

Békés vírusok agresszív rokona

A HIV

MOKOS JUDIT

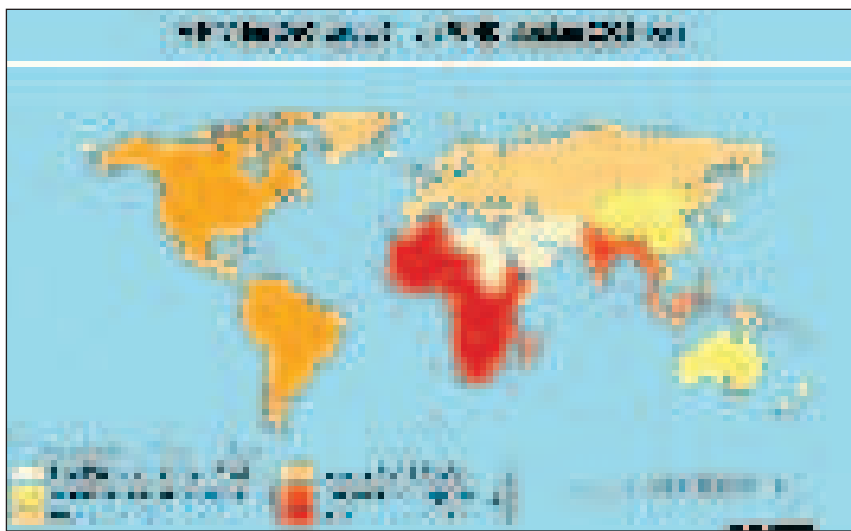
A humán immundeficiencia vírus, vagyis a HIV napjainkban az egyik legtöbb halálozásért felelős kórokozó. A WHO 2013-as becslése szerint világszerte kb. 35 millió HIV-fertőzött él, és egy év alatt 1,6 millióan haltak meg a vírus miatt (1. ábra). Ez több, mint amennyi ember 1945 óta a háborúkban meghalt. A fertőzöttek száma arányaiban is nagy, a szexuálisan aktív populáció 1%-át érinti a Földön.

A HIV viszonylag fiatal vírusnak számít, kevesebb, mint egy évszázada van jelen a humán populációban (2. ábra). Járványának kezdetét az 1950–60-as évekre teszik, azaz alig fél évszázad alatt hódította meg a világot. Ma, mondhatni, nem ismerünk olyan országot, ahol ne élne HIV-fertőzött.

A HIV-fertőzés jelenlegi tudásunk szerint nem gyógyítható, csupán szinten tartható. Aki egyszer elkapja, annak élete végéig a vírussal kell élnie. Bár a modern gyógyszereknek hála, az időben diagnosztizált és folyamatosan kezelt fertőzött ember nagyobb eséllyel hal meg autóbalesetben, mint HIV miatt, a vírus által okozott immunhiányos tünetegyüttes, az AIDS csak 2012-ben 1 600 000 ember haláláért volt felelős. A fertőzés kezelését nehezíti az akár tíz évnél is hosszabb lappangási idő. A HIV ijesztő voltát növeli az a tényező is, hogy az AIDS-es betegek halálát a szó szoros értelmében nem a vírus okozza, hanem azok a fertőzések, amelyeket a legyengült immunrendszer nem tud kezelni. Azaz a halál okozója lehet akár egy tüdőgyulladás, vagy valamilyen gombás megbetegedés is.

A HIV agresszivitása a fertőzöttek magas számában, a vírus gyors terjedésében és a fertőzés gyógyíthatatlanságában jelenik meg. A HIV legközelebbi rokonai, a majmokat fertőző (angol szakszóval: simian) immundeficiencia vírusok (SIV) természetesen előforduló változatai „békés” vírusok. Nem okoznak AIDS-et, viszont a majmfajok egy részében sokkal elterjedtebbek, mint a HIV az emberek között.

Vizsgáljuk meg, miben is tér el a két rokon víruscsoport sikere, és vajon hogyan lehetnek a közeli rokonok ennyire különbözőek.



1. ábra. A HIV-fertőzöttek száma 2011-ben a World Health Organization felmérése alapján. A leginkább veszélyeztetett terület Dél-Afrika, ahol minden ötödik embert érint a HIV (Forrás: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/HIV_all_2011.png)

A HIV és a SIV rokonsága

A SIV-rokonság afrikai eredetű. Körülbelül 30–40 Afrikában őshonos majomfajnak ismerjük már a SIV vírusfajtaját. Összesen hét leszármazási vonalat különböztetünk meg. A HIV valószínűleg valamelyik SIV-fertőzött majomról került az emberre fertőzés útján, esetleg egy vadászbaleset során, amikor a zsákmánymajom vére a vadász véráramába került. A megfertőződésnek, átugrának többször is meg kellett történnie, mivel ma többféle HIV-et ismerünk, amelyeket két leszármazási vonalba sorolunk: HIV-1 és HIV-2.

A HIV-1 legközelebbi rokonai a csimpánzok és a gorillák SIVcpz és SIVgor vírusai, amiből arra következtethetünk, hogy a fertőzés vagy csimpánzról (ez a valószínűbb) vagy gorilláról került át az emberre. A genetikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a HIV-1 nem egyetlen majom-ember átadódás eredménye, hanem valószínűleg legalább négyé. Eszerint jelenleg négy típusát (a virológia szóhasználatában „csoportját”) ismerjük; az M-, N-, O- és P-csoportok mind egy-egy független, fajok közötti átadódással jöttek létre.

Az M-csoport felelős a világjárványért, a többi változat sokkal kevesebb embert fertőzött meg, sokkal kisebb területen. Az O- és a P-csoport genetikailag közelebb áll a gorilla vírusához, de elképzelhető, hogy ezek is a csimpánz közvetítésével kerültek át az emberre.

A HIV-2 a kormos mangabék vírusához, a SIVsm-hez áll a legközelebb. Az átugrás tehát erről a majomról történhetett meg. A HIV-2 (néhány kivételtől eltekintve) nem tudott kitörni Afrikából, és ott is „csupán” 2–3 millió fertőzöttért felelős. Nagy változatosságot mutat, összesen nyolc átugrást élhetett meg, ami arra utal, hogy az átugrás nem is olyan ritka esemény.

A továbbiakban a világjárványt okozó HIV-1 M csoportjával foglalkozunk.

Hogyan fertőz a HIV és a SIV?

Bár közeli rokonok, a HIV és a SIV vírusok által okozott fertőzések lefolyása markánsan eltér egymástól. A HIV és SIV vírusok is vérrel és nemi váladékkal terjednek. Fő gazdasejtjük az immunrendszer egyik alkotója, a CD4+ T-limfocita. Aki

elkapja a HIV-et, az első pár hétben influenzaszerű tüneteket észlelhet magán. Ez idő alatt a vérben mérhető vírusszám megugrik, míg a CD4+ T-sejtek száma hirtelen csökken (**3. ábra**). Néhány hét elteltével a vérben mérhető vírusszint leesik a kezdeti töredékére, és a CD4-sejtszám is normalizálódni kezd, de a fertőzés előtti szintet soha nem fogja elérni. Ez idő alatt a fertőzött sokkal jobban fertőz, mint bármikor a későbbiekben.

A SIV-fertőzés is így kezdődik: az első pár hétben magas vírusszint mérhető a vérben, ám amíg a HIV-fertőzött embernél ez a vírusszint csökken, majd 8–12 évig viszonylag alacsonyan marad, a SIV-fertőzött majomnál ez a csökkenés gyakran nem figyelhető meg. Ellenkezőleg, a vírusszint a majom életének a végéig magasban marad, olyan magasban, amit a HIV-fertőzött ember már nem élne túl.

A HIV-fertőzés esetén a kezdeti magas értékek után következő 8–12 tünetmentes évet nevezük lappangási időnek. Ez idő alatt a vírusszint a vérben lassan, de biztosan nő, míg a CD4+ T-sejtek mérhető szintje ugyanilyen lassan, de észrevehetően csökken. Ilyenkor a HIV átadásának esélye sokkal alacsonyabb, mint a kezdeti hetekben: minden ezer nemi együttlétből csupán egyszer adódik át, ám ezt az arányt több dolog is megváltoztathatja. Az egyéb nemi betegségek (pl. szifilisz, gonorrhoea, de akár egy egyszerű genitális herpesz) megkönnyítik a HIV dolgát, mivel annak át kell jutnia a fizikai védelmet nyújtó nyálkahártyán. A fertőzésektől sérült (fekélyes vagy gyulladt) nyálkahártya könnyebben engedi át a vírust, ráadásul a gyulladással nagyobb számban vannak jelen CD4+ T-sejtek, így a vírusok gyorsabban és nagyobb valószínűséggel találkoznak a gazdaszejtjeikkel, ami szintén növeli a fertőzés esélyét, akár több tízszeresére is. A férfiak körülmetélése ugyanakkor akár harmadára is csökkentheti az átadás valószínűségét, feltehetően azért, mert a bőr elszarusodik, ami sokkal nagyobb akadályt jelent a vírusnak. Egyes tanulmányok emiatt párhuzamot is vonnak aközött, hogy Afrika nyugati és középső részén a körülmetélés elterjedt szokás, és ott alacsonyabb is a HIV-fertőzöttek száma, mint a déli régiókban, ahol kevesebb a körülmetélt férfi. A lappangási idő vége felé a vérben mérhető CD4+ T-sejtek száma erősen csökken, ugyanakkor a HIV vírusok szintje a vérben megnő. Ekkor beszélhetünk immunhiányos állapotról, azaz AIDS-ről, amikor a beteg ember immunrendszere, többek közt a CD4+ T-sejtek hiánya miatt nem tud megbirkózni a fertőzésekkel, még azokkal sem, amelyeket eddig az ember észre sem vett. A jól működő immunrendszer számára a hétközna-

pi herpeszvírusok, amelyek minden olvasóban ott lapulnak, nem okoznak gondot, ám az AIDS-es betegnek a herpesz, a tüdőgyulladás vagy a gombás megbetegedések halálosak lehetnek. A HIV-fertőzötteket a szó szoros értelmében nem a HIV öli meg, hanem a legyengült immunrendszeren átjutott kórokozók. A HIV-fertőzés során megnő a rákos megbetegedések kockázata is.

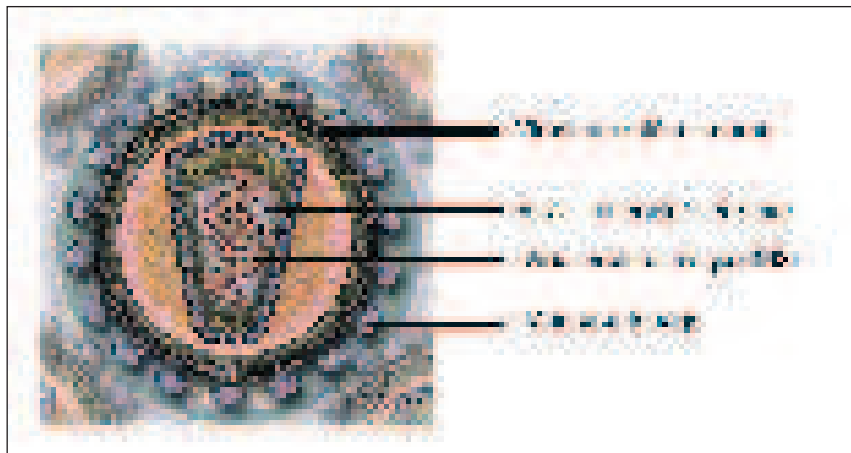
A SIV-vel fertőzött majomnál a lappangási időszaknak nincsen vége. Természetes fertőzés esetén – ami alatt azt értjük, hogy a majmot az adott fajhoz alkalmazkodott SIV-változat fertőzte meg – a kezdeti pár hét után a vérben mérhető vírusszint magasban stabilizálódik. Amíg a HIV-fertőzött embernél a HIV szintje a vérben 10^4 – 10^5 vírus/ml, addig a SIV szintje gyakran a 10^5 – 10^6 vírus/ml-es szintet is eléri, és évekig ennyi is marad. Ilyen magas HIV-szinttel egy fertőzött ember néhány év alatt meghalna. Az emberi HIV-fertőzésben markáns CD4+ T-sejtfogyást tapasztalhatunk. A SIV-fertőzött majomnál ez nem fordul elő, és nem alakul ki AIDS-es állapot sem. A HIV-vel való túlélési idő átlaga 8–10 év, míg a SIV-vel fertőzött kormos mangabék 20–30 évig is élnek

netek alakulnak ki, mint a HIV-fertőzött embernél, majd a fertőzés végén AIDS-es állapot is megjelenik. Ez az átvitel nemcsak kísérleti körülmények között, hanem a véletlen folytán is megtörtént: egy amerikai kísérleti majomtelepen Afrikában nem őshonos ázsiai makákókra került át kormos mangabék SIV-je, és mire a kutatók észrevették ezt, az átjutott vírus már alkalmazkodott is az új gazdafajhoz. Az így kialakult vírussal fertőzött makákók AIDS-re emlékeztető tüneteket produkálnak, és igen rövid idő alatt el is pusztulnak. A makákókban talált vírus agresszív volta arra enged következtetni, hogy közvetlen vér-vér kapcsolattal jutott át a vírus egyik fajtából a másikba.

Minnek is köszönhetjük, hogy két ilyen közeli rokon, mint a SIV és a HIV, ilyen különbözően viselkedik?

A különbségek lehetséges okai

A legfeltűnőbb érdekesség, hogy a SIV rögtön a HIV-hez hasonlóan kezd viselkedni, ha nem a saját gazdafaját fertőzi meg. Kézenfekvő tehát a lehetséges magyarázat: nem a SIV vírusok „szelidek”,



2. ábra. A HIV felépítése (Forrás: http://hu.wikipedia.org/wiki/F%C3%A1jl:Human_Immundeficiency_Virus_-_stylized_rendering.jpg)

a fertőzéssel, ami figyelembe véve, hogy az emberek átlag élettartama magasabb, mint a majmoké, arányaiban nagy eltérés. Gyakorlatilag a SIV nem befolyásolja a várható élettartamot. Éppen ezért a SIV sokkal nagyobb mértékben elterjedt némelyik majompopulációban, mint a HIV az emberek között.

A SIV egy esetben okoz AIDS-et: ha a fertőzés nem természetes, vagyis az adott SIV-fajta nem a saját gazdafaját fertőzi meg. Ha például SIV_{sm}-mel (a kormos mangabék SIV-jével) fertőződik meg egy ázsiai majom, akkor nála is hasonló tü-

hanem a gazdafajaik alkalmazkodtak hozzájuk, és képesek elkerülni a magas vírusszint „mellékhatásaként” jelentkező patogén hatást. A SIV vírusok korát mértéktartó becsléssel legalább 32 ezer évre teszik, de könnyen lehet, hogy ennél lényegesen ősbibek. A becslés alapját a Kameruntól nyugatra elhelyezkedő Bioko-szigeten talált SIV-félék adták. A Bioko-sziget mintegy 10–12 ezer évvel ezelőtt vált el Afrikától, a rajta élő majompopuláció ez idő óta nem találkozhatott afrikai rokonaival. A majmokban mégis megtalálható többféle SIV is, sőt találtak olyan SIV-fajtát is,

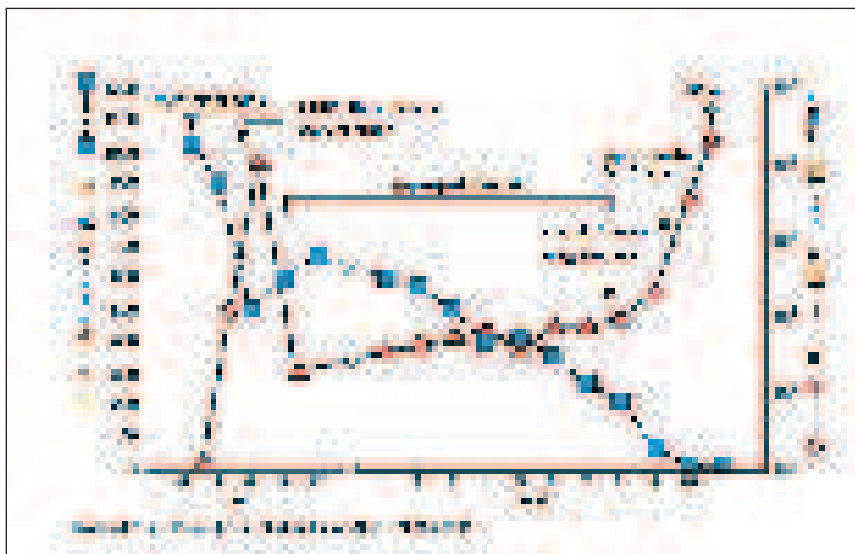
ami eddig ismeretlen volt: a biokoi drill (*Mandrillus leucophaeus poensis*) SIVdrl-Bioko vírusa nagyon hasonló afrikai rokona, a *Mandrillus leucophaeus leucophaeus* SIVdrl-jéhez. A szigeten lévő majompopuláció és a SIV-féléik legalább 10 ezer éve izolálódtak a szárazföldi majmoktól, de a szigeten megfigyelhető diverzitás arra enged következtetni, hogy az izoláció akár hamarabb is létrejöhetett. A szigeten talált SIV-minták segítségével új korbecsléseket készítettek. Ha az afrikai és a bioko-szigeti SIV-félék szétválásának feltételezett időpontját felhasználjuk az összes SIV-féle

sul a becslések szerint a (gyógyszerekkel nem kezelt) fertőzöttekben tapasztalható átlagos vírusszint éppen „ideális” a vírus terjedése számára, tehát a HIV evolúciója – legalább rövid távon – a jelenlegi vírusszint és az ezzel járó betegítő hatás stabilizálása mellett hat. SIV-félék többször is átugorhattak az emberre, ám csak nagyon kevés esetben lettek sikeresek, nagyobb járványt pedig csak a HIV-1 M csoportja tudott kialakítani, ami egyben a legagresszívabb HIV-féle is. Ez valószínűleg annak is köszönhető, hogy a HIV-1 M csoportja eleve agresszívabb SIV-féléből alakulha-

tözés agresszivitása – amiben a *nef* génnek jelentős szerepe van – a HIV-1 M korai evolúciója során megnövekedett.

Az emberi szervezet aktívan küzd a HIV ellen, de nem csak a HIV ellen hatékony (a vírust felismerő) immunsejtek aktiválódnak. A fertőzés hatására általános immunaktiváció alakul ki, amely az immunrendszer egészét érinti, így bizonyos értelemben tekinthetjük a fertőzés egyfajta mellékhatásának. A SIV-vel természetes módon fertőzött majmok szervezete ugyanakkor nem küzd hatékonyabban a SIV ellen, hanem képes „tolerálni” a vírus jelenlétét: általános aktiváció nem alakul ki. Lehet, hogy az AIDS kialakulásában nagyban közrejátszik az emberi test védekezése.

Még ma sem tudjuk, hogy pontosan mitől alakul ki az AIDS az embereknél. Kifárad az immunrendszer? Vagy talán a vírusok pusztítják el a CD4+ T-sejteket olyan mértékben, hogy az így megsebesített immunrendszer már képtelen védekezni az opportunista fertőzések ellen? Vagy nem közvetlenül a vírus okozza a CD4+ T-sejt fogyását a vérben? Azt sem tudjuk, hogy vajon megszelídíthető-e a HIV, azaz meg tudjuk-e változtatni a terjedés feltételeit úgy, hogy a kevésbé agresszív változatok jobban terjedjenek, és így a HIV evolúciója a békés és észrevehetetlen együttélés útjára lépjen a SIV-hez hasonlóan. Ismerjük már a SIV szelídségének milyenségét, de még nem ismerjük teljesen a miértjét. Az AIDS ellen való küzdelemben egyet tehetünk: próbáljuk megakadályozni a HIV terjedését.



3. ábra. A HIV-fertőzés lefolyása. Az ábrán jól megfigyelhető a három stádium: a kezdeti magas vírusszint, a lappangási időszak, majd az AIDS (Forrás: <http://la.wikipedia.org/wiki/Fasciculus:Hiv-timecourse.png>)

törzsfajának kalibrálására, akkor a közös körülbelül 76 (de legalább 32) ezer évvel ezelőtt élehetett.

A SIV-félék tekintélyes múltjához képest a HIV a maga alig száz évével igen csak kezdő. Megeshet, hogy amíg a több tízezer év alatt a majmok és a vírusaik alkalmazkodtak egymáshoz, és olyan stratégiát valósítottak meg, ami mind a két fél számára elviselhető (vagyis a vírusnak elég erőforrás jut a gazdaszervezettől ahhoz, hogy replikálódjon és tovább terjedjen másik majomba, addig a majomnak elég marad ahhoz, hogy ne betegedjen meg), ami a HIV-nek és az embernek még nem sikerült. Talán csak idő kérdése, hogy az ember és a HIV között is kialakuljon az a békés viszony, ami a SIV és a majmok között már megvalósult. De az is meglehet, hogy a HIV-félék soha nem fognak „megszelídülni”. A világjárványt is okozó HIV-1 különösen agresszív, és a mostani eredmények azt mutatják, hogy megjelenése óta nem hogy lecsendesedett volna, de még kicsit agresszívabb is lett. Ráadá-

tott ki, amely a csimpánzokban – a természetből ismert SIV-változatok közül egyedülként – betegséget is okozhat.

A HIV-1 M-csoportjának sikere abból is fakadhat, hogy a HIV-változatok közül egyedülként képes hatékonyan gátolni a tetherin nevű fehérje működését. A tetherint az emberi T-sejtek termelik védekezésként a HIV-hez hasonló vírusok ellen: amennyiben aktív, megakadályozza, hogy az újonnan képződött vírusrészek elhagyják az őket termelő sejtet. A legtöbb SIV-változat – ide értve a csimpánzok SIVcpz-jét is, ami a HIV-1 M-csoportjának közvetlen őse – a *nef* gén termékét használja a tetherin elhallgattatására. Az emberi tetherin viszont ellenáll a *nef* termékének. Annak az egykori SIVcpz-nek, amiből később a HIV-1 M alakult ki, meg kellett küzdenie a problémával, hogy nem tudja hatástalanítani az emberi tetherint, és erre egy másik vírusgén, a *vpu* evolúciója adott választ. Egyes feltételezések szerint ez a „csere” – a *nef* funkciójának átvétele a *vpu* génre – hozzájárulhatott, hogy a fer-

Márciusi számunkból

Elekes Zoltán–Fülöp Zsolt: Szupernóvák: csillagok halála, elemek születése
Ángyán Annamária Franciska–Gáspári Zoltán: Új fehérjék a semmiből
Inzelt György: A Volta-oszlop
Schiller Róbert: Regényes vegytan
Dálya Gergely–Hanyecz Ottó–Szabó Róbert: Új feladat vár a bolygóváadásra
Szabó György: Snóblizás a sakkasztalon
Kéri András: Andorra, a parányi óriás
Freud Róbert: Komplex kalandozások
 Fried Ervin emlékére
Szerényi Gábor: Az Amadé-gerinc és a Nagy-patak völgye
Mező Szilveszter: Déri Frigyes természetrajzi gyűjteménye
Radnai Gyula: Károlyházy Frigyes eltávolítása az Eötvös Collegiumból 1949-ben