A HIV-1 fertõzés iránti rezisztencia a tartósan szeronegatív, a kenyai Nairobiban élő prostituáltak között

Cikk: Fowke, K.R. és mtsai. - Lancet, 348, 1347, 1996

Számos megfigyelés támasztja alá azt a feltételezést, hogy nem minden HIV-infekciónak kitett egyén fertőződik meg tartósan a vírussal. Az exponált, de nem fertőződött egyének lymphocytái HIV burokfehérjékkel együtt tenyésztve proliferálnak és IL-2-t termelnek (l. AH 8/1). A HIV-fertőzött anyáktól született, de végül meg nem fertőződött újszülöttek egy részében a HIV-et felismerni képes cytotoxikus T lymphocyták vannak jelen. A HIV-fertőzöttek rendszeres HIV-szeronegatív partnereiben a HIV egyik regulátor fehérjéjére, a nef-re specifikus cytotoxikus T lymphocyták mutathatók ki, és találtak egyes HIV-peptidekre specifikus cytotoxikus T lymphocytákat HIV-el nem fertőződött gambiai prostituáltakban is. Ezek a megfigyelések arra mutatnak, hogy egyes egyének szervezetébe bekerülő ugyan a HIV, amelynek egyes antigénjei celluláris immunválaszt válthatnak ki, a vírus azonban hamar nem szaporodik el és specifikus antitestek sem keletkeznek.

Nem világos azonban az, hogy a celluláris immunválasz véd-e egy későbbi HIV-fertőzés ellen. Közvetve erre látszik mutatni az, hogy a HIV-2-vel fertőzött prostituáltak legalább is részben védve vannak a HIV-1 infekcióval szemben, bár a protektív hatás mechanizmusa nem ismert.

Szerzők a következő munkahipotézis alapján végezték vizsgálataikat. Ha vírussal való olyan expozíció után, amelyet fertőzés nem követ, protektív immunválasz fejlődik ki, vagy ha a HIV-infekció iránti érzékenység más okból eltérő az egyes egyének között, akkor az expozíció lehetséges idejének növekedésével párhuzamosan az infekció kockázatának csökkennie kell. Ha ezt egy adott zárt csoportban vizsgálják, és a fenti hipotézis korrekt, akkor a csoporthan fokozatosan nőnie kell a védett egyének arányának, tehát az új fertőzések előfordulási számításának, az incidenciának csökkennie kell.

Ennek a hipotézisnek az ellenőrzésére szerzők prospektív vizsgálatot végeztek Nairobiban élő prostituáltak egy olyan csoportjában, amelyben a HIV-fertőzés ritkája igen magas volt. 1985 és 1994 között összesen 1666 prostituáltat vontak be a vizsgálatba. Közülük 1046 (62,8%) már az első vizsgálat során is HIV-szerpozitívnak bizonyult. A többi 620, eredetileg szeronegatív nő közül végül 424-et tudtak bevonni a vizsgálatnak abba a részébe, amelynek célja a HIV-szerokonverzió kockázati tényezőinek felmérése volt. E prostituáltakat 1-10 évig követték. Példevente történt náluk ellenőrzés, amely a gondos klinikai kivizsgálás mellett az életmódra és az STD-k előfordulására vonatkozó adatok gyűjtéséből, valamint HIV-szerológiai és T sejt szubpopulációs vizsgálatokból állt. A szeronegatívoknál is rendszeresen elvégezték a Western blot meghatározást, és HIV-1 PCR vizsgálatokat (a vél és nef gének primerjeinek felhasználásával).

Perzisztensen szeronegatívnak azokat a nőket tekintették, akik a vizsgálat időtartama alatt legalább 3 évig prostituálkőzni dolgoztak, de szeronegatívak és HIV-1-PCR negatívak maradtak.

Eredmények
Az első vizsgálat során szeronegatív 620 olyan nő közül, akiket 1-10 évig követtek nyomon, minden prevenciós erőfeszítés ellenére 239-en szerokonvertáltak, a HIV incidencia 42/személy-év volt. Ez a nagy szerokonverzión rúta érthető, hiszen a prostituáltak klienseinek már 1986-ban 12%-a HIV fertőzött volt, és ez az arány azóta folyamatosan növekedett. Becsléseik szerint (amelyeket matematikai számításokkal is alátámasztottak) 1984 és 1994 között 24-ről 64-re növekedett a prostituált csoport éri HIV-expozíciója, vagyis évente ennyi alkalommal közösültek e prostituáltak HIV-fertőzött férfiakkal kondommal való védekezés nélkül. Azok a nők, akiket 10 évig követtek nyomon, összesen legalább 500 alkalommal érintkeztek védekezés nélkül HIV-szeropozitív kliensnel.

Tehát kétség sem fér ahhoz, hogy ezzel párhuzamosan, ahogy a HIV-fertőzés prevalenciája folyamatosan növekedett Afrikának a Szaharától délre fekvő országaiban és így Kenyában is, fokozatosan nőtt a vizsgált prostituált nők HIV-fertőzöttési kockázata is. Ezért az volt várható, hogy ezzel párhuzamosan megnő a prostituáltak között a HIV-infekció kockázata is. Ennek azonban éppen az ellenkezője következett be. A nyomon követés második éve után a HIV-prevalencia állandó maradt, az incidencia, tehát az új HIV-fertőzések előfordulása pedig jelentős mértékben csökkent. A vizsgált nők egy harmada 10 éven át szeronegatív maradt. A matematikai analízis szerint azoknak a nőknek a részére, akik tartósan szeronegatívnak maradtak, a prostitúcióval töltött évek során egyre csökkent a HIV-infekció kockázata, az új prostituáltakhoz hasonlítva, és ez a különbség egyre nőtt az évek folyamán. Például azoknak a nőknek az esetében, akik 1984-ben kezdtek a foglalkozást, 1985-ben 21%-kal kisebb volt a fertőződés esélye, azokhoz a nőkhöz hasonlítva, akik abban az évben lettek prostituáltak. Úgyanezt az összehasonlítást 1993-ban még jelentősebb különbséget mutatott, a már 1992-ben prostituáltakhoz viszonyítva az 1993-ban a foglalkozást elkezdők esélye a HIV-infekcióra csaknem kétszer magasabb volt. Ha pedig azokat a nőket hasonlítjuk össze, akik 1984 és 1994 között folyamatosan prostituáltak voltak és szeronegatívnak maradtak, azokkal, akik csak 1994-ben váltak prostituáltakká, a HIV-fertőzés kockázata csaknem 100-szor kisebb volt a nők első csoportja esetében.

Bár számos olyan faktor van, amelyről ismertes, hogy a HIV-fertőzés kockázatát növelik, mint pl. a nemi szervi fekélyek előfordulása vagy a gonococcus fertőzés, az elvégzett matematikai analízis szerint ezek egyike sem lehetett felelős a HIV-incidencia igen jelentős és fokozatos csökkenéséért a vizsgált csoportban. Amikor összehasonlították a partnerszámot és a kondom használat gyakoriságát a szerokonvertáló és a szeronegatívnak maradó prostituáltak között, csak kisebb mértékű különbségeket észleltek, az első csoportba tartozó nők 85, a másodikba tartozók 71 %-ának volt egy vagy több rendszeres partnere (p=0.048), és a rendszeres partnerekkel való kondomhasználat gyakoriságában (26, ill. 16%) nem találtak szignifikáns különbséget.

43 olyan prostituáltnál, akik legalább 3 évig (3-10 évig) szeronegatívnak maradtak, megkísérelték a HIV-1 kimutatását a perifériás vér lymphocytákban PCR reakció segítségével, 3 különböző primert használva. Jelentős hányadukban a vizsgálatot többször is megismételtek 9 hónapról 7,8 évig terjedő intervallumban. Mindhárom primerrel minden vizsgálat során negatív eredményt kaptak. Valamennyi nő egészségesnek bizonyult, CD4+ sejtszámuk normális volt, a HIV-1 fertőzés vagy az immunhiány semmilyen klinikai jelét nem mutatták.

Megbeszélés
A vizsgált csoportban a HIV-szerokonverzió aránya az ellelt idővel párhuzamosan fokozatosan csökkent, az új HIV fertőzések egyre ritkábbak lettek és a vizsgált nők egy csoportja tartósan szeronegatív maradt az igen gyakori HIV-expozíció ellenére. A matematikai analízis szerint abban az esetben, ha minden nő egyformán érzékeny lenne a HIV-fertőzésre, akkor ezeknek a szeronegatív nőknek nagy valószínűséggel meg kellett volna fertőződniük a HIV vírussal. A jelenségre elvileg három magyarázat lehetséges:

a) Az első magyarázat szerint azért kerülték el a HIV-fertőzést a szeronegatívnak maradt prostituáltak, mert életmódjukban különböznek azoktól, akik szerokonvertáltak, ill. ritkábbak náluk a HIV-átvitelt elősegítő ismert kofaktorok, pl. az egyes SZT-k. Ezt a magyarázatot azonban a közvetlen összehasonlító vizsgálatok nem támasztották alá, és matematikai számításokkal is kizárható, hogy bármely kötz lenne a fent említett életmódbeli vagy orvosi kofaktoroknak a HIV-szeronegatívok kiszelekciódásához.

b) Egy másik lehetséges magyarázat az, hogy a szeronegatív nők megfertőződtek ugyan a vírussal, de náluk antitestek nem fejlődtek ki. A perzisztensen szeronegatív nők perifériás vér fehérsejtjeiben azonban a vírus a legérzékenyebb eljárással sem volt kimutatható, és CD4+ sejtszámuk is normális volt. Elvileg nem zárható ugyan ki, hogy a szeronegatív prostituáltak nyirokcsomóiban vagy más nyirokszervekben a vírus jelen van, ez azonban az eddigi vizsgálatok alapján valószínűtlen. Ha ez mégis igaz, akkor a szeronegatív nők szervezetében a HIV-1 szaporodás teljes mértékben gátolt, ellentétben a szerokonvertált nőkkel, akiben a vírus elszaporodott, és immundeficienciát, jelentős részükben AIDS-t idézett elő az eddigi vizsgálatok szerint.

cÍgy tehát az a harmadik magyarázat, az, hogy a szeronegatívnak maradt prostituáltak valamilyen biológiai okból rezisztensek a HIV-infekció iránt, megalapozottnak látszik. A lehetséges okok genetikaiak vagy immunológiaiak. A genetikai okok közül elvileg szóba jöhet a CKR-5 HIV-1 ko-receptor homozygota deficienciája (l. AH 10/5 szám), ez azonban az eddigi adatok szerint az afrikai populációban nem fordul elő. Szerzők nem közölt adatai szerint a HIV-rezisztensnek látszó nők között gyakran mutatható ki HIV-1 specifikus sejtes immunválasz, így elképzelhető a rezisztencia immunológiai magyarázata. A pontos mechanizmus felderítése igen lényeges lenne mind a HIV-vel szembeni protektív immunitás megismerése, mind pedig a vakcina fejlesztés szempontjából.

Bármilyen okra is vezethető vissza ez a rezisztencia, igen valószínű, hogy a védőhatás szélesköről, többféle vírustípusra is kiterjed, mivel Kenyában legalább háromféle (A, D és C) HIV-1 szubtípus fordul elő.