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

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

Az 1994-ben Yokohamában tartott előző konferencia a HIV-ről és az AIDS-ről addig szerzett ismeretek összefoglalója volt, és a kondetekből 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 lekizdésére.

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

A konferencia egyik fő témája a HIV genetikai diverzitása és a HIV szubtípusok voltak. A HIV-1 izolátumokat eddig fáldrajzi elhelyezkedésük és a vírusburok fehérjéit kódoló env gén V3 hurok-szakaszának szálkezitő szerendje alapján A-tól 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 (Thailföld) alcsoport replikációs riátája 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 többféleta altípus megjelenése azt jelzi, hogy igen erősteljes keveredés, rekombináció és variabilitás létezik a HIV vírustörzsek között, 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 szálkezitő genetikai diverzenciája miatt csak idő kérdése hogy madzíg beszélhetünk jellegzetes altípusokról. E vírusváltozatokonyag az oltóanyag előállítás sikeressége szempontjából is döntő jelentőségű, mivel csak akkor lehet szó hatásos vakcináról, ha minden altípus és változat egy részében stabil, konzervatív, nem változó genetikai szakaszok fordulnak meg.

A másik nagy téma a fertőzöttekben lévő HIV meny-nyiség ("vírus load") kérdése volt. Nem régóta ismertes, hogy a HIV fertőzést követően azonnal óriási mennyiségű vírus termelődik (és mázsaporta 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 függ(ben 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, mindén 25. replikáció után bekövetkezhet mutáció (statisztikailag). A fertőzés fenntartásában szerepet játszik, hogy látens és/vagy krónikus formában sokáig fennmaradnak fertőzött sejtek, sejtfúzióval vagy rekombinációval az addig látszólag "halott" provírusok reaktiválódnak, újra megjelenhetnek restriction mutánsok (oda és vissza irányú mutáció révén), elsősorban akkor, ha az addigi antiretrovirális kezelést abbahagyják. A vírus terhelés kvantitatív meghatározása hozzásegít bennünket a betegség progresszitjának előre jelzésében, 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 igenylő molekuláris vírológiai feltáró munka eredményei most értek be. Erre jellemző példa, hogy a vírus reverz transkriptáz enzimje után szemrebben tisztiatták a HIV fehérjehasító enzimjének, a proteázznak is a szerepét a fertőző vírusprattikulák létrehozásában (ilyen jellegű kutatások intézetünkben is folynak), s ennek eredményeként máru már olyan nagyhatású protéaz-inhibitor gyógyszerek kerültek a piacra mint a saquinavir, ritonavir és indinavir, amelyek kombinációs terápiájával a HIV replikáció jelentős gátlása várható. Új célpontokat is feltárt e fent említett szisztematikus kutatás, amely a HIV vírus sejthe való belépését, ill. a vírusgenom sejtmagba való belépésének részletett tisztázták. Ezen aktív transzport legalább három olyan víruskomponenet igényel (vírális mátrix protein, a vpr szabályozó gén termike és a harmadik HIV enzim az integráz), amelyek funkciójának gátlása (ez ma már elvileg megoldható) tovább bővíti az antivírális beavatkozás fegyvertárát (D.Trono, San Diego, USA). Fágyelemzesmélő azonban, hogy most már nehéztitázottséggel bombázzuk a parányi HIV vírust, még sincs általános áttörés, a csak lassanya, emiektív vírusfunkciókat vagyunk képesek befolyásolni. A legnagyobb kihívás továbbra is a vírusrezistencia 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 elvre kizárva (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 párhuzamosú tükörtetése. David Ho egyértelműen bezárgatta: teljes mértékben kimúlt a korábban P.Duesberg hívve vírológus által hangoztatott tétel, miszerint az AIDS nem a HIV, hanem elsősorban más faktorok együttes hatásának következménye. A mai tétel az AIDS-t a HIV okozza. 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 vírusterheléi (SL, NSI) betegek 5%-a, míg a magas vírusterheléi (RH,SI) betegek 75%-a válik AIDS beteggé. A betegség kimenetelét is a vírus tulajdonságai határozzák meg (vírus fenotípus, szincicíum indukciós képesség, replikációs gyorsaság). Kiépítés szerint V-3?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 visszaszoríja, az hosszú a betegség progresszióját. 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 előbbiről (HIV) kölcsönös kapcsolatának meghatározó tényezőit a HIV heterogenitása, a vírus sejt-tropizmusa, replikációs hatásfoka, cytopatológiája, a CD4 antigén moduláció, a fertőzött lékencsija, a szérum neutralizációra, ill. a szérum enhancement ellenanyagokra való érzékenysége, és a vírus-szekvencia variabilitása (J.Levy,San Francisco). Érdekes módon a fertőzöttnél hosszú távon tünetek nélkül egyváltalán (long term survivor) szerjáltan általában magasabbnak találták a CD8+ sejtek által termelt CAF (vírusellátó antivírális faktor) szintjét, mint a progresszor egyénekben, ami a CAF szabályozó szerepére utal (J.Levy). De a CAF nem azonos a neurotoxo kimutatott b -kemokinekkel (RANTES, MIP-1a , MIP-1b), mivel ezek a vírus sejthe való jutását gátolják, a 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 reményt amelyekkel a HIV fertőzés megakadályozható lenne. Ugyanis e kemokinek sejtreceptorai egyben a HIV másodlagos (senkkender) receptorai is, sőt a HIV különbségei is ezz attól függően, hogy egy sejt milyen másodlagos receptorral rendelkezik. Az alacsony mértékben, lassan szaporodó (slowflow) fenotípusú HIV izolátumok azokban a sejtekben replikálódnak amelyek a CD4 mellett fusin receptort tartalmaznak a sejtfelszínen másodlagos receptorként, míg a gyorsan, magas szinten replikálódó un rapidfligh fenotípusú HIV izolátumok elsősorban a CD4 mellett b- kemokin receptorokkal rendelkező sejteket fertőzi (E.-M. Patrylö, b-kemokinekkel blokkolni lehetne a megfelelő HIV másodlagos receptorokat, s ezáltal megakadályozni a vírusfertőzést. Újabb vizsgálatok azonban azt is kimutatták, hogy e vegyületek nemcsak gátolni, de fokozni is tudják adott esetben a vírális génexpressziót.

Végezetül mind R.Gallo, mind Luc Montagnier előadásaikban óvatosságra intetek 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 jövőmának még nincsen vége, a HIV-et még nem tűöltték ki, sőt még rá sem számoltak, csak most egy kissé megrogygyant. A mérkőzést azonban nem egy menetben vívják.

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