A génekben rejlik a HIV-fertőzés iránti rezisztencia

Cikk: Fauci A.S. - Nature Medicine 2, 966, 1996.

Két olyan kísérleménye látott napvilágot a közelmúltban, amelyek arra mutatnak, hogy egy eddig fel nem ismert genetikus faktor jelentős szerepet játszik a HIV-infekció iránti érzékenységben. Az első cikk (Liu et al. Cell, 86, 367, 1996) szerzői két, a HIV fertőzésnek ismételben kitett, de szerenegativnak maradt egyénben végzett vizsgálatakról számolnak be. Szerzők igazolták, hogy mindkét egyén homozigóta az un. CCR-5 receptor egy defektív alleljére. A defektív allel által kódolt fehérje a normálisnál lényegesen rövidebb, nem mutatható ki a sejtfelszínen, és így receptorként sem képes funkcionálni. A CCR-5 a fazinhoz (l. AH.10/3) hasonló ko-receptor, melynek jelentése a CD4 mellett feltétlenül szükséges ahhoz, hogy a HIV-1 törzsek egyik nagy csoportja, az un. macrophag-tropikus törzsek a sejtekbe bejussanak. A HIV-1 törzsek másik nagy csoportja, az un. T-sejtekhez adaptálódott törzsek esetében ezt a szerepet a fusin tölti be. A CCR-5 jelentőségét a HIV fertőzésben ilt olyan kísérleménye igazolta, amelyek ez ér nyarán, igen rövid időszakon belül követve egymást jelentek meg (Akkhatib et al., Science 272, 1955, Chse et al., Cell 85, 1135, Deng et al., Nature 381, 661, Dorsaz et al., Cell, 85, 1149, Dragic et al., Nature 381, 667). A tünetmentes szak során a betegekben a macrophag tropikus törzsek domináltak, és valószínűleg előfeltétlen ezek a törzsek képesek arra, hogy a HIV-fertőzést az egyik egyénről a másikra átvigyék.

Az a gépdefektus, amelyről először Liu és mtsai majd rövidéd ezt követően Samson és mtsai (Nature 382, 722) számolnak be, az USA nyugat-európai eredetű, kaukázusi populációjában heterozigóta formában kb. 20%-ban fordul elő, a homozigóták arányszáma kb. 1%. Ezzel ellentétben az afro-amerikaiakban és a japán eredetűek között a defektus esetrém módon ritka. Samson és mtsai összehasonlították a defektív CCR-5 mutánst hordozók arányszámát a HIV-fertőzött és nem fertőzött egyénekben. A defektív allel szignifikánsan (P< 0.0005) ritkábban fordul elő a HIV-szeropozitív (5,4%), mint a HIV-szerenegatív (9,2%) egyénekben. Homozigóták a 723 HIV-fertőzött egyén között egyet sem találtak, míg a 704 vizsgált HIV-szerenegatív egyén 1%-a hordozta homozigóta formában a CCR-5 defektust. Szignifikánsan ritkább (p= 0.012) volt a heterozigóta defektus is a HIV-szeropozitívok (10.8%), mint a HIV-szerenegatívok (16.2%) között. A homozigóta CCR-5 defektust hordozók perifériás vér mononuclearis sejtjeit macrophag tropikus HIV-1 törzsekkel egyáltalán nem, míg T-sejt tropikus törzsekkel normális mértékben lehetett fertőzni. A heterozigótákból származó sejtek macrophag tropikus törzsekkel való fertőzhetősége a nem-hordozók és a homozigóták között volt.

Ezek az eredmények arra mutatnak, hogy a CCR-5 defektusra homozigóta egyének rezisztensek a macrophag tropikus HIV-1 törzsekkel való infekcióval szemben. Az, hogy a populációs adatok tanúsága szerint a HIV-fertőzöttek között ilyen homozigóták nem fordulnak elő, valószínűsíti, hogy valóban a macrophag-tropikus törzsek vinzik át a HIV-fertőzést az egyik egyénről a másikra. Az összefoglaló cikk szerzője, Fauci szükségesnek tartja ezzel kapcsolatban annak a vizsgálatát, hogy a nemi szervek, illetve a végbél nyálkahártyáján jelentővő HIV-vel fertőzhető sejtek milyen ko-receptort (fusint, CCR-5-ét vagy esetleg mindkettőt) hor-doznak. Nehezen érthető ugyanis, hogy a T-sejtekhez adaptálódott HIV-1 törzsek, amelyek domináltak a HIV-betegség kesőt stádiumában, miért nem fertőzik meg a CCR-5 receptorra deficiens, de normál mennyiségű fusint hordozó sejteket. Fauci feltétlenül szükségesnek tartja a populációs vizsgálat megismétlését különböző rizikócsoportokba tartozó HIV-szeropozitívok nagy csoportjain, abból a célból, hogy kiderítsék: a heterozigóta CCR-5 deficiencia e csoportokban is ritkábban fordul-e elő a HIV-szerenegatívokhoz képest.

A kapott eredmények, és az, hogy még a homozigóta CCR-5 defektus sem rontja a hordozók egészségi állapotát, megalapozottá teszi azt a remény, hogy a CCR-5 receptor peptidekkel, antitestekkel vagy gyógyszerekkel történő blokkolása a sejtek HIV-1 fertőzése megakadályozása céljából nem jár jelentős toxicitással.