

PRACA POGLĄDOWA

HIV i AIDS – współczesne dylematy

Contemporary dilemma related to HIV and AIDS

Andrzej Brodziak

STRESZCZENIE

Katedra i Oddział Kliniczny
Chorób Wewnętrznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Autorzy omawiają nowe dane dotyczące zróżnicowania podatności na zakażenie HIV i zapadalność na AIDS oraz tempo progresji choroby. Na wstępie przypominają aktualne dane epidemiologiczne, z których wynika, iż w krajach Europy Środkowej i Zachodniej epidemia przebiega odmiennie niż w innych regionach świata, nie spełniły się tutaj pesymistyczne przewidywania dotyczące narastania zachorowalności i umieralności.

Autorzy koncentrują się na odmiennościach w zakresie uwarunkowań genetycznych i immunologicznych w grupach chorych, u których objawy choroby AIDS nie występują przez okres dłuższy niż 10 lat (LTNP – *long term nonprogressors*) i chorych z szybkim postępem choroby (RP – *rapid progressors*) oraz w szczególności u osób odpornych na zakażenie mimo intensywnej ekspozycji (EU – *exposed uninfected*). Omówione w pracy różnice umożliwiają racjonalne scharakteryzowanie podejmowanych współcześnie prób opracowania skutecznej szczepionki.

Wspomniano także o pierwszych efektach nowych metod badawczych, takich jak badanie wszystkich genów (całości genomów) wielu osobników w celu wykrycia różnic między osobnikami (*genome-wide association study* – GWA) lub oznaczanie profili wszystkich cząstek RNA pewnej populacji komórek (*genome-wide transcriptome profiling study*), które mogą zastosować jedynie bardzo dobrze wyposażone placówki badawcze.

ADRES

DO KORESPONDENCJI:

Prof. dr hab. Andrzej Brodziak
Katedra i Oddział Kliniczny
Chorób Wewnętrznych
Wydziału Zdrowia Publicznego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach
Szpital Specjalistyczny nr 1
ul. Żeromskiego 7
41-902 Bytom
Tel./fax 32 281 21 22
e-mail: andrzejbrodziak@wp.pl

SŁOWA KLUCZOWE

HIV, AIDS, epidemiologia, odporność, czynniki genetyczne, szczepionki

ABSTRACT

The authors discuss new data on morbidity rates and susceptibility to HIV infection, next to the progress of AIDS. They quote the current epidemiological data, which show that in Central and Western European countries the epidemic proceeds differently than in other regions of the world, so that it does not meet here pessimistic predictions about the expected rise of morbidity and mortality rates.

The authors then focused on highlighting the detected differences in genetic and immunological state of recently discerned groups of patients,

whose symptoms of AIDS do not appear for more than 10 years (LTNP – long term nonprogressors), and patients characterized by rapid disease progression (RP – rapid progressors), and in particular, people resistant to infection despite intensive exposure (EU-exposed uninfected). Discussed and detected differences enable to undertake reasonable efforts to develop an effective vaccine.

What is more, the authors also mentioned the first results achieved through new research methods, such as testing all genes (whole genome) of many individuals to detect differences occurring from individual to individual (genome-wide association study – GWA) or determination of all the particles within RNA profiles concerning a population of given cells (genome-wide transcriptome profiling study), which can only be undertaken by a very well equipped research centers.

KEY WORDS

HIV, AIDS, epidemiology, immunity, genetic factors, vaccines

WSTĘP

W miarę upływu lat od początku epidemii choroby AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) gromadzone są zaskakujące dane o znacznym zróżnicowaniu podatności na zakażenie HIV (*human immunodeficiency virus*), zapadalności na AIDS oraz tempie progresji choroby. Zróżnicowanie to dotyczy nie tylko odmiennej sytuacji epidemiologicznej w analizowanych regionach Europy i świata, ale przede wszystkim różnej podatności na zainfekowanie i zapadalność w grupach osób obarczonych – jak się wydaje – tym samym ryzykiem. Podejmując ten temat trzeba podkreślić, że zakażenie wirusem HIV i zachorowanie na AIDS są wydarzeniami chorobowymi, którym towarzyszy niebываła otoczka opinii wyrażanych w mediach. Należy więc przytoczyć najpierw obiektywne, wiarygodne dane epidemiologiczne dotyczące naszego kraju i innych regionów.

Autorzy zajmujący się tym zagadnieniem różnią następujące grupy pacjentów:

- LTNP (*long-term nonprogressors*) – osoby, u których objawy choroby AIDS nie występują przez okres dłuższy niż 10 lat;
- SP (*slow progressors*) – osoby, u których objawy występują się po 5–8 latach;
- RP (*rapid progressors*) – osoby z szybkim postępem choroby, u których objawy występują po 2–5 latach;
- EC-AC (*elite controllers-aviremic controllers*) – osoby, które utrzymują wiramię poniżej progu wykrywalności;
- VC (*viremic controllers*) osoby, które utrzymują wiramię na niskim poziomie;

- EU-HEPS-ESN (*exposed uninfected-highly exposed persistently seronegative-expose seronegative*) [1,2,3].

Przebieg zakażenia HIV zależy od interakcji między wirusem a organizmem chorego. Istotną rolę w procesie zakażenia HIV odgrywają czynniki genetyczne, elementy układu immunologicznego oraz cytokiny. Ryzyko zakażenia zależy od rodzaju ekspozycji, wirulencji danej odmiany wirusa, poziomu wirēmii oraz tzw. tropizmu komórkowego wirusa. Na tempo rozwoju choroby wpływają zdolność wirusa do wymykania się spod kontroli układu immunologicznego oraz szybkość niszczenia układu odpornościowego.

Ponieważ zróżnicowanie podatności na zakażenie HIV i zapadalność na AIDS oraz tempo progresji choroby mają duże znaczenie praktyczne, postanowiliśmy dokonać w obrębie niniejszej publikacji przeglądu i omówienia najważniejszych, niedawnych ustaleń z tego zakresu.

1. DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Autorzy z Państwowego Zakładu Higieny (PZH) publikują cyklicznie w „Przeglądzie Epidemiologicznym” dane o zachorowalności, oparte na zarejestrowanych zgłoszeniach zachorowań [4,5]. Rejestrację osób zakażonych wirusem HIV oraz zachorowań i zgonów z powodu AIDS rozpoczęto już w 1986 r.

Według przedostatniego zestawienia PZH, opartego na zgłoszeniach do 2008 r., w latach 1986–2006 zachorowało w Polsce 1929 osób, 855 spośród nich zmarło [4]. Nitka i wsp. stwierdzają, że największy odsetek wśród zmarłych stanowiły osoby zakażone na drodze do-

żylnego wstrzykiwania narkotyków (50,3%), a następnie homo- i biseksualiści (22,5%) oraz zakażeni na drodze kontaktów heteroseksualnych (13,7%) [4]. Autorzy cytowanej pracy podają, że w 2006 r. wykonano wśród obywateli polskich 1 138 866 testów przesiewowych w kierunku zakażenia HIV (tj. 30 testów/1000 mieszkańców łącznie z dawcami krwi oraz 4,2 testu/1000 mieszkańców bez dawców krwi), wykrywając wśród zbadanych 750 nowych zakażeń HIV [4]. W 2006 r. wykonano 3968 badań wśród osób utrzymujących ryzykowne kontakty heteroseksualne, stwierdzając 57 nowych zakażeń (tj. u 1,4/100 badanych). Rozpoznano 156 zachorowań na AIDS, czyli zapadalność wynosiła 0,41/100 000 mieszkańców. W tym samym roku zmarły z powodu AIDS 44 osoby, czyli umieralność wynosiła 0,12/100 000 mieszkańców [4].

Według kolejnego zestawienia – za 2007 r. – sytuacja epidemiologiczna nie uległa znaczącej zmianie. Wykryto 718 nowych zakażeń i odnotowano 133 nowe zachorowania [5]. Wprawdzie nie podano w zestawieniu oszacowania tzw. chorobowości, tzn. liczby aktualnie chorujących na AIDS w Polsce, jednak przytoczone informacje są wiarygodne i pozwalają na porównanie danych z naszego kraju z danymi z innych regionów. Do tego celu pomocna jest profesjonalna witryna „Averting HIV and AIDS” [6]. Jej autorzy oszacowali, że tzw. chorobowość (*prevalence*) dotycząca łącznie zakażeń wirusem HIV i zachorowań na AIDS wynosi w Polsce 20 000 osób, co w przeliczeniu na 100 mieszkańców wynosi ok. 0,05, czyli tą sytuacją kliniczną jest dotkniętych ok. 0,05% mieszkańców naszego kraju.

Analizując analogiczne dane w krajach Unii Europejskiej należy spostrzec, że chorobowość w Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy Środkowej, jest znacznie niższa aniżeli w większości krajów Europy Zachodniej – we Francji, Hiszpanii i Włoszech wynosi ona 0,4%. Także w Europie Wschodniej chorobowość jest znacznie wyższa – w Rosji wynosi 1,1%, a na Ukrainie 1,6%.

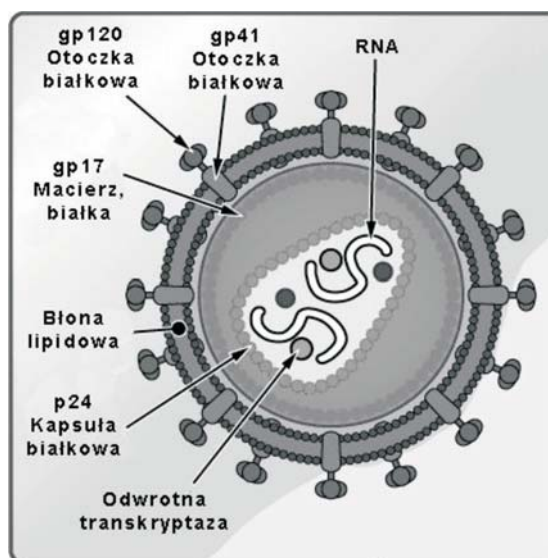
Dla znajomości współczesnego stanu wiedzy o epidemii HIV/AIDS istotne są dane dotyczące poznanych stosunkowo niedawno uwarunkowań podatności na zakażenie wirusem HIV i szybkość rozwoju choroby. Ich przegląd pozwoli na przedstawienie współczesnych badań nad opracowaniem szczepionki przeciwko HIV i sposobami spowalniania progresji choroby.

2. ISTOTNE UWARUNKOWANIA ZAKAŻENIA WIRUSEM HIV

2.1. GENY OKREŚLAJĄCE STRUKTURĘ KO-RECEPTORÓW

Czynnik, który w znacznym stopniu wyznacza możliwość zakażenia się wirusem HIV, odkryto w 1996 r. Jak wiadomo, głównym receptorem wirusa HIV na powierzchni komórek ludzkich, warunkującym jego przeniknięcie, jest białko CD4. Jednak jego obecność nie wystarcza. Potrzebne są dodatkowo tzw. ko-receptory. Są to głównie białka CXCR4, CCR5 i CCR2, wspomagające chemokiny. Wykryty w 1996 r. czynnik dotyczy właśnie ko-receptorów. Okazało się, że mutacja allelu receptora 5 chemokin typu CC (C-C motif), w skrócie CCR5-32Δ32, prawie całkowicie chroni osoby homozygotyczne przed zakażeniem HIV [5,7,8]. Mutacja polega na delecji 32 nukleotydów w genie CCR5. Podobnie jak i w przypadku innych mutacji, dochodzi do wielokierunkowych zmian funkcji. Mutacja genu CCR5 zwiększa podatność na zapalenie opon mózgowych i mózgu po zakażeniu wirusem kleszczowego zapalenia mózgu (TBEV – *tickborne encephalitis virus*) [5]. Tak zmieniony allel chroni ponadto przed występowaniem reumatoidalnego zapalenia stawów [5].

Tak więc pierwszy poznany czynnik istotny dla zakażenia wirusem HIV ma charakter genetyczny. Mutacja genu CCR5 nie ma, niestety, dużego znaczenia epidemiologicznego, gdyż



Ryc. 1. Struktura wirusa HIV.

Fig. 1 The structure of the HIV.

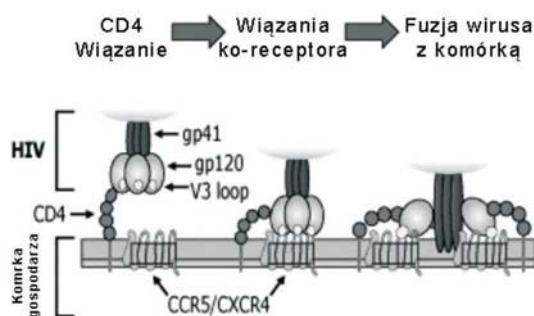
w skali globalnej dotyczy tylko ok. 1–2% populacji, tym niemniej taka właśnie homozygotyczna mutacja jest spotykana znacznie częściej u osób z grup EU oraz LTNP. Należy podkreślić, że poznano już różne odmiany mutacji tego genu, nie tylko mutację polegającą na delecji 32 nukleotydów, ale np. tzw. mutację m303, często znajdowaną w grupie EU, polegającą na substytucji T → A w pozycji 303 genu CCR5. Z kolei mutacje w obrębie promotora genu CCR5 są znajdowane często w obrębie grupy RP.

Ustalono ponadto, że mutacja genu CCR2 kodującego drugi ko-receptor wirusa HIV jest także spotykana częściej w grupie SP.

2.2. CHEMOKINY

Aby wirus HIV mógł wniknąć do komórki, konieczna jest obecność nie tylko głównego receptora CD4 i ko-receptorów, takich jak CXCR4, CCR5 i CCR2 (ilustrują to ryciny 1 i 2). Działanie ko-receptorów jest wspomagane przez tzw. chemokiny [3,8].

Jak się okazuje, podatność na zakażenie oraz przebieg choroby zależą także od uwarunkowanych genetycznie odmienności w strukturze chemokin. Chemokiny są cytokinami aktywującymi różne populacje leukocytów. Wytwarzają je leukocyty i niektóre inne komórki. Ich znaczenie fizjologiczne jest różnorakie. Odgrywają rolę w procesach zapalnych, angiogenezie i reakcji na komórki nowotworowe, upośledzenie ich funkcji może mieć związek z chorobami autoimmunologicznymi i nowotworami. Powstają w odpowiedzi na toksyny bakteryjne lub takie cytokiny prozapalne, jak IL-1, TNF, interferon.



Ryc. 2. Zobrazowanie współdziałania ko-receptorów w procesie wniknięcia wirusa HIV do komórki.

Fig. 2. Presentation of participation of the co-receptors in the process of penetration of HIV into cells.

Chemokiny są polipeptydami zbudowanymi z 70–130 aminokwasów, z charakterystycznymi czterema cysteinami tworzącymi w obrębie cząsteczki dwa mostki siarczkowe. Ostatnio zmieniono nazewnictwo chemokin, wyróżniając chemokiny α , β , γ . Przykładowo, dotychczasowa chemokina SDF-1, należąca do chemokin typu CXC, ma obecnie nazwę CXCL12, natomiast RANTES zgodnie z współczesną nomenklaturą to CCL5 [3].

Związanie się β -chemokin z ko-receptorem CCR5 powoduje jego wciągnięcie do cytoplazmy limfocyta, tym samym receptor staje się nieosiągalny dla wirusa. W ten sposób następuje utrudnienie transmisji HIV oraz spowolnienie postępu zakażenia. Ligandy CCR5, czyli cytokiny RANTES, MIP-1a oraz MIP-1b, blokują wiązanie się szczepów M-tropowych wirusa HIV do receptora CD4. Podwyższony poziom RANTES stwierdza się w grupie EU (efekt zabezpieczający przed transmisją HIV) oraz u chorych z AIDS rozwijającym się wolno. Stwierdzono, że wysoki poziom RANTES w osoczu spowalnia progresję AIDS, wpływ na transkrypcję RANTES mają mutacje w obrębie promotora genu kodującego RANTES. W populacjach tajskiej i japońskiej polimorfizm promotora genu RANTES (obecność alleli -403A oraz -28G) był związany z wolną progresją AIDS. Również badania populacji chińskiej potwierdzają chroniące przed zakażeniem działanie tych mutacji. Inni autorzy piszą o -403A, jako o czynniku spowalniającym postęp zakażenia, ale zwiększającym ryzyko transmisji [3].

Mutacje w zakresie genów kodujących wspomniane chemokiny MIP-1a oraz MIP-1b również wpływają na tempo progresji choroby. Wśród ko-receptorów został także wymieniony m.in. CXCR4. Okazuje się, że wspierające ten ko-receptor mutacje genów kodujących chemokiny SDF-1(CXCL12) i SDF-1 też oddziałują na progresję choroby [3]. Podobne zależności wykryto ponadto dla tzw. receptorów lektynowych (tzw. receptory DC-SIGN).

3. CZYNNIKI ZMIENIAJĄCE ODPOWIEDŹ NA ZAKAŻENIE WIRUSEM HIV

3.1. ANTYPENY ZGODNOŚCI TKANKOWEJ (HLA)

Różnice w przebiegu AIDS zależą również od odmienności w genach wyznaczających syntezę przeciwciał zgodności tkankowej [3,8,9,10,11,12,13,14]. Jak wiadomo, w zakresie odporności rola antygenów zgodności

tkankowej polega na wiązaniu obcych białek i prezentowaniu ich limfocytom T typu CD8. W ten sposób inicjują one cytotoksyczne funkcje limfocytów. Na przebieg zakażenia HIV wpływają głównie antygeny zgodności tkankowej typu HLA klasy I. Zauważono, że im większa jest różnorodność (heterozygotyczność) HLA klasy I, tym wolniejszy jest postęp choroby [3]. Można to wytłumaczyć prezentowaniem szerszego spectrum różnych odmian wirusa, co pozwala na eliminację przez dłuższy czas nowo pojawiających się form zmutoowanych. Potwierdzono już, że konkretne – odmienne na zasadzie polimorfizmu – allele HLA klasy I wpływają w różny sposób na szybkość progresji choroby. Allele oznaczone symbolami HLA-B*5701, HLA-B27 i HLA-B44 oraz allele HLA-C rs9264942 spowalniają progresję choroby, natomiast allele HLA-B35-B22, A20 ją przyspieszają. Casado i wsp. proponują nawet, aby uznać, iż obecność mutacji CCR5-32Δ32 genu syntetyzującego ko-receptor i współwystępowanie allelu symbolami HLA-B*5701 i HLA-C rs9264942 jest najbardziej charakterystyczną cechą grupy chorych niepodatnych na zakażenie i/lub wolną progresję [14]. Casado wyróżnia na tej podstawie grupę chorych LTNP-EC (*long term non progressors-and elite controllers*).

3.2. RECEPTORY KOMÓREK NK (KIR)

Komórki NK (*natural killer*) posiadają na swojej powierzchni receptory KIR, które są trójdomenowymi białkami, kodowanymi przez 16 genów zlokalizowanych na chromosomie 19. Geny kodujące białka receptora KIR charakteryzują się znacznym polimorfizmem, określającym intensywność odpowiedzi immunologicznej. Ważną rolę odgrywają ligandy KIR, którymi są swoiste allotypy HLA klasy I. Część cząsteczek HLA modyfikują ekspresję genów KIR, co prowadzi do ujawniania się na powierzchni komórek białek stanowiących receptor. W czasie dojrzewania komórek NK w szpiku zachodzi tzw. licencjonowanie. Komórki NK uaktywniają na swojej powierzchni także receptory hamujące, co umożliwia tolerancję na własne komórki.

W przebiegu infekcji HIV spośród kilkunastu genów określających receptory KIR znaczenie mają geny KIR3DS1 oraz KIR3DL1. Publikowane doniesienia dotyczące ekspresji tych genów w przebiegu różnych sytuacji klinicznych w przebiegu AIDS są, niestety, często sprzeczne, [3,8,9,10,11,12,13,14].

3.3. TLR (*TOLL-LIKE RECEPTORS*)

W złożonym systemie obrony immunologicznej ważną rolę odgrywają także tzw. transmembranowe receptory białkowe (TLR). Znalaziono już 11 różnych TLR [3]. Rozróżniają one cząstki patogenne, np. TLR4 rozpoznaje polisacharydy bakteryjne, TLR-3 wykrywa RNA wirusowy. Rozpoznanie przez system TLR patogenów intensyfikuje obronę immunologiczną, m.in. wytwarzane są cytokiny, TLR wpływają także na przebieg infekcji wirusem HIV. System TLR jest wzbudzany nie tylko przez infekcję wirusem HIV, ale także przez infekcje oportunistyczne. Wiadomo, że szczególnie rodzaj polimorfizmu w obrębie genu syntetyzującego TLR9 wiąże się z szybszym spadkiem liczby limfocytów CD4+ w grupie RP, tj. u osób z szybko rozwijającą się chorobą [3].

3.4. CYTOKINY

Cytokiny działają wielokierunkowo, można jednak wyróżnić cytokiny nasilające rozwój zakażenia HIV. Należą do nich TNF, IL-1, IL-6, IL-18. Postęp zakażenia spowalniają IFN-alfa, IFN-beta, IL-16. Pozostałe znane cytokiny (IFN-gamma, IL-2, -4, -10, -16), zależnie od okoliczności dodatkowych, przyspieszają lub zwalniają rozprzestrzenianie się zakażenia. Interferony alfa i beta przeciwdziałają infekcji HIV [3]. Wszystkie podtypy IFN-alfa oddziałują tylko na jeden receptor, zwany IFNAR [5,10,11,12,13,14].

3.5. TRIM5-ALFA I I CYKLOFILINA A

Niedawno odkryto nowe mechanizmy odpornościowe. W 2004 r. stwierdzono, że interferon indukuje ekspresję genu TRIM5-alfa. Jest on trójdzielny polipeptydem złożonym z motywów RBCC, RING i B-Box-2. Zapobiega on przedostawaniu się genomu wirusowego do jądra komórkowego [3]. Niektóre odmiany omawianego białka, różniące się wskutek polimorfizmu wyznaczającego je genu, obniżają bardziej aktywność wirusa HIV.

Z TRIM5-alfa współdziała inna nowo odkryta substancja, zwana Cyklofiliną A (CypA), będąca białkiem kodowanym przez gen PPIA, obniżającym zakaźność wirusa HIV jedynie wobec obecności TRIM5-alfa [3].

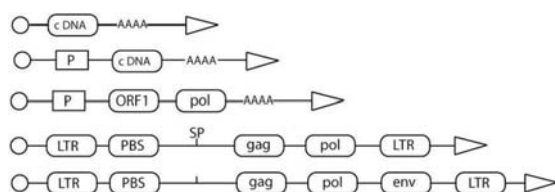
3.6. ENDOGENNY INHIBITOR REPLIKACJI HIV APOBEC3G I KULLINA 5

Jeszcze jednym poznanym niedawno czynnikiem hamującym przebieg zakażenia jest tzw. apolipoproteina B (*mRNA-editing catalitic polypeptide* – ApoBEC3G). Jej działanie zale-

zy od zaistnienia szczególnych okoliczności w genomie wirusa (np. delecja genu *vif*) oraz poliformizmu genu wyznaczającego ten czynnik, np. niekorzystna zmiana w pozycji 186-H- > A częsta w populacji Afroamerykanów. Kompletne wirusy HIV, posiadające gen *vif* współdziałają z białkiem komórkowym kulliną-5. Istnieje odmiana polimorficzna genu wyznaczającego kullinę 5, która bardzo przyspiesza progresję choroby [3].

3.7. MIKRORNA (MIRNA)

Od niedawna wiadomo, iż we wszystkich komórkach istnieją tzw. postranskrypcyjne czynniki regulacji ekspresji genów, istotne zwłaszcza dla ochrony przeciwwirusowej i modulacji aktywności transpozonów. Ochronę tę ustanawiają dupleksy RNA: (a) interferencyjny RNA – RNAi oraz (b) siRNA (*small interfering RNAs duplexes*). Należą one do grupy niekodujących RNA (ncRNA, *non-coding RNA*). Długie frag-



Ryc. 3. Rodzaje retroelementów: pseudogen, retrogen, retropozon, retrotranspozon, retrovirus. LTR – long terminal repeats, P – promotor; AAAA – łańcuch polinukleotydowy adeniny, ORF1 – otwarta ramka odczytu (*open reading frame*), pol – gen kodujący odwrotną, PBS – region wiążący tRNA starterowe (*primer binding site*), gag – gen kodujący białka strukturalne, pol – gen kodujący odwrotną transkryptazę; env – gen kodujący białka otoczeki.

Fig. 3. Types of retro elements: pseudogene, retrogen, retropozon, retrotranspozon, retrovirus. LTR – long terminal repeats, P – promoter, AAAA – adenine polynucleotide chain, ORF1 – open reading frame, PBS – tRNA primer binding region (*primer binding site*), gag – the gene encoding the structural proteins, pol – gene encoding reverse transcriptase, env – the gene encoding the envelope proteins.

mentów RNAi są cięte przez enzym DICER na charakterystyczne 21-nukleotydowe fragmenty siRNA, z wystającymi 2-nukleotydowymi końcami 3'. Jedna z nici siRNA jest włączana do wyciszającego kompleksu białkowego RISC (*RNA induced silencing complex*), wskazując mu docelowy mRNA, który zostaje pocięty, aby zapobiec syntezie białka. Tego typu RNA, określa się jako mikroRNA (miRNA), przy czym pochodzi ono z genomu, podczas gdy pozostałe siRNA może wywodzić się z mRNA, transpozonów lub też wirusów.

Skomplikowane eksperymenty wykazały, że zmiany w postranskrypcyjnej kontroli ekspresji niektórych genów są uwikłane w modulację obrony przeciwko zakażeniom wirusem HIV. Dotychczasowe prace nad znaczeniem miRNA w zwalczaniu replikacji HIV omawia Telenti [12]. Trudno jednak na razie ocenić, w jakim stopniu ta modulacja działania wirusów HIV jest istotna.

3.8. LUDZKIE ENDOGENNE RETROWIRUSY (HERV)

Genom człowieka obfituje w kilka rodzajów tzw. retroelementów (ryc. 3), m.in. znajduwane są liczne tzw. transpozony oraz wręcz kompletne retrowirusy. Ludzkie endogenne retrowirusy odkryto już ok. 30 lat temu. Stanowią one aż kilka procent ludzkiego genomu. Wniknęły one do organizmów naszych przodków ok. 30 mln lat temu.

Struktura HERV jest typowa dla retrovirusów. Zawierają one geny *gag*, *pol* oraz *env*, obramowane z dwóch stron sekwencjami LTR. Wywód i schemat struktury HERV ilustruje rycina 3. Gen *gag* koduje białka strukturalne kapsydu, nukleokapsydu i macierzy. Gen *pol* koduje odwrotną transkryptazę, proteazę, rybonukleazę i integrazę, natomiast gen *env* – białka osłonkowe. Większość HERV jest nieaktywna transkrypcyjnie ze względu na nagromadzenie wielu mutacji. Ich aktywacja jest hamowana także przez TRIM-5a oraz ApoBEC3. Niektóre HERV, głównie należące do grupy HERV-K, są nadal aktywne i zdolne do ekspresji. Część badaczy sugeruje istnienie powiązań między obecnością HERV w genomie a replikacją HIV [3,32,33]. Obecność wirusa HIV zwiększa HERV-K w osoczu u ponad 95% osób zakażonych wirusem HIV i jedynie 7% osób niezakażonych [3].

Interakcje między egzogennymi retrovirusami HIV i endogennymi retrovirusami HERV nie są jednak jeszcze w pełni poznane.

4. WSPÓŁCZESNE PRÓBY OPRACOWANIA SKUTECZNEJ SZCZEPIONKI

Terminem „szczepionka” określa się zazwyczaj środek zapobiegający zakażeniu określoną chorobą zakaźną. Niekiedy nazwą tą obejmuje się również substancję, która zastosowana już po zakażeniu zatrzymuje lub spowalnia postęp choroby. Niektóre szczepionki, tzw. terapeutyczne, są produkowane wyłącznie w celu zmniejszenia skutków zaistniałego zakażenia. Szczepionki mające zapobiegać zakażeniu mają

zmodyfikować system immunologiczny, aby mógł rozpoznać i zwalczać określony patogen. Opracowanie skutecznej szczepionki przeciwko HIV jest z kilku powodów wyjątkowo trudne. Po pierwsze, HIV atakuje układ immunologiczny, służący właśnie do obrony przed patogenami. Po drugie, wirus ten często mutuje, co sprawia, że opracowana szczepionka traci skuteczność. Dodatkowym wyzwaniem jest to, że wirus HIV inkorporuje swój materiał genetyczny do komórek układu odpornościowego i innych układów organizmu, ukrywając się na wiele lat i mogąc później wznowić proces chorobowy.

Istnieje kilka strategii opracowania skutecznej szczepionki przeciw HIV [18,19,20,21]. Szczepionki stymulują do wytwarzania przeciwciał oddziałujących na różne elementy wirusa bądź pobudzają do namnożenia się cytotoksycznych limfocytów T (CTL) zwalczających infekcję na zasadzie tzw. odporności tkankowej. Wytworzenie szczepionek polega zazwyczaj na pobraniu pewnej części strukturalnej wirusa (ryc. 1) i – po dokonaniu w laboratorium zmian molekularnych – namnożeniu tej cząsteczki. W ten sposób próbowano otrzymywać szczepionki, wykorzystując następujące elementy strukturalne wirusa:

- * szczepionki peptydowe wytwarzane na podstawie małych fragmentów różnych białek wirusa HIV;
- * szczepionki wytwarzane poprzez metody inżynierii genetycznej z większych fragmentów otoczki wirusa, np. z białek gp120, gp140 lub gp160;
- * tzw. *live vector vaccine* – czyli szczepionki wykorzystujące tzw. wektory, czyli inne wirusy aniżeli HIV, do których inkorporuje się niektóre geny wirusa HIV; geny pochodzące z wirusa HIV kodują białka, które występują na powierzchni wirusa HIV; ten rodzaj szczepionki jest podobny do wielu innych stosowanych obecnie szczepionek, np. przeciwko ospie wietrznej;
- * tzw. DNA szczepionki, wykorzystujące kopie niewielkiej liczby genów HIV, które są wprowadzone do DNA plazmidów; tak rekombinowane plazmidy będą stymulować produkcję białek podobnych do prawdziwych białek strukturalnych HIV;
- * szczepionki tzw. *prime-boost* – które są połączeniami dwóch szczepionek różnego typu;
- * *virus-like particle vaccine (pseudovirion vaccine)*, które zawierają kompletne wirusy,

jakkolwiek tak zmienione, iż zawierają tylko niektóre białka i RNA identyczne z cząstkami wirusa HIV.

W różnych możliwych strategiach opracowywania skutecznej szczepionki odnotowano pewne sukcesy, wykorzystując przedstawione tu uwarunkowania podatności na zakażenie i rozwój choroby. W fazie prób klinicznych znajduje się kilka inhibitorów i przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CCR5 [26]. Wymienia się wśród nich takie substancje, jak marawirok, aplawirok i wiwriwirok. Prowadzi się także próby nad substancjami, które są agonistami CCR5 (RANTES-PSRANTES, AOP-RANTES [3]. Watkins przedstawia dane wskazujące na względną skuteczność stymulowania komórek NK, zwłaszcza u osób wykazujących specyficzne allele układu HLA [25]. Stwierdza on, że stymulacja namnażania się komórek NK posiadających receptor immunoglobulin KIR3DS1 u osoby z allelem układu HLA typu HLA-Bw4 znacznie spowalnia rozwój choroby [25].

PODSUMOWANIE

Przytoczone dane epidemiologiczne, zebrane w niemal całym okresie epidemii AIDS w Polsce (lata 1986–2006), wskazują, że 50% spośród 1929 zmarłych z powodu AIDS to narkomani pobierający narkotyki poprzez wstrzyknięcia dożylnie, a 25% to homoseksualiści. Tylko 13,7% (ok. 270 osób) zmarłych z powodu AIDS zaraziło się na drodze kontaktów heteroseksualnych, co w zestawieniu z innymi przyczynami zgonów w naszym kraju sprawia wrażenie, iż choroba ta pod względem przyczyn umieralności jest u nas problemem marginalnym, choć niewątpliwie ważnym dla wiedzy z zakresu patofizjologii.

Lekarze pracujący w bytomskim Oddziale Klinicznym Chorób Wewnętrznych SUM, nieznanymi przyczynami tu danych epidemiologicznych, zapytani o oszacowanie umieralności według własnych, subiektywnych ocen wskazywali na przedział 2000–20 000 osób. Przemawia to za wysuniętą na wstępie niniejszego artykułu tezą, iż intensywność medialnej prezentacji omawianego problemu jest niewspółmierna do realnego zagrożenia.

Analiza danych dotyczących zachorowalności i chorobowości na AIDS zamieszczonych

w „Przeglądzie Epidemiologicznym” [4,5] i porównanie ich z informacjami dostępnymi w witrynie Averting HIV and AIDS [6], pozwala potwierdzić opinię Jabłeckiego i Arendarczyk, zdaniem których „AIDS nie wszędzie wykazuje cechy typowej choroby zakaźnej, a teoria zakładająca wyłączny udział wirusa HIV w powstawaniu zakażeń o różnym obrazie klinicznym i epidemiologicznym obfituje w liczne paradoksy, oczekujące do tej pory na wyjaśnienie. Przebieg krzywej zachorowalności na AIDS nie posiada typowego dla innych epidemii dzwonowatego kształtu. W zamożnych krajach zachodnich epidemia ta, na przekór złowieszczym przepowiedniom z lat 80., nie rozprzestrzeniła się poza pierwotnie określone grupy ryzyka: homoseksualistów, narkomanów stosujących dożylnie środki odurzające, wielokrotnych biorców krwi, podczas gdy w Afryce zachorowania dotyczą w sposób proporcjonalny obu płci i nie obserwuje się zależności ich występowania od określonych zachowań.” [35].

Ustalenie, że istnieje grupa pacjentów cechująca się bardzo powolnym rozwojem procesu chorobowego (LTNP), a zwłaszcza grupa niepodatna – jak się wydaje – na zakażenie (EU-HEPS) [2,9,31] jest nie tylko optymistycznym odkryciem dotyczącym naturalnej historii rozwoju tej choroby, ale przede wszystkim otwiera nowe możliwości badań nad uwarunkowaniami odporności na zakażenie HIV i rozwój AIDS.

Pierwsze ważne ustalenie odnośnie do istnienia konkretnych, dobrze już poznanych genetycznych uwarunkowań takiej odporności rzuca pewne światło na zróżnicowanie podatności na zakażenie HIV i zapadalność na AIDS, zależnie od analizowanego regionu geograficznego. Okazuje się, że omówiona mutacja allelu genu kodującego syntezę receptora 5 chemokin typu C-C motif (CCR5-32Δ32), która całkowicie chroni osoby homozygotyczne przed zakażeniem HIV, jest znacznie częstsza w populacjach północnej Europy. W Polsce występuje ona u 13% osób [36], we Włoszech tylko u 5,5%, zaś w Afryce i Azji jest niezwykle rzadkością.

Autorzy witryny „HIV the ultimate evolver” zwracają uwagę, że podobne do HIV, pokrewne wirusy: SIVs (*simian immunodeficiency virus*), zakażający szympansy, oraz FIVs (*feline immunodeficiency virus strains*), zakażający dzikie koty, nie wywołują u tych zwierząt choroby, co dowodzi wykształcenia się u nich w przebiegu ewolucji mechanizmów obron-

nych zapobiegających rozwojowi procesu patogenetycznego [36]. Natomiast rozpowszechnienie się mutacji genu CCR5 w krajach północnej Europy może być wynikiem zmagania się populacji tego regionu z licznymi w ciągu kilku ostatnich wieków epidemiami, szczególnie z epidemią dżumy, co prowadzi do zachodzącego właśnie procesu adaptowania się Europejczyków do epidemii AIDS [36].

Parsons i wsp. zwracają uwagę na inną cechę uodporniającą przeciwko zakażeniom HIV i rozwojowi choroby AIDS, wskazując na koincydencję istnienia komórek NK posiadających receptory immunoglobulin KIR3DS1, z jednoczesnym występowaniem odmiany allelu układu HLA typu HLA-Bw4[29]. Tezy tej nie potwierdzają doniesienia Watkinsa [25], należy więc oczekiwać na rozstrzygnięcie, czy wspomniana koincydencja jest rzeczywiście korzystna.

Peryera wraz z 337 współautorami pracy opublikowanej w „Science” potwierdzają ważne, jakkolwiek wielokierunkowe znaczenie mutacji typu *single-nucleotide polymorphism* (SNP) w obrębie alleli znajdujących się w locus na chromosomie 6, gdzie usadowiony jest system MHC (*major histocompatibility complex*) [10]. System MHC obejmuje geny określające białka HLA-B i HLA-C. Mutacje tych genów wpływają na istnienie większej odporności lub podatności na zakażenia HIV i rozwój choroby [10].

Nie należy zapominać jednocześnie, iż wymienione mechanizmy ochronne, przeciwdziałające zakażeniom HIV występują także w tkankach stanowiących ewentualne wrota infekcji, a mianowicie w błonie śluzowej jamy ustnej i pochwy. W błonie śluzowej występują dodatkowo tzw. defensyny, tzn. substancje nazwane terminami *human β defensins*: HBD-1, HBD-2 i HBD-3 [30]. Stwierdzono, że polimorfizm genu DEFB1 kodującego HBD-1 zmienia zdolność do tej powierzchniowej obrony przed wnikaniem wirusa HIV.

Wielu badaczy ma nadzieję, że kontynuacja badań grup pacjentów z bardzo powolnym rozwojem procesu chorobowego (LTNP) oraz niepodatnych na zakażenie (EU-HEPS) pozwoli ustalić dalsze różnice w strukturze genów i funkcjonowaniu układu immunologicznego, zapobiegające zakażeniom i spowalniające postęp choroby. Obiecujące jest użycie najnowszych technik inżynierii genetycznej, takich jak np.: badanie wszystkich lub prawie wszystkich genów (genomów) wielu osobników w celu wykrycia różnic między osobnikami (*genome-*

-wide association study – GWA), oznaczanie profili wszystkich cząstek RNA pewnej populacji komórek (*genome-wide transcriptome profiling study*), siRNA screens, wielkoskalowe badanie składu aminokwasowego wielu białek (*proteome analysis*) [11,12,13,14].

Odkrycie takich odmienności umożliwi zapewne nowe próby nad szczepionkami. Wydaje się, że uzyskanie skutecznej szczepionki jest najbardziej prawdopodobne dzięki badaniom nad szczepionkami poliwalentnymi, tzn. stymulującymi produkcję przeciwciał skierowanych przeciw wielu elementom struktury wirusa oraz wzbudzającymi także odporność komórkową [20].

WNIOSKI

1. W krajach Europy Środkowej i Zachodniej epidemia HIV i AIDS nie przebiega tak jak

w innych regionach świata, nie spełniły się więc pesymistyczne przewidywania dotyczące narastania zachorowalności i umieralności z tego powodu.

2. Ustalenie, że istnieje grupa pacjentów z bardzo powolnym rozwojem procesu chorobowego (LTNP), a zwłaszcza grupa – jak się wydaje – niepodatna na zakażenie (EU), jest nie tylko optymistycznym odkryciem w historii rozwoju tej choroby, ale przede wszystkim otwarciem nowych możliwości w zakresie badań nad uwarunkowaniami odporności na zakażenie HIV i rozwój AIDS.
3. Szczegółowe ustalenia dotyczące struktury wirusa HIV oraz rozwój metod inżynierii genetycznej pozwalają na konstruowanie nowych odmian szczepionek poliwalentnych, stwarzających coraz większe możliwości zapobiegania zakażeniom i spowalniania rozwoju AIDS.

PIŚMIENNICTWO

1. Sajadi M.M., Constantine N.T., Mann D.L., Charurat M., Dadzan E., Kadlecik P. i wsp. Epidemiologic characteristics and natural history of HIV-1 natural viral suppressors. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2009; 50: 403–408.
2. Shearer G., Clerici M. Historical perspective on HIV exposed seronegative individuals: has nature done the experiment for us? *J. Infect. Dis.* 2010; 202 Suppl. 3: S329–332.
3. Zwolińska K.: Czynniki genetyczne związane z podatnością na zakażenie HIV oraz z progresją zakażenia. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2009; 63:73–91.
4. Nitka A., Rosińska M., Janiec J. AIDS i zakażenia w 2006 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2008; 62: 357–36.
5. Staszewska E., Laskus I., Rosińska M. Zakażenia HIV i Zachorowania na AIDS w Polsce w 2007 roku. *Przegl. Epidemiol.* 2009; 63: 271–277.
6. Averting HIV and AIDS. <http://www.avert.org/hiv-aids-europe.htm>
7. Telenti A., McLaren P. Genomic approaches to the study of HIV-1 acquisition. *J. Infect. Dis.* 2010; 202.
8. Lederman M.M., Alter G., Daskalakis D.C. i wsp. Determinants of protection among HIV - exposed seronegative persons: an overview. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 Suppl. 3: S333–338.
9. Pancino G., Saez-Cirion A., Scott-Algara D., Paul P. Natural resistance to HIV infection: lessons learned from HIV-exposed uninfected individuals. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 Suppl. 3: S345–350.
10. Pereyra F., Jia X., McLaren P.J., Telenti A., McLaren P.J., Telenti A., de Bakker P.L., Walker B.D., Ripke S. i wsp. The major genetic determinants of HIV-1 control affected HL: A Class I Peptide presentation. *Science* 2010; 10, 330(6010):1551–1557.
11. Fellay J., Shianna K.V., Telenti A., Goldstein D.B. Host genetics and HIV-1: the final phase? *PLoS Pathog.* 2010; 6(10): e1001033.
12. Telenti A. HIV-1 host interactions: integration of large-scale datasets. *F1000 Biol. Rep.* 2009; 1. pii: 71.
13. Fellay J., Ge D., Shianna K.V., Colombo S. i wsp. Common genetic variation and the control of HIV-1 in humans. *PLoS Genet.* 2009, 5(12): e1000791.
14. Casado C., Colombo S., Rauch A. i wsp. Host and viral genetic correlates of clinical definitions of HIV-1 disease progression. *PLoS One.* 2010; 5(6): e11079.
15. D'Souza M.P., Axten K.L., Hecht F.M., Altfeld M. Acute HIV-1 infection: what's new? Where are we going? *J. Infect. Dis.* 2010; 202 Suppl. 2: S267–269.
16. Singh P., Kaur G., Sharma G., Mehra N.K. Immunogenetic basis of HIV-1 infection, transmission and disease progression. *Vaccine* 2008; 26: 2966–2980.
17. Araujo A.F., Brites C., Monteiro-Cunha J., Santos L.A., Galvao-Castro B., Alcantara L.C. Lower Prevalence of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Brazilian Subtype B Found in Northeastern Brazil with Slower Progression to AIDS. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2010; 26: 1249–1254.
18. D'Argenio D.D., Wilson C.B. A decade of vaccines: Integrating immunology and vaccinology for rational vaccine design. *Immunity* 2010; 33: 437–440.
19. Excler J.L., Rida W., Priddy F.H. i wsp. AIDS Vaccines and Pre-Exposure Prophylaxis: Is Synergy Possible? *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2011; 27: 669–680.
20. Lu S., Wang S., Grimes Serrano J.M. Polyvalent AIDS Vaccines. *Curr. HIV Res.* 2010; 8: 622–629.
21. Bansal G.P., Leitner W.W. Innate immunity in HIV infection and implications for vaccine design: A summary of the workshop held at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda on February 25–26, 2010. *Vaccine* 2010; 28: 8229–8235.
22. Ahlers J.D., Belyakov I.M., New paradigms for generating effective CD8+ T cell responses against HIV-1/AIDS. *Discov. Med.* 2010; 9: 528–537.
23. Vaine M., Wang S., Crooks E.T., Jiang P., Montefiori D.C., Binley J. i wsp. Improved induction of antibodies against key neutralizing epitopes by human immunodeficiency virus type 1 gp120 DNA prime-protein boost vaccination compared to gp120 protein-only vaccination. *J. Virol.* 2008; 82: 7369–7378.
24. Vaine M., Wang S., Liu Q. i wsp. Profiles of Human Serum Antibody Responses Elicited by Three Leading HIV Vaccines Focusing on the Induction of Env-Specific Antibodies. *PLoS One.* 2010; 5(11): e13916.
25. Watkins D.I. HIV vaccine development. *Top HIV Med.* 2010; 18: 35–36.
26. Yang H., Rotstein D.M. Novel CCR5 antagonists for the treatment of HIV

- infection: a review of compounds patented in 2006 - 2008. *Expert. Opin. Ther. Pat.* 2010; 20: 325–354.
27. Kromdijk W, Huitema A.D, Mulder J.W. Treatment of HIV infection with the CCR5 antagonist maraviroc. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2010; 11: 1215–1223.
28. Bansal G.P., Malaspina A., Flores J. Future paths for HIV vaccine research: Exploiting results from recent clinical trials and current scientific advances. *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2010; 12: 39– 46.
29. Parsons M.S., Boulet S., Song R., Bruneau J., Shoukry N.H., Routy J.P. i wsp. Mind the gap: lack of association between KIR3DL1*004/HLA-Bw4-induced natural killer cell function and protection from HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2010; 1, 202 Suppl. 3: S356–360.
30. Zapata W, Rodriguez B, Weber J. i wsp. Increased levels of human beta-defensins mRNA in sexually HIV-1 exposed but uninfected individuals. *Curr. HIV Res.* 2008; 6: 53–538.
31. Horton R.E., McLaren P.J., Fowke K., Kimani J., Ball T.B. Cohorts for the study of HIV-1 exposed but uninfected individuals: benefits and limitations. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 Suppl. 3: S377–381.
32. Contreras-Galindo R., López P., Vélez R., Yamamura Y. HIV-1 infection increases the expression of human endogenous retroviruses type K (HERV-K) in vitro. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2007; 23: 116–122.
33. Laderoute M.P., Giulivi A., Larocque L. i wsp. The replicative activity of human endogenous retrovirus K102 (HERV-K102) with HIV viremia. *AIDS.* 2007; 21: 2417–2424.
34. Lee Y.N., Bieniasz P.D. Reconstitution of an infectious human endogenous retrovirus. *PLoS Pathog.* 2007; Jan 3(1): e10.
35. Jabłocki J., Arendarczyk M. Fenomeny epidemiologiczne zakażeń HIV/AIDS. *Nowiny Lekarskie* 2006, 75; 70–74.
36. HIV the ultimate evolver http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/medicine_04
37. List of countries by HIV/AIDS adult prevalence rate http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_HIV/AIDS_adult_prevalence_rate