Az 1-es típusú humán immundeficiencia vírus infekció dinamikája - A plazma virionok és a CD+ lymphocyták gyors kicserélődése HIV-1 fertőzésben

Cikk: Wei, X. és Mtsai. - Ho, D.D. és mtsai, Nature, 373, 371, ill. 123, 1995.

A folyóirat ugyanabban a számában, egymást követõ oldalakon megjelent két közlemény szerzõi (az alabamai Birminghamban dolgozó George M. Shaw, ill. a new yorki Aaron Diamond Center munkatársa, David D. Ho által vezetett munkacsoportok tagjai) igen hasonló megközelítést alkalmazva, gyakorlatilag azonos következtetésre jutottak: a HIV-1 keletkezése és eliminációja, ill. a HIV-vel fertõzött sejtek pusztulása és az új sejtek fertõzõdése sokkal gyorsabban megy végbe, mint ezt korábban gondoltuk. A vizsgálatokban két olyan lehetõséget használtak ki, melyek korábban nem álltak rendelkezésre.

Klinikai vizsgálatok folynak igen hatékony, de a rezisztencia kifejlõdése miatt hatékonyságukat igen gyorsan elvesztõ gyógyszerek kipróbálására.
Igen érzékeny és pontos eljárások állnak ma már rendelkezésre, melyekkel a vérplazmában jelenlevõ HIV virionok, ill. a HIV-vel fertõzött sejtek száma meghatározható (1. elõzõ cikket).
Wei és mtsai. egy olyan klinikai vizsgálat keretében végezték kísérleteiket, melynek célja három antivirális szer, egy nem-nukleosida természetû reverz-transzkriptáz inhibitor, a Nevirapine, és 2 proteáz gátlószer, az ABT-538, ill. az L-735,524 kipróbálása volt. A kezelt 22 beteg elõrehaladott HIV betegségben szenvedett, CD4+ sejtszámuk 18 és 251/ul között volt. Ho és mtsai, 20 olyan HIV fertõzöttben (CD+ sejtszám: 36-490/ul) végezték el a vizsgálatot, akiket a fenti szerek egyikével, az ABT-538-cal kezeltek. Mindkét kutatócsoport (különbözõ vírus RNS meghatározási eljárásokat használva) megmérte a betegek vérplazmájában a HIV-1 virionok számát a kezelés elõtt, majd folyamatosan, eleinte hetente, majd hosszabb intervallumokkal megismételték a mérést. A különbözõ eljárásokkal végzett mérések eredményei igen jó egyezést mutattak.

Eredmények
A betegek vérplazmájában a kezelés elõtt átlagosan 300000 virion/ul (Wei és mtsai.) ill. 15000-550000 virion /ul (Ho és mtsai.) vírusmennyiséget mértek. Mindhárom antivirális szer nagymértékben és igen gyorsan lecsökkentette a viraemia mértékét, a virionok száma a vérplazmában néhány héttel a kezelés megkezdése után érte el minimális értéket. Ez alatt az idõ alatt a betegek vérplazmájában a vírusmennyiség exponenciálisan csökkent. Ez lehetõvé tette a csökkenés, és ebbõl visszakövetkeztetve a vírus termelõdés idõbeli kinetikájának a meghatározását. Mindkét munkacsoport abból a feltételezésbõl indult ki, hogy a kezelés kezdeti idõszakában új sejtek nem fertõzõdnek a HIV-vel. Ilyen körülmények között a plazmában mérhetõ vírusmennyiség csökkenése két folyamat együttes hatásának az eredménye: a vírustermelõ sejtek számának a csökkenéséé ill. a HIV-1 eliminálásáé. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint a két proteáz-gátló szerrel kezelt betegekben a terápia alkalmazásának kezdeti periódusában átlagosan nyolcvanad részére (maximális csökkenés 8000-szeres) a Nevirapinnal kezeltekben pedig átlagosan a kiinduló érték negyvened részére csökkent a HIV-l RNS mennyisége. Ho és mtsai. az ABT538 proteáz gátlószerrel kezeltekben átlagosan 66szoros csökkenést mértek. Matematikai számításokkal igazolták, hogy a kezelés megkezdése és a minimális viraemia elérése közötti idõszakban mind a szabad virionok, mind pedig a vírustermelõ sejtek eliminációja igen gyors: átlagosan kb. 2 nap szükséges mindkét munkacsoport számítása szerint ahhoz, hogy a plazmában jelenlévõ szabad virionok, ill. a szervezetben található HIV-vel fertõzött sejtek száma a felére csökkenjen. Wei és mtsai. nem találtak szignifikáns különbséget a háromféle szerrel kezelt betegek között a vírus-elimináció ütemében, és egyik kutatócsoport sem talált összefüggést a vírus-elimináció gyorsasága, ill. a betegekben a kezelés megkezdése elõtt mért CD4+ sejtszámok között. Wei és mtsai. többféle molekuláris biológiai módszerrel is igazolták, hogy a kezelt betegekben jelenlévõ vírustörzsekben igen gyorsan bekövetkeznek azok a mutációk, melyek rezisztenssé teszik e törzseket az adott szerrel szemben. Meghatározták azt is, hogy mennyi idõ szükséges ahhoz, hogy a rezisztenssé vált törzsek koncentrációja a vérplazmában elérje az eredetileg a szerre érzékeny törzsek kezelés elõtt mért koncentrációját. A fenti mérések alapján végzett számításaik szerint a mutáns vírus-mennyiség megkétszerezõdéséhez (hasonlóan a vírus-elimináció rátájához) kb. 2 nap szükséges. Ezek az adatok egybehangzóan arra mutatnak, hogy a vírus-kicserélõdés (turrlover) sebessége a fertõzöttek szervezetében igen nagy, kb. 2 nap alatt a szervezetben lévõ összes HIV-mennyiség 50%-a kicserélõdik. Mivel maga a kezelés valószínûleg nem befolyásolja jelentõsen a vírus-eliminációt, feltehetõ, hogy a fertõzöttek szervezetében a kezelés elõtt is ugyanilyen sebességgel ment végbe a vírusok keletkezése és eliminációja. Lényegében hasonló megfontolás alkalmazható a vírustermelõ sejtekre is: mivel a fent leírt számítások szerint ezek fél-életideje is két nap, egyensúlyi állapot (hetekig-hónapokig stabil vagy csak kissé változó CD4+ sejtszám) csak akkor lehetséges, ha ugyanannyi új sejt keletkezik, mint amennyi elpusztul. Tehát a CD4+ sejteknek az a része, melyet a HIV képes megfertõzni, még az elõrehaladott HIV-betegségben szenvedõk szervezetében is igen nagy mennyiségben képzõdik. Ezt az elméleti megfontolást támasztják alá a betegekben elvégzett mérések is. Mindkét munkacsoport azt találta, hogy a kezelés megkezdése után a CD4+ sejtek száma a betegek vérében igen gyorsan emelkedni kezd, majd - a rezisztens vírusok megjelenésével párhuzamosan - gyors csökkenés következik be. Wei és mtsai. mérései szerint a kiindulási és a csúcs CD4+ sejtszám különbsége jelentõs: 4l-830 sejt/ul, átlagosan 268%. Hasonló eredményeket kapott a másik munkacsoport is. A CD4+ sejtszám növekedési dinamikájának matematikai elemzésével kiszámították, hogy a HIV- fertõzöttek szervezetében naponta átlagosan 2xl09 CD4+ sejt (Wei és mtsai.) ill. l,8-2,6xl09 CD4+ sejt (Ho és mtsai.) keletkezik és pusztul el. Ez a szervezetben lévõ Össz CD4+ sejtmennyiség 5%-ának felel meg. A fertõzöttek között azonban jelentõs különbségek vannak. Ho és mtsai. pl. az egyes betegekben 0,2xl09/naptól 5,4xl09/napig terjedõ értéket kaptak. Érdekes Ho és mtsainak az a megfigyelése is, hogy a CD4+ sejt-produkció rátája fordítottan arányos a kiinduló sejtszámmal, amibõl szerzõk arra következtetnek, hogy a CD4+ sejt depléció a HIV-fertõzésben elsõsorban a fokozott sejtpusztulás és nem a csökkent képzõdés következménye.

Megbeszélés
A két munkacsoport rendkívüli mértékben összehangzó eredményei számos érdekes következtetés levonását teszik lehetõvé, de felvetnek több, ma még megválaszolatlan új kérdést is.

1. Az a tény, hogy az elõrehaladott HIV-fertõzésben szenvedõ betegekben a HIV-l vírus-partikulák, ill.a HIV-fertõzött sejtek igen gyorsan, néhány nap alatt teljesen kicserélõdnek, új sejtek képzõdnek, fertõzõdnek, majd pusztulnak el, elsõsorban azért veszélyes a beteg szempontjából, mert a gyors, tömeges produkció során nagy az esély a mutációra, és így a különbözõ szerekkel szemben rezisztens mutánsok keletkezésére és kiszelektálódására is. A gyakorlat arra mutat, hogy ez a szelekció valóban igen nagy sebességgel megy végbe, legalábbis a vizsgált antivirális szerek esetében. Ismeretes, hogy a vérplazmában jelenlévõ vírusok száma a fertõzés korai tünetmentes szakaszában sokkal kisebb, mint az elõrehaladottabb szakaszban. Ezért lehetséges, hogy a korai, esetleg azonnal a szerokonverzió után elkezdett kezelés hatékonyabb lehet, mint a késõbb megindított terápia. Ehhez azonban, mint ezt Wei és mtsai. is hangsúlyozzák, meg kell határozni a vírus keletkezésének és eliminációjának, ill. a fertõzõdött sejtek képzõdésének és pusztulásának kinetikáját a HIV fertõzés korai stádiumában szenvedõ betegekben is.

2. A másik kérdés az, hogy hol találhatók a szervezetben azok a CD4+ sejtek, melyeket a HIV megfertõz, és amelyek ilyen gyors ütemben pusztulnak. Wei és mtsai. vizsgálatai szerint e sejtek semmiképpen sem származhatnak a vérben keringõ, latensen fertõzõdött CD4+ lymphocyták aktivációjából, mivel az utóbbiak fél életideje igen hosszú, 50-l00 nap. Tehát a gyorsan keletkezõ és pusztuló CD4+ sejtek valahol a perifériás nyirokszervekben, valószínûleg a

   nyirokcsomókban találhatók, pontos lokalizációjukra vonatkozóan azonban még nincs adat.

3. Végül a talán legérdekesebb, de még megválaszolatlan kérdés az, hogy miért pusztulnak el a HIV-vel fertõzõdött sejtek ilyen nagy sebességgel? Mivel máig sem ismerünk pontos adatot arra nézve, hogy mennyi idõ szükséges az egészséges emberek szervezetében a CD4+ sejtek kicserélõdéséhez, teljes bizonyossággal az sem zárható ki, hogy a HIV-fertõzöttek szervezetében mért gyors CD4+ sejt képzõdés és pusztulás nem hozható összefüggésbe a HIV-infekcióval. Az egyes fertõzöttek között az ebben a sejtkeletkezési és pusztulási rátában mért nagy, több mint 25-szörös egyéni különbségek azonban mégis valószínûvé teszik, hogy a gyors sejtpusztulás valamilyen módon összefüggésbe hozható a HIV-fertõzéssel. Elképzelhetõ, hogy a HIV idézi elõ közvetlen vagy közvetett módon a sejtek pusztulását és az is, hogy az immunrendszer. Ez utóbbi véleményt képviseli Simon Wain-Hobson, aki e témáról szerkesztõségi cikket írt a Nature-nek abban a számában, ahol a két dolgozat megjelent (Nature, 373, 102, 1995). Véleménye szerint a sejtpusztulás a szervezetben kifejlõdõ specifikus cytotoxikus T sejteknek köszönhetõ. E sejtek azonnal elpusztítják a fertõzött sejteket, ahogy ezek részükre a vírus-fehérjék expressziója következtében - felismerhetõkké válnak. Mivel a vírus-fehérjék expressziója még a vírus-produkció megindulás elõtt bekövetkezik, várható,

   hogy a HIV-fertõzött sejtek pusztulása gyakran már azelõtt megtörténik, mielõtt e sejtek elkezdik a HIV-et termelni. Így érthetõ az a látszólagos paradoxon, hogy Wei és mtsai. ill. Ho és mtsai. mérései szerint is naponta több sejt képzõdik és fertõzõdik meg HIV-vel, mint ahány vírus-partikula keletkezik. Wain Hobson optimista módon fejezi be szerkesztõségi cikkét.

Véleménye szerint az AIDS-kutatásban új korszak kezdõdik, "a dolgok végre kezdenek érdekessé válni".