

AZ AIDS GENOMIKÁJA: A HIV-FERTŐZÉS IRÁNTI FOGÉKONYSÁG GENETIKAI HÁTTERE

Nagy Károly

az orvostudomány kandidátusa, tanszékvezető
Semmelweis Egyetem Orvosi Mikrobiológiai Intézet
nagykar@net.sote.hu

Bevezetés

Nem vagyunk egyformák. Tudják ezt a mikroorganizmusok is, ezért állandóan a biokémiai, molekuláris biológiai és genetikai mechanizmusok változatos trükkjeit vetik be szaporodásuk, folyamatos fennmaradásuk érdekében.

A gazdaszervezet – az ember – evolúció során kifinomult védekező rendszere, az immunrendszer, a legtöbb esetben érzékeli ezeket a próbálkozásokat, és összehangolt program (az ún. *sejtközvetített és humorális immunválasz*) során az optimális válasszal igyekszik előállni. Válasz azonban csak kérdésre adható. Nézzük meg tehát, milyen kérdéseket tesz fel a HIV-fertőzés az immungenetika szempontjából, és melyek a HIV-fertőzés progressziójának, előrehaladásának genetikai faktorai.

A HIV/AIDS világszerte vezet a fertőző betegségek terén. A járvány már 21 millió ember halálát okozta. Ha a jelenlegi évenkénti 3 millió halálozás tovább folytatódik, a HIV hamarosan több halálesetet okoz, mint bármelyik járványos betegség az írott történelemben. A vírusfertőzés óriási méreteket ölt a fejlődő országokban, itt okozva a világszerte előforduló 5,3 millió új HIV-fertőzés 92%-át. Az elmúlt két évtizedben intenzív kutatómunka folyt, hogy megértsük a HIV patogenezisét,

és így kontrollálhatóvá váljon a fertőzés és a betegség progressziója. Ezen erőfeszítések még nem hoztak elegendő eredményt, különösen nem a kevésbé fejlett országokban, de ma már olyan hatalmas tömegű információ halmozódott föl magáról a vírusról és a gazdasajttal való kapcsolatáról, hogy többet tudunk róla, mint bármely kórokozóról, és remény van arra, hogy intelligens, hatékony eljárásokat dolgozzunk ki a vírus ellen.

Mint általában a fertőző betegségeknel, a fertőzésnek kitett egyedekben a HIV rezisztencia foka a patogén genetikai variabilitásától, a környezettől és a gazdaszervezettől függ. A rendkívül magas fokú HIV mutációs ráta az elsődleges tényezője a vírus ama képességének, hogy a szerzett immunválasz támadásait kivédje, és ez nagymértékben nehezíti a betegség patogenezisére vonatkozó tanulmányokat. E vizsgálatok a vírusnak azt a plaztikus tulajdonságát jelzik, amellyel kijátssza a gazdaszervezet immunológiai kontrollját. Ennek elkerülése és a HIV-nek az a képessége, hogy biztonsággal kivédi az erőteljes vírusellenes terápiát, a vírus alapvető túlélési mechanizmusait jelzik.

A HIV-fertőzés természetes lezajlása során megfigyelték, hogy néhány egyénben, akik veszélyeztetettek a fertőzés szempontjából, illetve meg is fertőződtek a HIV-1-gyel, a betegség lefolyása nem követi a szokvát-

nyos formát. Néhányukban a vírusfertőzést követően az átlagosnál gyorsabban (öt éven belül) alakulnak ki a klinikai tünetek és az immundeficienciák (ezek a rapid progresszorok – RP), másokban pedig még hosszú idő (akár tíz év) elteltével sem fejlődnek ki a súlyos immunrendszeri eltérések vagy annak következményei (ún. *long term non-progresszorok* – NP). A NP-okban a citotoxikus T-limfocita (CTL) válasz szélesebb lehet, és jobban alkalmazkodhat a HIV genomiális változataihoz, míg a RP-kban ez a képesség szűk és törékeny (Barabás et al., 1997, 2001)

A *vírusvariánsok* virulenciájában megmutatókozó különbségek is magyarázhatnak eltéréseket (Michael et al., 1997). A HIV-2, amely Nyugat-Afrikában honos, és 40-60 %-ban homológ a HIV-1-gyel, kevésbé virulens, és lassabban okoz betegséget. A különböző HIV-1 *szubtypusoknak* (A-O) (Nagy, 1996, 1997) szintén eltérő lehet a virulenciájuk, éppúgy, mint a különböző vírus elleni gyógyszerek hatására kiszelektálódott *gyógy-szerkezisztens genetikai vírusvariánsoknak*.

Azoknak a genetikai faktoroknak a meghatározása, amelyek befolyásolják a HIV-re való választ, magában foglalja a betegség progresszióját előrelézését, és olyan körlefolytást tételnek föl, amelyek gyógyító eljárások kifejlesztéséhez vezetnek. Az elmúlt néhány évben a HIV-betegségre ható gazdaszerkezeti genetikai hatások nagy száma vált ismeretessé, ezek gének felismerésén alapulnak. Leggyakrabban az AIDS progressziójához vagy specifikus betegségekhez kapcsolódó társult genetikai polimorfizmusok felismerésére került sor, amelyek közé olyan gének tartoznak, amelyek a vírus sejtbe jutásához szükséges receptorokat kódolnak, illetve olyan molekulákat, amelyek a veleszületett vagy a szerzett immunválaszban vesznek részt. Az egyes individuális lokuszok befolyása az AIDS-re többnyire gyenge, együttes hatásuk azonban meglehetősen erőteljes lehet.

I. A HIV-1 fertőzés természetrajza és a kemokin receptorok szerepe

Mint a legtöbb vírusfertőzésnél, a humán immundeficienciavírus (HIV) fertőzésnél is a legelső mozzanat a vírus-sejt kapcsolatban az a folyamat, amikor a vírus sajátos képletei, glycoprotein felszíni nyúlványai (gp120, gp41) a megfertőzendő sejthez kötődnek. Ez a kötődés a legtöbb esetben a sejt felszínén lévő speciális fehérjéken – vírusreceptorokon – keresztül valósul meg. A HIV elsődleges receptora a leggyakrabban a T-limfociták és makrofágok felszínén megtalálható fehérje, az ún. **CD4** antigén.

A HIV a CD4 receptor mellett más receptorokat is igényel a fertőzéshez. E másodlagos receptorokat *ko-receptoroknak* nevezük, amelyek a hét elemből álló G proteinek közé tartozó *kemokin receptoroknak* felelnek meg. Az általuk kötött rövid peptidek, a kemokinek a gyulladási folyamatokban vesznek részt. A *HIV különböző típusai más-más ko-receptort használnak*. A primer HIV-fertőzések nagy részét előidéző *makrofág-tróp* változat inkább a b-kemokin receptorok közé tartozó CCR5-öt részesíti előnyben, (Dragic et al., 1996), míg a krónikus HIV-betegségre jellemző, *T sejtekhez adaptálódott* HIV a CXCR4-kemokin receptort, a CXCR4-et preferálja.

CCR-5 kemokin receptor gén polimorfizmus

Az eddigi megfigyelések szerint a szexuális úton átadódó fertőzésért (amely világszerte a HIV terjedésének fő útja) elsősorban a makrofágokat támadó HIV típus felelős. A betegség későbbi, súlyosabb fázisában (az AIDS-stádium közeledtével) pedig előtérbe kerülnek a T sejteket megfertőző vírusváltozatok, ami fokozott CD4 limfocita pusztuláshoz, deplecióhoz vezet. Mivel az öröklött CCR5 génmutáció éppen a legnagyobb fenyegetést jelentő HIV típusal szemben jelenthet védettséget, világszerte

vizsgálni kezdték e mutáció elterjedtségét, gyakoriságát.

A CCR5 receptort kódoló gén különböző allélformákat mutathat, amelyek jellemzőek lehetnek egyes etnikai csoportokra, különböző földrajzi elhelyezkedésű népességre. Meglepő módon az európai népességben elterjedt a CCR5-nek egy mutáns változata: ebben a génben egy 32 bázispár hosszúságú deléción történt ($\Delta 32$) (Lucotte, 2001). Ha ez az allélpár egyik tagját érinti, *heterozigóta*, ha mindkét tagját, *homozigóta* mutációról beszélünk. Populációgenetikai vizsgálatok alapján a $\Delta 32$ allélfrekvencia átlagos előfordulása az európai eredetű emberekben ~ 10 %, míg ilyen mutáció az afrikai populációban nincs, kivéve az afroamerikaiakat, ahol az európai eredetű népességgel való keveredés jelentős. A $\Delta 32$ allél szinte teljesen hiányzik a Közel-Kelet, Ázsia, Óceánia és Amerika nem európai eredetű lakosságából is, jelezve, hogy ez a mutáció relatíve új esemény az emberi evolúcióban. A mutáns gén jelenléteinek nagy szerepe van a HIV-vel szembeni rezisztencia szempontjából. *In vitro* vizsgálatok szerint a mutáns gént homozigóta formában hordozó sejtek nagyfokú, míg a heterozigóták részleges rezisztenciát mutatnak a HIV-fertőzéssel szemben (természetesen csak a makrofág-tróp törzsek esetében). Heterozigóta egyénekben is csökkent a HIV-iránti fogékonyság, illetve a fertőzés bekövetkezésekor később alakulnak ki az AIDS súlyos klinikai tünetei, továbbá a halálos végkimenet is később következik be. A homozigóta mutáció még az európai lakosság körében is relatíve ritka (~ 1 %). Az ilyen egyének nagyfokú védeltséget élveznek a HIV-1 fertőzéssel szemben. Ez a védeltség azonban nem teljes, homozigóta HIV-1 fertőzött esetekről is beszámoltak (*dual-trop* vagy promiszkuáló HIV-1).

A $\Delta 32$ allél európai előfordulásának vizsgálata során kiderült, hogy az nagyfokú földrajzi összefüggést mutat. A mutáns for-

ma a legmagasabb százalékban az északi országokban fordul elő, és egy folyamatosan csökkenő gradienst mutat a dél-európai, illetve a mediterrán országok felé haladva. Finnországban, Izlandon, Svédországban, Norvégiaiban és Oroszországban a $\Delta 32$ allélgyakoriság 1,58-1,22, míg Olaszországban, Spanyolországban, Portugáliában, Törökországban csak a fele-harmada (0,062-0,052)!

A magyarországi primer HIV-fertőzések során a vírusátadás döntő többsége (~ 90 %) szexuális úton történik. Szerző munkacsoportja vírusfenotípus- és genotípus-elemzéseinek alapján kimutatta, hogy az ebben szerepet játszó HIV-1 makrofág-tróp. Hazánkban elsőként számolt be (Kemény et al., 2000) arról, hogy milyen mértékben van jelen a magyar népességben a makrofág-tróp HIV-1 törzsek fertőzéséhez szükséges CCR5 ko-receptort kódoló gén mutációja (gén-polimorfizmus vizsgálatok), milyen arányban fordul elő a CCR5 génmutáció heterozigóta és/vagy homozigóta változata, milyen gyakori egy másik, a lassú progresszióval társuló kemokín, az SDF-1 (*stromal cell derived factor 1*) génjének pontmutációja (SDF1-3'A), és hogy ezek a mutációk mennyiben befolyásolják a HIV-fertőzés létrejöttét, vagy a már létrejött fertőzést követően a HIV/ AIDS betegség előrehaladását (Kemény et al., 1997).

Magyarországon egészséges és HIV-pozitív személyeket összehasonlítva, szignifikáns különbséget figyelhetünk meg a $\Delta 32$ allél előfordulási gyakoriságában. Előbbi csoportban az allélgyakoriság 0,132, jóval magasabb, mint a HIV-betegeknél tapasztalt 0,086, megerősítve a CCR5 génmutáció HIV fertőzéstől védő hatását. A HIV-pozitív csoporton belül a non-progresszor esetek (akik már legalább nyolc éve fertőzöttek, de betegségük nem progrediál) 40 %-a heterozigótának bizonyult. HIV-pozitív személyek nem fertőzött partnereiben az allél előfordulásának gyakorisága a progresszorokénál magasabb, az átlag lakosságénál

alacsonyabb értéket mutatott.

A $\Delta 32$ mutáció teljesen tönkretesz egy, a szervezetben fontos funkcióval bíró fehérjét, az általánosan megfigyelhető magas gyakorisága tehát mindenképpen magyarázatra szorul. Legvalószínűbb, hogy valamikor, feltehetően egy járvány hatására, szelekció történt az allélt hordozók javára. A génhez közeli kromoszóma markerek rekombinációs vizsgálatával megállapították, hogy a $\Delta 32$ viszonylag fiatal mutáció: 600-1000 éves. Bár bizonyítékot aligha találunk, az egyik szelekciós esemény a XIV. századi nagy pestisjárvány lehetett. Ugyanis a pestis kórokozójának is a makrofágok az elsődleges célpontjai, bár a CCR5-nek mint kötőhelynek a használata egyelőre nem bizonyított. Mivel a $\Delta 32$ allél Észak-Európában a leggyakoribb, egy másik elmélet szerint ezt a vikíngek terjesztették el, amikor a 8-10. században elárasztották Európa nagy részét.

A HIV ko-receptor funkció gátlásának nagy jelentősége van a *terápiában* is. A CCR5 ellen termelt ellenanyagokkal, ún. kemokin-mimetikum anyagokkal, irreverzibilis receptorblokkolás váltható ki, aminek következtében a HIV-virion nem tud a sejthez kötődni, és így elmarad a fertőzés (Simmons et al., 1997).

Az egyre hatékonyabb HIV elleni kezeléshez a vírus iránti fogékonyság genetikai hátterének pontosabb megismerése mellett a ko-receptor funkció részleteinek feltárása is hozzájárult.

A CCL3L1 kemokin gén szegmentális duplikációja

Míg a CCR5 receptor gén-polimorfizmusa földrajzi függőséget mutatott, a legújabb populációgenetikai megfigyelések (Gonzalez et al., 2005) azt mutatják, hogy a HIV/AIDS iránti fogékonyságnak adott földrajzi területen belül is erős genetikai determináltsága van. 4300 HIV-fertőzött és nem fertőzött, 57 különböző rasszhoz tartozó (például baszk, szárd, toszkán, orosz, bantu, joruba, pigmeus,

beduin, drúz, palesztin, dél-ázsiai kalsh, szind, brahui, japán, han, uigur, pápuai, melanéz, maya, kolumbiai) emberen, valamint 83 csimpánzon kimutatták, hogy a 17q kromoszómán egy olyan régió található, amelyben bizonyos gének kópiaszáma nagy egyéni és populációs eltérést mutat. E régió tartalmazza a CCL3L1 (MIP-1 α P) kemokin génjét is. A CCL3L1 fontos HIV-1 ellenes kemokin, a HIV ko-receptorként megismert CCR5 receptorhoz kötődik, megakadályozva a vírusnak a sejthez való kapcsolódását. Megállapították, hogy a különböző eredetű, genetikai hátterű népcsoportok rájuk jellemző, egymáshoz képest eltérő számú CCR3L1 gén kópiaszámmal rendelkeznek. Például a HIV-negatív afroamerikaiakban átlagosan négy kópia CCR3L1 gén, a latin eredetűekben három és az európai eredetűekben kettő található. A több génnel rendelkező emberek kevésbé fogékonyak a HIV-1 fertőzésre és az AIDS-progresszióra. A HIV/AIDS-szel szembeni rezisztencia, illetve az iránta való fogékonyság azonban nem a génkópiák abszolút számától függ, hanem az egyes etnikai csoportokra jellemző átlagos kópiaszámtól. Minden egyes CCL3L1 kópiaszám-növekedés 4,5-10 %-kal csökkenti a HIV-fertőzés bekövetkeztének kockázatát, míg a populációra jellemző átlagnál egy kópiával kevesebb állapot 39-260 %-kal növeli a fertőzés bekövetkeztének kockázatát, és az AIDS-betegség progresszióját. Az átlagnál alacsonyabb CCL3L1 kópiaszám a polimorfizmust nem mutató CCR5 génnel társulva még tovább növeli a HIV iránti fogékonyságot.

Ismeretes, hogy a humán genom 5 %-a tartalmaz olyan régiókat, ahol duplikált gének vannak. A genomon belüli szegmentális duplikációk alapvető jelentőségűek mind az emberi betegségek, mind az evolúció szempontjából. Mivel bizonyos duplikációk az immunvédekezésben szerepet játszó gének számát növelik, a fertőzések elleni küzdelem képességében megnyilvánuló különbségek a specifikus gén-kópia szám mennyiségi ha-

tásának köszönhető. Csimpánzokban található hasonló génduplikációk arra utalnak, hogy bizonyos duplikációk az immunrendszerek a környezeti hatások nyomására adott ősi, adaptív válaszai.

A CCL3L1 gén kifejeződése, a CCR5 receptor szintje és a csökkent CD4 T sejt szám összefüggést mutat a HIV-fertőzéssel és az AIDS progressziójával szembeni rezisztenciával (Samson et al., 1996). Jelen tudásunk szerint e két gén változása felelős a HIV-fertőzés kockázatának 40 %-áért. A jövőben ezekre a génekre szűrővizsgálatok hozhatók létre, és a HIV iránti fokozott fogékonysággal rendelkezőket kezdetől fogva agresszívabb kezelésben lehet részesíteni.

II. A HLA rendszer és a HIV/AIDS iránti fogékonyság

Az AIDS progresszióját befolyásoló körülbelül egytucatnyi genetikai hatás közül a HLA (humán leukocita antigén) I. osztályú lokuszának van a legerősebb hatása a HIV-betegség progressziójára. Ezt a citotoxikus T sejt választ a HIV ellenőrzésében játszott jelentőségüként lehet interpretálni.

A humán fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) a 6. kromoszóma rövid karján helyezkedik el, és a legnagyobb polimorfizmussal rendelkező humán lokuszt, a HLA I és II. osztályú géneket tartalmazza. A HLA géntermékek alapvető jelentőségűek a szerzett immunválaszban. A klasszikus I. osztályú lokusz a HLA-A -B és -C olyan molekulákat kódolnak, amelyek a sejten belüli patogénekből származó antigénrészekhez kötődnek, és ezeket az immunrendszer CD8⁺ T sejtjeinek „bemutatva” citotoxikus T sejt választ váltanak ki. A klasszikus II típusú lokuszok – a HLA-DR, -DQ-DP – pedig olyan molekulákat határoznak meg, amelyek sejten kívüli eredetű peptidre kötődnek, és ezeket prezentálják a CD4⁺ T sejtnek, ez pedig citokintermelődést és T sejt indukálta ellenanyagtermelődést vált ki.

A HLA molekulák kiterjedt allél polimorfizmusát, sokféleségét a fertőző betegségek által létrehozott természetes szelekció tartja fenn, és biztosítja azt, hogy mi mint egy faj, képesek vagyunk ellenállni a patogének széles választékának.

A HLA polimorfizmus fenntartásának magyarázatára három modellt javasoltak: (a) az ún. *kiegyensúlyozó szelekció*, ahol azok az allélek, amelyek egy adott betegséggel szemben rezisztenciát váltanak ki, egy másikkal szemben érzékenységet eredményezhetnek; (b) a *heterozigóta előny*, ahol a sajátos, ritka HLA típusok növekedő száma a peptidfelismerés skáláját is megnöveli, és fokozza a fertőző mikroorganizmusokkal szembeni immunvédelmet; és (c) a *frekvenciáfüggő szelekció*, ahol a patogén úgy fejlődik tovább, hogy kikerüli a populációban lévő közönséges, általános allélok által produkált hatékony immunválaszt, de fogékony marad a ritka allélok által mediált immunválaszra.

Több mint száz olyan betegséget ismerünk, amelyek a HLA lokuszokhoz társulnak, sokuk autoimmun természetű, és szinte az összes soktényezős. A HLA fertőző betegségekkel való társulását nehéz felismerni. A HIV/AIDS betegségben is kiterjedten vizsgálták a HLA szerepét (Carrington – O'Brien, 2003). A HLA társulása a HIV-betegséggel azért kézenfekvő, mert ez a járvány új, és még nem telt el elég idő ahhoz, hogy az ártalmatlan HLA allélek előfordulási gyakorisága csökkenjen.

A HLA heterozigótizmus előny a HIV-betegség progressziójával szemben

Atúlzott dominanciájú szelekciós (heterozigóta előny) hipotézis szerint a HLA lokuszokra heterozigóta egyének nagyobb változatosságú antigén peptidre mutatnak be a T sejtnek, mint a homozigóta egyének, így az előbbi hatékonyabb immunválaszt eredményez egy sor kórokozóval szemben.

Az antigénprezentáló molekulák repertoárjának sokszínűsége előnyös a HIV-fertőzést

követő AIDS-betegség késleltetése szempontjából. Erősen szignifikáns kapcsolat van a HLA-I homozigótizmus és a gyors AIDS-progresszió között. Mind a három I lokusz függetlenül járul hozzá e kapcsolathoz, és a hatás azokban az egyénekben a legerősebb, akik két vagy három lokuszra homozigóták.

A jelenség egyik magyarázata, hogy a heterozigóták többféle HIV-1 peptidet tudnak az immunrendszer sejtjei számára prezentálni, ezáltal megnövekszik az az idő, amely az immunrendszer hatását kikerülő mutánsok kialakulásához szükséges.

Azonban más lehetséges magyarázatot is figyelembe kell venni, különösen annak ismeretében, hogy a HIV-1 vírus milyen szélsőségesen gyors mutációs rátával rendelkezik. Ebből a szempontból a *frekvenciafüggő szelekció* – amelynek során a kórokozók a közönséges, gyakori HLA típusok szelekciós nyomása alatt fejlődnek, hogy elkerüljék ezen típusok által produkált immunválaszt – magyarázatot nyújthat az I típusú homozigótizmushoz kapcsolható fogékonyságra.

A HLA I és az AIDS-progresszió

A HIV-betegség genetikai vonatkozásainak felismerése különösen a szerteágazó lokuszokkal rendelkező HLA vonatkozásában nagyon komplikált, mivel a AIDS klinikai lefolyása során nagyfokú változatosság tapasztalható, illetve a különböző rizikócsoportokba tartozó egyének különböző mértékben fertőződhetnek meg a HIV-1-gyel. Számos adat bizonyítja az I allélek szerepét az AIDS-progresszióval szembeni védelem vagy az iránta való fogékonyság területén. Ilyen például az AIDS későbbi kialakulása a HLA-B*27 és B*57, illetve az AIDS felgyorsulása a B*35 hordozókban.

HLA II és az AIDS-progresszió

A genetikai epidemiológiai összefüggés a HIV-betegség és HLA II lokuszok között nem olyan erős, mint a HLA I esetében, jelezve, hogy

a sejt közvetítette immunitás hatékonyabb, mint a humorális (HLA II molekulák által közvetített) immunitás. A DRB1*13-ról leírták például, hogy védő hatást kölcsönöz, de más tanulmányok szerint két olyan haplotípus, amely ezt az allélt tartalmazta, fokozott AIDS-kockázathoz társult. Kombinált anti-retrovirális kezelésben részesült HIV-fertőzött pácienseknél például a HLA II-es haplotípus DRB1*13 –DQB1*06 csak azokban volt jelen, akik a kezelés utáni összes vizsgálati időpontban képesek voltak elnyomni a vírusszaporodást. Az ezzel a haplotípussal rendelkező egyénekben e vírus elnyomásához magasabb átlagos nyiroksejtszám és gamma-interferon termelés társult, mint más haplotípusokkal rendelkező pácienseknél. Ezek a tanulmányok, melyekben a genetikai epidemiológiai adatok funkcionális vizsgálatokkal társulnak, meggyőzően bizonyítják a HLA 2-es allélek szerepét a HIV 1 rezisztenciában.

A HLA hatása a HIV-fertőzéssel szembeni ellenálló képességre

A HLA lokuszoknak a HIV 1-gyel szembeni rezisztenciára gyakorolt hatását nehéz elemezni, mivel a HIV-fertőzés kockázatát nehéz mennyiségileg pontosan meghatározni. Mégis az egyre növekvő genetikai adatok folyamatosan jelzik a HLA védő szerepét a HIV átadódásában és a HIV-fertőzésben. Kenyában egy anya-csecsemő vizsgálat során a szülés alatti (perinatalis) HIV-1 fertőzés átadódásának progresszív csökkenését tapasztalták minden egyes további megfelelő HLA I. allélnak az utódba való átkerülése során. Ez világosan mutatja, hogy az allogén immunválasz *védő hatású* lehet a HIV átadódásával szemben, *dózisfüggő* módon. Azonban semmiféle védőhatást az anya-csecsemő HLA diszkoordináciában nem figyeltek meg azokban a perinatalisan nem fertőződött gyerekekben, akik később az anyatejjel megfertőződtek, jelezve, hogy a HLA közvetített válasz a HIV

ellen nem olyan hatékony a gyomor-bélrendszer nyálkahártyáján keresztül.

A HLA molekulák funkcionális csoportosítását, úgynevezett *szupertípusok* megkülönböztetését is javasolták bizonyos szempontok alapján. Az egyik ilyen például, HIV fertőzésnek kitett kenyai prostituáltakban, szignifikánsan társul a fertőzés alacsonyabb előfordulási gyakoriságával. A kenyai anyacsecsemő vizsgálatok pedig azt mutatták, hogy ugyanez a szupertípus allélkészlet *csökkent* HIV-kockázatot jelent arra, hogy szülés során a csecsemő megfertőződjön. Ezek arra engednek következtetni, hogy a HLA részt vesz a HIV átadódással szembeni *rezisztenciában*, és a differenciált sejtmédiálta immunválasznak is szerepe van e rezisztencia kialakulásában.

Azokban az egyénekben, akik rezisztensek a HIV-1 fertőzéssel szemben, a CD8+ T sejt válasz funkcionális analízise (Levy et al., 1996) kiegészíti azokat a genetikai vizsgálatokat, amelyek azt jelzik, hogy a HLA I lokuszoknak védő hatásuk van a *vírus eltakarításában*. HIV-specifikus citotoxikus T-limfocita (CTL) választ találtak gambiai szeronegatív – ez azt jelenti, hogy nem mutatható ki a vérben HIV elleni ellenanyag, azaz fertőzés – prostituáltak egy csoportjában, amely válasz több éven keresztül fennállt. A HIV-fertőzés magas fokú kockázatának kitett kenyai prostituáltaknál pedig olyan CTL válaszokat mutattak, amelyek közül sok a HIV-fertőzéssel szembeni rezisztenciát nyújtó HLA molekulákkal volt társítható. A HIV-specifikus nyálkahártya CTL válasz erősebb volt a szeronegatív prostituáltakban, mint a HIV-fertőzöttekben, jelezve, hogy a CTL aktivitás a nemi szervi nyálkahártyákban kulcsszerepet játszik a heteroszexuális HIV-fertőzéssel szembeni védelemben. Az állandó antigén expozíció, úgy tűnik, szükséges abból a szempontból, hogy a hatékony HIV-specifikus CTL válasz fennmaradjon.

III. A HIV-fertőzést befolyásoló, egyéb genetikai tényezők

A legújabb, 2005-ös felfedezésekhez tartozik az az angol bejelentés, amely új lendületet adhat az AIDS eredete kutatásának és új génterápiás próbálkozásoknak. E szerint az ember és a rhesusmajom egyik génterméke között csak egyetlen aminosav különbség van, de ez megvédi az állatot a fertőzéstől, míg az emberben kialakul a végzetes AIDS. A *Trim5a* gén termékéről van szó, amely ha az emberekben is ugyanolyan lenne, akkor ma nem lenne 40 millió embert érintő AIDS-világjárvány. Ez a génelterés lehet az oka annak, hogy a laboratóriumi kísérletek során sokkal nehezebb volt majomsejteket HIV-vel fertőzni, mint emberi sejteket. Ha ezt a humán fehérjét a megfelelő majomfehérjére cserélnék, a sejtek ellenállóvá válnának a HIV-vel szemben. E felfedezés az AIDS elleni hatékony génterápia kifejlesztésében is nagy jelentőségű. Ha egy HIV-beteg nem fertőzött sejtjeibe bejuttatnánk e változtatást tartalmazó gént, és a sejtet a betegbe visszaadnánk, akkor e rezisztens sejtek képesek lennének megakadályozni az AIDS-betegség elhatalmasodását is. E génterápiás lehetőségekre természetesen még sok évig kell várnunk.

A HIV szaporodása során a vírus genetikai anyaga, az RNS a megfertőzött sejt magjában szintetizálódik. A gombolyagszerűen feltekeredett hosszú nukleinsavszálát egy DDX3-nak nevezett *RNS helikáz enzim* bogyozza ki és egyenesíti ki, hogy az átjusson a sejtmag hártáján lévő pórusokon, és a vírusba épüljön. A kutatók most olyan molekulákat keresnek, amelyek gátolják ennek az enzimnek a működését. Nagy terápiás előnyt látnak abban, hogy az eddigi, a vírus enzimjeinek gátlásán alapuló kezelés kiegészíthető lenne az emberi sejt eme enzimjének gátlásával, és ez hatékony lehet az eddigi gyógyszer-rezisztens vírusmutánsok ellen is.

IV. Következtetések

A fentiek rövid összefoglalóját adják egy nagy és összetett területnek, amely minden valószínűség szerint növekszik és fejlődik. Az bizonyosnak látszik, hogy a HIV-1 fertőzésre adott gazdasejt-választ az emberben genetikai tényezők befolyásolják, amelyek érintik a betegség lefolyását, kimenetelét. A gyors és lassú progresszorokban végzett vizsgálatok segítettek felszínre hozni néhány ilyen drámai különbséget. Ugyanakkor más genetikai variációk sokkal kifinomultabbak, nehezebben megfoghatók, és számuk meglehetősen nagy. Azoknak a mechanizmusoknak a megértése, amelyekkel a genombeli különbségek hatnak, új terápiás és megelőző stratégiák felismeréséhez vezethetnek, de ezek megvalósításáig sok tennivaló van még. A jövőben hasznos lehet genetikai profilokon alapuló, bizonyos rétegeket érintő

klinikai vizsgálatok elvégzése. Továbbá olyan populációk nagyszámú vizsgálatára lesz szükség, amelyek relatíve alulreprezentáltak az eddigi vizsgálati csoportokban, és amelyek a genetikai különbségek kincseshányái lehetnek (mint például az ázsiai és afrikai népesség).

A különböző földrajzi eredettel rendelkező egyének immunrendszere a mikrobák által okozott stresszre való válaszként fejlődött ki, és az immunrendszerben fellelhető különbségek feltárása olyan orvosi megközelítéseket eredményezhetnek, amelyek segítik legyőzni a HIV/AIDS betegséget, és a különböző populációkban eltérő variációkban előforduló más fertőző betegségeket is.

Kulcsszavak: *HIV, AIDS, kemokin receptorok, CCR5, CCL3L1, HLA-B*57, HLA-B*27, HLA-B*35, AIDS progresszió*

IRODALOM

- Barabás Éva – Falus A. – Nagy K. – Várkonyi V. – Temesvári E. – Horváth A. (1997): The dominant T-Helper Lymphocyte Function of HIV Infected Patients. *Pathology and Oncology Research*. 3, 68–75.
- Barabás Éva – González R. – Nagy K. – Várkonyi V. – Horváth A. (2001): No Change in Impaired Cellular Immune Response of HIV-Negative Homosexuals after 15 Years of HIV Epidemic in Eastern/Central European Region. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 11, 172–175.
- Carington, Mary – O'Brien, Stephen (2003) Influence of HLA Genotypes. *Annual Review of Medicine*. 54, 535–551.
- Dragić, Tatjana – Litvin, V. – Allaway, S. et al. (1996): HIV-1 Entry into CD4+ Cells Is Mediated by the Chemokine Receptor CC-CCR5. *Nature*. 381, 667–73.
- Gonzalez, Enrique – Kulkarni, H. – Bolivar, H. et al. (2005) The Influence of CCL3L1 Gene-containing Segmental Duplications on HIV-1/AIDS Susceptibility. *Science Express*. 1/10.1126
- Kemény Béla – Nagy K. – Horváth A. (2000): CCR5 and SDF1 Gene Polymorphism in HIV-infected and Healthy Individuals in Hungary. *Magyar Venereológiai Archívum*. IV., 89–92.
- Levy, Jay A. – Mackewicz, CE – Barker, – et al. (1996). Controlling HIV Pathogenesis: The Role of Non-cytotoxic Anti-HIV Response of CD8+ T Cells. *Immunology Today*. 7, 217–224.
- Lucotte, Gérard (2001): Distribution of the CCR5 Gene 32-basepair Deletion in West Europe. *Human Immunology*. 62, 933.
- Michael, Nelson L. – Chang, G. – Louie, L. G. – et al. (1997): The Role of Viral Phenotype and CCR-5 Gene Defects in HIV-1 Transmission and Disease Progression. *Nature Medicine*. 3, 3, 338–340.
- Nagy Károly – Barabás É. – Várkonyi V. et al. (1996): Determination of HIV-1 Subtype in Hungary by Synthetic Peptides Representing the V3 Loop of env. *Pathology and Oncology Research*. 2, 268–71
- Nagy Károly – Barabás É. – Várkonyi V. et al. (1997): HIV-1 subtipusok homoszexuális és STD rizikócsoportokban. *Bőrgyógyászati és Venereológiai Szemle*. 73, 13–15.
- Samson, Michael – Libert, F. – Doranz, B. J. et al. (1996): Resistance to HIV-1 Infection in Caucasian Individuals Bearing Mutant Alleles of the CCR5 Chemokine Receptor Gene. *Nature*. 382, 6593, 722–25.
- Simmons, Graham – Clapham, P. R. – Picard, L. et al. (1997): Potent Inhibition of HIV-1 Infectivity in Macrophages and Lymphocytes by a Novel CCR5 Antagonist. *Science*. 276, 531, 276–279.