# A HIV-betegség viro-immunopathogenesise: terápiás vonatkozások

**Cikk:** Andrieu J.M. és Lu, W. - Immunology Today 16, 5, 1995.

Szerzők az 1994 júliusában Párizsban "Cellularis Approaches to the Control of HIV Disease" címen tartott nemzetközi szimpozium anyagát ismertetik. Alapgondolatuk a következő: az elmúlt évtizedben a HIV-terápia eddigiekben az antivirális gyógyszerek alkalmazásán alapult. E szerekkel szemben azonban rövid idő alatt rezistencia fejlődik ki, ezért a velük végzett kezelés csak átmeneti javulást eredményez és a betegek életét csak kevéssel képes meghosszabbítani. Másrészt egyre több olyan adat gyűlik össze, melyek szerint a HIV-fertőzött betegek aktivált immunsejtjei apoptózison révén pusztulnak el, és a jelenségnek nagy szerepe lehet a CD4+ sejtszám fokozatos csökkenésében.

Összefüggés az immunrendszer aktivációja és a betegség progresszió közötti
Angol és amerikai szerzők adatai szerint pozitív korreláció mutatható ki a HLA-DR és a CD25 CD4+ T sejt aktivációs markerek és a betegség súlyossága között, az extrém mértékű T sejt aktiváció pedig T sejt anergiával és apoptózissal jár együtt. A HIV azonban az anergiás T sejtekben is képes replikálódni. Az immunaktiváció káros hatását jól mutatja az a megfigyelés, amely szerint a pneumococcus vakcina beadása által okozott aktiváció a HIV vírus mennyiség átmeneti növekedéseit idézi elő a HIV-fertőzöttekben.

A HIV-betegség immunpathogenesise.
A neves svájci immunológus, R.M.Zinkernagel foglalta össze a szimpozium azokat az adatokat, melyek szerint a HIV-betegség progresszójában az autoimmun folyamatok, a CD4+ T sejtesnek, ill. a monocytáknak és macrophagoknak a HIV-specifikus cutotoxicus T sejtek által előidézett pusztulása kulcsszerepet játszik.

A HIV betegség virális pathogenesise
Angol szerzők, egér-modellt használva, arra a feltételezésre jutottak, hogy a retrovírusok képesek megváltoztatni egy, Fas-nak nevezett apoptosis antigén ill. ennek ligandjának expresszióját T sejtekben. A fokozott expresszió drámaian megnövelheti e sejtek apoptózisát. A Fas antigén fokozott expressziója a HIV-fertőzöttek CD4+ és CD8+ sejtjein is kimutatható és az expresszió mértéke szoros összefüggést mutat a sejtek apoptosis által okozott pusztulásának mértékével az in vitro tenyésztés során. Bár az in vitro észlelt T sejt apoptózis és a betegség progresszója közötti összefüggésre vonatkozóan ellentmondó adatokat közöltek a szimpozium, a Fas expresszió hatása in vivo is érzékelhető volt: szoros negatív korreláció volt kimutatható a Fas expresszió mértéke és a CD4+ sejtszám között a HIV betegekben.

Az apoptózisért in vitro és in vivo valószínűleg több faktor is felelős: fokozott apoptózist idéztek elő maga a HIV, a gp120 és a CD4 receptorok kölcsönhatása, a CD4 receptoroknak a gp120 és a gp120 ellenanyagok által előidézett keresztkötése, és a HIV egy un. szuperantigénje is. Francia szerzők, Ameisen és Lu adatai szerint a HIV betegség előrehaladott stádiumában észlelhető T sejt anergia két folyamat eredője: a) a funkcióképes CD4+ T sejtek vírus okozta deletációjá, és b) a HIV-fertőzött macrophagok IL-12 termelőképességének csökkenésén, melynek következtében nem képződnek újra a TH1 sejtek a TH0 sejtekből. A TH0 sejtek accumulálója valóban ki is mutatható a 200/ul-nél kisebb CD4+ sejtszámu betegek vérében.

Terápiás vonatkozások
A fenti adatok összegzése arra mutatnak, hogy mind a HIV cytopathogén hatása, mind pedig egyes immunpathológiai folyamatok szerepet játszanak a CD4+ sejtek destrukciójában. Ha a cytotoxikus T sejtek valóban kártevőiknek az apoptosis indukálása révén a CD4+ sejtek destrukciójában, akkor az apoptosis gátlás terápiásan is hasznos lehet. Másrészt a sejtaktiváció csökkentésének kettős haszna is lehet: csökkentheti mind a vírus-replikációt, mind a HIV-replikáció által előidézett apoptózist. A találkozás megcáfolták az apoptosis-gátló és sejt-aktivációgátló szerek alkalmazhatóságát. Két ismert immunszuppresszív szerről, a cyclosporin A-ról és az FK506-ról is bizonyították, hogy gátolja az apoptózist. E mellett a new yorki J. Luban kimutatta azt is, hogy a cyclosporin A in vitro meggátolta egy sejtfelhéjje, a cyclophilin A beépülését a HIV virionokba a fertőzött sejtekben és így gátolta a vírus-replikációt is.

Klinikai adatokat is ismertettek a szimpozium. Így francia szerzők, R.Levy és mtsai 27 tünetmentes HIV-beteget (CD4+ sejtszámuk 300-600/ul között volt) átlagosan 11 hónapig kezeltek 7.5 mg/kg cyclosporin A-val. A betegeket átlagosan 67 hónapig követték nyomon. A cyclosporin A kezelés alatt a betegek CD4+ sejtszáma stabil maradt, majd ennek abbahagyása után a szokásos mértékben (50 sejt/ul/év) csökkent.

A cyclosporin A-hoz hasonlóan a glycocorticoidokról is leírták, hogy meggátolják az érvett T sejtek aktivációt ill. HIV által előidézett apoptózisát. Ebből a megfigyelésből kiindulva kezdtek el 44 tünetmentes HIV-fertőzöttben Andrieu és mtsai a glycocorticoid terápia alkalmazásának kipróbálását. A kezelés megkezdésekor a betegek CD4+ sejtszáma 200-799/ul volt. Hat hónapon keresztül napi 0.5 mg/kg, majd további 6 hónapon át napi 0.3 mg/kg prednisolonnal kezelték a betegeket. A kezelésnek

jelentős mellékhatása nem volt, a betegek CD4+ sejtszámában jelentős (medián érték 119 sejt/ul) növekedést, a betegség aktiválásának immunológiai és virológiai markereiben pedig stabilizálódást vagy javulást észleltek.