Beszámoló a XI. Nemzetközi AIDS Konferenciáról, 1996 július 7-12, Vancouver, Kanada

Cikk: Nagy Károly dr - (AIDS és humán retrovírus osztály, Országos Bõr-Nemikórtani Intézet)

Az 1994-ben Yokohamában tartott előző konferencia a HIV-ről és az AIDS-ről addig szerzett ismeretek összefoglalója volt, és a kezdetekkél az első tíz év eredményeinek bizonyos lezárását jelentette. Az idei vancouveri konferencia jelszava a "One World, One Hope" jelentése talán értelemszerűen a következő " közös világunkban összefogásával van remény" a HIV betegség, az AIDS leküzdésére.

Ezt a reményt támaszthatta alá az a sok nagyjelentőségű beszámoló és eredmény is amely a HIV virológia területén született az elmúlt két évben. Beszámolómban most csak ezekre szorítkozom, annak ellenére, hogy természetesen a vírus - gazdasejt (HIV és a szervezet immunrendszere) kapcsolatot nem lehet egyoldalúan jellemezni ebben az esetben sem.

A konferencia egyik fő témája a HIV genetikai diverzitása és a HIV szubtípusok voltak. A HIV-1 izolátumokat eddig fő típusra elhelyezkedésük és a vírusburok fehérjéit kódoló env gén V3 hurok-szakaszának szálkezdő sorrendje alapján A-től H-ig alcsoportokba osztották. Az egyes szubtípusok közötti in vitro replikációs különbségekről számoltak be, de végül is ezek jelenleg úgy tűnik a pathogenitást nem befolyásolják. A HIV-1 E (Thaiföld) alcsoport replikációs ritmja a többi alcsoporténál alacsonyabbnak adódott kezdetben, de amikor vírion számra standardizálták a tenyészeteket, szinte tökéletesen megegyezett az A, B, C és D altípusok replikációjával (J.Goudsmit,Amsterdam). Az egyre többfajta altípus megjelenése azt jelzi, hogy igen erőteljes keverődés, rekombináció és variabilitás lészik a HIV vírustörzsek kiszíti, és pl. kimutatható, hogy a C altípus 30-35%-ban A altípusú szakaszokat tartalmaz. Francis E. McCutchan (Rockville,USA) pedig egyenesen azt jósolja, hogy a HIV szélsőérő genetikai divergenciája miatt csak idő kérdése hogy mediég beszélhetünk jellegzetes altípusokról. E vírusvíkuskonyvay az oltóanyag előállítás sikerességre szempontjából is döntő jelentőségű, mivel csak akkor lehet szó hatásos vakcináról, ha minden altípus és változat egy részében stabil, konzervatív, nem változó genetikai szakaszok örökölnek meg.

A másik nagy téma a fertőzöttekben lévő HIV mennyiség ("vírus load") kérdése volt. Nem régiita ismeretes, hogy a HIV fertőzést követően azonnal óriási mennyiségű vírus termelődik (és másnaponta pusztul is el) a szervezetben, s a kimenetel nagymértékben a vírusszaporodás dinamikájától függ. E fantasztikus vírusszaporodásra jellemző, hogy naponta kb. 1 mg-nyi HIV termelődik (J.W.Mellors) és évente kb. 180 HIV generáció képződik. A klinikai tünetek megjelenésének átlagidejében ez kb. 1000 vírus generáció , s a vírusszaporodás kinetikája független a klinikai státusztól (J.Coffin, Boston). Ezen igen magas fokú vírustermelődés magyarázza a gyakori mutációkat is (és nem az, hogy a HIV más vírusokkal ellentétben gyorsabban mutálna). a mutációs ráta 10-6/bázispár, minden 25. replikáció után bekövetkezhet mutáció (statisztikailag). A fertőzés fennfartásában szerepet játszik, hogy látens és/vagy krónikus formában sokáig fennmaradnak fertőzött sejtek, sejtlízissel vagy rekombinációval az addig látszólag "halott" provírusok reaktiválódnak, újra megfertőzhetnek reinfectiro mutánsok (ada és vírusa irányú mutáció révén), elsősorban akkor, ha az addigi antiretrovirális kezelést abbahagyják. A vírus terhelés kvantitatív meghatározása hozzásegít bennünket a betegség progressziójának előre jelzéséhez, az új terápiás beavatkozások hatásfokának és hatásosságának megállapításához és a vírális pathogenezis jobb megértéséhez (S.Hammer, Harvard Egyetem, Boston).

Nagyon sok új adat látott napvilágot a HIV replikáció, a vírus sejten belüli szaporodásának molekuláris mechanizmusairól. Általában azt lehet mondani, hogy ezen részletes, gondos, sokrétű alapkutatást igénylő molekuláris virológiai feltáró munka eredményei most érték be. Erre jellemző példa, hogy a vírus reverz transzkriptáz enzimje után nemrégiben tisztították a HIV fehérjebontó enzimjének, a proteázának is a szerepét a fertőző víruspartikulák létrehozásában (ilyen jellegű kutatások intézetünkben is folynak), s ennek eredményeként márn már olyan nagyhatású protéáz-inhibitor gyógyszerek kerülnek a piacra mint a napsinavir, ritonavir és indinavir, amelyek kombinációs terápiájától a HIV replikáció jelentős gátlása várható. Új célpontokat is feltárt e fent említett sziszternatikus kutatás, amely a HIV vírus sejtbe való belépését, ill. a vírusgenom sejtmagba való belépésének részletei tisztázták. Ezen aktív transzport legalább három olyan víruskomponenst igényel (vírális mátrix protein, a vpr vazbilyani gén terméke és a harmadik HIV enzim az integráz), amelyek funkciójának gátlása (ez ma már elvileg megoldható) további hívói az antivirális beavatkozás lehetőségeit (D.Trono, San Diego, USA). Fényelemzésekről azonban, hogy most már nehezítésvéggel bombázzuk a pacinyi HIV vírust, még sincs általános áttörés, s csak bizonyos, emlékév vírusfunkciókat vagyunk képesek befolyásolni. A legnagyobb kihívás továbbra is a vírusreinfekció kérdése, de talán most első ízben van komoly reményünk arra (az új gyógyszerek és terápiás eljárások birtokában), hogy a vírus szaporodását olyan gyorsan, komplexen és hatásosan tudjuk háttáltatni, amely a mutációk lehetőségét eleve kizárni (S.Hammer), és így talán csökkenthető a ma még napi 7,500 új HIV fertőzés világszerte.

Nagy érdeklődést váltott ki a Konferencián a vírális faktorok D.Ho (New York) által képviselt prioritásának, ill. G.Pantaleo (Bethesda) által reprezentált, a gazdaszervezet immunológiai válaszának elsődlegességét előtérbe helyező nézetekének párhuzamú tükröztetése. David Ho egyértelműen leszögezte. teljes mértékben kimált a korábban P.Duesberg híres virológus által hangoztatott tétel, miszerint az AIDS nem a HIV, hanem elsősorban más faktorok együttes hatásának következménye. A mai tétel az AIDS-t a HIV okozta. Dr.Ho érvelése szerint az AIDS pathogenezisében a vírális tényezők döntő jelentőségűek: először is, az adott vírus nélkül nem alakul ki ez a betegség, a vírus terhelés nagysága a betegség előfordulásával egyenesen arányos. 5 év alatt az alacsony vírusterhelésű (SL, NS) betegek 5%-a, míg a magas vírusterhelésű (HS,SI) betegek 75%-a vált AIDS beteggé. A betegség kimenetelét is a vírus tulajdonságai határozzák meg (vírus fenotípus, szinciciumot indukcióx képesség, replikációs gyorsaság). Kiplete szerint V~P*N, vagyis a vírus terhelés (V) a fertőzött sejtek számának (T) és a sejtek által termelt vírusok számának (N) szorzata. Egy milliárd vírus termelődik a szervezetben naponta, és bármilyen módszer amely a vírus-számot csökkenti, a vírus-replikációt visszaszorítja, az hasznára a betegség progressziójái. Véleménye szerint ezért mindenképpen a vírális faktorok módosításával lesz eredményes az AIDS elleni küzdelem. G.Pantaleo pedig, szintén nagyon meggyőző érvekkel a gazdaszervezet immunválaszának elsődlegességét hangsúlyozta. A gazdaszervezet és az előbbiekből (HIV) kölcsönös kapcsolatának meghatározó tényezői a HIV heterogenitása, a vírus sejt-tropizmusa, replikációs hatásfoka, cytopatológiája, a CD4 antigén modulációi, a fertőzés lélenciája, a szérum neutralizációra, ill. a szérum enhancement ellenanyagokra való érzékenysége, és a vírus-csekvencia variabilitás (J.Levy,San Francisco). Érdekes módon a fertőzéssel hosszú távon tünetek nélkül együttélők (long term survivor) szerjábsu általában magasabbnak találtak a CD8-e sejtek által termelt CAF (ellátáró asitvirális faktor) szintjét, mint a progresszor egyénekben, ami a CAF szabályozó szerepére utal (J.Levy). De a CAF nem azonos a nemrégiben kimutatott b-kemokinekkel (RANTES, MIP-1a , MIP-1b), mivel ezek a vírus sejtbe való jutását gátolják, s hatásuk szigorúan a vírus burok V3 szakaszának összetételétől függ (R.Gallo, Baltimore), míg a CAF a vírus-transzkripciót blokkolja. Sokan a b-kemokinekben látják a legnagyobb remények amelyekkel a HIV fertőzés megakadályozható lenne. Ugyanis e kemokinek sejtreceptorai egyben a HIV másodlagos (szekunder) receptorai is, sőt a HIV különbséget is tesz attól függően, hogy egy sejt milyen másodlagos receptorral rendelkezik. Az alacsony mértékben, lassan szaporodó (slowlow) fenotípusu HIV izolátumok azokban a sejtekben replikálódnak amelyek a CD4 mellett fusin receptort tartalmaznak a sejtfelszínen másodlagos receptorként, míg a gyorsan, magas szinten replikálódó un rapidihigh fenotípusu HIV izolátumok elsősorban a CD4 mellett b- kemokin receptorokkal rendelkező sejteket fertőzi (E.-M. Pereyti. b-kemokinekkel blokkolni lehetne a megfelelő HIV másodlagos receptorokat, s ezáltal megakadályozni a vírusfertőzést. Újabb vizsgálatok azonban azt in kimutatták, hogy e vegyületek nemcsak gátolni, de fokozni is tudják adott esetben a vírális génexpressziót.

Végezetül mind R.Gallo, mind Luc Montagnier előadásukban óvatosságra intettek a túlzott optimizmussal szemben. L.Montagnier két esetet ismertetett a szokatlan vírus-gazdaszervezet kapcsolatot illusztrálva: egy AIDS-es asszonyét, pozitív HIV szerológia nélkül, és egy szeropozitív esetet, amely PCR negatív volt.

A játszmának még nincsen vége, a HIV-et még nem ütötték ki, sőt még rá sem számoltak, csak most egy kissé megnyugyant. A mérkőzést azonban nem egy mesetben vívják.

Ezúttal mondok köszönetet a NAB-nak, hogy támogatta részvételemet a Kongresszuson.