

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Famiglia → ***Retroviridae***

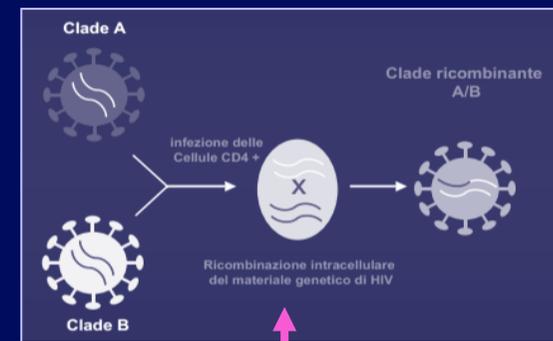
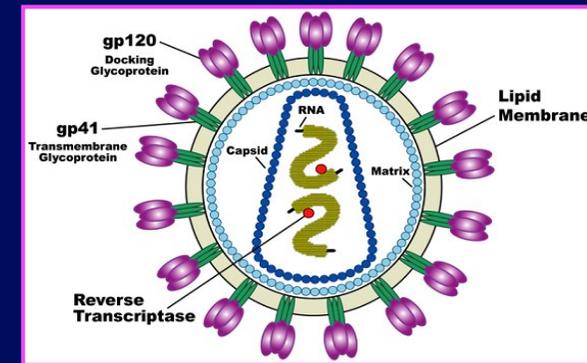
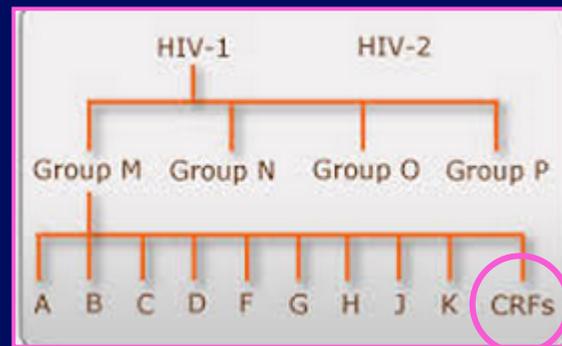
Genere → ***Lentivirus***

Tipi → ***HIV-1, HIV-2***

↓ Africa Occidentale
↓ Europa, America, Africa

4 gruppi →

9 sottotipi →



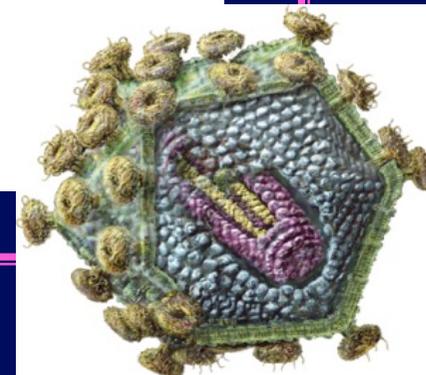
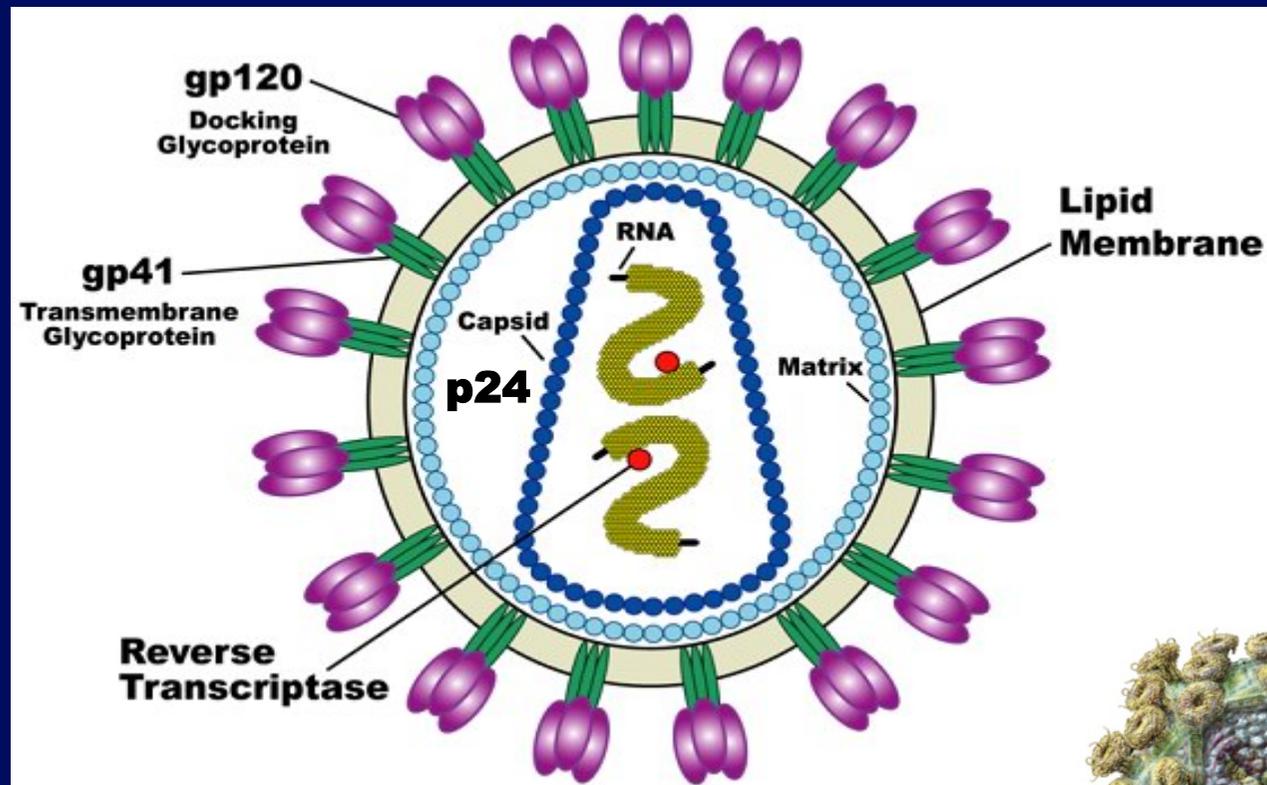
← Circulating Recombinant Forms

DISTRIBUZIONE SOTTOTIPI E CRFs NEL MONDO

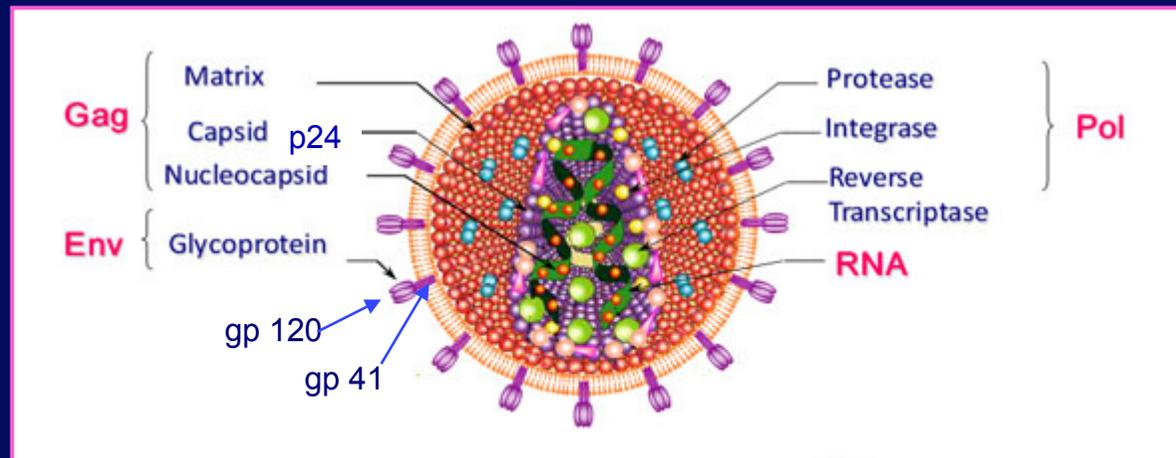
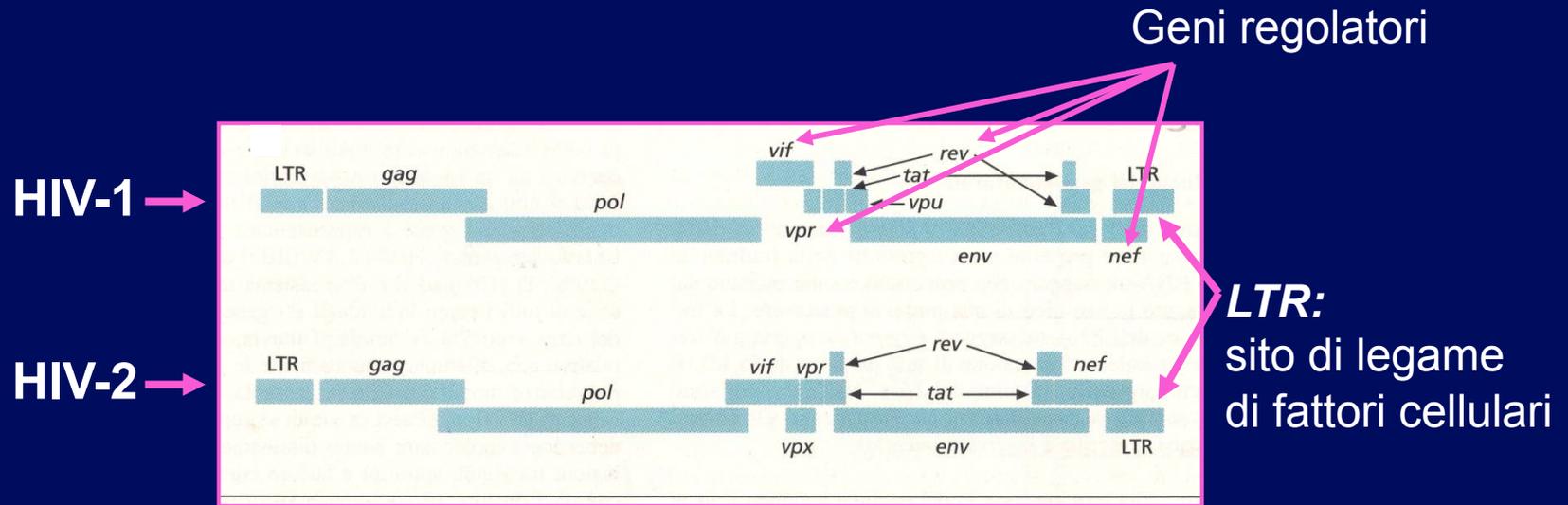


In Europa il sottotipo più diffuso è il B, anche una percentuale sempre più importante di infezioni è provocata da HIV-1 non-B

STRUTTURA DEL VIRUS

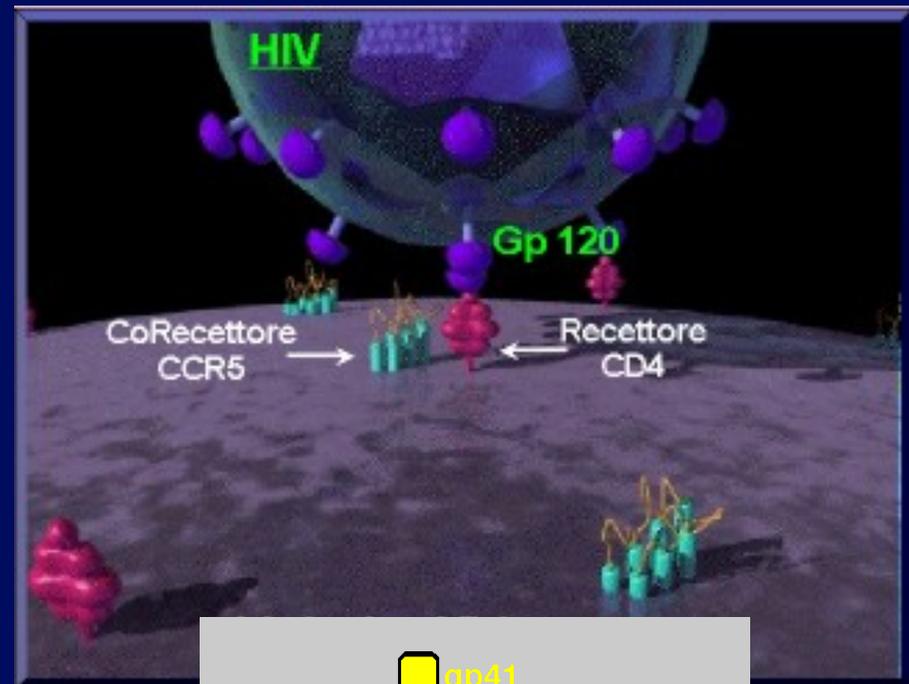


GENOMA VIRALE

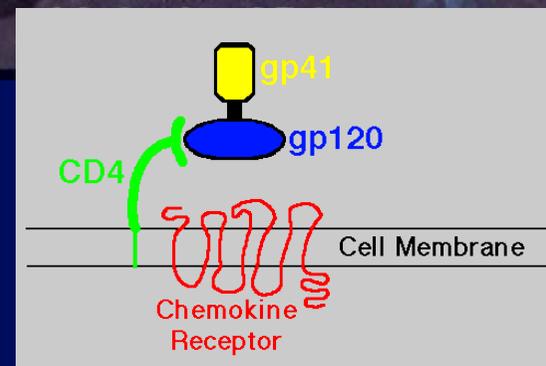


CELLULE BERSAGLIO

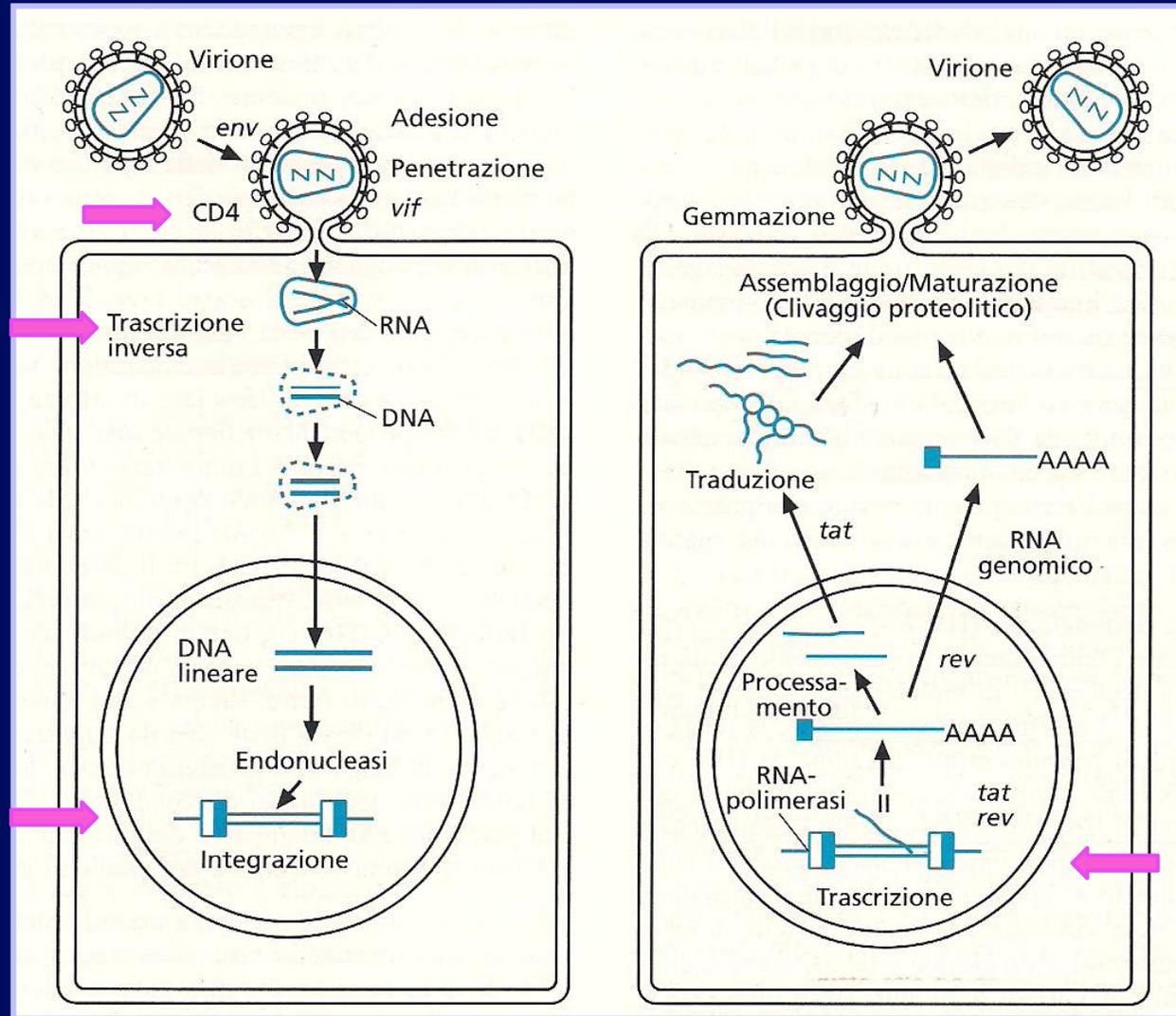
- Linfociti T CD4 +
- Macrofagi-monociti
- Cellule della microglia
- Cellule dendritiche



Recettore: CD4
Co-recettori: **CXCR4 CCR5**



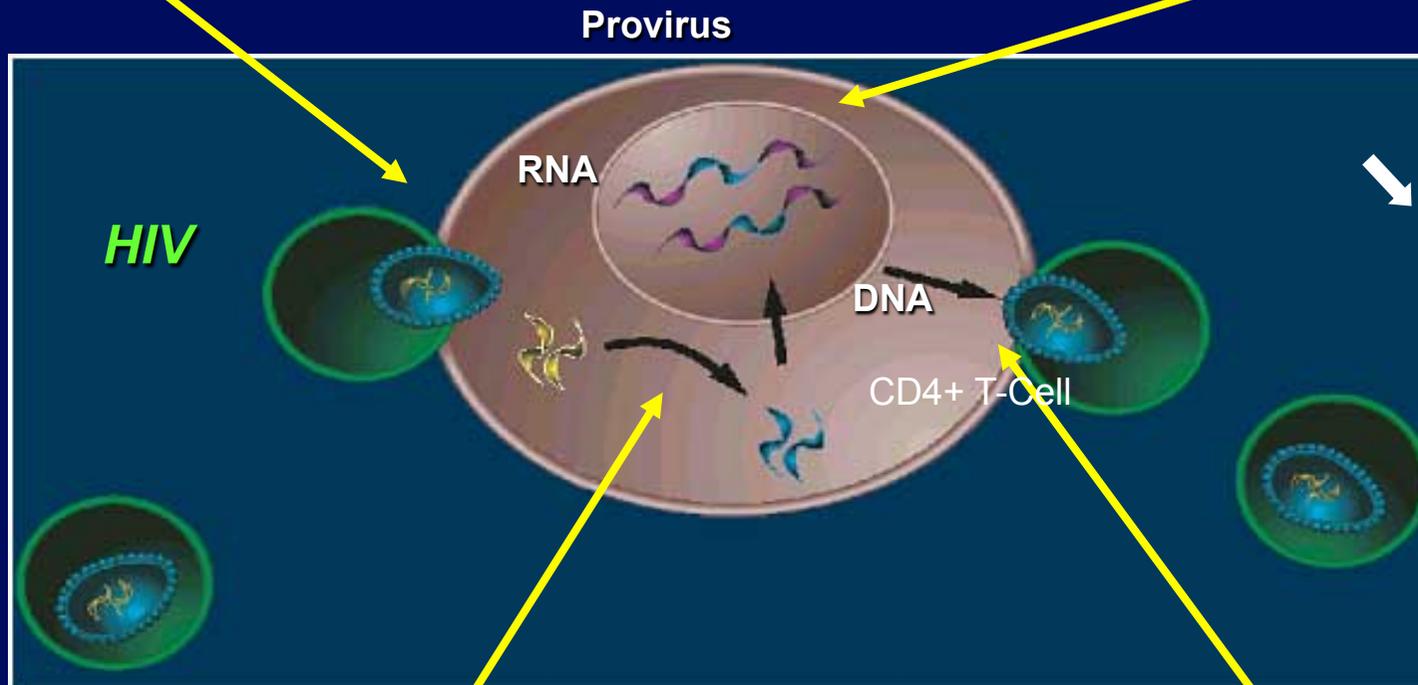
CICLO REPLICATIVO



CICLO REPLICATIVO E FARMACI

Inibitori della fusione

Inibitori dell'integrasi



Inibitori della trascrittasi inversa

Inibitori della proteasi

TRASCRIPTASI INVERSA

- La **trascrittasi inversa** è tra gli enzimi a maggior tasso di errore spontaneo (mutazione)
- Verificandosi approssimativamente una mutazione ogni ciclo replicativo, la rapidità del turnover amplifica la frequenza di mutazioni.
- Mutazioni puntiformi dell'RNA virale portano a sostituzione di un aminoacido che induce cambiamenti nella conformazione delle proteine bersaglio **rendendo i farmaci meno efficaci**

MODALITÀ DI TRASMISSIONE

- **CONTATTO SESSUALE:**

attraverso il contatto tra liquidi biologici infetti e mucose anche integre, durante i rapporti sessuali. Ulcerazioni e lesioni dei genitali possono aumentare il rischio di contagio.

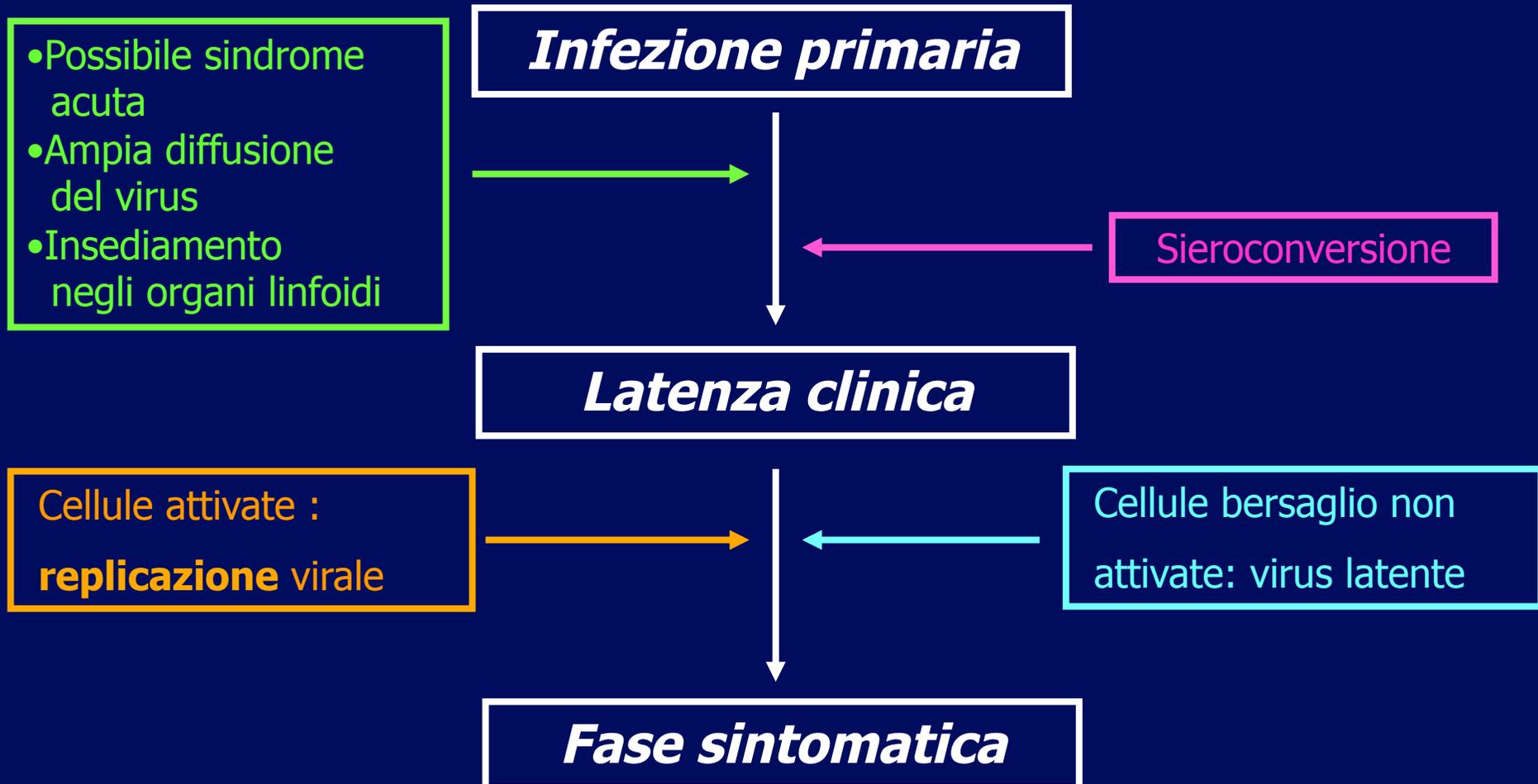
- **CONTATTO CON SANGUE INFETTO:**

attraverso scambio di siringhe, trasfusioni di sangue, trapianti di organi infetti, utilizzo di strumenti infetti, contatto diretto tra ferite cutanee sanguinanti, schizzi di sangue o di altri liquidi biologici sulle membrane/mucose (come gli occhi).

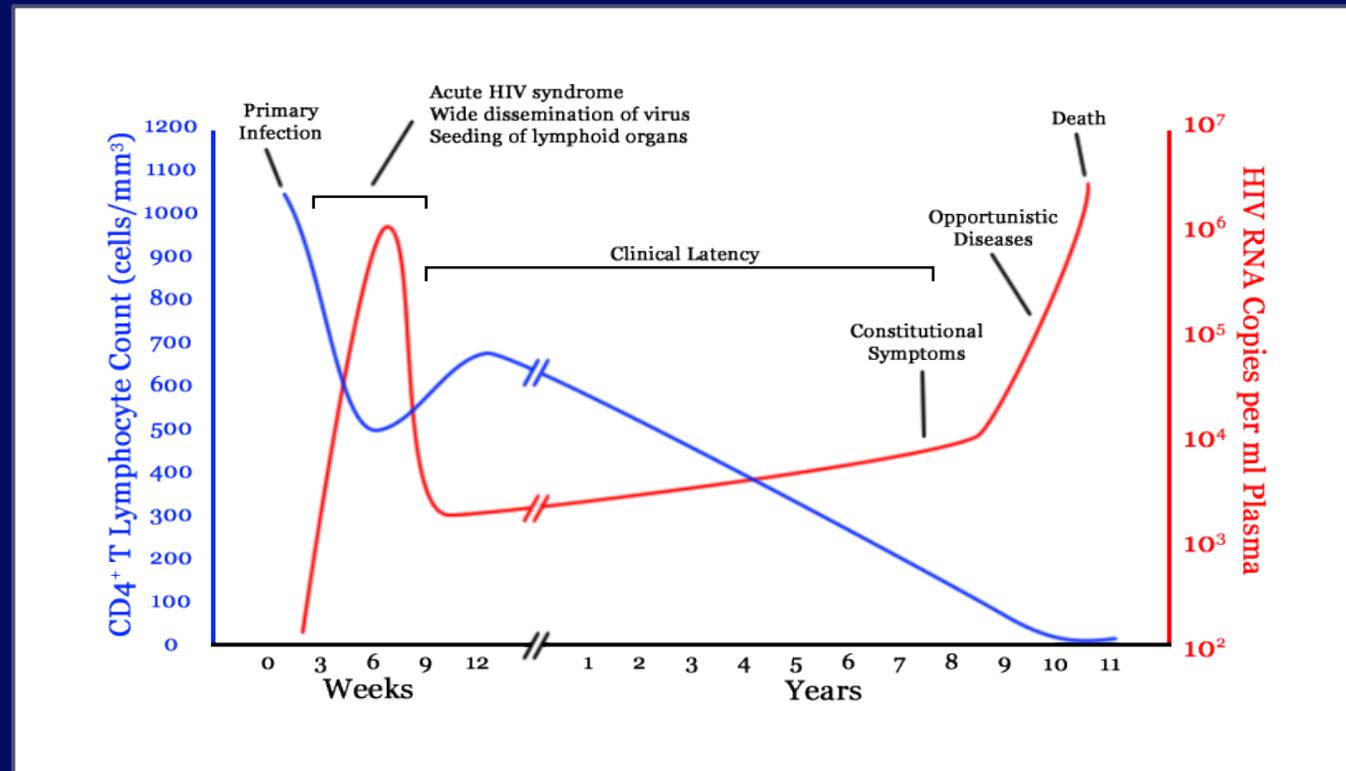
- **TRASMISSIONE VERTICALE:**

da madre sieropositiva a figlio durante la gravidanza, il parto o l'allattamento al seno.

STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HIV



STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HIV



Fauci, et al, Immu. Mech HIV Inf, 1996

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV: QUALE METODO ?



PROFILO SIEROLOGICO DEI MARKERS DI INFEZIONE

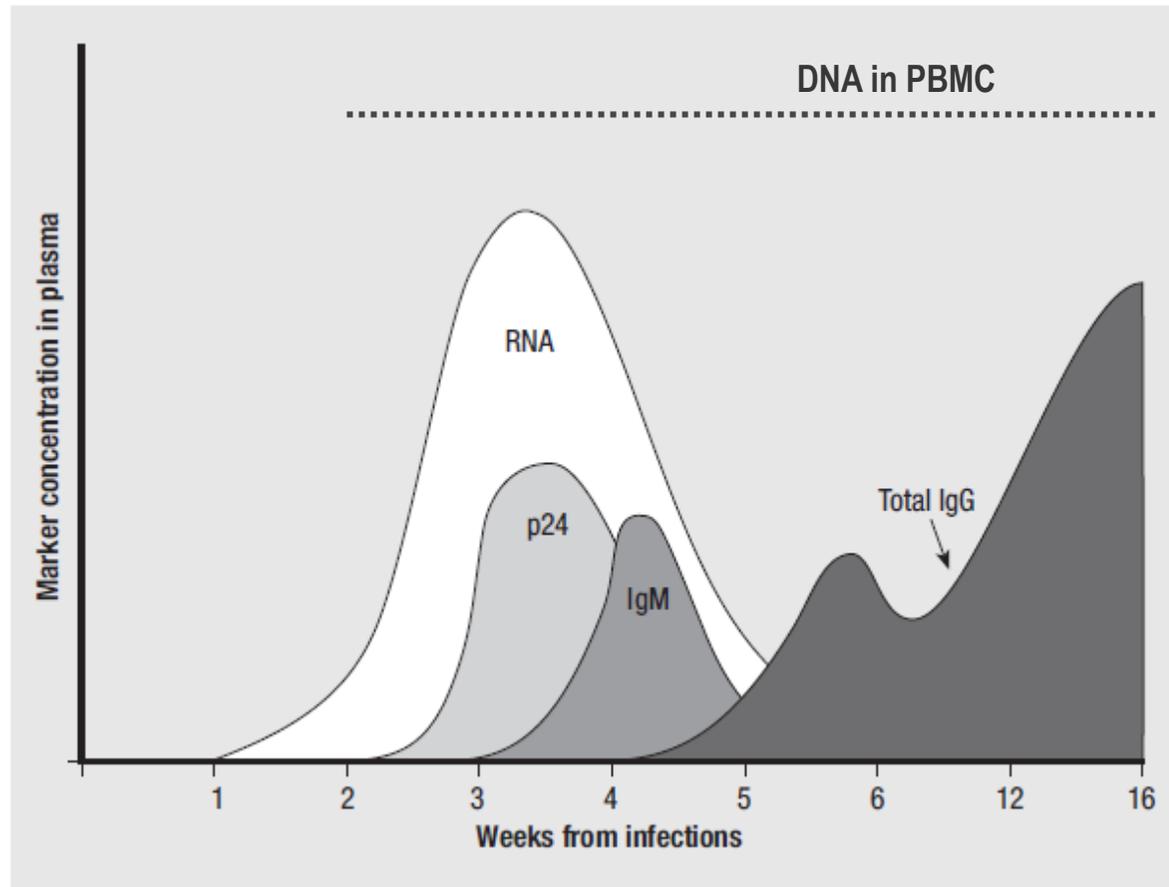


Fig. 1 | *Virological and serological markers during the first weeks following infection with HIV-1.*
Data indicated in this figure was previously reported from Murphy G. and Parry J.V. and published on *Eurosurveillance*, Vol. 13, Issues 7-9 (Jul-Sep 2008) (Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18966>).

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV

TABLE 1 Advantages and Disadvantages of Virological Diagnostic Assays for HIV-1 Infection

Diagnostic Assay	Advantages	Disadvantages
Culture	Previously considered the gold standard for diagnosis of HIV-1 infection in infants	Labor intensive Requires special laboratory and equipment 2–3 wk required for determination of a positive assay result Expensive Potential biohazard
DNA assays	Most experience to date for diagnosis of HIV-1 infection in infants and young children	Costly Require special equipment, experienced laboratories, trained personnel False-positive results if laboratory contamination occurs Not currently licensed for use in diagnosing HIV-1 infection
RNA assays	Widely available Short turnaround time	Costly Require special equipment, experienced laboratories, trained personnel Low copy numbers (eg, <10 000 copies per mL) may represent false-positive results Not currently licensed for use in diagnosing HIV-1 infection
p24 Antigen assays	More affordable and easier to perform than the other assays	Requires specific equipment, trained personnel

Read JS: Pediatrics 2007

Assay	Solid phase	Subtypes detected
1st generation	Virus lysate	HIV-1
2nd generation	Recombinant antigen	HIV-1/HIV-2
3rd generation	Recombinant antigen plus synthetic peptide	HIV-1/HIV-2 & HIV O
4th generation	Recombinant antigen plus synthetic peptide plus anti-p24	HIV-1/HIV-2 & HIV O

Evoluzione dei test sierologici

Tempi di rilevazione dell'infezione

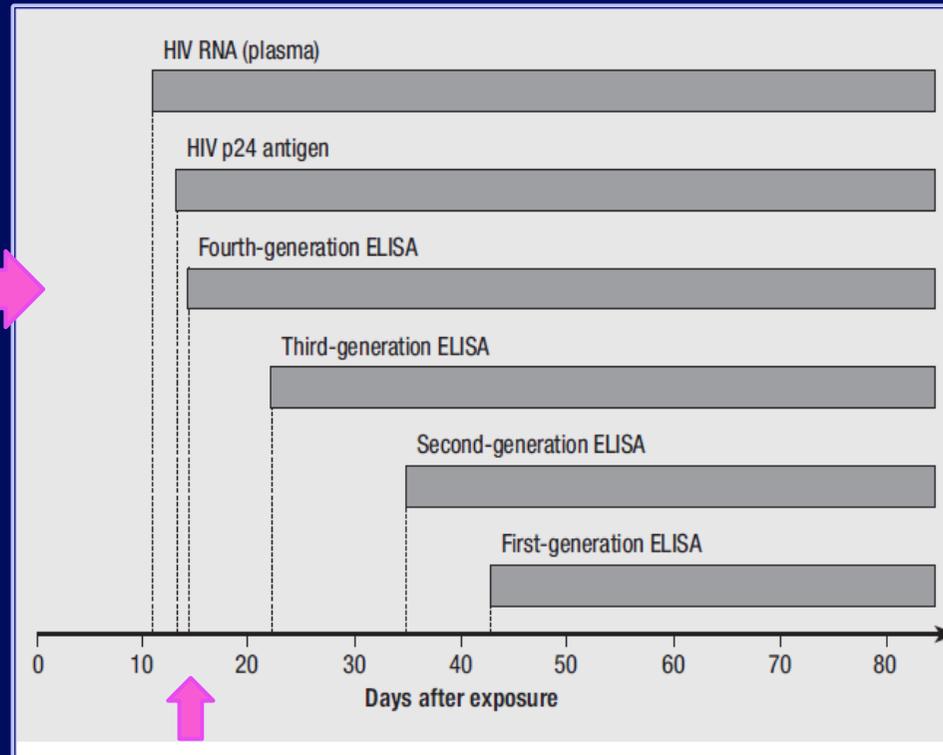
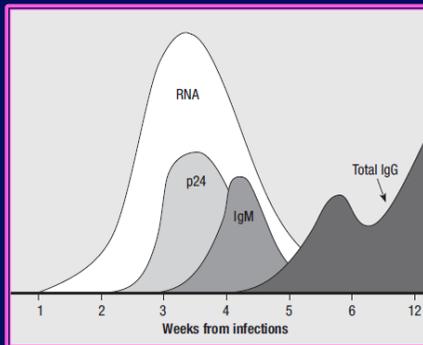


Fig. 2 | Time of detection of specific markers of HIV infection, according standardised, commercially available kits. Time 0 indicates time of HIV infection.

Data indicated in this figure was previously reported from Weber B and published on *Exp Rev Mol Diagn*, Vol. 6, Issue 3, pages 399-411 (2006).

DIAGNOSI DI INFEZIONE DA HIV

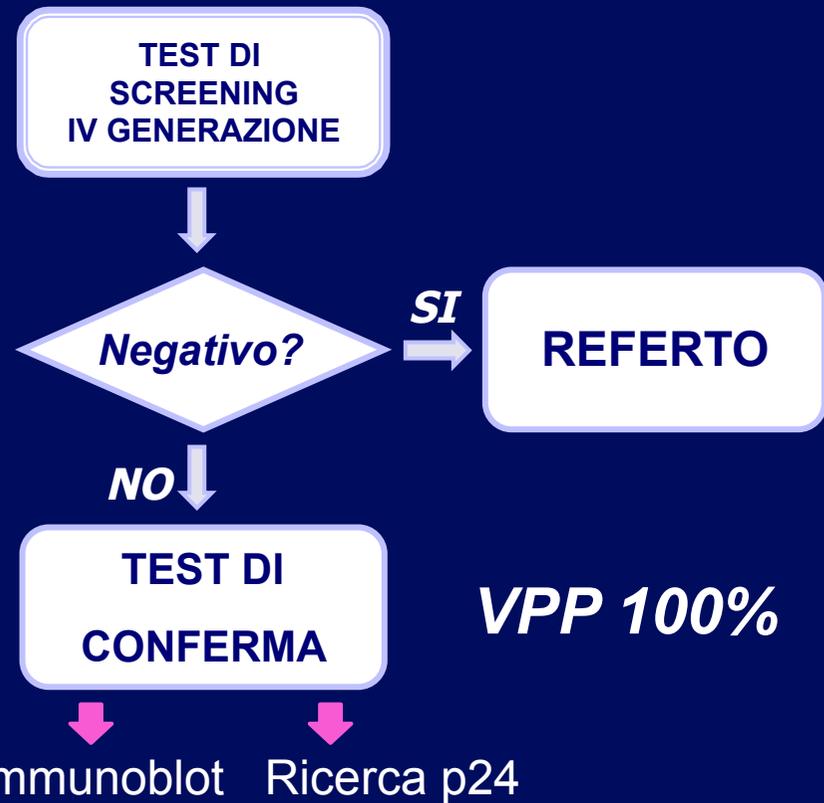
Ricerca ~~RNA virale~~

Ricerca ~~DNA virale~~

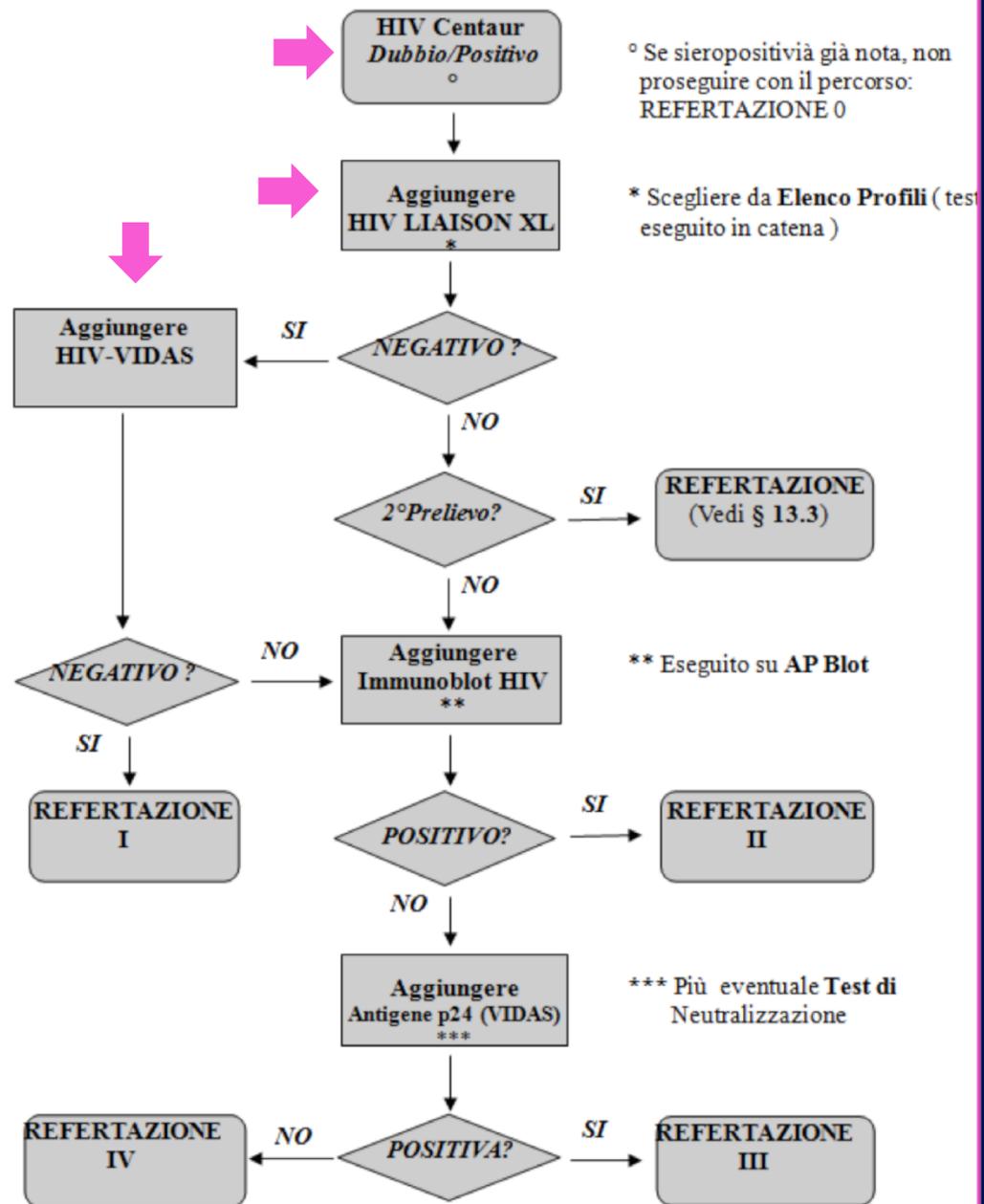
Ricerca antigeni

+

Ricerca anticorpi specifici



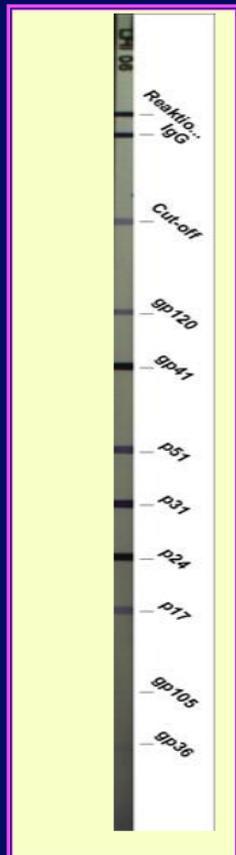
Western Blot - Immunoblot Ricerca p24



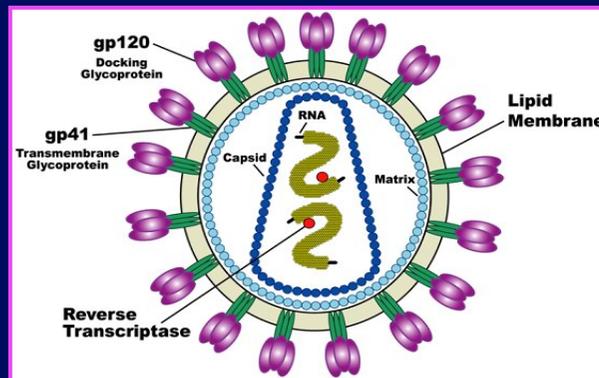
PERCORSO DIAGNOSTICO NELL'AUSL ROMAGNA

I TEST DI CONFERMA: L'IMMUNOBLOT

Test qualitativo per la rilevazione degli anticorpi di classe IgG anti-HIV1 ed anti-HIV2



Antigen	Gene region	Function/localisation
gp120	ENV HIV-1	Glycoprotein, component of outer membrane of HIV-1
gp41	ENV HIV-1	Component of outer membrane of HIV-1
p51	POL	Reverse transcriptase of HIV-1
p31	POL	Integrase of HIV-1
p24	GAG	Capsid protein of HIV-1
p17	GAG	Matrix protein of HIV-1
gp105	ENV HIV-2	Glycoprotein, component of outer membrane of HIV-2
gp36	ENV HIV-2	Transmembrane glycoprotein, component of outer membrane of HIV-2



Risultato del test	Criteri
Negativo	Nessuna banda \geq Cutoff <u>oppure</u> $gp120$ o/e $gp105 \geq$ Cutoff
Dubbio	Combinazione di bande che non soddisfa i criteri di negativo o positivo
Positivo	Due bande ENV dello stesso tipo di HIV ($gp120 + gp41$ o $gp105 + gp36$) \geq Cutoff <u>oppure</u> Una banda ENV (solo $gp41$ o $gp36$) e almeno una banda GAG ($p17, p24$) o banda POL ($p31, p51$) \geq Cutoff

La differenziazione avviene tramite la glicoproteina transmembrana $gp41$ (HIV-1) e $gp36$ (HIV-2) ed è possibile solo quando il risultato del test è positivo (vedere tabelle 2 e 3).

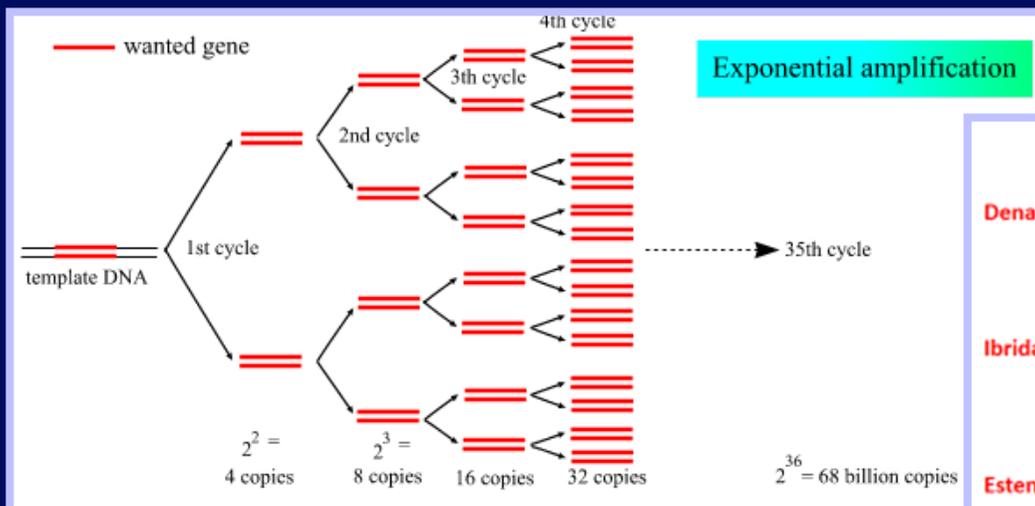
IL MONITORAGGIO DELL'INFEZIONE

Per la valutazione della progressione della malattia e per il monitoraggio dell'efficacia della terapia:

- HIV-RNA (Viral Load)
- Conta dei linfociti CD4+



I TEST MOLECOLARI: HIV-RNA

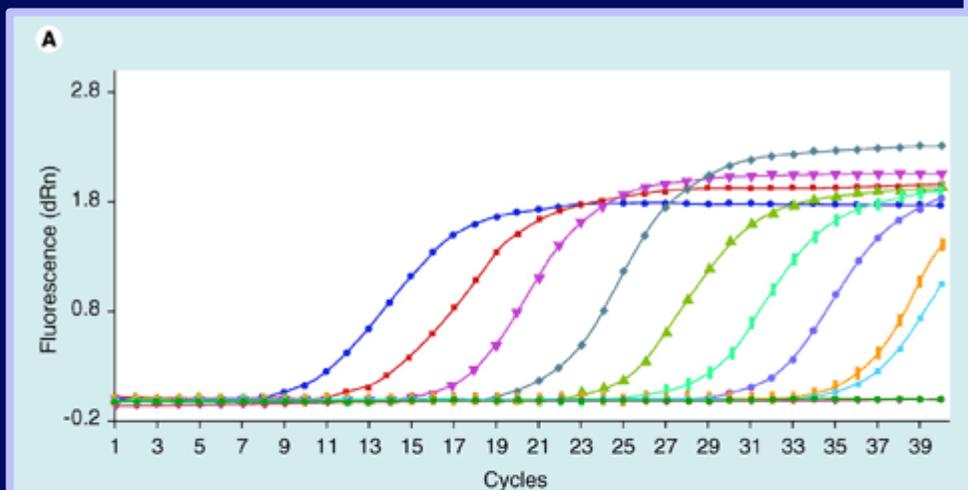
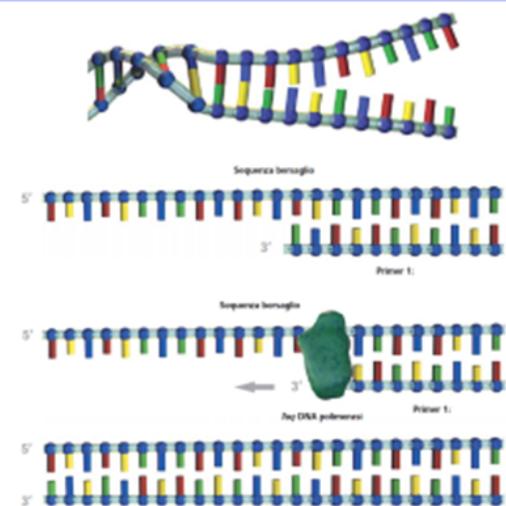


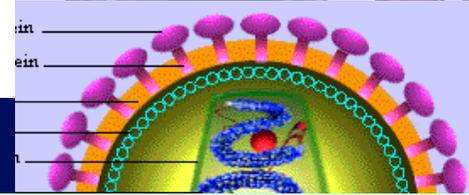
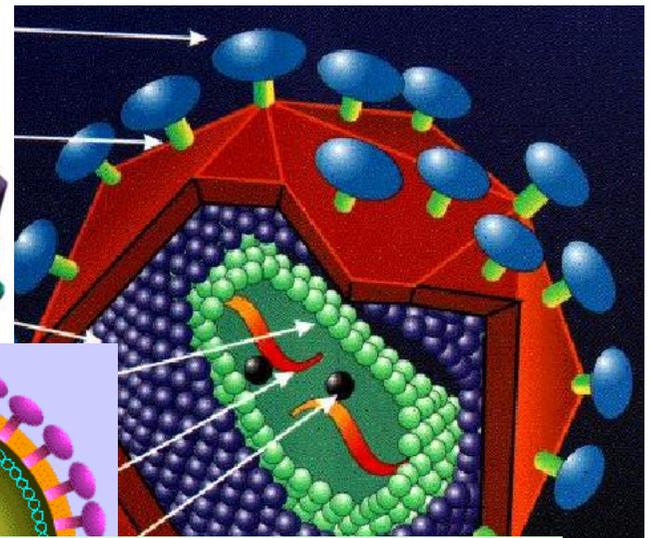
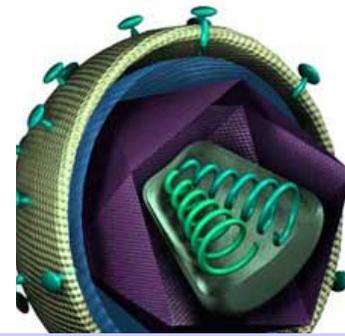
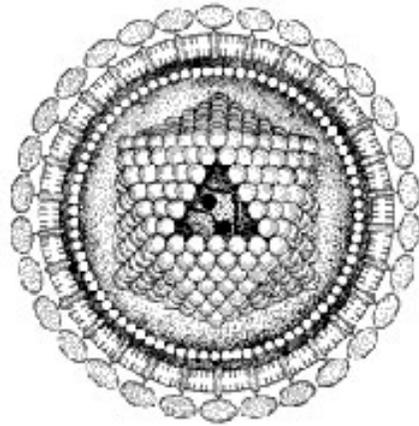
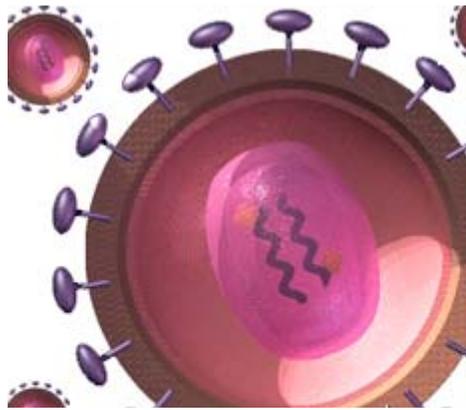
Denaturazione 90°C

Ibridazione 55-65°C

Estensione 72°C

Formazione AMPLICONE





GRAZIE A SIMONA SEMPRINI PER LE SLIDES!!!!!!

