Az AIDS kutatás jelenlegi állása a IX. Nemzetközi Immunológiai Konferencia tükrében

Cikk: Dr. Prohászka Zoltán - (SOTE III. Belklinika)

1995. július 23. és 29. között rendezték a IX. Nemzetközi Immunológiai Konferenciát San Franciscóban, az Egyesült Államokban. A konferencián három workshop és három szimpózium keretében foglalkoztak a HIV/AIDS problémakörrel (szimpóziumok: Immunopathogenesis of AIDS, Viral patho-genesis of HIV infection, HIV therapy and vaccination; workshopok: Immunity to HIV, The immunopathogenesis of AIDS, Vaccination against HIV). A következőkben a teljesség igénye nélkül szeretnék az elhangzott előadásokból néhány érdekes eredményt felvillantani, ugyanakkor megemlítem, hogy az Immunology Today 1995/7. száma (Vol. 16) congress perspective cikkeket tartalmaz, melyek közöttt A.G. Dalgleish cikke (p. 336) a HIV/AIDS problémakörrel foglalkozik.

A. Fauci az immunpatogenezisről szóliva bevezetőjében ismertette a nyirokszervek centrum germinativumában lezajló immunológiai folyamatokat, amelyek a CD4+ sejtek aktivációjához, deplécíójához és a vírusszaszaszrizhoz vezetnek. A folyamatos T- és B-sejt aktiváció eredményeként a CD4+ sejtek krónikus, perzisztens aktivációban vannak (ami vírustermelést is jelent), és ennek következtében az energiásná válhatnak vagy apoptosis révén elpusztulhatnak. Ennek szabályozásában különböző folyamatok játszanak szerepet:

a citokin-mintázat (a Th1-Th2 egyensúly eltolódása, az IL-6, TNF-alfa termelés megnövekedése, melyek az aktiváció, vírus expressziót, apoptosis útvonalat indítják be),

a sejt-sejt kölcsönhatások (a CD8+ szuppresszor sejtek, amelyek fékezik az aktivációt),
a külső antigén hatások (pl. bizonyított, hogy aktív tuberkulózisban megnövekszik a szervezetben jelenlévő HIV mennyisége, az un. vírus-load).
Szerepe van még az autokrin-parakrin loop regulációnak és a gyors CD4+ sejt kicserélődésnek is (I. AIDS Fórum 9/1 szám). Ez utóbbiról D. Ho szólt előadásában. Eredményeiből megtudhattuk, hogy milyen hihetetlenül gyors a vírusnak életciklusa és a CD4+ sejtek megújulása. Egy szabad HIV vírus in vivo fébléletideje 5,8 óra, egy megfertőzött CD4+ sejtté 1,7 nap. Egy szabad vírusnak a fagékony sejt megfertőzéséhez és elpusztításához 2,8 napra van szüksége. Ha mindezeket az adatokat összevetjük, kiszámítható, hogy a tünetmentes szakaszban naponta 9,7x109 vírion keletkezik, ami egy 10 éves tünetmentes periódusnak számolva 3,6x10 12 vírus partícula összesen. Mivel minden vírusreplikáció során számos mutáció következik be, ennek az adatok értelmét tesszük azokat a megfigyeléseket, hogy a HIV variabilitásának döntő szerepe van a patogenezisben.

F. Miedema a T-sejt funkcióról, ezen belül is a HIV-ellenes CTL-válaszról tartott előadást. Két csoportot vizsgált, az ún. tartósan tünetmenteseket (long term asymptoma-tic, LTA) és a gyorsan progrediálókat (rapid progressors, RP). Az előbbi csoportba tartozó személyeket a következő kritériumok alapján választa ki: több mint 8 éve bizonyí-tott anti-HIV pozitivitás, 500/m l-enél magasabb CD4+ szám, tünetmentesség, antivirális kemoterápiára még nem került sor. A két csoportban a HLA I osztály által korlátozott anti-gag CD8+ CTL-választ mérte és megállapította, hogy a LTA csoportot stabil immunfunkciók, erős, perzisztens anti-gag CTL-válasz és a HIV-fertőzött sejtek relatív alacsony aránya jellemzi. Az RP csoportban azt találta, hogy a progresszióval párhuzamosan fokozatosan fejlődik ki az immundeficiencia, növekszik a vírus load és csökken az anti-gag CTL-válasz. Mindezek alapján azt a következtetést vonta le, hogy az erős anti-gag CTL-válasz hozzájárul a tünetmentes periódus fenntartásához.

Reinhardt Kurth munkacsoportjának az afrikai zöldmajmokon (african green monkeys, AGM) tett megfigyeléseiről számolt be. Nagy lépéssel jutunk közelebb a HIV pato-genezisének megértéséhez, ha sikerülne felfedni az afrikai zöldmajmok titkát. Ezek a majmok természetes gazdái ugyanis a SIVAGM vírusnak, (amely közeli rokona a HIV-nek) de ez a fertőzés nem vezet sem betegséghez, sem az állatok elhullásához. Pontról-pontra végigvette az előadó azokat a lehetőségeket, amelyek akár a gazdaszervezet (AGM), akár a vírus (SIVAGM) részéről hozzájárulhatnak az állatok egészségének fenntartásához:

1. A vírus-specifikus immunválasz. A fertőzött majmokban nincs szigorúbban neutralizáló, citotoxikus, komplementaktiválói vagy enhancing antitest képzés, viszont minden állatban kimutatható a vírus-specifikus ADCC reakció, NK és CTL sejtek jelenléte.
2. A SIV burkában megtalálható az immunszuppresszív domén, de ez in vitro nem oly hatékony, mint a HIV analóg doménja (HIVenv 583-599).
3. A sejt-eredetűnek. A SIVAGM is képes megfertőzni monocitákat, de a sejtekben marható, a mikroorganizmusok sejten belüli pusztításával arányos respiratory burst tüzzer erősebb, mint a HIV esetében mérhető. A vírusok nem okozzák a sejtek apoptózisát.

4. Variabilitás. Jóllehet a SIV reverz transzkriptáz enzime 2-20-szor pontosabban dolgozik, mint HIV-é, a variabilitás mindkét esetben 0,1-15 % körül mozog.
5. A SIVAGM esetében a vírál-load alacsonyabb, mint tünetmentes HIV-pozitív személyekben.
6. A vírusszaporodás szuppressziója a fertőzött sejtekben. Az egyik döntő különbség itt mutatkozik a két gazdaszervezet között, mert még embereknél a T-sejteknek csak kb. a harmada CD8+, addig az afrikai zöldmajmokban négyszer annyi CD8+ T-sejt van, mint CD4+. (A CD4/CD8 arány emberekben 2.2, rhesus fajokban 0.8, csimpánzban 0.6, AGM-ben és mangabeyben 0.13).

7. Immunodeficiency-vírus suppressing lymphokine. Ezt az afrikai zöldmajmokban újonnan leírt limfokint CD8+, CD11b-, HLA DR- sejtek termelik és képes kapcsolódni CD4+ sejtekhez, ahol nem litikus, dózisfüggő, HLA nem-korlátozott módon képes gátolni az immundeficiencia vírusok termelődését. A limfokin széles reaktivitást mutat, és korrelál a klinikai státusszal. A molekula nem hasonlít más limfokinre, kicsi, hővel és pH-val szemben stabilis, hatása valószínűleg RNS szinten érvényesül. Feltehető, hogy először ez a molekula a felelős az afrikai zöldmajmok egészségének fenntartásáért.

D. Bolognesi az oltóanyag kutatást összegzésre kíemelte, hogy a ma létező (fölleg burok alegységet tartalmazó) vakcinákkal csak azt tudtuk elérni, hogy laboratóriumi tűrzsek ellen hatékony. Jóllehet neutralizáló ellenanyagok termelődését kiváltó immunválaszt indítunk be. Mindennek okaként az állatmodell és in vitro assay hiányát, valamint azt a tényt hozta fel, hogy a különböző rendszerekben tett megfigyeléseket nem lehet egyszegesen emberre lefordítani. Új koncepciót kell találnunk, hangsúlyozta, ha a vad vírusok ellen is hatékony oltóanyaget akarunk konstruálni. Ennek a vakcinának védenie kell a fertőzés ellen, kontrollálnia kell a betegség progresszióját és meg kell akadályoznia a transzmissziót. Elfogadott azzal a gondolattal fogyatte be, hogy fölfedezhetjük 1997-re lesz olyan vakcina, amely hatásos CTL-választ is előidéz, és 1999-re olyan, amely mindenek mellett nyálkahártya-immunitást is kivált.

J. Berzofsky a peptid ill. alegység vakcinák fejlődését fogalta össze. A mai, első generációnak nevezett vakcinákkal sikerült elérni, hogy az immunizáláscs használt molekula csak azokat az immunválaszokat váltsa ki (neutralizáló antitestek, CTL-válasz és Th1 típusú citokin válasz), amelyek valóban optimálisak a védelem szempontjából, és ne az összest, amit egy HIV burokfehérje-konstrukció kiválthat (az előbbiek mellett szuppresszor sejtek, autoantitestek, enhancing antitestek és Th2 citokin válasz). Munkacsoportjuknak sikerült előállítania olyan (általuk második generációsnak nevezett) konstrukciót, amely több epitóp összekapcsolásával ill. szekvenciacserével erősebb immunválasz beindítására képes.

Susan Zolla-Pazner előadásában a neutralizáló antitestek (NAb) titerének, hatásának méréséről szólva egy fraktatúra hívta fel a figyelmet. Ha PHA-val stimulált sejtekkel mérjük a neutralizáló antitestek hatását, az az idővel is változni fog. Ezt a sejtfelszín folyamatos változásával magyarázta, ami a vírus-sejt kapcsolatban is változást okozhat. A neutralizáló hatás ugyanis csak akkor érvényesülhet, ha a CD4-gp120 kapcsolat létrejön. A jelenség kiküszöbölésére az ún. nyugvó sejt (resting cell) assay-t dolgozták ki, melyben nem bleszítokon, hanem nyugvó sejteken mérik a neutralizáló hatást. Az új assay biztosításon lehet, hogy di kell értelmeznünk az eddigi eredményeinket, hangsúlyozta.

A fenti néhány kivonat igazán csak szemelvény a rengeteg előadásból, de mint a világkonferenciákon megszokott (és most is így volt), a résztvevők a párhuzamos programok miatt még egy szűk témakörben sem tudnak mindent áttekinteni.