A HIV-1 fertõzés iránti rezisztencia a tartósan szeronegatív, a kenyai Nairobiban élő prostituáltak között

Cikk: Fowke, K.R. és mtsai. - Lancet, 348, 1347, 1996

Számos megfigyelés támasztja alá azt a feltételezést, hogy nem minden HIV-infekciónak kitett egyén fertõződik meg tartósan a vírussal. Az exponált, de nem fertõződött egyének lymphocytái HIV burokbehatójukkal együtt tenyésztve proliferálnak és IL-2-t termelnek (l. AH 8/1). A HIV-fertõzõtt anyáktól született, de végül meg nem fertõződõtt újszülöttek egy részében a HIV-et felismerni képes cytotoxikus T lymphocyták vannak jelen. A HIV-fertõzõttek rendszeres HIV-szeronegatív partnereiben a HIV egyik regulátor fehérjéjére, a nef-re specifikus cytotoxikus T lymphocyták mutathatók ki, és találtak egyes HIV-peptidekre specifikus cytotoxikus T lymphocytákat HIV-el sem fertõzõdõtt gambiai prostituáltakban is. Ezek a megfigyelések arra mutatnak, hogy egyes egyének szervezetébe bekerül ugyan a HIV, amelynek egyes antigénjei celluláris immunválaszt váltanak ki, a vírus azonban bentrõl nem szaporodik el és specifikus antitestek sem keletkeznek.

Nem világos azonban az, hogy a celluláris immunválasz véd-e egy késõbbi HIV-fertõzés ellen. Közvetve erre látszik mutatni az, hogy a HIV-2-vel fertõzõtt prostituáltak legalább is részben védve vannak a HIV-1 infekcióval szemben, bár a protektív hatás mechanizmusa nem ismert.

Szerzõk a következõ munkahipotézis alapján végezték vizsgálataikat. Ha vírusnak való olyan expozíció után, amelyet fertõzés nem követ, protektív immunválasz fejlõdik ki, vagy ha a HIV-infekció iránti érzékenység más okból eltérõ az egyes egyének között, akkor az expozíció lehetséges idejének növekedésével párhuzamosan az infekció kockázatának csökkennie kell. Ha ezt egy adott zárt csoportban vizsgáljuk, és a fenti hipotézis korrekt, akkor a csoportban fokozatosan nõnie kell a védett egyének arányának, tehát az új fertõzések elõfordulási számításának, az incidenciának csökkennie kell.

Ennek a hipotézisnek az ellenõrzésére szerzõk prospektív vizsgálatot végeztek Nairobiban élõ prostituáltak egy olyan csoportjában, amelyben a HIV-fertõzés rizikója igen magas volt. 1985 és 1994 között összesen 1666 prostituáltat vontak be a vizsgálatba. Kizárták 1046 (62.8%) már az elõ vizsgálat során is HIV-szeropozitívnak bizonyult. A többi 620, eredetileg szeronegatív nõ közül végül 424-et tudtak bevonni a vizsgálatnak abba a részébe, amelynek célja a HIV-szerokonverzió kockázati tényezõinek felmérése volt. E prostituáltakat 1-10 évig követték. Pélevente történt nálak ellenõrzés, amely a gondos klinikai kivizsgálás mellett az életmódra és az SZFB elõfordulására vonatkozó adatok gyûjtésébõl, valamint HIV-szerológiai és T sejt szubpopulációk vizsgálatokból állt. A szeronegatívoknál is rendszeresen elvégeztek a Western blot meghatározást, és HIV-1 PCR vizsgálatokat (a vél és nef gének primerjeinek felhasználásával).

Perzisztensen szeronegatívnak azokat a nõket tekintették, akik a vizsgálat időtartama alatt legalább 3 évig prostituálásból dolgoztak, de szeronegatívak és HIV-1-PCR negatívak maradtak.

Eredmények
Az elõ vizsgálat során szeronegatív 620 olyan nõ közül, akiket 1-10 évig követtek nyomon, minden prevenciós erõfeszítés ellenére 239-en szerokonvertáltak, a HIV incidencia 42/személy-év volt. Ez a nagy szerokonverzió ráta értheto, hiszen a prostituáltak klienseinek már 1986-ban 12%-a HIV fertõzött volt, és ez az arány azóta folyamatosan növekedett. Becslésük szerint (amelyeket matematikai számításokkal is alátámasztottak) 1984 és 1994 között 24-ről 64-re növekedett a prostituált csoport éri HIV-expozíciója, vagyis évente ennyi alkalommal közösülnek a prostituáltak HIV-fertõzõtt férfiakkal kondommal való védekezés nélkül. Azok a nõk, akiket 10 évig követtek nyomon, összesen legalább 500 alkalommal érintkeztek védekezés nélkül HIV-szeropozitív kliensszel.

Tehát kétség sem fér ahhoz, hogy azzal párhuzamosan, ahogy a HIV-fertõzés prevalenciája folyamatosan növekedett Afrikának a Szaharától délre fekvõ országaiban és így Kenyában is, fokozatosan nõtt a vizsgált prostituáltak közül HIV-fertõzõdési kockázata is. Ezért az volt várható, hogy ezzel párhuzamosan megnõ a prostituáltak közötti a HIV-infekció kockázata is. Ennek azonban éppen az ellenkezõje következett be. A nyomon követés második éve után a HIV-prevalencia állandó maradt, az incidencia, tehát az új HIV-fertõzések elõfordulása pedig jelentõs mértékben csökkent. A vizsgált nõk egy harmada 10 éven át szeronegatív maradt. A matematikai analízis szerint azoknak a nõknek a részére, akik tartósan szeronegatívnak maradtak, a prostituációval töltött évek során egyre csökkent a HIV-infekció kockázata, az új prostituáltakhoz hasonlóra, és ez a különbség egyre nõtt az évek folyamán. Például azoknak a nõknek az esetében, akik 1984-ben kezdtek a foglalkozást, 1985-ben 21%-kal kisebb volt a fertõzõdés esélye, azokhoz a nõkhöz hasonlóra, akik ábban az évben lettek prostituáltak. Ugyanezt az összehasonlítás 1993-ban még jelentõsebb különbséget mutatott, a már 1992-ben prostituáltakhoz viszonyítva az 1993-ban a foglalkozást elkezdõk esélye a HIV-infekcióra csaknem kétszer magasabb volt. Ha pedig azokat a nõket hasonlítjuk össze, akik 1984 és 1994 között folyamatosan prostituáltak voltak és szeronegatívnak maradtak, azokkal, akik csak 1994-ben váltak prostituáltakká, a HIV-fertõzõdés kockázata csaknem 100-szor kisebb volt a nõk első csoportja esetében.

Bár számos olyan faktor van, amelyrõl ismeretes, hogy a HIV-fertõzés kockázatát növelik, mint pl. a nemi szervi fekélyek elõfordulása vagy a gonococcus fertõzés, az elvégzett matematikai analízis szerint ezek egyike sem lehetett felelõs a HIV-incidencia igen jelentõs és fokozatos csökkenéséért a vizsgált csoportban. Amikor összehasonlították a partnerszámot és a kondom használat gyakoriságát a szerokonvertáló és a szeronegatívnak maradó prostituáltak között, csak kisebb mértékû különbségeket észleltek, az első csoporthu tartozó nõk 85, a másodikba tartozók 71 %-ának volt egy vagy több rendszeres partnere (p=0.048), és a rendszeres partnerekkel való kondomhasználat gyakoriságában (26, ill. 10%) nem találtak szignifikáns különbséget.

43 olyan prostituáltnál, akik legalább 3 évig (3-10 évig) szeronegatívnak maradtak, megkísérelték a HIV-1 kimutatását a perifériás vér lymphocytákban PCR reakció segítségével, 3 különböző primert használva. Jelentõs hányadukban a vizsgálatot többször is megismételték 9 hónaptól 7,8 évig terjedõ intervallumban. Mindhárom primerrel minden vizsgálat során negatív eredményt kaptak. Valamennyi nõ egészségesnek bizonyult, CD4+ sejtszámuk normális volt, a HIV-1 fertõzés vagy az immunhiány semmilyen klinikai jelét nem mutatták.

Megbeszélés
A vizsgált csoporthan a HIV-szerokonverzió aránya az elõelõt idõvel párhuzamosan fokozatosan csökkent, az új HIV fertõzések egyre ritkábbak lettek és a vizsgált nõk egy csoportja tartósan szeronegatív maradt az igen gyakori HIV-expozíció ellenére. A matematikai analízis szerint abban az esetben, ha minden nõ egyformán érzékeny lenne a HIV-fertõzésre, akkor eznknek a szeronegatív nõknek nagy valószínûséggel meg kellett volna fertõzõdniük a HIV vírussal. A jelenségre elvileg háromféle magyarázat lehetséges:

a) Az elõõ magyarázat szerint azért kerültek el a HIV-fertõzést a szeronegatívnak maradt prostituáltak, mert életmódjukban különbözõnek azokétól, akik szerokonvertáltak, ill. ritkábbak nálunk a HIV-átvitelt elõsegítõ ismert kofaktorok, pl. az egyes SZFT-k. Ezt a magyarázatot azonban a közvetlen összehasonlító vizsgálatok nem támasztották alá, és matematikai számításokkal is kizárható, hogy bármely kõze lenne a fent említett életmódbeli vagy orvosi kofaktoroknak a HIV-szeronegatívok kiválasztódásához.

b) Egy másik lehetséges magyarázat az, hogy a szeronegatív nõk megfertõzõdtek ugyan a vírussal, de náluk antitestek nem fejlõdtek ki. A perzisztensen szeronegatív nõk perifériás vér fehérsejtjeiben azonban a vírus a legérzékenyebb eljárással sem volt kimutatható, és CD4+ sejtszámuk is normális volt. Elvileg nem zárható ugyan ki, hogy a szeronegatív prostituáltak nyirokcsomóban vagy más nyirokszervükben a vírus jelen van, ez azonban az eddigi vizsgálatok alapján valószínûtlen. Ha ez mégis igaz, akkor a szeronegatív nõk szervezetében a HIV-1 szaporodás teljes mértékben gátolt, ellentétben a szerokonvertált nõkkel, akiben a vírus elszaporodott, és immundeficienciát, jelentõs rékstûkben AIDS-t idézett elõ az eddigi vizsgálatok szerint.

c)Így tehát az a harmadik magyarázat, az, hogy a szeronegatívnak maradt prostituáltak valamilyen biológiai okból rezisztensek a HIV-infekció iránt, megalapozottnak látszik. A lehetséges okok genetikusak vagy immunológiasak. A genetikai okok között elvileg szóba jöhet a CKR-5 HIV-1 ko-receptor homozygota deficiencija (l. AH 10/5 szám), ez azonban az eddigi adatok szerint az afrikai populációban nem fordul elõ. Szerzõk nem közölt adatai szerint a HIV-rezisztensnek látszó nõk között gyakran mutatható ki HIV-1 specifikus sejtes immunválasz, így elkérgezõhetõ a rezisztencia immunológiai magyarázata. A pontos mechanizmus felderítése igen lényeges lenne mind a HIV-vel szembeni protektív immunitás megismerése, mind pedig a vakcina fejlesztése szempontjából.

Bármilyen okra is vezethetõ vissza ez a rezisztencia, igen valószínû, hogy a védõhatás szélesskörû, többféle vírustípusra is kiterjed, mivel Kenyában legalább hárombféle (A, D és C) HIV-1 szubtipus fordul elõ.