# A HIV egyre fokozódó genetikai variabilitása. A globális nyomon követés jelentõsége a diagnosztika, a kutatás és a prevenció szempontjából.

**Cikk:** Hu D.J. és mtsai. - JAMA 275, 210, 1996

Szerzők szerint a HIV a legfontosabb a XX. században újonnan jelentkezett fertőző kórokozó ágensek közül, amely 1981-ben történt felismerése óta világirányító időszerű elő. A HIV fertőzés szétterjedése a világon folytatódik annak ellenére, hogy a kórokozót aránylag gyorsan azonosították, kidolgozták a diagnosztikai teszteket és az antiretrovirális kezelési módokat, és megismerték a HIV-infekció elkerülésének lehetőségeit.

A HIV egyik jellemző tulajdonsága nagy mutációs rátája és a vírus ebből következő egyre fokozódó genetikai változékonysága. Ez néhány esetben már olyan törzsek megjelenését eredményezte, amelyekkel történt fertőzésnek a jelenleg használt antitest-szűrési módszerekkel nem voltak kimutathatók. Az ilyen gyorsan változó vírusok esetében elengedhetetlen az egész világra kiterjedő surveillance rendszer kialakítása, amely magába foglalja a kutatást is.

A HIV gyors mutációja és nagymértékű genetikai változékonysága
A HIV virionok igen gyors termelődése és eliminációja miatt a vírus genetikai változékonysága extrém módon nagy, és a fertőzöttek szervezetében nagymennyiségű vírus van jelen az infekció egész időtartama alatt. Még egyetlen fertőzött egyén szervezetében is többé-kevésbé eltérő HIV-variánsok egész serege (un. quasi-species) található. A változatosság elsősorban a HIV env, a burokfehérjéket kódoló génjét érinti. A genetikai változások a legkönnyebben a gp120 un. C2V3 régiójában követhetők. E régió szekvenálása segítségével a HIV-1 törzseket szubtípusokra lehet osztani. A HIV-1-et jelenleg két nagy csoportra, az M (major) és az O (outlier) típusokra osztják. Az M típuson belül eddig 8 szubtípust (géntípust, clade-t) írtak le, melyeket A-tól H-ig betűkkel jelölnek. A kilencedik, I-vel jelzett szubtípust a közelmúltban fedezték fel. Az O típuson belül ilyen felosztás eddig még nem született, de az önálló törzsek e csoporton belül is jelentősen különbözőnek egymástól. A szubtípusok szerinti felosztás a közeljövőben várhatóan még igen sokat fog változni, a jelenlegi felosztás mindenképpen csak ideiglenesnek tekinthető.

A következő oldalon található ábrán a HIV-1 szubtípusok és a HIV-2 földrajzi eloszlása látható az eddig elemzett izolátumok osztályozása alapján. Mivel ez az osztályozás csak a vírus env és gag génjei egyes részeinek szekvenálási alapul, továbbá azért, mert nem zárható ki a törzsek közötti rekombináció és a különböző törzsekkel történő együttes fertőzés sem, nagy valószínűséggel a térképen jelzett adatok is jelentősen módosulnak majd a jövőben.

A HIV szubtípusok járványtana és eloszlása
A világon eddig önálló és karakterizált HIV vírustörzsek V3 szekvenciáinak adatait a Los Alamosi AIDS Adatbázisban gyűjtik össze. Ez 707 törzs adatait tartalmazta a cikk megírásának idején, ezek közül 338 (48%) B, 124 A, 73 D, 65 E, 41 F, 40 C, 8 G, 2 H, 3 pedig O szubtípusú volt, 13 törzset eddig nem sikerült egyik szubtípusba se besorolni. Mivel azonban az önálló törzsek reprezentatív volta az adott területre vonatkozóan megkérdőjelezhető, nagy szükség van olyan szisztematikus vizsgálatok megindítására, melyek során nagyszámú izolátum karakterizálása történik majd meg. Több ilyen vizsgálat is folyamatban van. A WHO 1990-ben indította meg azt a vizsgálatsorozatot, melynek célja a HIV genetikai és antigenitásbeli variációinak a HIV-vakcinációt szempontjából történő elemzése. Igen lényeges a HIV genetikai változásainak nyomon követése azért is, hogy idejében fel lehessen deríteni az O szubtípusba tartozó vagy az eltől is eltérő törzsek által okozott és a jelenleg használt tesztekkel nehezen kimutatható HIV-1 izolátumokat.

Az USA-ban izolált HIV-1 törzsek túlnyomó többsége a B szubtípusba tartozik, azonban egyre több esetben észlelik a más szubtípusba tartozó törzsek behatolását Észak- és Dél-Amerikába. (l. a következő 2 cikket). Igen lényegesek a Thaiföldön tett megfigyelések, ahol a molekuláris epidemiológiai vizsgálatok szerint két különböző járvány is zajlik párhuzamosan, az egyiket az E, a másikat a B szubtípus okozza. Ilyen molekuláris epidemiológiai analízis segítségével igazolták a különböző HIV-1 szubtípusok párhuzamos jelenlétét Kelet-Európában, Indiában, Brazíliában és Kínában.

Diagnosztika, a vírus kimutatása és a surveillanciavizsgálati stratégiák
A jelenleg használt diagnosztikai tesztek elsősorban a B szubtípusú, Észak-Amerikában és Európában izolált törzsekben alapulnak. Ezért e tesztek érzékenységét az M csoportba tartozó nem B, ill. az O csoportú törzsek detektálására folyamatosan újra kell értékelni. Ez a követelmény vonatkozik a fejlődő országokban igen gyakran használt gyorsteszetekre is. Fel kell készülni arra, hogy (mint ez a múltban a HIV-2 és az O szubtípus identifikálása után már megtörtént) a diagnosztikus és surveillanciavizsgálati készletekat a jövőben módosítani kell a specificitás kiszélesítése érdekében. Egyenlőre még nem rutinfeladat, de igen fontos kutatási téma azoknak a módszereknek a kidolgozása, amelyek segítségével a különböző szubtípusokkal történő fertőzés egyszerűen megkülönböztethető. Ilyen ellátes szerológiai, szubtípus-specifikus, antigénkötő szintetikus peptideket használó enzim immunassayek már léteznek, és többnyire alkalmazásra is kerültek. A szubtípusok pontosabb meghatározása azonban csak a genetikai eljárások segítségével lehetséges. Ezt elsősorban a PCR reakciót felhasználó módszerekkel végzik, amelyek azonban még drágák és időigényesek. Felhívták szükséges ezért olyan hatékony eljárások kidolgozása, amelyek segítségével kiválaszthatók a további, genetikai módszerekkel végzett analízist igénylő törzsek.

A genetikai változások nyomon követése, mint egyes kutatások kiindulópontja
A különböző szubtípusok összehasonlítása tisztázhatja a HIV genotípus és fenotípus variánsai, illetve a vírus infektivitása, patogenitása és a terápiára és vakcinációra adott válasza közötti összefüggéseket.

A vírus átvitele és infektivitása
A molekuláris epidemiológiai vizsgálatok felhasználhatók az adott különségben dominánó terjedési mód, illetve az egyes esetek közötti esetleges epidemiológiai kapcsolat tisztázására. Így igazolták pl. azt, hogy egy HIV-fertőzött fogorvos kezelés során megfertőzte hat betegét (l. AH 5/7 szám, 1991).

Az egyes típusok és szubtípusok fertőzőképessége erősen különbözik egymástól. Így pl. jól ismert, hogy a HIV-2 infekció szexuális úton való átvitelének valószínűsége lényegesen alacsonyabb, mint a HIV-1-é. A HIV-1 szubtípusok közül a legújabb epidemiológiai és laboratóriumi vizsgálatok szerint az E (és a C) szubtípus fertőzőképessége a heteroszexuális aktus során szignifikánsan magasabb, mint a B szubtípusé (l. Soto-Ramirez és mtsai. cikket az AH jelen számában). E téren is feltétlenül további szisztematikus vizsgálatokra van szükség.

Pathogenesis
Igen sok adat bizonyítja, hogy összefüggés áll fenn a HIV-1 törzsek fenotípusa (in vitro növekedési rátája, syncitiumképző aktivitása, egyes sejttípusok iránti affinitása), ill. a HIV-betegség progresszója között az e törzsekkel fertőzött egyénekben. E vizsgálatok túlnyomó többségét B szubtípusú törzsekkel végezték, az egyéb szubtípusokkal csak a közelmúltban kezdődtek hasonló vizsgálatok. Ma még nincs adatunk arra vonatkozóan, hogy az egyes HIV-1 szubtípusokkal fertőzötteknben gyorsabb-e a betegség progresszója, mint a más szubtípusokkal történő infekció esetén.

A vírusok rezisztenciája a terápia iránt
A különböző vírusgátló szerekkel történő kezelés - mint ez jól ismert - az ezzel a szerrel szemben rezisztens törzsek kialakulásához vezet. Ezek a gyógyszerrezisztens törzsek egyik emberről a másikra átkerülhetnek, az így fertőződött egyének "elsődlegesen" rezisztensek lesznek az adott szerrel szemben. Ezért a jövőben valószínűleg szükség lesz a drug-rezisztens HIV törzsek terjedésének nyomon követésére is, mint ez a gonorrhoea, tuberculosis és a malária esetében már most is folyamatban van.

Vakcinák
A legtöbb kísérleti vakcina B szubtípusú törzseken alapszik. Minthogy az előbbiyagok hatékonysága törzs és szubtípus specifikus, ezeknek a vakcináknak az alkalmazása azokban az országokban, ahol többféle, nem a B szubtípusba tartozó törzs van jelen, az oltások hatástalanságát okozhatja. A vakcinák alkalmazása és az eredmények értékelése csak akkor lehetséges, ha a vírusvariánsok kifejlődésének nyomon követése és a variánsok elemzése is megtörténik.

Koordinált és költséghatékony surveillance-hálózat kiépítése
Jelenleg a HIV szubtípusokra vonatkozó adatok elsősorban nem a járvány nyomon-követés céljából végzett vizsgálatokból származnak. A fent felsorolt okokból igen lényegesnek látszik egy globális surveillance hálózat kiépítése a HIV molekuláris epidemiológiai nyomon követése céljából. A hálózat működésének alapja az lenne, hogy különböző rizikócsoportba tartozók populációiból izolálják és analizálják a reprezentatív HIV törzseket, és ennek segítségével meghatározzák, hogy az adott populációban mely szubtípusok dominálnak. Az ilyen hálózat kiépítése hatékony, de aránylag kevésnek költséges stratégiát igényel. E stratégia elemei szerint szerint a következőnk kell, hogy legyenek:

1). A járványügyi nyomon követés céljára különböző eljárások használhatók elvileg.
a) a más célból izolált HIV törzsek és a velük kapcsolatos információk összegyűjtése és elemzése,
b) A véradók retin szűrővizsgálata során nyert minták és adatok analízise,
c) keresztmetszeti vizsgálatok STD klinikákon, kórházakban, stb. és
d) magas HIV kockázati csoportokban (prostituáltak, tv. kábítószer élvezők) végzett prospektív vizsgálatok. A ráfordított költségekhez képest a leghatékonyabbnak az utolsó eljárás látszik. Ennek segítségével értékes adatok nyerhetők azokban a populációkban, ahol a HIV már hosszabb ideje előfordul, és így lehetőség volt az új genetikai variánsok kialakulására. Hatékony lehet ugyanez az eljárás azokban az országokban is, ahol a HIV járvány nemrég alakult ki és ezért egy időben többféle HIV-1 szubtípus megjelenése is várható. A vizsgálatokat csak folyamatosan és hosszú ideig érdemes végezni, mert csak ez tervezhi meg a lehetőséget a különböző törzsek gyakoriságában történő változások regisztrálására.

2). A másik fontos stratégiai elem olyan hatékony laboratóriumi eljárások kidolgozása, amelyek alkalmasak az előzetesről jelentős mértékben eltérő és így az általánosan használt tesztekkel sehezen kimutatható törzsek detektálására. E célokra olyan egyének szérummintáival érdemes vizsgálatokat végezni, akiknek tünetei hasonlóak a HIV-betegség szimptómáihoz, de a HIV-ellenanyag tesztekben negatív vagy bizonytalan eredményt adnak.

3). A surlérvizsgálati kitéket folyamatosan tesztelni kell egy állandóan korszerűsített, az ismert M szubtípusokról genetikailag vagy földrajzilag eltérő törzsekkel fertőzött egyének szérumaiból összeállított, panellel szemben.

4). Igen lényeges az is, hogy az adatokat időben jelentsék, összegyűjtsék és analizálják. Erre a célra a Los Alamosi AIDS Adatbázis vagy más hasonló adatbázisok a legalkalmasabbak. Az elemzett adatokat és az ezekből levonható következtetéseket folyamatosan el kell juttatni a szakértőkhöz a szokásos írásbeli és szóbeli csatornákon (kongresszusok, szakfolyóiratok) keresztül. Igen lényeges a lakosság időben történő és pontos informálása is. Ez elősegítheti a politikusok figyelmének felhívását a HIV változékonyságából eredő veszélyekre. Csak akkor lehetséges a globális surveillance-hálózat megszervezéséhez szükséges anyagi források biztosítása, ha ehhez megvan a szilárd társadalmi és politikai támogatás.