

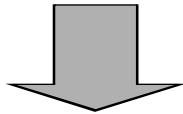


A Humán T lymphotrop Vírusok: HTLV-1 és HTLV-2

Prof. Nagy Károly

VÍRUSOK ÉS A DAGANATKÉPZÉS

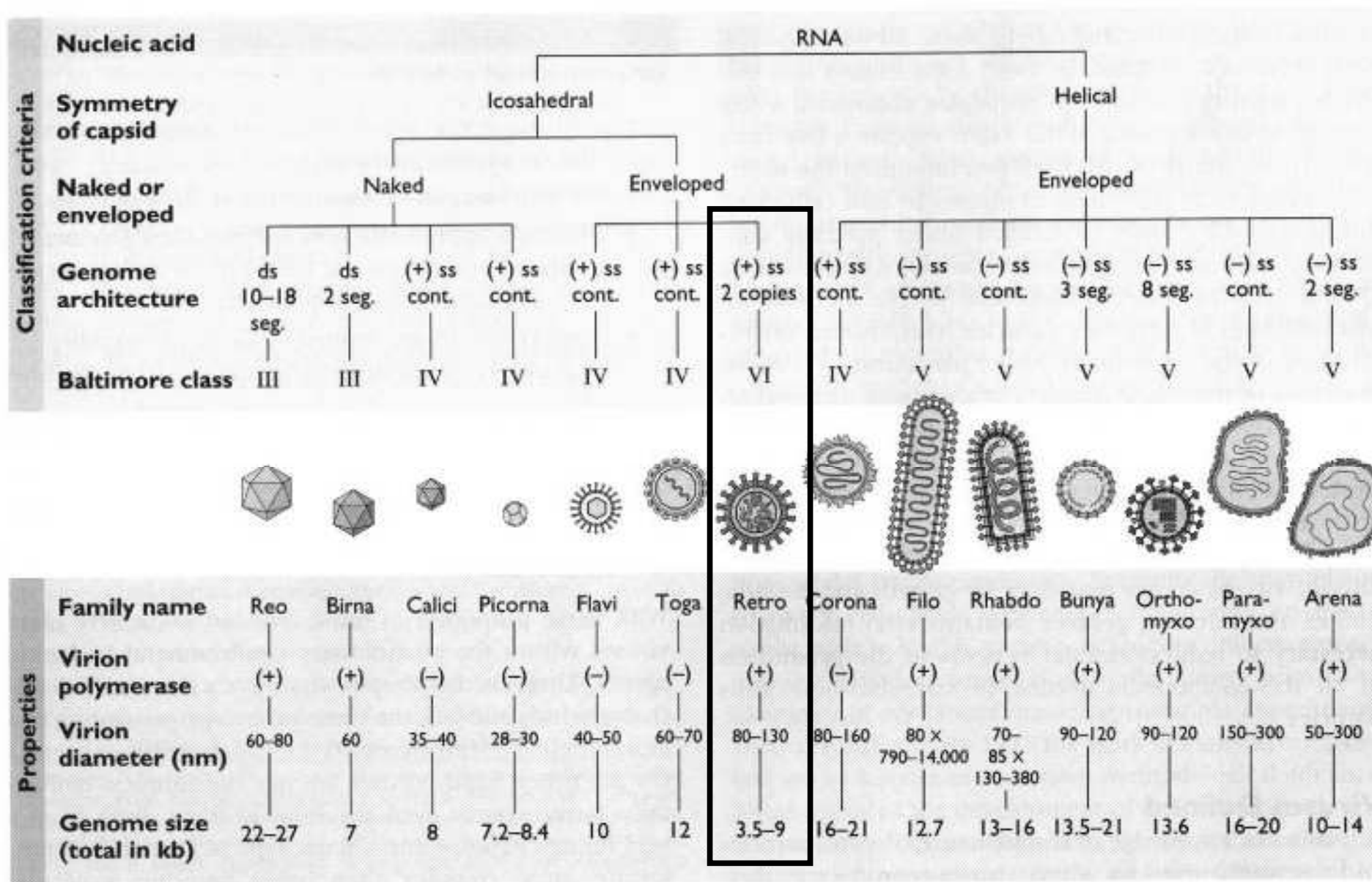
A SEJTEK KORLÁTLAN SZAPORODÁSA



TUMOR

TUMORVÍRUSOK: olyan DNS vagy RNS vírusok,
amelyek :

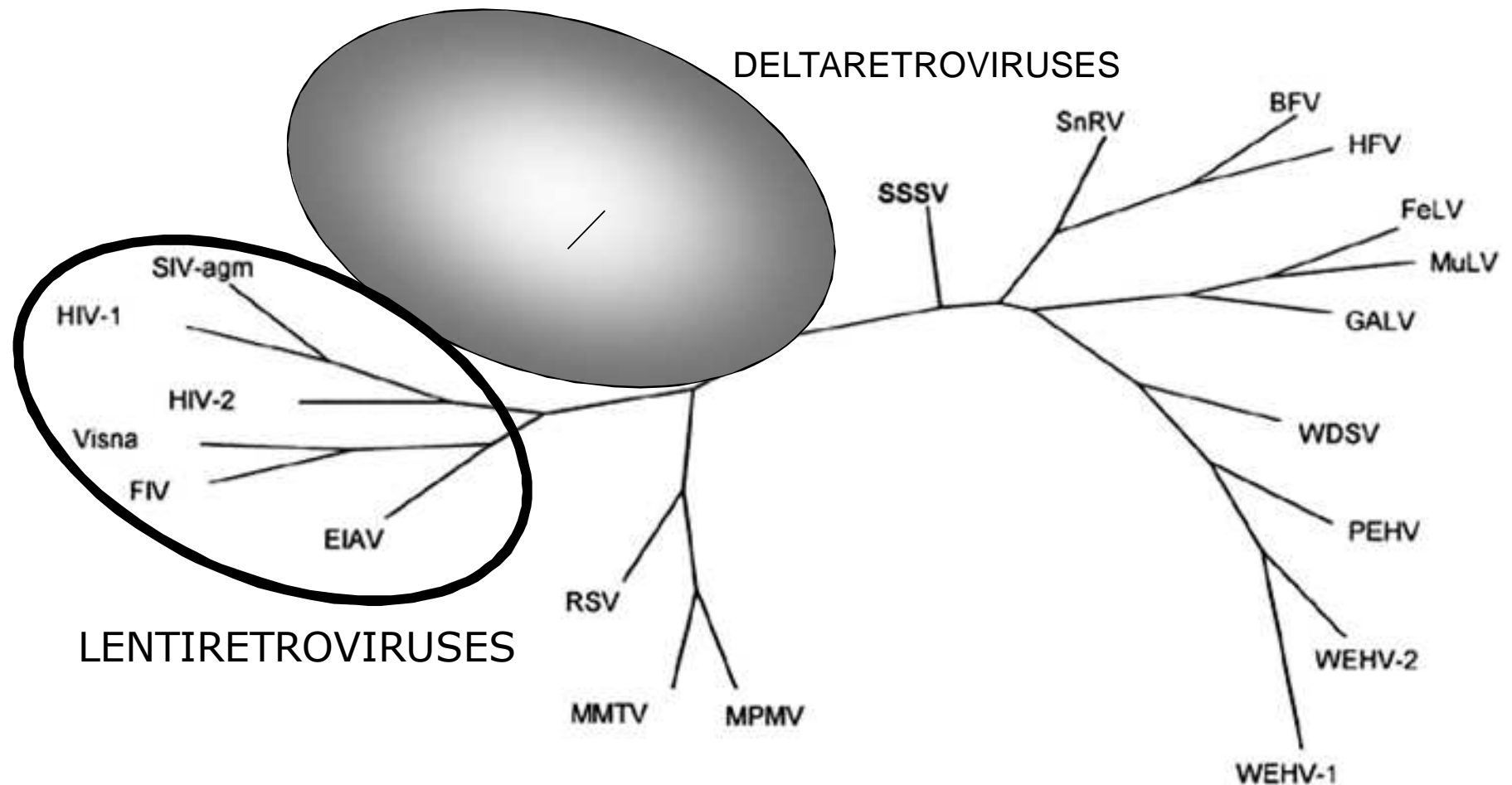
- megfelelő állatban daganatot indukálnak, vagy
- *in vitro* transzformációra képesek



RETROVIRUSOK OSZTÁLYOZÁSA

New name	Examples	Morphology
Alpharetrovirus	Avian leukosis virus (ALV) Rous sarcoma virus (RSV)	C-type
Betaretrovirus	Mouse mammary tumor virus (MMTV) Mason-Pfizer monkey virus (MPMV) Jaagsiekte sheep retrovirus (JSRV)	B-, D-type
Gammaretrovirus	Murine leukemia viruses (MuLV) Feline leukemia virus (FeLV) Gibbon ape leukemia virus (GaLV) Reticuloendotheliosis virus (REV)	C-type
Deltaretrovirus	Human T-lymphotropic virus (HTLV)-1, -2 Bovine leukemia virus (BLV) Simian T-lymphotropic virus (STLV)-1, -2, -3	—
Epsilonretrovirus	Walleye dermal sarcoma virus Walleye epidermal hyperplasia virus 1	—
Lentivirus	Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) HIV-2 Simian immunodeficiency virus (SIV) Equine infectious anemia virus (EIAV) Feline immunodeficiency virus (FIV) Caprine arthritis encephalitis virus (CAEV) Visna/maedi virus	Rod/cone core
Spumavirus	Human foamy virus (HFV)	Immature

RETROVIRUSOK FILOGENETIKAI ROKONSÁGA



TRANSZFORMÁLT SEJTEK TULAJDONSÁGAI

- **rosszindulatú daganat indukálása homológ vagy immunszuppresszált állatban**
- **immortalizáció**
- **megváltozott sejtmorfológia és metabolizmus**
- **kromoszóma abnormalitások**
- **új (vírusspecifikus) antigének és DNS**

VÍRUSOK ÉS EMBERI DAGANATOK

Új transzformáló gének bevitele (virális onkogének)

Korábban ott lévő celluláris onkogének aktiválása

Carcinogén ágensek (kemikáliák, sugárzás, stb.)

ONKOGÉN RETROVÍRUSOK

1910. Rous, avian sarcomavírus

Nobel díj 1955

1950. Gross, egér, csirke és más retrovírusok

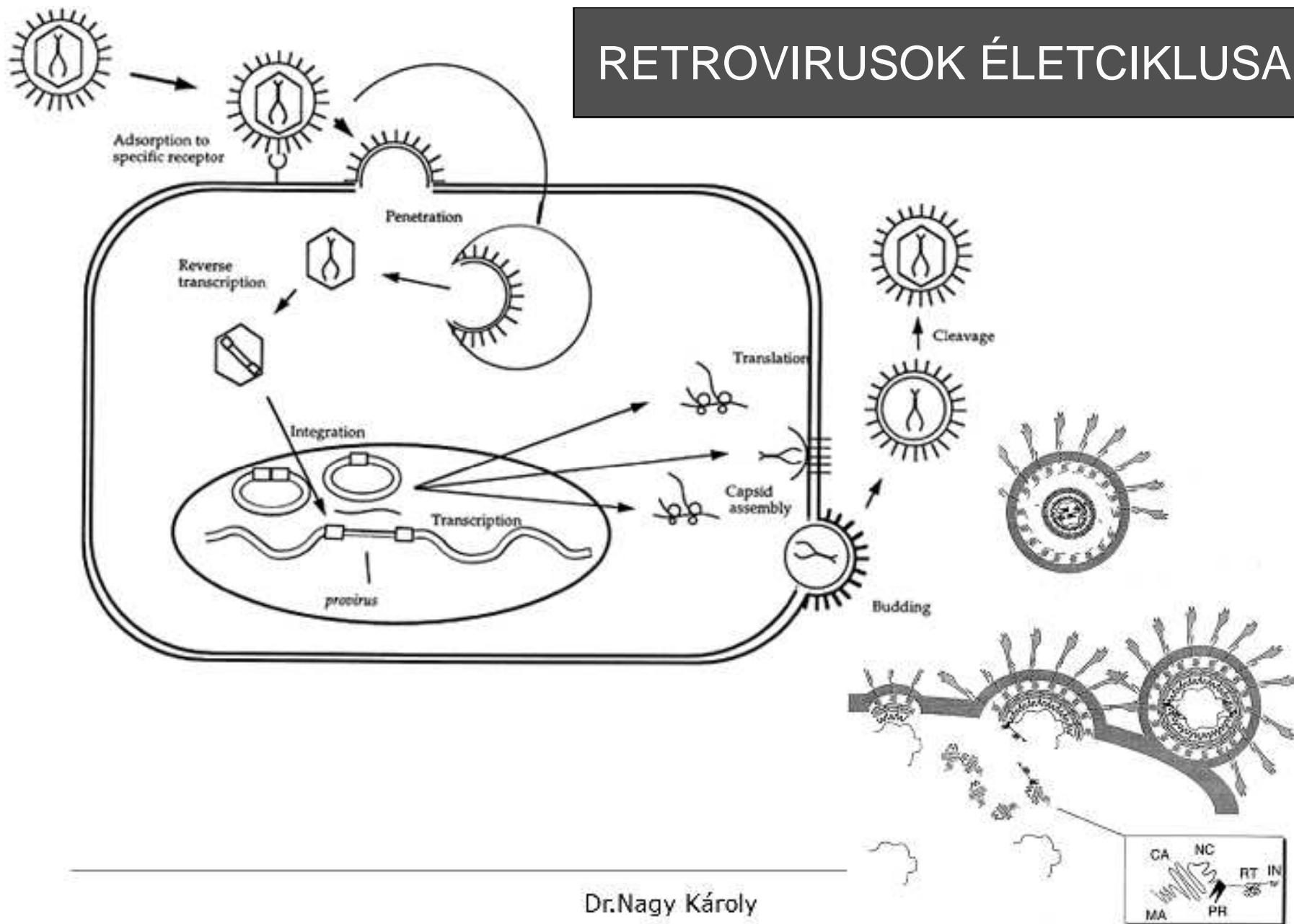
1960. Jarrett, FeLV (macska leukémia és immundeficiencia)

**1978. Gallo, HTLV-I (leukémia: endémiás USA-ban,
Japánban, Afrika egyes területein, fertőzött vérrel
/szúnyog!/ és anyatejjel is terjed)**

1982. Gallo, HTLV-II (hajás-sejtes leukémia)

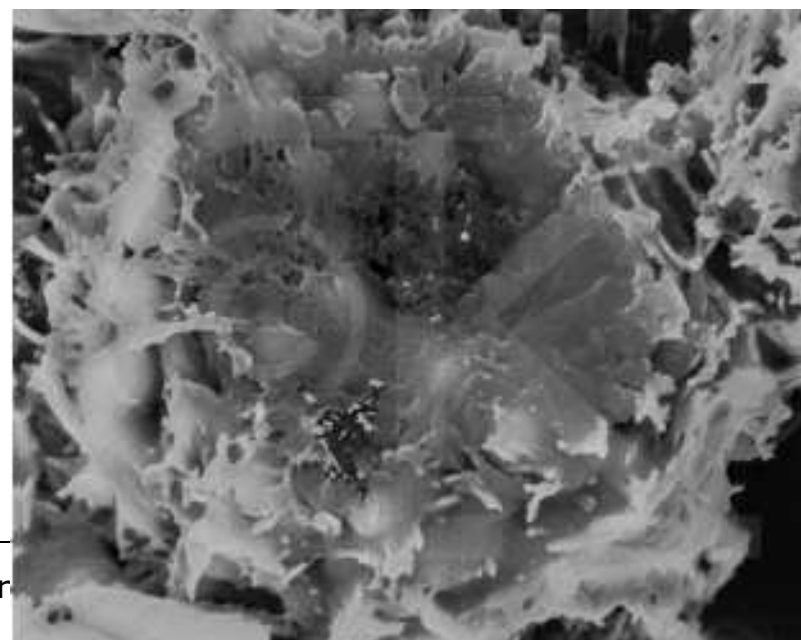
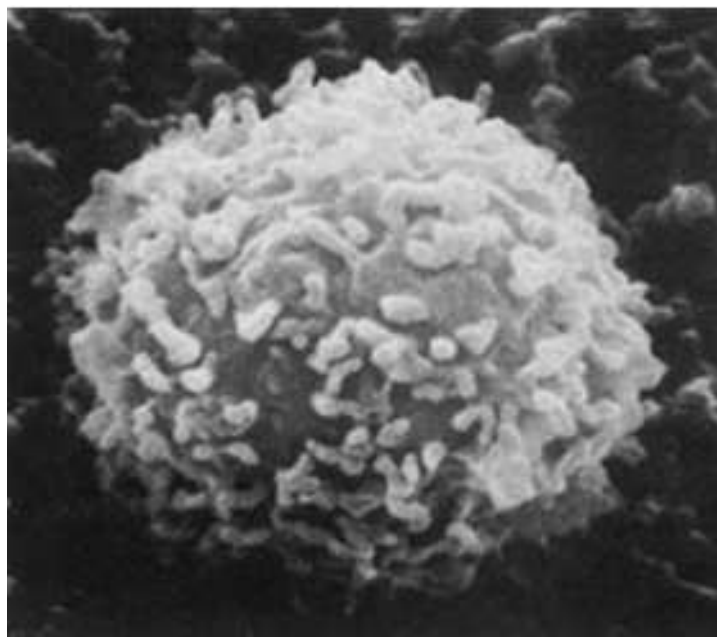
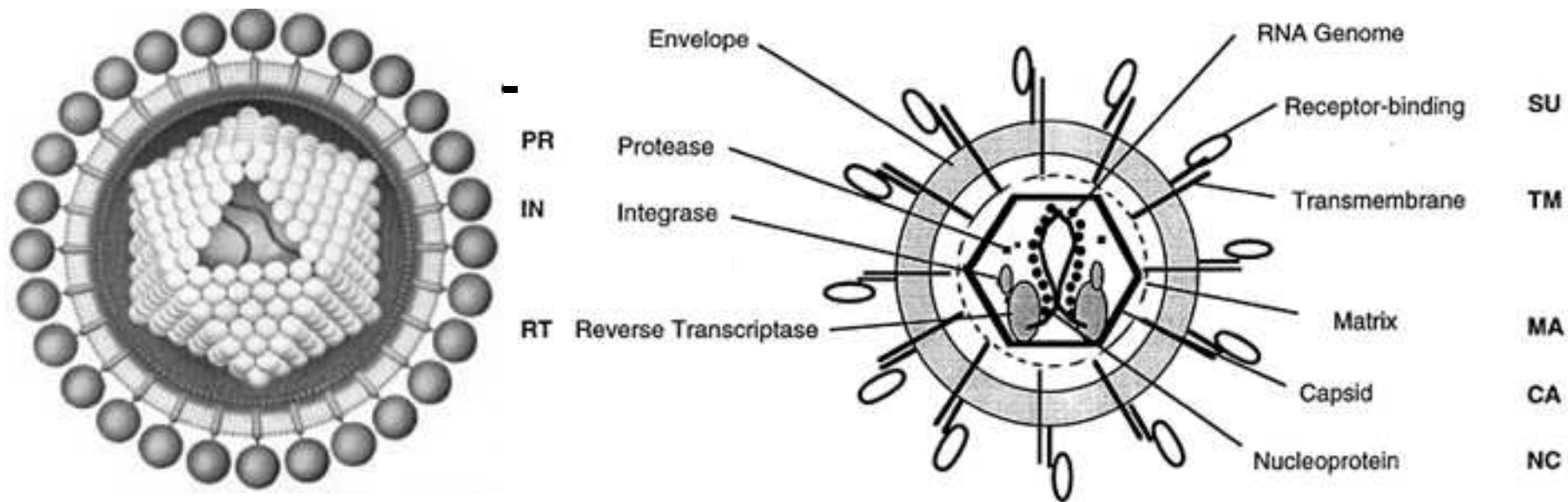
1984. Montagnier L., Barre-Sinoussi F. Nobel díj 2008

RETROVIRUSOK ÉLETCIKLUSA



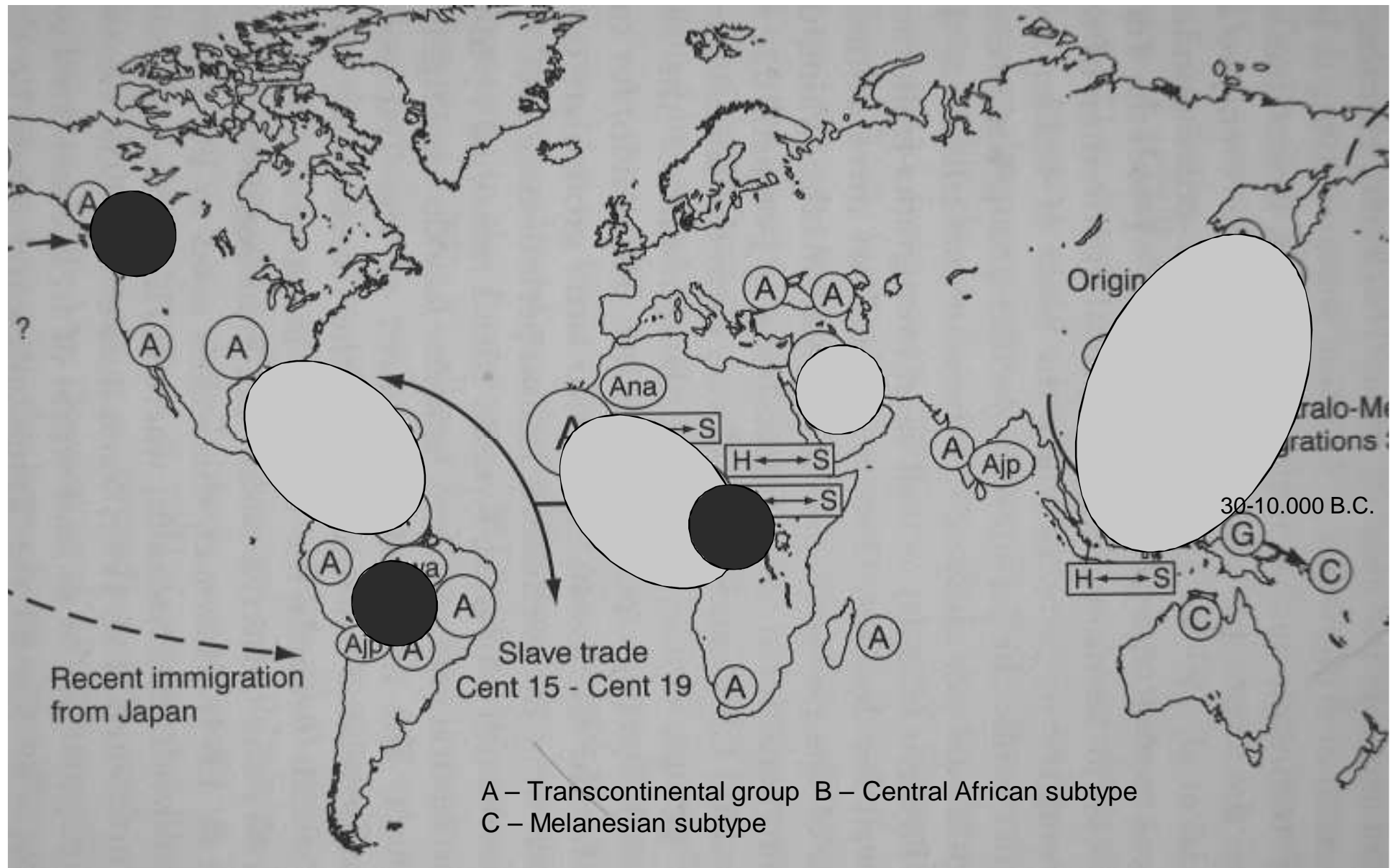
Dr.Nagy Károly

HUMAN T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA VIRUS, HTLV



Dr.Nagy Kár

HTLV-1 ÉS HTLV-2 ALTÍPUSAI ÉS JÁRVÁNYTANA



A HTLV FERTŐZÉS JELLEGZETESSÉGEI

Szoros, hosszantartó személyes kontaktus

A vírussal fertőzött T-sejtek közvetlen átvitele

A fertőzés élethosszig tart, incubációs idő: 10 – 40 év!

Szexuális átadódás:

férjről feleségre (> 10 év) 60 %, feleségről férjre 1%
szexuális partnerek halmozása: fokozott kockázat

Vertikális transzmisszió:

szoptatás: anyáról csecsemőre (20%), kockázat fokozódik
a > 6 hónapos szoptatással
perinatális fertőzés

Parenterális transzmisszió:

vér, vérkészítmények
szövetek, transzplantátumok
közös fecskendő i.v. drogosoknál

A HTLV-VEL ÖSSZEFÜGGÉSBE HOZHATÓ BETEGSÉGEK

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

- HTLV-1
 - ❖ Felnőttkori T-sejtes leukémia/lymphoma (ATLL)
 - érett T-sejtes proliferáció lymphadenopathiával
 - ❖ HTLV-vel társult myelopathia (HAM, TSP)
 - krónikus progresszív demyelinizációval járó autimmun neurológiai betegség
 - ❖ Cutan lymphoma, CD30+
 - ❖ T-sejtes non-Hodgkin lymphoma
 - ❖ Sezary syndroma
 - ❖ Mycosis fungoides
 - ❖ T-prolymphocytás leukémia
 - ❖ Kis-sejtes carcinoma
 - ❖ Nagy granulos lymphocytás leukémia

HTLV-2	❖ Atipusos hairy cell leukémia ❖ lymphocytás proliferáció ❖ Mycosis fungoides
--------	---

HTLV-2	❖ Atipusos hairy cell leukémia ❖ lymphocytás proliferáció ❖ Mycosis fungoides
--------	---

HTLV-2	❖ Atipusos hairy cell leukémia ❖ lymphocytás proliferáció ❖ Mycosis fungoides
--------	---

A HTLV fertőzés a perifériás vér T-sejtjeinek proliferációját, immortalizációját hozza létre. A HTLV-1 A CD4+ sejteket, a HTLV-2 a CD8 lymphocytaakat fertőzi. A HTLV sejtreceptora nem ismert.

A HTLV INDUKÁLTA FELNŐTTKORI T-SEJTES LEUKÉMIA/LYMPHOMA JELLEMZŐI

- a CD4+ érett T-lymphocyták akut, agresszív leukémiája
- a HTLV fertőzések ~ 1%-ában alakul ki a malignus tumor
- Stádiumai:
 - 1 tünetmentes hordozás
 - 2 preleukémiás fázis
 - 3 krónikus ATL
 - 4 lymphoma típus
 - 5 akut ATL
- A legtöbb fertőzött tünetmentes hordozó
- A malignus sejtek pleiomorfak, jellegzetes lobuláris eltorzult maggal
- A kialakuló immunszuppresszió oportunisták fertőzéseire vezet
- Az ATL kialakulása után a túlélési idő < 1 év

SEVERE ADULT T-CELL LYMPHOMA INDUCED BY HTLV-1



r.Nagy

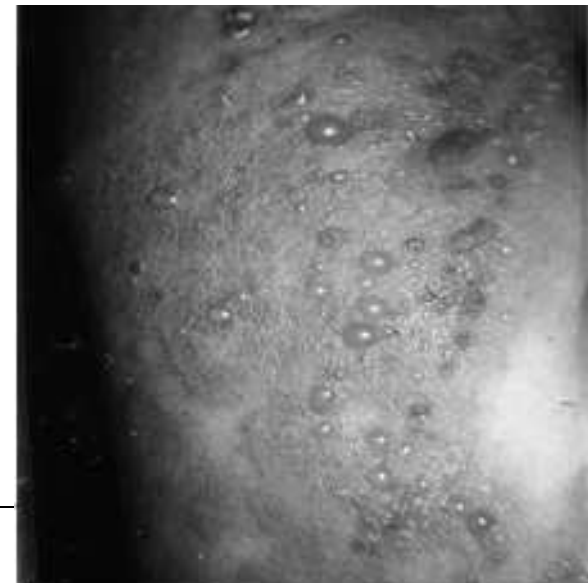
HTLV INDUCED MALIGNANCIES: ATLL, MF, CUTAN LYMPHOMA



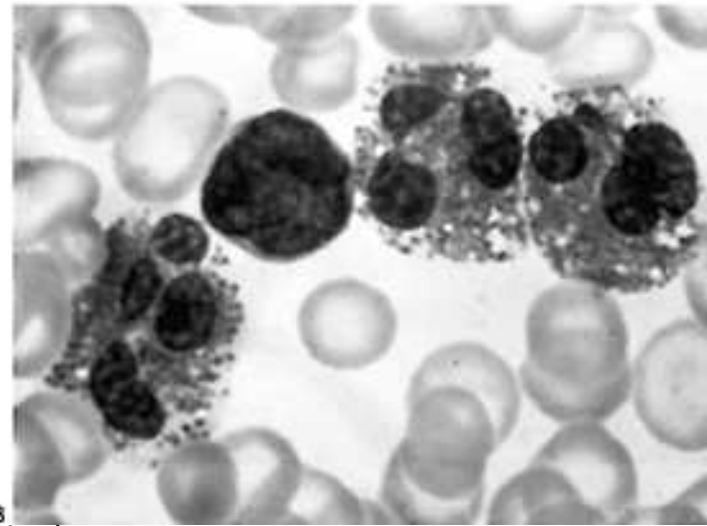
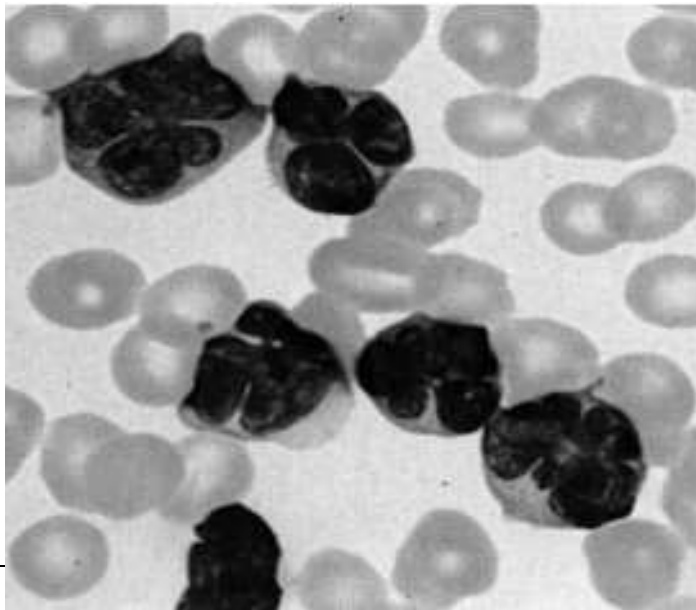
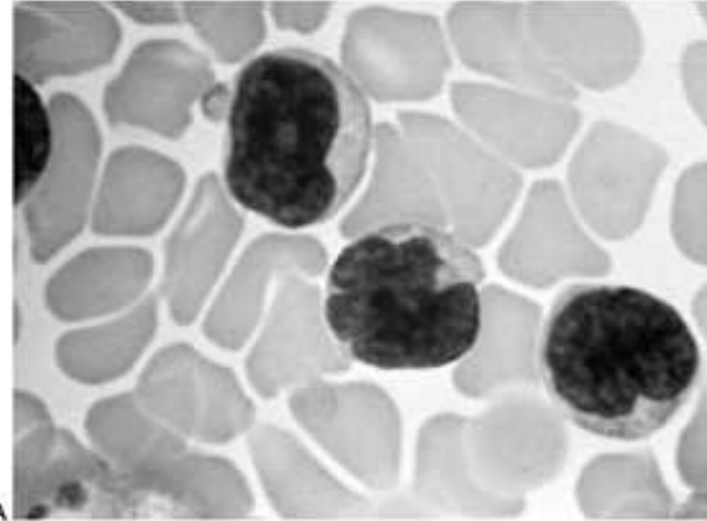
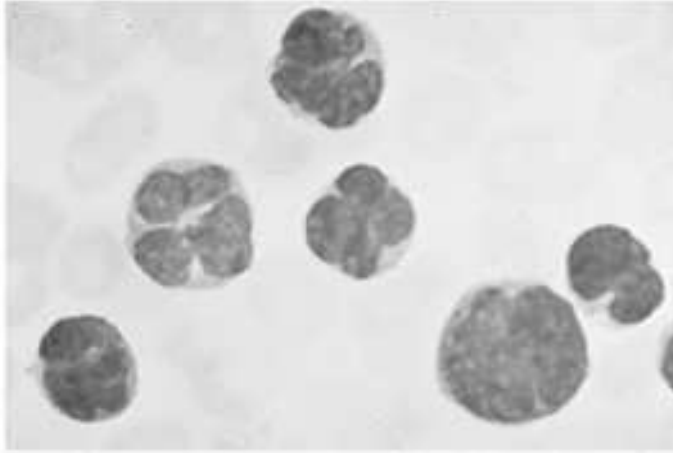
A



B



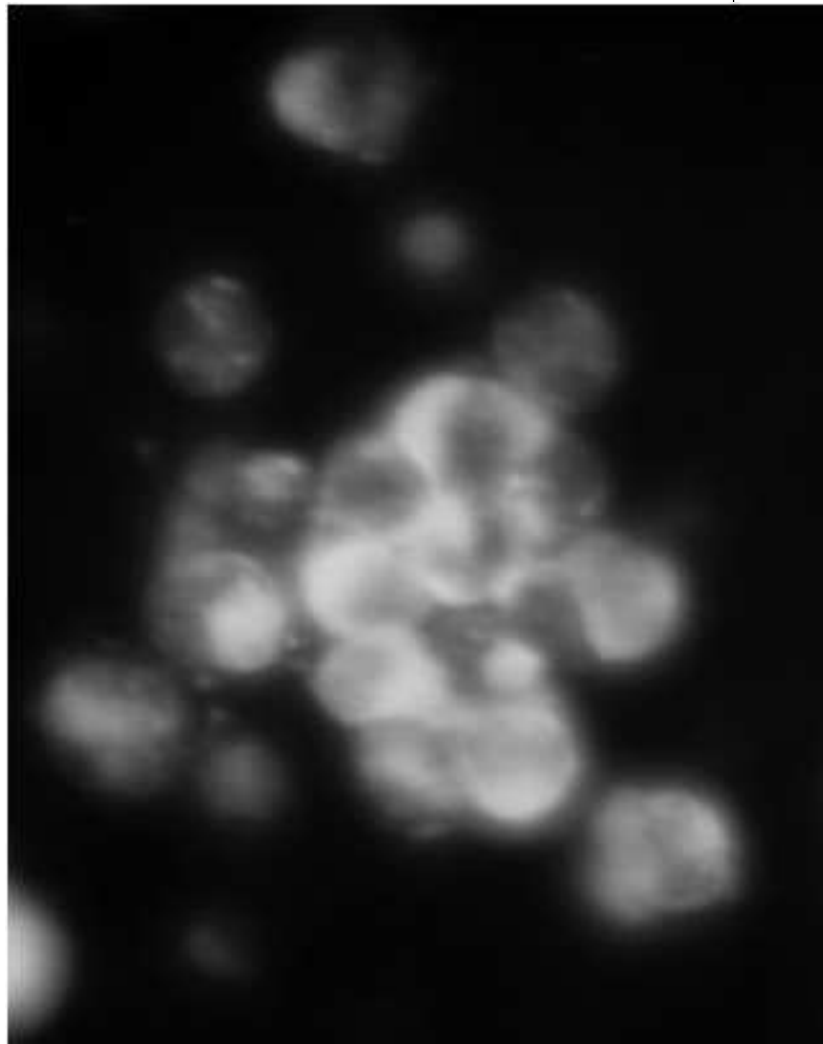
ABNORMAL T-CELLS IN HTLV INDUCED DISORDERS



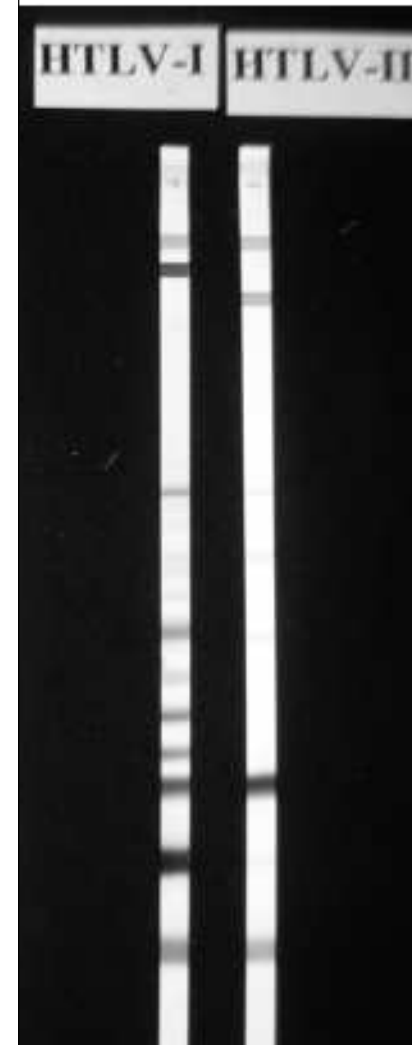
Dr.Nagy Karoly

A HTLV FERTŐZÉS SZEROLÓGIAI DIAGNOSZTIKÁJA

IF



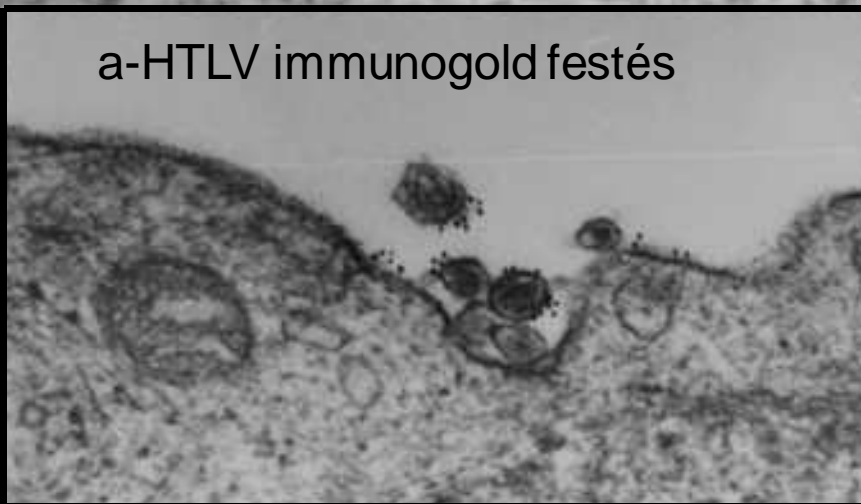
WB



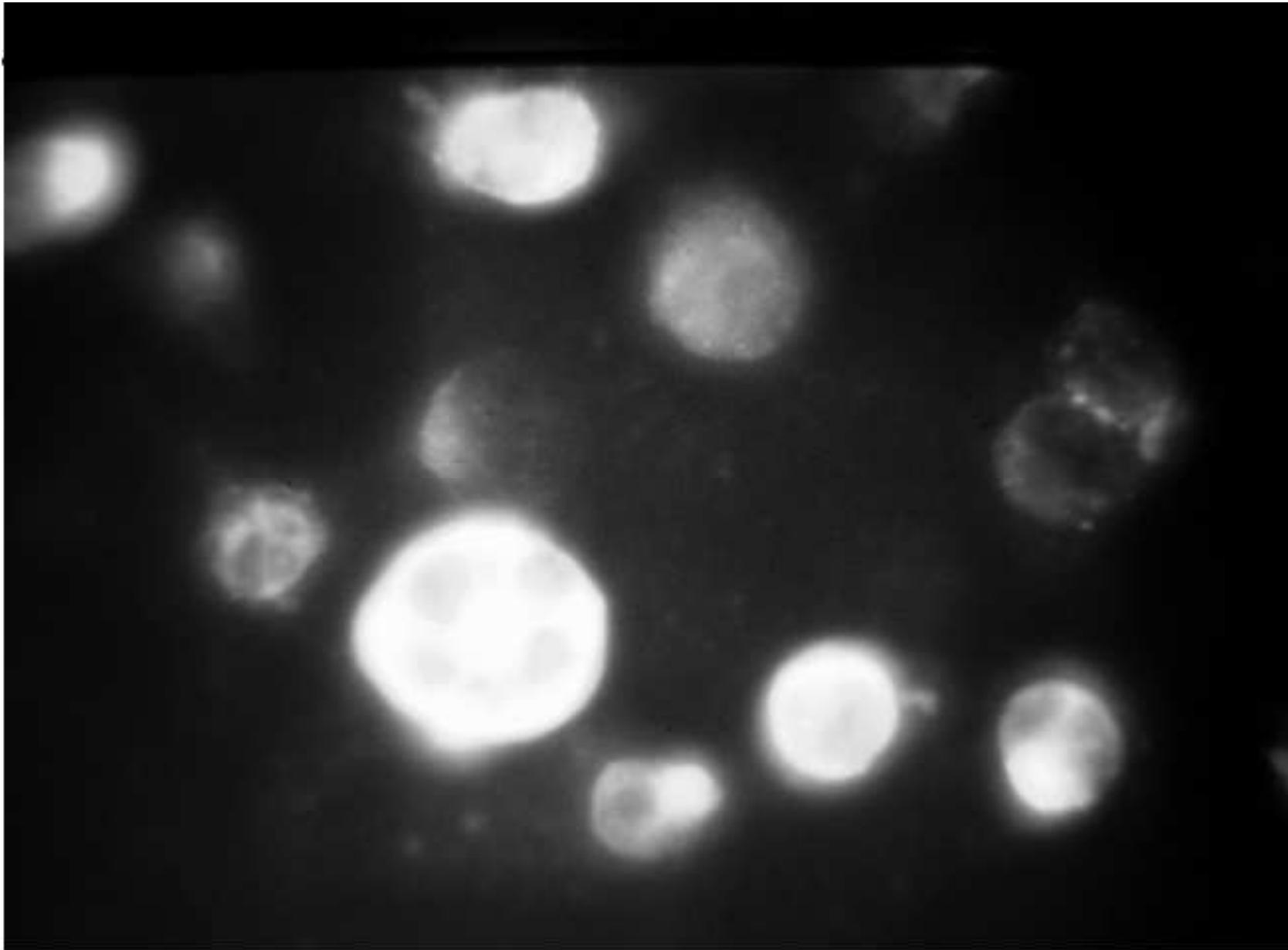
Dr.Nagy Károly

EXTRACELLULÁRIS HTLV ELECTRON MICROSKÓPOS KÉPE

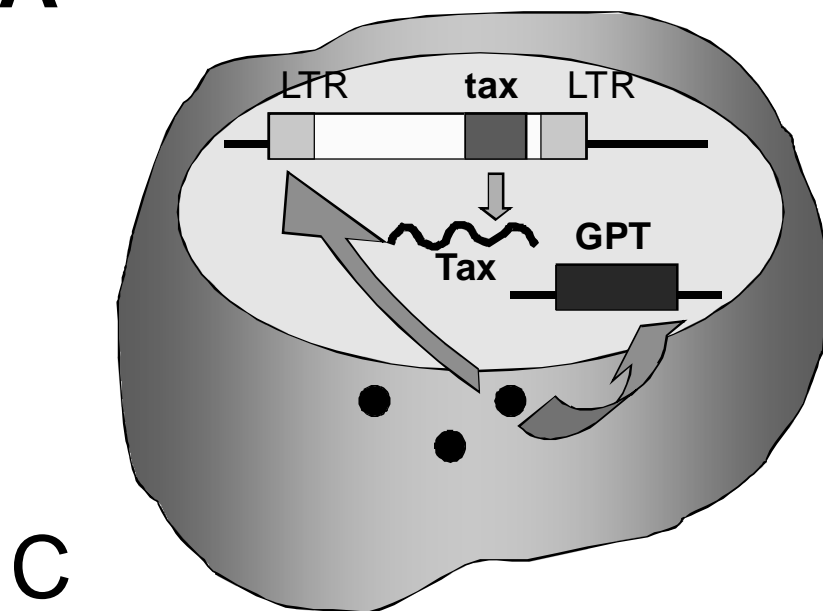
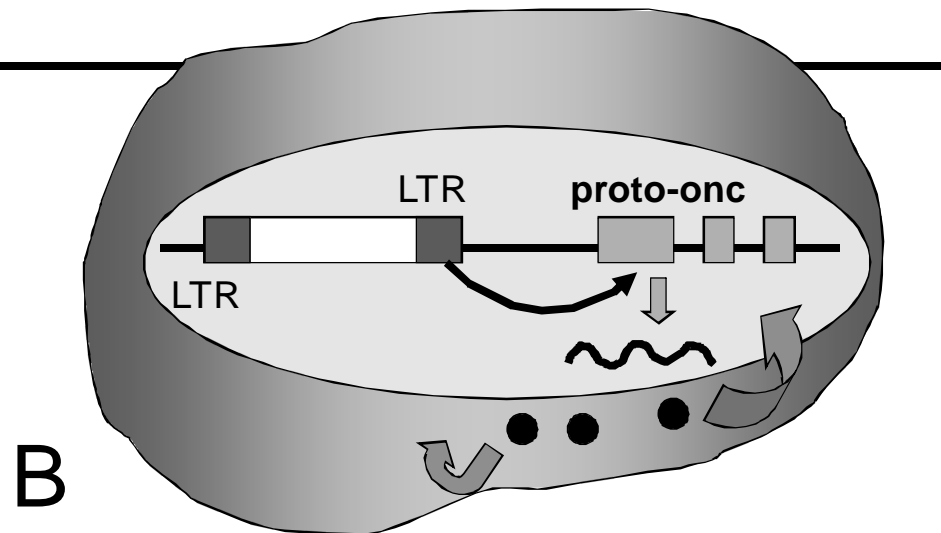
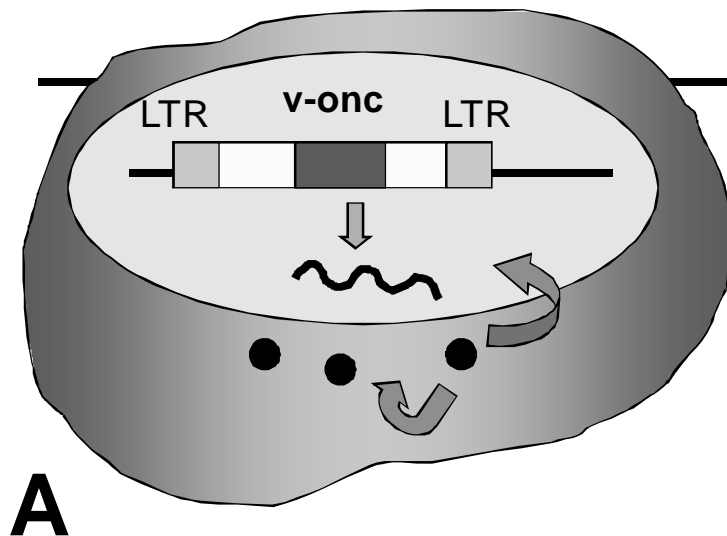
a-HTLV immunogold festés



HIV fertőzés detektálása immunofluorescence assayvel



A VÍRUS INDUKÁLTA LEUKÉMIA KIALAKULÁSÁNAK MECHANIZMUSAI



A acute leukemia vírusok :
vírális oncogének transformáló
fehérjéket kódolnak

B chronic leukemia vírusok: a
sejtgének aktiválása promoter
insertioval, cis activációval

C HTLV/STLV/BLV group: trans acting
transcriptional activation nucleáris
fehérjék által. Growth promoting
gének (GPG) expressziójának
aktiválása