A HIV fertõzés immunológiája a XI. Nemzetközi AIDS Konferencián

Cikk: Füst György dr. - (SOTE III. Belklinika)

A NAB támogatásával részt vettem a Vancouverben tartott XI Nemzetközi AIDS Konferencián. A konferencián - ellentétben a legutóbbi néhánnyal, amelyeket a fokozott várakozás utáni csalódás jellemzett - a megalapozott optimizmus uralkodott, elsősorban a terápiás lehetőségekben bekövetkezett forradalmi fejlődés és néhány új alapkutatási eredmény miatt.

Sajnos immunológiai szempontból nem lehettünk tanúi ilyen látványos haladásnak, bár jelen beszámoló (melynek tárgya az AIDS immunológiája a vancouveri konferencia tükrében) is tartalmaz majd sok érdekes és részben biztató eredményt. Három témakörre szeretném a jelentést koncentrálni: a HIV vakcináció és az immunológiai terápia kérdéseire, valamint az immungenetikai faktorok szerepére a HIV-betegség progressziójában.

A HIV-vakcináció jelene és jövője

Első pillantásra úgy tűnik, hogy a HIV terápia látványos fejlődése az oltóanyagok kidolgozásra tett erőfeszítéseket feleslegessé teszi. Minden, a vakcinációval foglalkozó előadó, és a megnyitó és összefoglaló üléseken felszólalók is hangsúlyozták, hogy ez teljesen téves felfogás. A HIV betegség kezelése (még abban az esetben is, ha minden ezzel kapcsolatos remény valóra válik) csak a fejlett országok fertőzöttjei részére jelenthet megoldást. A hatásos kombinált terápia ugyanis jelenleg olyan sok pénzbe (személyenként kb. évi 10 000 USD) kerül, hogy ez a fejlődő országok HIV-fertőzöttjei részére (tehát a napi 7500 újonnan fertőződő ember közül kb. 6500-7000 számára) elérhetetlen lesz. Ebből egyértelműen következik, hogy a primer prevenció mellett az egyedüli megoldás csak a vakcináció lehet. Abban tehát, hogy a HIV-vakcinációval kapcsolatos kutatásra szükség van, senki sem kételkedett. Sőt többen is hangsúlyozták, hogy az AIDS kutatásra költött összegeken belül növelni kell az oltóanyag-kutatásra fordított támogatás részarányát.

A HIV oltóanyag-kutatás fontosságát a konferencia programja is tükrözte. A négy plenáris ülés vitájának egyikét (minden ülésen egy ilyen vita-párbajt tartottak) annak a kérdésnek szentelték, hogy a HIV-vakcinák III. fázisú, hatékonysági vizsgálatát meg kell-e előzze a vakcinációval kapcsolatos további alapkutatás. A vita két résztvevője: a konferencia és az AIDS kutatás egyik új sztárja, Dr. John Moore (Aaron Diamond Research Center, New York), aki szerint igen, szükségesek az alapkutatások, és Dr. Edward K Mbidde (Uganda), aki szerint minden további kutatás nélkül azonnal el kell kezdeni a hatékonysági vizsgálatokat a fejlődő országokban, ahol erre az igény óriási, és rendelkezésre áll a megfelelő infrastruktúra is.

Javarészt a HIV-oltóanyagokkal foglalkozott előadásában William E. Paul, az USA AIDS kutatásait (legalább is névlegesen) irányító Office of AIDS Research vezetője is. Ezenkívül a párhuzamos ülésszakok közül csaknem minden időpontban talált az érdeklődő a HIV vakcináció eddigi eredményeivel, problémáival, ill. a további vakcina-kipróbálásokkal kapcsolatos szekciót vagy kerekasztal konferenciát. Az alapkutatás, ill. a klinikai kutatás témakörön belül pedig közel 120, a HIV oltóanyagokra vonatkozó posztert mutattak be.

A HIV vakcinációra vonatkozó eredményeket tézisszerűen az alábbiakban foglalhatjuk össze:

1. A betegség természetes lefolyása (tartósan tünetmentes fertőzöttek, a HIV-infekciónak kitett, de nem fertőződött egyének), ill. egyes állatkísérletes eredmények (különösen az élő nef-deléciós SIV vakcina teljes protektív hatása) alátámasztják azt a felfogást, hogy a jövőben lehetséges lesz hatékony HIV vakcinát kidolgozni.
2. A jelenleg rendelkezésünkre álló kísérleti oltóanyagok nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, további tömeges kipróbálásuk hiba lenne, igen fontos azonban az eddig elvégzett emberi vizsgálatok minél gondosabb analízise, különös tekintettel az un. áttöréses

infekciókra (eddig 13 oltott egyénnél észlelték HIV infekció kifejlődését). A jövőben viszont arra kell törekedni, hogy minél több ígéretes vakcina kerüljön kipróbálásra, és a lehető leggyorsabban el lehessen dönteni azt, hogy az adott vakcinával érdemes-e tovább foglalkozni, vagy sem.

3. A jövő oltóanyagának elsősorban a nem-B (E esetleg E, D, C) szubtipusu HIV törzseken kell alapulniuk.
4. A fő kérdés továbbra is az, hogy sikerül-e megtalálni azt az in vitro immunológiai tesztet, amely alkalmas az oltottak védettségének meghatározására. Moore szerint, amíg ez nincs a kezünkben, addig a sötétben tapogatózunk, és félő, hogy 10 év múlva sem lesz a kezünkben hatékony oltóanyag. Ha viszont ezt a tesztet (vagy teszteket) sikerül megtalálni (megfelelően végzett állatkísérletek ebben igen sokat segíthetnek) akkor nem zárható ki egy a olyan rohamos fejlődés (több hatékony vakcina megjelenése párhuzamosan) sem, mint amelynek a közelmúltban a HIV terápia esetében voltunk tanúi. Így tehát (mint ezt Paul és Moore is hangsúlyozta) alapvető kérdés az AIDS immunológiai kutatások fejlesztése, a legjobb immunológusok „odacsábítása” erre a területre.
5. Alapvető kérdés az immunizálás módszereinek (oltóanyagok alkalmazási útja, adjuvánsok) fejlesztése, mert (mint ezt W.E. Paul elmondta) ma is 50 év előtt kidolgozott immunizálási eljárásokat használunk olyan modern oltóanyagokkal, melyek még 5 évvel ezelőtt is elképzelhetetlenek voltak.
6. A HIV oltóanyag-kutatás területén a cégek csak akkor képesek a fejlesztési munkát folytatni, ha állami garanciát kapnak arra, hogy termékeiket (természetesen megfelelő előzetes eredmények elérése esetében) az állam megvásárolja és ezek kipróbálásra kerülnek
7. Igen lényeges, hogy a vakcinációra fordított erőfeszítések koordinált formában történjenek. A vakcina kutatás központja (elsősorban anyagi okokból) feltétlenül az USA-ban kell, hogy legyen. John Moore szerint a NIH a legalkalmasabb erre a célra. Léteznek azonban más kezdeményezések is a világ AIDS oltóanyag kutatásának összehangolására. Ilyen (a Rockefeller Alapítvány által indított) un. International AIDS Vaccine Initiative, melyről Margaret J. Johnston számolt be előadásában (Th.A.280)
8. A fent említett okokból igazi haladásról az új oltóanyagok kidolgozása terén sem lehet beszámolni. bár Johnston előadása szerint több, mint 20 vakcina került már kipróbálásra I fázisú vizsgálat keretében, közülük csak igen kevés jutott el a vizsgálat II fázisába is. Barney S, Graham (Mo.A. 280) ugyanakkor arról számolt be, hogy a NIAID által koordinált AIDS Vaccine Clinical Trials Network eddig több, mint 1700 szeronegatív egyént vakcinált. 16 különböző vakcinát, 12 adjuvánst és különböző immunizációs sémákat próbáltak ki több, mint 30 vizsgálat keretében. II fázisú vizsgálat azonban Graham szerint is csak kevés zajlott le. A kevés kivétel egyike a canarypox vektorba épített oltóanyag (Clements et al, Mo.A.281, Corey et al., Mo.A.282). A madár vírusba különböző HIV fehérjéket építettek be, és vizsgálták a rekombináns gp120 oltóanyaggal való kombinált alkalmazás lehetőségét. A kapott eredmények (az immunválasz sokrétűsége és erőssége) ígéretesek. A további oltóanyag fejlesztés szempontjából nagyon érdekesek Finkielsztein et al. (We.A.394) vizsgálatai is, akik szerint szoros korreláció áll fenn a HIV fertőzöttekben a vérben és a különböző testnedvekben mérhető antitestek titere között. Beszámolót hallottunk az első HIV DNS-vakcinával emberekben végzett vizsgálatról is (MacGregor et al, We.B.293). Ezt HIV-szeropozitívokban végezték. Az oltóanyag ártalmatlannak bizonyult, csak enyhe mellékhatásokat idézett elő. Néhány oltott betegben emelkedett a CD4+ sejtszám, a vérben mérhető vírusmennyiség lényegesen nem változott.

Elméleti szempontból igen érdekesek W.E. Paul elgondolásai, melyek szerint a teoretikus immunológia legújabb felismerései alapján lehetne a vakcinák hatékonyságát fokozni. Ilyen lehetőségek pl.: a) az effektív antigén prezentációt elősegítő CD28 expressziójának fokozása a T sejteken (mint később látni fogjuk, ez valószínűleg a közeljövőben gyakorlati alkalmazásra is kerül) b) az apoptosis csökkentése különböző inhibitorok segítségével és c) az immunizálás IL-4 antitest és/vagy IL-12 jelenlétében való elvégzése, abból a célból, hogy a létrejövő immunválasz ne TH2, hanem TH1 típusú, tehát feltehetően protektív legyen.

Az immunológiai rekonstitúció lehetőségei

A terápiás előadások egyik záró kérdése igen gyakran az volt, hogy ha a HIV replikációt sikerül a szervezetben minimálisra csökkenteni, akkor a károsodott immunrendszer magától is helyre áll-e a

fertőzöttek szervezetében, vagy ennek elérésére szükséges-e az immunrendszer rekonstituálását célzó kezelés. Ilyen kezelési módok már ma is rendelkezésünkre állnak. A legtöbb szó ezek közül az IL-2 terápiáról esett. Az IL-2 kezelés első eredményeiről a Fauci munkacsoport már korábban is beszámolt ugyan, de ma már több csoport is nagyobb beteganyagon kipróbálta ezt a terápiát. Davey és mtsai (We.B.290) sc. adták az IL-2-t, így sikeresen csökkentve ennek toxicitását. Antiretroviralis kezeléssel kombinálva, igen nagy dózisban (7.5 millió IU naponta kétszer, 5 napon át, négyhetenként) a CD4 sejtszám csaknem kétszeresére való növekedését (ml-enként 565-ről 1019-re) észlelték 3 hónap alatt. A HIV-RNS szint azonban nem változott ez alatt az idő alatt.

Carr és mtsai (We.B. 292) antiretroviralis kezeléssel együtt iv., ill. PEG-el kombinálva sc. adott

IL-2 és az egymagában alkalmazott antiretroviralis kezelés hatékonyságát hasonlították össze. A CD4 sejtszámot csak az iv. terápia befolyásolta jelentősen (m l-enként 305-ről 520-ra nőtt a CD4 sejtszám a kezelt 27 betegben), a HIV-RNS szintben változást ők sem észleltek. Kedvező klinikai változásokat vagy legalább is a HIV betegség stabilizálódását észlelte IL-2 kezelés hatására két másik csoport (Timmerman és mtsai, Th.B.4175 és Ollila-Pickus és mtsai, We.B.3197) is.

Elméleti szempontból igen érdekes volt Lempicki et al. (Tu.A.382) előadása, akik bizonyították, hogy az IL-2 kedvező terápiás hatását valószínűleg azáltal fejti ki, hogy megakadályozza a CD8 sejtek (az immunaktiváció következtében létrejövő) osztódásra és ezáltal működésre képtelenné válását. Skolnik et al. (Mo.A.141) vizsgálatai szerint pedig az IL-15 cytotoxikus T sejteket stimuláló hatása legalább olyan erős, mint az IL-2-é, de in vitro a fertőzött sejtek HIV-termelését ez a citokin kevésbé fokozza.

Más immunrekonstitúciós lehetőségekről is beszámoltak a konferencián. Így érdekes a dinitrochloro-benzene (DNCB) ismételt bőrön való alkalmazása útján elért rendkívül kifejezett in vivo antiviralis hatás (Stricker et al., Th.B.4182), és a leukocyták diali-zálható extractumából kivont IMREG-1 és IMREG-2 erőteljes immunstimuláló aktivitása (Gottlieb és mtsai, Tu.A.270). A leglényegesebb eredménynek kétségen kívül az látszik, melyek szerint immobilizált anti-CD28 segítségével tenyészetben a CD4 sejtek száma nagymér-tékben megnövelhető, és e sejtek a kezelés hatására rezisztenssé válnak a HIV-vel szemben (StLouis és mtsai, Tu.A.271). Szerzők szerint az így „előállított" HIV-re rezisztens sejtek a visszajuttathatók a szervezetbe az immunrendszer helyreállítása, ill. génterápia céljából.

Végül még egy lehangoló eredményről kell beszámolnom ezen a téren. Hosszú idő óta él a remény, hogy a fertőzöttek vakcinációjával a HIV betegség lefolyása lassítható. Két nagy (csaknem 300, ill. több, mint 600 betegen végzett) randomizált, placebóval kontrollált vizsgálat eredménye is most került bemutatásra (Tsoukas et al Tu.A.274, ill. Birx et al., Tu.A.275) A 2-4 évig két fajta gp160 vakcinával immunizált betegek kórlefolyása semmiben sem különbözött a placebóval oltott kontrollokétól.

Immungenetikai faktorok szerepe a HIV betegség progressziójában

A konferencián lehangzott több előadás, ill. bemutatott poszter is megerősítette azt a korábbi konklúziót, amely szerint egyes HLA alleleket hordozókban az átlagosnál gyorsabban, más allelek hordozóiban pedig az átlagosan lassabban progrediál a HIV betegség. Így Theodoru és mtsai (Tu.B.195) francia hosszú ideig nem progrediáló, ill. átlagosan progrediáló HIV betegekben végeztek HLA meghatározásokat. A két csoport között a HLA-A3 (21.8 , ill. 9.2%, p=0.0019), a HLA-B27 (11.0, ill. 3.1%, p=0.0036) és a HLA-DR1 (17.2, ill. 7.0%, p=0.0053) frekvenciában észleltek különbséget, ezek az allelek tehát védelmet jelenthetnek a betegség progressziója ellen, annál is inkább, mert a második csoportban ezeknek a géneknek a frekvenciája megegyezett az átlagos francia populációban találttal. A HLA-B27 hordozás protektív jelentőségére mutattak Ashton et al. (Tu.C.551) ausztráliai non-progresszorokban végzett, és Kroner et al. (Tu.C.2565) haemophiliás testvérpárokban végzett vizsgálatai, akik a HIV fertőzéssel szembeni rezisztencia és a HLA-B27 hordozás között találtak szignifikáns összefüggést.