Egy attenuált majom immundeficiencia vírus védelmet nyújt macacus majmokban a vírus-fertõzött sejtekkel való infekcióval szemben

Cikk: Almond N. és mtsai - Lancet, 345, 1342, 1995.

A macacus majmok simian immundeficiencia vírusual (SIV) való fertõzése az emberi HIV-infekció modelljének tekinthetõ. Ebben a modellben (egyetlen oltóanyag kivételével) eddig nem sikerült alegység vagy rekombináns vakcina alkalmazásával az állatokat védetté tenni majomsejtekben fenntartott SIV-vel való felülfertõzéssel szemben.

Daniel és mtsai 1992-ben közölt (Science 258, 1938) kísérletei szerint azonban egy - molekuláris biológiai módszerekkel és klonozással elõállított, a nef gén jelentõs részére kiterjedõ deletist mutató - attenuált SIV tõrzzsel, a SIVmac239-el való infekció megakadályozta a homológ, nem klonozott vad vírusual való felülfertõzést. Az Almond és mtsai. kísérleményét diszkutáló szerkesztõségi cikk (Beale, J.: Lancet 345, 1318, 1995) arról is beszámol, hogy a SIVmac239-el fertõzött 6 rhesus majom még 2,25 évvel (sõt egyes állatok több, mint 5 évvel) az infekció után is egészségesek maradt. Ezzel ellentétben a 12 nem attenuált vírusual oltott állat közül 11 elpusztult SIV-fertõzésben. Az attenuált SIV tõrzs még 2 és megynel évvel az állatok fertõzése után is védett a homológ, ill. egy ezzel rokon SIV tõrzzsel való fertõzõssel szemben, az ebben a kísérletsorozatban fertõzött mind a 4 kontroll állat vírusuai 36 heten belül elpusztult.

Almond és mtsai. hasonló megközelítõtet választottak és hasonló eredményeket is kaptak. Õk cynomolgus macacus majmokban végeztek kísérleteiket, két molekuláris biológiai módszerekkel elõállított SIV Mont, a JS ill. CB j. tõrzseket használva. Mindkét tõrzs krónikus infekciót hoz létre a cynomolgus majmokban, de az általuk elõidézett fertõzés lefolyása igen különbözõ. A CB attenuált SIV tõrzsként viselkedik: már két hettel az infekció után is 10-100-szor alacsonyabb a SIV fertõzött sejtek száma a JS-fertõzött majmokhoz viszonyítva. 8-12 hettel az infekció után a CB tõrzs már csak alkalmanként reizolálható, és az átlagos antitest titer is 10-szer alacsonyabb a CB-fertõzött majmokban a JS-fertõzõtt állatokhoz viszonyítva. A CB tõrzzsel fertõzött állatok egyikében sem fejlõdtek ki AIDS-szerû tünetek 2 évvel az infekció után. A CB és a JS vírusok 7, a nef génben, ill. a SIV LTR-jén elhelyezkedõ különbséget mutatnak.

A szerzõk két kísérletsorozatot végeztek. Az elsõben 4 macacus majmot 10 000 TCID50 (50%-os szövetkultúra inhibitor dózis), emberi sejtekben fenntartott CB tõrzzsel oltottak. Az infekció mind a 4 állatban megvezdt, alkalmasnakint a vírust is izolálni lehetett, és PCR-el ismételhen igazolni tudták a vírus-infekció fennállását. A SIV cure és ezr antigénjelzõvel szemben alacsony, 1:1000 titerben mérték ELISA-val kimutatható, és 1:100 titerben neutralizáló ellenanyagot. A CB infekció után 39 hettel az immunizált majmokat és 4 kontroll állatot 10 medián inhibitor dózis JS vírusual fertõztek felül. Az ellenõrzõ macacus perifériás vér mononuclearis sejtekben termelõ sejtmentes JS vírust használtak. Mind a 4 kontroll állatban a JS vírus visszanyerõlható volt a fertõzés után, és az erre a tõrzsre jellemzõ nef szekvencia is kimutatható volt a PCR technika segítségével. Ezzel ellentétben a CB-el krónikusan fertõzött majmokból a JS tõrzset sem visszanyálálni, sem PCR-el kimutatni nem sikerült. A SIV env antigénnel szemben sem volt anamnesztikus antitest válasz kimutatható, míg a JS-el oltott kontroll állatokban a fertõzés után 8 hettel legalább 10-szeres antitest titer növekedés következett be.

A második kísérletsorozatban is négy, CB-el oltottasem megfertõzõtt és 4 kontroll cynomolgus majmot használtak. A CB infekció után 49 hettel az állatokat SIV-fertõzõtt sejtekkel oltották, melyeket egy JR2 j. SIV tõrzzsel fertõzõtt majom lépsejtjeiben állítottak elõ. E kísérletben is minden kontroll állat megfertõzõdött. Két hettel az infekció után a perifériás vér mononuclearis sejtjeinek 0,5-1 %-ában lehetett a SIV-et kimutatni. Ezzel ellentétben, a krónikusan CB-al fertõzõtt állatokban a JR2 tõrzs nem volt kimutatható és anamnesztikus antitest választ sem észleltek. Ez a kísérletsorozat az elõõ bizonyíték arra nézve, hogy a vírusfertõzõtt sejtekkel való SIV-fertõzõs ellen is védetté lehet majmokat tenni.

Megbeszélés
Daniel és mtsai. 1992-es és Almond és mtsai. jelen cikkben leírt eredményei is azt mutatják, hogy elõ attenuált SIV-vel hatékony védõhatást lehet elérni a nem-klonozott "vad" SIV vírusual szemben. Szerzõk azonban úgy vélik, hogy egy elõ attenuált HIV vakcina alkalmazása emberben igen komoly biztonsági problémákat vetne fel. A nef gén pontos funkciója in vivo máig sem ismert, ennek bánysában pedig nehéz megítélni az attenuált vakcina stabilitását, és kizárni a "visszavadulás" esélyét. (A szerkesztõségi cikk egy olyan kísérleti eredményt ismertet, amely szerint a CB in vivo valóban revertálódhat JS-é és betegséget idézhet elõ.)

Ezt figyelembe véve, emberben sokkal reálisabbnak tûnik a szerzõk által javasolt másik megközelítés alkalmazása. E szerint tisztázni kell azt, hogy az elõ attenuált vakcina modellen milyen mechanizmusok biztosítják azt, hogy az állatok védetté válnak a sejtmentes vírusual, sõt a vírus-fertõzõtt sejtekkel való felülfertõzõssel szemben is. Nem valószínû, hogy ez a védõhatás ellenanyagoknak volna tulajdonítható, hiszen a CB tõrzzsel krónikusan fertõzõtt állatokban mind az ELISA-val mérhetõ, mind a neutralizáló antitestek titere lényeg alacsonyabb volt, mint azok a titerek, melyeket olyan rekombináns vakcinával oltott állatokban mértek, melyek nem biznyultak védettnek. Továbbá a perzisztensen fertõzõtt, magas neutralizáló antitest titerõ macacusok vérébõl izolált antitestek passzív átvételével nem lehetett a SIV fertõzõst megakadályozni. Valószínûnek látszik az is, hogy az elõ attenuált vakcina védõhatása nem az ezr fehérjékkel, hanem a vírus más proteinjeivel szemben immunválaszunak tulajdonítható, mivel az elõ attenuált SIV-vel fertõzõtt majmok védettnek biznyultak olyan kimera vírusokkal szemben is, amelyekben a SIV env, tat és rev génjeit a HIV-1 hasonló génjeivel helyettesítették. Almond és mtsai. valószínûnek tartják, hogy a cellularis immunitás felelõs a védõhatásért, noha erre kísrwtben bizonyítékot saját kísérleteikben nem nyertek.

A végsõ, az emberi vakcinációra vonatkozó konklúzió, melyet szerzõk kísérleteikbõl levonnak, az, hogy elvileg lehetséges hatékony AIDS vakcina kidolgozása. Azonban biztonsági megfontolások miatt igen való-színûtlen, hogy elõ, attenuált HIV-vakcina emberben valaha is alkalmazásra kerülhet. Ha azonban megismerjük, és lehetõbb kockázatos módszerrel reprodukálni tudjuk azokat a mechanizmusokat, amelyek a védõhatásért felelõsek, ez nagymértékban elõsegítheti a hatékony AIDS-vakcinák

kifejlesztését.