

# Retroviry AIDS

- Příslušníci čeledi *Retroviridae* mají neobvyklou, komplexní strukturu. Částice měří v průměru 100-120 nm.
- Mají lipidový obal, na jehož zevní straně jsou glykoproteinové výčnělky, na vnitřní straně je vrstva m-proteinu.
- Pod obalem je zevní kapsida ohraničující tzv. nukleoid.
- Genom RNA (+) je přepisován do DNA (-) s následující syntézou komplementárního DNA (+) vlákna. Transkript v podobě dvouvláknové DNA migruje do jádra, kde je integrován do buněčné DNA jako tzv. provirus.

Všechny až dosud známé retroviry se dělí do tří podčeledí:

- *Oncovirinae*
- *Lentivirinae*
- *Spumavirinae*

# Oncovirinae

- Tyto viry indukují sarkomy, leukémie, lymfomy nebo karcinom mammy u nejrůznějších živočichů. Některé se šíří horizontálně (exogenní onkoviry), jiné vertikálně (endogenní onkoviry).
- Ačkoli různé zvířecí viry, vyvolávající nádorová onemocnění u svých přirozených hostitelů, jsou známy již po desítky let, první lidský onkovirus byl izolován až v r. 1980.
- Viry této podčeledi vyvolávají u ptáků a celé řady savců leukózy a solidní tumory.
- Pro člověka jsou patogenní onkoviry, napadající lymfocyty:
  - HTLV I (Human T-cell Leukemia Virus)
  - HTLV II

# *Spumavirinae*

- Vyskytují se u člověka a rovněž mnoha domácích zvířat.
- Neindikují nádorová bujení.

# *Lentivirinae*

- Zahrnují morfologicky a geneticky podobné lidské i zvířecí cytopatogenní a netransformující retroviry, které u svých hostitelů navozují chronická, pomalu progredující smrtelná onemocnění.
- Patří sem kromě virů Visna a Maedi, vyvolávající pomalé virové infekce ovcí a koz, nebo viru infekční anemie koní i **lidské viry imunologické nedostatečnosti označované zkratkou HIV (Human Immunodeficiency Viruses)**, viry imunologické nedostatečnosti opic (SIV) a kočičí viry imunologické nedostatečnosti (FIV).

# Lidské viry imunologické nedostatečnosti (HIV)

- Vyvolávají progresivní úbytek obranyschopnosti organismu a způsobují onemocnění běžně označované akronymem AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome).
- Byly poznány dva zásadně antigenně i biologicky odlišné typy HIV.
  - Typ HIV-1 se vyskytuje v centrální Africe a na všech dalších kontinentech, kam se infekce pravděpodobně právě z této oblasti rozšířila.
  - Typ HIV-2 se vyskytuje téměř zásadně v západní Africe. Vyvolává podobné symptomy jako HIV-1, ale rozvoj onemocnění je pomalejší. Je geneticky i povahou povrchových antigenů blízký opičím virům SIV.

# AIDS - historie

- Onemocnění AIDS je známé od roku 1981, kdy byl zdravotní službou USA poprvé zaznamenán jeho hromadný výskyt mezi homosexuály (na základě běžné registrace příčin nemocí a úmrtí obyvatelstva).
- Infekce však existovala mnohem dříve, nejdéle patrně ve střední Africe, kde se podařilo prokázat vyšetřováním archivovaných sér existenci nákazy již na počátku 70. let. Předpokládá se, že infekce, která pravděpodobně po delší dobu perzistovala v izolovaných oblastech, se v průběhu 70. let nepoznána rozšířila postupně do celé střední Afriky i do Karibské oblasti, zejména na Haiti.



# AIDS - historie

- Retrospektivně bylo prokázáno, že již v roce 1979 se vyskytovali jednotliví nemocní jak na území USA, tak v Evropě. V současné době má šíření nákazy HIV-1 charakter pandemie.
- Izolace HIV-1 a ověření etiologického vztahu tohoto viru k onemocnění AIDS se zdařilo kolektivu francouzských vědců v letech 1983 – 84.
- HIV-2 byl izolován v r. 1985.
- Analýza variací mezi až dosud izolovanými kmeny HIV-1 ve vztahu k pravděpodobné frekvenci mutací ukazuje, že tento nový patogenní druh viru existuje nejméně 40 let, ne však déle než 100 let.

# Morfologie a biologické vlastnosti HIV

- Morfologie virionů odpovídá popisu typických retrovirů. Jde o obalené viry o průměru 100-200 nm.
- V lipidovém obalu, pocházejícím z membrány hostitelské buňky, jsou výběžky složené ze dvou glykoproteinů (Gp). Gp41 tvoří část zakotvenou v membráně, na povrchu vyčnívající Gp120 je nástrojem adsorpce virionu na buněčné receptory.
- Pod obalem je membránový protein P18. Nukleoid ohraničený zevní kapsidou (P24) má asymetrický, kónický tvar. Dřeň nukleoidu obsahuje dvě identická vlákna RNA, která mají pozitivní (informační) polaritu, polypeptidy P7 a P9, které se váží na genom a tvoří vnitřní, helikoidální kapsidu, a enzymy reverzní transkripázu, integrázu a další.

# Morfologie a biologické vlastnosti HIV

- HIV-1 a HIV-2 jsou velmi labilní. Jsou ničeny tukovými rozpouštědly a detergenty, kyselým pH, teplem, chlorovými preparáty i ionizujícím a UV zářením.
- Spolehlivý inaktivační účinek na oba typy HIV má např. 25 % etanol, 1 % glutaraldehyd, 0,2 % chloran sodný nebo zahřívání při 56 °C po dobu 30'.

# Replikace HIV

- Specifickým receptorem pro HIV je D-doména molekuly CD<sub>4</sub> na povrchu T-lymfocytů, monocytů a makrofágů a buněk derivovaných z této linie.
- Gp120 se váže na tento receptor s vysokou afinitou. To vede k fúzi virového obalu s membránou hostitelské buňky (zprostředkované Gp41) a k průniku obnaženého nukleoidu do cytoplazmy. V průběhu desintegrace kapsidových proteinů je genom přepsán reverzní transkriptázou do dvouvláknové DNA, která migruje do buněčného jádra a pod vlivem dalšího virového strukturálního enzymu integrázy je začleněn do hostitelské DNA jako tzv. provirus a virový genom se stává trvalou součástí genetické výbavy hostitelské buňky.

# Replikace HIV

- Infekce vnímavé buňky nemusí vést k okamžité produkci novotvořených virionů.
- Rychlost a intenzita množení nebo utlumení replikace viru a navození stavu latentní infekce jsou řízeny produkty translace několika časných virových autoregulačních genů.
- Jejich exprese a uplatnění závisí na momentálním stavu aktivity hostitelské buňky a zpětně může tuto aktivitu ovlivňovat.

# Replikace HIV

- Při replikaci vznikají četné mutanty, které jsou podkladem vysoké proměnlivosti genetických, antigenních a biologických vlastností viru.
- Nejproměnlivější jsou povrchové glykoproteiny, které podléhají antigennímu driftu pod selekčním tlakem protilátek.
- Při genetické analýze virů izolovaných od téhož jedince v průběhu infekčního procesu lze detekovat směs variant virů různých antigenních i biologických vlastností a jejich antigenní a biologická povaha se v průběhu léta trvající chronické nákazy stále mění. V poslední fázi AIDS postupně stále více převládají rychle se množící mutanty a kmeny izolované z pozdních stadií nemoci jsou zpravidla velmi virulentní.

- Člověk je jediným přirozeným hostitelem HIV-1 a HIV-2.
- Infekci lze přenést na šimpanze, ale nevyvolává u nich výrazný defekt imunity ani zjevné onemocnění.

# Šíření a patogeneze infekcí HIV

- Zdrojem nákazy jsou krev a sekrety nemocných (včetně mateřského mléka).
- K přirozené infekci dochází intimním homosexuálním nebo heterosexuálním stykem nebo transplacentárním či perinatálním přenosem z matky na dítě (postiženo je asi 20 % dětí nosiček HIV).
- Infekce může být předána též transfuzí infikované krve, aplikací krevních derivátů nebo injekčními stříkačkami kontaminovanými infikovanou krví.
- K nejvíce ohroženým skupinám obyvatelstva patří homosexuálové, osoby závislé na drogách a děti infikovaných matek.



# Klinické příznaky

- Infekce HIV patří k typickým pomalým virovým nákazám.
- Onemocnění se po různě dlouhé latenci od okamžiku nákazy rozvíjí plíživě po řadu let se stupňujícími se známkami deficitu imunologické obrany až k úplnému selhání, které charakterizuje rozvinutý AIDS.

# Klinické příznaky

- Pro průniku HIV do organismu se asi u poloviny osob po 2 – 3 týdenní inkubaci rozvine primární syndrom, který se projevuje jako chřipka, jindy dominuje únava, zvětšené lymfatické uzliny a onemocnění připomíná infekční mononukleózu.
- Někdy se přidruží známky aseptické meningitidy a virus může být izolován z mozkomíšního moku. Tyto příznaky mizí během několika týdnů a u řady infikovaných osob nejsou vůbec zaznamenány.
- Virus však perzistuje v organismu a infekce se inaparentně šíří.

# Klinické příznaky

- Období latence, po které se infikovaný člověk cítí relativně zdrav, je velmi variabilní.
- Rychlá progresse s letálním koncem během několika měsíců byla pozorována u výjimečně oslabených jedinců, zejména, došlo-li k přenosu nákazy převodem většího množství infikované krve a je častá u intrauterinně infikovaných dětí.
- Častěji, zejména u sexuálně předaných infekcí, trvá rozvoj onemocnění řadu roků.

# Klinické příznaky

- V dalším vývoji klinických známek onemocnění, které se objevují po období latence, jsou rozlišována zhruba 3 základní, navzájem ohraničená stadia:
  - perzistentní generalizovaná lymfadenopatie (PGL) provázená únavou, subfebriliemi, průjmy a pocením, stav, který může přetrvávat po léta a jen zvolna progreduje ke stále častější manifestaci příznaků předcházejících AIDS,
  - ARC (AIDS-related complex),
  - rozvinutý AIDS.

# Diagnostika

- Největší naděje na úspěšnou izolaci viru z krve, monocytů periferního oběhu nebo z likvoru je v počáteční nebo konečné fázi infekce, běžně se však neprovádí.
- Rutinní průkaz infekce HIV se opírá především o detekci specifických protilátek v séru nebo v mozkomíšním moku technikou ELISA. Výsledky testů nejsou zcela spolehlivé. K ověření pozitivních nálezů, které je bezpodmínečně nutné, se používá nejčastěji metoda Western blot. Tato technika dovoluje v jednom vyšetření separátní průkaz protilátek proti všem virovým antigenům, což je u infekcí HIV diagnosticky i prognosticky významné.

# Diagnostika

- Interval mezi expozicí nákaze a protilátkovou odpovědí je zpravidla 2-3 měsíce, ale až u 5 % osob jsou protilátky detekovatelné za 6 i více měsíců po nákaze. V této časné fázi tzv. diagnostického okna je možné prokázat infekci stanovením virového antigenu p24 v séru nebo likvoru. S rozvojem protilátkové odpovědi prokazatelnost antigenu p24 většinou zaniká, ale i progresí onemocnění k AIDS hladina protilátek k p24 klesá, a to event. až pod mez zjistitelnosti.
- Důležité alternativní metody laboratorní diagnostiky HIV představuje sérologický průkaz virové RT a stanovení virových iRNA metodou PCR.

# Specifická terapie a prevence

- Zatím není k dispozici prostředek, který by eliminoval nákazu z infikovaného organismu, neboť latentně infikované buňky uchovávají ve svých chromozómech chemoterapeuticky nepostižitelný provirus.
- Tyto buňky nejsou zasaženy ani prostředky imunologické obrany a po aktivaci se stávají zdrojem nových generací virových částic.
- Současná chemoterapie usiluje zejména o zpomalení destrukce imunitního systému potlačením replikace viru a o omezení komplikací profylaktickou antimikrobiální terapií.
- Uplatňují se též některé prostředky stimulace event. rekonstituce imunitního systému, např. aplikace interferonů nebo interleukinu-2, transfuze lymfocytů nebo transplantace kostní dřeně.

# Specifická terapie a prevence

- V současné době existuje množství navržených prostředků specifické chemoterapie infekcí HIV. Většina z nich je založena na některém z následujících principů:
  - Na blokádě buněčných receptorů pro HIV (analogů CD4 nebo gp 120),
  - Na inhibici aktivity reverzní transkripázy, virové proteázy nebo syntézy virových NK,
  - Na blokádě integrace proviru s použitím komplementárních (antisense) oligonukleotidů,
  - Na neutralizaci účinku některých aktivátorů virové replikace jako je tat-protein nebo TNF-alfa.
- Používají se nukleosidy, které jako kompetitivní substrát inhibují virovou RT a buněčné DNA-polymerázy. Mají však vedlejší účinky.



# Specifická terapie a prevence

- Vývoj účinné vakcíny proti infekci HIV představuje veliký problém, vzhledem k mimořádné variabilitě virových antigenů a přes veliké úsilí nebylo zatím dosaženo uspokojivých výsledků.
- Hlavní obranu proti šíření nákazy zabezpečuje v současné době komplex organizačních opatření, zejména kontrola krve pro transfuze, kontrola krevních derivátů, a široká zdravotnická osvěta.