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 vírussal (SIV) való fertőzése az emberi HIV-infekció modelljének tekinthető. Ebben a modellben (egyetlen ellenanyag kivételével) eddig nem sikerült alegység vagy rekombináns vakcina alkalmazásával az állatokat védetté tenni majomsejtekben fenntartott SIV-vel való felülfertőzéssel szemben.

Daniel és mtsai 1992-ben közölt (Science 258, 1938) kísérleti szerint azonban egy - molekuláris biológiai módszerekkel és kloonozással előállított, a nef gén jelentős részére kiterjedő deléstot mutató - attenuált SIV törzzsel, a SIVmac239-el való infekció megakadályozta a homológ, nem klonozott vad vírussal való felülfertőzést. Az Almond és mtsai. közleményét diszkutáló szerkesztőségi cikk (Beale, J.: Lancet 345, 1318, 1995) arról is beszámol, hogy a SIVmac239-el fertőzött 6 rhesus majom még 2,25 évvel (két egyes állatok több, mint 5 évvel) az infekció után is egészségesek maradt. Ezzel ellentétben a 12 nem attenuált vírussal oltott állat közül 11 elpusztult SIV-fertőzésben. Az attenuált SIV törzs még 2 és negyed évvel az állatok fertőzése után is védett a homológ, ill. egy ezzel rokon SIV törzzsel való fertőzéssel szemben, az ebben a kísérletsorozatban fertőzött mind a 4 kontroll állat vizsnol 36 héten belül elpusztult.

Almond és mtsai. hasonló megközelítést választottak és hasonló eredményeket is kaptak. Ők cynomolgus macacus majmokban végeztek kísérleteiket, két molekuláris biológiai módszerekkel előállított SIV klont, a JS ill. CB j. törzseket használva. Mindkét törzs krónikus infekciót hoz létre a cynomolgus majmokban, de az általuk előidézett fertőzés lefolyása igen különböző. A CB attenuált SIV törzskként viselkedik: már két héttel az infekció után is 10-100-szor alacsonyabb a SIV fertőzött sejtek száma a JS-fertőzött majmokhoz viszonyítva. 8-12 héttel az infekció után a CB törzs már csak alkalmanként reizolálható, és az átlagos antitest titer is 10-szer alacsonyabb a CB-fertőzött majmokban a JS-fertőzött állatokhoz viszonyítva. A CB törzzsel fertőzött állatok egyikében sem fejlődtek ki AIDS-szerű tünetek 2 évvel az infekció után. A CB és a JS vírusok 7, a nef génben, ill. a SIV LTR-jén elhelyezkedő különbségeit mutatnak.

A szerzők két kísérletsorozatot végeztek. Az elsőben 4 macacus majmot 10 000 TCID50 (50%-os szövetkultúra infektív dózis), ezeket sejtekben fenntartott CB törzzsel oltottak. Az infekció mind a 4 állatban megeredt, alkalmasnként a vírust is izolálni lehetett, és PCR-el ismételhen igazolni tudták a vírus-infekció fennállását. A SIV cure és ezr antigénjével szemben alacsony, 1:1000 titerben mérték ELISA-val kimutatható, de 1:100 titerben neutralizáló ellenanyagot. A CB infekció után 39 héttel az immunizált majmokat és 4 kontroll állatot 10 medián infektív dózis JS vírussal fertőtték felül. Az előzőhöz macacus perifériás vér mononucleáris sejtekben termelt sejtmentes JS vírust használtak. Mind a 4 kontroll állatban a JS vírus viruszaszkálható volt a fertőzés után, és az erre a törzzre jellemző nef szekvencia is kimutatható volt a PCR technika segítségével. Ezzel ellentétben a CB-el krónikusan fertőzött majmokból a JS törzset sem vírusizolálni, sem PCR-el kimutatni nem sikerült. A SIV env antigénjével szemben sem volt anamnesztikus antitest válasz kimutatható, még a JS-el oltott kontroll állatokban a fertőzés után 8 hettel legalább 10-szeres antitest titer növekedés következett be.

A második kísérletsorozatban is négy, CB-al előtesteen megfertőzött és 4 kontroll cynomolgus majmot használtak. A CB infekció után 49 héttel az állatokat SIV-fertőzött sejtekkel oltották, melyeket egy JR2 j. SIV törzzsel fertőzött majom lépsejtjeiből állítottak elő. E kísérletben is minden kontroll állat megfertőződött. Két héttel az infekció után a perifériás vér mononuclearis sejtjeinek 0,5-1 %-ában lehetett a SIV-et kimutatni. Ezzel ellentétben, a krónikusan CB-al fertőzött állatokban a JR2 törzs nem volt kimutatható és anamnesztikus antitest választ sem észleltek. Ez a kísérletsorozat az első bizonyíték arra nézve, hogy a virusfertőzött sejtekkel való SIV-fertőzés ellen is védetté lehet majmokat tenni.

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

Ezt figyelembe véve, emberben sokkal reálisabbnak tűnik a szerzők által javasolt másik megközelítés alkalmazása. E szerint tisztázni kell azt, hogy az élő attenuált vakcina modellen milyen mechanizmusok biztosítják azt, hogy az állatok védettè válnak a sejtmentes vírussal, sőt a vírus-fertőzött sejtekkel való felülfertőzéssel szemben is. Nem valószínű, hogy ez a védőhatás ellenanyagoknak volna tulajdonítható, hiszen a CB törzzsel krónikusan fertőzött állatokban mind az ELISA-val mérhető, mind a neutralizáló antitestek titere tízszer alacsonyabb volt, mint azok a titerek, melyeket olyan rekombináns vakcinával oltott állatokban mértek, melyek nem bizonyultak védettnek. Továbbá a perzisztensen fertőzött, magas neutralizáló antitest titerű macacusok vérből izolált antitestek passzív átvitelével nem lehetett a SIV fertőzést megakadályozni. Valószínűnek látszik az is, hogy az élő attenuált vakcina védőhatása nem az ezr felsejlőkkel, hanem a vírus más proteinjeivel szembeni immunválaszunk tulajdonítható, mivel az élő attenuált SIV-vel fertőzött majmok védettnek bizonyultak olyan kimera vírusokkal szemben is, amelyekben a SIV env, tat és rev génjeit a HIV-1 hasonló génjeivel helyettesítették. Almond és mtsai. valószínűnek tartják, hogy a celluláris immunitás felelős a védőhatásért, noha erre közvetlen bizonyítékot saját kísérleteikben nem nyertek.

A végül, az emberi vakcinációra vonatkozó konklúzió, melyet szerzők kísérleteikből levonnak, az, hogy elvileg lehetséges hatékony AIDS vakcina kidolgozása. Azonban biztonsági megfontolások miatt igen való-színűtlen, hogy élő, attenuált HIV-vakcina emberben valaha is alkalmazásra kerülhet. Ha azonban megismerjük, és lerövidé kockázatos módszerrel reprodukálni tudjuk azokat a mechanizmusokat, amelyek a védőhatásért felelősek, ez nagymértékban elősegítheti a hatékony AIDS-vakcinák

kifejlesztését.