Patogeneza infekcije virusom ljudske imunodeficijencije

Šimičić, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:952121

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno - matematički fakultet

Biološki odsjek

PATOGENEZA INFEKCIJE VIRUSOM LJUDSKE IMUNODEFICIJENCIJE

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS PATHOGENESIS

SEMINARSKI RAD

Petra Šimičić

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: doc.dr.sc. Silvija Černi

Zagreb, 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD **1**
2. PORIJEKLO i KLASIFIKACIJA VIRUSA **2**
3. VIRUS HIV **3**
3.1. Struktura viriona 3
3.2. Virusni proteini 4
4. REPLIKACIJSKI CIKLUS **5**
5. STANIČNI i KORECEPTORSKI TROPIZAM **7**
6. TIJEK INFEKCIJE **8**
7. IMUNOSNI ODGOVOR **10**
7.1 Aktivacija imunosnog sustava 11
7.1.1 Humoralni odgovor 11
7.1.2.Stanični odgovor 12
7.2. Oštećenje stanica imunosnog sustava 12
7.2.1. CD4+ T-limfociti 13
7.2.2. CD8+ T-limfociti 13
7.2.3. Monociti/makrofagi 14
7.2.4. B-limfociti 14
7.2.5. NK stanice 15
7.3. Oštećenje tkiva i organa 16
7.3.1. Limfatički sustav 16
7.3.2. Živčani sustav 16
7.3.3. Gastrointestinalni sustav 18
7.3.4. Ostali organski sustavi 18
7.3.5. HIV-1 i rak 19
7.4. Kako HIV-1 uzrokuje AIDS 19
7.5. Otpornost na HIV-1 20
8. STATISTIČKI PODACI **22**
9. IZVORI INFEKCIJE I PRIJENOS VIRUSA **23**
10. TERAPIJA **25**
11. CJEPIVO **26**
12. PREVENCIJA **26**
13. ZAKLJUČAK **27**
14. LITERATURA **29**
15. SAŽETAK **31**
16. SUMMARY **31**

1. UVOD

Sindrom stečene imunodeficijencije prvi put je prepoznat kao nova bolest početkom osamdesetih godina prošlog stoljeća prilikom pojave rastućeg broja mladih homoseksualnih muškaraca koji su naglo i neobjašnjivo obolijevali od neuobičajenih oportunističkih infekcija i rijetkih malignih bolesti. Uzročnik, danas poznat pod imenom virus ljudske imunodeficijencije, HIV, nedugo potom identificiran je kao uzročni agens jedne od najjače devastirajućih bolesti koja se pojavila u nedavnoj povijesti (Sharp & Hahn, 2011).

Razlikujemo dva serotipa virusa HIV - HIV-1 i HIV-2, od kojih je potonji manje infektivan, manje virulentan i ograničen na područje zapadne Afrike. Iako dijele mnoge zajedničke karakteristike, u nastavku se, kada je potrebno naglasiti razlike između dva serotipa, koriste oba termina, a termin HIV koristi se za opis zajedničkih karakteristika oba virusa.

Od prvog otkrića virusa HIV, uzroci za njegovo nenadano pojavljivanje, pandemijsko širenje i jedinstvenu patogenezu bili su podložni intenzivnom proučavanju. U proteklih nekoliko godina znanstvenici su postigli značajan napredak u razumijevanju načina na koji HIV iscrpljuje imunosni sustav te kako i zašto se imunosni odgovor na virus razlikuje među pojedincima. Ovdje je dan pregled najvažnijih značajki virusa koje su ključne za razumijevanje njegove patogeneze.

2. PORIJEKLO I KLASIFIKACIJA VIRUSA

Virus ljudske imunodeficijencije (HIV) član je roda *Lentiviridae* unutar porodice *Retroviridae*. Lentivirusi obuhvaćaju raznoliku skupinu animalnih virusa, a njihov ljudski analog, HIV, izoliran je 1983. zbog povezanosti sa sindromom stečene imunodeficijencije, (AIDS, accuired immunodeficiency syndrome). Za sve lentiviruse karakterističan je dug period inkubacije te su stoga poznati i kao spori virusi (Flint i sur., 2009). Uzrokuju imunodeficijencije i kronične infekcije kod više vrsta sisavaca uključujući goveda, konje, mačke i primate (Sharp & Hahn, 2011).

Za više od 40 vrsta primata u subsaharskoj Africi poznato je da mogu biti inficirani s vrsno specifičnim lentivirusom zvanim SIV (simian immunodeficiency virus). Kod prirodnih domaćina virusa SIV dolazi do razvoja mnogih karakteristika analognih infekciji virusom HIV kod ljudi s jednom ključnom razlikom - kod njih ne dolazi do pojave terminalnog stadija bolesti, AIDSa. Takva neprogresivna infekcija predstavlja evolucijsku prilagodbu koja omogućava mirnu koegzistenciju lentivirusa primata i imunosnog sustava domaćina. Filogenetski podaci pokazali su kako je međuvrsnim prijenosom virusa SIV od dvaju prirodnih domaćina, čimpanzi (SIV_{cpz}) i pepeljastog mangabija (SIV_{smm}), na ljude došlo do pojave virusa HIV-1 odnosno HIV-2 (Sodora i sur., 2013).

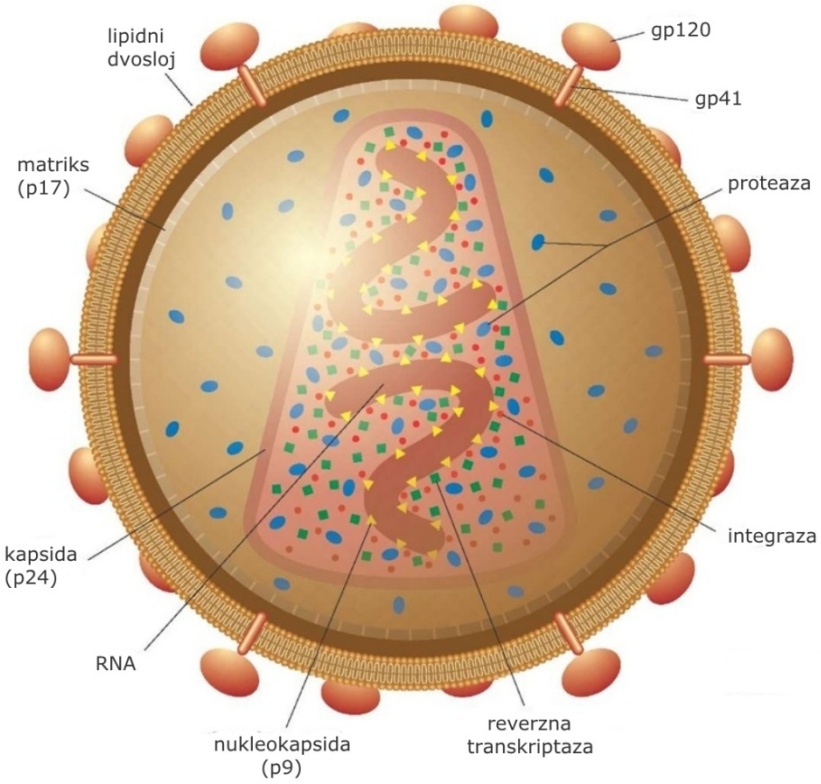
Iako je svakako riječ o nedavnom događaju, nije ga moguće precizno datirati zbog česte rekombinacije virusa (Rambaut i sur., 2014). HIV evoluira oko milijun puta brže od DNA sisavaca budući da je njegova reverzna transkriptaza sklona greškama, a generacijsko vrijeme veoma kratko (Sharp & Hahn, 2011). Predloženo je nekoliko teorija kako bi se objasnio sam mehanizam prijenosa SIVa na ljude, od kojih se najvjerojatnijom čini ona po kojoj su ljudi inficirani prilikom kontakta s krvlju ili tjelesnim tekućinama primata inficiranim virusom SIV čije se meso često koristi za hranu u ruralnim afričkim zajednicama (Rambaut i sur., 2014) ili ih se drži kao kućne ljubimce.

HIV-1 filogenetski se klasificira u četiri skupine, M, N, O i P, koje predstavljaju tri neovisna prijenosa SIVa sa čimpanzi na ljude (M, N i O) i jednog od gorile (P) (Maartens i sur., 2014). Grupa M odgovorna je za većinu infekcija virusom HIV-1 u svijetu i dijeli se na devet podtipova (A, B, C, D, E, F, G, H, J i K), a ti podtipovi se dalje mogu dijeliti na varijante (Planinić, 2014). Skupine N, O i P ograničene su na zapadnu Afriku (Maartens i sur., 2014). Istraživanja su pokazala kako je podtip C zaslužan za gotovo 50 % infekcija diljem svijeta, podtipovi A, B, D i G za 12%, 10%, 3%, odnosno 6% infekcija, dok su podtipovi F, H, J i K zajedno odgovorni za svega 1% infekcija (Shaw & Hunter, 2012). Podtip C prevladava u dijelovima trećeg svijeta s najvišom prevalencijom infekcije (Afrika, Indija) dok je podtip B dominantan podtip virusa HIV-1 u razvijenijim dijelovima svijeta (zapadna Europa, Australija, sjeverna i južna Amerika) s relativno niskom prevalencijom infekcije (Planinić, 2014).

3. VIRUS HIV

3.1. Struktura viriona

Promjer viriona HIV-1 iznosi 100 nm, oblikom je sferičan te sadrži dvije molekule jednolančane RNA međusobno nekovalentno vezane na 5'-kraju. Virusna ovojnica sastoji se od dvosloja lipida na koje se nastavljaju izdanci građeni od vanjskog glikoproteina gp120, potrebnog za vezanje na stanice domaćina i transmembranskog glikoprotein gp41, ključnog za proces stanične fuzije. Proteini matriksa (p17) nalaze se između ovojnice i kapside. Srž virusa sadrži strukturni protein p24 koji okružuje dvije jednolančane RNA molekule te enzime nužne za replikaciju virusa i formiranje novih viriona - reverznu transkriptazu (RT), integrazu (p32) i proteazu (p10) (slika 1). Nakon ulaska virusne kapside u citoplazmu ciljne stanice, virusna reverzna transkriptaza prevodi jednolančanu genomsku RNA u dvolančanu DNA, a nastala provirusna DNA se u jezgri ugrađuje u stanični genom pomoću virusne integraze (Planinić, 2014).



Slika 1. Struktura virusa ljudske imunodeficijencije. Preuzeto i prilagođeno sa http://www.itg.be/internet/e-learning/written_lecture_eng/1_hiv_structure.html

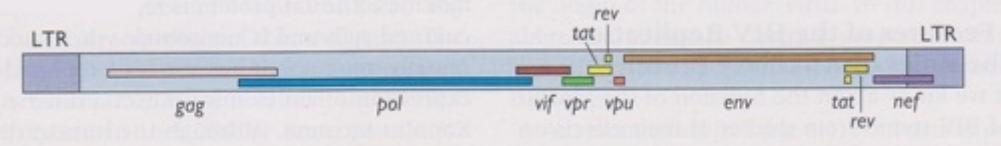
3.2. Virusni proteini

Genom virusa HIV veličine je 9,8 kb i sadrži 9 gena. Geni *gag* i *env* kodiraju za nukleokapsidu i glikoproteine virusne membrane, a gen *pol* kodira za virusne enzime reverznu transkriptazu, proteazu i integrazu.. Dva pomoćna proteina virusa HIV - *tat* i *rev* - imaju regulatorne uloge koje su esencijalne za replikaciju virusa (Slika 2).

Glavna uloga *tat* proteina jest pojačavanje procesivnosti transkripcije odnosno omogućavanje elongacije virusne DNA. Osim toga, može djelovati kao kemoatraktant za monocite, bazofile i mastocite (Flint i sur., 2009). *Rev* je protein koji djeluje vezanjem RRE (r*ev* responsive element) potičući izvoz i stabilizaciju nepocijepane virusne mRNA koja sadrži RRE iz jezgre (Leitner et al., 2008). *Rev* potiče sintezu virusnih strukturnih proteina i enzima i osigurava dostupnost genomske RNA za ugradnju u nove virusne čestice (Flint i sur., 2009).

Preostala četiri proteina - *nef, vif, vpr* i *vpu*- nisu esencijalna za replikaciju virusa te ih se stoga smatra dodatnim proteinima, koji imaju ulogu u modulaciji replikacije virusa, ali su

neophodni za efikasnu proizvodnju virusa *in vivo* odnosno njegovu patogenezu (Flint i sur., 2009). *Vif* potiče infektivnost, ali ne i samu proizvodnju virusnih čestica (Leitner et al., 2008) te igra ključnu ulogu u blokiranju antivirusnog djelovanja članica RNA-vezujuće obitelji staničnih citidin deaminaza, zvanih APOBEC3 (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3) (Flint i sur., 2009). *Vpr* uzrokuje zastoj G2 stanica u ciklusu i može potaknuti ulazak virusnih nukleinskih kiselina u jezgru. Iako *vpr* sam po sebi ne oštećuje DNA domaćina, uzrokuje stanični odgovor sličan odgovoru na oštećenje DNA što rezultira u G2 zastoju i apoptozi (Flint i sur., 2009). *Vpu* je integralni membranski protein koji sudjeluje u degradaciji $CD4^+$ T-limfocita u endoplazmatskom retikulumu i otpuštanju viriona iz stanica inficiranih virusom HIV (Leitner et al., 2008). *Nef* sudjeluje u smanjenju površinske koncentracije CD4 i MHC (major histocompatibility complex) molekula klase 1. Budući da dolazi i do internalizacije i razgradnje MHC 1 molekula, inhibitorna aktivnost *nef* proteina omogućava inficiranim stanicama izbjegavanje lize od strane citotoksičnih limfocita te je stoga važan faktor koji doprinosi patogenezi virusa HIV (Flint i sur., 2009) .



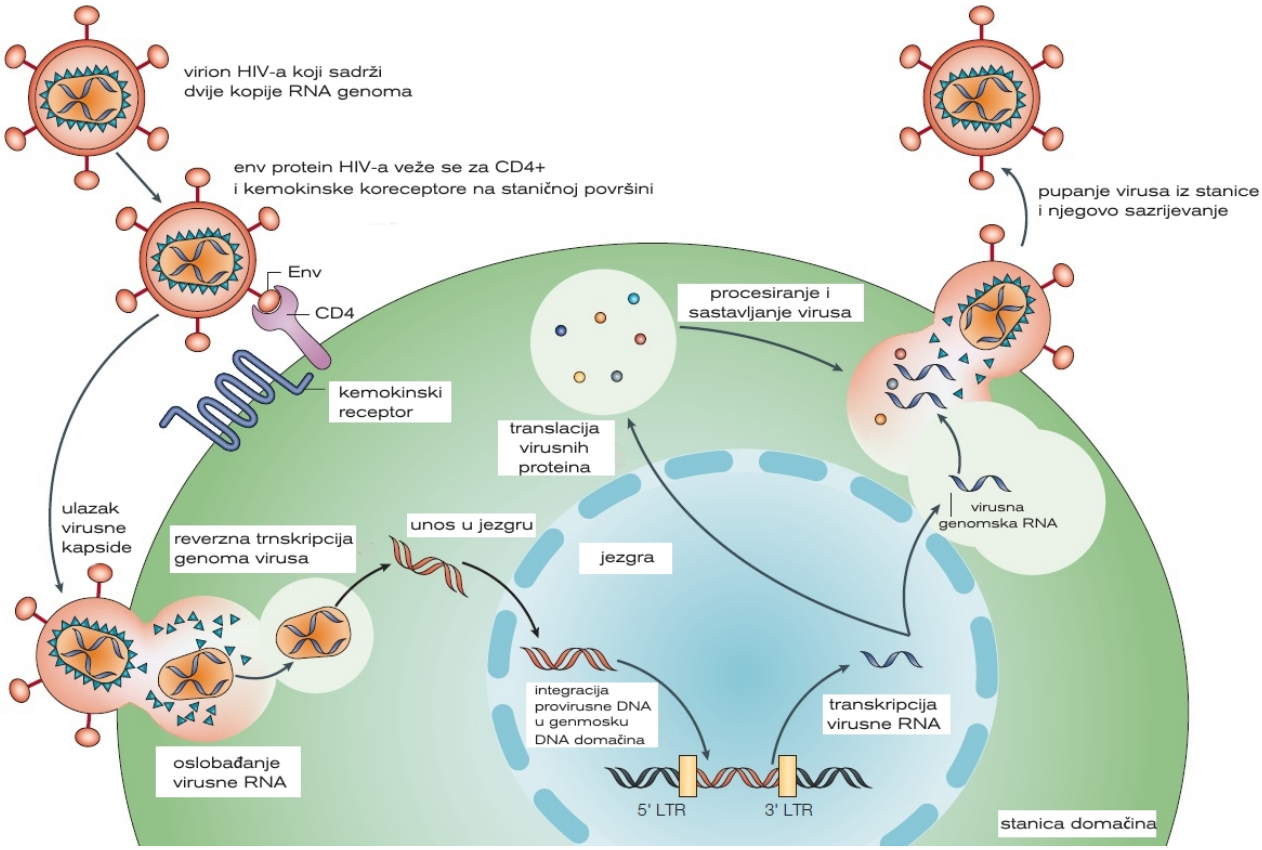
Slika 2. Organizacija proviralne DNA HIV-1. Tri strukturna poliproteina *gag*, *pol* i *env*, zajednička su svim retrovirusima, a pomoćni proteini *tat, rev* i dodatni proteini *nef, vif, vpr* i *vpu* karakteristični su za lentiviruse. LTR (long terminal repeats) sekvence neophodne su za inicijaciju i teminaciju transkripcije, reverznu transkripciju i integraciju. (Flint i sur., 2009)

4. REPLIKACIJSKI CIKLUS

Replikacijski ciklus virusa HIV-1 kompleksan je, a njegovo trajanje i ishod ovisan je o ciljnom staničnom tipu i staničnoj aktivaciji (Simon i sur., 2006). Može se podijeliti u dvije faze - prva faza uključuje početne događaje infekcije virusom HIV: vezanje viriona za stanicu domaćina, ulazak virusne kapside u citoplazmu, reverznu transkripciju, ulazak virusne dvolančane DNA u jezgru stanice domaćina i ugradnju u genom domaćinske stanice. Druga faza ciklusa započinje transkripcijom virusnih strukturnih gena što vodi k sintezi virusnih proteina i formiranju novih virusnih čestica (Planinić, 2014).

Replikacijski cikus virusa HIV-1 u ciljnim stanicama započinje vezanjem glikoproteina gp120 ovojnice virusa za CD4 molekulu na membrani ciljne stanice (Fauci,

2007). Molekula CD4 je eksprimirana na membrani T-limfocita, monocita, dendritičkih stanica i stanica mikroglije te je primarni stanični receptor za HIV-1 (Planinić, 2014). Tijekom ulaska u stanicu, gp120 veže se prvo za $CD4^+$ receptor na staničnoj membrani. Slijedi interakcija između virusa i kemokinskih koreceptora (CCR5 tj. CXCR4) koja uzrokuje ireverzibilne konformacijske promjene (Simon i sur., 2006). Nakon toga nastupa fuzija sa staničnom membranom domaćina i dolazi do uspostavljanja infekcije (Fauci, 2007). Nakon fuzije stanične membrane i viriona, ulaska virusne kapside u stanicu domaćina i oslobađanja virusne RNA dolazi do reverzne transkripcije. Rezultat reverzne transkripcije je dvolančana virusna DNA s LTR (long terminal repeats) regijama na svakom kraju. U središnjoj fazi infekcije, virusna integraza u suradnji s domaćinovim enzimima za popravak umeće virusni genom u transkripcijski aktivnu, genima bogatu kromosomalnu DNA domaćina čime se stanica ireverzibilno transformira u potencijalnog proizvođača virusa (Simon i sur., 2006).



Slika 3. Ključni aspekti replikacijskog ciklusa HIV-1. Prilagođeno na temelju Rambaut i sur., 2014

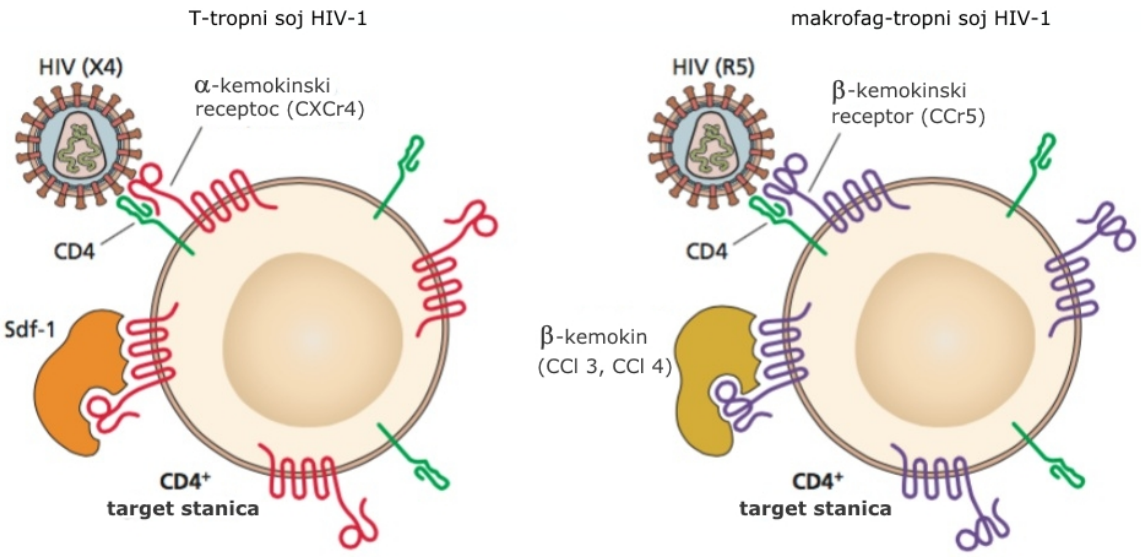
Aktivacija stanice preduvjet je ugradnje virusne DNA u genom domaćinske stanice. Nakon aktivacije ciljne stanice, stanični transkripcijski faktor NK-κB veže se na promotore LTR regije virusne DNA i pokreće transkripciju genoma HIV-1 u RNA pomoću stanične RNA-polimeraze. U ranoj fazi transkripcije sintetiziraju se regulatorni proteini poput *tat* i *rev*

koji potiču virusnu replikaciju u aktiviranim T-limfocitima. Povećanjem količine proteina *rev* u ciljnoj stanici dolazi do ubrzanog prijenosa transkripata iz jezgre koji kodiraju za kasne virusne proteine uključujući strukturne proteine nukleokapside i ovojnice te se zajedno s reverznom transkriptazom, integrazom i virusnom proteazom pakiraju u nove virusne čestice. Novonastali virus putuje prema površini stanice, a virusna proteaza cijepa velike prekursorske molekule u zrele virusne proteine. Ciklus virusa završava formiranjem zrelih virusnih čestica koje pupanjem izlaze iz ciljne stanice (Planinić, 2014).

5. KORECEPTORSKI I STANIČNI TROPIZAM VIRUSA

Stanični tropizam koji definira fenotip virusa te interakcija receptora i koreceptora koja determinira ulazak virusa HIV u različite stanične tipove glavni su faktori koji utječu na patogenezu infekcije virusom HIV (Naif, 2013). Važni koreceptori za uspostavljanje infekcije virusom HIV dva su kemokinska receptora - CCR5 i CXCR4. Uporaba kemokinskih receptora CCR5 i/ili CXCR4 za ulazak virusa HIV u stanicu naziva se koreceptorskim tropizmom virusa (Planinić, 2014). Neovisno o načinu prijenosa, većina novih infekcija uspostavlja se pomoću virusnih varijanti koje se oslanjaju na uporabu CCR5 receptora (Simon i sur., 2006). Sojevi virusa HIV koji koriste koreceptor CCR5 nazivaju se R5 virusima ili CCR5-tropnim virusima, dok se sojevi koji koriste koreceptor CXCR4 nazivaju X4 virusima odnosno CXCR4-tropnim virusima. Pojedini sojevi virusa HIV koriste oba kemokinska koreceptora za ulazak u stanicu pa je tada riječ o sojevima dvojnog tropizma (Planinić, 2014).

Sojevi virusa HIV mogu se podijeliti u tri glavne skupine na temelju njihovog staničnog tropizma. Riječ je o makrofag-tropnim (M-tropnim) virusima koji ne uzrokuju stvaranje sincicija (NSI fenotip), T-stanično-tropnim virusima (T-tropnim) koji uzrokuju stvaranje sincicija (SI fenotip) te sojevima dvojnog tropizma. M-tropne NSI varijante inficiraju mononuklearne stanice periferne krvi, monocite i makrofage i T limfocite korištenjem CCR5 korecetora, ali ne i T-stanične linije koje eksprimiraju primarno CXCR4 koreceptor te su pristune tijekom svih stadija infekcije/bolesti. T-tropni SI izolati koji koriste CXCR4 kao osnovni koreceptor primarno inficiraju T-limfocite i T-stanične linije, ali ne i monocite ili makrofage te se javljaju u kasnijim stadijima infekcije i povezani su s povećanom progresijom bolesti. Sojevi dvojnog tropizma mogu koristiti CCR5 i CXCR4 (R5X4) za ulazak u makrofage i T-stanične linije, ali i kombinaciju drugih koreceptora (Naif, 2013).



Slika 4. Koreceptori za T-tropni i makrofag/monocit-tropni soj virusa HIV. CXCR5 glavni je koreceptor za T-tropne sojeve virusa HIV, ulazak takvih sojeva (X4) inhibiran je prirodnim ligandom receptora, Sdf-1. CCR5 je glavni koreceptor za makrofag/monocit tropne sojeve (R5) čiji je ulazak inhibiran prirodnim ligandom receptora, β-kemokinima. Prilagođeno prema Flint i sur., 2009

Drugi kemokinski receptori, primarno CCR3 i CCR2b, funkcioniraju kao minorni koreceptori za virus HIV. (Naif, 2013).

6. TIJEK INFEKCIJE

Ishod infekcije i vrijeme koje će proteći do razvoja bolesti s kliničkim simptomima veoma varira među pojedincima, ali uglavnom napreduje prilično sporo. Potrebno je više godina od primarne infekcije do razvoja simptoma karakterističnih za odmaklu infekciju uzrokovanu virusom HIV i imunosupresiju (Naif, 2013).

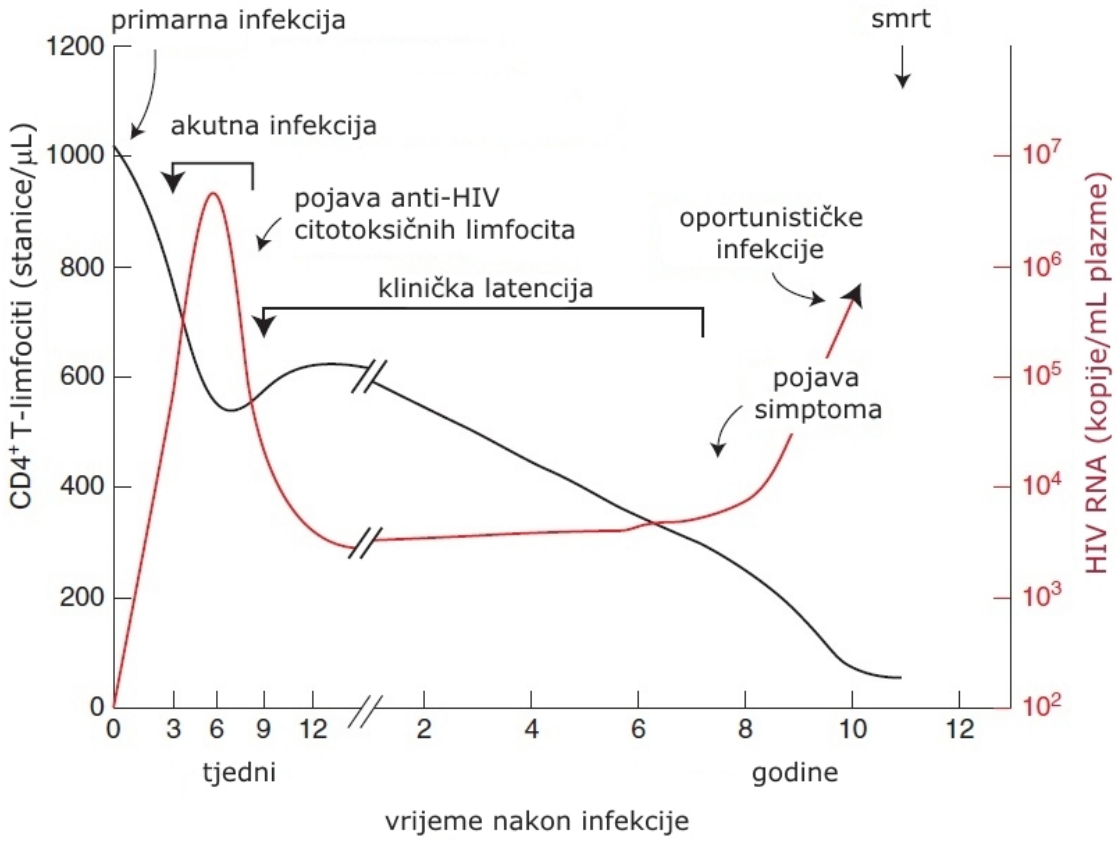
Inicijalni period između trenutka infekcije prve stanice i trenutka kada se virus može detektirati u krvi naziva se faza eklipse. Trajanje ove faze približno je 7-21 dan. Tijekom faze eklipse, dolazi do neprimjetnog umnožavanja virusa u sluznici, podsluznici i limfnom tkivu (Shaw & Hunter, 2012). Viremija nije detektabilna, a imunosni odgovor i simptomi infekcije nisu još vidljivi (Coffin & Swanstrom, 2013).

Akutnu infekciju koja se razvija nakon 2-4 tjedna karakterizira visok nivo viremije (10^7 ili više kopije virusne RNA po mililitru krvi, Slika 5.) i velik udio inficiranih $CD4^+$ T-limfocita u krvi i limfnim čvorovima (Coffin & Swanstrom, 2013). Budući da se virus proizvodi u velikim količinama u aktiviranim limfocitima u limfnim čvorovima, često dolazi do njihova oticanja, pojave groznice ili simptoma sličnih gripi (Flint i sur., 2009). Visok nivo viremije karakterističan za ovu fazu uglavnom je rezultat odsutnosti ranog imunosnog odgovora i stvaranja, kao dio odgovora domaćina, velikog broja aktiviranih $CD4^+$ T-limfocita, što stvara mnoštvo meta za replikaciju virusa (Coffin & Swanstrom, 2013). Pribiližno 60%, ako ne i više memorijskih $CD4^+$ T-limfocita biva inficirano u akutnoj fazi infekcije (Douek, 2005). Na kraju akutne faze, nivo viremije naglo opada (100 ili više puta) kao rezultat djelomičnog uspostavljanja nadzora imunosnog sustava i iscrpljivanja aktiviranih ciljnih stanica. Ova faza karakterizirana je i kratkotrajnim padom broja $CD4^+$ T-limfocita u krvi (Coffin & Swanstrom, 2013). Ubrzo broj $CD4^+$ T-limfocita postaje gotovo normalan, ali te stanice predstavljaju novi izvor ciljnih stanica i njihova infekcija uzrokuje kroničnu imunosnu stimulaciju (Flint i sur., 2009).

Kronična (latentna) infekcija traje 1-20 godina nakon prvotne infekcije. Karakteriziraju je konstantan ili polako rastući nivo viremije, obično 1-100000 kopija po mL te ustaljen, gotovo normalan (oko 1000 stanica/μL) ili polako padajući nivo $CD4^+$ T-limfocita (Coffin & Swanstrom, 2013). Imunosna aktivacija doprinosi djelomičnom oporavku $CD4^+$ T-limfocita, ali predstavlja i homeostatski pritisak koji dodatno iscrpljuje $CD4^+$ T-limfocite čiji je broj već reduciran u primarnoj infekciji. Proliferacija $CD4^+$ T-limfocita u konačnici znači više meta za virus, što posljedično uzrokuje stvaranje veće količine virusa. Za razliku od bilo kojeg drugog poznatog virusa, HIV je virus koji sam stvara svoje „mete“ (Douek, 2005). Poznato je kako je stupanj viremije u ovoj fazi, tzv.virološki *set point*, izravan indikator toga kako brzo će bolest napredovati kod pojedinaca - što je viši *set point*, brže je napredovanje bolesti (Flint i sur., 2009). Pacijenti u ovoj fazi su asimptomatski i obično nesvjesni da su inficirani. Unatoč terminu "latencija", virus je sve samo ne latentan, budući da velik broj $CD4^+$ T-limfocita biva zaražen i umire svakoga dana (Coffin & Swanstrom, 2013) .

Završna faza bolesti, kada pojedinci razviju simptome AIDSa (za što je potrebno 1-20 godina), karakterizirana je brojem CD4+ T-limfocita ispod 200 po mL, povećanom količinom virusa te ukupnim padom citotoksičnih limfocita. Pokazana je snažna korelacija između nivoa viremije i vremena koje je potrebno da se razvije AIDS (Coffin & Swanstrom, 2013). U

limfnim čvorovima dolazi do povećanja virusne replikacije uz istovremenu destrukciju limfoidnih stanica i normalne arhitekture limfoidnog tkiva (Flint i sur., 2009). Imunosna kontrola više se ne može održavati te se počinju javljati oportunističke infekcije. (Coffin & Swanstrom, 2013) poput infekcija koje uzrokuju *Mycobacteruim avium, Mycobacterium tuberculosis, Pneumocystis carnii, Toxoplasma godnii, Candida albicans* i sl. (Naif, 2013). Netretirana infekcija virusom HIV jedna je od najuniformnijih poznatih letalnih infektivnih bolesti, sa razinom smrtnosti višom od 95% (Coffin & Swanstrom, 2013).



Slika 5. Vremenski tijek tipične infekcije virusom HIV. Nakon primarne infekcije nastupa akutna faza u trajanju 2-4 tjedna koju karaterizira visoka viremija i pad broja $CD4^+$ T-limfocita. Slijedi dugogodišnja asimptomatska faza, nakon čega nastupa simptomatska faza i pojava AIDSa. Pad broj CD4+ T-limfocija i viremija veoma variraju među pojedincima. Prilagođeno prema Coffin & Swanstrom, 2013

7. IMUNOSNI ODGOVOR NA HIV

Rano povećanje viremije i brzo širenje virusa u limfoidne organe glavni su faktori uspostavljanja kronične infekcije koja je glavno obilježje bolesti uzrokovane virusom HIV. Unatoč snažnom staničnom i humoralnom imunosnom odgovoru tijekom primarne infekcije,

virus mu uspijeva izbjeći. Stoga, jednom kada dođe do uspostave infekcije, nemoguće ju je u potpunosti ukloniti iz organizma (Fauci, 2007).

7.1. Aktivacija imunosnog sustava

Paradoksalno, čini se kako virus prosperira na aktivaciji imunosnog sustava (Fauci, 2007). Imunosna aktivacija inducirana virusom jedna je od temeljnih karakteristika patogeneze virusa HIV i razvoja bolesti (Moir & Fauci, 2009) koja eventualno rezultira iscrpljivanjem imunosnih stanica i njihovom disfunkcijom. Uz endogene faktore, poput učinka proupalnih citokina, egzogeni faktori, uključujući izravnu interakciju između ovojnice virusa HIV i raznih staničnih tipova te učinak drugih mikroba povezani su s povećanom staničnom aktivacijom i posljedično mogu imati važan utjecaj na patogenezu virusa HIV (Fauci, 2007). Imunosna aktivacija pri infekciji virusom HIV uključuje dvije komponente: 1) homeostatski odgovor na smanjenje broja $CD4^+$ T-limfocita te 2) upalni odgovor koji uključuje HIV specifični imunosni odgovor te posrednu imunosnu aktivaciju (Lane, 2010).

Glavni pokretači infekcije virusom HIV-1 u genitalnoj sluznici su $CD4^+$ memorijske stanice, a uključeni su $CCR5^+$ makrofazi i dendritične stanice. U većini slučajeva, infekciju virusom HIV-1 uzrokuje samo jedan osnivački virus koji inicijalno inficira jedan $CD4^+$ T-limfocit. HIV-1 može ući u dendritične stanice koristeći ne samo CD4 i CCR5 već i lektinske receptore T-tipa, (Bhardwaj i sur., 2013) poput glikoproteina zvanog DC-sign koji se veže za proteine ovojnice virusa HIV-1 visokim afinitetom i može stabilizirati virus nekoliko dana dok ne naiđe na svoje ciljne stanice (Flint i sur., 2009). Dendritične stanice formiraju mrežu među epitelnim stanicama te se stoga može pretpostaviti kako su one često prva vrsta leukocita koja se susreće s virusom HIV-1 u sluznici. Pokazalo se da Langerhansove stanice endocitiraju HIV-1 veoma efikasno i prenose ga do ciljnih CD4+ T-limfocita i stromalnih dendritičkih stanica bez da same bivaju inficirane. Nakon kraja inicijalne faze lokalizirane replikacije virusa, HIV-1 virioni i stanice koje nose virus dolaze do lokalnih limfnih čvorova, dendritične stanice u limfnim čvorovima počinju prezentirati procesirane antigene virusa HIV-1 djevičanskim B stanicama i T stanicama, inicirajući odgovor specifične imunosti na infekciju (Bhardwaj i sur., 2013).

7.1.1. Humoralni odgovor

Efikasna neutralizirajuća antitijela javljaju se oko 3 mjeseca nakon infekcije (Maartens i sur., 2014). Među raznim izotipovima, IgG1 antitijela imaju dominantnu ulogu u svim stadijima infekcije. Neutralizirajuća antitijela imaju određenu ulogu u ograničavanju virusne replikacije tijekom rane, asimptomatske faze infekcije. Međutim, titar ovih antitijela uglavnom je veoma nizak budući da su mnogi neutralizirajući epitopi virusa HIV-1 skriveni od imunosnog sustava. Mnogi pojedinci proizvode antitijela koja neutraliziraju ranije virusne izolate, ali ne i one prisutne u vrijeme sakupljanja seruma, što sugerira da dolazi do efektivnog "bijega" virusa od imunosnog sustava.. Neka istraživanja pokazuju gubitak neutralizirajućih antitijela tijekom razvoja asimptomatske infekcije prema AIDSu (Flint i sur., 2009). Neutralizirajuća protutijela vežu se za slobodan virus i sprečavaju inficiranje ciljnih stanica domaćina ometajući tako replikacijski ciklus virusa. HIV-1 specifična antitijela mogu se vezati i za Fc receptor i tako sprečavati međusoban kontakt stanica i potencijalan prijenos virusa (Overbaugh & Morris, 2012). Interferirajuća antitijela mogu se vezati za virione ili inficirane stanice i blokirati interakciju s neutralizirajućim antitijelima. Druga, tzv. *enhancing* antitijela mogu potaknuti infekciju dopuštajući virionima koji su njima obavijeni ulazak u prijemljive stanice. U slučaju stanične citotoksičnosti ovisne o antitijelima, receptori na citotoksičnim limfocitima, NK (natural killer) stanicma ili monocitima/makrofagima posreduju u prepoznavanju i ubijanju inficiranih stanica obloženih antitijelima (Flint i sur., 2009).

7.1.2 Stanični odgovor

Antigen specifični stanični imunosni odgovor uključuje aktivnost citotoksičnih limfocita (CTL) i pomoćnićkih T stanica. Velika većina CTL su $CD8^+$ i njihova uloga sastoji se je u limitiranju ili suprimiranju replikacije virusa. Postoji direktna korelacija između efikasnog CTL odgovora, niske količine virusa i sporijeg napretka asimptomatske infekcije (Flint i sur., 2009). HIV-1 specifičan $CD8^+$ stanični odgovor ostaje detektabilan tijekom napretka asimptomatske infekcije, i jači je kod osoba sa progresivnom infekcijom (Walker & McMichael, 2012). Krajnji stadij bolesti karakterizira nagli pad broja anti-HIV-1 CTL koji eventualno izgube mogućnost kontroliranja infekcije. Čini se vjerojatno da do toga dolazi zbog smanjene ekspresije citokina iz inficiranih i disfunkcionalnih $CD4^+$ T-limfocita. Međutim, moguće je i da T-stanični receptori ne mogu prepoznati sve virusne proteine kako virusna populacija postaje sve raznolikija, ili da CTL naprosto neadekvatno reagiraju suočeni s visokom količinom proizvedenog virusa kod pacijenata s AIDSom (Flint i sur., 2009).

7.2. Oštećenje stanica imunosnog sustava

Temeljna karakteristika infekcije uzrokovane virusom HIV jest oslabljena funkcija stanica imunosnog sustava koja je rezultat izravnog napada virusa na određene tipove stanica i odgovora neinficiranih stanica na proizvode virusnih gena ili specifičnih proteina proizvedenih u neinficiranim ili stimuliranim stanicama (Flint i sur., 2009).

7.2.1 CD4+ T-limfociti

Glavni rezervoar virusa HIV-1 u perifernoj krvi su $CD4^+$ T-limfociti. Postupno uništenje populacije djevičanskih i memorijskih $CD4^+$ T-limfocita je temeljna karakteristika infekcije virusom HIV-1 (Simon i sur., 2006). I prije značajnog pada u njihovom broju koji obilježava krajnji stadij bolesti, mogu se detektirati abnormalnosti u funkciji $CD4^+$ T-limfocita. Te abnormalnosti uključuju smanjenu sposobnost formiranja kolonija prilikom rasta u staničnoj kulturi, smanjenu ekspresiju citokina interleukina-2 (IL-2) i njegovog receptora i smanjenje antigen specifičnog odgovora. Promjena u proizvodnji citokina od strane makrofaga inficiranih virusom HIV-1 apoptozu u neinficiranim $CD4^+$ T-limfocitima (Flint i sur., 2009). Naglašen gubitak aktiviranih i memorijskih $CD4^+$ T-limfocita lociranih u limfatičkom tkivu pridruženom crijevu (GALT) primijećen je kod pojedinaca neposredno nakon infekcije. Gubitak CD4+ T-limfocita u mukoznom limfoidnom tkivu nastavlja se unatoč godinama antiretroviralnog tretmana (Simon i sur., 2006).

7.2.2. CD8+ T-limfociti

Broj CTL abnormalno je visok tijekom akutne faze i postupno se smanjuje tijekom završne faze bolesti. Moguće je kako je rani porast rezultat poremećene ravnoteže uzrokovane pokušajem imunosnog sustava da postigne homeostazu $CD8^+$ i $CD4^+$ T-limfocita tijekom konstantnog uništavanja $CD4^+$ T-limfocita. S vremenom HIV-1 počinje mutirati epitope koje prepoznaju $CD8^+$ T-limfociti. (Bhardwaj i sur., 2013). Smanjen broj anti-HIV-1 CTL u kasnijoj fazi djelomično se može objasniti direktnom infekcijom i slabljenjem funkcije pomoćnićkih T-limfocita. Budući da CTL proliferacija i funkcija ovise o induktivnim signalima $CD4^+$ T-limfocita, pad $CD4^+$ populacije također doprinosi disfunkciji CTL (Flint i sur., 2009). Vremenom, $CD8^+$ T-limfociti postaju iscrpljeni zbog konstantnog izlaganja antigenima i opetovane aktivacije (Bhardwaj i sur., 2013).

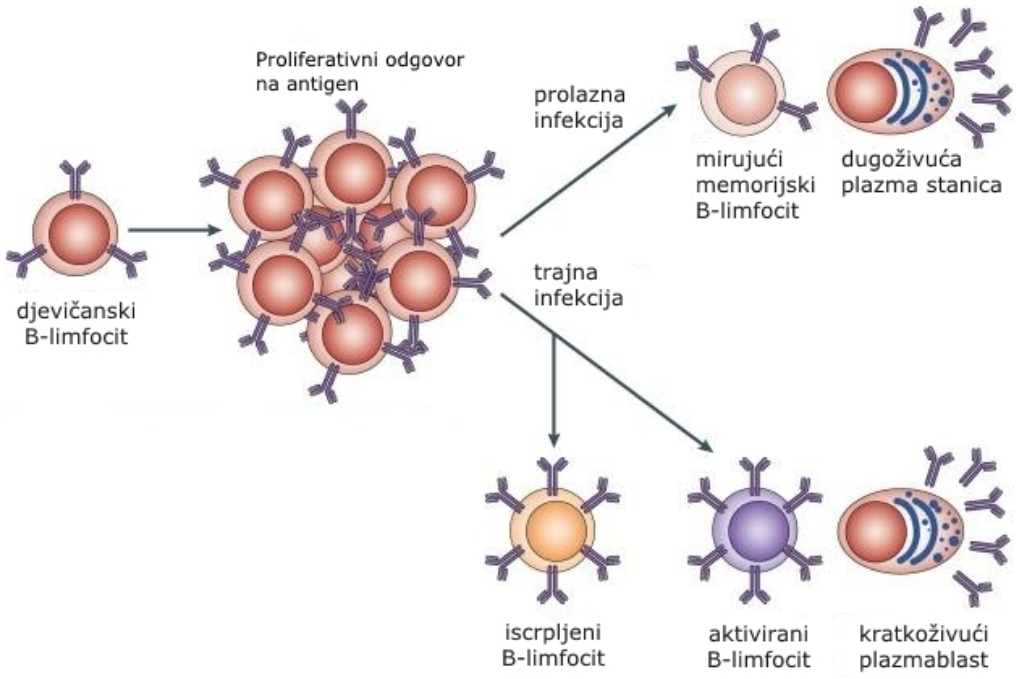
7.2.3. Monociti i makrofagi

Makrofagi inficirani virusom HIV-1 mogu se detektirati u tkivima inficiranih osoba, ali samo je mali udio prisutan u krvi. Makrofagi čine značajan rezervoar virusa u tkivima u tijelu. Inficirani makrofagi mogu se pronaći u mozgu, plućima, limfnim čvorovima, koži, koštanoj srži i krvi seropozitivnih osoba. Smatra se da služe i kao "vozila" za rasprostranjivanje virusa HIV-1 po različitim tkivima u tijelu. Moguće je da igraju ključnu ulogu u reguliranju intenziteta i razvoja bolesti tijekom infekcije virusom HIV-1 (Naif, 2013). Čini se kako je većina funkcionalnih oštećenja ove populacije stanica temelji na neizravnom efektu infekcije. Abnormalnosti monocita/makrofaha uključuju nesposobnost poticanja proliferacije T-limfocita, defekt u kemotaksiji, defekti u funkciji Fc receptora i aktivaciji komplementa (Flint i sur., 2009).

7.2.4. B-limfociti

U osoba inficiranih virusom HIV-1 dolazi do brojnih oštećenja B-limfocita, naročito kod onih sa kronično povišenom koncentracijom virusa u krvi. Povećan je tzv. *turnover* B-limfocita odnosno frekvencija kratkoživućih plazmoblasta koji su vjerojatno odgovorni za hipergamaglobulinemiju primijećenu kod osoba inficiranih HIV-1. Druge pojave uključuju povećanje broja aktiviranih i iscrpljenih B-limfocita, povećan nivo cirkulirajućih nezrelih B-limfocita, smanjenu količinu memorijskih B-limfocita te povećan broj malignih pojava kod B-limfocita (Slika 6.) (Moir & Fauci, 2009).

Osobe inficirane virusom HIV-1 stvaraju abnormalno velike količine imunoglobulina IgG, IgA i IgD. Takva proizvodnja upućuje na disfukciju B-limfocita koja može biti rezultat povećane proliferacije stanica limfnih čvorova. Inficirani pojedinci također pokazuju loš odgovor na primarnu i sekundarnu imunizaciju. Tijekom završnog stadija bolesti, može doći do smanjenja ukupnog broja B-limfocita. Nešto od gubitka B-limfocita može se pripisati padu broja $CD4^+$ pomoćničkih T-limfocita. B-limfociti izolirani iz inficiranih pojedinaca proliferiraju u kulturi bez stimulacija te su defektivni u odgovoru prema specifičnim antigenima ili mitogenima (Flint i sur., 2009).



Slika 6. Iscrpljivanje B-limfocita uzrokovano perzistentnom infekcijom virusom HIV-1 i virusnom replikacijom. Djevičanski B-limfociti odgovaraju na prolazni egzogeni antigen migracijom u limnoidna tkiva, proliferativnim odgovorom na antigen i pretvorbom u dugoživuće mirujuće memorijske B stanice ili plazmatske stanice. U slučaju trajne infekcije, poput infekcije virusom HIV-1, kronična imunosna aktivacija uzrokuje pojavu kratkoživućih aktiviranih T-limfocita te iscrpljenih B-limfocita koji imaju skraćen replikativni ciklus, manju raznolikost i slab proliferativni odgovor. Prilagođeno prema Moir & Fauci, 2009

U ranoj infekciji virusom HIV-1 dolazi do brojnih promjena u crijevnoj mukozi koja uzrokuje poliklonalnu aktivaciju B-limfocita i gubitak germinativnih centara što je povezano sa povećanom folikularnom lizom i apoptozom B-limfocita. U kroničnoj fazi infekcije virusom HIV-1, javlja se folikularna hiperplazija sekundarnih limfnih čvorova, promjene koje upućuju na pojačanu aktivaciju i diferencijaciju germinativnih centara B-limfocita. U kasnijiim stadijima infekcije virusom HIV-1, sekundarna limfoidna tkiva postaju oštećena i fibrotična sa pojačanim odlaganjem kolagena. Te promjene povezane su s gubitkom homeostaze, koja kulminira općim gubitkom imunosne funkcije (Bhardwaj i sur., 2013).

7.2.5. NK (*natural killer*) stanice

NK stanice potiču antiviralnu i antitumorsku imunost stvaranjem proupalnih citokina i liziranjem inficiranih i transformiranih stanica. Nadalje, njihova interakcija s T i DC stanicama oblikuje jačinu i kvalitetu stečenog imunosnog odgovora. Do danas nisu poznati

specifični receptori NK stanica koji izravno prepoznaju HIV-1, a njihov odgovor na infekciju čini se reguliran balansom inhibitornih i aktivirajućih signala dostavljen NK stanicama od strane inficiranih stanica (Bhardwaj i sur., 2013). Poremećaj funkcije NK stanica može se pratiti tijekom infekcije virusom HIV-1, a postaje značajniji u krajnjim stadijima bolesti. Budući da citotoksičnost NK stanica ovisi o IL-2, takve abnormalnosti mogu biti posljedica narušene funkcije $CD4^+$ T-limfocita i smanjene proizvodnje ovog citokina. Smanjenje broja NK stanica oslabljuje urođeni imuni odgovor na infekciju drugim mikroorganizmima (Flint i sur., 2009).

7.3. Oštećenje tkiva i organa

7.3.1. Limfatički sustav

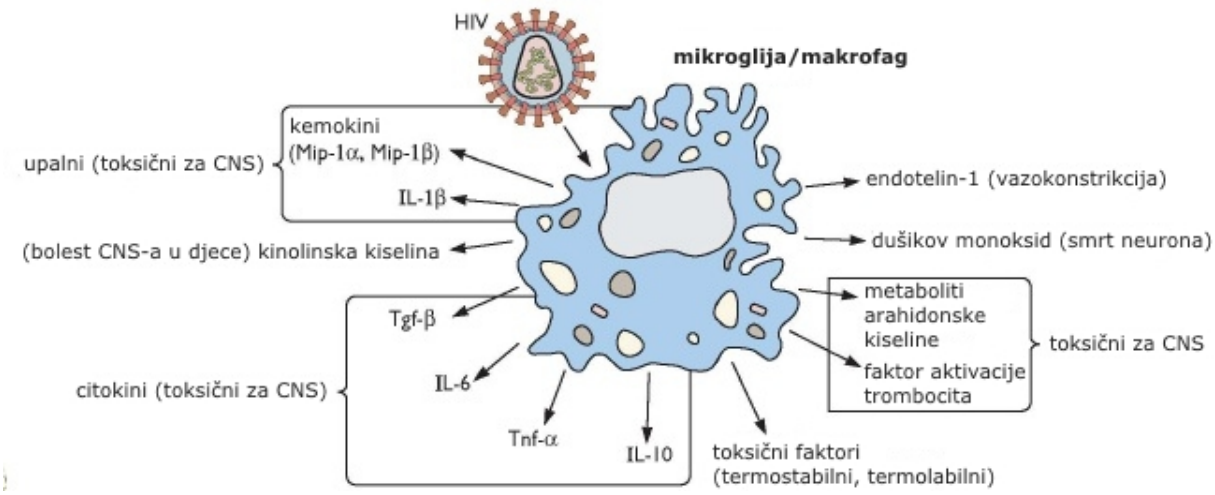
Većina zalihe ljudskih limfocita pohranjena je u limfoidnom tkivu. Funkcija ovih tkiva jest filtriranje invadirajućih patogena i njihovo prezentiranje imunokompetentnim stanicama. GALT (limfatičko tkivo pridruženo crijevu) je najveće limfoidno tkivo u organizmu, koje sadrži polovicu ili više limfoidnih stanica (Maartens i sur., 2014). Čini se da limfni čvorovi sadrže mnogo veći postotak virusno inficiranih stanica nego periferna krv (Flint i sur., 2009). Unutar limfnog čvora, inficirani $CD4^+$ T-limfociti nalaze se izvan germinativnih centara u parakorteksu. Konstantna replikacija virusa s vremenom rezultira nepovratnim oštećenjem sposobnosti obnavljanja $CD4^+$ T-limfocita, a stupanj oštećenja korelira s trajanjem infekcije (Swanstrom & Coffin, 2012). Tijekom rane infekcije limfni čvorovi ostaju netaknuti, iako dolazi do proliferacije aktiviranih imunosnih stanica. U ranoj asimptomatskoj fazi inficirani pojedinci često imaju opipljivu limfadenopatiju na dva ili više mjesta kao rezultat hiperplazije i proliferacije endotela kapilara. Kasnije, tijekom srednjeg stadija asimptomatske infekcije čvorovi počinju atrofirati i dolazi do stanične smrti i gubitka funkcionalnosti folikularnih dendritičkih stanica. Pri naprednom stadiju bolesti arhitektura limfnih čvorova gotovo je posve razorena, i folikularne dendritične stanice nestaju. Konačno, budući da limfoidno tkivo više ne može posredovati u imunosnom odgovoru, postoji veća mogućnost oportunističkih infekcija (Flint i sur., 2009).

7.3.2. Živčani sustav

HIV-1 inficira živčani sustav kod gotovo svih pacijenata sa sistemskom infekcijom i često uzrokuje poremećaje središnjeg i perifernog živčanog sustava (Spudich i sur. 2012).

Virus se može detektirati u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) nedugo nakon infekcije. Dva su potencijalna tipa stanica u mozgu - stanice mikroglije i perivaskularni makrofagi koji migriraju u mozak kao dio upalnog odgovora. Međutim, nije posve jasno mogu li se male količine virusa kretati (nepoznatim mehanizmom) u CSF ili detekcija virusa u CSF uvijek znači da u samom CSF dolazi do aktivne virusne replikacije (Swanstrom & Coffin, 2012). Pretpostavlja se da HIV-1 ulazi u živčani sustav rano nakon infekcije bilo kao slobodan virion u plazmi ili putem inficiranih monocita ili limfocita iz krvotoka. ((Flint i sur., 2009). Virusni sojevi izolirani iz mozga uglavnom su makrofag-trofni ili T-trofni (R5) virusi.

Približno jedna trećina pacijenata s AIDSom biva dijagnosticirana s neurološkim poremećajem nekad u toku bolesti.. Najčešći poremećaj povezan s infekcijom mozga je subakutni encefalitis, također zvan AIDS demencija kompleks; gotovo dvije trećine osoba inficiranih virusom HIV-1 prije ili kasnije razviju AIDSom uzrokovanu demenciju. Bolest napreduje polako tijekom jednogodišnjeg perioda, ali je vrijeme preživljenja nakon pojave izraženih simptoma manje od 6 mjeseci. Budući da sam virus ne inficira neurone, vjerojatnije je kako je za njihovo oštećenje odgovorno otpuštanje štentnih toksičnih staničnih produkata i virusnih proteina iz inficiranih makrofaga ili mikroglija (Flint i sur., 2009). Među faktorima koji su uključeni u neurotoksičnost su metaboliti arahidonske kiseline, faktor nekroze tumora, faktor aktivacije trombocita te razni citokini (slika 7.) (Spudich i sur. 2012).



Slika 7. Uloga inficiranih mikroglija/makrofaga u neuralnoj patogenezi. Nakon izlaganja virusu HIV-1 ili proteinima virusne ovojnice, mikroglije/makrofagi počinju proizvoditi citokine, upalne kemokine i druge spojeve koji mogu biti toksični za središnji živčani sustav. Prilagođeno prema Flint i sur., 2009.

7.3.3. Gastrointestinalni sustav

Gastrointestinalni sustav ima ključnu ulogu u kliničkim manifestacijama i patogenezi infekcije virusom HIV-1. On služi kao važna barijera između patogena u vanjskom okolišu i unutarnjeg sterilnog okoliša organizma. U slučaju infekcije virusom HIV-1, normalni obrambeni mehanizmi su ugroženi, prvenstveno zbog oštećenja sluznice i apoptoze enterocita što dovodi do pojave raznih simptoma koji su prisutni kod 50-70% ljudi inficiranih virusom HIV-1 (Crum-Cianflone, 2010).

Nerijetko se javljaju proljev i kronična malapsorpcija, s posljedičnom pothranjenošću i gubitkom težine. U nekim slučajevima, bolest se povezuje s oportunističkim infekcijama s drugim mikrobima, uključujući ljudski citomegalovirus i herpes simpleks virus. Kao i u središnjem živčanom sustavu, tkivni makrofagi se čine kao glavna stanična meta za replikaciju virusa HIV-1. Oštećenja uzrokovana virusom HIV-1 potječu od virusne replikacije, toksičnog učinka virusnih proteina i indirektnih destruktivnih efekata pojedinih citokina (Flint i sur., 2009).

7.3.4. Ostali organski sustavi

HIV-1 je pronađen i u srcu pacijenata s disfunkcijom srčanog mišića, u zglobnoj tekućini pacijenata s artritisom te adrenalnim žlijezdama inficiranih pojedinaca. Nefropatija povezana s virusom HIV-1 može igrati značajnu ulogu u krajnjem stadiju bubrežnih bolesti kod inficiranih osoba (Swanstrom & Coffin, 2012). Potencijalni uzrok tubularne destrukcije u bubrezima je izravna infekcija endotelnih ili drugih stanica bubrega odnosno taloženje kompleksa antigen-antitijelo (Flint i sur., 2009).

Jetra je također potencijalno mjesto na koje bi HIV-1 mogao imati patogen efekt. Ondje Kupferove stanice, koje su makrofagnog porijekla, predstavljaju barem 10% ukupnih stanica. Pokazano je kako infekcija virusom HIV-1 može znatno ubrzati bolest jetre u pacijenata koinficiranih s virusom HIV-1, ali nije sigurno dolazi li do toga zbog opće imunodeficijencije ili lokalne replikacije virusa.

Mogućnost lokalne infekcije u plućima značajna je ako u obzir uzmemo važnost pluća kao mjesta oportunističkih infekcija (Swanstrom & Coffin, 2012). *Pneumocystis jiroveci* uzrokuje pneumoniju u približno 50% pacijenata. Ostali mikroorganizmi, poput *Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium* i ljudskog citomegalovirusa također

mogu uzrokovati pulmonarnu infekciju (Flint i sur., 2009). I $CD4^+$ T-limfociti i makrofazi potencijalne su ciljne stanice u plućima (Swanstrom & Coffin, 2012).

7.3.5. HIV-1 i rak

Infekcija virusom HIV-1 dovodi do povećane pojave neoplastičnih tumora - neki oblik karcinoma eventualno se javlja kod približno 40% inficiranih osoba. Onkogeneza uzrokovana virusom HIV-1 indirektan je efekt poremećene regulacije imunosnog sustava domaćina. Tome doprinose i odsutnost ispravnog imunosnog nadzora protiv drugih (onkogenih) virusa ili transformiranih stanica. Također, visoke razine proizvodnje citokina povezane s infekcijom virusom HIV-1 mogu inducirati neprimjerenu proliferaciju stanica, aktivirati replikaciju onkogenih virusa i potaknuti stvaranje krvnih žila u tumorima u razvoju (Flint i sur., 2009). Kronična imunosna aktivacija i upala, putem stimulacije stanične proliferacije, stvaranja genotoksičnih kisikovih i dušikovih radikala, stvaranja prokancerogenih citokina i faktora rasta te potencijalnim drugim mehanizmima također potiču razvoj tumora (Dubrow i sur. 2012). Tumori koji se javljaju u osobama zaraženim virusom HIV-1 često su agresivniji nego oni kod neinficiranih pojedinaca. Maligne pojave razvijaju se u raznim organima i tkivima, ali pojedini tipovi, poput Kaposijevog sarkoma i B-staničnog limfoma, prevladavaju baš kod osoba inficiranih virusom HIV-1 (Flint i sur., 2009).

7.4. Kako HIV-1 uzrokuje AIDS?

Više od 30 godina nakon otkrića virusa, o njemu znamo mnogo, ali i dalje ne možemo odgovoriti na jednostavno pitanje: kako točno HIV-1 uzrokuje AIDS? Isprva, odgovor se čini očit: HIV-1 inficira i ubija $CD4^+$ T-limfocite. AIDS je rezultat gubitka $CD4^+$ T-limfocita. Međutim, stvari nisu tako jednostavne. Za početak, iako infekcije virusom HIV-1 ubijaju inficirane stanice *in vivo*, mehanizam kojim se to događa i dalje je kontroverzan. Postoje tri alternative: ubijanje stanica posredovano virusom, njihova smrt zbog djelovanja imunosnog sustava, naročito HIV-specifičnih $CD8^+$ T-limfocita ili antitijela odnosno jedan ili više raznih indirektnih efekata (Coffin & Swanstrom, 2013).

Čak i kada bismo znali točan mehanizam staničnog ubijanja posredovanog virusom HIV-1, ne bismo znali zašto HIV-1 uzrokuje pad broja $CD4^+$ T-limfocita i pojavu AIDSa kod ljudi. Proučavanje virusa SIV u njihovim prirodnim domaćinima kod kojih ne dolazi do

razvoja AIDSa upućuje na to da je kod njih količina virusa u krvi veoma visoka (Douek, 2005), jednako kao kod ljudi, kod kojih do razvoja AIDSa dolazi, što implicira da samo ubijanje stanica ne može biti dovoljno objašnjenje za razvoj bolesti. Dvije karakteristike koje razlikuju patogenu od nepatogene infekcije su kronična imunosna aktivacija (što može dovesti do iscrpljivanja imunosnog sustava i oštećivanja arhitekture limfoidnog tkiva) i veći nivo infekcije raznih populacija $CD4^+$ T-limfocita, naročito memorijskih T-limfocita (što može dovesti do gubitka stanica neophodnih za održavanje otpornosti prema uobičajenim okolišnim patogenima) (Coffin & Swanstrom, 2013) .

Jedna stvar oko koje se svi stručnjaci slažu jest da netretirana infekcija virusom HIV rezultira progresivnim gubitkom $CD4^+$ T-limfocita iz cirkulacije, kao i iscrpljivanja zaliha $CD4^+$ T-limfocita u organizmu. Do smanjenja broja $CD4^+$ T-limfocita može doći zbog njihova uništenja (*high turnover model*) ili zbog poremećaja u njihovom nastajanju (*regenerative failure model*). Osim toga, udio cirkulirajućih stanica može se smanjiti ukoliko dođe do njihova preusmjeravanja iz periferne krvi u limfoidne organe, što može dati privid gubitka (Mccune, 2002).

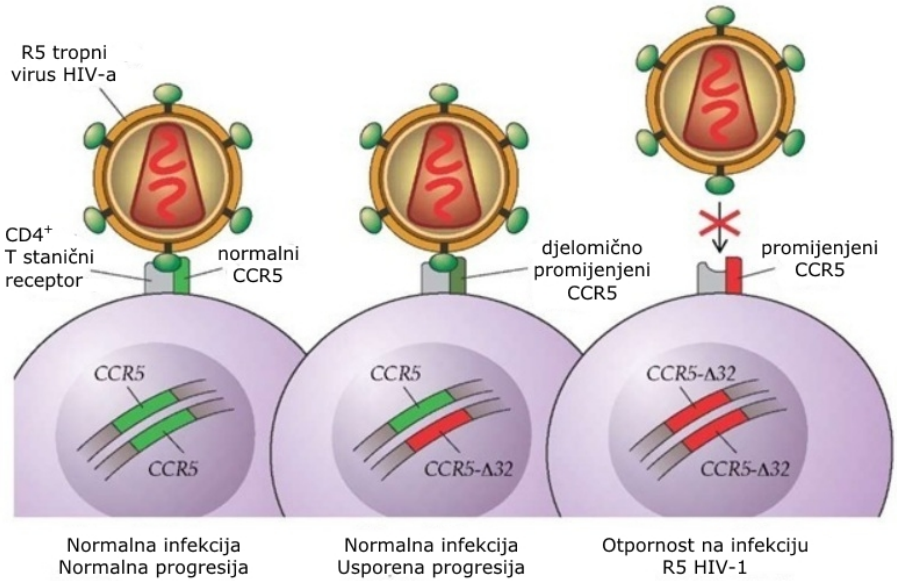
Sve u svemu, patogeneza infekcije uzrokovane virusom HIV-1 uključuje četiri esencijalna mehanizma: 1) brzu, naglu i masivnu infekciju i gubitak $CD4^+$ T-limfocita u akutnoj infekciji virusom HIV-1 2) kronična aktivacija uzrokuje homeostatski pritisak na održavanje zalihe $CD4^+$ T-limfocita 3) uništavanje mikrookoliša limfnih čvorova utječe na $CD4^+$ homeostazu i 4) supresija timusa utječe na rekonstituciju $CD4^+$ T-limfocita (Douek, 2005).

7.4. Otpornost na HIV-1

Istraživanja su pokazala kako se kod osoba inficiranih virusom HIV-1 u 10% slučajeva AIDS razvije tijekom prve 2-3 godine nakon infekcije. Nakon perioda od 10 godina, oko 80% inficiranih pokazuje znakove napretka bolesti, a od njih se kod 50% razvije AIDS. Preostalih 10-17% ne razvija AIDS više od 20 godina, a veoma mali postotak njih nema nikakve simptome, bez ikakvih naznaka razvoja bolesti. Takva raznolikost može se objasniti pomoću nekoliko parametara (Flint i sur., 2009). Varijacije u odgovoru na infekciju virusom HIV-1 među pojedincima vjerojatno su rezultat kompleksnih interakcija između virusa, domaćina i okoliša (Martin i sur., 2013).

Razlike u genomu pojedinaca mogu modulirati imunosni odgovor na infekciju i utjecati na preživljavanje (Flint i sur., 2009). Faktori na kojima se temelji otpornost domaćina su HLA (*human leucocyte antigen*) haplotipovi, autoantitijela, mutacije u promotorskoj regiji i kodirajućim regijama koreceptora CCR5 i CCR2 kao i pojačana proizvodnja kemokina (Simon i sur., 2006).

Mutacije CCR5 koreceptora koje se prirodno pojavljuju utječu na podložnost infekciji virusom HIV-1. Delecija 32 nukleotida u CCR5 (CCRΔ32) česta je kod malog broja ljudi europskog porijekla, pri čemu je heterozigotnost prisutna u 20% populacije, a homozigotnost u 1%. $CD4^+$ T -limfociti i makrofagi homozigotni za ovu mutaciju ne eksprimiraju funkcionalni CCR5 na površini i obično ne mogu biti zaraženi sa NSI R5 sojevima HIV-1 (Naif, 2013). Kod osoba sa heterozigotnom delecijom primijećen je sporiji razvoj bolesti zahvaljujući reduciranoj ekspresiji CCR5 i povećanoj produkciji citokina koji su prirodni ligandi tog receptora. (Slika 8.) Na taj način, virusu HIV-1 dostupno je manje CCR5 receptora za vezanje na stanice i manja je vjerojatnost pronalaska CCR5 receptora za koji već nije vezan njegov ligand (Addo, 2003). To je potaknulo razvoj genske terapije za eliminaciju CCR5 receptora u T-limfocitima oboljelih i razvoj matičnih stanica pomoću novih tehnologija koje mogu efikasno eliminirati CCR5 ekspresiju (Maartens i sur., 2014) .



Slika 8. Utjecaj mutacija u CCR5 receptoru na podložnost infekciji virusom HIV-1 i progresiju bolesti. Kod osoba sa heterozigotnom delecijom 32 nukleotida u CCR5 primijećen je sporiji razvoj bolesti zahvaljujući reduciranoj ekspresiji CCR5 na površini ciljnih stanica, dok homozigoti za ovu mutaciju ne eksprimiraju

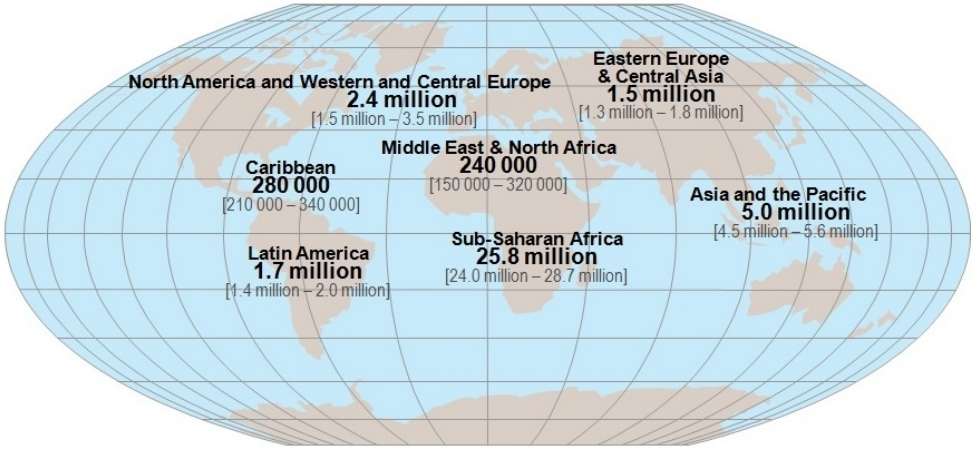
funkcionalni CCR5 na površini stanica i obično ne mogu biti zaraženi sa NSI R5 sojevima virusa HIV-1. Preuzeto i prilagođeno s http://what-when-how.com/acp-medicine/hiv-and-aids-part-2/

MHC (*major histocompatibility complex*) kompleks, poznat i kao HLA (*human leukocyte antigen*) kod ljudi, igra ključnu ulogu u odgovoru citotoksičnih T-limfocita na $CD4^+$ T-limfocite inficirane virusom HIV-1 u organizmu. Postoji velik broj alternativnih HLA oblika (HLA alela) u ljudskoj populaciji, od kojih neki mogu pojačati rizik i progresiju određenih bolesti. Istraživanja su pokazala da su HLA-B27 i HLA-B57 snažno povezani sa sporijim napretkom asimptomatske infekcije, dok su pojedini podtipovi HLA-B35 i HLA-A29 alela povezani s mnogo bržim razvojem bolesti. Iz proučavanja HLA alela, mutacija kemokinskih receptora i drugih genetskih determinanti pokazano je kako genetički ustroj pojedinca ima važnu ulogu u predviđanju tijeka bolesti (Addo, 2003).

Sljedeći razlog koji može objasniti takvu varijabilnost u razvoju bolesti je stupanj stimuliranosti imunosnog sustava pojedinca drugim patogenima. HIV-1 efikasno se replicira u aktiviranim T-limfocitima, i poznato je kako se količina virusa povećava kada je imunosni sustav aktiviran oportunističkim infekcijama s drugim mikroorganizmima. Akumulacija mutacija u genomu virusa također utječu na razvoj i tijek infekcije (Flint i sur., 2009).

8. STATISTIČKI PODACI

Od početka epidemije, približno 78 milijuna ljudi bilo je inficirano virusom HIV, dok je oko 39 milijuna od posljedica infekcije već umrlo. (http://www.who.int/gho/hiv/en/) Prevalencija virusa HIV povećava se diljem svijeta budući da osobama na antiretroviralnoj terapiji produljuje životni vijek, pa je tako u 2014, 36,9 (34,3-41,4) milijuna ljudi živjelo s virusom HIV, od čega je 2 milijuna (1,9 - 2,2 milijuna) novoinficiranih (Slika 9). Broj novih infekcija smanjio se za 35% od 2000. godine kada je iznosio oko 3,1 milijuna. Istovremeno se za 42% smanjio i broj smrti povezanih s AIDSom - od 2 milijuna ljudi godišnje na vrhuncu u 2004. godini na 1,2 milijuna danas (http://www.unaids.org/en/ resources/documents/2015/20150714_coreepidemiologyslides_ppt). Procijenjeno je kako 0,8% odraslih u dobi od 15 do 49 godina živi s virusom HIV diljem svijeta iako teret epidemije značajno varira između država i regija. Subsaharska Afrika najviše je pogođena infekcijom, gdje 1 od 20 ljudi živi s virusom HIV, što obuhvaća gotovo 71% od ukupnog broja inficiranih. (http://www.who.int/gho/hiv/en/)



Slika 9. Procijenjen broj ljudi inficiranih HIV-1 diljem svijeta, 2014. Preuzeto sa http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/01_Epi_slides_2014July.pdf

Prema podacima Registra za HIV/AIDS Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, od prvih zabilježenih slučajeva zaraze virusom HIV u Hrvatskoj 1985. godine, do kraja 2013. godine ukupno je registrirano 1106 osoba kojima je dijagnosticirana infekcija virusom HIV, od čega 419 oboljelih od AIDS-a. U posljednjih 10 godina prosječno se godišnje registrira 65 novih slučajeva zaraze virusom HIV (53-82). Godišnja učestalost infekcije virusom HIV kreće se u rasponu od 12-19 na milijun, što Hrvatsku i dalje svrstava u zemlje niske učestalosti HIV infekcije. (http://huhiv.hr/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/)

9. IZVORI INFEKCIJE I PRIJENOS VIRUSA

U globalu, razine prijenosa virusa HIV-1 niske su, prosječno 0,1 do 10% po pojedinom izlaganju. U takvim okolnostima, razumljivo je da je infektivna doza već samo jedna virusna čestica, odnosno da ograničena transmisija rezultira minimalnom infektivnom dozom (Swanstrom & Coffin, 2012). Efikasnost prijenosa veoma ovisi o koncentraciji virusa u tjelesnoj tekućini kojoj je pojedinac izložen. Najviše vrijednosti zamijećene su u monocitima periferne krvi, krvnoj plazmi i cerebrospinalnoj tekućini te muškim i ženskim spolnim tekućinama. Drugi načini prijenosa relativno su nevažni ili nepostojeći za HIV-1, poput izloženosti urinu ili slini inficiranih pojedinaca i izloženosti insektima koji sišu krv (Flint i sur., 2009).

Heteroseksualni prijenos odgovoran je za 70% infekcija diljem svijeta unatoč tome što je stopa prijenosa najniža (1 na 200 - 1 na 3000) upravo za heteroseksualne odnose (Shaw &

Hunter, 2012). Međutim, i samo jedan kontakt može biti dovoljan za uspješan prijenos virusa ako je partner visoko viremičan. Prisutnost drugih spolno prenosivih bolesti također povećava vjerojatnost prijenosa virusa HIV-1, jednako kao i genitalne ulceracije i posljedični izravni kontakt sa inficiranim krvnim stanicama (Flint i sur., 2009) .

Intravenozna uporaba droga idući je najčešći način prijenosa, zbog učestalog dijeljenja kontaminiranih igala i drugog pribora među korisnicima. Do 1985. godine kada je započeto rutinsko testiranje donirane krvi na HIV-1 antitijela pojedinci koji su primili transfuziju krvi ili određenih krvnih proizvoda poput faktora zgrušavanja VIII i IX imali su veoma visok rizik od infekcije. Transfuzija jedne doze (500mL) inficirane krvi gotovo je uvijek dovela do infekcije primatelja. Ovaj vid prijenosa danas je u razvijenim državama gotovo u potpunosti eliminiran (Flint i sur., 2009).

Prijenos virusa HIV-1 s majke na dijete može se dogoditi preko placente (5-10%) ili tijekom poroda kao posljedica izloženosti kontaminiranom genitalnom traktu (15%). Virus se može prenijeti i putem inficiranih stanica u majčinom mlijeku tijekom dojenja. Učestalost prijenosa od inficirane majke prema djetetu može varirati od 11 do 60 % ovisno o koncentraciji virusa u majci i učestalosti izloženosti (Flint i sur., 2009). U određenim uvjetima, porod putem carskog reza može dodatno smanjiti rizik prijenosa virusa HIV-1, ali kao nedostatak povlači postporođajnu sepsu i povećanu smrtnost majke (Simon i sur., 2006).

10. TERAPIJA

Antiretroviralna terapija najbolja je opcija za dugotrajnu supresiju virusa te posljedično, smanjenje brzine napretka bolesti i smrtnosti za što je, kod većine pacijenata, potrebna kombinacija triju ili više aktivnih ljekova. Zbog velike genetičke varijabilnosti virusa HIV javlja se potreba za korištenjem visoko aktivnog antiviralnog tretmana, HAART (*highly active antiretroviral treatments*). Kombinacijom nekoliko moćnih antiretrovirusnih agenasa, virusna replikacija suprimirana je na veoma niske nivoe te je omogućen porast broja $CD4^+$ T-limfocita odnosno obnova imunosnog sustava (Simon i sur., 2006).

Dostupno je više od 25 licenciranih lijekova koji blokiraju replikaciju na mnogo mjesta u replikacijskom ciklusu virusa HIV (Maartens i sur., 2014). Dijele se u šest različitih skupina temeljenih na molekularnom mehanizmu djelovanja: 1) nukleozidni inhibitori

reverzne transkriptaze 2) ne-nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze 3) inhibitori integraze 4) inhibitori proteaze 5) inhibitori fuzije te 6) antagonisti koreceptora (Arts & Hazuda, 2012).

Unutar prva dva tjedna nakon terapije kombinacijom ljekova koji blokiraju replikaciju virusa HIV, dolazi do eksponencijalnog pada nivoa viralne RNA u plazmi, nakon čega slijedi sekundarni, sporiji pad. Prvotni pad predstavlja uklanjanje slobodnog virusa i gubitak $CD4^+$ limfocita iz krvi koji proizvode HIV. Pretpostavlja se da je najvažniji doprinos sekundarnom padu čini gubitak dugo-živućih inficiranih stanica, poput tkivnih makrofaga i dendritičnih stanica te uklanjanje latentno inficiranih, neaktiviranih T-limfocita (Flint i sur., 2009) čije postojanje predstavlja prepreku istrebljenju virusa budući da trenutni antiviralni tretmani ne uspijevaju eliminirati integrirane proviruse iz mirujućih stanica (Simon i sur., 2006). Osim toga, infekcija virusom HIV se može zadržati zbog postojanja anatomskih utočišta poput gastrointestinalnog trakta, limfoidnog tkiva i CNSa (Maartens i sur., 2014).

11. CJEPIVO

Sigurno, efikasno i jeftino cjepivo bilo bi najučinkovitiji način za uspješnu borbu protiv pandemije virusa HIV (Simon i sur., 2006). Uspješna cjepiva obično se temelje na pretpostavci da organizam može provesti efikasni imunosni odgovor tijekom prirodne infekcije koju će cjepivo oponašati. Nažalost, to nije slučaj s infekcijom virusom HIV budući da je prirodan imunosni odgovor na HIV nesposoban razlučiti virus od organizma. Neki od faktora koji doprinose problematičnom razvoju preventivnog cjepiva protiv virusa HIV su visoka stopa mutacije virusa, činjenica da se infekcija može prenijeti virusom koji je u stanici ili izvan nje, te nedostatak razumijevanja specifičnih korelacija imunosti u asimptomatskoj infekciji. (Fauci, 2007).

Mnoga obećavajuća cjepiva protiv virusa HIV u različitom su stadiju ispitivanja, no sigurnosne mjere zabranjuju uporabu živog atenuiranog virusa kao imunogena (Simon i sur., 2006). Od 1986. provedeno je više od 250 kliničkih istraživanja, od kojih su prva bila usmjerena na humoralnu imunost, odnosno temeljila su se na korištenju neutralizirajućih antitijela. Alternativni pristup razvoju učinkovitih neutralizirajućih antitijela primijenjen je u posljednjem istraživanju, tzv. *Thai Vaccine Trial* RV144 za koji je pokazana 31,2% učinkovitost u prevenciji infekcije, uglavnom zahvaljujući staničnoj citotoksičnosti posredovanoj antitijelima (Wang i sur., 2015). Iako je krajnji cilj pronaći takvo cjepivo koje

će spriječiti infekciju čak i cjepivo koje ne sprečava u potpunosti infekciju već značajno mijenja tijek bolesti ili infektivnost osoba moglo bi imati pozitivan utjecaj ne samo na pojedince već i na širenje infekcije u populaciji (Fauci, 2007).

12. PREVENCIJA

Veoma je važno primjenjivati preventivne pristupe koji se temelje na rastućem razumijevanju patogenetskih mehanizama infekcije uzrokovane virusom HIV. Takve strategije uključuju identifikaciju i tretman koinfekcija, uključujući spolno prenosive infekcije, korištenje površinskih mikrobicida, obrezivanje muškaraca, preventivno korištenje antiretroviralnih lijekova, reduciranje količine virusa kako bi se smanjila količina prijenosa i razvoj cjepiva. Ove metode fokusiraju se na patogenezu virusa HIV na način da uključuju sprečavanje inicijalnog ulaska virusa u organizam, blokiranje širenja infekcije odnosno usporavanje progresije bolesti jednom kada je već došlo do infekcije (Fauci, 2007).

Glavni način prevencije prijenosa virusa HIV s majke na dijete jest antiretroviralna terapija, koju bi idealno bilo započeti nakon prvog tromjesečja. Preporučene mjere intervencije deset puta smanjuju rizik prijenosa s majke na dijete te se potpuna eliminacija tog puta prijenosa čini mogućom (Maartens i sur., 2014).

Prevencija spolnog prijenosa virusa HIV može se postići pomoću redukcije u broju rizičnih spolnih odnosa odnosno smanjenju vjerojatnosti prijenosa virusa HIV tijekom spolnih odnosa. Apstinencija, dugotrajna monogamna veza sa zdravim partnerom i korištenje kondoma zasad su najučinkovitije mjere prevencije (Simon i sur., 2006).

Istraživanja su pokazala kako medicinski izvršeno obrezivanje odraslih muškaraca značajno smanjuje njihov rizik za zarazu virusom HIV putem heteroseksualnih odnosa, odnosno da je rizik među obrezanim muškarcima 40-80% manji nego kod neobrezanih. Nekoliko je načina na koji muško obrezivanje može zaštititi od prijenosa virusa HIV. Veoma prokrvljeno unutarnje tkivo prepucija sadrži veliku gustoću Langerhansovih stanica te povećan broj $CD4^+$ T-limfocita, makrofaga i drugih staničnih meta za HIV. Nadalje, vlažno okruženje ispod prepucija može predstavljati pogodan okoliš za mikrobnu floru koja, putem upalnih promjena, može dovesti do veće koncentracije ciljnih stanica za HIV. Unutarnja sluznica prepucija podložna je mikroabraziji, što stvara povoljno mjesto za ulazak virusa HIV.

Stoga uklanjanje prepucija smanjuje broj ciljnih stanica za virus te omogućuje održavanje učinkovitije zaštitne površinske barijere protiv virusa HIV (Fauci, 2007).

U tijeku su istraživanja na mikrobicidima koji imaju različite mehanizme djelovanja. Mogu poslužiti kao fizička barijera, inhibirati unos virusa tj. infekciju dendritičkih stanica, neutralizirati ili inhibirati HIV na mukoznoj površini, inhibirati replikaciju virusa u inficiranim stanicama ili pojačati fiziološke mehanizme obrane (primjerice održavanjem pH koji je nepovoljan za HIV i druge patogene). Budući da mnoge od komponenta koje se još ispituju nisu zapravo mikrobicidi, ponekad se o njima govori kao o strategijama površinske prevencije (Fauci, 2007).

Još jedno važno područje prevencije obuhvaća primjenu dnevne antiviralne profilakse osoba koje imaju povećan rizik za infekciju virusom HIV. Nadalje, tretiranje koinfekcija koje potencijalno povećavaju imunosnu aktivaciju i stvaraju permisivno okruženje za replikaciju virusa HIV obećavajući je, na patogenezu usmjeren pristup prevenciji infekcije virusom HIV. Mnoge preventivne mjere povezane s patogenezom fokusiraju se na smanjenje koncentracije virusa kao način smanjenja infektivnosti inficirane osobe. Najizravniji pristup je korištenje kombinacije retroviralnih tretmana koji kod većine osoba mogu reducirati nivo virusa u plazmi na minumum (Fauci, 2007).

13. ZAKLJUČAK

Nakon protekla tri desetljeća intenzivnog proučavanja, patogeneza virusa HIV još uvijek je fascinantna tema koja zahtijeva daljnje istraživanje. Razlike u biološkim, serološkim i molekularnim svojstvima izoliranih sojeva virusa HIV-1 upućuju na veliku heterogenost virusa. Te razlike očituju se pri ulasku virusa u stanicu, kinetici replikacije, modulaciji ekspresije $CD4^+$, latenciji i inducibilnosti, genetskoj evoluciji, virusnim tropizmom i korištenju koreceptora (Naif, 2013). Poznato je kako infekcija virusom HIV-1 dovodi do imunosne disfunkcije putem iscrpljivanja zalihe $CD4^+$ T-limfocita (imunodeficijencije) odnosno imunosne aktivacije. (Lane, 2010) Odmakla imunodeficijencija stvara okoliš u kojem evolucija virusa dovodi do stvaranja virusnih varijanti koje mogu inficirati nove stanične tipove te tako doprinose pojavi novih vrsta oportunističkih infekcija (Swanstrom & Coffin, 2012). Međutim, unatoč brojnim novim spoznajama o mnogim aspektima virusa

HIV-1, i dalje nismo posve sigurni kako i zašto infekcija virusom HIV-1 dovodi do razvoja AIDSa i smrti domaćina.

Trenutna nastojanja prevencije infekcije uzrokovane virusom HIV, koja se uvelike oslanjaju na modificiranje ljudskog ponašanja, imala su umjeren uspjeh ali nisu uspjela zaustaviti širenje pandemije virusa HIV. Bolje razumijevanje patogeneze virusa HIV daje nam znanstvenu podlogu za pronalazak efikasnijih pristupa prevenciji (Fauci, 2007). Kada bismo dokučili što točno omogućava majmunima starog svijeta mirnu koegzistenciju s virusom SIV, tu informaciju mogli bismo iskoristiti razvoj lijekova odnosno cjepiva protiv virusa HIV. Analogno tome, dobivanje točnijeg uvida u mehanizam kojim mali broj osoba dobro kontrolira infekciju virusom HIV, odnosno uopće joj ne podliježe, mogao bi omogućiti razvoj terapije koja imitira njihov imunosni sustav (Bhardwaj i sur., 2013).

U međuvremenu, u odsutnosti cjepiva ili lijeka, prevencija i antiretroviralni tretman najbolje su opcije za usporavanje pandemije virusa HIV. Važan faktor za prevenciju i adekvatan tretman jest osviještenje vlastitog HIV statusa. Međutim, strah od stigmatizacije i diskriminacije obeshrabruju mnoge od samoinicijativnog traženja usluga savjetovanja i testiranja. Dosljedno provođenje ovih mjera potrebno je naročito u slabije razvijenim i siromašnijim područjima u kojima je stupanj infekcije najveći. Činjenica da se HIV prvenstveno prenosi spolnim putem i neproporcionalno zahvaća populacije koje su već sociološki i ekonomski marginalizirane, ili oboje, predstavlja mnoge etičke, sociološke, ekonomske i političke izazove (Simon i sur., 2006). Stoga će AIDS u nadolazećim desetljećima i dalje predstavljati ozbiljnu prijetnju ljudskom zdravlju (Sharp & Hahn, 2011), ali lekcije koje smo do danas naučili predstavljaju temelj za buduća istraživanja čiji je konačan cilj razvoj strategija za potpuno istrebljenje virusa.

14. LITERATURA

Addo, M.M. (2003). HIV Long-Term Nonprogression : Insights Into Pathogenesis and Viral Control. *The PRN Notebook*, *8*(4), 7–10.

Arts, E. J., Hazuda, D.J. (2012). HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2:a007161

Bhardwaj, N., Hladik, F., & Moir S. (2013). The immune response to HIV, *Nature Reviews Immunology*, 13(1), 1-2.

Coffin, J., & Swanstrom, R. (2013). HIV pathogenesis: dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *3*(1): a012526

Crum-Cianflone, N.F. (2010). HIV and the Gastrointestinal Tract. *Infectious Disease in Clinical Practice*, 18(5): 283–285.

Douek, D. (2005). Making Sense of HIV Pathogenesis. *The PRN Notebook*, *10*(3), 9–12

Dubrow, R., Silverberg, M.J., Park, L.S., Crothers, K., Justice, A.C. (2012). HIV infection, aging, and immune function: implications for cancer risk and prevention. *Current Opinion in Oncology*, 24(5): 506–516.

Fauci, A. S. (2007). Pathogenesis of HIV disease: opportunities for new prevention interventions. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *45(*4), S206–S212.

Flint, J.S., Enquist, L.W., Racaniello, V.R., Skalka, A.M., (2009). Human Immunodeficiency Virus Pathogenesis. U: Principles of Virology. ASM Press, Washington, DC, pp. 164-197.

Lane, H. C. (2010) Pathogenesis of HIV infection: total CD4+ T-cell pool, immune activation, and inflammation. *Topics in HIV Medicine : A Publication of the International AIDS Society, USA*, *18*(1), 2–6

Maartens, G., Celum, C., & Lewin, S. R. (2014). HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *The Lancet*, *384*(9939), 258–271.

Martin, M.P. & Carrington M., (2013). Immunogenetics of HIV disease. *Immunology Review* 254(1): 245–264.

Mccune, J. M. (2002). Mechanisms of T-Cell Depletion and Regeneration in HIV Disease. *The PRN Notebook*, *7*(3), 5-9

Moir, S., & Fauci, A. (2009). B cells in HIV infection and disease. *Nature Reviews Immunology*, *9*(4), 235–245.

Naif, H. M. (2013). Pathogenesis of HIV infection. *Infectious Disease Reports*, *5*(1), 26–30.

Overbaugh, J., & Morris, L., (2012). The Antibody Response against HIV-1. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine,* 2:a007054, 1–18.

Planinić, A. (2014). Mutations associated with antiviral drug resistance in HIV-1 (doctoral thesis)

Rambaut, A., Posada, D., Crandall, K. a, & Holmes, E. C. (2004). The causes and consequences of HIV evolution. *Nature Reviews. Genetics*, *5*(1), 52–61.

Sharp, P.M., & Hahn, B.H., (2011). Origins of HIV and the AIDS epidemic. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*; 1(1):a006841, 1-23.

Shaw, G. M., & Hunter, E. (2012). HIV transmission. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine,* (2:a006965) 1–23.

Simon, V., Ho, D. D., & Karim, Q. A. (2006). HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *The Lancet*, *368*(9534), 489–504

Sodora, D. L., Allan, J. S., Apetrei, C., Brenchley, J. M., Douek, D. C., Else, J. G., Estes, J.D., Hahn, B.H., Hirch, V.M., Kaur, A., Kirchhoff, F., Muller-Trutwin, M., Pandrea, I., Schmitz, J.E., Silvestri, G. (2013). Toward an AIDS vaccine: lessons from natural simian immunodeficiency virus infections of African nonhuman primate hosts, *Natural Medicine*, 15(8), 861–865.

Spudich, S., & Gonzalez-Scarano, F. (2012). HIV-1-Related Central Nervous System Disease: Current Issues in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* ; 2:a007120

Swanstrom, R., & Coffin, J. (2012). HIV-1 Pathogenesis : The Virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *2*:a:007443, 1–18.

Walker, B., & McMichael, A. (2012). The T-Cell Response to HIV. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine;* 2:a007054, 1–20.

Wang, H. B., Mo, Q. H., & Yang, Z. (2015). HIV Vaccine Research: The Challenge and the Way Forward. *Journal of Immunology Research*, 2015: 503978, 1-5

http://what-when-how.com/acp-medicine/hiv-and-aids-part-2/

http://www.hzjz.hr/epidemiologija-hiv-infekcije-i-aids-a-u-hrvatskoj/

http://www.who.int/gho/hiv/en/

http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/20150714_coreepidemiologyslides_ppt

15. SAŽETAK

Virus ljudske imunodeficijencije (HIV) je virus koji napada imunosni sustav i uzrokuje infekciju te sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS). AIDS ubija više ljudi od bilo koje druge infektivne bolesti, a HIV se nastavlja širiti brže od bilo kojeg perzistentnog infektivnog agensa. Stoga nije iznenađujuće što je u proteklom desetljeću bio jedna od najproučavanijih infektivnih čestica. Kada je riječ o razumijevanju patogeneze infekcije virusom HIV, važno pitanje koje se postavlja nije samo kako virus uzrokuje nastanak bolesti, već i zašto; a ti su mehanizmi pojašnjeni detaljnije u ovom radu. Unatoč maloj veličini genoma i nekolicini gena, HIV je iznimno uspješan u iskorištavanju staničnih puteva dok neutralizira i izbjegava različite komponente imunosnog sustava. Najznačajniji napredak ostvaren u tretiranju infekcije virusom HIV jest tretman pacijenata s antiviralnim lijekovima koji mogu suprimirati replikaciju virusa HIV do nedetektabilnih razina te tako odgoditi početak razvoja bolesti. Unatoč nedostatku konačnog lijeka i efikasnog cjepiva, uvidom u patogenezu infekcije virusom HIV dolazimo do važnih spoznaja koje bi mogle omogućiti razvoj terapeutika za uspješnu kontrolu virusa u budućnosti.

16. SUMMARY

Human immunodeficiency virus (HIV) is a virus that attacks the immune system and causes HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). AIDS kills more people than any other infectious disease, and HIV continues to spread faster than any persistent infectious agent known in the last half century. Therefore, it is not surprising that it became one of the most researched infectious particle in the past decade. The important question when it comes to understanding the pathogenesis of HIV infection is not only how the virus causes disease but also why; and these mechanisms are further explained in this paper. Despite its small genome size and its few genes, HIV is extremely successful in taking advantage of cellular pathways while neutralising and hiding from different components of immune system. The most significant advance in the medical management of HIV infection has been the treatment of patients with antiviral drugs, which can suppress HIV replication to undetectable levels and therefore postpone disease progression. Despite the lack of a cure or an effective vaccine, understanding the pathogenesis of HIV infection has yielded important insights that may enable us to design more effective therapeutics for controlling the virus in the future.