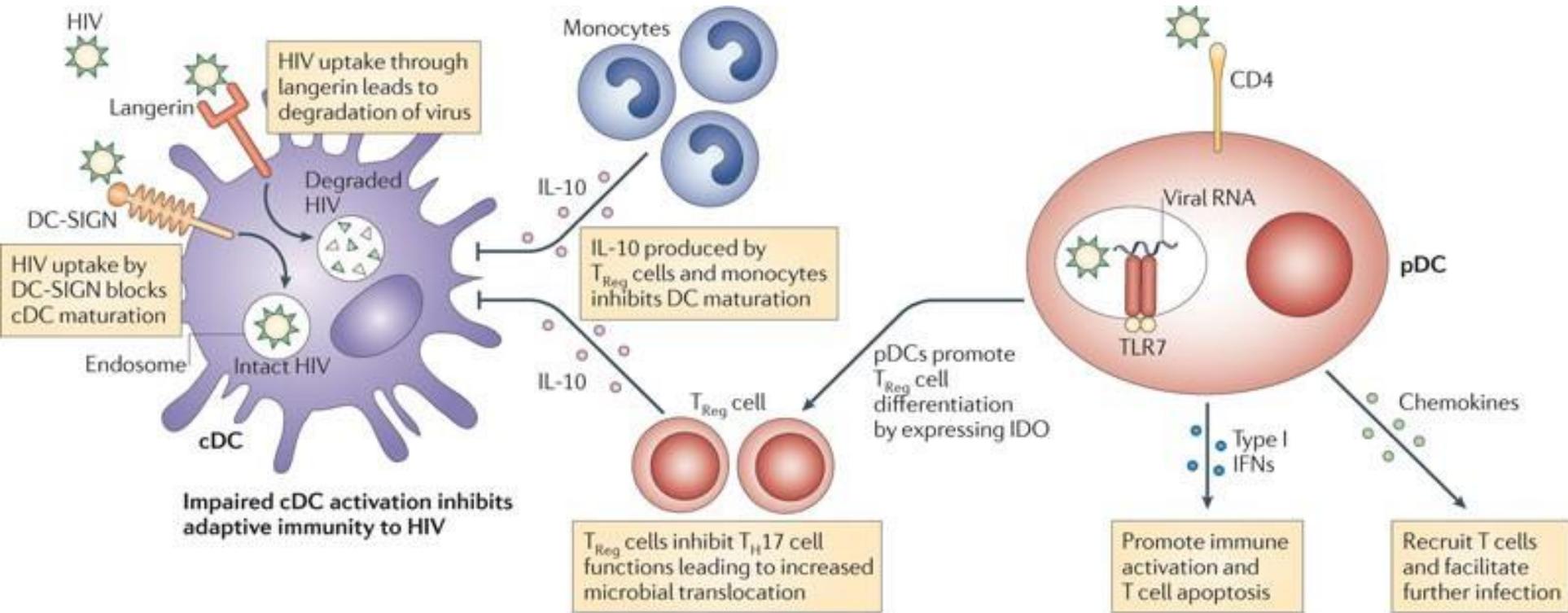


Respostas imunes

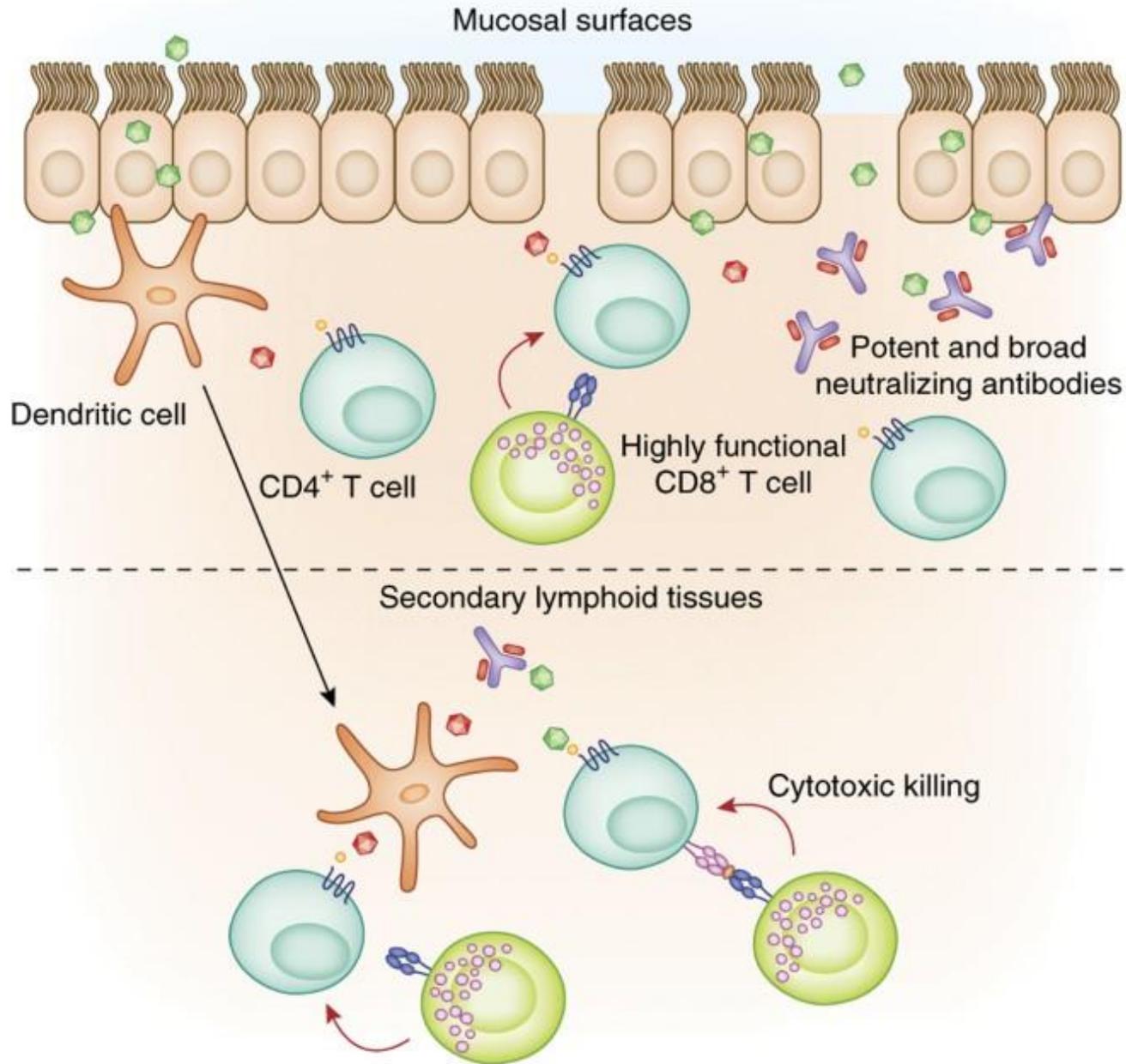
Respostas inatas mediadas por IFN tipo I e por células NK



Dendríticas e células NK importantes para mediação de respostas

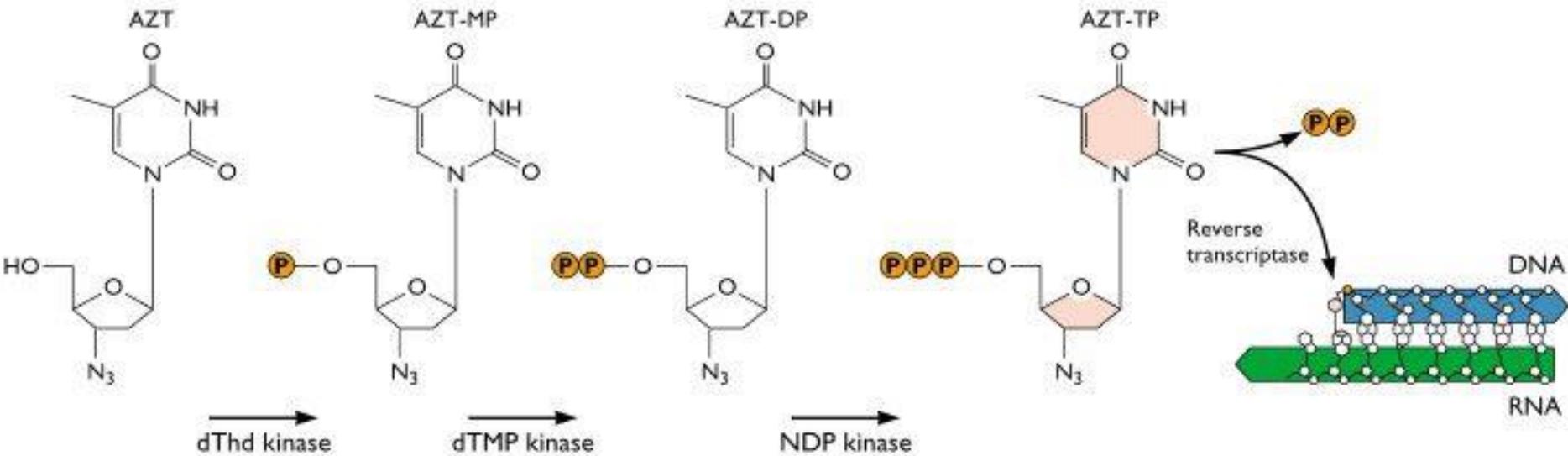
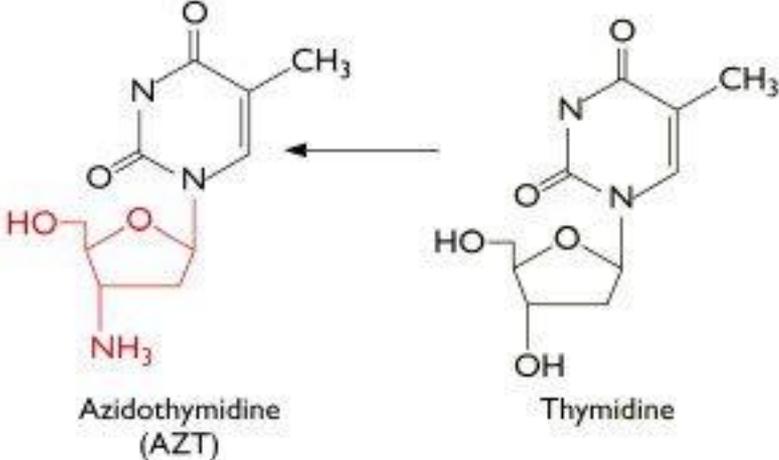


Resposta imunes contra HIV

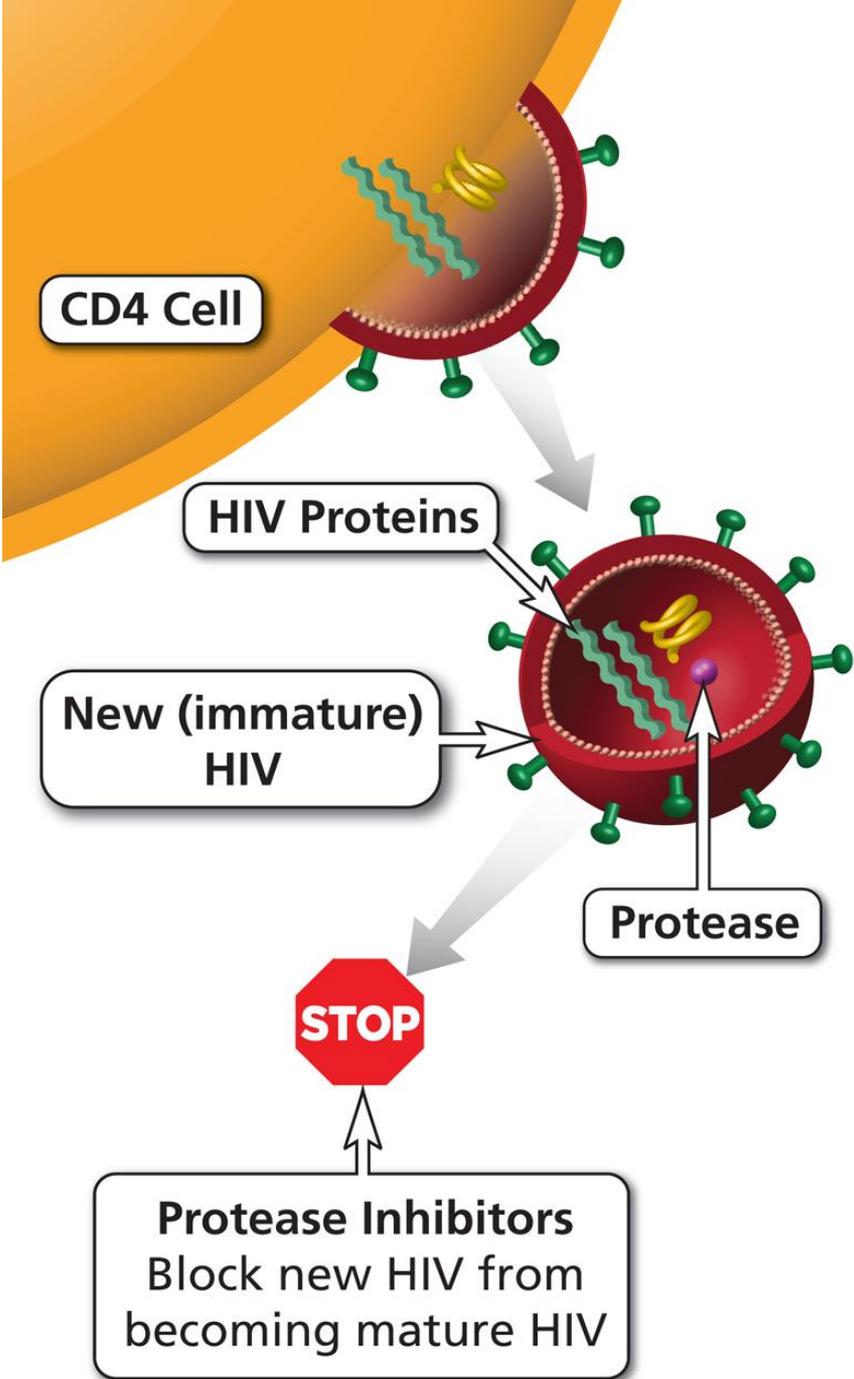


Terapia

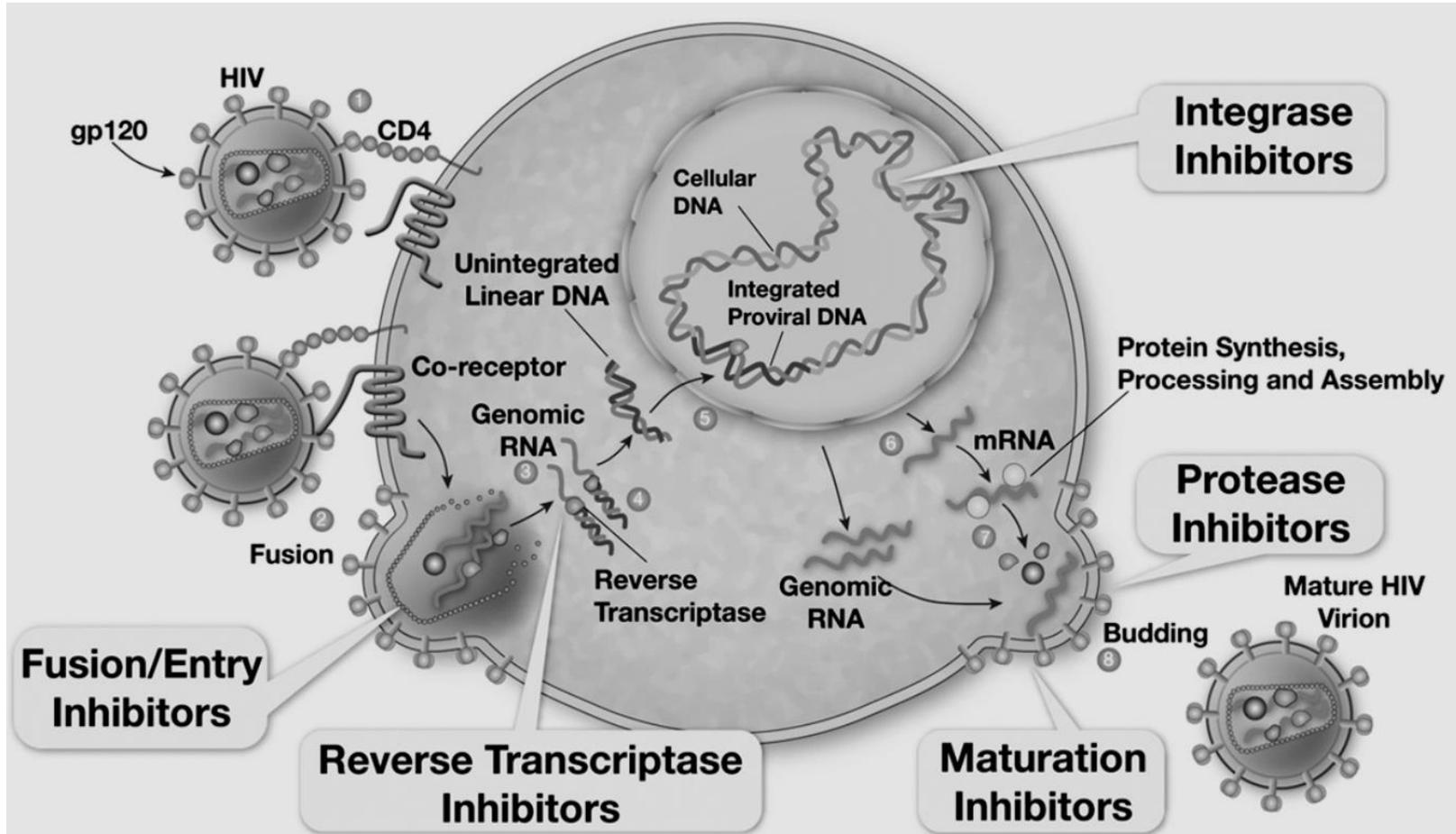
Primeira terapia aprovada – AZT (azidotimidina)



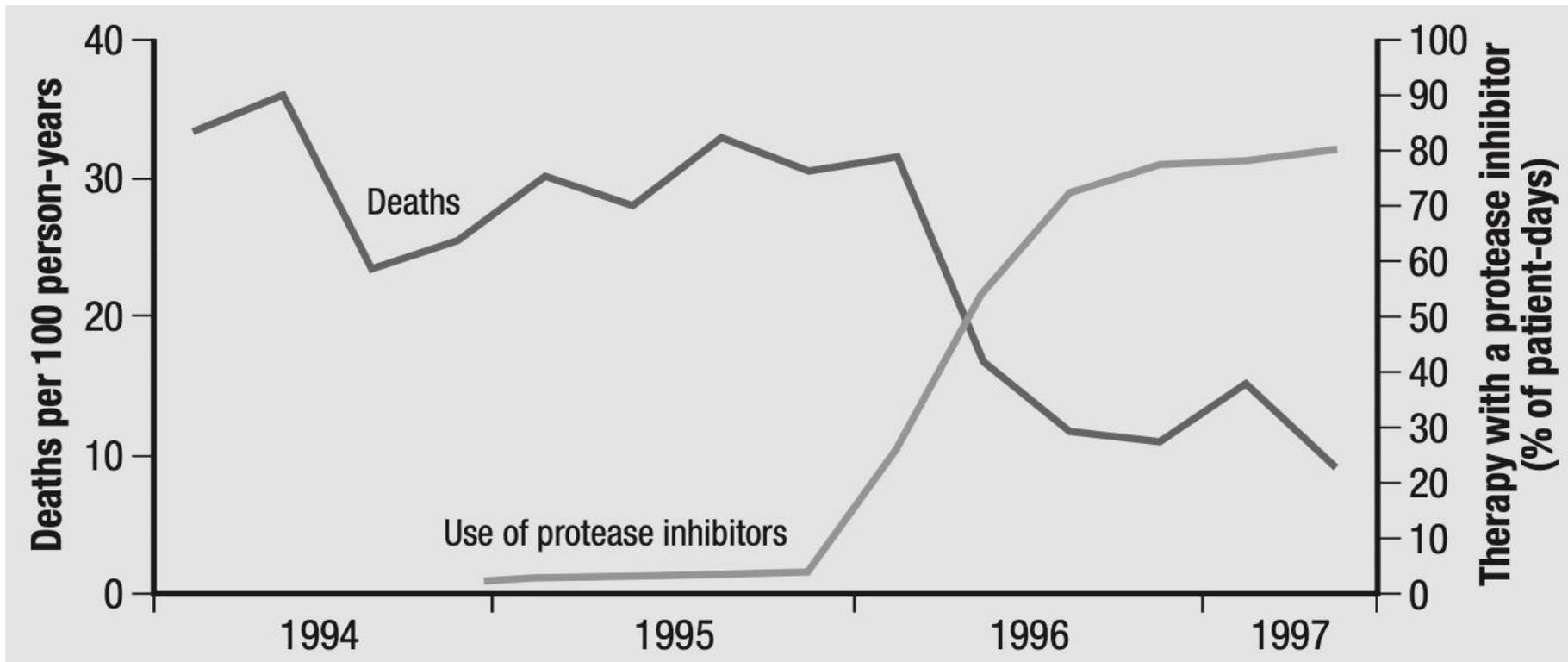
Inibidores de proteases virais



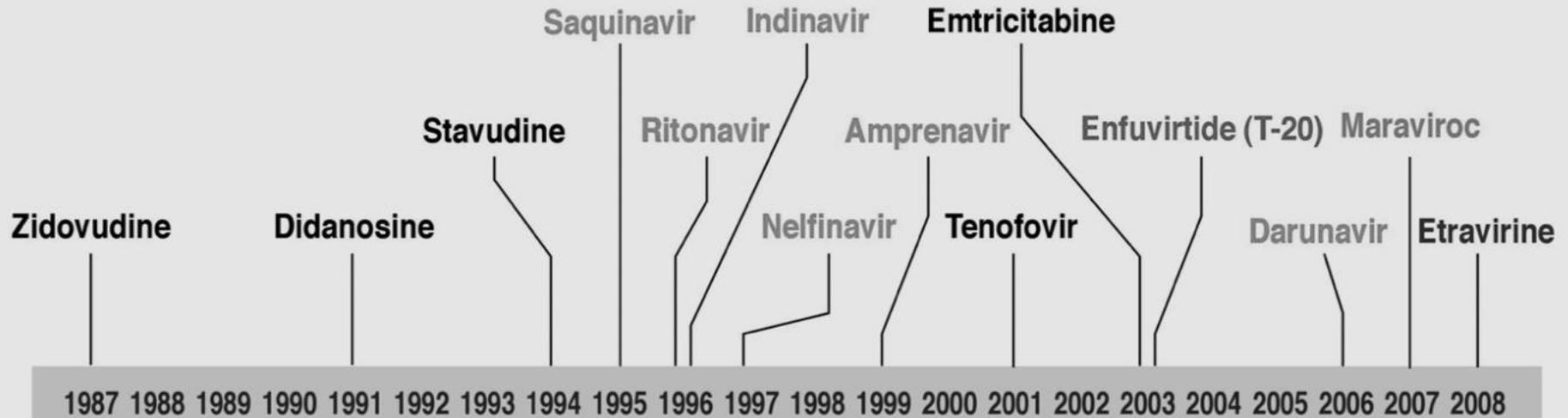
Terapias anti-retrovirais



Impacto do uso de terapias anti-retrovirais



30 FDA-Approved antiretroviral drugs



NRTIs (8) RTInh

NNRTIs (4) Non nucleoside RTInh

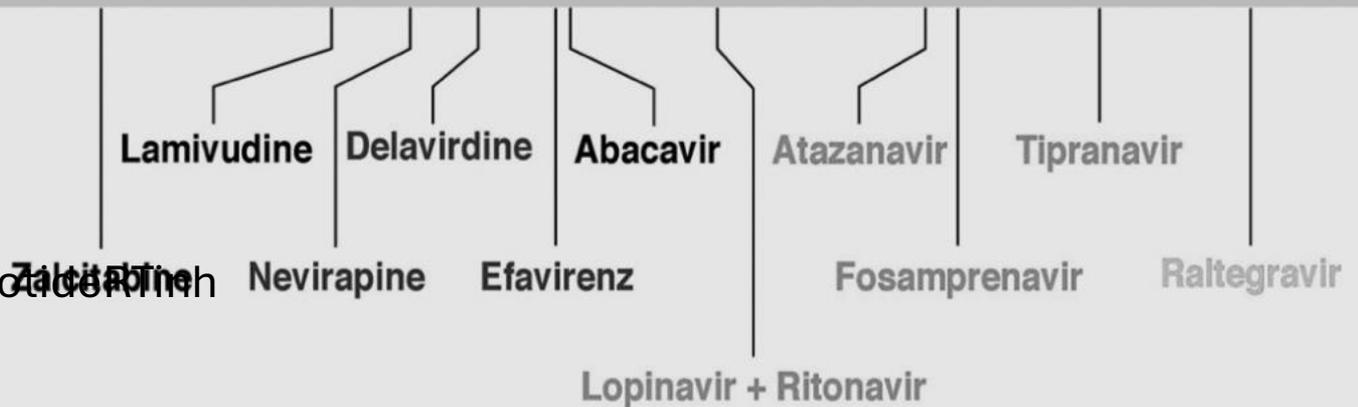
Protease Inhibitors (10)

Fusion Inhibitor (1)

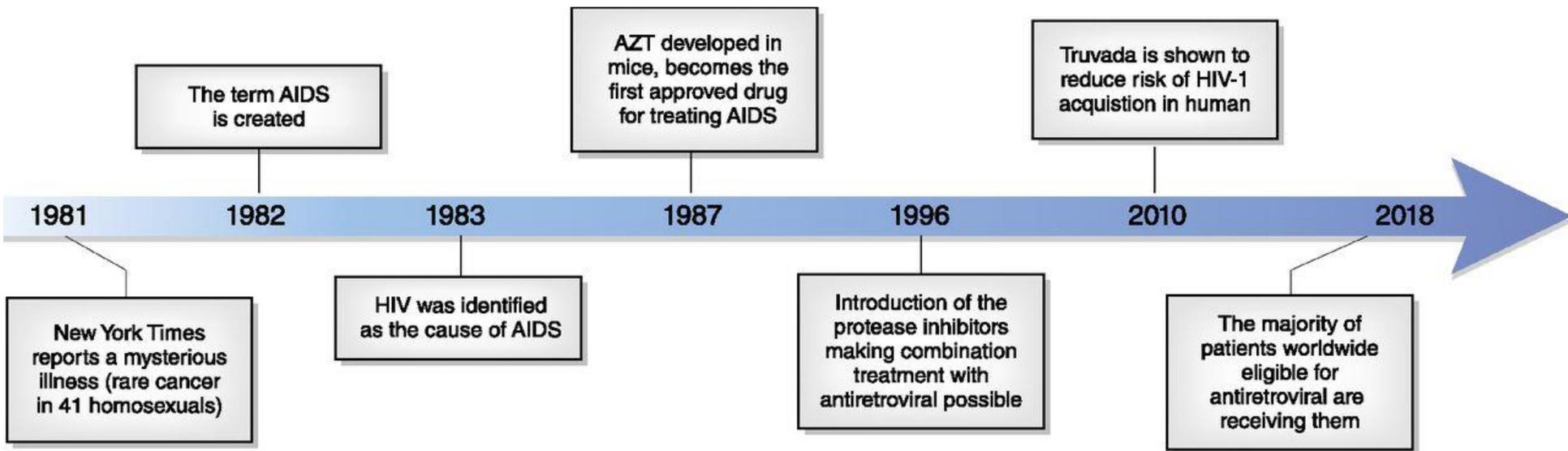
Integrase Inhibitor (1)

Entry Inhibitor (1)

Combinations (5) - not shown

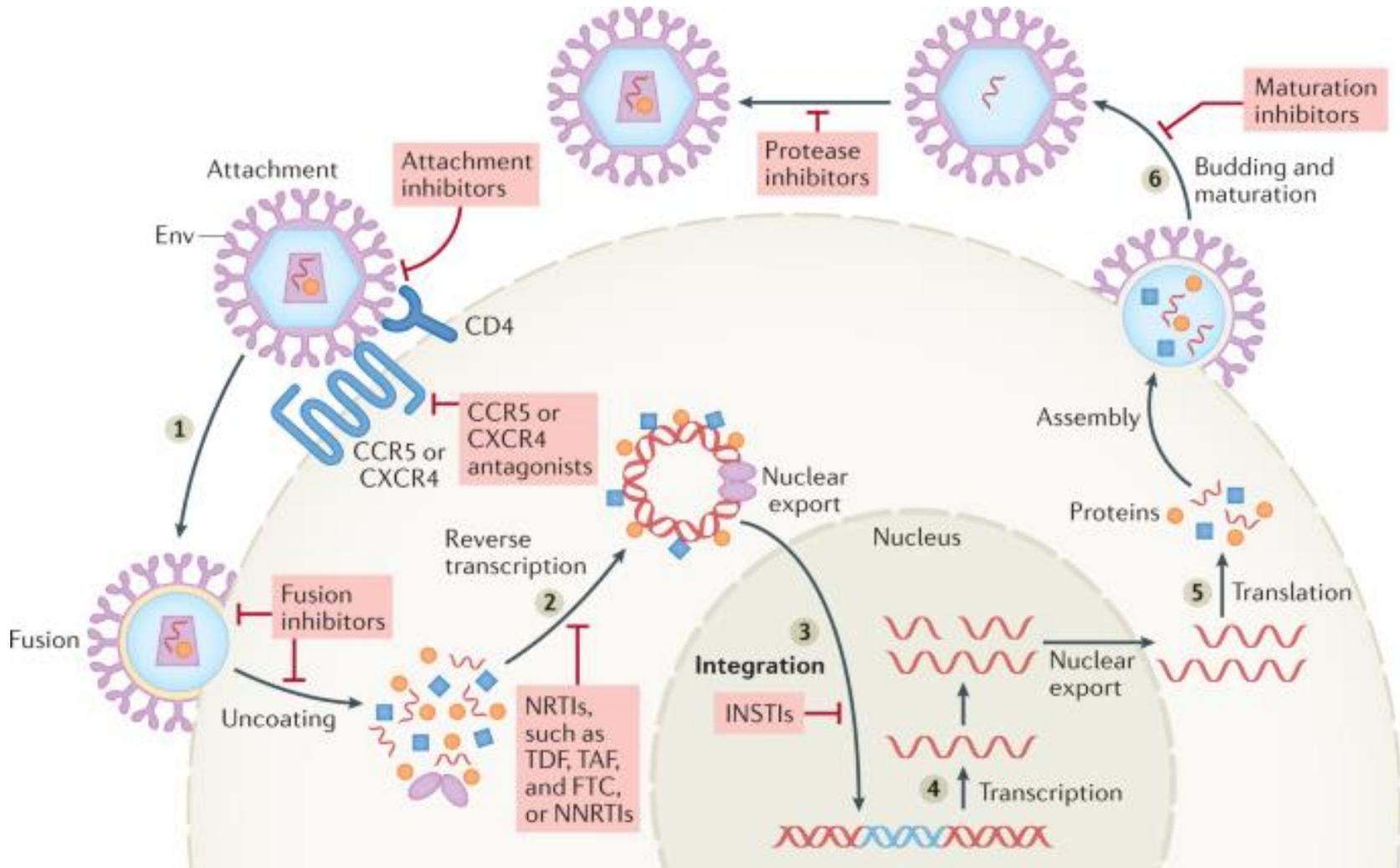


HAART – TERAPIA ANTIRETROVIRAL ALTAMENTE ATIVA

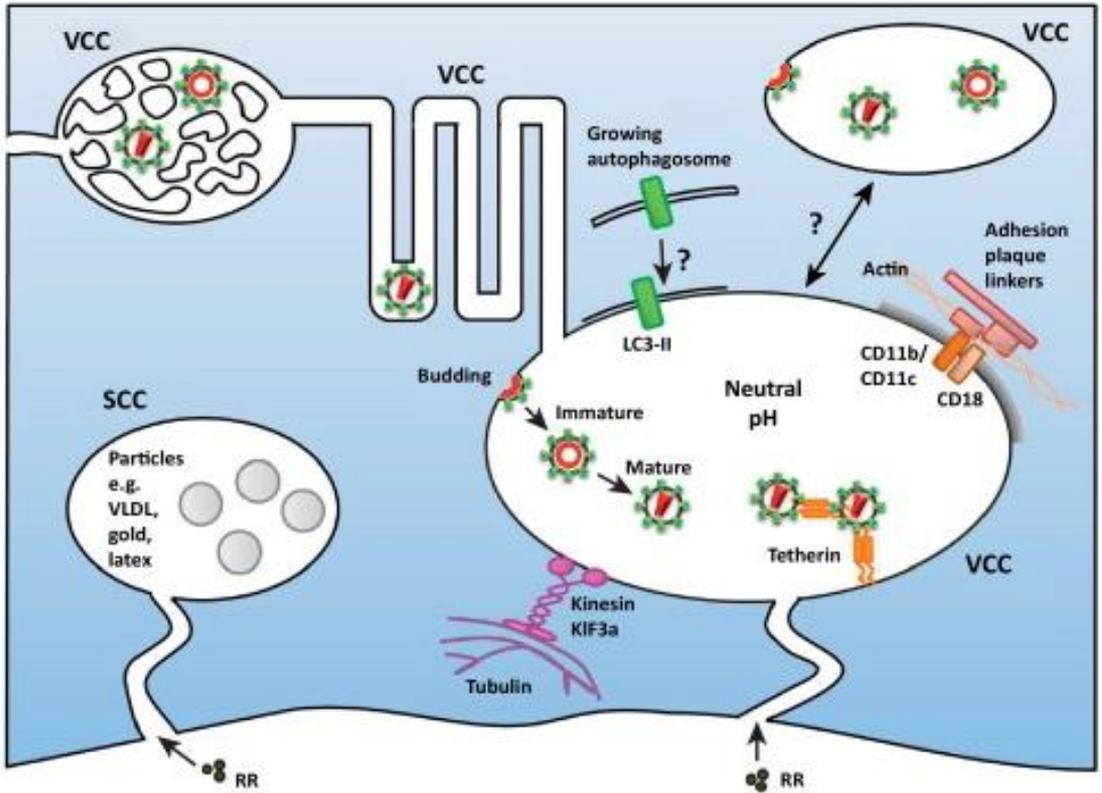


PrEP – pre-exposure profylaxis

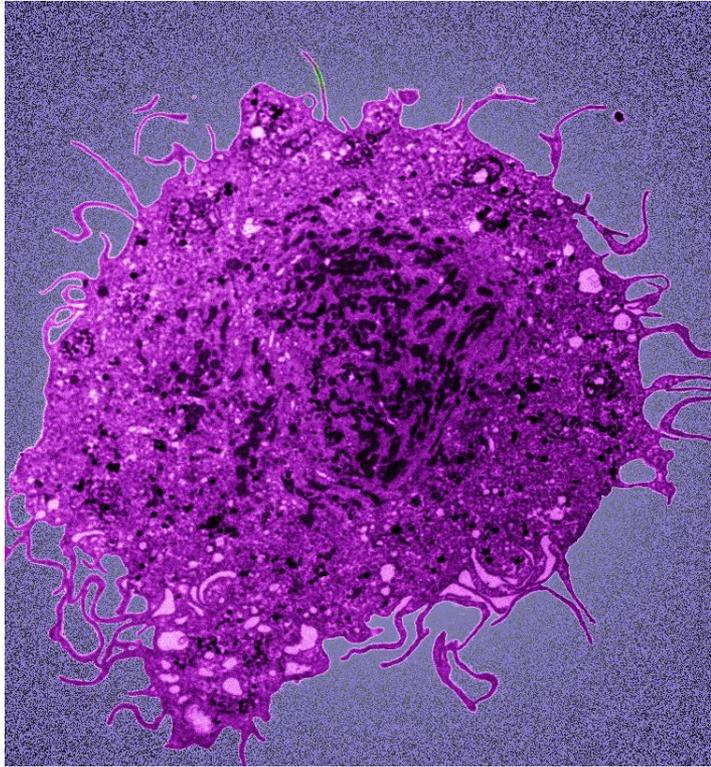
inibidores transcriptase reversa – possibilidade de adição de outras drogas



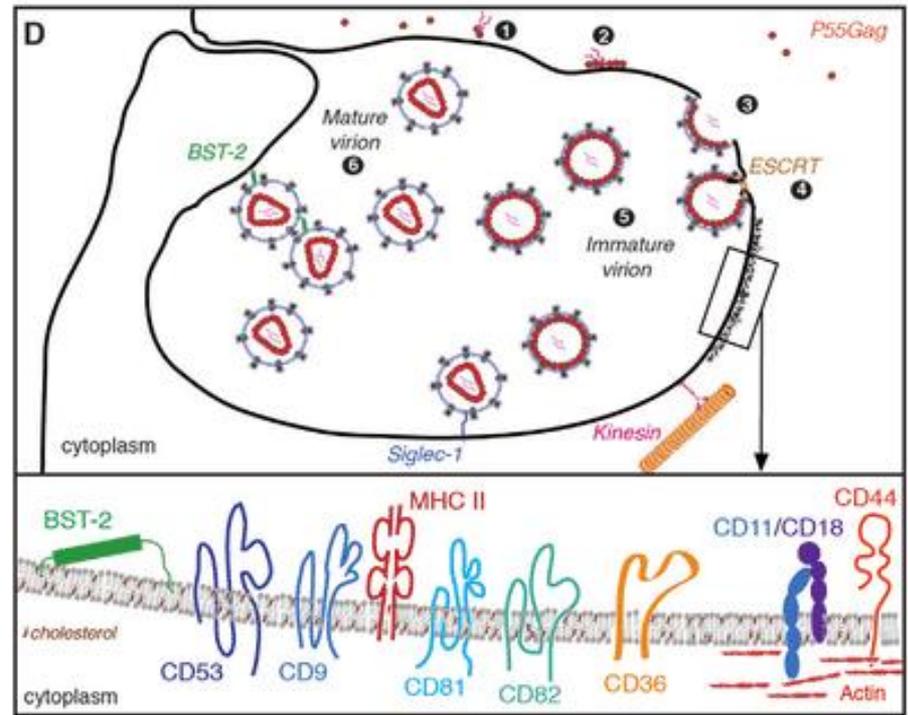
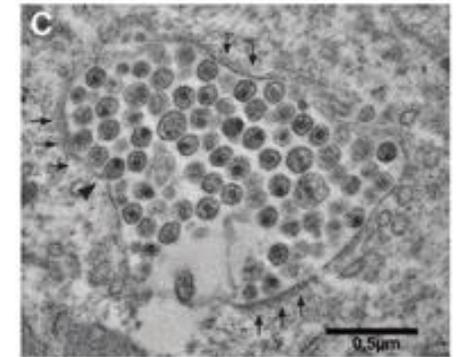
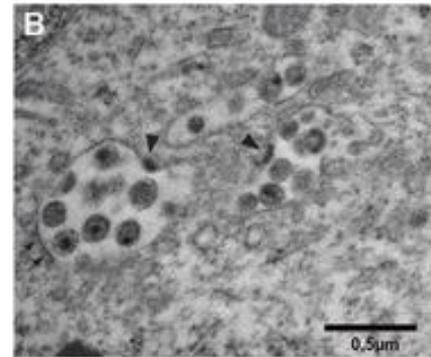
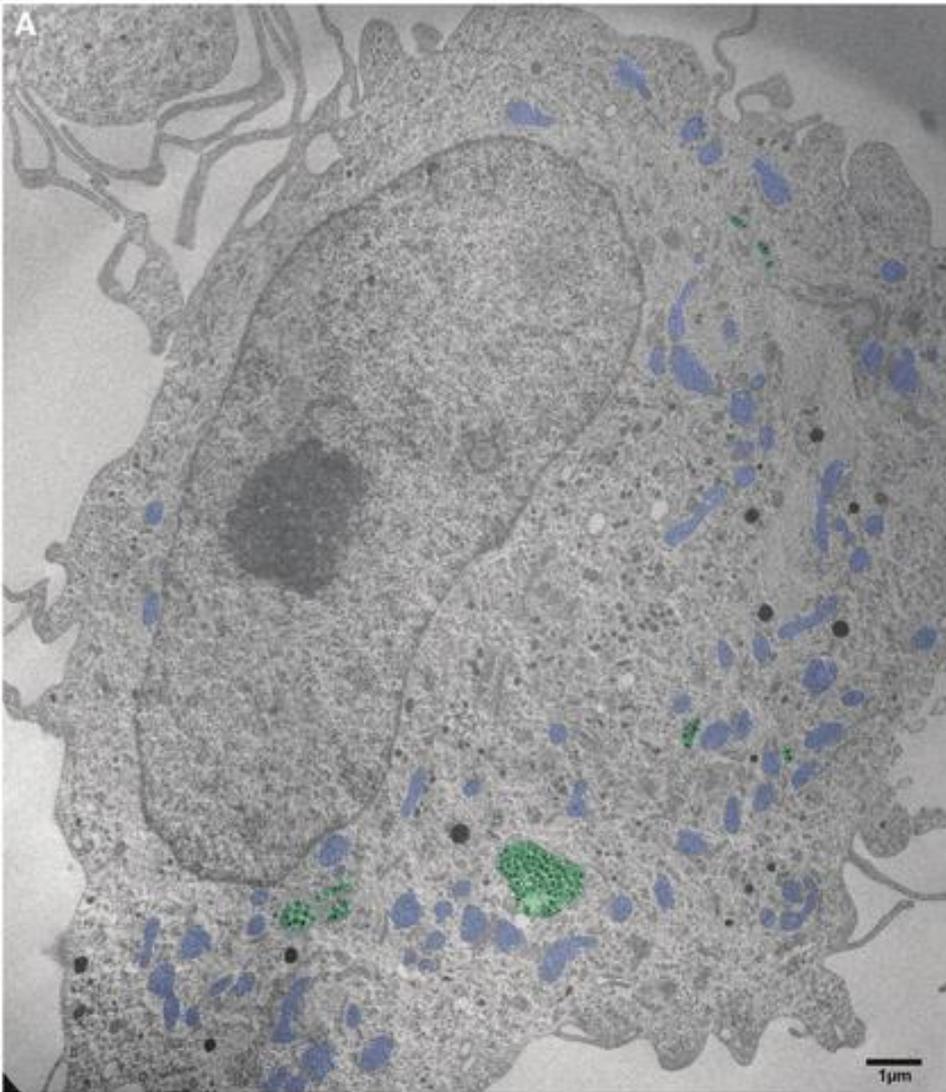
Reservatórios virais em macrófagos e células dendríticas reestabelecem infecção com inter rompimento da HAART

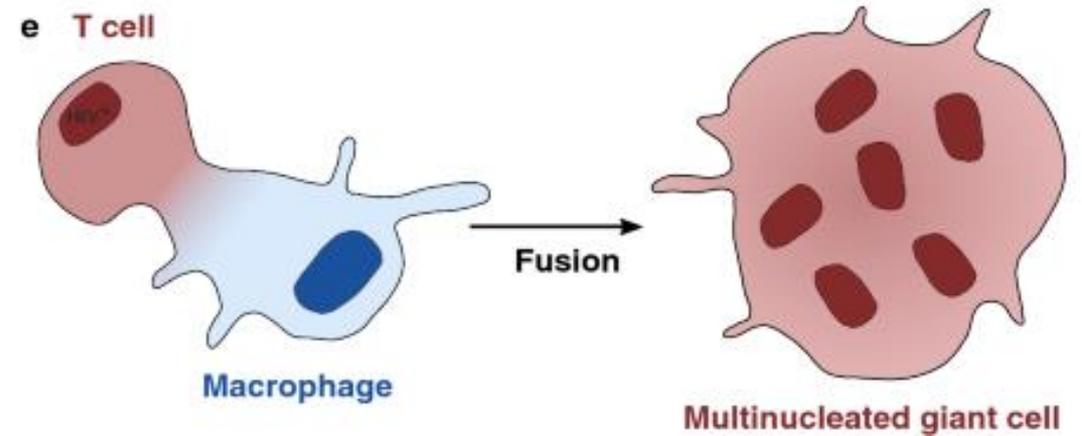
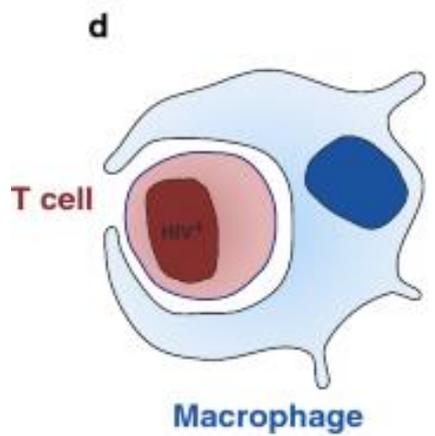
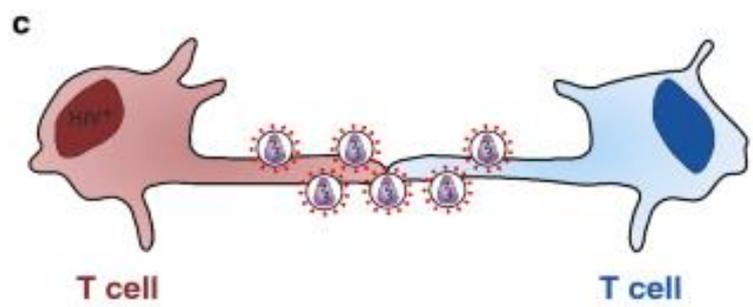
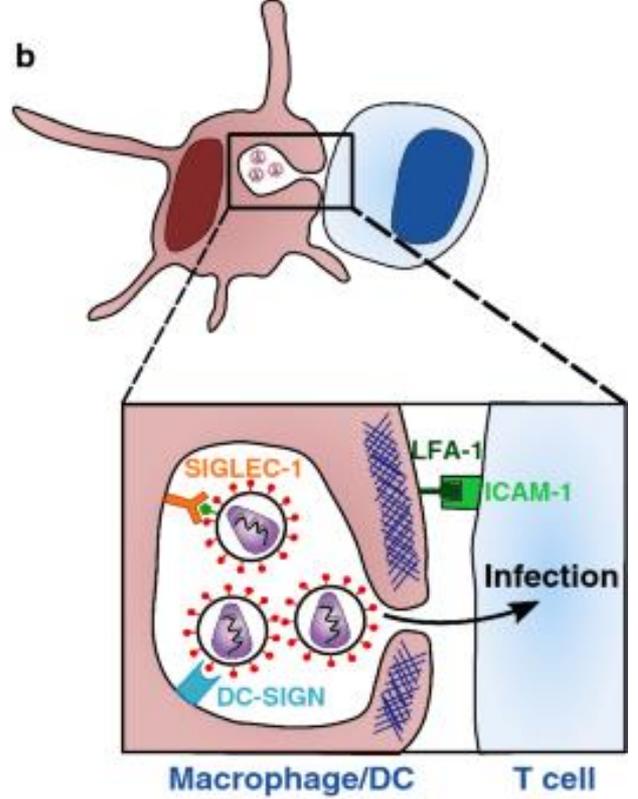
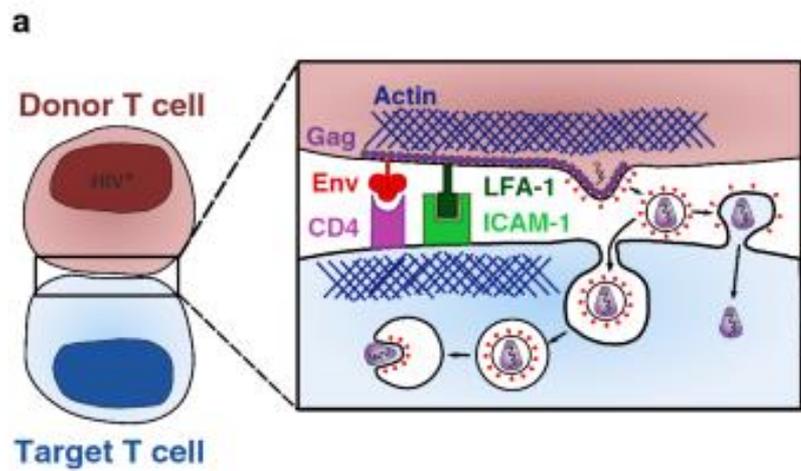


TRENDS in Microbiology

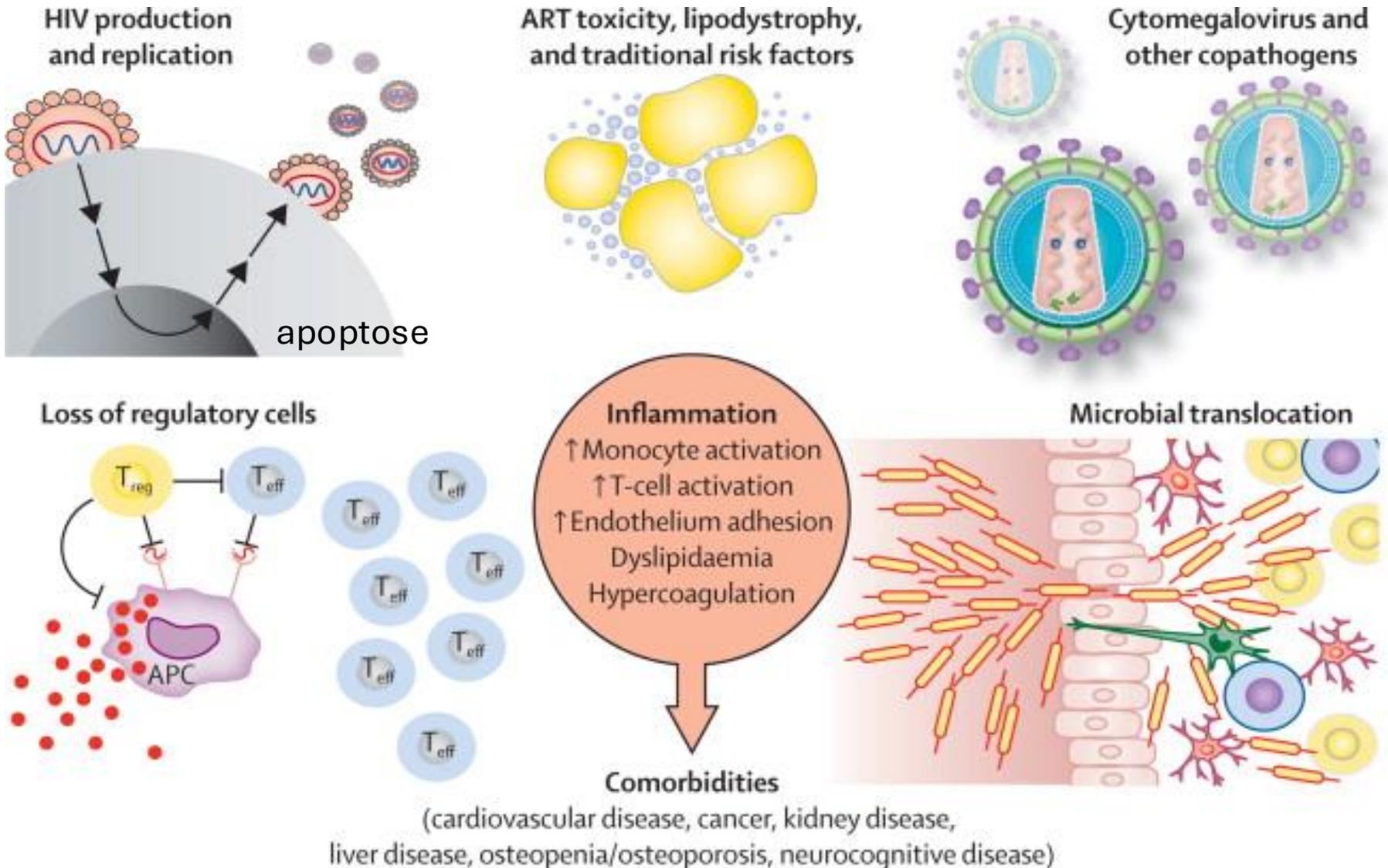


Reservatórios de HIV em macrófagos e células dendríticas

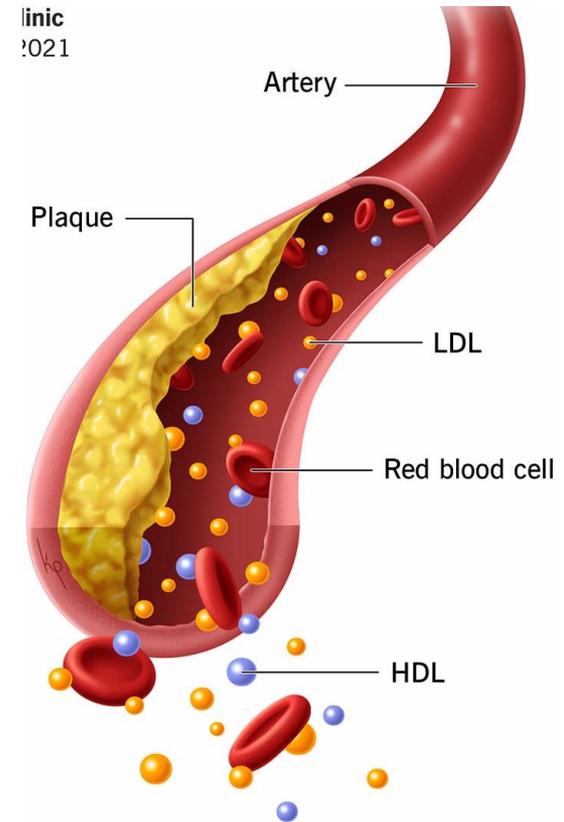
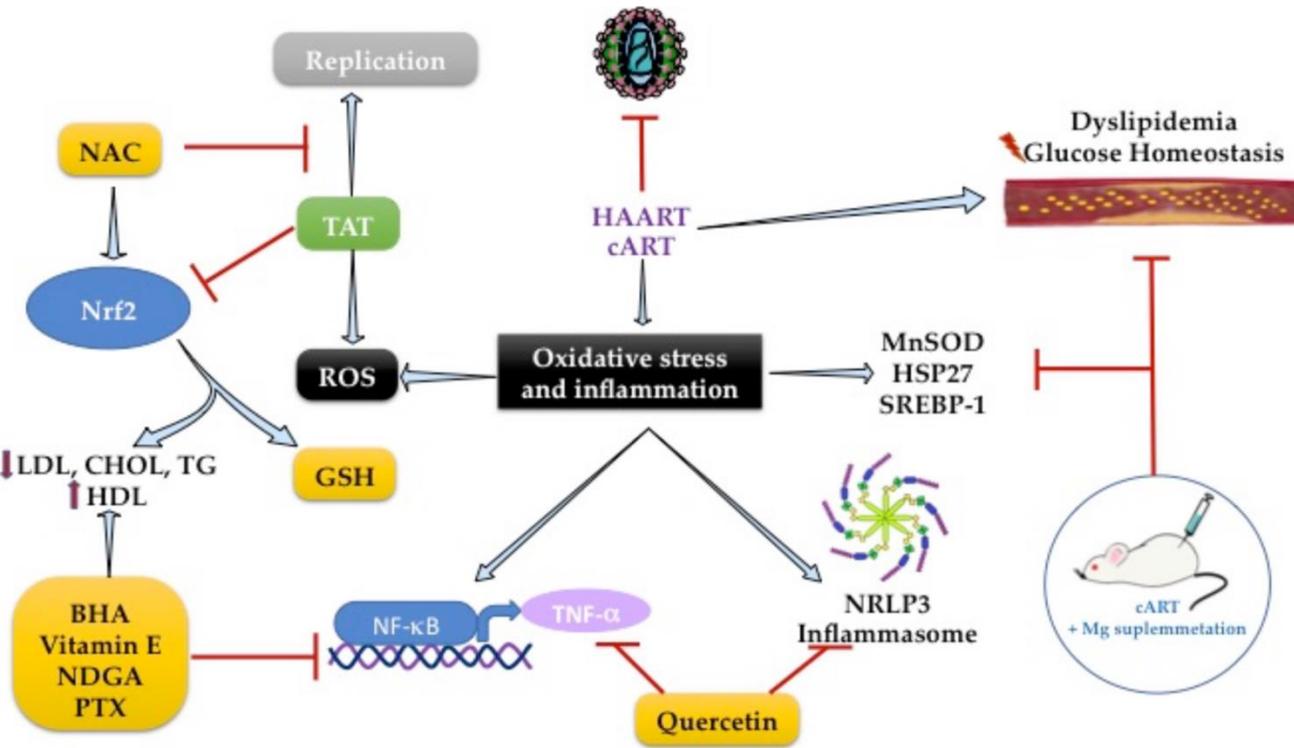




Efeitos do HIV e terapia antiviral sobre o sistema imune

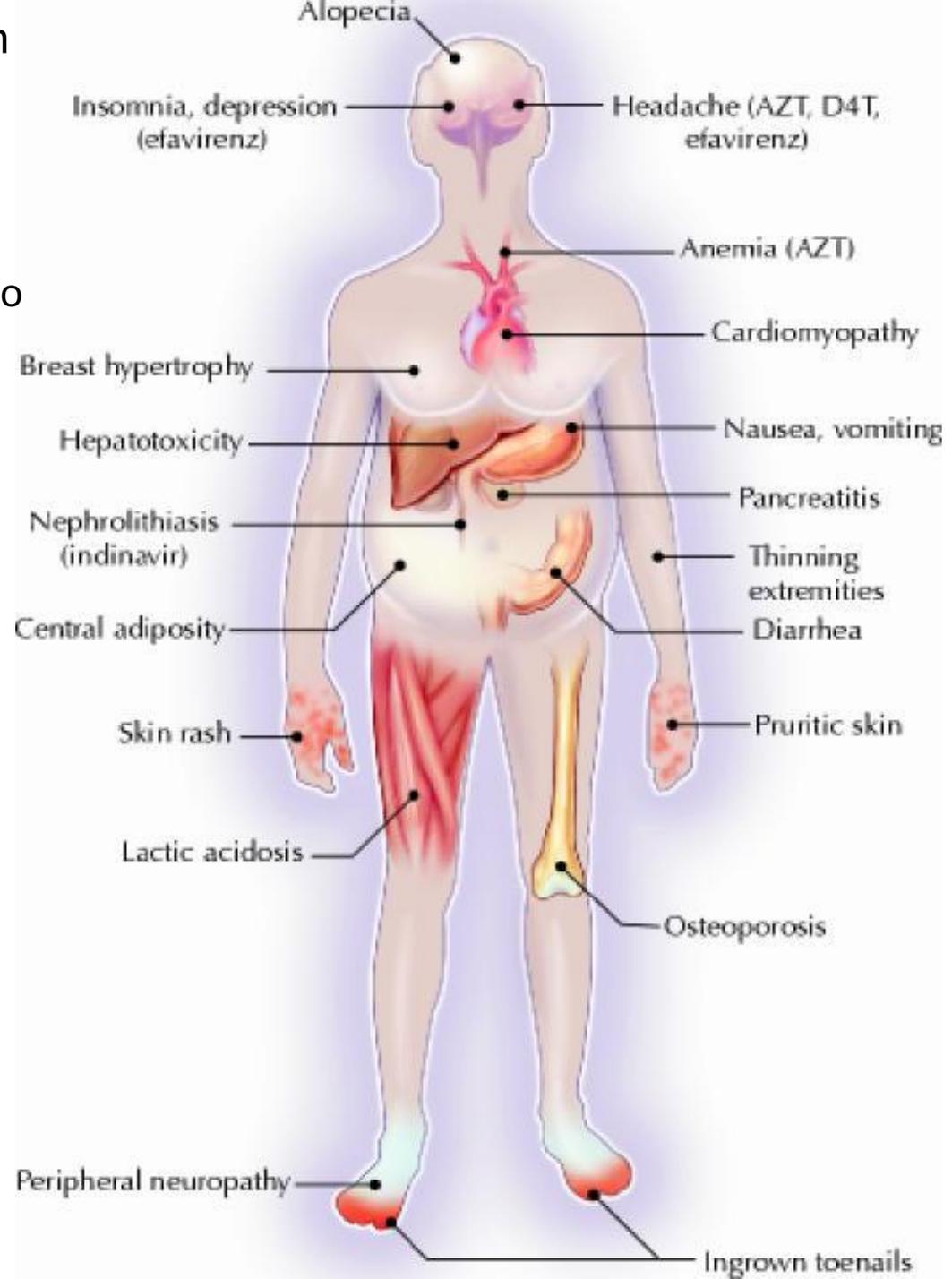


Terapia anti-retroviral e dislipidemia



Efeitos colaterais tratamento com Anti-retrovirais

Alteração mitocondrial – desequilíbrio NADH/NAD+



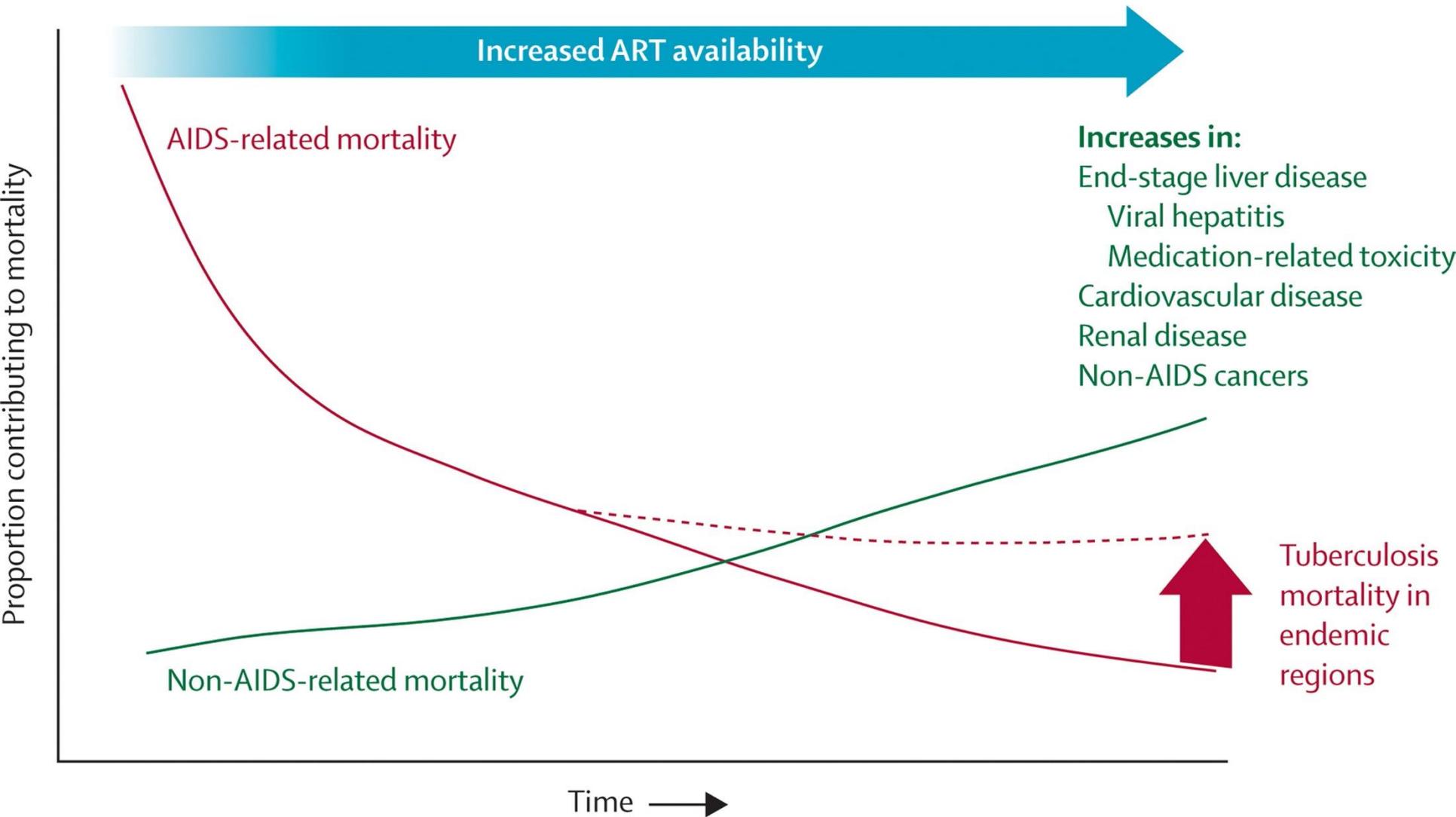
Ao mesmo tempo em que os pacientes apresentam imunodeficiência, eles também apresentam inflamação crônica;

As terapias antiretrovirais apresentam vários efeitos colaterais, e causam inflamação crônica.

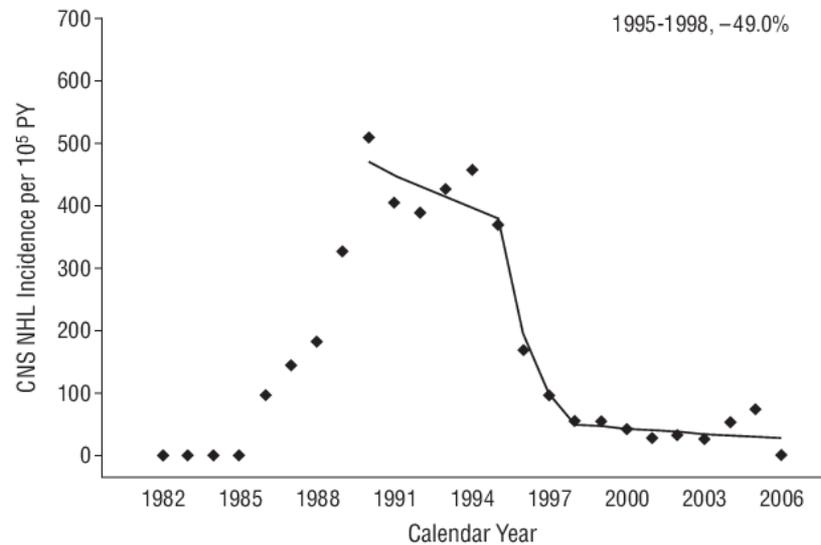
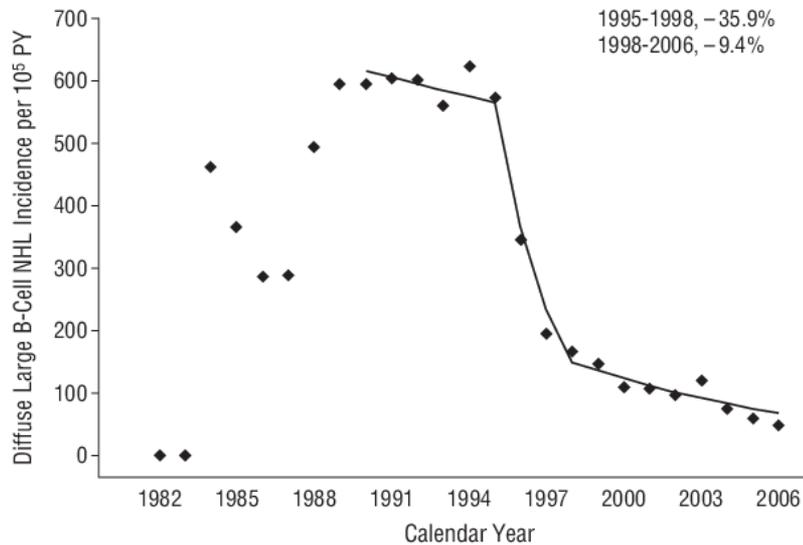
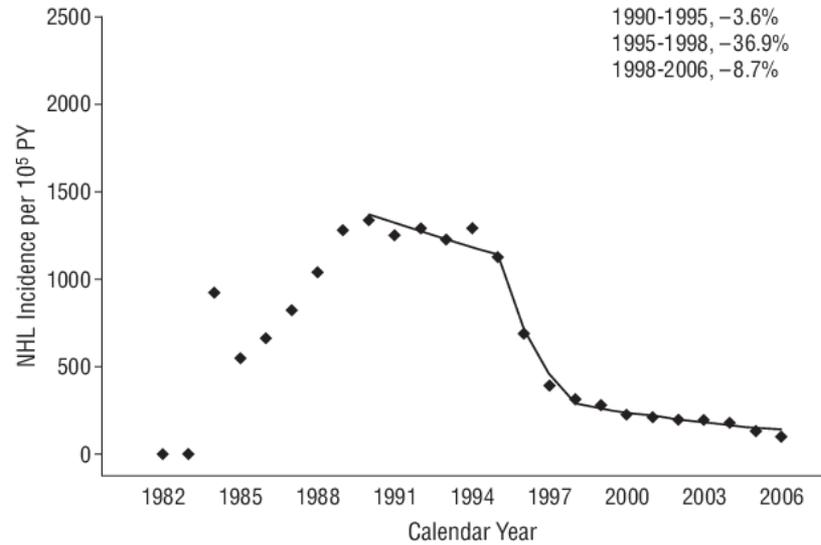
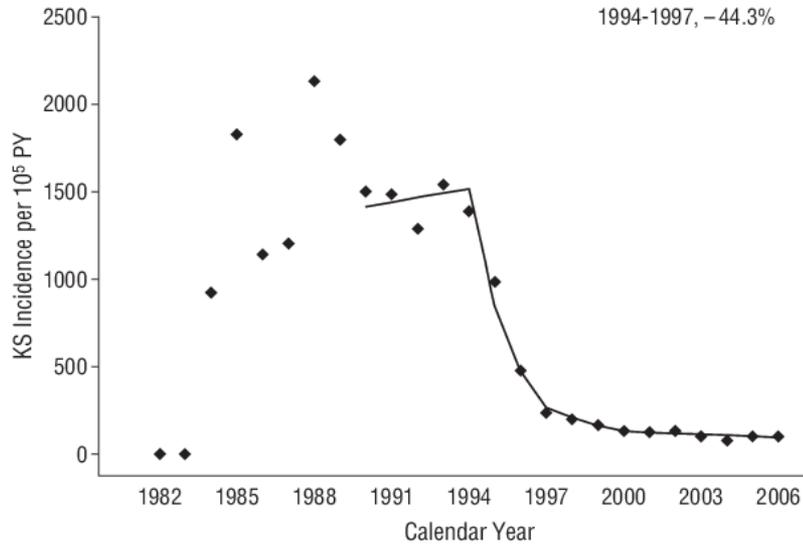
Pacientes em terapia antiretroviral tem expectativa de vida mais curta, e podem sofrer de colite crônica, demência, problemas cardiorespiratórios, entre outros.

As comorbidades são classificadas como relacionadas à AIDS, em geral causadas pela imunodeficiência, ou não relacionadas à AIDS, em geral por outras causas, ou indeterminadas ou relacionadas com inflamação crônica.

Mortalidade relacionada ou não à AIDS em pacientes com HIV



Incidência de câncer após detecção de AIDS (AIDS related)



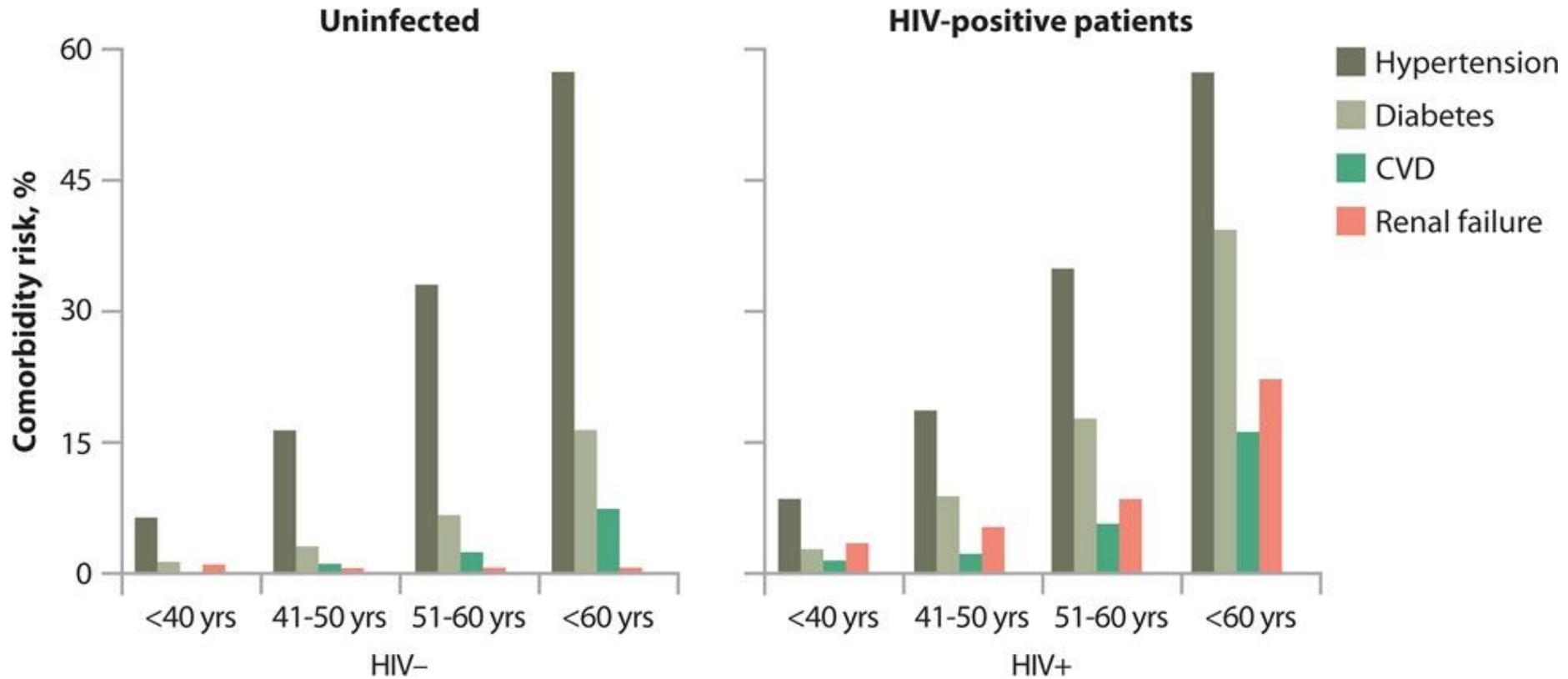
Risco de câncer em pacientes com HIV

Type of cancer	People living with HIV	People who do not have HIV
Lung cancer	3.4%	2.8%
Anal cancer	1.5%	0.05%
Colorectal cancer	1.0%	1.5%
Liver cancer	1.1%	0.4%
Hodgkin lymphoma	0.9%	0.09%

Comorbidades em pacientes em tratamento com coquetel antiviral

Comorbidades	Frequency	Percentage (%)
Presence of Comorbidities		
Yes	96	19.2
No	404	80.8
Comorbidities		
Hepatitis B virus (HBV)	33	34.4
Hepatitis C virus (HCV)	2	2.1
Herpes zoster	2	2.1
Chronic diarrhea	5	5.2
Diabetes	6	6.3
Sickle Cell Disease (SCD)	6	6.3
STI	3	3.1
Syphilis	3	3.1
TB	4	4.2
Insomnia	3	3.1
Jaundice	6	6.3
Kaposi sarcoma	2	2.1
Pneumonia	2	2.1
Skin rash	3	3.1

Incidência de co-morbidades, mesmo após início do tratamento com antiretrovirais

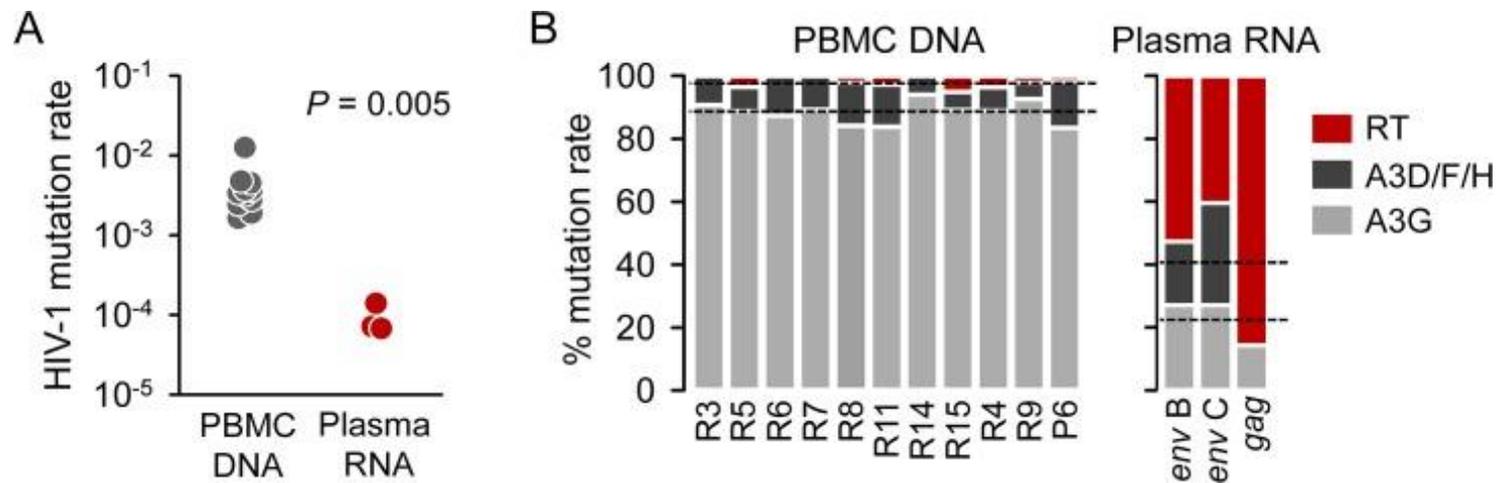


Vacinas

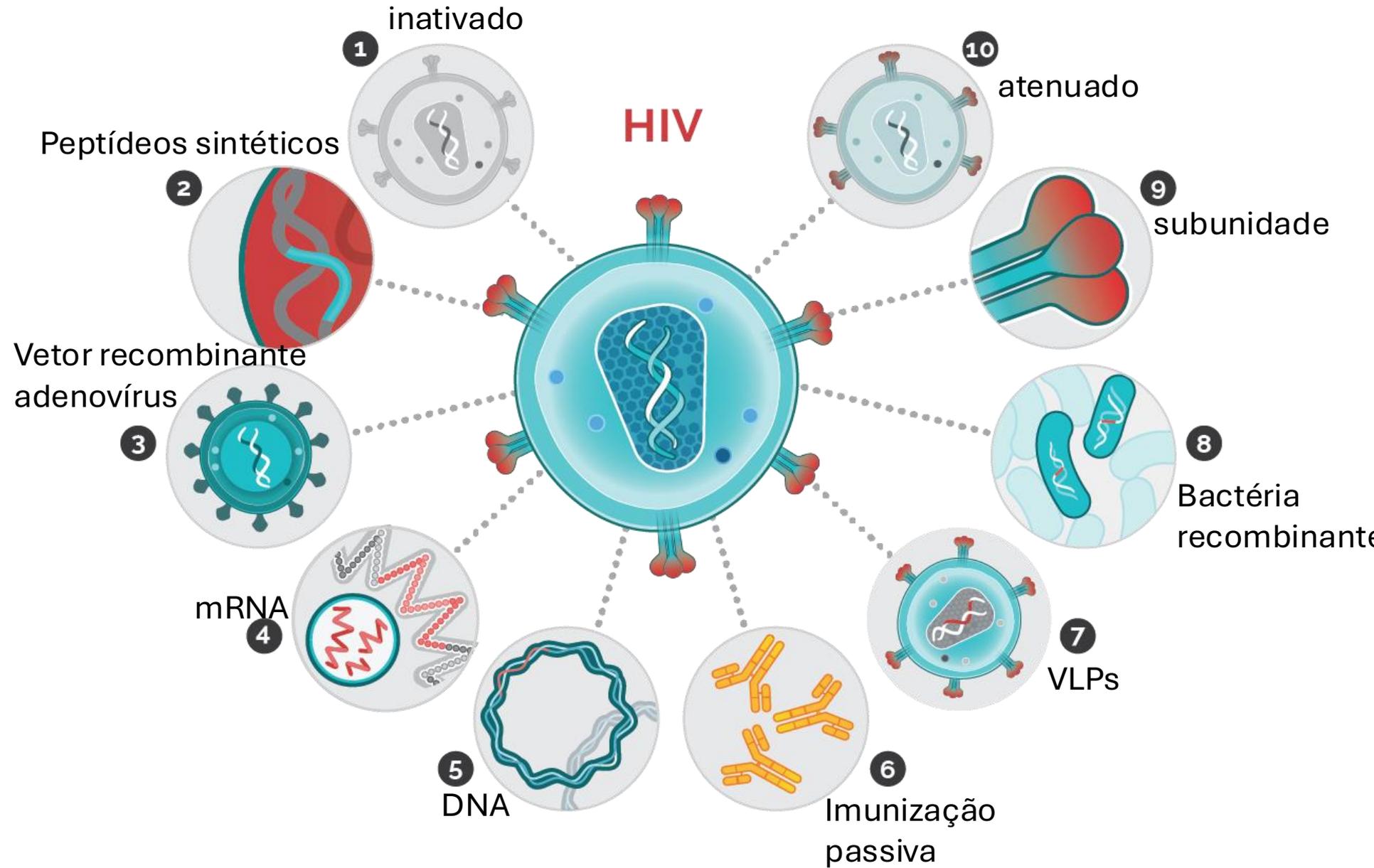
Alta taxa de mutação

$10^{-4/-5}$ mutações/par de base/ciclo – 0,1 a 1 mutação por genoma sintetizado durante a infecção.

Trasncriptase reversa é uma enzima sem controle de introdução de mutações, e deve ser responsável por 2% das mutações, RNAPol II mais uma pequena porcentagem, alta porcentagem pela atividade de citidina deaminases (a maior parte não gera virions funcionais)



Protocolos para vacinas



Vacinas em testes clínicos

ClinicalTrials.gov – 835 estudos

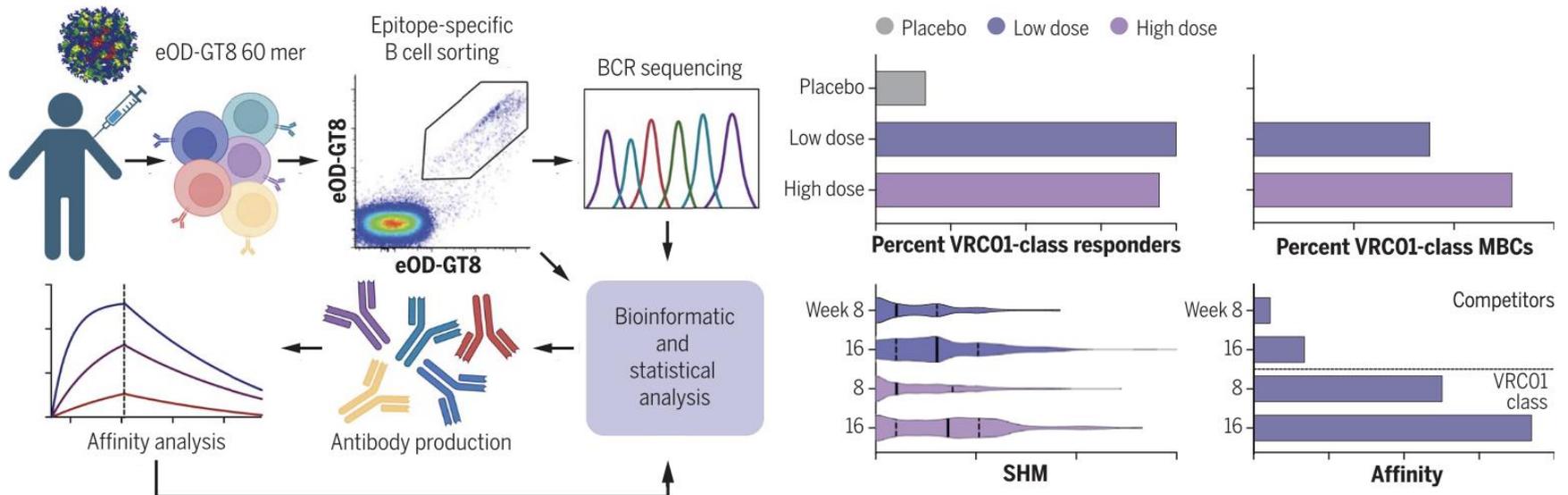
Diferentes conjuntos de antígenos, diferentes adjuvantes

RESEARCH ARTICLE SUMMARY

HIV CLINICAL TRIALS

Vaccination induces HIV broadly neutralizing antibody precursors in humans

David J. Leggat[†], Kristen W. Cohen[†], Jordan R. Willis[†], William J. Fulp[†], Allan C. deCamp[†], Oleksandr Kalyuzhnyi, Christopher A. Cottrell, Sergey Menis, Greg Finak, Lamar Ballweber-Fleming, Abhinaya Srikanth, Jason R. Plyler, Torben Schiffner, Alessia Liguori, Farhad Rahaman, Angela Lombardo, Vincent Philiponis, Rachael E. Whaley, Aaron Seese, Joshua Brand, Alexis M. Ruppel, Wesley Hoyland, Nicole L. Yates, LaTonya D. Williams, Kelli Greene, Hongmei Gao, Celia R. Mahoney, Martin M. Corcoran, Alberto Cagigi, Alison Taylor, David M. Brown, David R. Ambrozak, Troy Sincomb, Xiaozhen Hu, Ryan Tingle, Erik Georgeson, Saman Eskandarzadeh, Nushin Alavi, Danny Lu, Tina-Marie Mullen, Michael Kubitz, Bettina Groschel, Janine Maenza, Orpheus Kolokythas, Nadia Khati, Jeffrey Bethony, Shane Crotty, Mario Roederer, Gunilla B. Karlsson Hedestam, Georgia D. Tomaras, David Montefiori, David Diemert, Richard A. Koup, Dagna S. Laufer, M. Juliana McElrath*, Adrian B. McDermott*, William R. Schief*



Vaccination induces HIV broadly neutralizing antibody precursors in humans

David J. Leggat[†], Kristen W. Cohen[†], Jordan R. Willis[†], William J. Fulp[†], Allan C. deCamp[†], Oleksandr Kalyuzhnyi, Christopher A. Cottrell, Sergey Menis, Greg Finak, Lamar Ballweber-Fleming, Abhinaya Srikanth, Jason R. Plyler, Torben Schiffner, Alessia Liguori, Farhad Rahaman, Angela Lombardo, Vincent Philiponis, Rachael E. Whaley, Aaron Seese, Joshua Brand, Alexis M. Ruppel, Wesley Hoyland, Nicole L. Yates, LaTonya D. Williams, Kelli Greene, Hongmei Gao, Celia R. Mahoney, Martin M. Corcoran, Alberto Cagigi, Alison Taylor, David M. Brown, David R. Ambrozak, Troy Sincomb, Xiaozhen Hu, Ryan Tingle, Erik Georgeson, Saman Eskandarzadeh, Nushin Alavi, Danny Lu, Tina-Marie Mullen, Michael Kubitz, Bettina Groschel, Janine Maenza, Orpheus Kolokythas, Nadia Khati, Jeffrey Bethony, Shane Crotty, Mario Roederer, Gunilla B. Karlsson Hedestam, Georgia D. Tomaras, David Montefiori, David Diemert, Richard A. Koup, Dagna S. Laufer, M. Juliana McElrath*, Adrian B. McDermott*, William R. Schief*

Ativação de clones de linfócitos B com imunoglobulina com características específicas para a produção de anticorpos neutralizantes de largo espectro.

- Pequeno número dessas células em pacientes HIV+
- Necessidade de um antígeno que preencha os requisitos para ligação nessas moléculas de imunoglobulina