A HIV-1 tropizmusa a Langerhans sejtekhez összefüggésben áll a HIV heteroszexuális átvitelével

Cikk: Soto-Ramirez L.S. és mtsai - Science 271, 1291, 1996.

Thaiföldön, Indiában és Afrikának a Szaharától délre fekvő részén, az új HIV-1 fertőzések több mint 90%-a heteroszexuális nemi érintkezés során történik. Ezzel ellentétben a vírus az USA-ban és Nyugat-Európában a homoszexuális férfiak közötti anális nemi aktus és *iv.* kábítószerezés útján terjed, a HIV-fertőzések csak kevesebb mint 10%-a tulajdonítható heteroszexuális nemi érintkezésnek.

A HIV-1 különböző szubtípusainak földrajzi elterjedtsége jelentősen különbözik egymástól. Bizonyos szubtípusok elsősorban ott izolálhatók, ahol a vírus heteroszexuális úton terjed (l. Hu és mtsai cikket az AH jelen számában). Ez a megfigyelés felveti annak a lehetőségét, hogy egyes szubtípusú HIV-1 törzsek heteroszexuális úton történő átvitele aránylag könnyen megy végbe. Ezt a feltételezést igazolják a Thaiföldön nyert járványügyi adatok, amelyeket különböző szubtípusú HIV-1 törzsekkel fertőzött egyének nemi partnerei fertőzési arányának összehasonlításával nyertek.

A heteroszexuális érintkezés esetén a HIV előfeltétlen célsejtjei valószínűleg a Langerhans sejtek. E CD4+ sejtek megtalálhatók a szájj, illetve a férfi és női nemi szervek nyálkahártyájának felszínén, különösen nagy számban vannak jelen a cervix nyálkahártyján. A végbél nyálkahártyán azonban a Langerhans sejtek nem mutathatók ki.

Szerzők különböző szubtípusú HIV-1 törzsek Langerhans sejt (továbbiakban: LS) tropizmusát hasonlították össze. E célból egészséges emberek bőréből LS-eket izoláltak és az izolált sejteket tenyésztették. A kultúrák sejtjeinek 89-92%-a LS volt, sem CD3+ lymphocyta, sem CD14+ monocyta nem volt a kultúrákban jelen.

A vizsgált HIV-1 izolátumok 14 bostoni homoszexuális férfitől, illetve 11, Thaiföld északi részén élő és 7 bangkoki, a HIV-vel biztosan heteroszexuális úton fertőzött egyéntől származtak. A vírusok szubtípusálását a gp120 szekvencia-analízisével végezték el. Az USA-ban izolált 15 törzs közül 13 B szubtípusú volt, 2 törzs esetében a szubtípusiást nem tudták elvégezni. Mind a 18 Thaiföldön izolált HIV-1 törzs az E szubtípusba tartozott.

Elsőként a különböző törzsek PHA-val stimulált vér mononuclearis sejtekben való szaporodását hasonlították össze. A vírusszaporodást a kultúrák felülúszói p24 meghatározásával mérték, a 7., 14., és 21. napon. Valamennyi vizsgált HIV-1 törzs jól szaporodott szokásos a sejtekben, az USA-ban izolált törzsek esetében magasabb p24 koncentrációkat mértek mint a Thai törzsek kultúrában, a különbség a 14. napon statisztikailag szignifikáns volt. Ugyanezt az eredményt kapták akkor is, ha a két mentőizolát USA-ból származó törzset kihagyták az értékelésből és így csak a biztosan B és E szubtípusú törzseket hasonlították össze.

Ettől lényegesen eltérő eredményt kaptak akkor, amikor ugyanezeknek az izolátumoknak a LS-ek kultúrában történő szaporodását kívánták nyomon. Az USA-ban izolált B szubtípusú, illetve nem tipizált HIV-1 törzsek igen gyengén replikálódtak a LS-ekben, a szaporodás a 14. nap után meg is állt. Ezzel ellentétben az E szubtípusú törzsek esetében igen hatékony volt a replikáció, a vírusmennyiség a 21. napig növekedett a LS kultúrákban. Az E szubtípus törzsek szignifikánsan (P < 0.001) jobban szaporodtak a LS kultúrákban, mint a B szubtípusú izolátumok, a 21. napon átlagosan több, mint 7-szer több p24-et mértek az E, mint a B szubtípusú törzsekkel fertőzött LS tenyészetekben. Mindegyik E szubtípus törzs jókban replikálódott a LS-ekben, mint bármelyik B szubtípusú izolátum. A különbség nem volt az egyes törzsek cytopathicus hatása közötti esetleges különbségnek tulajdonítható, mivel a LS-ek átlagos viabilitása hasonló volt minden tenyészetben.

A fenti kísérleteket az USA-ban élő egyének bőréből készült LS kultúrákkal végezték. Annak a valószínűsítése lehetőségnek a kizárására, hogy a thaiföldiek LS-ei refrakterek a HIV fertőzésre, 6 HIV-1 izolátumot (2-2-t az eddigiekben vizsgált B és E szubtípusú törzsekből, ill. két, Bangkokban *iv.* kábítószerezőktől izolált B szubtípusú törzset) thaiföldi egyének bőréből készített LS kultúrákban is kipróbáltak. Az E szubtípusú törzsek e tenyészetekben is háromszor jobban nőttek, mint a B szubtípusú izolátumok.

A kultúrák összetétele elemzésének alapján kizárták azt a lehetőséget, hogy a LS kultúrákban kapott különbségek esetleg más, a tenyészetekben szennyezőként jelenlévő sejtekben való szaporodási-különbségnek köszönek tulajdoníthatók.

Korábbi vizsgálatok szerint a HIV jelen van és produktíve szaporodik a fertőzöttek bőrében található LS-ekben. Több megfigyelés is igazolja, hogy a heteroszexuális úton való terjedés esetén a HIV előfeltétlen célsejtje a LS. E sejtek a nyálkahártya felszínén találhatók, és így közvetlen kontaktusba kerülhetnek a partner ondójában, ill. a hüvelyváladékában található szabad HIV virionokkal. Ezzel ellentétben a HIV-fertőzésre szintén érzékeny macrophagok a dermisben vannak jelen, tehát a vírusoknak előbb át kell hatolniuk az epithelsejtek rétegén ahhoz, hogy ezeket megfertőzzék.

Azok a különbségek, amelyeket szerzők a különböző szubtípusú HIV-1 törzsek LS tropizmusában észleltek, hozzájárulhatnak a különböző szubtípusok heteroszexuális átvitele közötti eltérések megértéséhez. Eredményeik összhangban vannak Kumasuzaki és mtsai a Lancetben 1995-ben (345, 1078) közölt megfigyelésével, amelyek szerint Thaiföldön az olyan párok hosszú ideig való nyomon követése során, ahol csak az egyik partner volt kezelésben HIV-fertőzött, a másik partner fertőződési aránya lényegesen magasabb volt az E, mint a B szubtípusu HIV-1 fertőzés esetében. Bár a B szubtípusú törzsek is replikálódnak a nemi szervek nyálkahártyájának felszínén lévő LS-ekben, a replikáció aránylag gyenge volta korlátozhatja a heteroszexuális átvitel kockázatát. Lehetséges, hogy a B szubtípusú törzsek elvesztették a LS-ekben való szaporodáshoz szükséges vírus-szekvenciákat, vagy soha nem is rendelkeztek ilyenekkel. Így értheti, hogy a B szubtípusú törzsek elsősorban a mikroorganikus

sérülésekkel járó homoszexuális anális nemi érintkezés és *iv.* kábítószerezés útján terjednek, és heteroszexuális járványt még Afrikában és Ázsiában sem idéztek elő. Ezzel ellentétben az E (és valószínűleg a C) szubtípusú HIV-1 törzsek hatékonyan szaporodnak a LS-ekben és így jól adaptálódtak a heteroszexuális úton való terjedéshez. Az ilyen törzsek behurcolása az USA-ba és Nyugat-Európába jelentősen megnövelheti a heteroszexuális HIV-1 járvány kialakulásának a veszélyét.