AIDS Hiradó 11. évfolyam (1997)

Cikk:

1. szám

1. A perifériás vér CD8-pozitív T-sejtjeinek gyakori fertőződése HIV-vel
2. Az AIDS-szel asszociált Kaposi szarkómából származó humán herpesz-vírus tenyésztése
3. A betegség korai progressziója thymus rendellenességben szenvedő HIV fertőzött csecsemőkben
4. Egy kemokin-antagonista szer gátolja a HIV szaporodását
5. Kontrollált kezelés interleukin-2 infúziókkal humán immundeficiencia vírussal fertőzött betegekben
6. A virológiai és immunológiai markerek viszonya a klinikai változásokhoz a mikrobiterenkést 200 és 500 közötti CD4+ sejtszámú HIV fertőzött felnőttek nucleozid terápiája után
7. Egy szájnyálkahártya transzudátumot használó HIV-1 antitest- szűrési és verifikációs vizsgálati rendszer értékelése
8. HIV/AIDS Magyarország, 1996 december 31.

2. szám

1. HIV-infekció a CCR5 deléciós allelra homozygóta egyénekben
2. A 32 mutációs allél véd a HIV-betegség gyors progressziójával szemben a HIV-fertőzött heterozygótákban
3. Előzetlen csökkenést az AIDS halálozási rátá az USA-ban
4. Nemzetközi egyetértés kezd kialakulni az antiretrovirális terápia használatára vonatkozóan
5. A humán immundeficiencia vírussal szexuális kontaktus vagy intravénás kábítószerezés során érintkezésébe került személyek expozíció utáni kezelése
6. A humán immundeficiencia vírus és a hepatitis C vírus együttes átvitele tűszúrásos sérülés során
7. A körülmetélés és a HIV fertőzés iránti fogékonyság tanzániai férfiak között

3. szám

1. A szervezet HIV-vel fertőzött különböző sejtfélesége fertőzöttségi arányának jellegzetes csökkenése a kombinációs kemoterápia ideje alatt
2. A vérplazmában mérhető vírus mennyiség és a betegség progressziója közötti viszony az 1-es típusú humán immundeficiencia vírussal fertőzött csecsemőkben
3. Csimpánzok immunizálásával előidézett hosszú ideig tartó védettsége nagy dózissal történő HIV-1 fertőzéssel szemben
4. Egy elveszett lehetőség: a nemzeti tűcsere programok bevezetésének elmulasztására visszavezethető HIV fertőzések száma
5. Segítő keset nyújt-e egy általánosan elterjedt vírus a HIV-nek?
6. Az AIDS betegek rizikócsoport szerinti megoszlása (Magyarország)
7. Kumulatív AIDS esetek - 1997. június 30 (Kontinensenként)

4. szám

1. Visszapillantás az AIDS Hiradó első tíz évfolyamára
2. Segítő keset nyújt-e egy általánosan elterjedt vírus a HIV-nek?
3. Az antiretrovirális kezelés hatása az ondó HIV-1 tartalmára
4. Az intravénás kábítószer élvezők hosszabb ideig élnek a HIV fertőzés után, mint a homoszexuális férfiak: immunológiai vonatkozások
5. Abnormális hüvelyflóra morbiditásával és baktériális vaginosissal társult HIV-1 fertőzés
6. A kombinált antretrovirális terápia pozitív hatásai a CD4+ T sejtek homeostasisára és funkciójára előrehaladott HIV betegségben
7. Az AIDS ben meghaltak rizikócsoport szerinti megoszlása

5. szám

1. Élő attenuált HIV vakcinák: mennyire biztonságos a biztonságos?
2. El vagyunk kényeztetve a koncepciónk választékával
3. A vírusok használatása gyógyszerekről: harcoljunk a HIV tüze ellen tűzzel
4. A hormonális fogamzásgátlás, az A vitamin deficiencia és HIV-1-nek a fertőzött méhnyák és a hüvelyt sejtekből való kijutásának egyéb rizikófaktorai
5. Az opportunista fertőzések megelőzése HIV-fertőzött egyénekben, az 1997-es irányelvek
6. Gyermekek egy AIDS által sújtott világban - néhány adat

1. Az egész országra kiterjedő HIV esetbejelentés az Egyesült Államokban. Egy meghatározó pillanat a járvány történetében
2. Trendek az AIDS incidenciában - Egyesült Államok, 1996
3. A HIV-1 és a HBV együttes átvitele ékelődéses vereksedés során
4. A humán immundeficiencia vírus átvitele nyúllal ajakharapás után
5. A HIV-szerokonverzió eset-kontroll vizsgálata egészségügyi dolgozóknál percután expozíció után
6. Egy új-negatív eredményeket adó HIV antitest mérési módszer: multicentrikus kollaboratív vizsgálat

A betegség korai progressziója thymus rendellenességben szenvedő HIV fertőzött csecsemőkben

Cikk: Kourtis A.P. és mtsai - New Engl. J. Med. 335, 1431, 1996

A perinatalis HIV fertőzés progresszója bimodális lefolyást mutat. A csecsemők egy kisebb alcsoportjában igen gyorsan kifejlődik az AIDS, míg a többiben a progresszió sokkal lassabb. A progresszió legkényegesebb jellője, a CD4+ sejtek számának csökkenése elsősorban e sejtek gyors pusztulásának a következménye, de hozzájárulhat ehhez a CD4+ sejtek defektív képződése is a thymusban. Több állatkísérletes vizsgálat és a fertőzöttekben végzett patológiai megfigyelés szerint is a HIV fertőzés következtében a thymusban súlyos rendellenességek észlelhetők.

A valószínűleg immunbiány egy súlyos, thymus abnormalitással kísért formájában, a DiGeorge szindrómában mind a CD4+, mind a CD8+ T sejtek, mind pedig (szerzők legújabb, még nem közölt vizsgálatai szerint) a CD3+ B sejtek száma alacsony. Mivel a HIV fertőzött csecsemők egy részében korábban szintén alacsony CD5+ B sejtszámot észleltek, szerzők érdemesnek látták annak a szisztematikus vizsgálatát, hogy előfordul-e a DiGeorge szindrómához hasonló immunológiai rendellenesség a HIV fertőzött csecsemők között is, és ha igen, összefügg-e ez a betegség progressziójával.

59 olyan gyermeket vizsgáltak, akik perinatalisan fertőződtek meg HIV-vel. Kontrollcsoportként 168, HIV fertőzött anyától született, de végül nem-fertőződött gyermek szolgált. A HIV fertőzés diagnózisát az antitest titerek alakulása, HIV-PCR vizsgálat és p24 assay, valamint a klinikai tünetek alapján állították fel. Összehasonlítás céljából a vizsgálatot elvégezték 5 DiGeorge szindrómában szenvedő csecsemőben is. A HIV fertőzött ill. kontroll gyermekek egy részét (40) születésük óta követték, a többi 19 csecsemőnél is megtörtént az első vizsgálat fél éven belül. Minden csoportot rendszeresen vizsgáltak klinikai, immunológiai és virológiai módszerekkel.

Az 59 HIV fertőzöttnek bizonyult gyermek közül 19-ben fejlődött ki AIDS első életévük során. A többi 40 gyermek közül az AIDS csak az első életévük betöltése után alakult ki (17) vagy ez még az utolsó ellenőrző vizsgálatuk során sem volt diagnosztizálható (23). Az AIDS diagnózis felállításának median életkora az első csoportban 4.0, a másodikban 40.5 hónap volt.

A kontroll csoportban végzett mérések szerint a CD4+ és CD8+ sejtszám normál értékének alsó határa (5-ik percentilis) 1900/L ill. 850/l volt. Azoknál a gyermekeknél valószínűsíthetők a thymus rendellenesség fennállását, akiknek mindkét T sejt szubpopulációi értéke ennél alacsonyabb volt. 17 ilyen gyermeket találtak (thymus defektus csoport) és ezeket hasonlították össze a többi 42 gyermekkel (thymus defektus nélküli csoport). A két csoport közötti jelentős volt a különbség a CD5+ B sejtek számában (median: 126, ill. 1594, a kontroll csoportban 1075) is.

A két csoport CD4+ és CD8+ sejtszáma közötti különbség fennmaradt az után vizsgálat során is. A thymus defektus csoportban mért értékek igen alacsonyak voltak, és igen kevéssé különböztek a DiGeorge szindrómásokban mért értékektől. A thymus defektus nélküli csoportban mért CD4+ és CD8+ sejtszámok különbözték ugyan a kontroll csoportban kapott értékektől, de ez a különbség csekély volt a két HIV fertőzött csoport közötti különbséghez képest.

A vizsgálat legérdekesebb része az volt, amikor a thymus defektusos ill. e nélküli csoportban használhatók össze a HIV betegség lefolyását. Az első csoport 17 gyermeke közül az első életév során 14-ben fejlődött ki az AIDS, egy-egy további gyermekben 13, ill. 20 hónapos korban állították fel az AIDS diagnózist. Ezzel ellentétben a második csoport 42 gyermekek közül csak 5 lett AIDS-es első életéve betöltése előtt. A túlélési görbe-analízis szerint 12, ill. 24 hónapos korban az AIDS kifejlődésének kockázata a thymus defektusos csoportban 75, ill. 92%, a thymus defektus nélküli csoportban 14 és 34% volt. Annak a kockázata, hogy a gyermek AIDS-ben meghal egyéves, ill. kétéves korára az első csoportban 38 és 64%, a másodikban 0 és 3% volt, a különbség mindkét összehasonlítás esetében extrém módon szignifikáns (p0.0001). A Pneumocystis carinii pneumonia is sokkal gyakrabban volt észlelhető a thymus rendellenességet mutató HIV fertőzöttekben (47%), mint a fertőzöttek másik csoportjában (14%), az első csoport betegeinek ez volt a fő haláloka. Gyakrabban fordult elő a hypogammaglobulinosemia is az első csoportban (3/8), mint a másodikban (0/28). Un. Elispot módszerrel megállapították, hogy az első csoportból vizsgált 8 beteg 8 sejtjei közül egy se, míg a második csoport vizsgált 21 betege közül 17 termelt in vitro HIV gp160 elleni antitesteket.

Megbeszélés
A HIV fertőzött felnőttekben és a gyermekek nagy részében is a CD4+ lymphocyták száma az AIDS végstádiumáig magas. Ezzel ellentétben a thymus aplasia következtében kifejlődő veleszületett súlyos immundeficienciában, a DiGeorge szindrómában, szenvedő csecsemőkben mind a CD4+, mind a CD8+ T sejtek jelentős mértékben csökken, hiszen mindkét sejttípus képződéséhez funkcióképes csecsemőmirigy szükséges. Szerzők legújabb adatai szerint ehhez tárul a CD5+ B sejtek számának csökkenése is. Jelen vizsgálatukban szerzők elkülönítették a HIV fertőzött csecsemők egy olyan alcsoportját, akikben megtalálhatók a fenti, a DiGeorge szindrómára jellemző lymphocyta szubpopulációi eltérések. Ez arra mutat, hogy e csecsemőkben a HIV fertőzés a thymus funkciók zavarát idézte elő. Csaknem minden ilyen gyermekben a HIV fertőzés gyorsan progredált, és még első életévük során AIDS fejlődött ki. Szerzők így magyarázzák ezt a megfigyelést, hogy a thymus funkciók rendellenessége következtében kevesebb lymphocyta érik ki és kerül a perifériás szervekbe. Így itt kisebb lesz a lymphocyta-reservoire. Mivel a HIV infekció által gyors ütemben pusztuló CD4+ sejteket a szervezetnek pótolnia kell, a kisebb reservoire gyorsabban merül ki, és szükkal gyorsabban következik be a CD4+ sejtek számának csökkenése és e miatt a HIV betegség progressziója is. Azt még nem lehet pontosan megmondani, hogy a többi HIV fertőzött gyermekben miért nem következett be a thymus dysfunkció, valószínű azonban, hogy e mögött a különböző HIV törzsek thymus- károsító hatás közötti eltéréseik rejlenek.

Szerzők ebben a csoportban még nem tudták megmérni a plazmában jelen lévő vírusmennyiséget. Így nem tudják bizonyítani azt az indirekt bizonyítékok alapján valószínűnek látszó feltételezéseiket, hogy a thymus dysfunkciós gyermekek az in utero fertőzöttek közül kerülnek ki.

Az eredményekből fontos klinikai következtetések adódnak. Érdemesnek látszik a thymus rendellenességgel járó HIV betegség mintt korábbi felderítése, mert e gyermekeknél különösen fontos lehet az igen korai, még a 6 hónapos kor előtt elkezdett Pneumocystis carinii pneumonia preventív kezelés. E csoportban a többi fertőzöttéhez viszonyítva agresszívebb antivirális kezelésre és esetleg thymus transzplantációra is szükség lehet.

A perifériás vér CD8-pozitív T-sejtjeinek gyakori fertőződése HIV-vel

Cikk: Livingstone W.J. és mtsai. - Lancet 348, 649, 1997

A vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák a perifériás vér különböző immun-sejtjei HIV fertőzöttségének mértékét HIV betegekben. Az egyes sejttípusokat standard eljárások segítségével szétválasztották, és ezekben PCR módszerrel mérték a HIV-DNS (provírus) mennyiségét.

A vizsgálatot 16 HIV fertőzött egyénben végezték. Ellenőr elkülönítették a betegek vérében a monocitacheris sejteket, majd ezt a szuszpenziót monoklonális ellenanyagokkal borított mágneses gyöngyöket használva öt szubpopulációra (CD4+ T sejtek, CD8+ T sejtek, monocyták, B sejtek és dendritikus sejtek) osztották. A szeparált sejtszubpopulációkból izolálták a DNS-t, és a limitált hígításos nested PCR eljárás útján megmérték a specifikus HIV-1 DNS provírus mennyiségét. Kétlépcsős primert (a V3 loopot kódoló env-gén darab, ill. a gag gén egyes részei) alkalmaztak. FACS módszer segítségével megállapították a különböző szubpopulációk arányát a kiindulo mononuclearis sejt-szuszpenzióban, és így azt is ki tudták számítani, hogy a DNS-provírus mennyiség a betegek vérében hogyan oszlott meg az egyes szubpopulációk között.

Eredmények
A mononuclearis sejt-szuszpenziót először két részre osztották a kicka vvs-ekkel való rozetta-képzés alapján. A rozetta-képző szubpopulációkból különböztek el anti-CD4 ellenanyaggal fedett gyöngyök segítségével a CD4+ sejteket, majd a maradékból hasonló eljárás útján a CD8+ sejteket. A rozettát nem képző szubpopulációkból először a monocytákat különítették el CD11b és CD14 specifikus monoklonalisokkal bevont mágneses gyöngyök segítségével. A macaládék sejtekből izolálták CD4 és CD21 antitestekkel fedett gyöngyöket használva a B sejteket. Az ezután még megmaradó sejtek többsége dendritikus sejt volt, amelyeket anti-CD4 és anti-HLA-DR ellenanyagokkal bevont gyöngyök segítségével izolálták.

13 beteg esetében elkerült mind az öt sejt-szubpopulació szeparálása. 8 betegnél a vizsgálat előtti időszakban mért CD4+ sejtszám átlaga 200/l-nél kevesebb (1. csoport), míg 5 beteg esetében (2. csoport) ennél magasabb volt. A kapott eredményeket a CD4+ sejtszám, tehát a HIV betegség progressziója jelentős mértékben befolyásolta. A szeparált CD4+ sejt szubpopulációkban mind a 13 beteg esetében ki lehetett mutatni a HIV-1-DNS-t, ennek mennyisége azonban lényegesen magasabb volt a betegnek első csoportjában (39-4982 kópia/106 sejt), mint a másodikban (1-117 kópia/106 sejt). A második csoport betegei vérében szeparált CD8+ sejtszubpopulációkban HIV-1-DNS nem (n=4) vagy csak minimális mennyiségben (n=1) volt kimutatható, míg az első csoport minden betegétől elkülönített CD8+ sejtek jól mérhető mennyiségben (2-400 kópia/106 sejt) tartalmazták HIV-1 provírus szekvenciákat. A monocyta szuszpenziókban csak négy esetben lehetett HIV-1-DNS-t detektálni, mind a négy pozitív szuszpenzió a HIV betegség előrehaladottt stádiumában lévő, igen alacsony CD4+ sejtszámú betegtől származott. Minden egyes B sejt szuszpenzió negatív volt HIV-1-DNS-re. Ezzel ellentétben a szeparált dendritikus sejt szubpopulációk nagy gyakorisággal tartalmazták HIV-1 provírust, 10/13 beteg esetében sikerült ezt detektálni, 6-1099 kópia/106 sejt mennyiségben, ill. azonban nem volt olyan nagy különbség a két betegcsoport között, mint a CD4+ vagy a CD8+ T sejtek esetében. Azt is kimutatták, hogy az összes monocitacheris sejtpopulációra számítva, a betegség progressziójával párhuzamosan arányilag kevesebb CD4+ sejt és több CD8+ sejt a HIV fertőzött.

Mivel a CD8+ sejtek gyakori HIV fertőzöttségét szerzők is megtegő megfigyelésnek találták, egy másik eljárás segítségével is szeparálták a CD8+T sejteket három beteg esetében. Ez az eljárás lehetővé tezi a sejt-szubpopulációk tisztaságának közvetlen meghatározását: a CD8+ sejtek frakciója csak 0,5 - 1,3%-ban tartalmazott CD4+ T sejteket. Mind a három beteg esetében ki tudták mutatni a CD8+ sejtek HIV-1 fertőzöttségét, 8,7-1400 kópia/106 sejt mennyiségben, a két eljárással kapott értékek jó megegyezték egymással, és kizárható volt, hogy ez a CD4+ sejtekkel való minimális mértékű kontaminálódás eredménye lenne.

Megbeszélés
A vizsgálat két legfontosabb eredménye annak az igazolása, hogy a HIV-1 megfertőzi a CD8+ T sejteket az előrehaladott HIV betegségben szenvedőkben és betegség korai és késői szakában egyaránt kimutatható a dendritikus sejtek HIV fertőzöttsége is. Korábbi adatok szerint (Schnittman et al., Science 245, 305, 1989; Pallidopoulos et al., J.Virol. 63, 4626, 1989) a CD8+ sejtek nem fertőződnek meg a vírussal in vivo. E korábbi és jelen megfigyelések közötti különbség ilk oka valószínűleg az, hogy az 1989-es vizsgálatokban még sokkal kevésbé érzékeny PCR eljárásokat alkalmaztak, amelyekkel a kis mennyiségben jelen lévő vírus nem volt kimutatható.

Különböző magyarázatokat vetnek fel a szerzők a CD8+ sejtek HIV-1-el való fertőződésének mechanizmusára vonatkozóan. (Mivel a CD8+ sejtekben CD4 receptor nincs jelen, a CD4-gp120 kölcsönhatással kezdődő majd a CKR-5, ill. CXCR4 koreceptorok közreműködésével folytatódó fertőzési út kizárható).

- A fertőzött CD4+ sejtekkel együtt tenyésztett CD8+ sejtek megfertőződnek a vírussal, így lehetséges, hogy a CD4+ és CD8+ sejtek közötti, fiziológiás immunfolyamatnak tekinthető kölcsönhatás során kerül a HIV-1 a CD8+ sejtekbe.
- A másik lehetőség az, hogy a thymusban a T sejtek egy olyan első-alakja fertőződik meg a vírussal, amely még a CD4 és CD8 receptort együtt hordozza, majd e HIV fertőzött sejtekből differenciálódásnak a HIV-1-et hordozó CD8+ T sejtek.
- Egy harmadik lehetőség az, hogy a CD8+ sejteket a HIV egy, a CD4-től független mechanizmus útján fertőzi meg. E folyamatban szerepet játszhatnak a CKR-5 koreceptorok is, melyek a legújabb adatok szerint jelen vannak a CD8+ sejtekben is. - Ezek az eredmények valószínűvé teszik azt a lehetőséget, hogy a CD8+ sejtek számának a HIV betegség végső stádiumában észlelhető csökkenése a vírus közvetlen cytopathogén hatásának tulajdonítható.

A dendritikus sejtek HIV-fertőzöttségére vonatkozó korábbi irodalmi adatok ellentmondások: egyes szerzők ki tudták mutatni, mások nem tudták detektálni a vírust a betegek véréből vagy a nyirokcsomóból szeparált dendritikus sejtekben. Jelen cikk szerzői a vizsgált betegek többségében (10/13) ki tudták mutatni a HIV-1 provírust a szeparált dendritikus sejtszubpopulációkban. Azt is igazolták, hogy az e sejtekben jelen lévő vírus V3 kacsának szekvenciája különbözik az ugyanesnek a betegnek a CD4+ vagy CD8+ sejtjeiben megtalálható törzsek V3 szekvenciáitól, amely egyértelműen bizonyítja, hogy e sejtek in vivo valóban megfertőződtek a vírussal.

Szerzők eredményei arra mutatnak, hogy a HIV-1 sejttropizmusa sokkal szélesebb, mint ezt eddig gondolták. E megfigyelések igen lényegesek lehetnek a HIV betegség pathomechanizmusának megértése és az új terápiás stratégiák kidolgozása szempontjából.

A virológiai és immunológiai markerek viszonya a

klinikai változásokhoz a mikroliterenként 200 és 500 közötti CD4+ sejtszámú HIV fertőzött felnőttek nucleozid terápiája után

Cikk: **Katzenstein D.A. és mtsai. - New Engl. J. Med. 335, 1091, 1996**

Az utóbbi idők során egyre inkább a plazma HIV-1 RNS-szint változásai alapján ítélik meg a különböző antiretrovirális kezelések hatásosságát. Azonban meg minélig arányfaj kevés olyan vizsgálatot végeztek, amelyekben párhuzamosan tanulmányozták volna az egyes kezelési módokat az RNS-szint változásaira és a betegség progressziójára gyakorolt hatását. A szerzők, ezért az im. AIDS-ben 115 vizsgálat keretében (amelynek célja a különböző nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor szerekkel végzett monoterápia és kombinált kezelés összehasonlítása volt) a vizsgálatba bevont betegek egy csoportjában megmérték a HIV RNS szérum-koncentrációt, a CD4+ sejtszámot a kezelés ellkezdése előtt és a terápia alatt. Analizálták a az összefüggéseket a virológiai és immunológiai változások, valamint a betegek túlélése és a HIV betegség progressziója között.

A vizsgálatot 366 betegben végezték el. A betegeket véletlenszerűen 4 csoportba osztották, az egyes csoportok betegei csak zidovudint, csak didanozint, zidovudint+didanozint, ill. zidovudint+zalcitabint kaptak. A négy csoportban 8 hetes kezelés után az eredeti értük 56%-ára, 22%-ára, 12%-ára, ill. 13%-ára csökkent le a HIV-1 RNS plazma szintje. Mindi magasabb volt a kiindulói értük, annál kevésbé csökkentette le ezt a kezelés. Szoros összefüggést észleltek a HIV-RNS szint nyolcheteo terápia után mért változásai és a betegség progressziója (AIDS kifejlődése és/vagy AIDS okozta halálozás) között. Azokban a betegekben, akikben a különböző kezdések határára az RNS szint a kiindulói értük kevesebb, mint egynegyedére csökkent le, a betegeknek csak 7%-ában következett be a progresszió, míg azokban a betegekben, akiknél ezenál kevésbé hatott a kezelés az RNS szintre, 17%-ban következett be progresszió a kb. egyéves követési időszak során. Hasonló különbségeket észleltek a CD4+

sejtszámában is. Az eredmények tehát arra mutatnak, hogy a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor szerekkel végzett kezelés után a plazma RNS szint változásai alapján előre jelezhető a betegség klinikai progressziójának gyorsasága is.

Az AIDS-szel asszociált Kaposi szarkómából származó humán herpesz-vírus tenyésztése

Cikk: **Foreman K.E. és mtsai - New Engl. J. Med. 336, 163, 1997**

A Kaposi sarcoma a HIV fertőzöttekben leggyakrabban, kb. 20%-ban előforduló rosszindulatú daganat. A járványtani adatok arra mutatnak, hogy a Kaposi szarkómát szexuális úton terjedő fertőző ágens okozza. Chang és mtsai. 1994-ben egy herpesz-vírus-szerű DNS szekvenciát mutattak ki az AIDS-zsel asszociált Kaposi szarkómából vett szövetmintákban. Feltételezték, hogy a DNS egy új, eddig még nem ismert, a gamma-herpesz-vírusok közé tartozó herpesz-vírusnak felel meg, amelyet Kaposi szarkómához asszociált herpesz-vírusnak (KSHV) vagy HHV-8-nak (8-as típusú human herpesz-vírus) neveztek el. E DNS szekvenciát, azóta kimutatták a Kaposi sarcoma mind a négy ismert formájában (klasszikus, AIDS-hez asszociált, afrikai endémiás, iatrogén) és egyes speciális lymphomákban is.

Mindez idáig nem sikerült a vírus kitenyésztése, így nem volt az előfeltételt, hogy a DNS-szekvencia egy replikációra képes vírust vagy egy szaporodni nem képes, defektív vírust kódol-e. Szerzők voltak az elsők, akik az AIDS-zsel asszociálódott Kaposi sarcomás szövetből egy sorozaton passzáson is átvihető herpesz-vírust tenyészteztek ki, amely tartalmazza a KSHV-t kódoló, korábban leírt DNS-szekvenciát.

Ők Kaposi szarkómás beteg bőr-lasszőből készítettek tenyészetet, az előbő származó un. spindle sejteket sorozatosan passzálták. Az első passzázsokból származó spindle sejt hullírákat egy, 293-as jelzésű embrió endotheliális sejtvonal sejtjeivel tenyészették együtt. A 293-as sejtekben a tenyészetbe került egy vírus vált kimutathatóvá, amelynek DNS szekvenciája a KSHV-al azonosnak bizonyult. A vírus citotoxikus volt a 293-as sejtvonal sejtjeire. A fertőzött sejtekben a KSHV PCR-reakcióval minden esetben kimutatható volt, a vírust nem tartalmazó sejtekben azonban nem. A citotoxikus hatás és PCR-jel legalább 20 sorozatos passzázs után is fennmaradt a 293-as sejtekben. A sejtekből vírus képzik szám arányfaj alacsony (1-10 képia/sejt) volt. Különböző molekuláris biológiai és elektronmikroszkópos eljárásokkal is bizonyítani sikerült a szerzőknek azt, hogy a vírus-replikáció a 293-as sejtekben valóban végbemegy. A fertőzött tenyészetek sejtjeinek csak 1%-a tartalmazott vírust az elektronmikroszkópos felvételek tanúsága szerint, ennek okát nem ismerik. Mivel a citotoxikus hatás a sejtek lényegesen nagyobb százalékára terjed ki, valószínűnek látszik, hogy ez a hatás indirekt.

Annak ellenére, hogy a szerzőknek sikerült a KSHV kitenyésztése a Kaposi szarkómás laesiókból, még ma sem lehet biztosan állítani azt, hogy a KSHV a Kaposi szarkóma kórokozója. Azonban a vírus izolálása megkönnyíti majd a diagnosztikai módszerek kifejlesztését, a vírus és a tumor közötti vitszony tanulmányozását, és a fertőzöttek szervezetének a KSHV infekcióra adott válaszának vizsgálatát is. A dolgozatot az újság azonos számában tárgyaló szerkesztőségi cikk (Mocarski et al, NEJM 336, 214, 1997) szerint a tenyésztett KSHV-val végzendő további vizsgálatoktól három fontos kérdés megválaszolása várható.

- Milyen nagy a KSHV infekció prevalenciája a különböző népességcsoportokban?
- A KSHV részt vesz-e a daganat keletkezésében vagy csak másodlagosan társul ehhez? és
- Hol és mikor kezd a KSHV a szervezetben replikálódni és ez megelőzi-e a Kaposi szarkóma kifejlődését?

Végeredményben a szerzők által elvégzett munka folytatásaként remélhető, hogy a KSHV szerepe a Kaposi szarkóma előidézésében és pathomechanizmusában tisztázható lesz.

Egy kemokin-antagonista szer gátolja a HIV szaporodását

Cikk: **Arenzano-Seisdelos F. és mtsai - Nature 383, 400, 1996**

A legújabb feltevésnek, amelyek szerint a kemokinek kemotaktikus receptorok a HIV-1 CD4+ sejtekbe való bejutásának elsődleges korlátozói (r. Ait...,), jelentős lehetőséget megvalósításukat a HIV terjedés mechanizmusának alaposabb megismerésében is. A CC- kemokinek közé tartozó RANTES, MIP-1 és MIP-1 a CC-CKR5 receptorokat vagy kemokinokat olyan gátolják a macrophagok és lymphocyták fertőzését a macrophag-tropikus HIV törzsekkel. A CXC kemokin SDF-1 pedig - melyre sejtjeinken igazolták, hogy a CXCR4 (korábbi nevei: fusin vagy LESTR) receptor természetes ligandja - a T sejt tropikus HIV izolátumokkal történő HIV infekciót képes meggátolni.

E megfigyelések szerint a kemokinek vagy ezek származékai felhasználhatók lehetnek a HIV fertőzöttek kezelésében. A kemokinek terápiás alkalmazását azonban megnehezítheti az, hogy ezek az anyagok kemotaktikus hatásnak a leukocytákra, és aktiválják is ezeket a sejteket. Ezért szerzők, egy francia-kanadai-svájci munkacsoport tagjai, a CC kemokin RANTES egy olyan változatát állították elő, amelynek sem kemotaktikus, sem leukocyta aktiváló hatása nincsen. A származékot ezintetikus úton állították elő olymódon, hogy az N-terminális első nyolc aminosavat kihagyták. Az új RANTES-analógot eznek megfelelően RANTES(9-68)-nak nevezték el. Igazolták, hogy a RANTES(9-68), az eredeti kemokinhoz hasonlóan erősen gátolja a PHA-al aktivált perifériás vér mononuclearis sejtek fertőzését a macrophag-tropikus YU-2 HIV-1 törzzsel, de nem befolyásolja a T-sejt tropikus LAI izolátummal való fertőzésüket. A 90%-os gátláshoz nagyobb mennyiség (30-300 nM) kellett a RANTES

származékból, mint a RANTES-ból (3-30 nM), ennek valószínűleg az az oka, hogy az előbbinek kisebb az affinitása a kemokin-receptorokhoz, mint az utóbbinak.

Különböző kísérleti feltételekben, különböző donorok sejtjeit használva ézelletek ugyan variabilitást a gátló hatásban, de egy alkalommal se tapasztaltak azt, hogy akár a RANTES, akár a RANTES(9-68) fokozta volna a macrophag-tropikus HIV törzsek replikációját az említett macrophag sejtkultúrákban.

Szerzők eredményei szerint tehát egy kemokin szerkezeti módosításával elállítható egy olyan származék, amely bár elveszti kemotaktikus és leukocyta aktiváló képességét, hatékonyan képes a kemokinreceptorokhoz kötődni, és így gátolni képes a HIV fertőzést is. E megfigyelés szerint a receptorokon keresztül történő jeltovábbítás és a sejt-aktiváció valószínűleg nem szükséges a HIV gátló hatáshoz, ehhez a receptorok blokkolása elégséges lehet. Mivel kemokin-agonista hatásuk nincs, a CC és

CXC kemokin-antagonisták valószínűleg nem gyulladás-keltők (e hatásuk korlátozná terápiás felhasználhatóságukat). Jelen eredmények ígéretesek és ezek alapján érdemesnek látszik hasonló kemokin-származékok potenciális HIV gátlószerkezet való előállítása.

Egy szájnyálkahártya transzudatumot használó HIV-1 antitest- szűrési és verifikációs vizsgálati rendszer értékelése

Cikk: **Gallo D. és mtsai - JAMA 277, 254, 1997**

Az elmúlt 10 év során számos módszert jelent meg arról, hogy a HIV-1 ellenes antitestek jelen vannak a fertőzöttek nyálában. Nyilvánvaló, hogy a nyál-testének, mint nem-invazív eljárásnak számos előnye van a vérvételnél végzett vizsgálattal szemben. A mintát nyerése és kezelése biztonságosabb, könnyebb a vizsgálandók megnyerésére is a mintavételhez. Különösen ajánlott az az eljárás az intravénás kábítószerelőknél, akiktől vénás elhasználhatósága miatt igen nehéz vérmintát nyerni.

Korábban azonban több olyan szempont is felmerült, amelyek kétséget ébresztettek a nyálmintek használhatóságát illetően. A fő problémák részben abból adódtak, hogy felismerték: a nyálmintákk antitest koncentrációja erősen függ a mintavétel módszerétől. Sokszor azért is tűntek a nyálmintát kapott eredmények meghíthatatlannak, mert a mintákk vizsgálatát a nélkül végezték, hogy az eredetileg szérumvizsgálatra kidolgozott eljárásokat adaptálták volna a nyálmintákk kisebb antitest koncentrációjához.

A legkorábbi vizsgálatokat olyan nyál vagy képet mintákkal végezték, amelyeket a vizsgálati alanyok közvetlenül a gyűjtőedénybe kpitek. A teljes nyálmintra a parotin, a submandibularis mirigyek és a kisebb nyálmirigyek secretumának keverése, de tartalmaz mucint (amely nagy viscositása miatt megnehezítheti a minta pipettázását), baktériumokat (melyek protease enzimjei az IgG antitesteket lebonthatják), levált epithelialis sejteket és nyálkahártya transzudatumot is. A teljes nyál IgG tartalma szérumjaj kicsi, ez is a szájnyálkahártya transzudatumból származik. A szájnyálkahártya transzudatum (SZNYT) a vérplazma fehérjéinek az ingyes és a szájnyálkahártyán keresztül történő transzudatációnak eredménye.

A nyálmintát használatával kapcsolatos fenti problémák kiküszöbölése céljából szerzők egy speciális eszközt alkalmaztak a SZNYT-k gyűjtésére. Az eszköz egy olyan csmotikus gradienst hoz létre, amely elősegíti az intestitialis folyadék transzudatációját a szájnyálkahártyán és az ínyen át. Korábbi vizsgálatok szerint az ezzel az eszközzel nyert SZNYT kb. 4-szer több IgG-t tartalmaz, mint a teljes nyál. Az eljárás használhatóságát tovább javítja egy nem-toxikus stabilizáló konzerváló folyadék használata, amely megakadályozza a baktériumok elszaporodását a vizsgálati mintában, és enátal az IgG degradációját is.

Vizsgálati egységek és módszerek
11 különböztetőzsgálati helyen (véradó állomások, STD klinikák, HIV-betegeket ellátó intézmények, hemofília központ, egyéb egészségügyi intézményeki 3570 egyéntől gyűjtöttek az általuk kifejlesztett eszközzel SZNYT mintákat. Körülük 2380 alacsony HIV rizikójú egyénektől, 698 pedig fokozott HIV fertőzési kockázatnak kitett (homo- és biszexuális férfiak, intravénás kábítószerezők, prostituáltak, hemofíliások, 1985 előtt vérátömlesztést kapottak, ill. ezek szexuális partnerei) személyektől származott. 242 AIDS-es betegtől is vettek SZNYT mintát. 248 minta pedig olyan személyektől származott, akiknek betegsége (nem-HIV vírus fertőzések, autoimmun betegségek, polyclonalis vagy monoclonalis gammopathiai, ill. állapota (korábban több gyermeket szült nők) ál-pozitív HIV-antitest teszttel eredményezhet. Valamennyi vizsgált egyén esetében az SZNYT mintá mellett szérummintákkal is megtörtént a HIV-ellenanyag vizsgálat.

A SZNYT mintákat egy OraSure HIV-1 Oral Specimen Collection Device elnevezésű eszközzel gyűjtötték. Az eszköz egy műanyag pálcára rögzített pamatszálakból készült párnácskából áll, amelyet ellátlag a transzudatált elősegítő hypertumás oldódattal kezelték. Az eszközt az alsó fogsor ínye és a pofa nyálkahártya közé helyezik, és itt tartják 2 percen keresztül. Ezután a párnácskát nem-toxikus konzerváló oldatot tartalmazó edénybe helyezik. A mintákat a gyártó által előírt feltételek szerint juttatták el a vizsgáló laboratóriumokba, ahol ezeket 4oC-on tárolták és a gyűjtés után 3 héten belül megvizsgálták.

A minta vizsgálata az Organon Teknika Oral Fluid Véronsetika HIV-1 Microelisa System segítségével történt. Ez lényegében azonos a szérumvizsgálatra használt Virusnotika kittel, azonban az eljárást úgy módosították, hogy nem 1:75, hanem 1:2 arányban történik a SZNYT minta hígítása. A kapott eredmények verifikálása az Epitope Inc. által kifejlesztett speciális Western blot kit segítségével történt. A teszt érzékenységét különbözőmódszerekkel fokozták. Speciális, az SZNYT-ra erősen pozitív, gyengén pozitív és negatív kontrollokat is tartalmaz a kit. A minta hígítását a szérumhoz képest itt is jelentősen, csaknem hatszörösére csökkentették, és a mintával való inkubálás idejét 1 órárói 3 órára növelték meg. A végrehajtott módosítások eredményeképpen minimális mennyiségű SZNYT minta is elegendő volt a vizsgálathoz.

A vizsgálati protokoll szerint az első EIA teszthen nem-reaktív mintákat HIV antitest negatívnak tekintették. A reaktív mintákat ismételten megvizsgálták. Ha legalább 2/3 esetben reaktív volt a teszt, elvégezték a verifikációs vizsgálatot is a Western blottal. Ha ez utóbbi negatív volt, a mintát HIV-negatívnak minősítették, ha a Western blot pozitív eredményt adott, a SZNYT mintát HIV pozitívnak tekintették, bizonytalan WB eredmény esetén ismételt mintát kértek a vizsgált egyéntől.

Eredmények
672 HIV szeropozitív egyén esetében történt meg a SZNYT mintá vizsgálata is. 65 esetben pozitív, 7-ben bizonytalan volt az EIA teszt eredménye, negatív eredményt egy esetben kaptak, amelyet a WB vizsgálatban bizonytalannak találtak. Tehát a SZNYT EIA vizsgálat érzékenysége 99,9% (672/673) volt. Mivel a WB vizsgálat elvégzése után valamennyi EIA reaktív mintát vagy pozitívnak vagy bizonytalannak minősítették, tehát egy minta sem volt verifikáltan ál-negatív, a vizsgálat pozitív prediktív értékét 100%-nak lehetett mínősíteni.

2897 HIV szeronegatív egyéntől származó SZNYT mintát teszteltek. 2880 egyénnél az EIA non-reaktívnak bizonyult, még 17 minta (ezek közül 14 alacsony rizikójú, 3 magas rizikójú egyéntől származott) ismételten reaktív volt az EIA tesztben. Ezek közül a Western blot 13-ban negatív eredményt adott. Így a 2897 HIV-vel nem fertőzött egyén közül 2893-at (99,9%) a SZNYT vizsgálat alapján is nem-fertőzöttnek lehetett minősíteni. A maradék 4 minta a WB vizsgálatban bizonytalan eredményt adott, így végeredményben a vizsgálat negatív prediktív értéke 99,97% volt.

Amikor az ugyanazon egyénekről nyert szérum és SZNYT mintákban végzett WB vizsgálat eredményeit összehasonlították, azt találták, hogy a celkok száma és erőssége általában megegyezik a kétféle minta esetében.

Megbeszélés
A kapott eredmények szerint az alkalmazott eszközzel nyert mintáknak a használt EIA és WB tesztekkel történő vizsgálata igen pontos eredményt ad, egyetlen (a betegség igen késői stádiumában lévő beteg) kivételével mind a 3570 vizsgált egyén esetében korrekt eredményt kaptak. A 2569 személy közül 3558-ban már az első EIA teszt reaktivitása alapján megállapítható volt a helyes HIV-antitest státusz. A vizsgálat pozitív, ill. negatív prediktív értéke igen jó (100, ill. 99,97%) volt. A vizsgált populációban nagy gyakorisággal fordulnak elő HIV fertőzöttek. Kiszámítható, hogy egy alacsony rizikójú populációban (pl. az USA önzetkenességában, ahol a HIV-szeroprevalencia 0,4%) a vizsgálat negatív prediktív értéke meghaladná a 99,999%-ot (Sorensdik, mint 1 át-negatív 100 000 lakosra számolva).

Korábban két vizsgálatban használták az itt alkalmazott SZNYT mintavételi eszközt, hasonlóan jó eredményeyel. Ezek az eredmények lényegesen jobbak, mint a közvetlen vizsgálati eljárhe kitpitt vagy más mintavételi eszközzel kapott adatok. Ennek valószínűleg két oka van: a) a SZNYT mintákban az IgG koncentráció (7,2-100 mg/l) lényegesen magasabb, mint az a 0,5 mg/l IgG koncentráció, amely Mortimer és Parry (Clin.Diagn.Virol. 2,231,1994) mérései szerint a HIV-antitestek kimutatásához a nyálmintákban feltétlenül szükséges. A másik előnye jelen módszernek az, hogy a konzervált folyadék megakadályozza az IgG lebomlását, amely az egy időben levelt nyálmintákban gyorsan bekövetkezik.

A tanulmány megírása idején a mintavételi eszköz és a használt EIA és WB tesztek volt az egyetlen az FDA által a SZNYT-ok HIV-antitest tartalmának jóváhagyott módszer. A korábban már leírt előnyei (non-invazivitása miatt nem áll fenn az egészségügyi dolgozók véletlen sérüléséből eredő HIV fertőződésének veszélye, a vizsgálandó egyének könnyebben egyeznek bel a SZNYT, mint a vérmintá vételébe, az iv. kábítószerezőknél is alkalmazható, akiktől a vérvétel komoly nehézségbe ütközik) a cikkben leírt eljárás könnyen elvégezhető, a mintavételi eljárást könnyű betanítani, nem igényel képzett személyzetet. Mivel a minták levélvé után stabilak (legalább 3 hetet kibírnak még 37oC-on hőmérsékleten is) nem szükséges a vizsgálandó egyénekenk a mintavételi helyre utazniuk, amely különösen a fejlődő országokban igen fontos szempont. Ha mind ezeket az előnyöket figyelembe veszzük, akkor a SZNYT vizsgálati rendszer költsége nem magasabb, vagy még alacsonyabb is lehet, mint a vérszérum leszűrésén alapuló rendszerek.

Szerzők hangsúlyozzák, hogy a HIV szerológiai vizsgálatok elvégzésének nemcsak epidemiológiai szempontból van jelentősége, de ezek igen lényegesek a vizsgált egyének szempontjából is. A negatív vizsgálati eredménye is arra készteheti a vizsgált egyént, hogy szexuális magatartásu megváltoztatásával a további fertőzési veszélyt csökkentse. Ha a vizsgált egyén fertőzöttsége bebizonyosodik, akkor a tanácsadás mellett lehetővé válik a kombinált terápia korai megindítása is, amely a legújabb

vizsgálatok szerint eredményes lehet és csökkentheti a verticalis átvitelt is. Egy egyszerű, nem-invazív, a vérszérum tesztekkel azonos érzékenységű és specificitású teszt használata a HIV szerológiai vizsgálatok tovább elterjedését segítheti elő.

HIV/AIDS Magyarország, 1996 december 31.

Cikk: **(Epiinfo, 4/4, 1997.I.31.)**

Az AIDS betegek rizikócsoport szerinti megoszlása

[ah1107081.jpg](https://aidsinfo.szovetseg.eu/sites/default/files/ah1107081.jpg)

https://aidsinfo.szovetseg.eu/sites/default/files/ah1107081.jpg

Kontrollált kezelés interleukin-2 infúziókkal humán immundeficiencia vírussal fertőzött betegekben

Cikk: **Kovacs J.A. és mtsai - New Engl. J. Med. 335, 1350, 1996**

Jól ismert, hogy a CD4+ lymphocyták számának egy kritikus érték alá való csökkenése vezet a HIV fertőzött betegekben az opportunista fertőzések és tumorok kifejlődéséhez. A legtöbbi időben olyan kombinált antivirális kezelési módokat dolgoztak ki, amelyek a szervezetben lévő HIV virionok ész-mennyiségét jelentősen csökkentik, és ezáltal az immunrendszer destrukciója megáll, sőt megindulhat ennek helyreállása is. Igen lényegesnek látszik azonban az, hogy az immunrendszer restitúcióját elősegítsük olyan módon, hogy az antiretrovirális kezelést kombinálják az immunfunkciókat stimuláló gyógyszerekkel. Az egyik leghatékonyabb ilyen szer az interleukin-2 (IL-2), amely a lymphocyták és ezen a belül a CD4+ lymphocyták differenciálódását is szabályozza. Korábbi, nem kontrollált vizsgálatokban a szerzők azt találták, hogy az IL-2 kezelés sorbara megnövelt a CD4+ sejtek számát, különösen olyan betegekben, akiknek kiindulái CD4+ sejtszáma 200/l-nél magasabb.

Jelen vizsgálatukat lényegesen több betegben és kontrollált, randomizált formábanvégezték. 60 olyan HIV beteget, akiknek CD4+ sejtszáma 200/l-nél magasabb volt, két csoportba osztottak. Az első csoport 31 betege az antiretrovirális kezelés mellett IL-2 terápiát is kapott, míg a kontroll csoport 29 betege csak antiretrovirális terápiában részült. Az IL-2-t 10 hónapon keresztül kapták a betegek. Minden második hónapban ismételték náluk az IL-2 infúziókat, tehát összesen 6 terápiás ciklust kaptak a kontrollált kezelés ideje alatt. A kiindulói IL-2 dózis 18 M IU volt, amelyet 5 nap alatt kaptak meg a betegek. Ha ezt a klinikai vagy laboratóriumi toxicitást jelek szükségessé tették, az egy ciklus alatt beadott IL-2 mennyiséget jelentős mértékben, 3-6 M IU-ra csökkentették. A klinikai, virológiai (viral load mérése a Chiron branched DNS assay-vel és p24 meghatározás) és immunológiai ellenőrző vizsgálatokat havonta végezték el. A 14. hónap letelte után minden beteg, tehát az eredeti kontroll csoport tagjai is IL-2 terápiában részesülhettek, ha ezt kérték.

A két csoport tagjai lényegében azonos antiretrovirális terápiás kezelésben részesültek, kétharmadukban került sor kombinált terápiára. A két csoport betegei 60, ill. 69 %-ában változtatták a az antiretrovirális kezelést a vizsgálat időtartama alatt.

Eredmények
Az IL-2 kezelésnek minden betegben volt legalább egy enyhébb vagy súlyosabb mellékhatása. A leggyakoribb mellékhatások a fáradtság, rossz közérzet és egyéb konstitucionális tünetek voltak (ezek összesen a terápiás ciklusok 44%-ában fejlődtek ki). A laboratóriumi rendellenességek közül a bilirubin szint más tünetekkel nem kísért növekedése fordult elő a leggyakrabban (8,3%). A toxikus tünetek gyakorisága csökkent akkor, amikor a kezelési periódus végén az IL-2 dózist csökkentették.

A 14 hónapos vizsgálati periódus alatt az IL-2 csoport egy, a kontroll csoport 2 betegében fejlődött ki az opportunista infekció, az IL-2 csoportba tartozó beteg esetét.

Az IL-2 kezelés a legjelentősebb hatást a betegek CD4+ lymphocyta számára gyakorolta. Az IL-2 csoport betegeinek CD4 sejtszáma nőtt, átlagosan 36,7 sejttel havonta, míg a kontroll csoportban havi 4,8 sejtes csökkenést észleltek (p0.001). Hasonló különbséget találtak a két csoport között a CD4+ sejtek számaránykinyában is, míg a CD8+ sejtek számaránykinyában az IL-2 csoportban csökkent erősebben. Igen lényeges adat az, hogy a CD25-öt is expresszáló CD4+ sejtek számaránya és abszolút száma is nőtt az IL-2 csoportban, a HLA-DR+ expresszáló CD8+ sejtek számaránykinya viszont az IL-2-vel kezelteknben csökkent, míg a kontroll csoportban kismértékben nőtt.

Az IL-2 terápia CD4+ sejtszám emelő hatása az egész vizsgálat időtartama alatt fennmaradt. Egy éves kezelés után a betegek 57%-ának a kiindulói értékénél több, mint 50%-kal magasabb volt a CD4+ sejtszáma, ez a kontroll csoport egy betegében sem volt észlelhető. A vizsgálat végén az IL-2 csoport betegei átlagos a CD4+ lymphocyta száma 414 96 sejt/l-el magasabb, míg a kontroll csoport betegeiben 48 23 sejt/l-el alacsonyabb volt, mint a kiindulói érték. A CD4+ sejtszám növekedés mértéke szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a kiindulói értékkel, tehát a kezelés annál jobban fokozta a CD4+ lymphocyták számát, minél kevésbé progredált még a betegség.

A T sejtreceptorpúlcsin változásokkal ellentétben, sem a plazma vírusmia fokában, sem a p24 antigén szintben nem volt különbség a két csoport között, és a kórházi növekedés a vizsgálati periódus alatt egyformna mértékben következett be a két csoport betegeiben.

A 14. hónap után az IL-2 csoport 21 betege, ill. a kontroll csoport 24 beteg részült további IL-2 kezelésben. A második, több mint másfél évig tartó megfigyelési periódus alatt 4 beteg esetét AIDS-szel összefüggő szövődményekben (az IL-2 csoport egy betege cryptosporidiosisban, az eredeti kontroll-csoport 3 betege pedig progresszív multifocalis encephalopathiában, wasting szindrómában, ill. Pneumocystis carinii pneumoniában). Ezen kívül az eredeti IL-2 csoport egy, az eredeti kontroll csoport két betegében fejlődött még ki az AIDS-diagnózis felállításáit indikáló betegség.

Az immunológiai javulás tartósnak bizonyult, az összesen 30 hónapos megfigyelési időszak végére is kb. kétszer magasabb volt az eredeti IL-2 csoport CD4+ sejtszáma a kiindulói értéknél, és a kontrollcsoport azon betegeiben, akik a második szakaszban IL-2 terápiában részesültek is beköviekezett a CD4+ lymphocyták számának növekedése.

Megbeszélés
Szerzők jelen és korábbi eredményei szerint az IL-2 terápia hatására a CD4+ sejtek száma jelentős mértékben és tartósan növekszik az olyan HIV betegekben, akiknek CD4+ sejtszáma 200 fölött van a terápia kezdetén. Egy évvel a kezelés megkezdése után a CD4+ sejtszám a kiindulói érték kb. kétszerese volt, és ha az IL-2-t tovább adagolták, a magas CD4+ sejtszám továbbra is fennmaradt. 5 betegben pedig a CD4+ sejtek száma 1000/l fölött maradt 18 hónappal azután is, hogy az IL-2 kezelést abbahagyták. Az eddigi adatok szerint egyetlen antiretrovirális szerrel vagy gyógyszer-kombinációval sem lehet ilyen erős és tartós CD4+ sejtszám növekedést elérni.

Igen lényeges kérdés, hogy az észlelt a CD4+ lymphocyta szám emelkedés az érett T sejtek fokozott mértékű termelődésének vagy egyszerűen a T sejteknek a nyirokszervekből a perifériára történő átrendeződésének a következménye-e. Szerzők számos bizonyítékot írnak le, amelyek az első magyarázat mellett szólnak:

- A kezelteknben megnőtt az IL-2 receptort (CD25) hordozó CD4+ T sejtek száma
- A lymphocyták proliferációs képessége is nő az IL-2 terápia hatására és a kezelteknben nyirokcsomó proliferáció is észlelhető.
- A csontvelő biopszia eredmények szerint fokozódik a lymphocyták képződése.
- Egyes betegekben a CD4+ sejtek emelkedett száma még 2 évvel az IL-2 terápia abbahagyása után is fennállt.

Érdekes módon az IL-2 terápia hatása nem korlátozódott a CD4+ lymphocytákra, a kezelteknben csökkent az aktivált (HLA-DR+, ill. CD38+) CD8+ sejtek száma. Az egyik legjelentősebb eredménye az volt a vizsgálatnak, hogy az IL-2 kezelés hatására nem nőtt meg a plazmában jelenlévő HIV virionok mennyisége. Így tehát az időszakosan ismételt IL-2 kezeléssel azelőzi érhető el a HIV betegség legfontosabb immunológiai rendellenességének, a CD4+ lymphocyta-szám csökkenésének a vírusfaerőlása, hogy ez a HIV vírusmia fokát megnövelné.

Az eddigi eredmények alapján nem lehet biztosan állítani azt, hogy az észlelt immunológiai javulás a betegek klinikai prognózisát is kedvezően befolyásolja majd. A legújabb megfigyelések azonban arra mutatnak, hogy az IL-2 terápia és a protesz inhibitorok együttes alkalmazása az IL-2 terápia hatékonyságát tovább növelheti: minél erősebb volt a vírus-mennyiség csökkenése az antiretrovirális terápia hatására, annál jobban hatott az IL-2. Így tehát valószínű az, hogy a jövőben az antiretrovirális és IL-2 terápiát kombináltan alkalmazzák majd.