

# **Retrovírusok, AIDS**

---

## **Vírusok szerepe a daganatképzésben Tumórvírusok**

***Nagy Károly***

Orvosi Mikrobiológiai Intézet,  
Semmelweis Egyetem,  
Budapest



# ONKOGÉN RETROVÍRUSOK

---

**1910. Rous, avian sarcomavírus**

**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)**

**exogén (tipikus fertőzés)**

**endogén (öröklődés)**

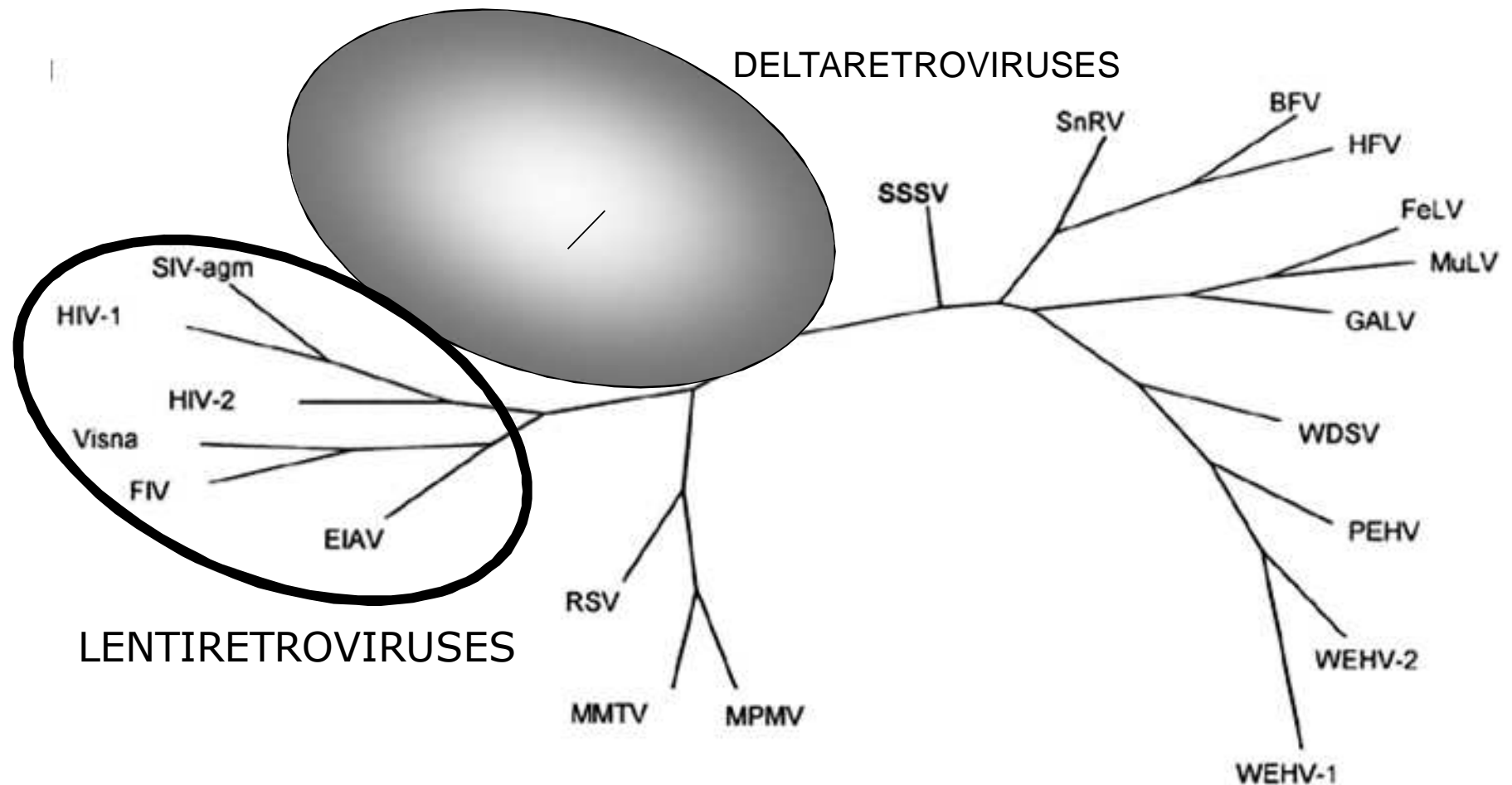
---



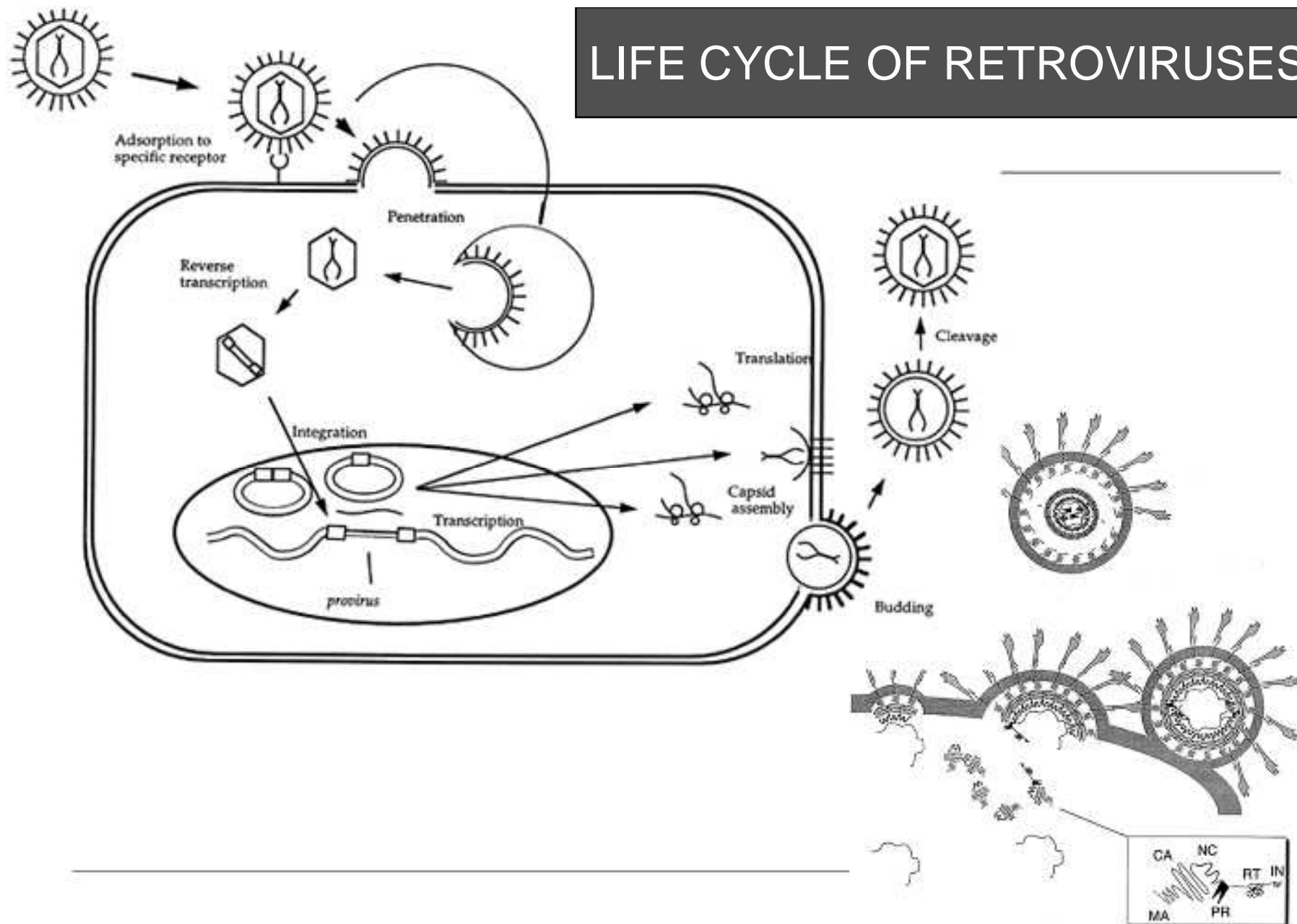
# CLASSIFICATION OF RETROVIRUSES

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

# PHYLOGENETIC RELATEDNESS OF RETROVIRUSES

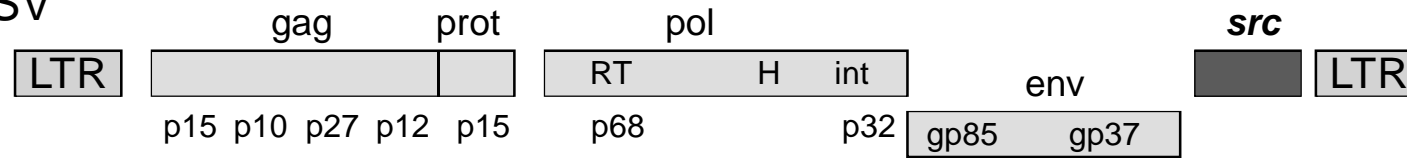


# LIFE CYCLE OF RETROVIRUSES

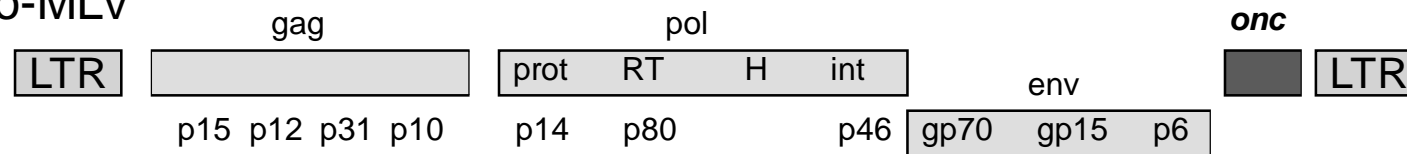


# GENOMIC ORGANISATION OF RETROVIRUSES

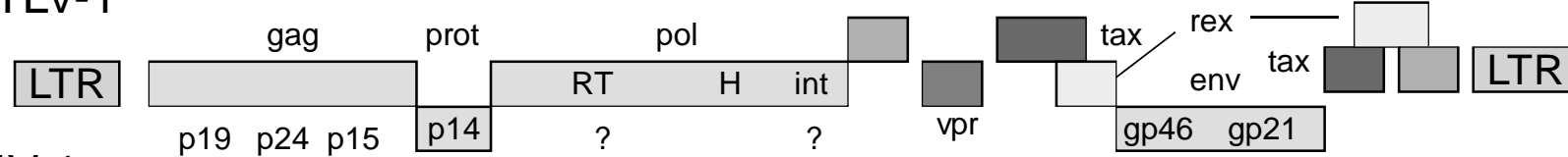
RSV



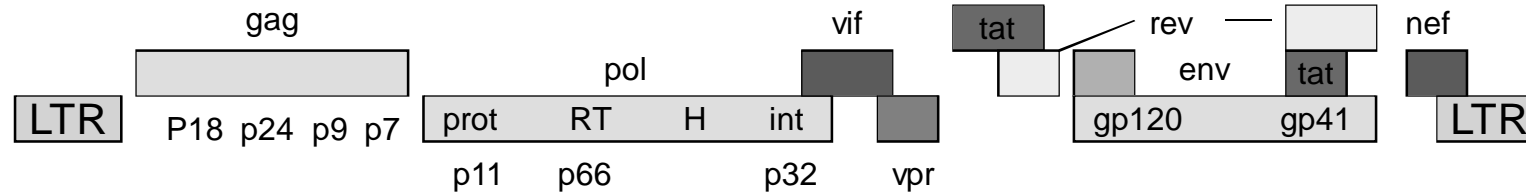
Mo-MLV



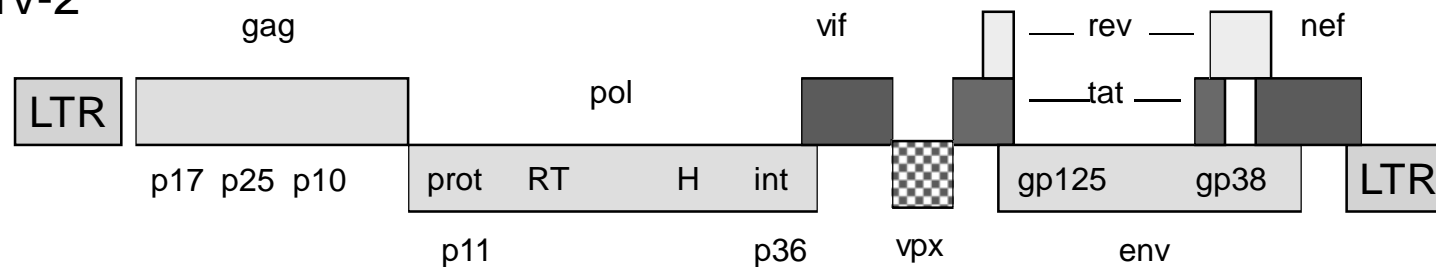
HTLV-1



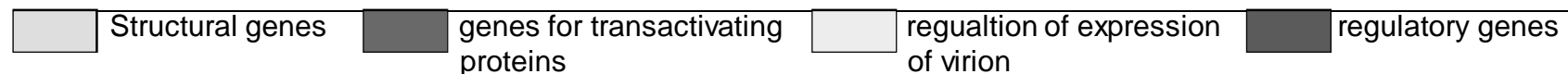
HIV-1



HIV-2



10 kb



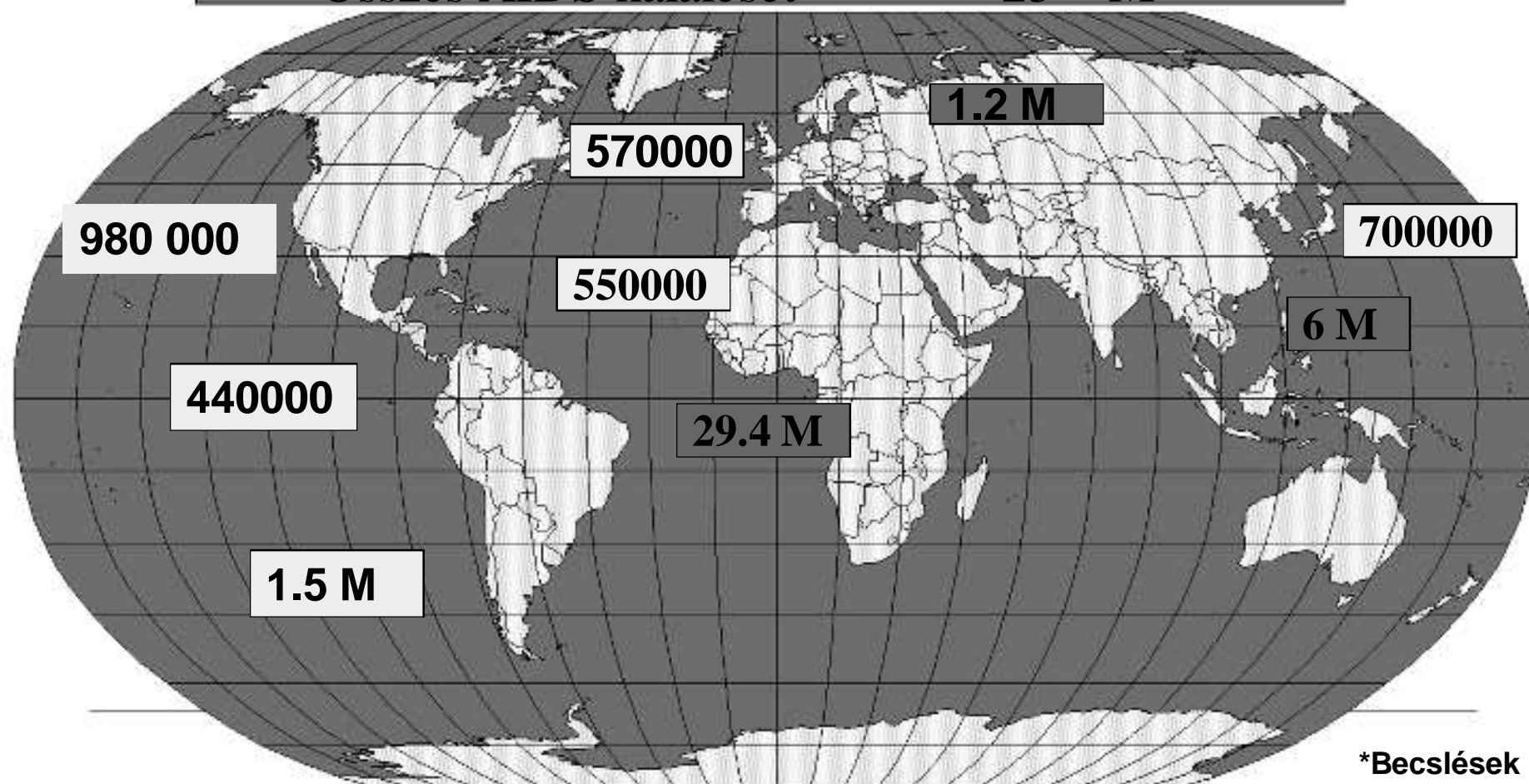
## HIV/AIDS 2004\*

HIV/AIDS esetek 2004 végéig 40.2 M

Új esetek 2004-ben 6 M

AIDS halálesetek 2004-ben 3.9 M

Összes AIDS haláleset 25 M



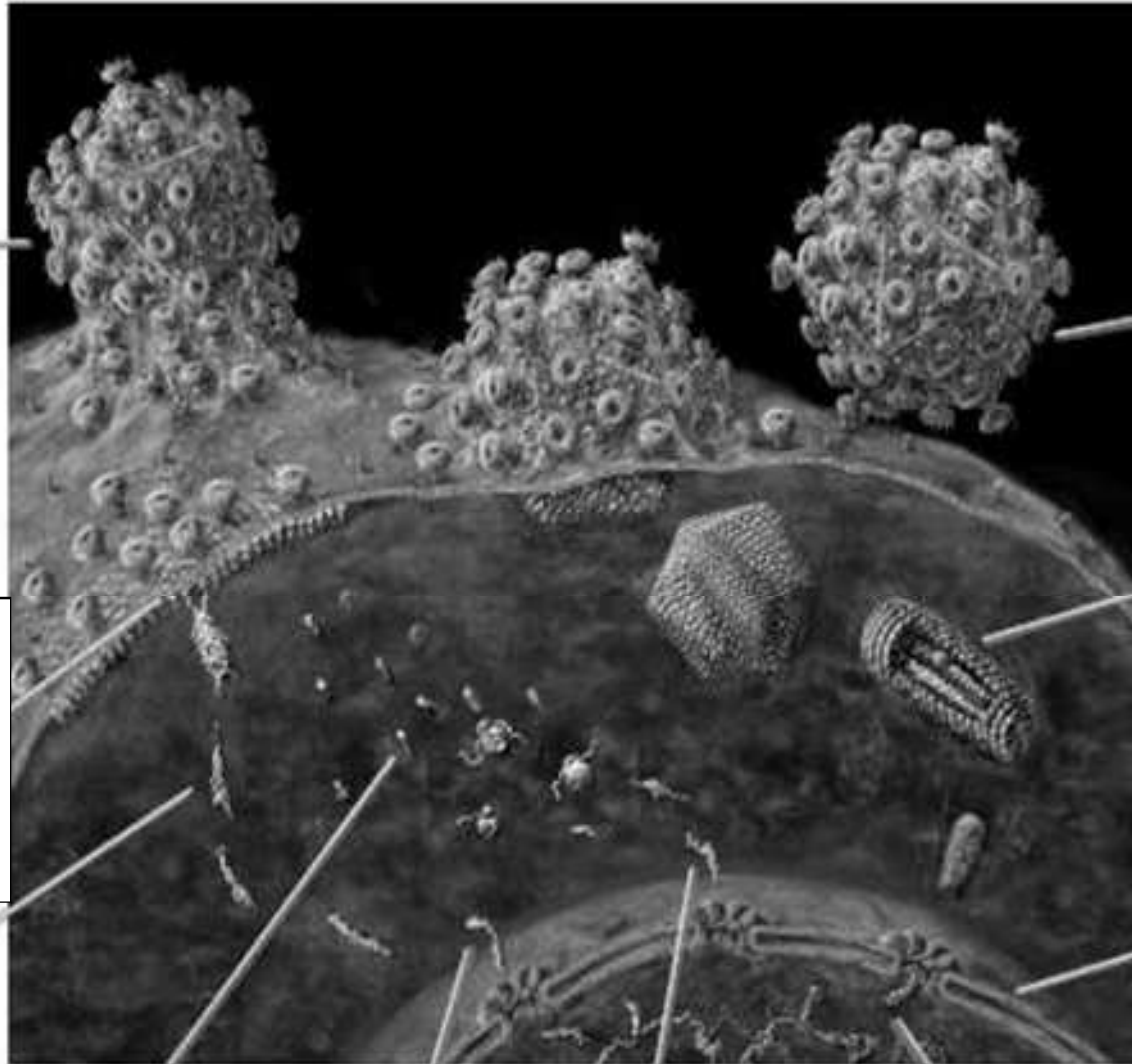
\*Becslések



# Proportional increase in country HIV prevalence rates



# A HIV élelciklusa



az új vírusok  
bimbózással  
hagyják el a  
sejtet

kötődés a  
sejtfelszínhez

a vírus-mag a  
sejtbe lép, a  
vRNS DNS-sé  
íródik át (RT)

az új vírus  
komponensek  
a  
sejthártyánál  
koncentrálódnak

sejtmag

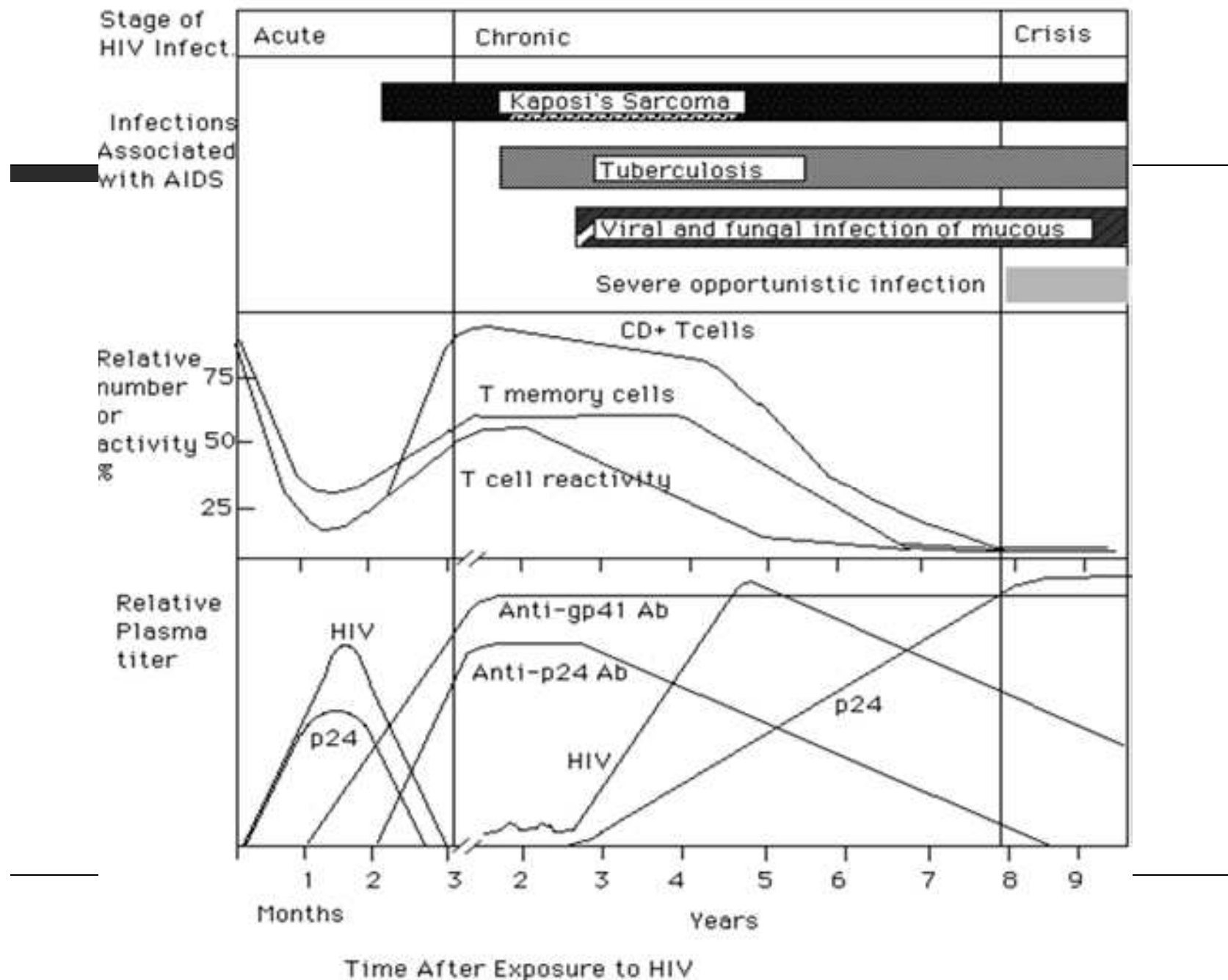
új vírus RNS

új vírusproteinek

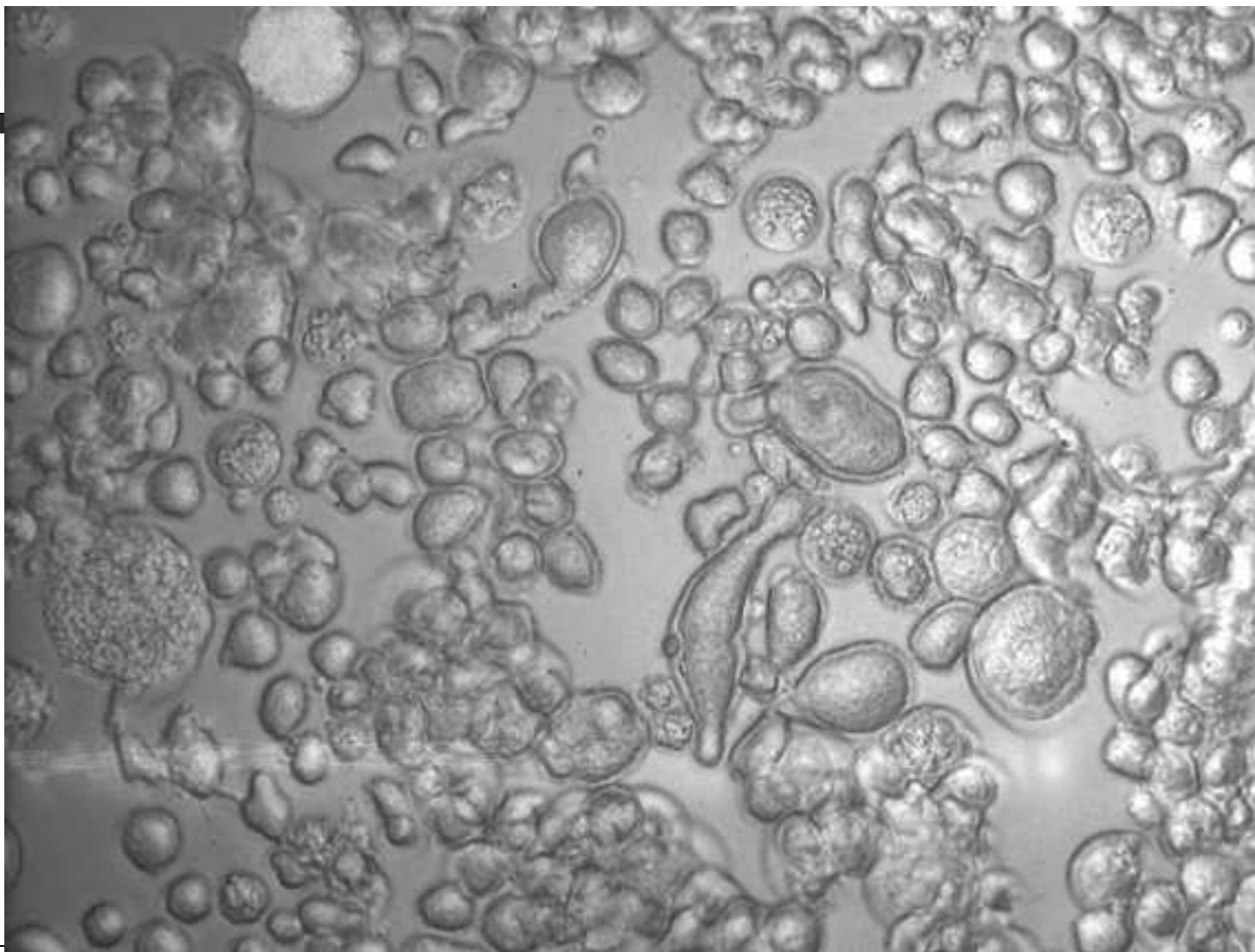
új vRNS kópiák készülnek,  
elhagyják a sejtmagot

a vírus-DNS integrációja a  
gazdasejt DNS-be (provírus)

## A HIV fertőzés és az AIDS kialakulását kísérő események

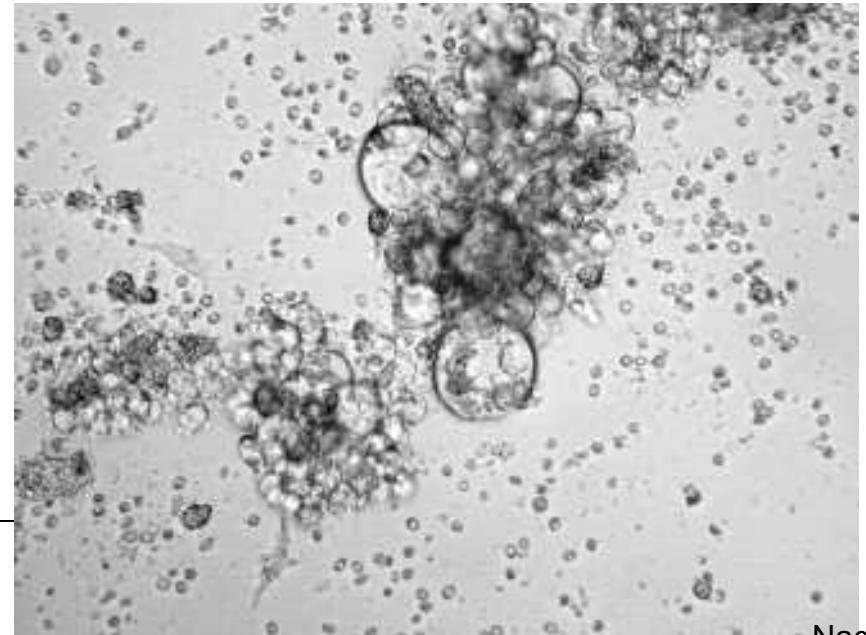
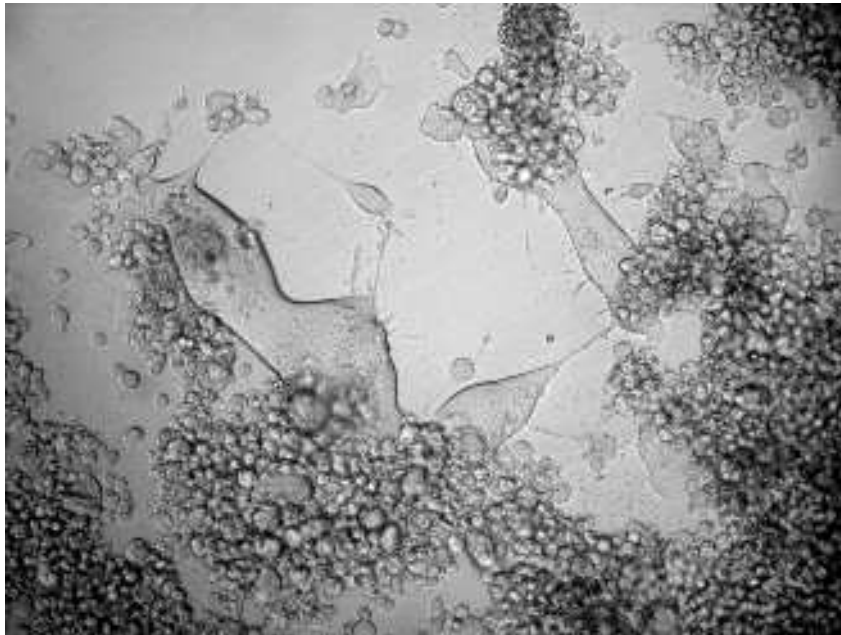
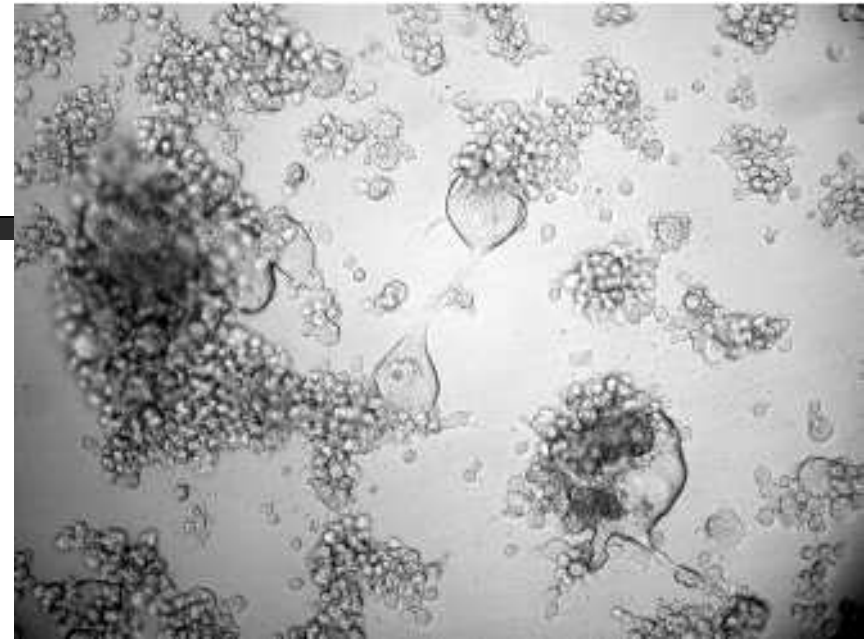
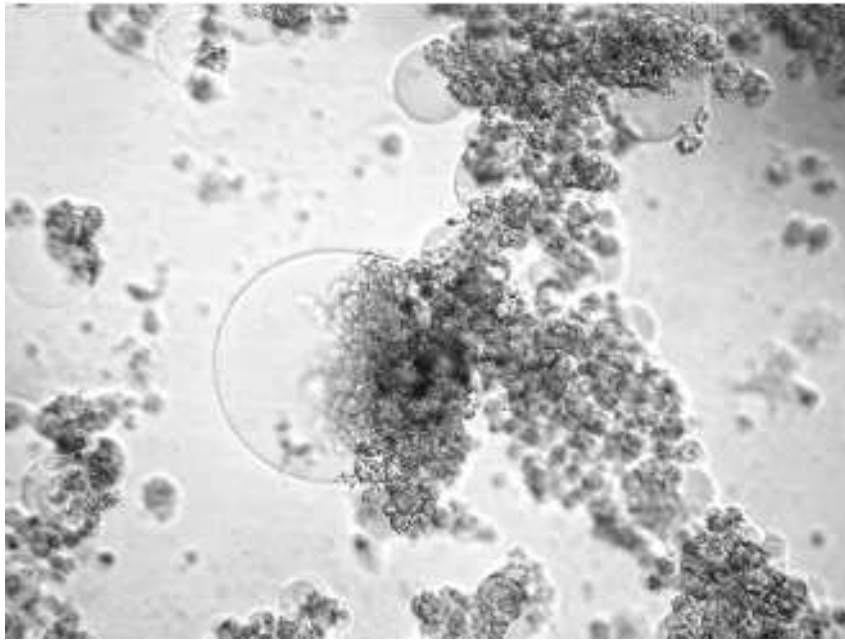


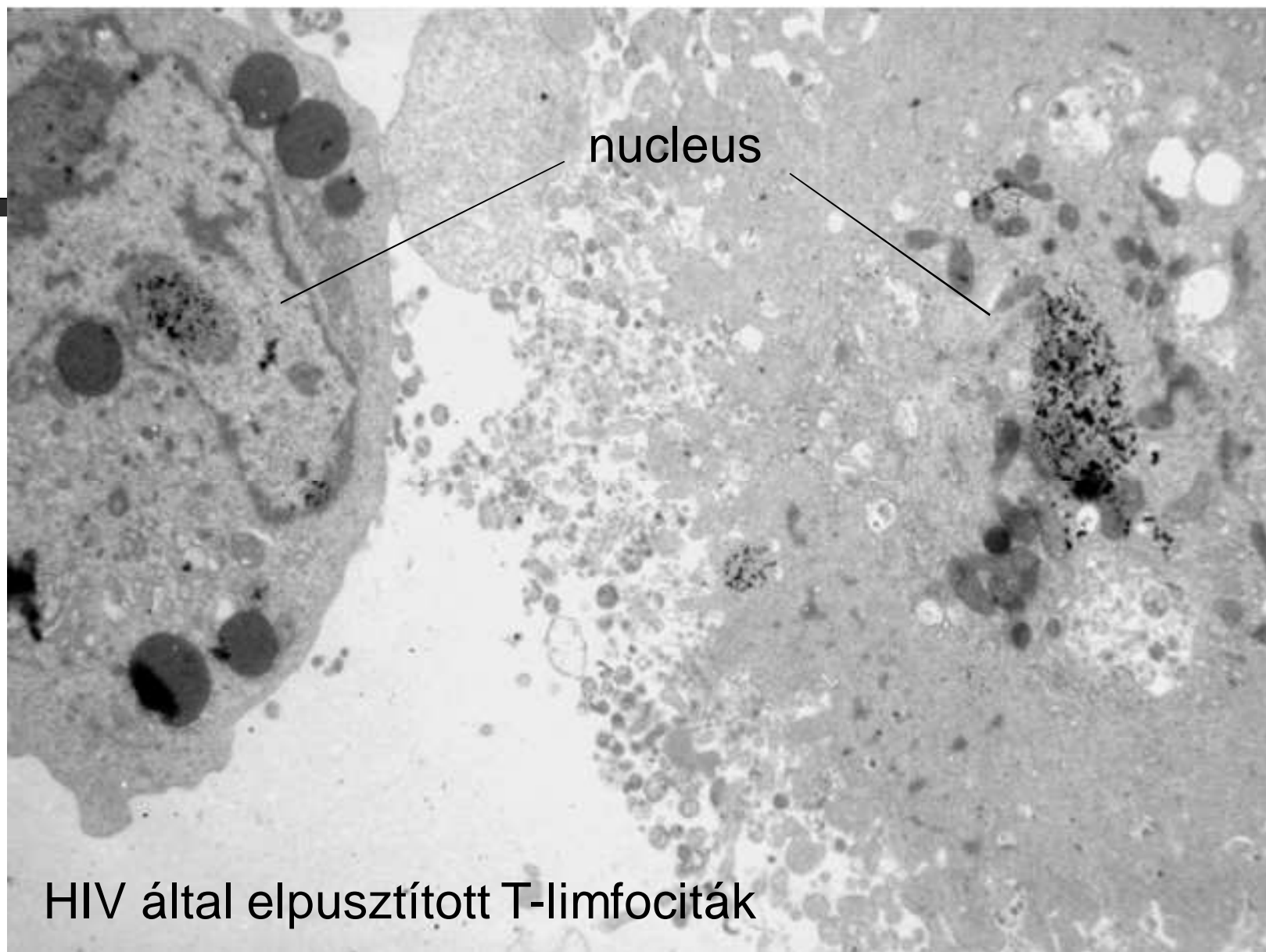
## A HIV citopátiás hatása humán T lymphocytaikon



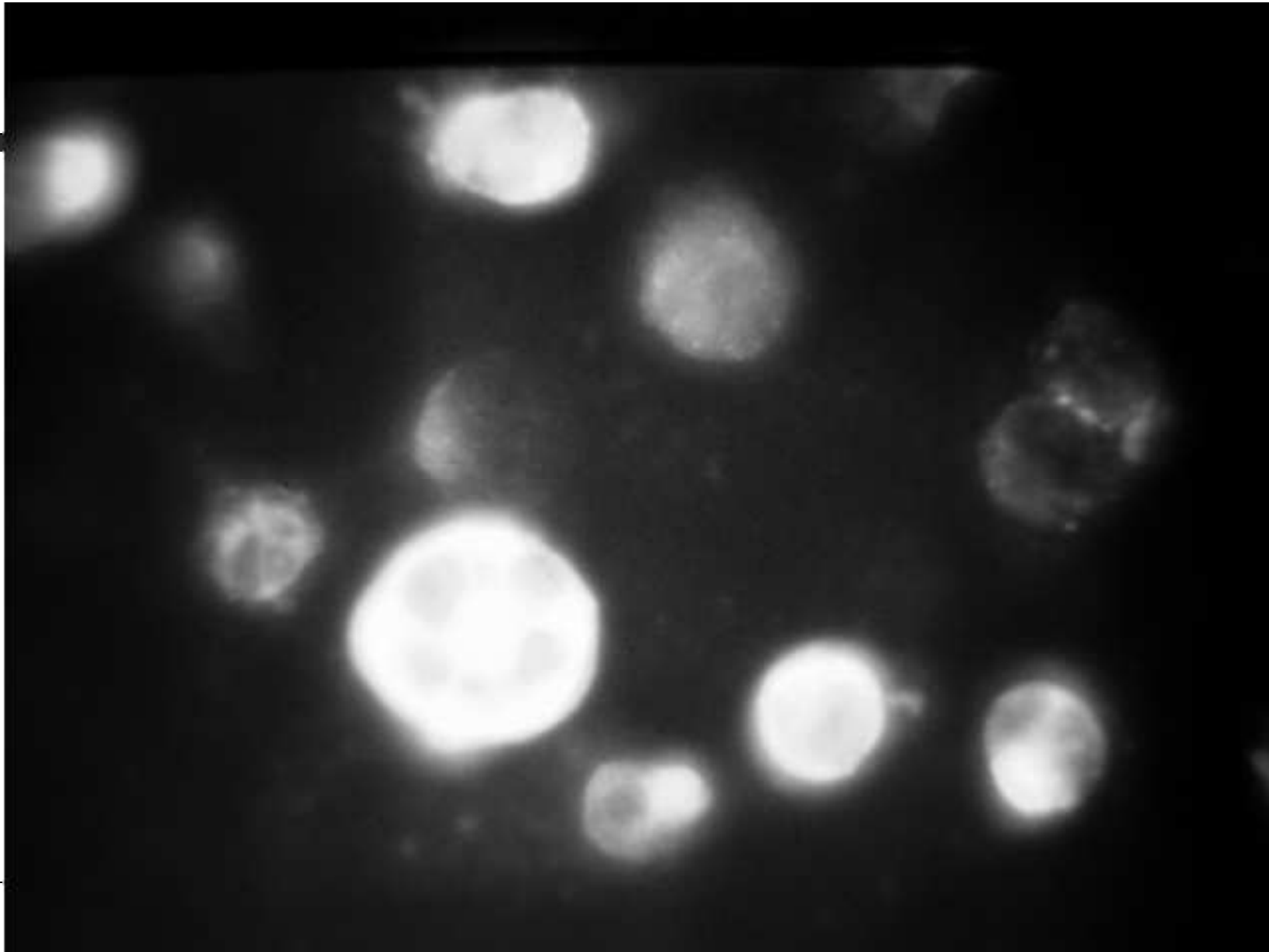
Élő sejtek, fáziskontraszt mikroszkópia, Nagy K.

## HIV szincícium képzés MT-2 limfoid sejteken





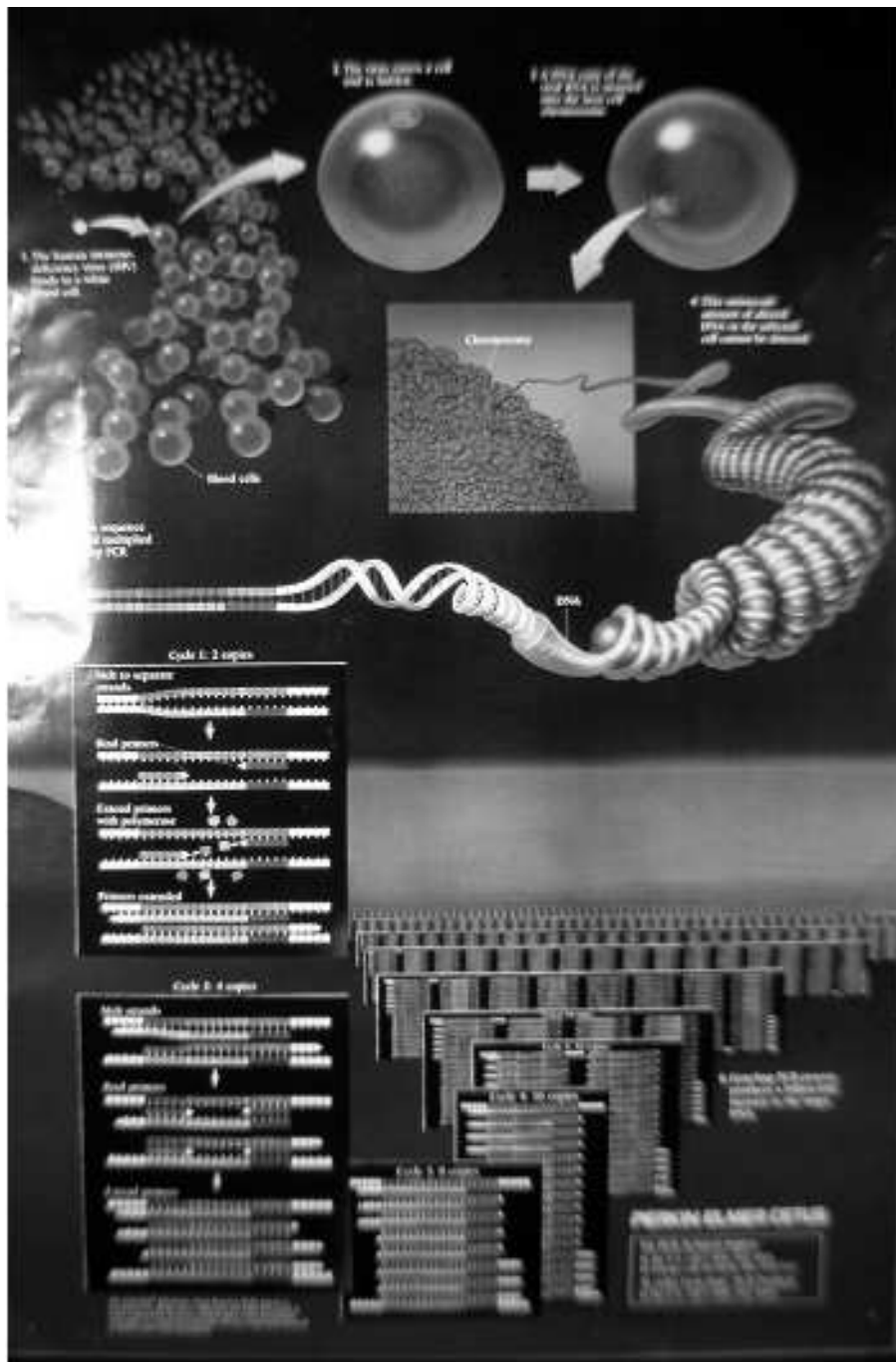
## HIV fertőzés detektálása immunofluorescence assayvel



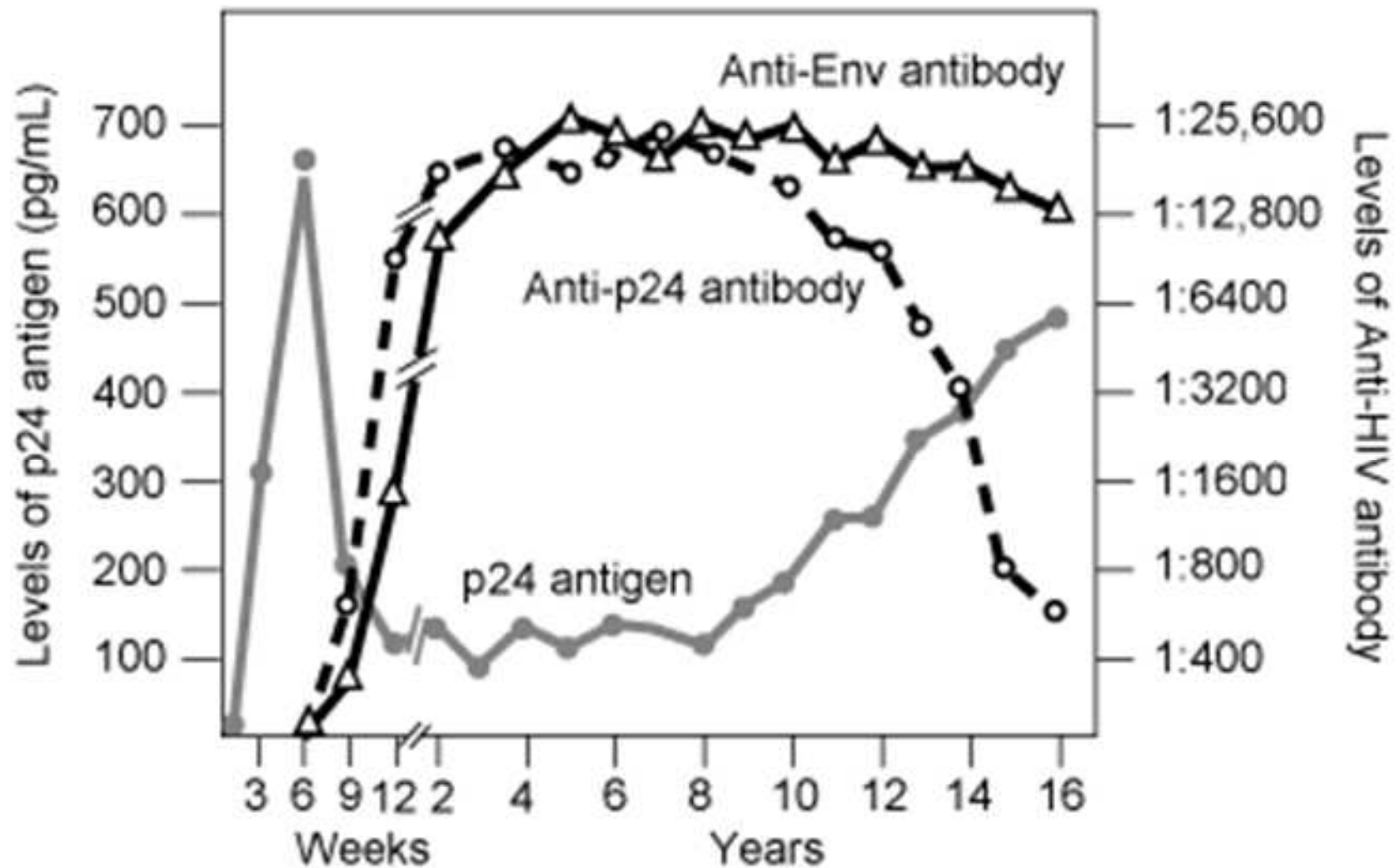


# Polymerase chain reaction (PCR)

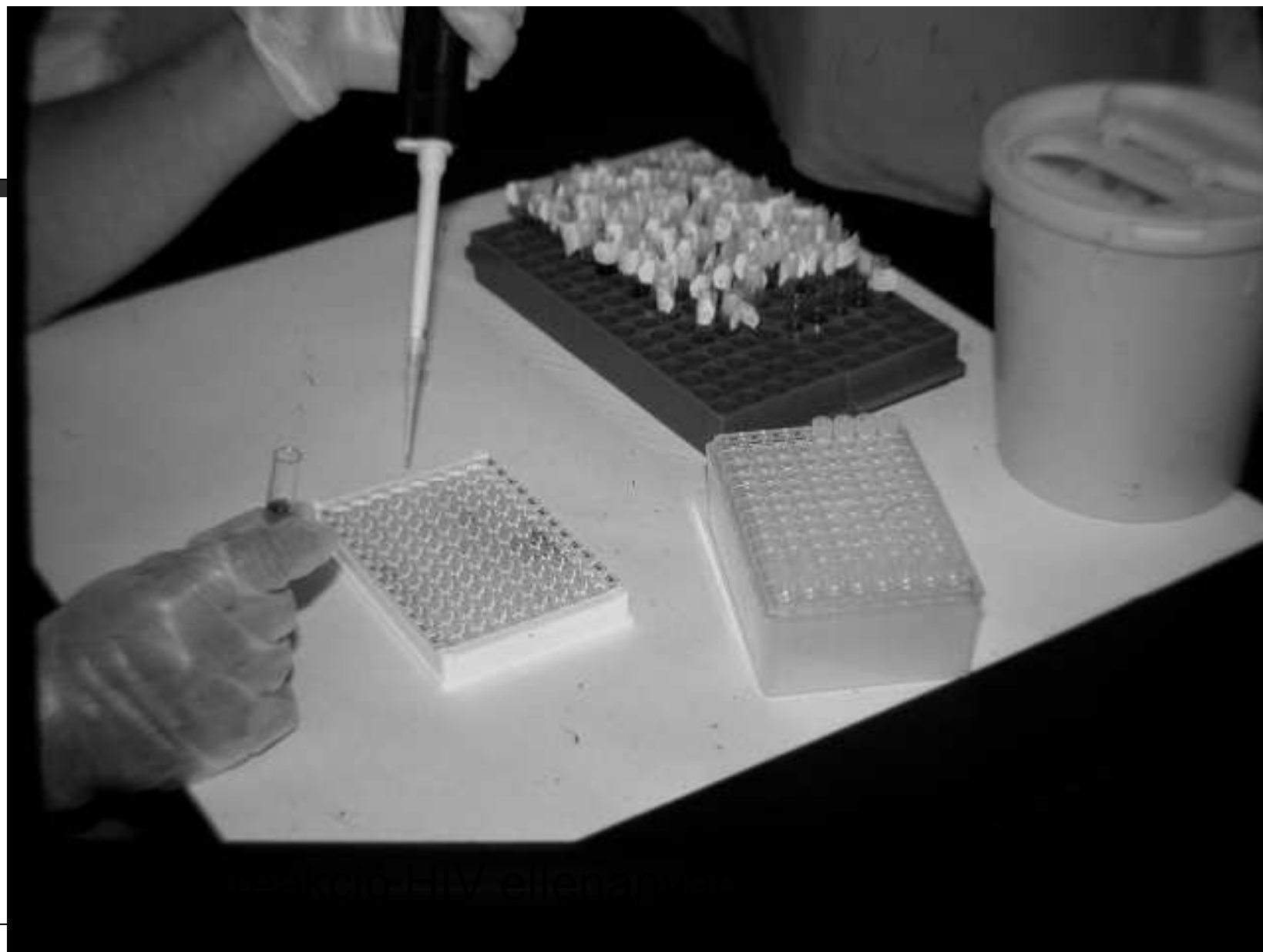
HIV nukleinsav detektálása  
T sejtek DNS-ében





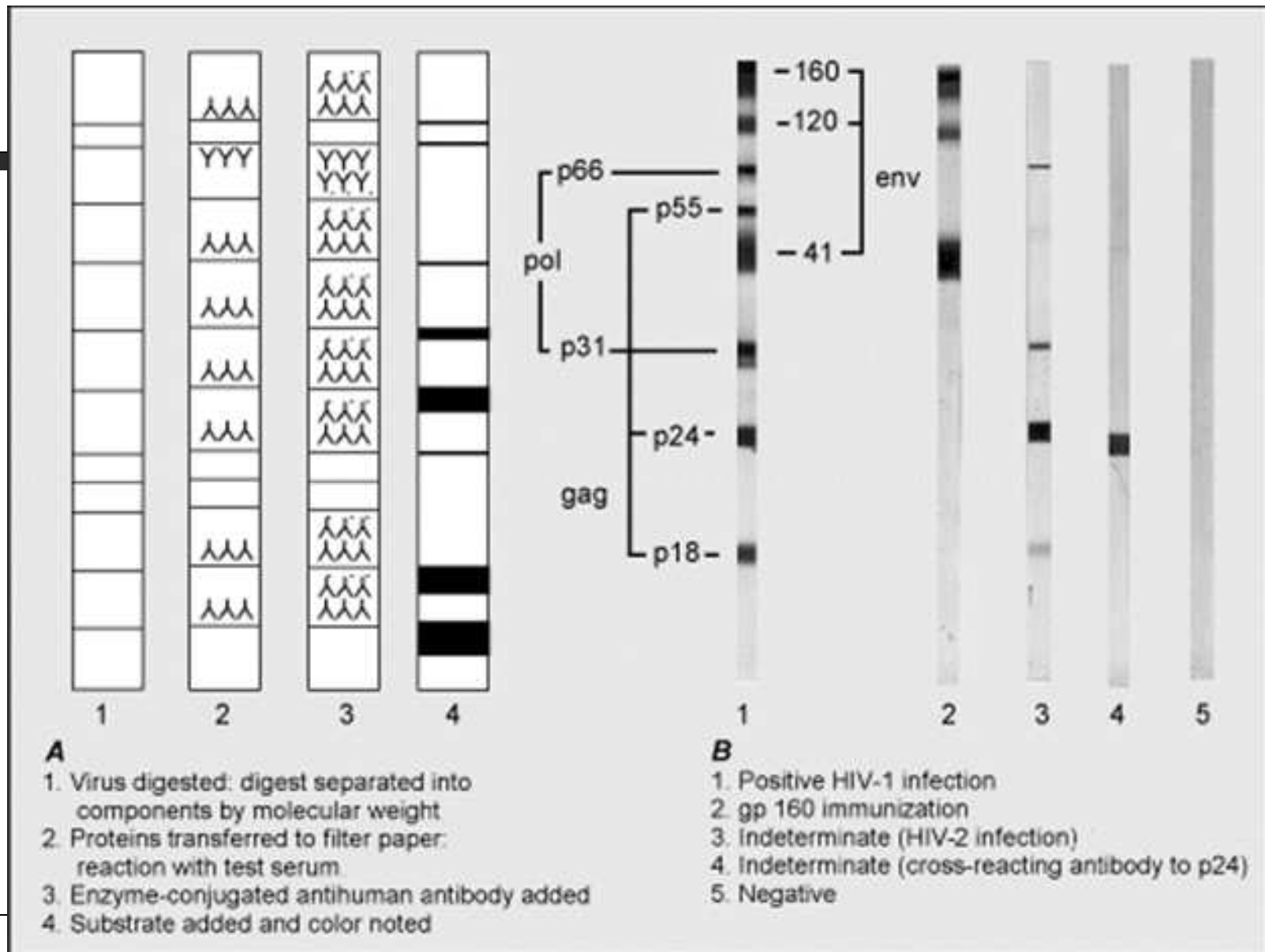


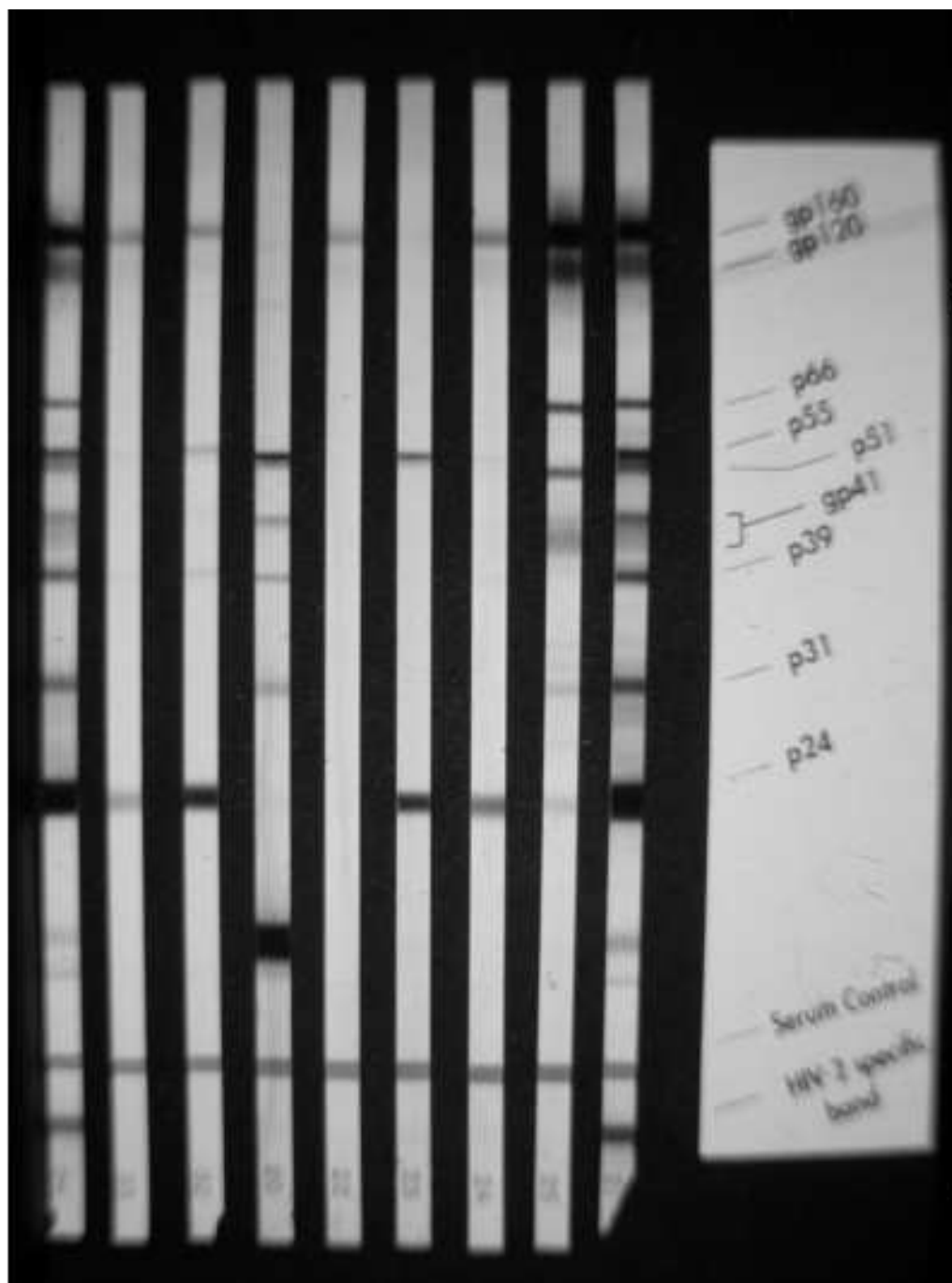
A HIV fertőzés nyomán kialakuló ellenanyag válasz



sero-kolo-HIV ellenanyag

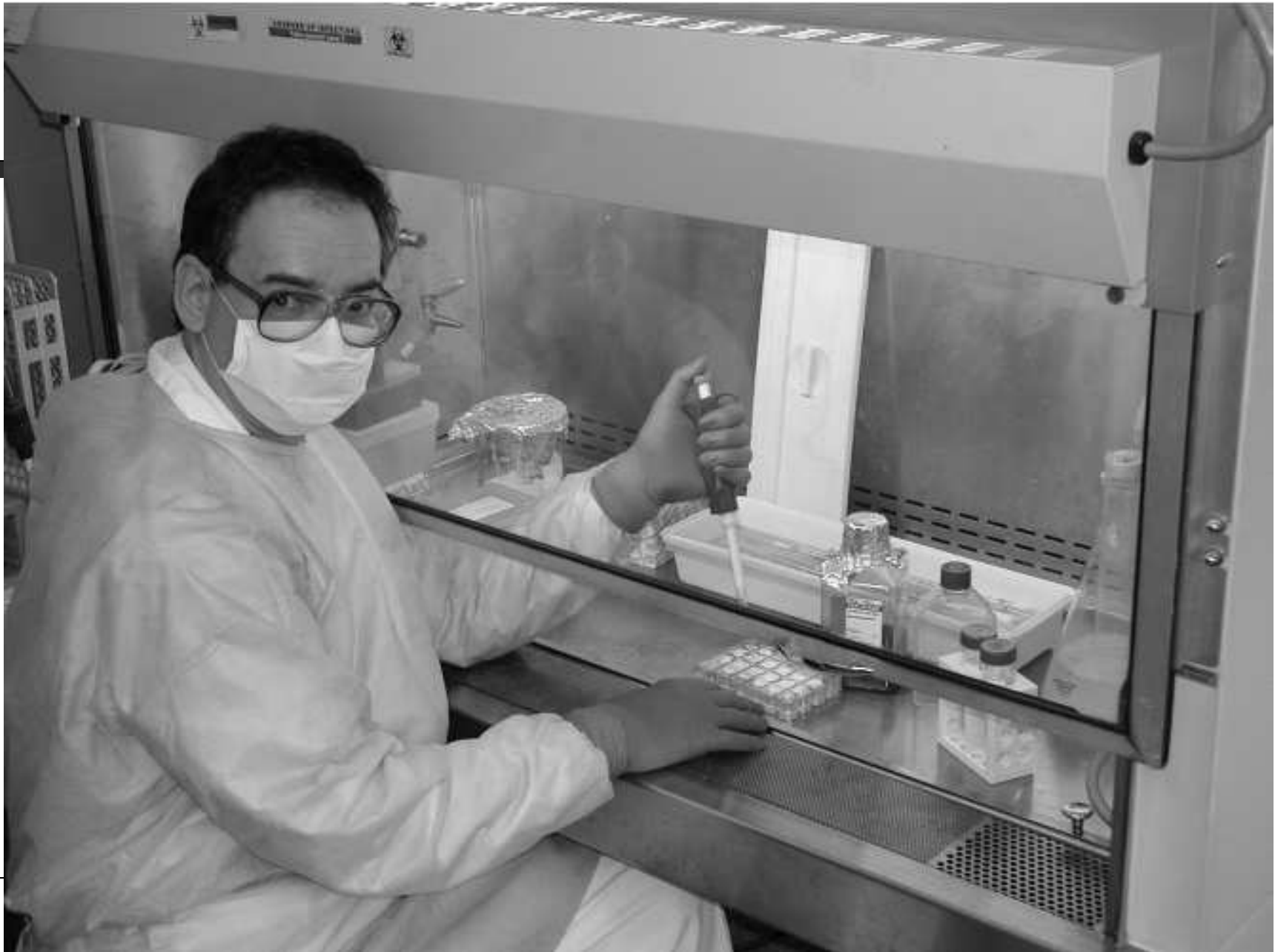
# Western blot eljárás HIV ellenanyagok kimutatására

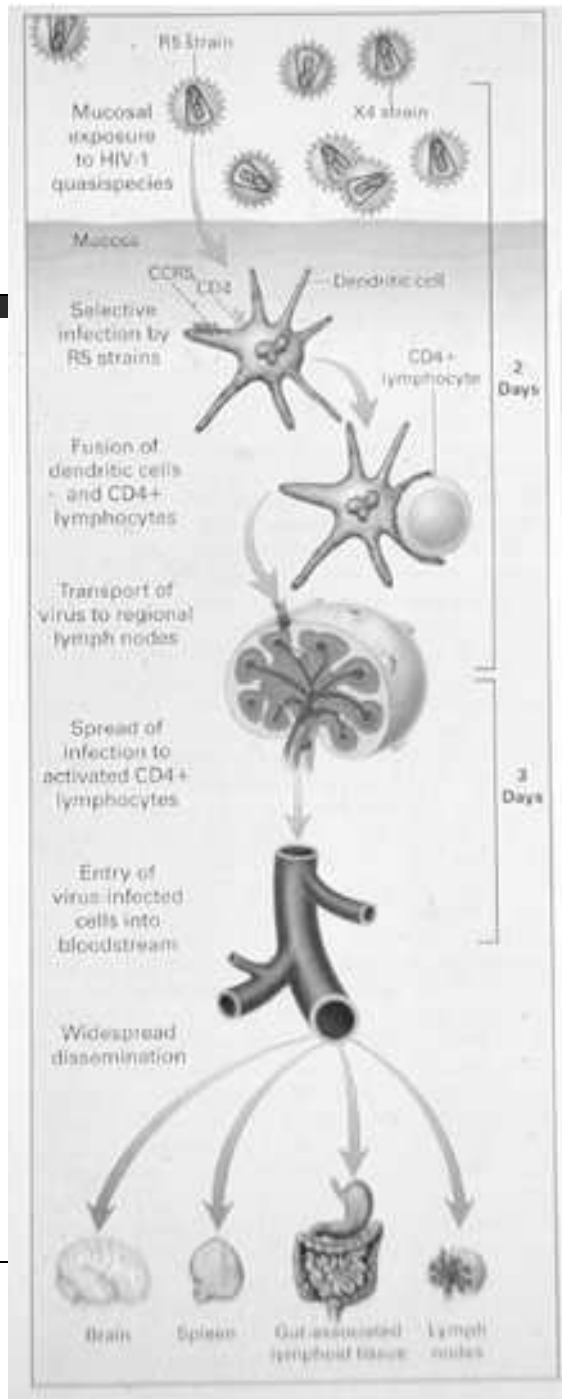




HIV  
ellenanyagok  
kimutatása  
Western-blot  
reakcióval

## HIV izolálás biohazard fülkében





## Primer HIV fertőzés

HIV-1 fenotípus szelekció a mucosán

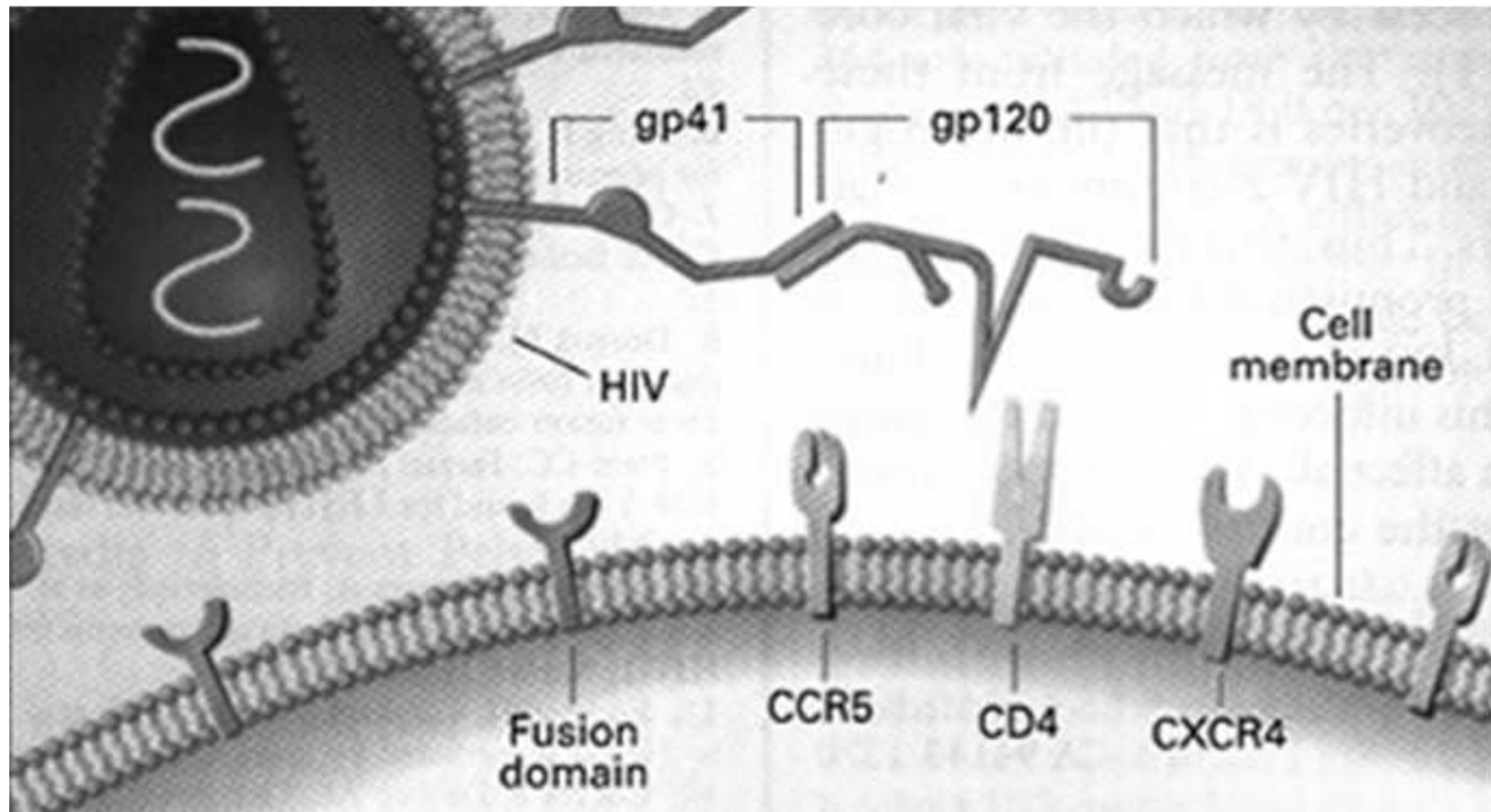
A dendritikus sejtek fertőzése

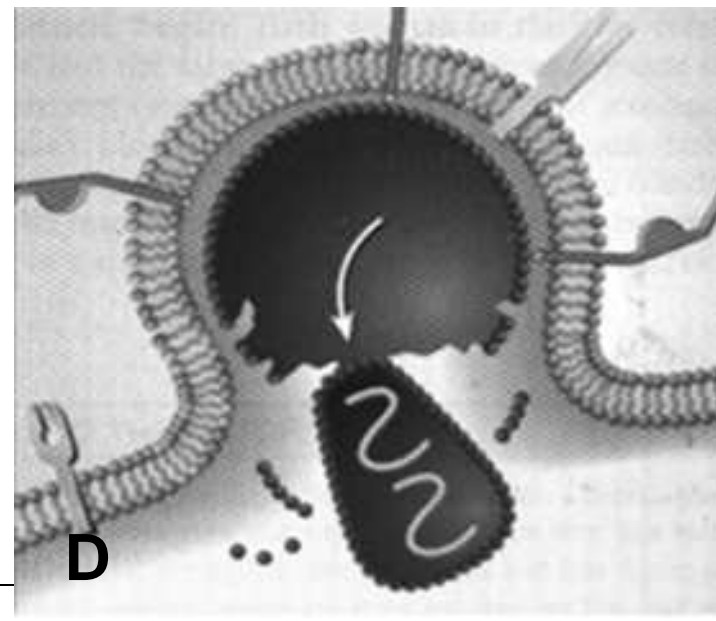
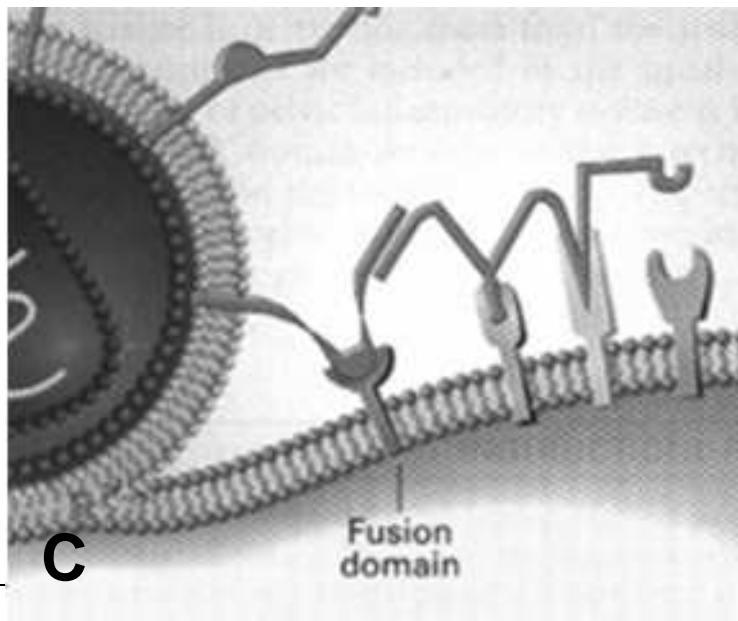
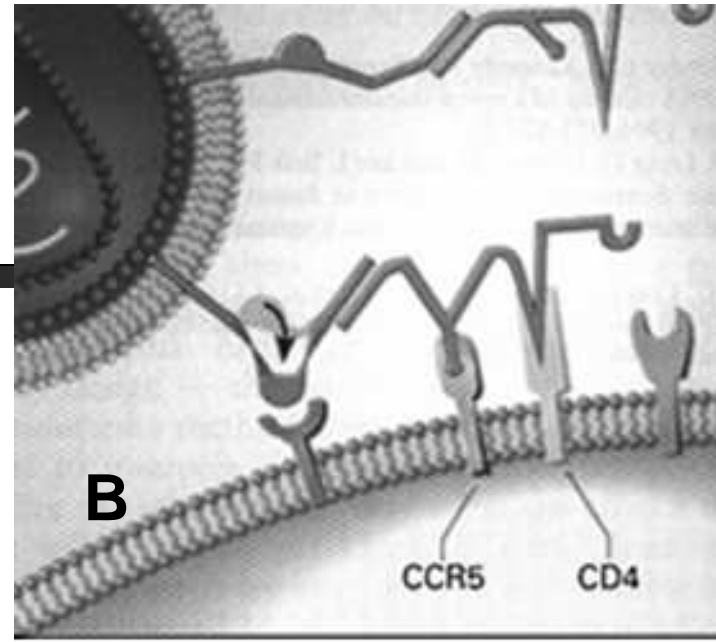
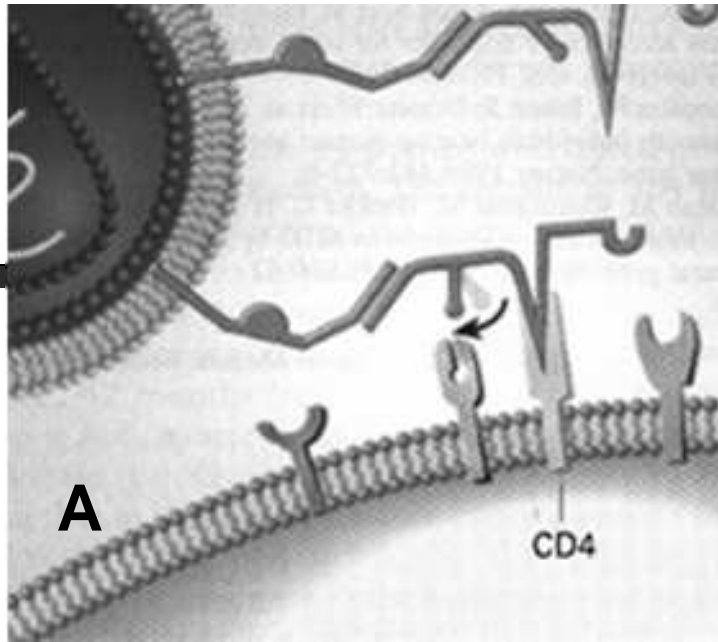
Sejt-sejt vírus transzfer

Halmozódás a nyirokcsomóban

Szervekre való terjedés

## A HIV-1 receptor használata



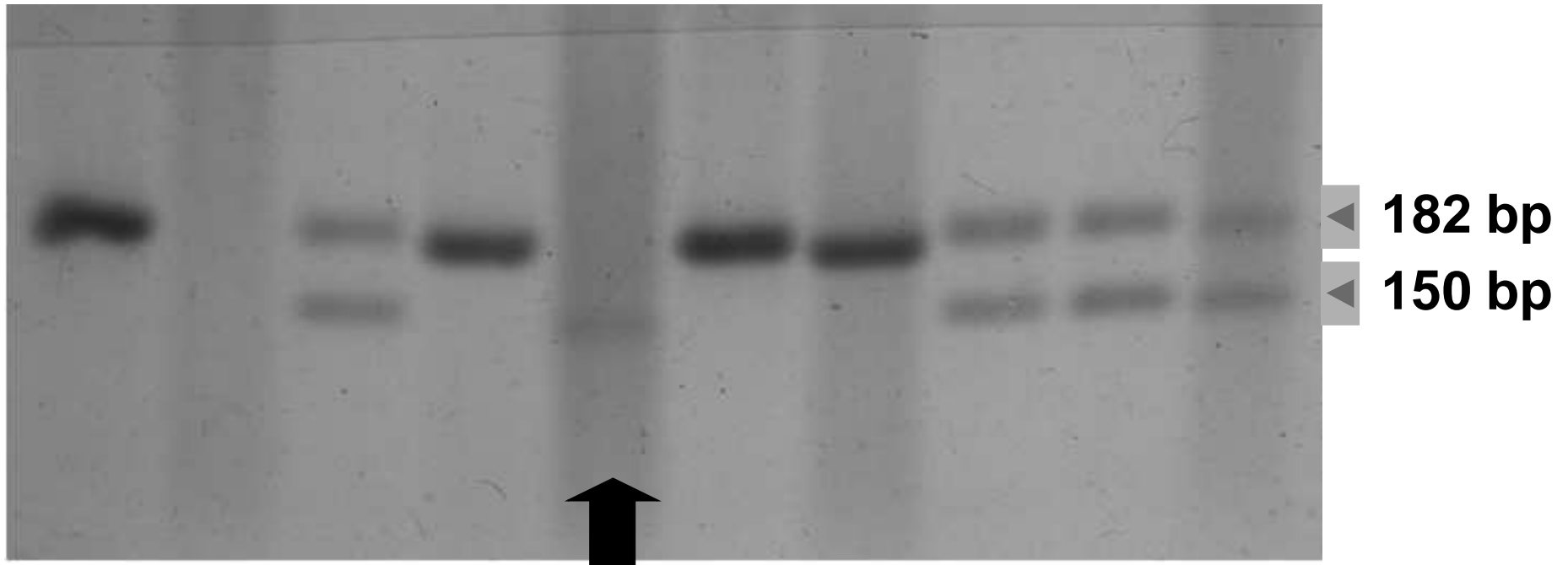




# HIV CCR5 coreceptor gén polimorfizmus

---

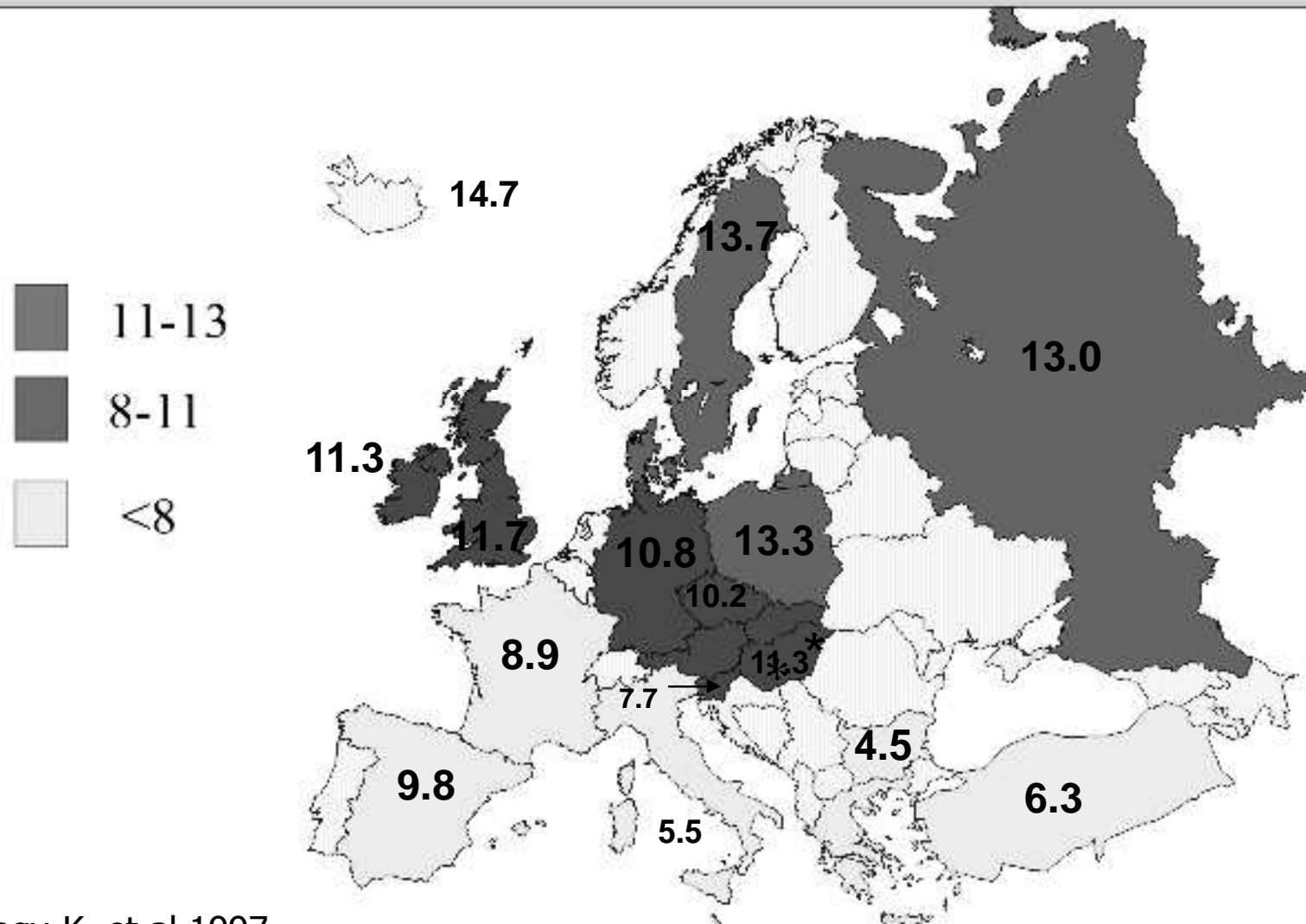
( Wt-182 bp  $\Delta$ 32 – 150 bp )



---

$\Delta$ 32 homozygota

## $\Delta$ CCR5 HIV coreceptor előfordulás Európában

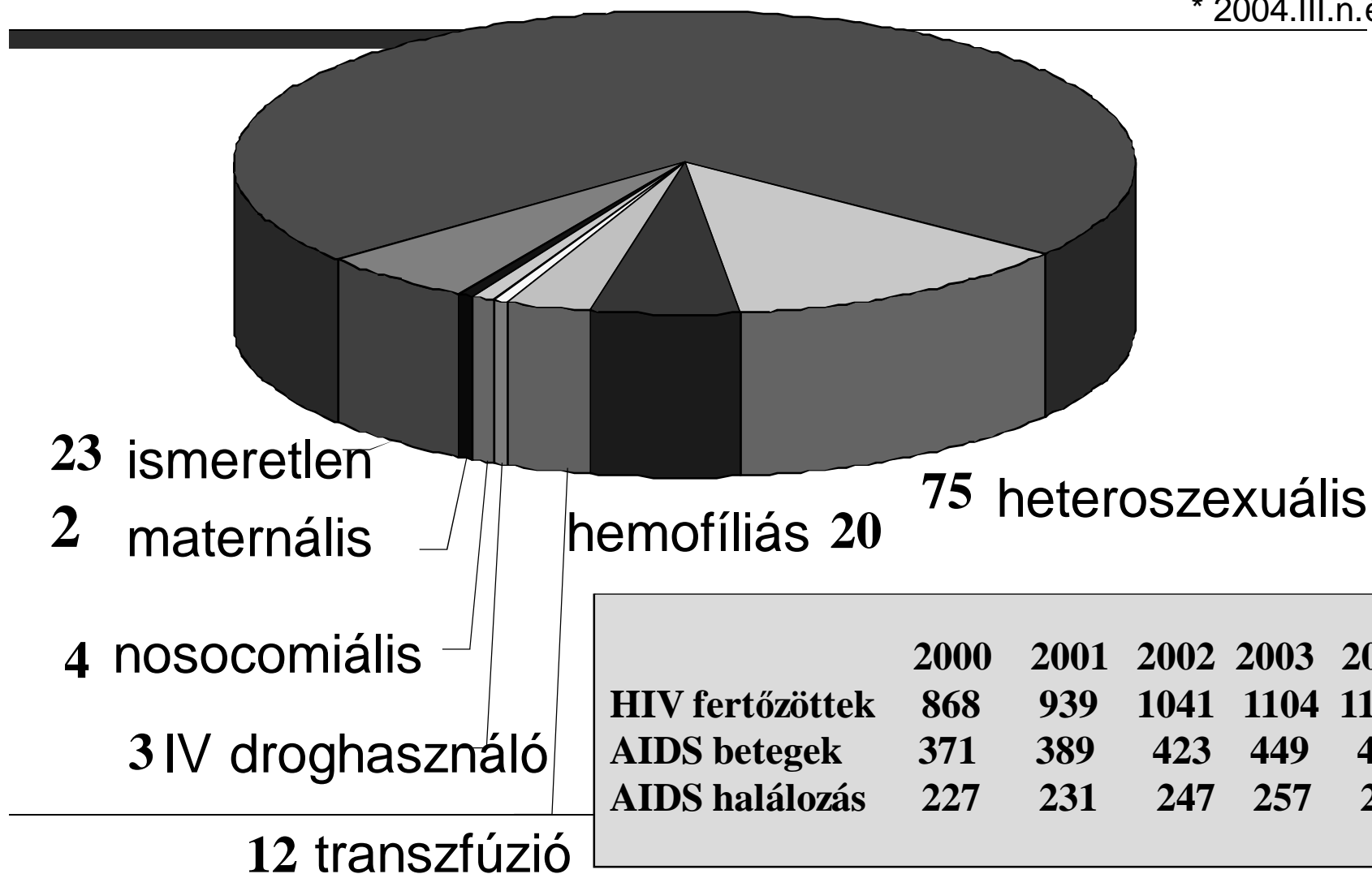


\* Nagy K. et al 1997

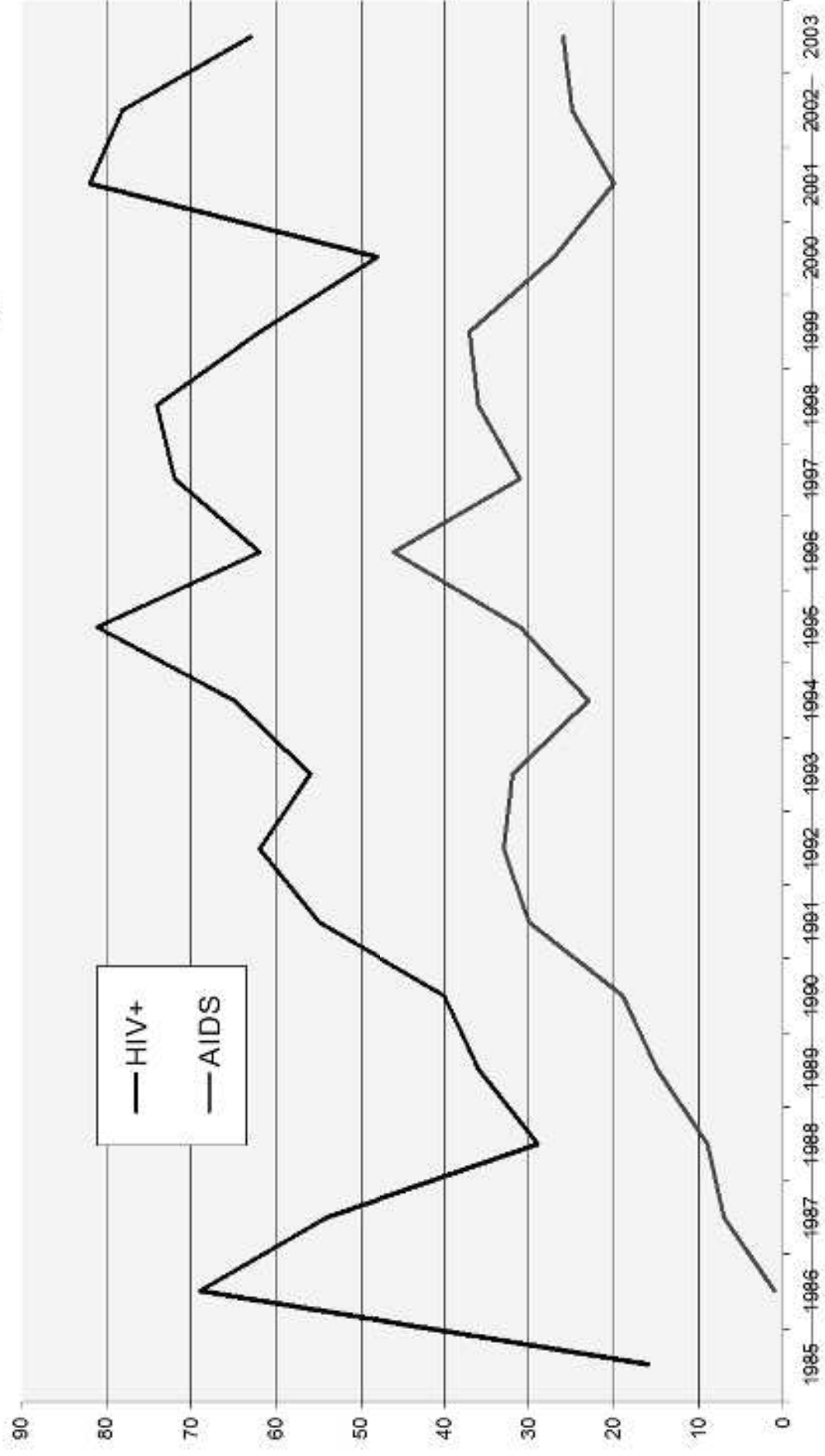
# AIDS betegek rizikócsoportok szerinti megoszlása\*

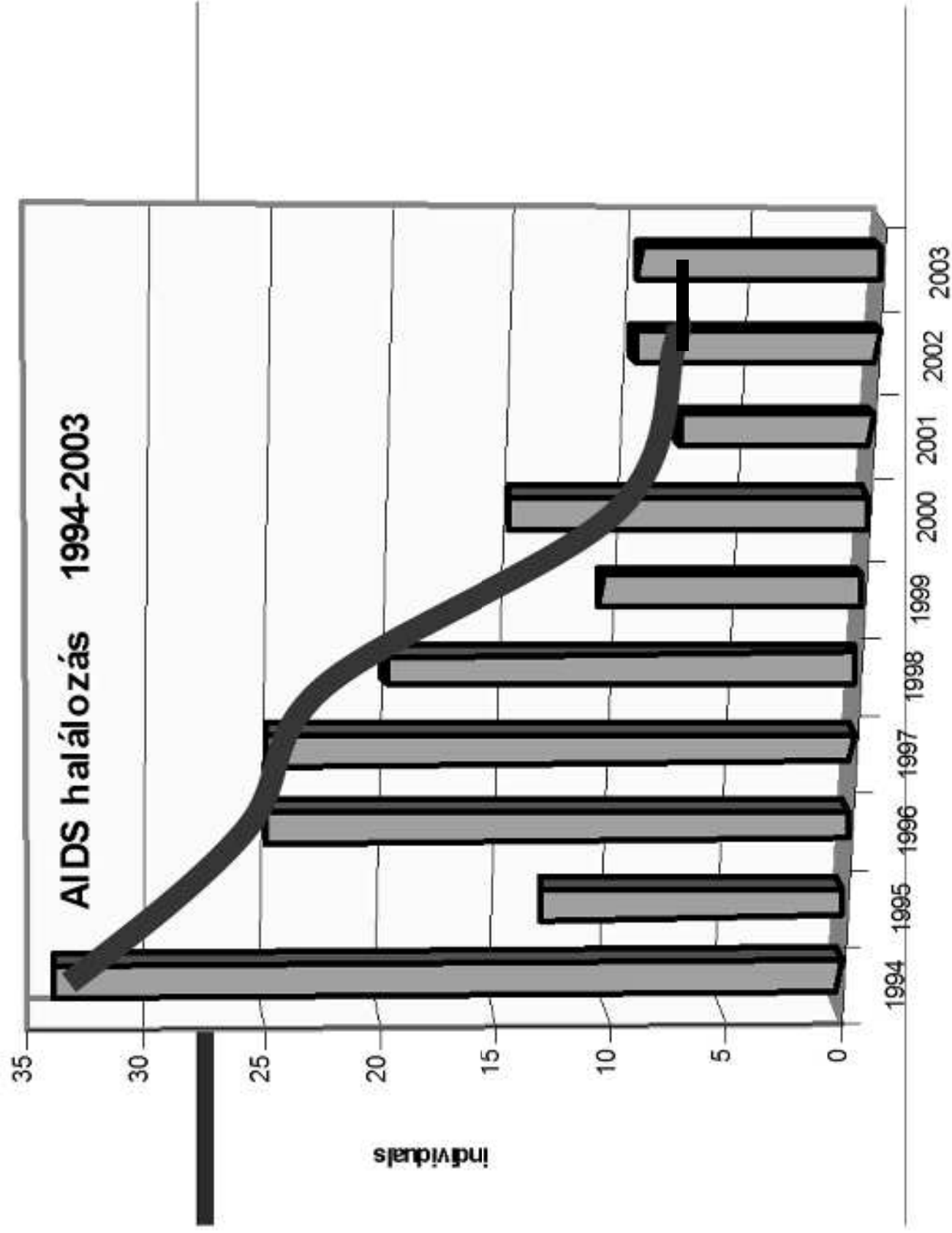
homoszexuális 323

\* 2004.III.n.é.



## HIV fertőzött és AIDS esetek évenkénti megoszlása





# HIV/AIDS GYÓGYSZEREK 1

## NRT gátlók

Retrovir (zidovudin,AZT)  
Epivir (lamivudine,3TC)  
Combivir (AZT+3TC)  
Hivid (zalcitabine,ddC)  
Videx (didanosine,ddl)  
Zerit (stavudine,d4T)  
Ziagen (abacavir)  
Trizivir(abacavir,AZT,3TC)  
Coviracil ( emtricitabine)  
Viread T (DAPD)  
Tenofovir (PMPA)

## NNRT gátlók

Viramun (navirapine)  
Rescriptor (delaviridine)  
Sustiva (efavirenz)  
Capravirine (AG1549)  
Emivirine (MKC442)  
Calanolide A  
GW420867

## PR gátlók

Fortovase (saquinavir)  
Invirase (saquinavir)  
Norvir (ritonavir)  
Crixivan (indinavir)  
Viracept (nelfinavir)  
Agenerase (amprenavir)  
Kaletra (lopinavir+ritonavir)  
Tipranavir (non-peptidic)  
DMP-450  
BMS-232632  
MK-944 A

# HIV/AIDS GYÓGYSZEREK 2

## CCR5 antagonisták

TAK 779

Schering C

Schering D

## CXCR4 antagonisták

AMD 3100

ALX- LIO-4C

T22

## Fúzió gátlók

T20

T21

T1249

5-Helix

Integráz gátlók ?

Ceramid gátlók ?

?

## NIAID HIV Vaccine and Prevention Trials Networks (HVTN and HPTN) Domestic and International Sites

