

HIV BİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Doç. Dr. Taner Yıldırım

SBÜ Okmeydanı SAUM

24 Mart 2017 Cuma 11.00-11.30

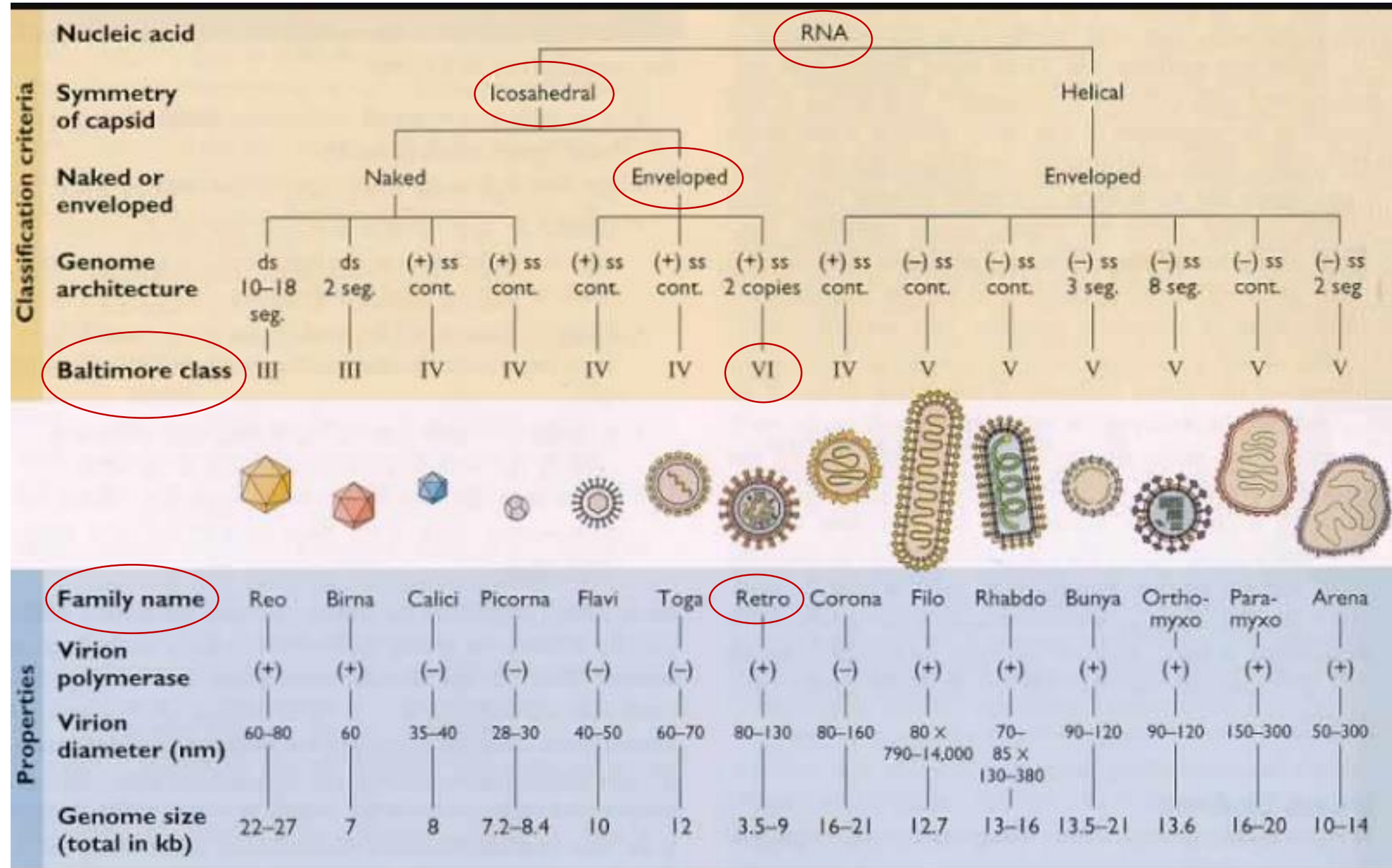
Sunum planı

- HIV' in biyolojisi ve kökeni
 - Retrovirusların ortak özellikleri
 - HIV'in sınıflandırılması ve kaynağı
 - HIV'in yapısı
- HIV'in yaşam döngüsü (virus konak etkileşimi evreleri)
 - Konak hücrelerine giriş
 - Primer replikasyon
 - Yayılma, viral replikasyon dinamiği
 - Hücre ve doku tropizmi
 - Sekonder replikasyon
 - Hücre hasarı
 - Persistans, latensite
 - Konak bağışık yanıtı
- İmunopatogenez
 - Akut evre
 - Kronik evre

Retroviruslar

- RNA viruslarıdır, tüm vertebralıları infekte edebilen yaygın büyük bir ailedir
- Virusa özgün **pol geni** ile kodlanan reverztranskriptaz (RT) enzimleri vardır.
Bu enzim RNA 'da kodlanmış olan genetik bilgiyi doğal akışın tersine bir şekilde RNA'dan DNA'ya aktarır
- Bu şekilde oluşan **cDNA** konak hücre genomuyla bütünleşir, **proviral DNA** adını alır. Virusun çoğalması için şablon işlevi görür
- Viruslar iki türlü sınıflanır Hiyerarşik sistem ve Baltimore sistemi
- Baltimore sistemi viral genomun replikasyon mekanizmalarını dikkate alır
- Hiyerarşik sistemde virüsler dört ana özellik dikkate alınarak gruplanır
 - Nükleik asit yapısı: RNA veya DNA
 - Kapsid simetrisi: ikozohedral veya helical
 - Zarf olup olmaması
 - Virion ve kapsidin boyutları

RNA VIRÜSLERİNİN SINIFLANMASI



...viridea
(14 aile)

Retroviridea ailesi alt sınıfı Retrovirusların 7 alt türü vardır
(İnsan retrovirusları koyu yazılmıştır)

Genus	Examples
<i>Alpharetrovirus</i>	Rous sarcoma virus (RSV)
<i>Betaretroviruses</i>	Human retrovirus 5 (HRV-5) Simian retrovirus (SRV) Mouse mammary tumor virus (MMTV) Human endogenous retrovirus -K (HERV-K)
<i>Gammaretroviruses</i>	Murine leukemia virus (MuLV) Feline leukemia virus (FeLV) HERV-W
<i>Deltaretroviruses</i>	Primate T-lymphotropic virus (PTLV or HTLV)-1,-2 and -3,-4 Bovine leukemia virus (BLV)
<i>Epsilonretroviruses</i>	Snake retrovirus (SnRV) Walleye dermal sarcoma virus (WDSV)
<i>Lentiviruses</i>	Equine infectious anemia virus (EIAV) Human immunodeficiency virus (HIV)-1 Simian immunodeficiency virus (SIV) HIV-2 Visna/maedi virus
<i>Spumaretroviruses</i>	Feline foamy virus (FFV) Bovine foamy virus (BFV) Simian foamy virus (SFV) Human foamy virus (SFVcpz or HFV)
* Human retroviruses are indicated in bold	

Lentivirüsler ve Spumaretrovirüsler yapısal genlerine ek olarak bazı düzenleyici genler de içermeleri nedeniyle **kompleks retroviruslar** olarak da sınıflanırlar

Lentiviruslar

HIV-1

- Tüm dünyada yaygın. Dört alt grubu ve bunların alt tipleri var
 - Grup **M**(main) A'dan.... K'ya gider
 - M-C en virulanı dünyada %48, ABD'de M-B %98
 - Grup **O**(outlier) Batı Afrika'da
 - Grup **N**(non-M non-O)
 - Grup **P** Kamerun' da
 - **CRFs** (circulating recombinant forms) bu dört grubun rekombinasyonuyla oluşur
- Orta Afrika'daki bir şempanze türündeki (*Pan troglodytes troglodytes*) SIV'den insana adapte olmuştur

HIV-2

- Batı Afrika'da görülür
- HIV-1 ile aminoasit dizilimi %40-60 benzeşir
 - Epidemik alt tipleri A ve B'dir
 - Diğer alt tipler C'den....G'ye sınıflanır
- Klinik ve bulaş şekli HIV-1 e benzer, bulaşması daha zor, klinik seyir yavaş
- Afrika'daki bir maymun tipinde (*Sootymangabeys- Cercocebusatys*) görülen SIVsm ile filogenetik yakınlığı vardır

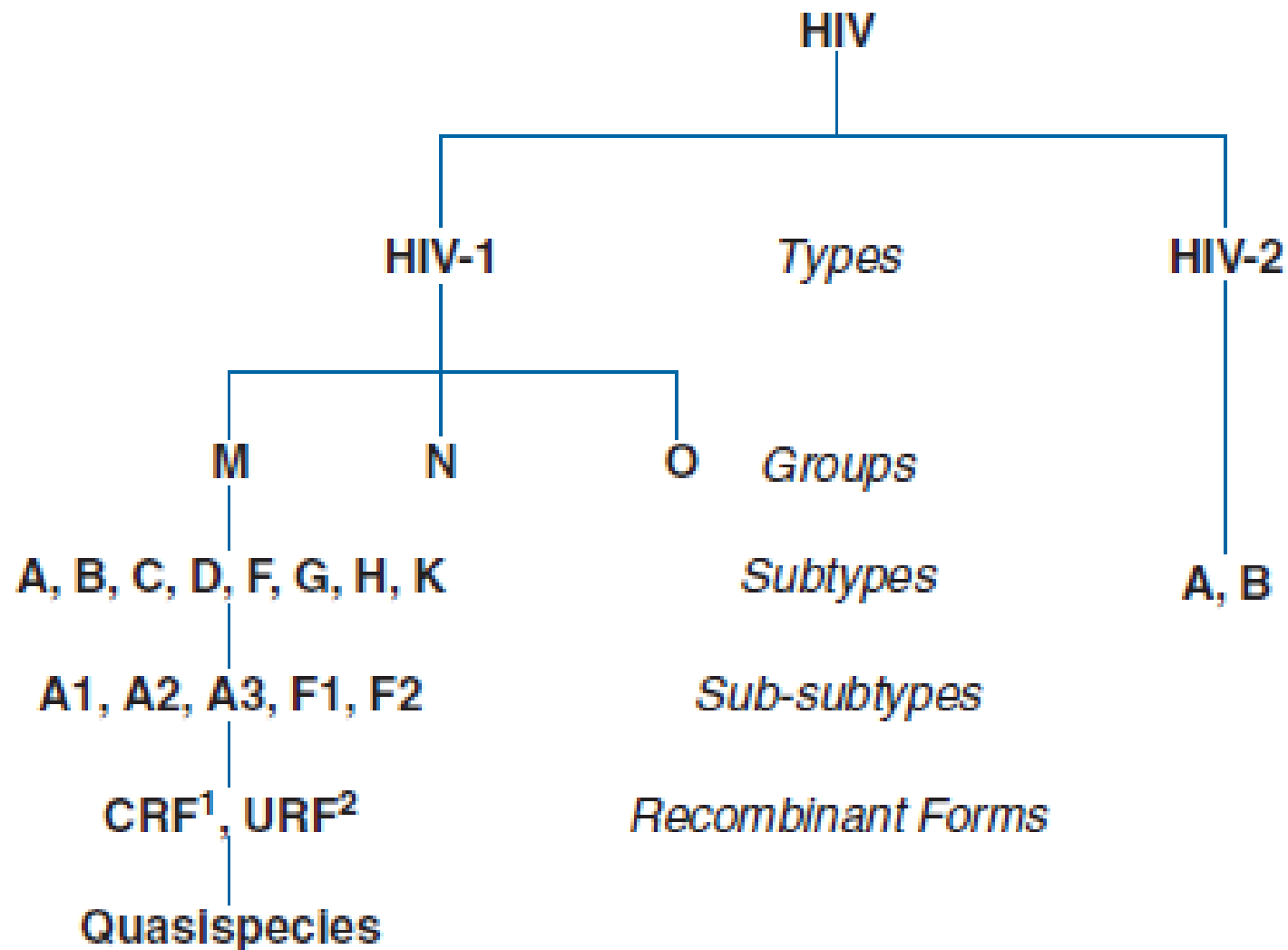


Figure 1-3 ■ Classification of HIV. ¹Circulating recombinant forms.
²Unique recombinant forms.

HIV ve SIV in kısmi Pol protein sekanslarına göre filogenetik yakınlıkları

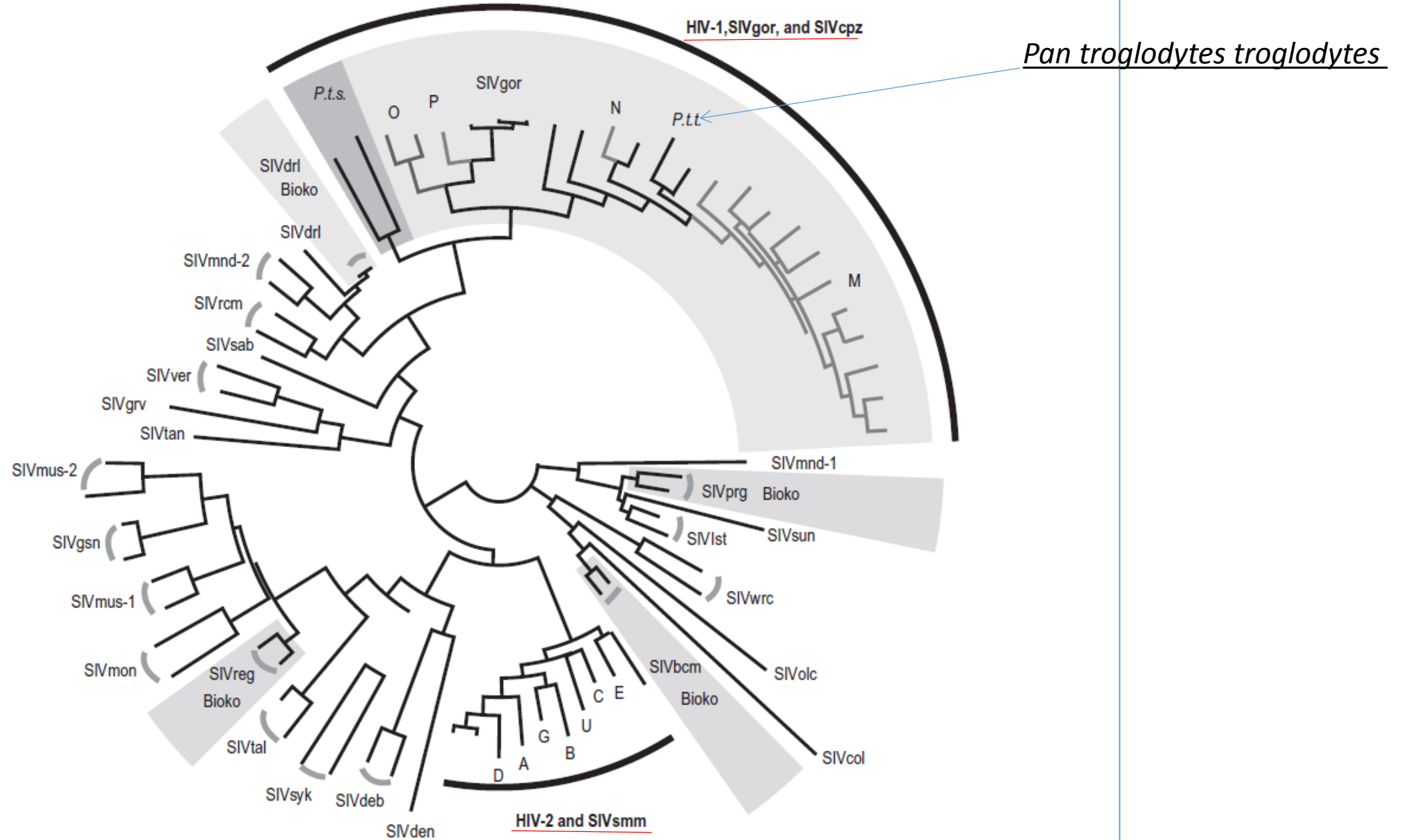


Figure 2.1 Maximum likelihood phylogenetic tree of SIV and HIV partial pol protein sequences. The sequences were downloaded from the Los Alamos National Laboratories HIV database (<http://www.hiv.lanl.gov>). The phylogenetic tree was reconstructed under

Figure 1.Pan troglodytes: The Primate Source of HIV-1



Both HIV-1 and HIV-2 are of primate origin. The origin of HIV-2 has been established to be the sooty mangabey, an Old World monkey of Guinea Bissau, Gabon, and Cameroon. The origin of HIV-1 is the central subspecies of chimpanzee, pictured here.

Photo courtesy of Karl Ammann. Published with permission of Goldray Consulting Group.

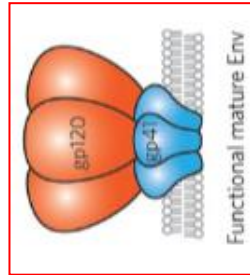
HIV'in ortak viral bir atadan 20. yüzyılın ilk yarısında türler arası kendiliğinden bulaş sonucu ortaya çıktığına inanılıyor. HIV-1 subtip O nun 1890-1940 arasında ayrıştığı hesaplanıyor.. Afrika' da 1959-60 yıllarından kalma insan numunelerinde HIV-1 saptanmış

HIV'in yapısı -Zarf

Virus yuvarlak 100-200 nm, orta boyuttadır

En dıştaki viral yapı zarfdır. İki katmanlı lipid temelli bu zarf içine gömülü iki bileşenli viral yapısal glikoproteinler uç vermiştir. Dışarıda **gp120** ve ona bağlı sap şeklinde zarfa gömülü **gp41**

Zarfın üstündeki **gp120** uçları trimeriktir, 72 tanedir

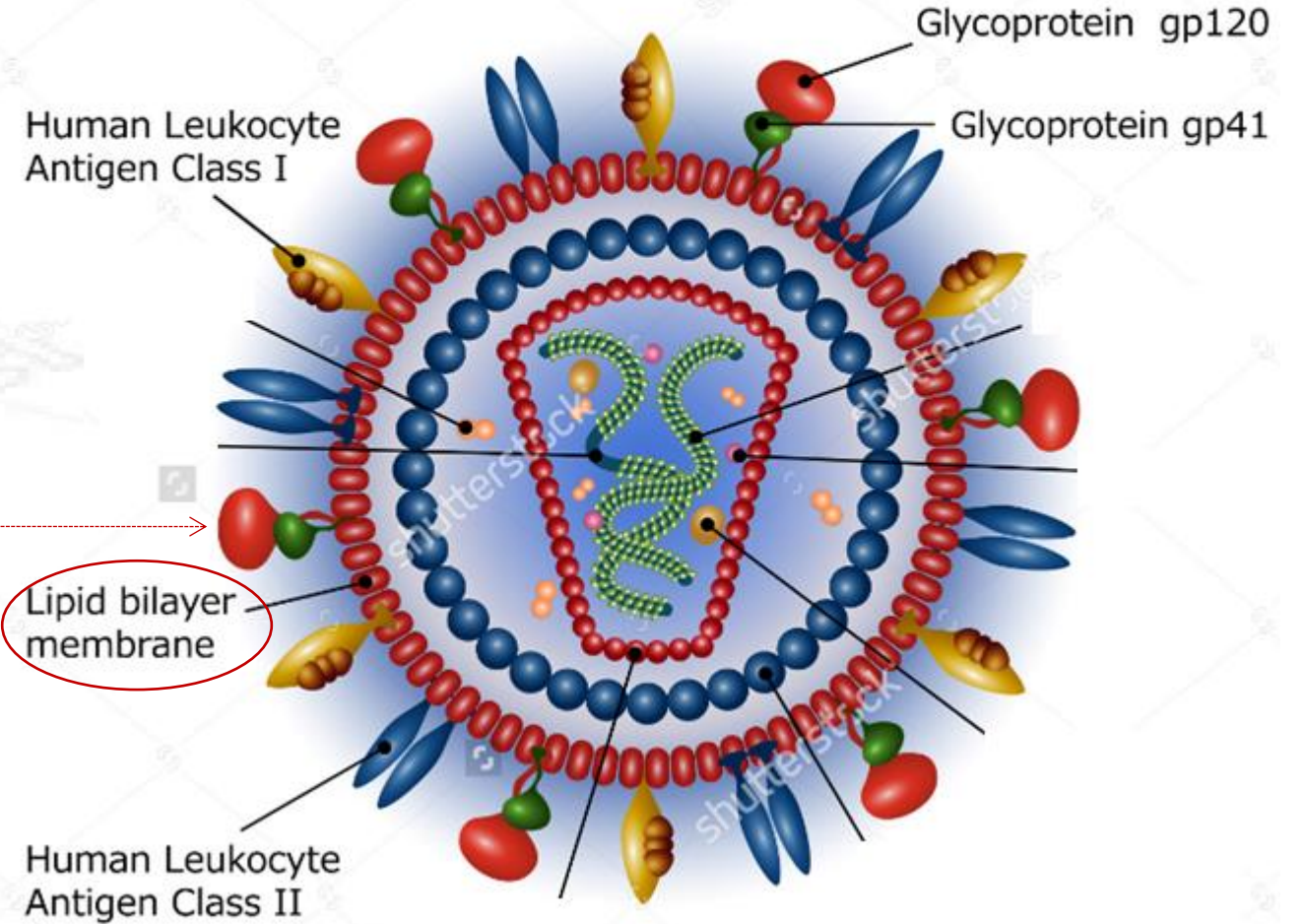


Zarf yüzeyinde konak hücre zarından kaynaklı proteinler de vardır (HLA-I ve HLA-2)

Zarf çevre koşullarına dayanıksızdır.
Asit, solvent, deterjan, ısı, kuruluk gibi şartlarda virus inaktive olur

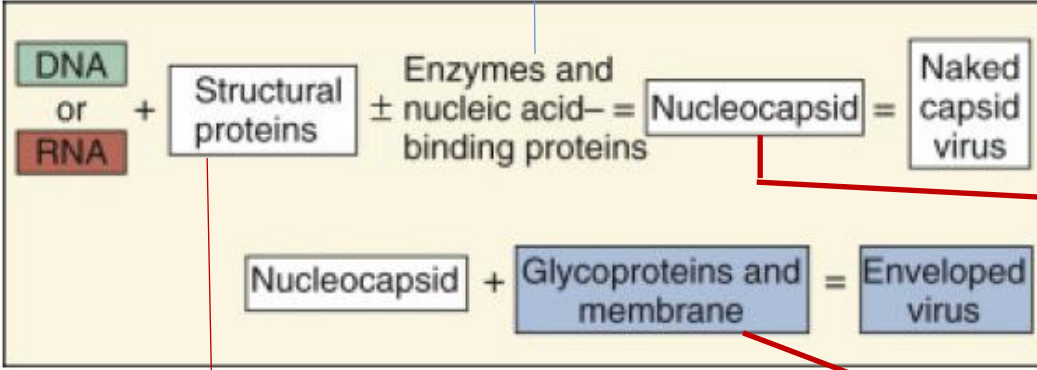
Human Immunodeficiency Virus

Baltimore Group VI (ssRNA-RT)



HIV'in yapısı-Nükleokapsid

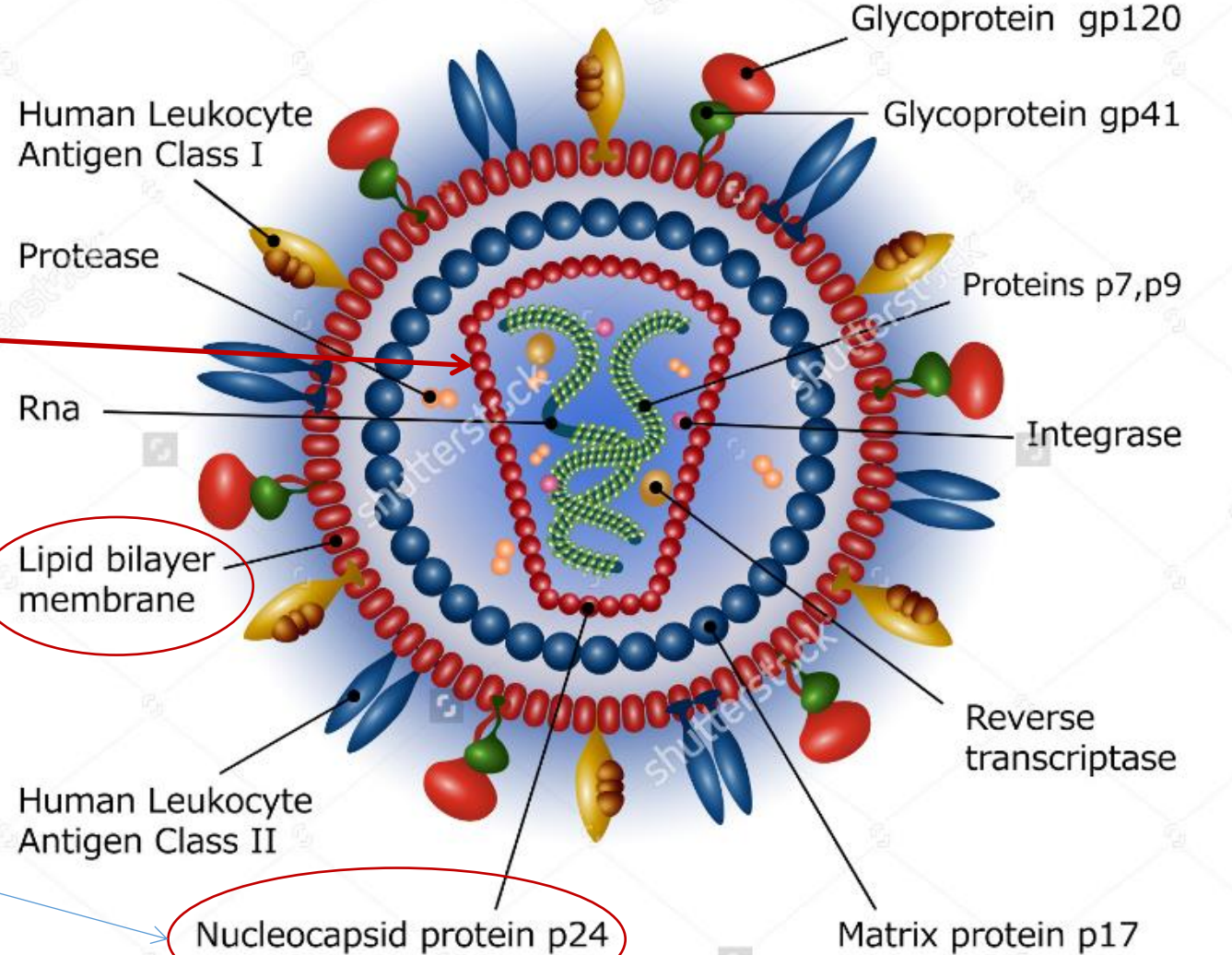
RT/IN/P, p7/p9



Genomu çevreleyen protein bir kılıftır
Koniktir, 1572 proteinden oluşur, **p24**

İkozohedraldir
20 eşkenar üçgenin birleşmesiyle meydana gelen
12 köşeli bir yapı..

Human Immunodeficiency Virus Baltimore Group VI (ssRNA-RT)

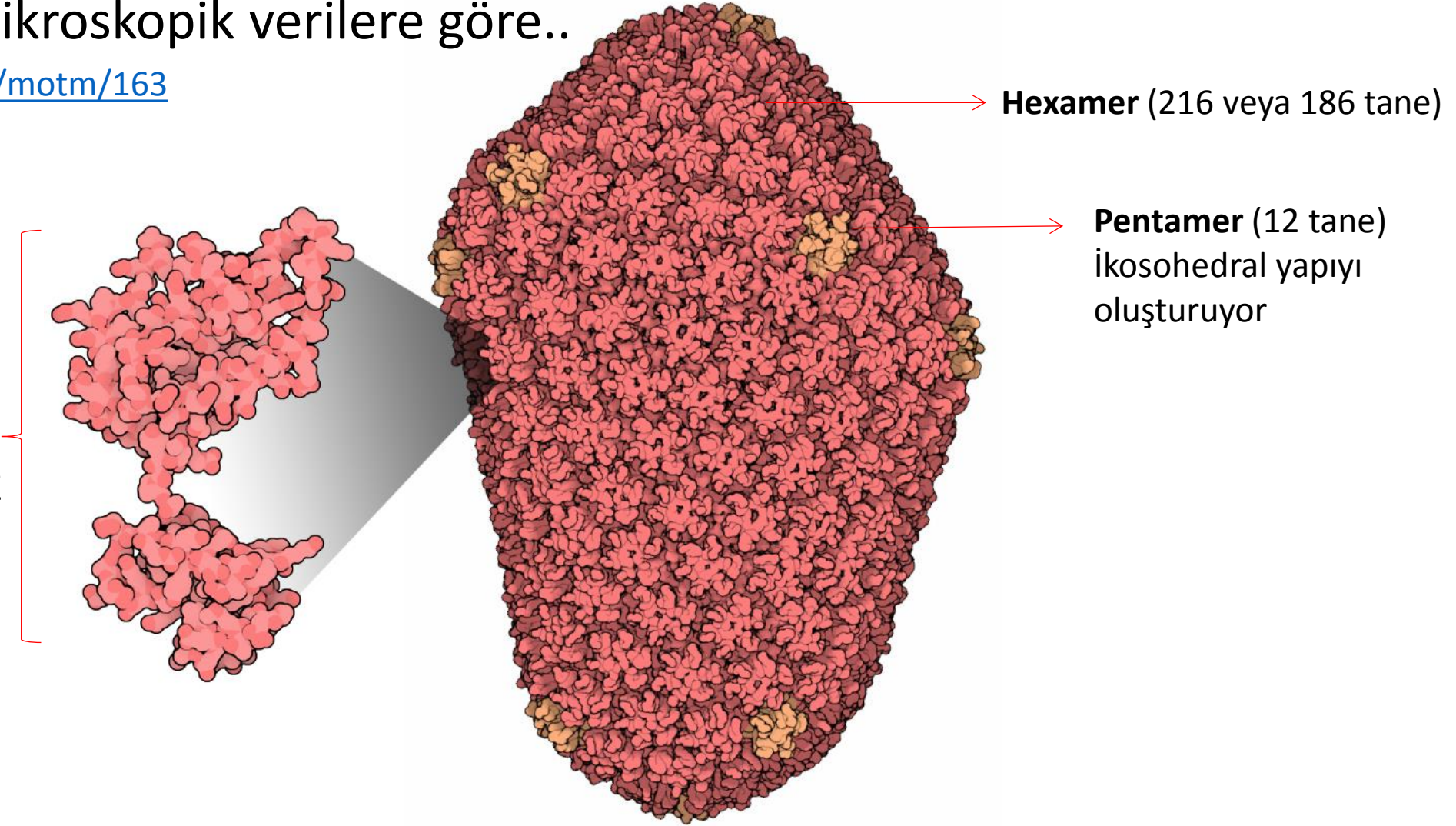


Genomu çevreleyen ve koruyan kapsidin yapısal modellemesi; cryo-electron mikroskopik verilere göre..

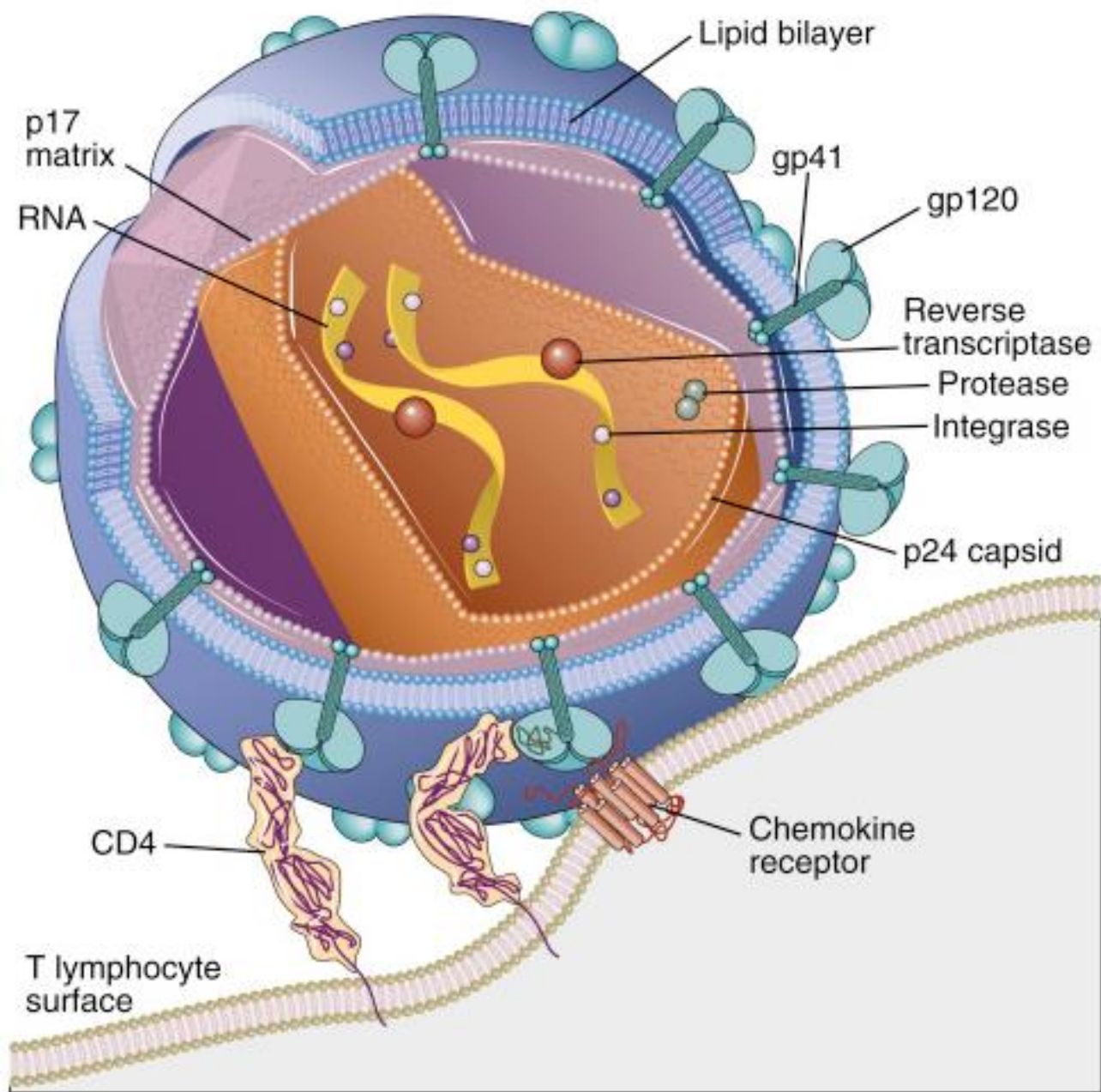
<http://pdb101.rcsb.org/motm/163>

Kapsidin yapı taşı
esnek bağlantılı
iki bölümlü **p24** proteinidir

Altılı (hexamer) veya
beşli (pentamer halkalar
şeklinde bir araya gelirler



Kapsomer=hexamer + pentamer

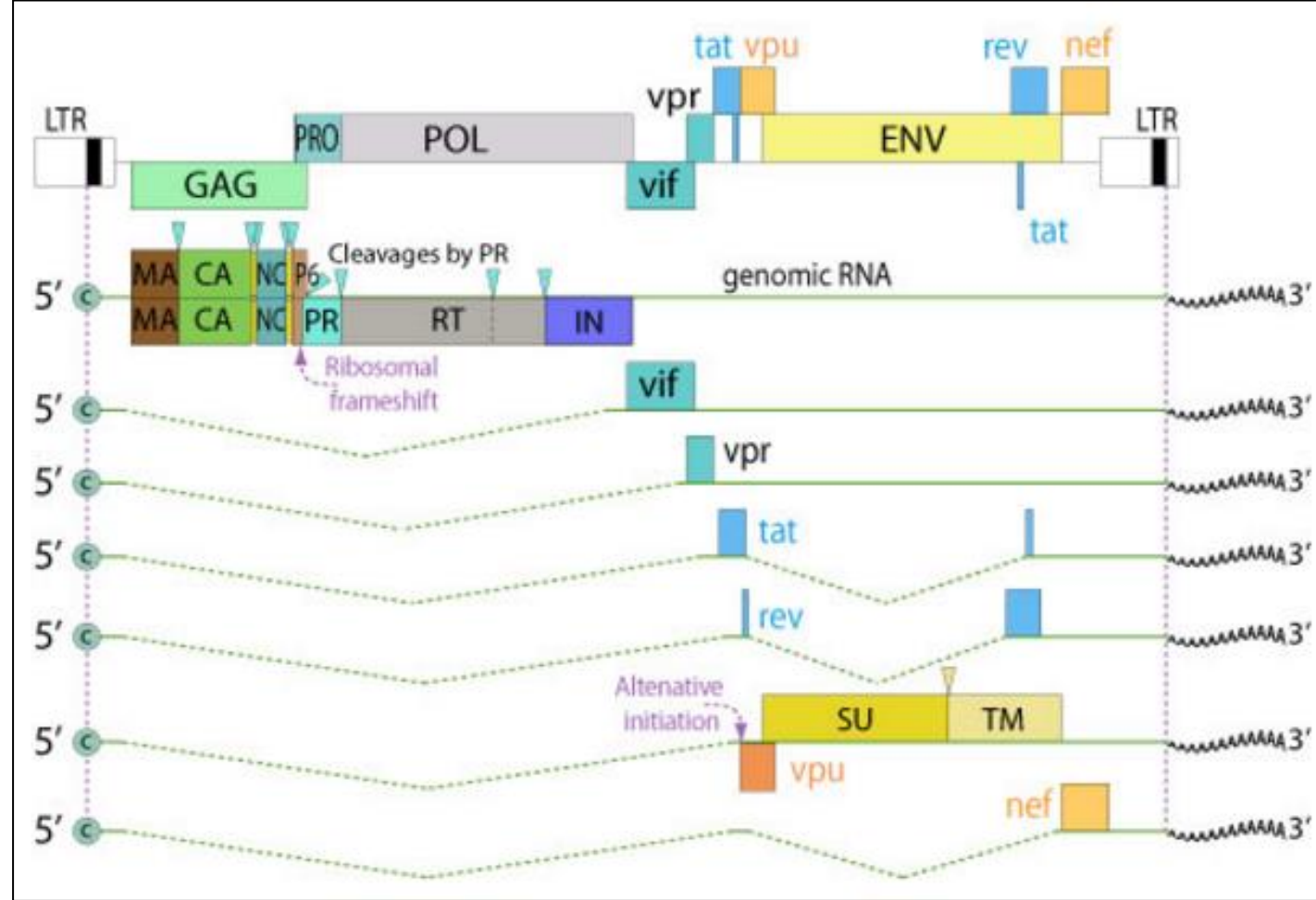


HIV GENOMU

İki tane pozitif tek sarmallı
9.75kb RNA molekülüdür

Çift iplik bulunması ikisi arasında
rekombinasyon imkanı verir

Yaşam döngüsündeki farklı
evrelerini dokuz genin yaptığı 15
proteini aracılığıyla yürütür

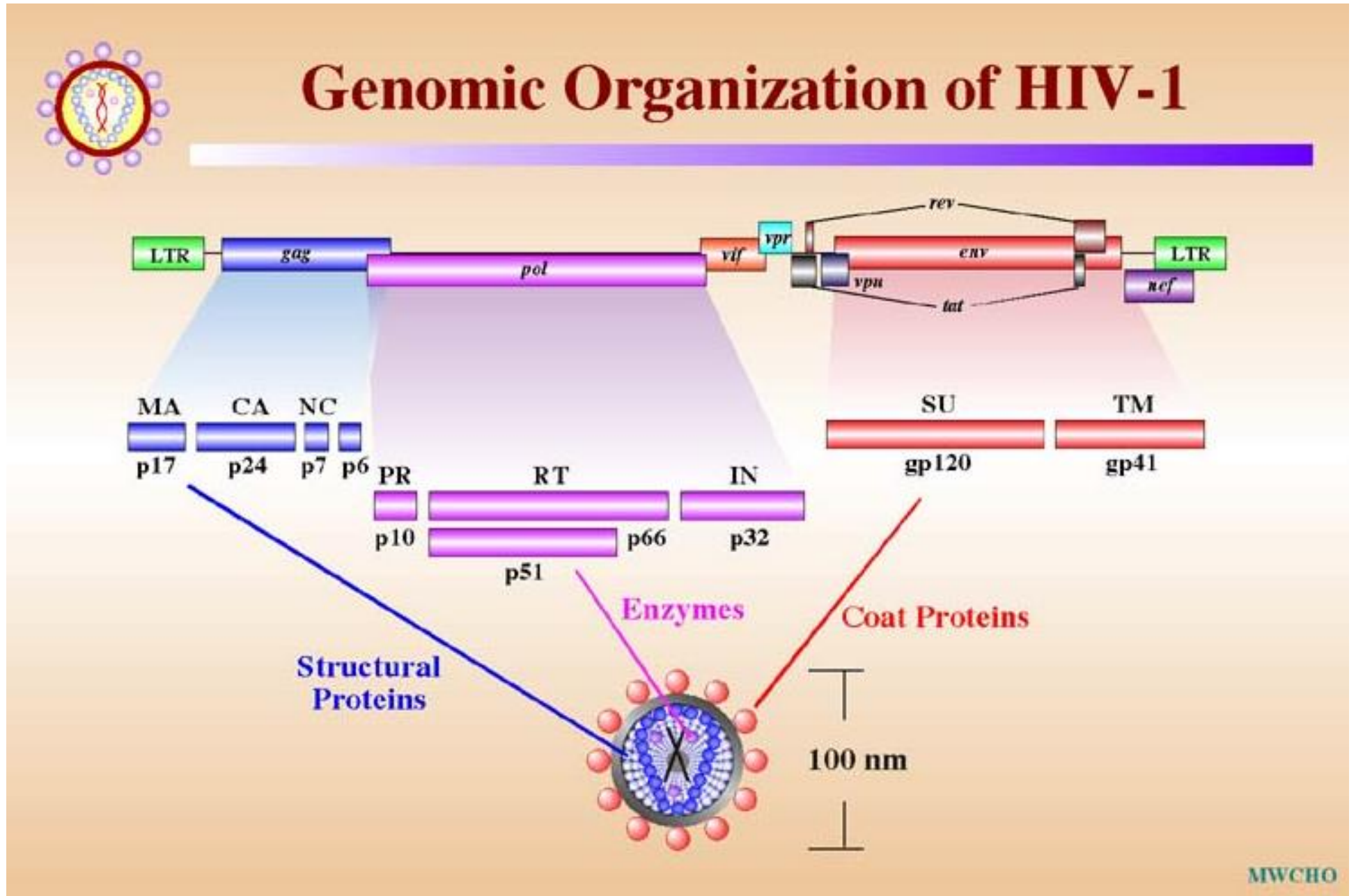


9 geni var

gag
pol
env } temel

vif
vpr
tat
rev
vpu
nef } yardımcı

Bu dokuz gen
15 proteini kodlar



HIV-1 in yaşam döngüsündeki evrelerde etkili proteinleri

• Hedef hücreye giriş

- Zira Tutunma
 - **gp120**
- Hücre içine giriş
 - **gp120**
 - **p24**
- Hücre çekirdeğine geçiş
 - **p24**
 - **İntegraz**
 - **Vpr**
- Konak genomuna integrasyon
 - **İntegraz**

• Transkripsiyon

- **Tat** proteini 5 farklı işlevi var

• Hücreden çıkış

- **Rev** proteini 5,
- **Gag** proteini 4,
- **P6** proteini 2,
- **Matrix/p17** proteini bir işlevi var

• Bağışık sistemden kaçış

- **Nef** proteini 13,
- **Vif** proteini 6,
- **Vpu** proteini 4 aşamada konak proteinleriyle etkileşerek iş görür

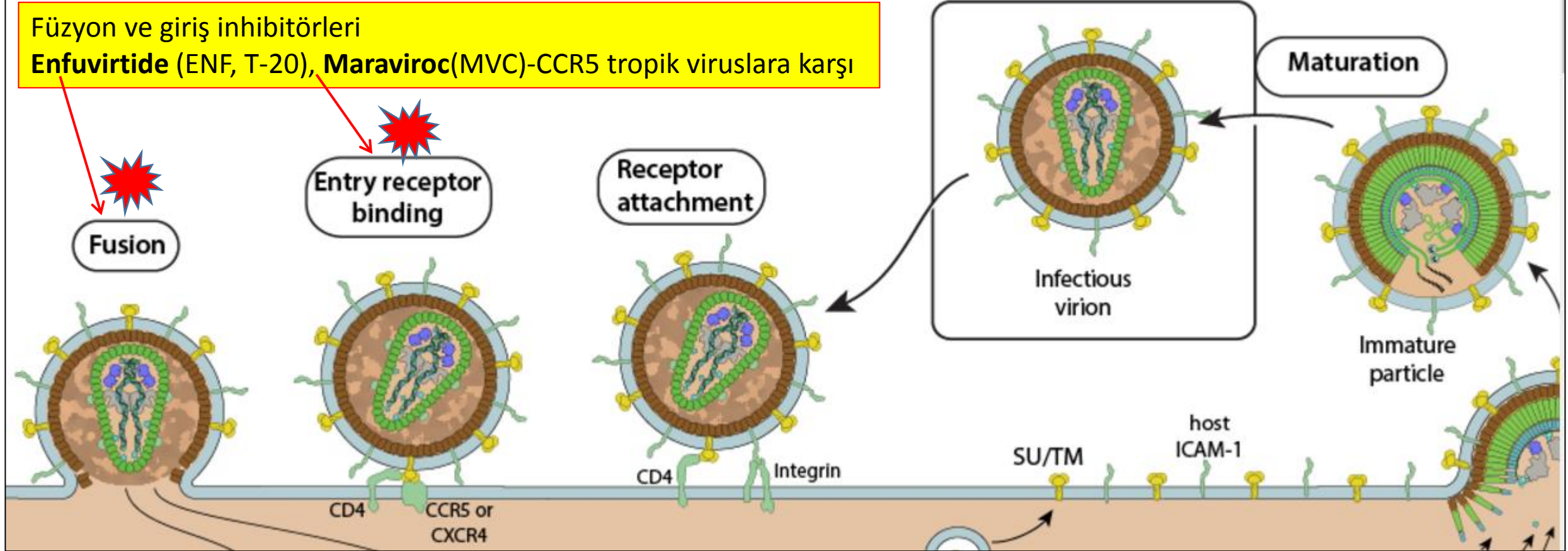
Virus proteinleri farklı konak proteinleriyle etkileşerek değişik işlevler görür....

HIV replikasyon döngüsü

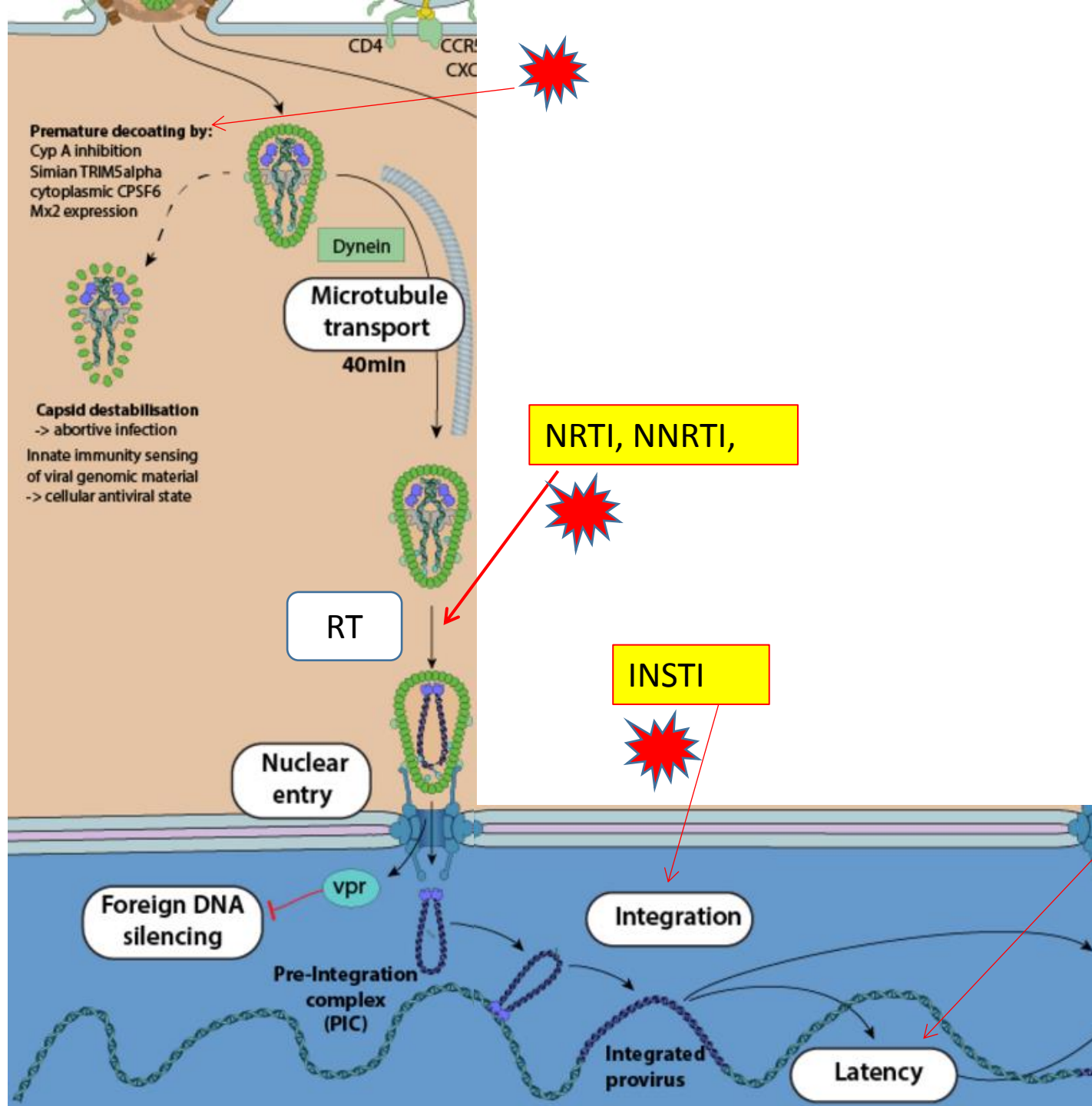
1-Hedef hücreye tutunma ve giriş

Füzyon ve giriş inhibitörleri

Enfuvirtide (ENF, T-20), Maraviroc(MVC)-CCR5 tropik viruslara karşı



Virusun başlıca hedefi olan konak hücreleri CD4 reseptörü bulunan T lenfositler, makrofajlar ve glial hücrelerdir

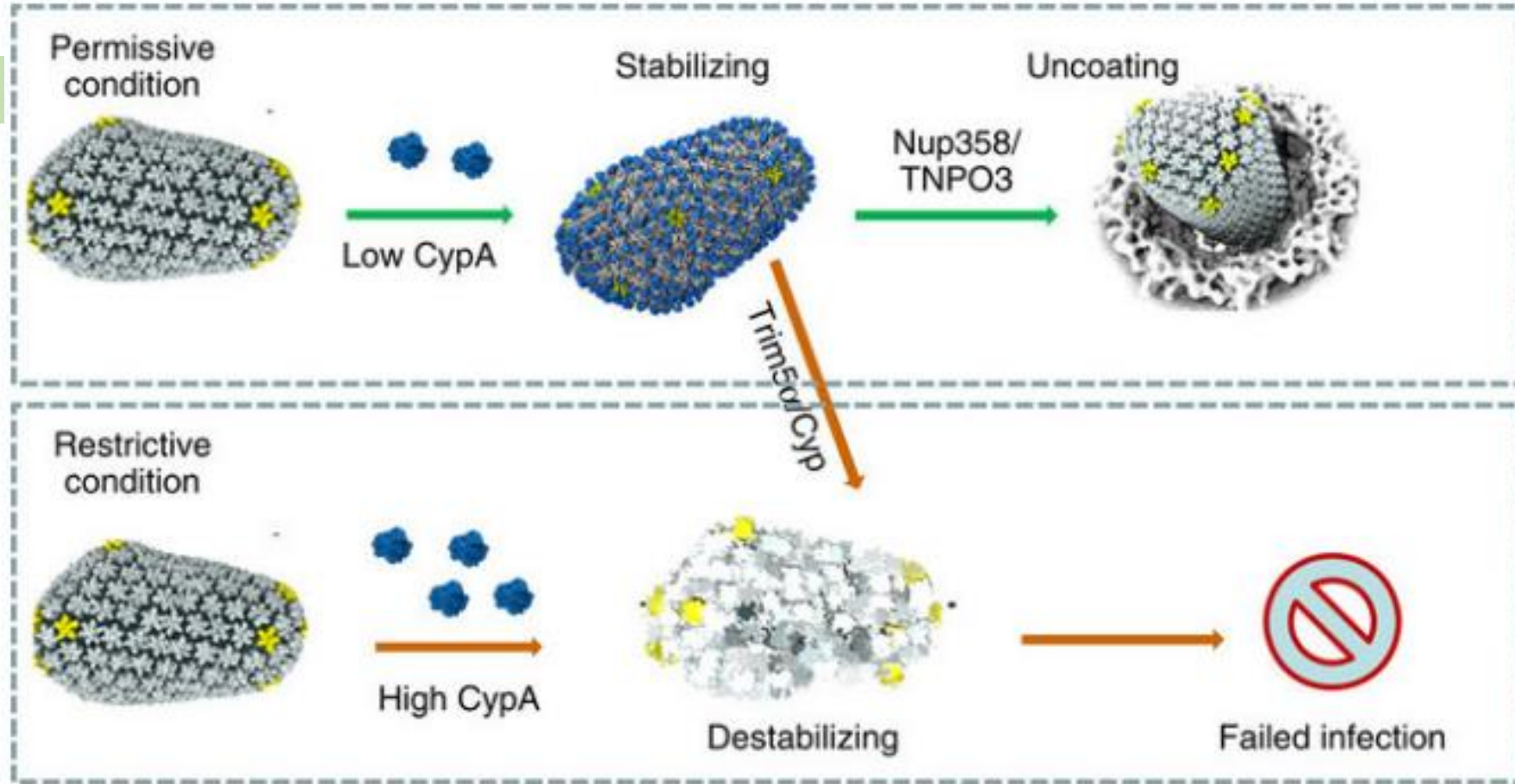


Gen tedavileri, RNA interference-**RNAi**
RNA-directed gene regulation

vpr
Yabancı DNA'dan konağın korunmasını engeller,
makrofajlarda HIV infeksiyonunu kolaylaştırır

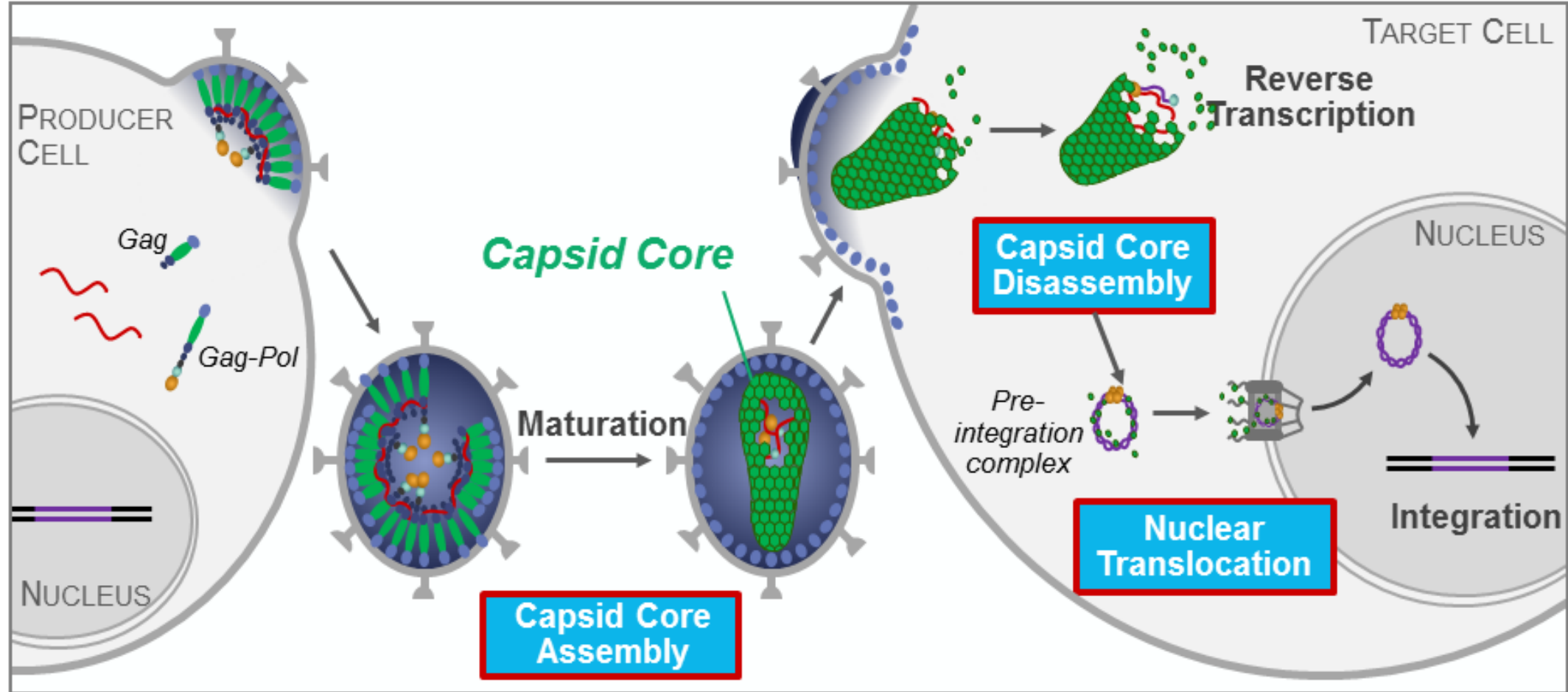
Konak hücre faktörü **CypA** nın HIV kapsidi inşasındaki(assembly) rolünü araştıran bir çalışmanın sonuçları yeni bir tedavi yolu açılabileceğini öne sürüyor..

Figure 5: Model for CypA's role in HIV-1 infection.



Liu, C. *et al.* Cyclophilin A stabilizes the HIV-1 capsid through a novel non-canonical binding site. *Nat. Commun.* 7:10714 doi: 10.1038/ncomms10714 (2016), Published 4 Mar 2016

Viral hücre siklusunda birçok aşamada bu kapsidin rolü var



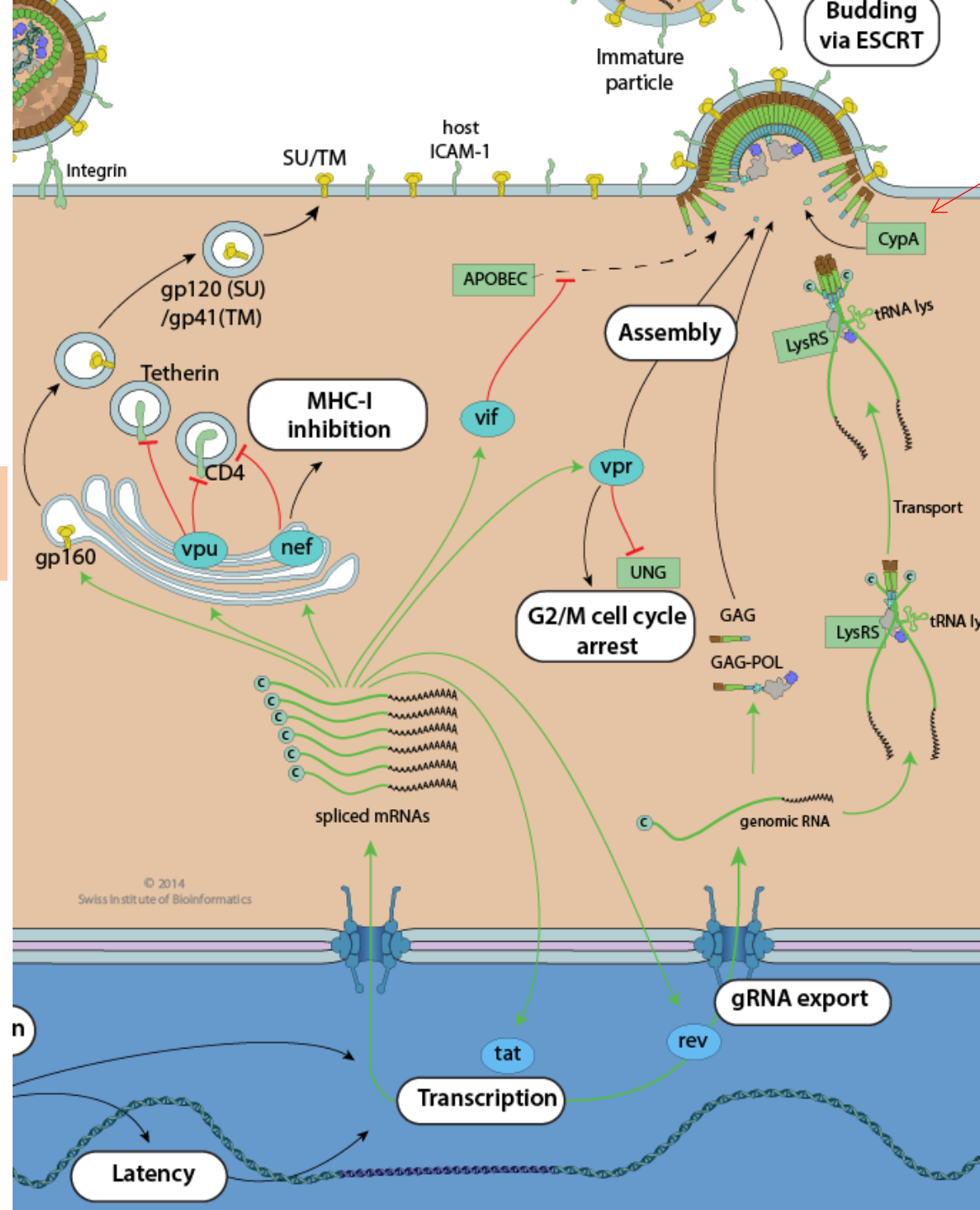
Virus üreten replikatif hücrelerin yarı ömrü ~2 gün

vpu CD4 yıkımı, virus saçılması ↑, tetherin blokajı

nef apoptozu engeller, MHC-I ↓ infektiviteyi artırır

Gen tedavileri
tat-vpr mRNA'sını hedefleyen ribozimler

tat transkripsiyon aktivatörü



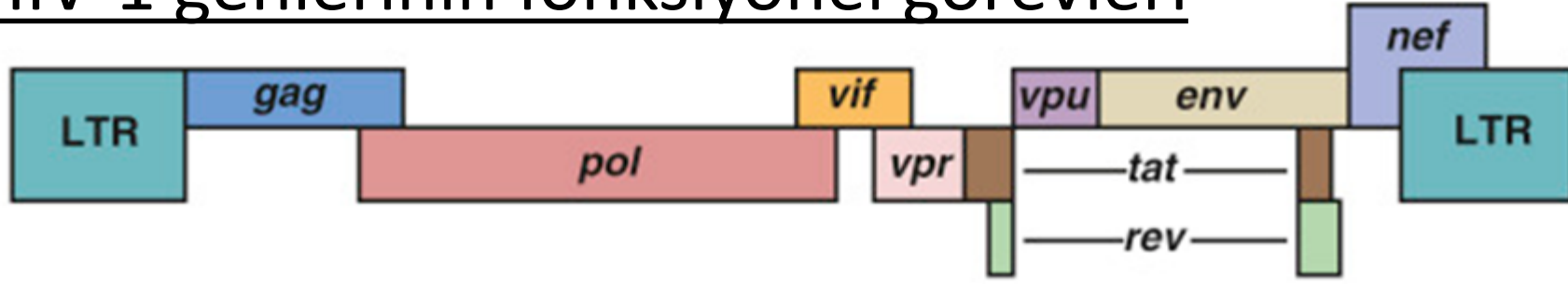
Proteaz inhibitörleri

vif infektivite artışı ve dayanıklı RT, APOBEC3 yıkımı

vpr hücre G2 siklusunun durmasını destekler

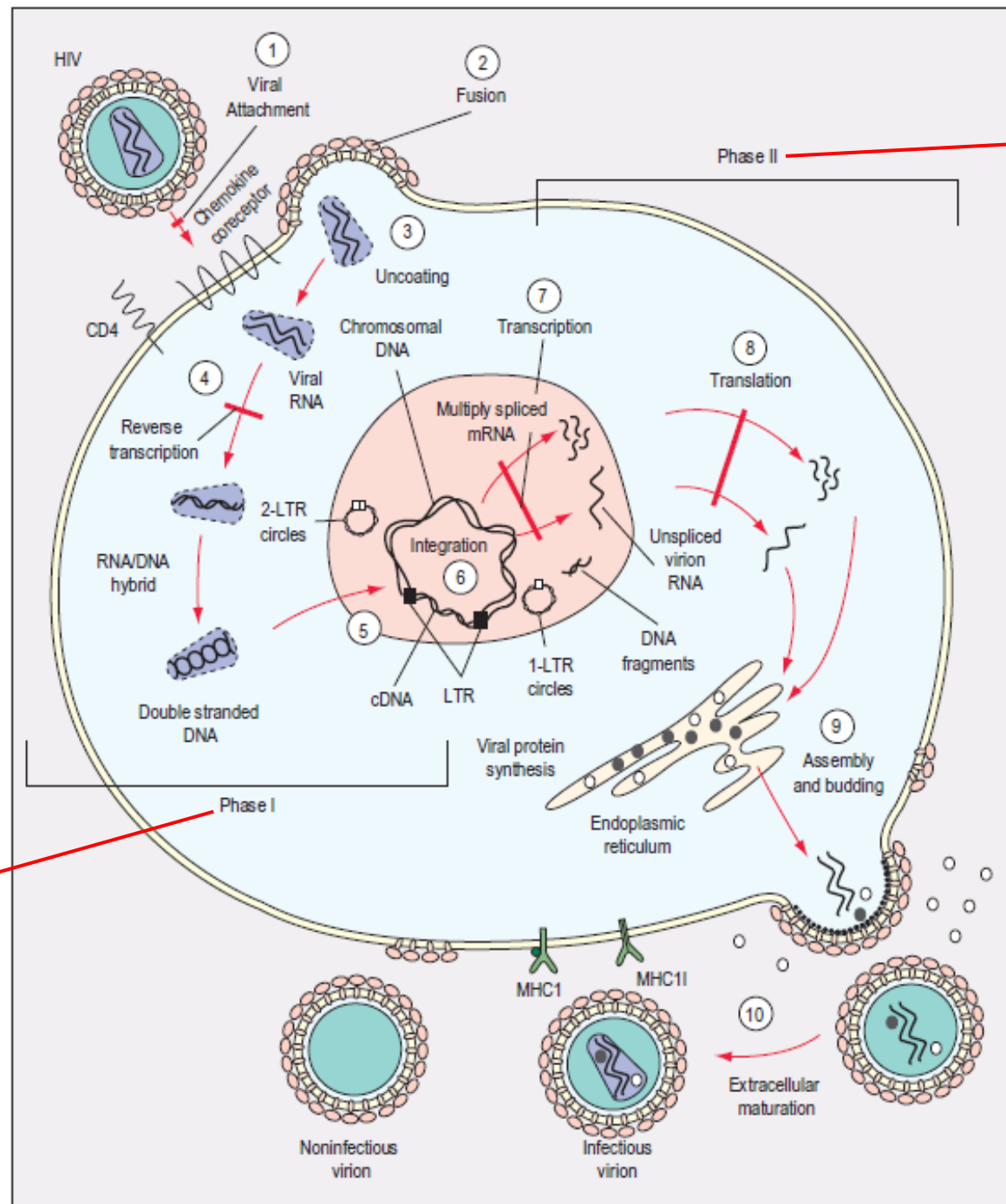
rev viral gen ekspresyonu düzenleyicisi, viral RNA'nın çekirdekten çıkışına yardımcı

HIV-1 genlerinin fonksiyonel görevleri



- LTR** Viral genomun transkripsiyonu, viral DNA'nın insan genomuyla bütünleşmesi, konak genomu transkripsiyonu faktörleri için bağlanma bölgeleri
- gag** Nükleokapsid kor(p24) ve matriks proteinleri (p17)
- pol** Terstranskriptaz, proteaz , integras ve ribonükleaz
- env** Viral zarf proteinleri (gp120 ve gp41)
- vif** Konak hücredeki APOBEC3G enziminin inhibitör etkisini engeller, viral replikasyonu destekler
- vpr** Viral replikasyonu artırır, makrofajlarda HIV infeksiyonunu destekler, hücre siklusu ilerleyişini engeller
- tat** Viral transkriptin uzaması için gerekli
- rev** Tam olarak bölünmemiş viral RNA'ların hücre çekirdeğinden çıkışını destekler
- vpu** Konak hücrenin CD4 ifadesini azaltır, virusun hücreden ayrılışını kolaylaştırır, konak sınırlayıcı faktörü *tetherin* etkisiz hale getirir
- nef** Konak hücrede CD4 ve MHC-I ifadesini azaltır, viral replikasyonu kolaylaştıran hücre içi sinyalleri güçlendirir

Virusun replikatif yaşam döngüsü
iki fazda on kademeli ele alınabilir



FAZ-I

- 1-Tutunma
- 2-Kaynaşma
- 3- Soyunma
- 4- Ters transkripsiyon
- 5- Çekirdeğe giriş
- 6-Konak DNA'sına katılma- integrasyon

FAZ-II

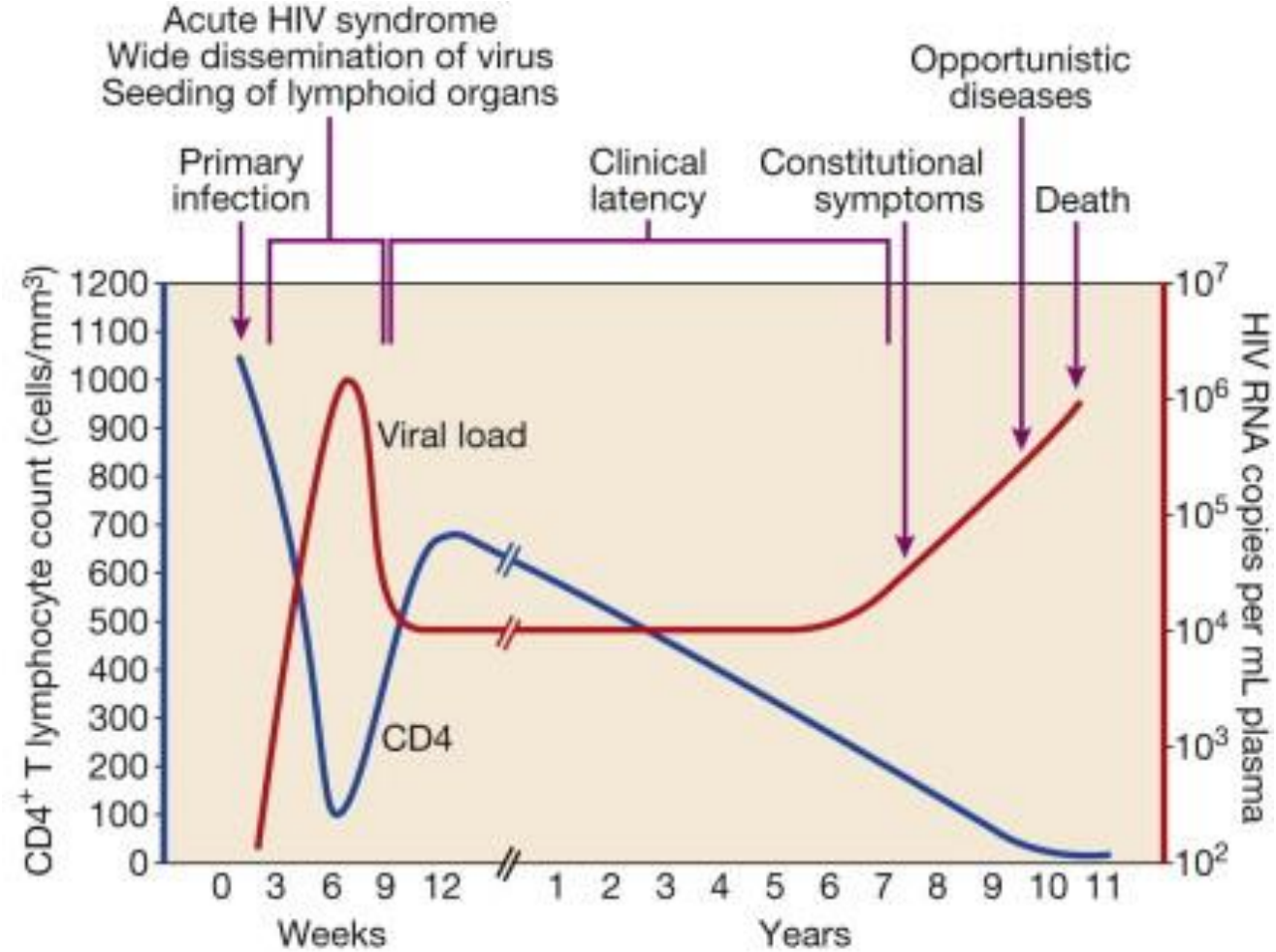
- 7-Transkripsiyon
- 8-Translasyon
- 9-Montaj ve tomurcuklanma
- 10- Hücre dışı olgunlaşma

Viral replikasyon kinetiği

- Viral denge düzeyine ulaşıldığında her gün 10^{10-11} virion yapılır ve süratle dolaşımdan temizlenir
 - Virusun plazma yarı ömrü ($t_{1/2}$) 30 dk
 - Virus üreten CD4 T hücrelerin yarı ömrü 1.6 gündür
 - ART başlanan hastaların $\%>90$ ında bu hücrelerden kaynaklı plazma viremi 6 ayda 50 kopya/ml altına iner
- Plazmadaki serbest virusların çoğu yeni infekte olan hücrelerden ortaya çıkar
 - Geri kalan %7 si monosit makrofajlardan ($t_{1/2}$, 2 hafta)
 - $\%<1$ oranında latent infekte hücrelerden ($t_{1/2}$, 44 ay) kaynaklanır
 - ART baskısı altında latent hücre havuzundan HIV'in eradikasyonu için 60 yıldan uzun süre gerektiği hesaplanmıştır

İmunopatogeneze

- Akut infeksiyonda doğal bağışık yanıt patojene karşı ilk savunma hattıdır
- Anatomik bariyerin aşıldığı bölge mukozal yüzeylerdir
 - Genital
 - Rektal
 - Oral
 - Plasental



CD4 reseptörü taşıyan ve HIV in infekte ettiği başlıca hücreler

- Kan monositleri
- Doku makrofajları
- T lenfositleri
- NK lenfositleri
- Dendritik hücreler
 - epitelial Langerhans hücreleri
 - lenf nodundaki folliküler dendritik hücreler
- Hematopoyetik stromal hücreler
- Beyin mikroglial hücreleridir

CD4⁺ yardımcı T-lenfositlerin 5 alt tipi var

- **Th1** hücrel yanıt, sitotoksik CD8+ lenfosit yanıtının yönetilmesi
- **Th2** humoral yanıt, sitotoksik lenfosit cevabını azaltır ve antikor yapımını artırır
- **Th17** mukozal imüniteyi destekler
- **Treg** CTL baskılayarak etki eder
- **Tfh** folliküler helper humoral cevabın merkezinde yer alır

TH1 cevabı baskın olan bireyler daha uzun yaşarlar.
AIDS evresinde TH1 cevabı TH2'ye dönüşür

Uzun süreli nonprogresör kalan bireylerde
daha yüksek TH17 hücre düzeyleri saptanmıştır

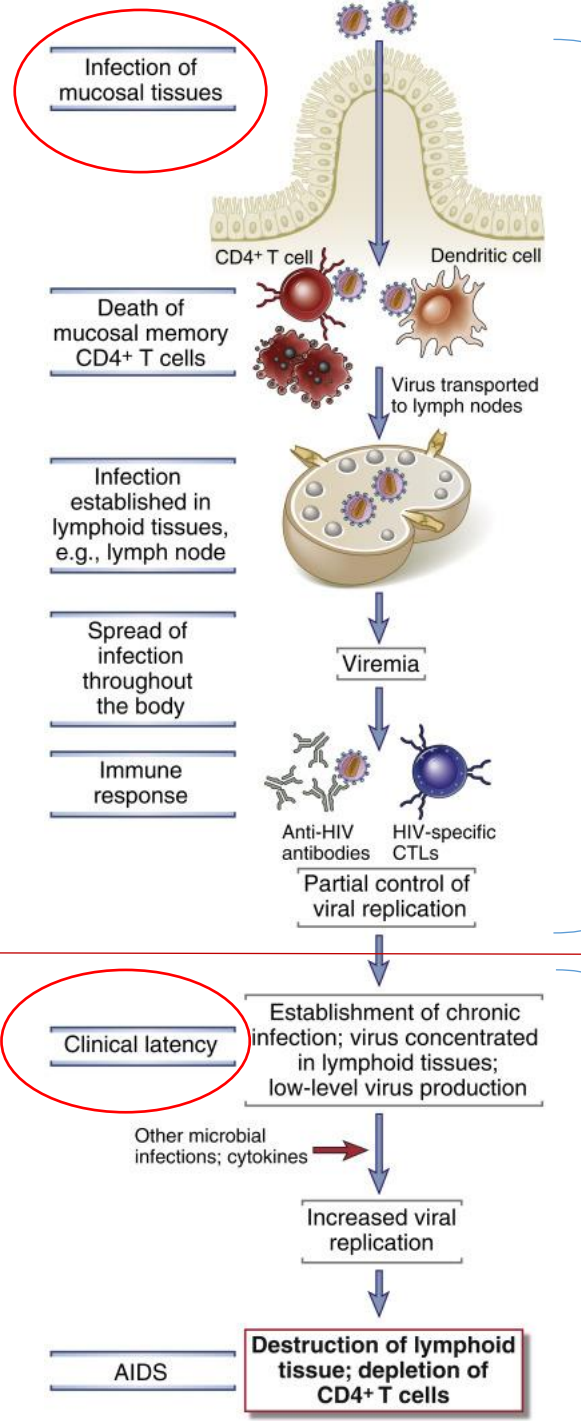
Diffuse White Matter Signal Abnormalities on Magnetic Resonance Imaging Are Associated With Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Escape in the Central Nervous System Among Patients With Neurological Symptoms

Ruthiran Kugathasan,^{1,a} Dami A. Collier,^{2,a} Lewis J. Haddow,^{3,4} Kate El Bouzidi,² Simon G. Edwards,³ Jonathan D. Cartledge,³ Robert F. Miller,^{3,4,5} and Ravindra K. Gupta²

¹University College London Hospital NHS Foundation Trust; ²Division of Infection and Immunity, University College London; ³Central and North West London NHS Foundation Trust; ⁴Research Department of Infection and Population Health, University College London; and ⁵Department of Clinical Research, Faculty of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, United Kingdom

Nörolojik bulgusu olan bazı hastalarda ART tedavisi ile viremi plasmada baskılanmış olsa bile virusun kaçarak sığındığı beyaz cevherdeki glial hücrelerde yaptığı tahribat MRI ile gösterilebiliyor

Clin Infect Dis cix035. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix035> Published: 13 March 2017



Akut infeksiyona karşı doğal bağışık yanıtlar....

Normal bir kişide

CD4	n: 460-1600
CD4	%: 25-65 (ortalama %40)
CD8	n: 150-1000
CD4/CD8	0.9/1.9
Her bir CD8 e karşılık 1-2 CD4 olmalı	

Kronik infeksiyon ve yetersiz adaptif immunité...

Persistans ve latensite, viral farklılaşmaya karşı viral fitnessin sürmesi

Hücre ölümü apoptoziz, lizis... Kronik inflamasyon, immunosenesence, Doku/organ harabiyeti, sinsityum oluşumu, **antikor yanıtından kaçış**
İmmün rezervlerin tükenişi..

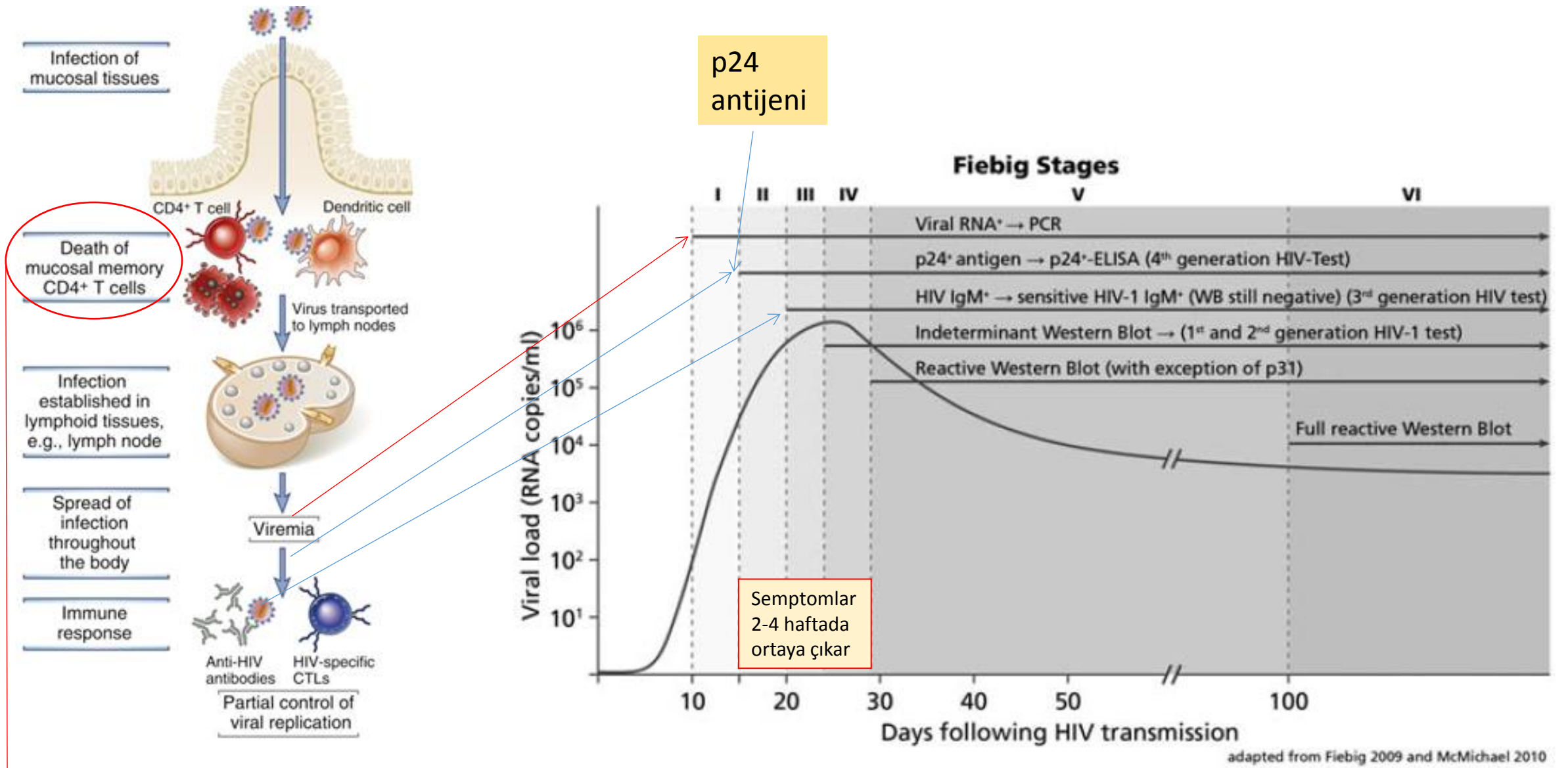
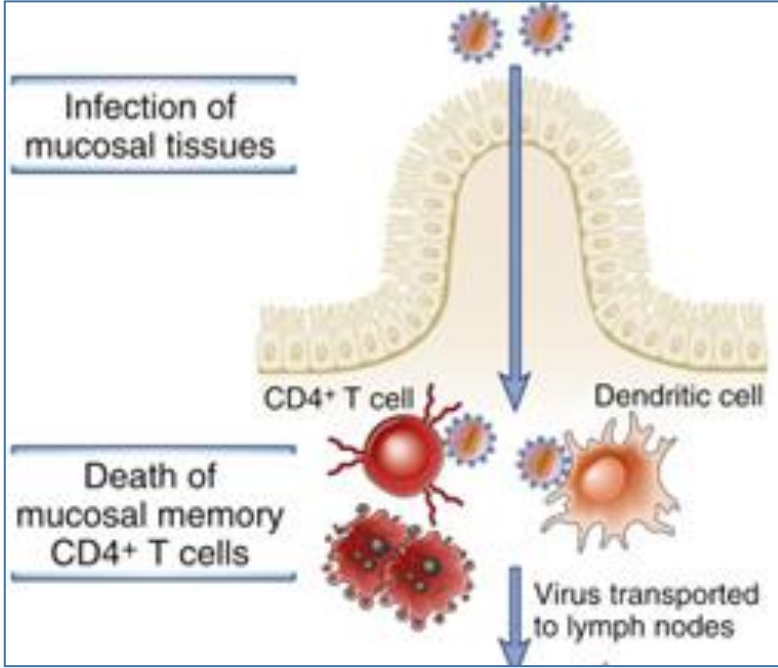


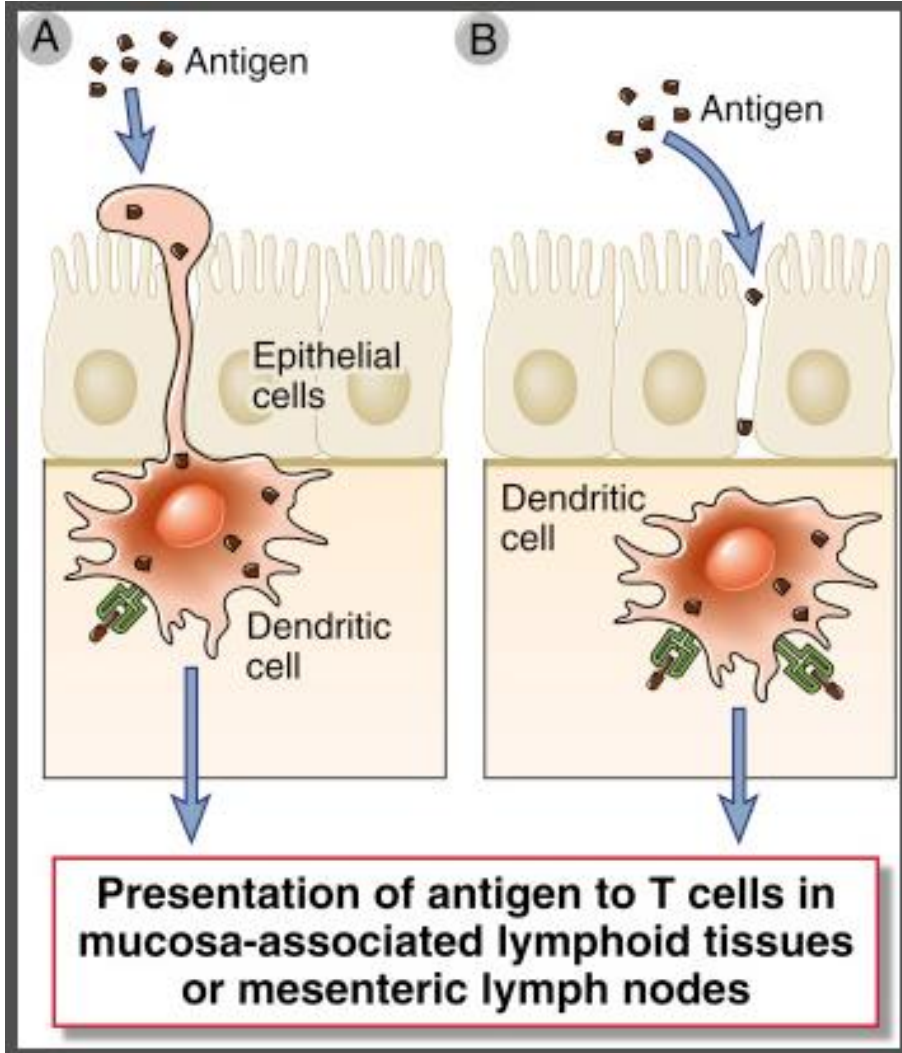
Figure 1: Fiebig stages of acute HIV infection

Bellek CD4 T hücre kaybının % 60-80 i erken enfeksiyon döneminde olmaktadır



İnsan dendritik hücrelerin alt grupları, bunların özellikleri ve dağılımları

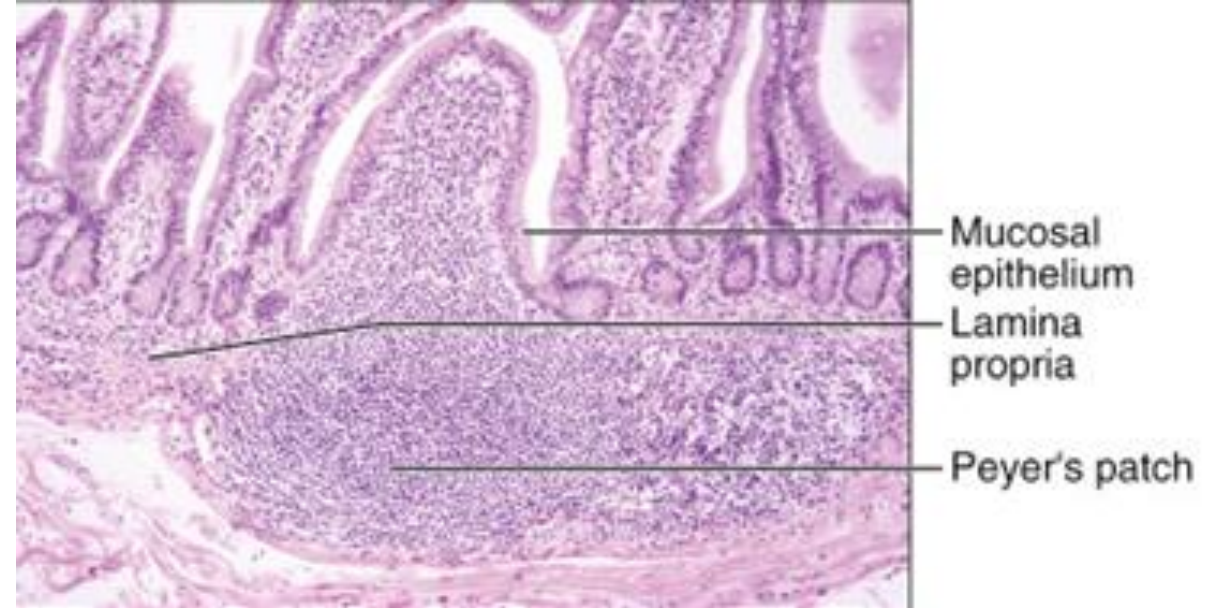
- HIV-1 ile ilk temas eden hücreler bunlardır
- İki büyük gruba ayrılırlar
 - CD11c⁺ myeloid dendritic cells (cDCs)
Ciltte yer alır(langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler)
Genital mukoza, barsak mukozası ve kanda yer alır
 - CD11c^{lo} olarak belirlenen plasmacytoid dendritic cells (pDCs,) Kan, timus, inflame cilt, mukoza ve lenf bezlerinde bulunurlar
- cDCs ve pDCs'in doğal(innate) ve kazanılmış(adaptive) bağışık cevaplar arasında kritik bağlayıcı bir rolü bulunur
 - Hücre dışı ve içinde yabancı patojen tanımlayıcı algıçları-pattern recognition receptors (**PRRs**) var
 - Bunlar Toll like reseptör(**TLR**) ve **C-tip lektin** gibi yapılardır
 - **cDC**'ler TLRs 2–9 sunar, geniş bir patojen tanımlama yeteneği var özellikle IL-12 üretirler
 - **pDC**'ler TLR7 ve TLR9 sunar ssRNA taşıyan virusları tanımlayıcı özel bir yetenekleri bulunur, bolca tip-1 IFN üretirler



Barsak mukozasındaki dendritik hücrelerin virüsü yakalayıp GALT ve mezenterik lenf nodlarındaki T hücrelerine sunuşu

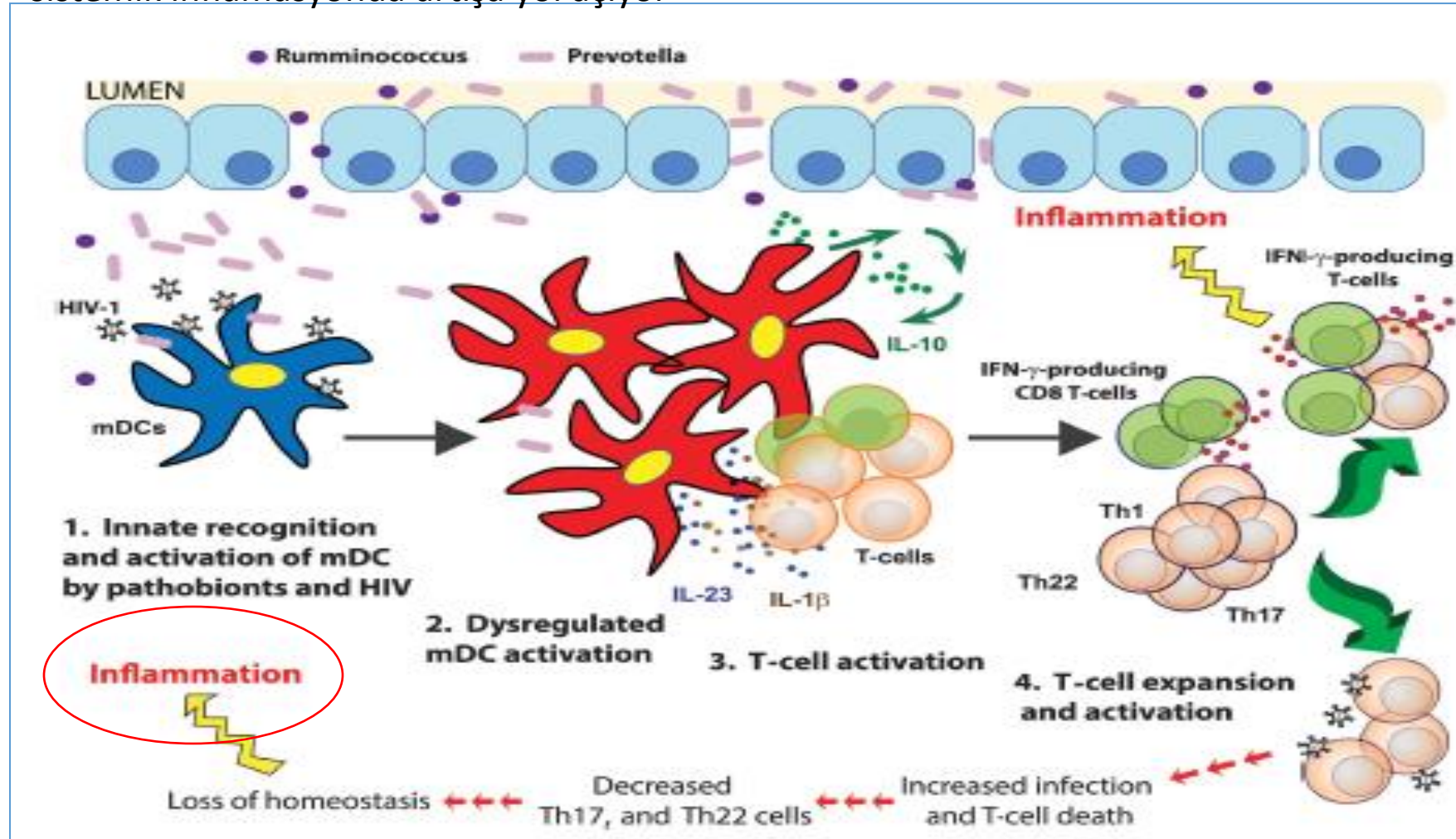
A, Bazı dendritik hücreler lümene uzantı yaparak **C tipi lektinle** gp120'ye bağlanarak virüsü yakalar

B, Lamina propriada yer alan diğer dendritik hücreler epitel bariyeri aşan virüsü yakalar Mukozal hasar olmadan da HIV **transsitoz** yoluyla bu engeli aşabilir



HIV enfeksiyonu erken evresinde GALT başlıca enfeksiyon alanıdır
GALT peyer plaklarını da içerir ve burada çok ciddi CD4 T hücre kaybına yol açar

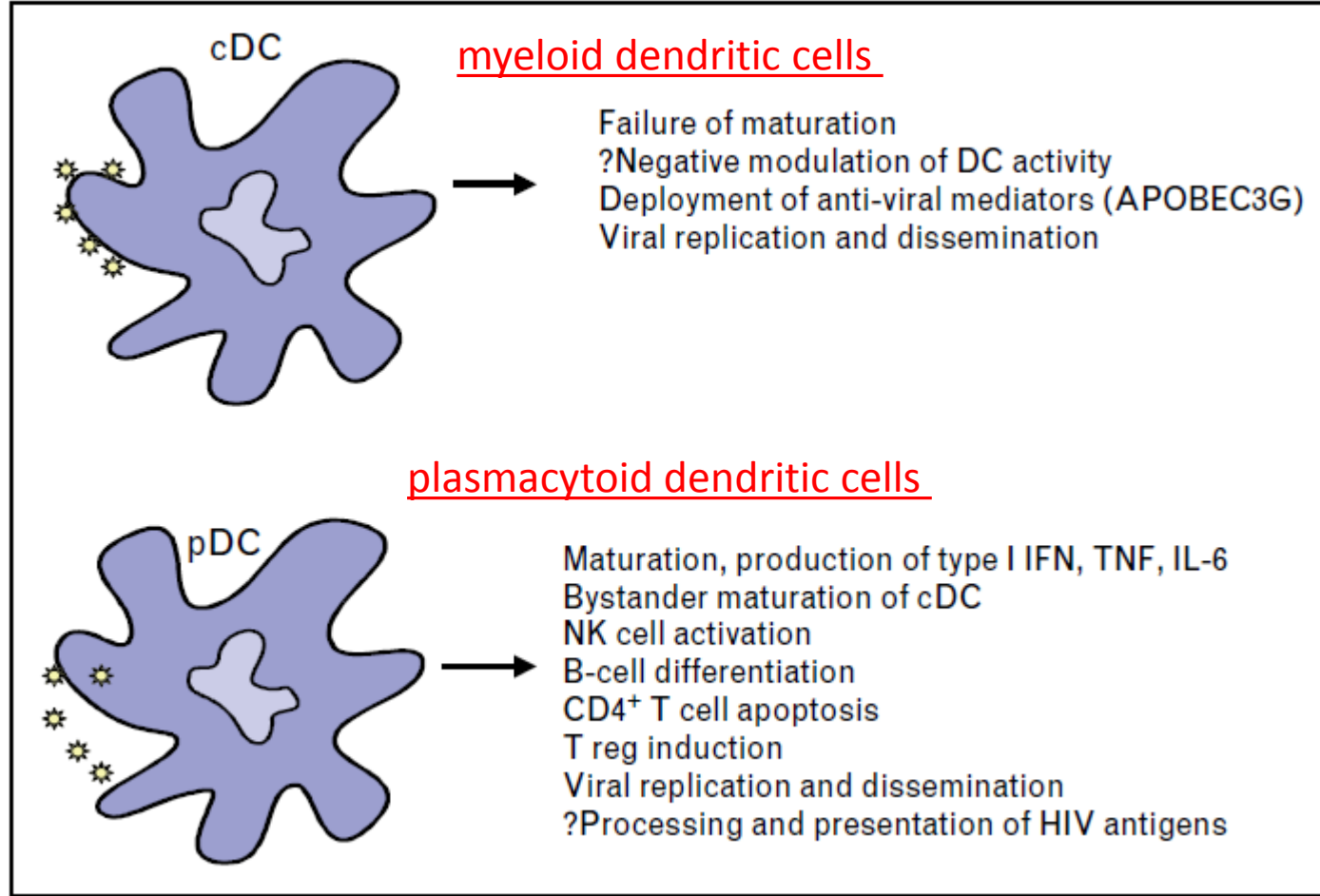
Tedavisiz HIV hastalarında
barsak lümeni mikrobiomu translokasyonu zaten HIV infekte olan GALT'da sinerjik bir etki ile
sistemik inflamasyonda artışa yol açıyor



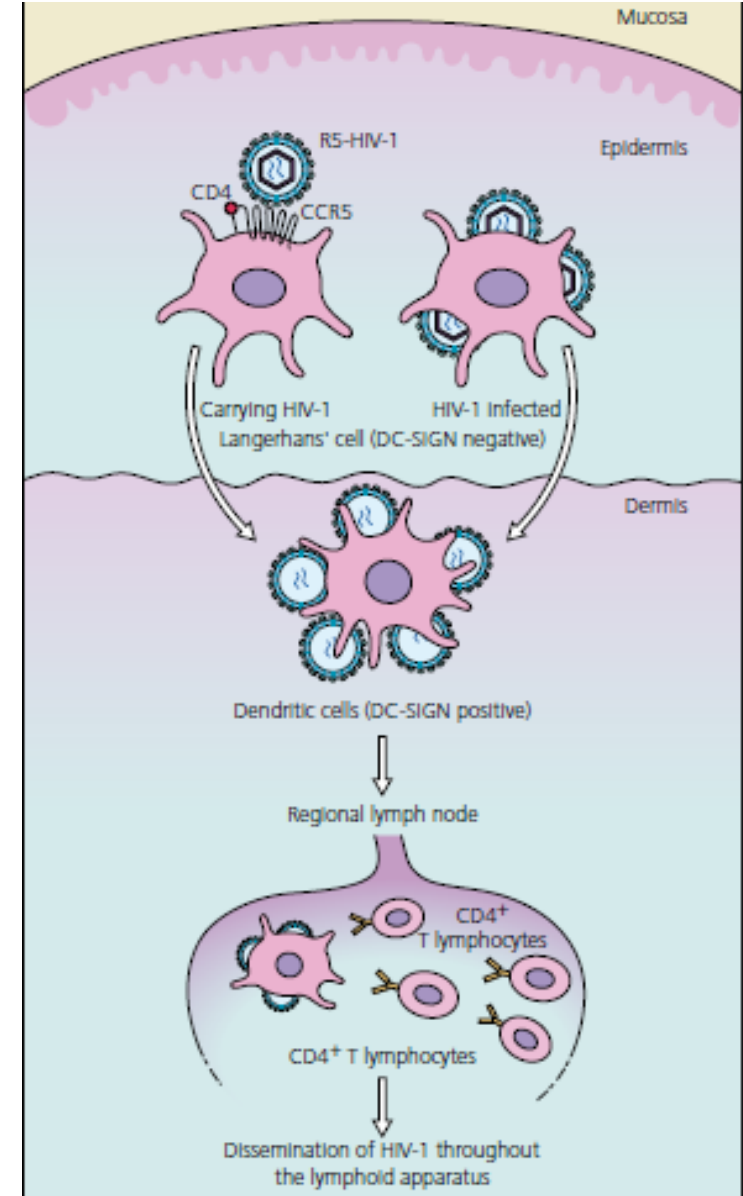
Gut dendritic cell activation links an altered colonic microbiome to mucosal and systemic T-cell activation in untreated HIV-1 infection

SM Dillon¹, EJ Lee¹, CV Kotter¹, GL Austin², S Gianella³, B Siewe⁴, DM Smith³, AL Landay⁴, MC McManus⁵, CE Robertson^{1,6}, DN Frank^{1,6}, MD McCarter⁷ and CC Wilson¹

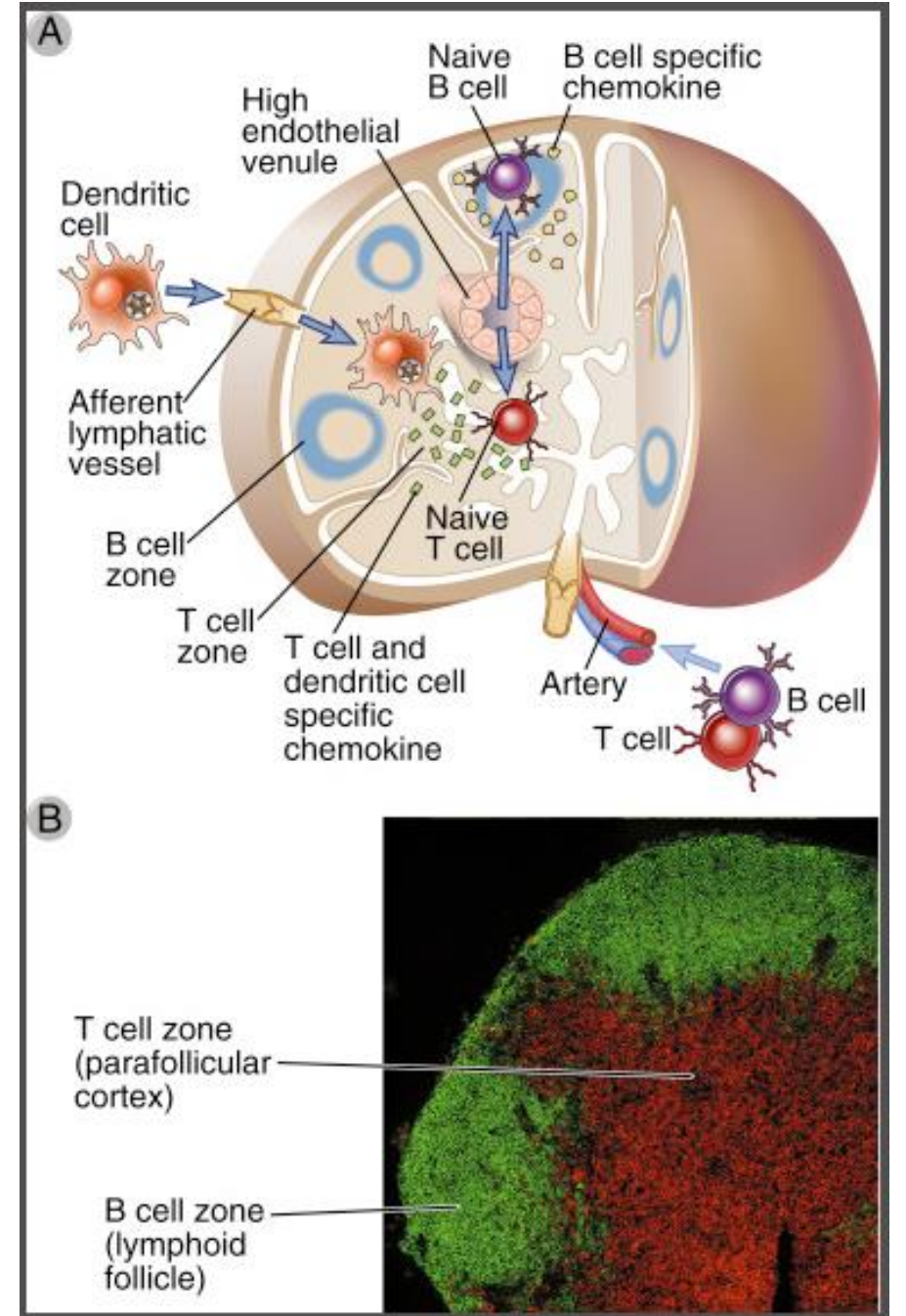
İki farklı grup dendritik hücrenin HIV-1'e karşı yanıtları pleotropiktir
konak için yararlı veya zararlı yanıtları vardır, hangisi ağırlıklı ise o yönde etki oluşur



DENDRİTİK HÜCRELERDEN BEKLENEN İŞLEV
HIV'in yakalanması ve yıkılması
HIV'e özgü T hücre cevaplarının aktive edilmesi

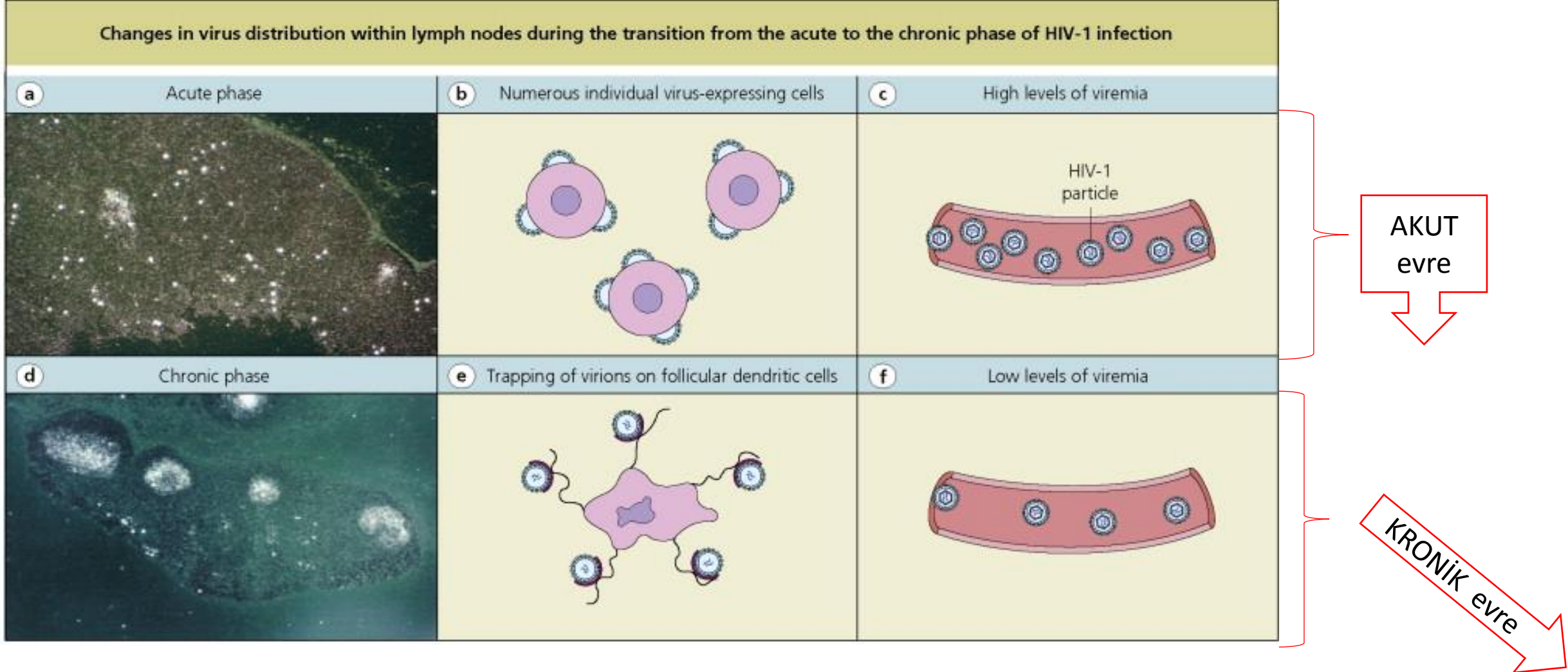


A- Dendritik hücrenin mukozal bölgede yakaladığı virüsü aferent lenfatik damarla lenf bezine getirip T hücrelerine aktarması



B-İmmunfloresan ile boyanmış lenf bezi kesiti
Yeşil alanlar B lenfositlerin toplandığı folliküller
Kırmızı alanlar parafoliküler korteksdeki T hücreleri

Lenf bezleri içinde HIV'in dağılımında akut ve kronik dönemde görülen değişimin viremiyle ilişkisi



CD4 T hücre azalışı sürüyor

CD4 T hücre yıkımına yol açan mekanizmalar doğrudan ve dolaylı olabilir

Doğrudan

Hücre zarının aşırı viral tomurcuklanma nedeniyle hasarı

Sinsityum oluşumu

İntegre olamayan viral DNA'nın hücrede birikimi

Hücrel RNA işlevlerinin engellenmesi

İnfekte hücreye karşı immun yanıtlar

Dolaylı

Apoptoz

- Hücre içi iletilerin yönlendirmesi
- FAS aracılı veya FAS bağımsız yolların HIV ile uyarımı
- İnfekte olmayan hücrelerin de apoptoza duyarlılığında artış

İnfekte olmayan hücrelere bağışık saldırı

- **Masum seyirci (3. taraf) fenomeni:**
infekte hücre yüzeylerindeki serbest viral antijenlerin (gp120) infekte olmayan hücrelerin CD4 reseptörlerine yapışarak onları da antikor ve hücre aracılı yanıtın hedefi yapması
- **Otoimmun cevaplar:**
HIV-1 zarf bileşenleri ve konak proteinleri arasındaki benzerlik

HIV ile baskılanan hematopoez

- CD34+ kök hücrelerin infeksiyonu
- Viral proteinler veya HIV in artışına yol açtığı sitokinlerin CD34+ hücrelerin yaşam ve klonlaşma yeteneğini bozması

Timus hasarı

- Timopoezin baskılanması:
Henüz olgunlaşmamış CD4 ve CD8 hücrelerin infeksiyonu
- Timik epiteliyal hücrelerin ve timik mikroçevrenin bozulması da CD4+T hücre yenilenmesindeki yetersizliğe katkı yapar

Lenf bezlerinde hasar

- Lenf bezinde ve germinal merkezde yapısal çöküş

T hücre anerjisi

- Çözünmüş HIV proteinleriyle temas sonucu T-hücre bölünmesi engellenir ve klonal genişlemesi baskılanır

Bu mekanizmaların dışında etkenler?

- Konak genetik özellikleri
- Virus değişimi
- Enfeksiyonun evresi, süresi
- Farklı ART şemaları
- Adjuvan ilaçlar
- Alternatif tedaviler

Hastalık sürecini ne derece ve nasıl etkiliyor?

HIV-1 bağışık sistemden nasıl kaçıyor?

Oluşan antikorlar virüsü neden nötralize edemiyor?

Özellikler	Fonksiyon
Dendritik hücreler, makrofajlar, ve CD4 T yardımcı hücrelerin enfekte olması	Bağışık sistemi aktive ve kontrol eden işleyiş bozuluyor
gp 120'nin(mutasyonla) antijenik drifti	Antikor tespitinden kurtulma
gp 120'nin aşırı glikozilasyonu	
Sinsityum oluşumu ve hücreden hücreye direkt geçiş	

HIV infekte hastaların farklı doğal seyirleri var

Tipik progrese	60–70 %	(10 yılda AIDS)
Hızlı progrese	10–20 %	(3-4 yılda AIDS)
Yavaş progrese	5–15 %	(> 10 yıl AIDS)
Uzun dönem nonprogrese	1 %	(>12 yıl CD4 kapasitesini korur)
Elite controller		(viral yük de baskılanır)

Donax variabilis



Genetik polimorfizm : aynı türde aynı zaman
diliminde ve çevrede görülen fenotipik farklılıklar

Konak genetik özelliklerinin infeksiyon gelişimine etkisi

Table 5.1 Host factors that influence HIV-1 acquisition and disease progression discovered by candidate gene studies						
HOST FACTOR	FUNCTION	POLYMORPHISM	EFFECT ON GENE	EFFECT ON HIV	EVIDENCE	REFERENCES
Chemokine receptors						
CCR5	Viral co-receptor	32 bp deletion	Truncation, no membrane expression	Protection from HIV-1 infection	Strong	[148–150]
				Delayed disease progression	Strong	[148, 151, 152]
		m303	Truncation, no membrane expression	Protection from HIV-1 infection	Strong	[153]
		CCR5P1	Increased expression	Accelerated disease progression	Strong	[154]
CCR2	Viral co-receptor	V64I	Interaction with CXCR4	Delayed disease progression	Strong	[155–158]
CCR2+CCR5	Viral co-receptor	HHE haplotype	Increased CCR5 expression	Accelerated disease progression	Strong	[154, 159]
Chemokine ligands						
CCL5	CCR5 ligand	-403 G/A, -28 G/C, In1.1 C haplotype	Influences expression	Accelerated or delayed disease progression	Controversial	[173–177]
CCL3L1	CCR5 ligand	Low copy number	Decreased expression	Susceptibility to HIV-1 infection	Controversial	[178–181]
				Accelerated disease progression	Controversial	[179–182]
CXCL12	CXCR4 ligand	3'A		Accelerated or delayed disease progression	Controversial	[183–186]

HOST FACTOR	FUNCTION	POLYMORPHISM	EFFECT ON GENE	EFFECT ON HIV	EVIDENCE	REFERENCES
Interleukins						
IL4	Immune regulation	-589	Increased expression	Increased or decreased CXCR4-emergence	Controversial	[187, 188]
				Delayed disease progression	Controversial	[187–189]
IL10	Immune regulation	5'-A	Decreased expression	Susceptibility to HIV-1 infection	Strong	[190]
				Accelerated disease progression	Strong	[190]
Toll-like receptors						
TLR4	PAMP recognition	1063A/G		High viral load	Weak	[191]
TLR7	PAMP recognition	Gln11Leu		Accelerated disease progression	Weak	[192]
TLR9	PAMP recognition	1635A/G		Accelerated or delayed disease progression	Controversial	[191, 193, 194]
HIV dependency factors						
TSG101	Viral budding	-183 T/C and 181A/C		Accelerated or delayed CD4 T cell decline and viral load	Controversial	[195, 196]
HIV restriction factors						
TRIM5 α	Uncoating	H43Y	Decreased activity	Accelerated disease progression	Controversial	[197–200]
		R136Q	Decreased activity	Protection from HIV-1 infection	Controversial	[199, 201]
PP1A	Uncoating	1604A/G		Accelerated CD4 T cell decline	Controversial	[195, 202, 203]

2016 da revize edilen IAS'ın belirlediği

«**HIV Kürü**» global stratejisi altı öncelikli alanı

1. HIV latensitesinin (saklanma, bekleme) biyolojisi ve şok-KICK stratejileri
2. Viral rezervuarlar, HIV persistensinin immunolojisi ve öldürme-KILL stratejileri
3. HIV için sürdürülebilir remisyon veya kür modelleri
4. Gen/hücre tedavisi
5. HIV rezervuarlarının (depo, stok) analizi/ölçümü için yeni biomarkırlar ve teknolojiler
6. Sosyal bilimler ve sağlık sistemi hazırlığı

Latest Updates for March 23, 2017

Looking Beyond HIV Infection: CCR5 Blockade as an Immunomodulatory Concept

The goal of this activity is to review the potential benefit of C-C chemokine receptor-5 (CCR5) antagonism as an immunomodulatory strategy in the management of patients with HIV.

Start Activity ›

Teşekkürler