

# Az immungenomikai faktorok hatása a HIV-infekcióra

Füst György

A szerző azokat a javarészt az elmúlt két-három évben napvilágot látott adatokat tárgyalja, amelyek egyértelműen igazolják, hogy a HIV-betegség lefolyását – a vírus tulajdonságai mellett – a kezdetétől a végéig genetikai faktorok is szabályozzák. A HIV egyik koreceptora a CCR5. A koreceptor expresszióját megakadályozó mutációt – CCR5 $\Delta$ 32 – homozigóta formában hordozók érzékenysége a HIV-fertőzés iránt lényegesen kisebb, mint azoké, akik nem hordozók.

A HIV átvitelének veszélyét fokozhatja, ha a fertőzött és nem fertőzött partner immungenetikailag nagyon közel áll egymáshoz, HLA-alléljeik között csak csekély a különbség. Más HLA-allélek, ilyen elsősorban a HLA A2/6802 szupertípus, hordozása viszont jelentős mértékben csökkentheti a szexuális úton és az anyáról a magzatra való HIV-átvitel kockázatát.

A HIV-betegség átlagosan tíz évig tartó, de igen tág időhatárok között változó progresszióját is jelentős mértékben befolyásolják a genetikai faktorok: a CCR5 $\Delta$ 32, a HLA-B\*27 és a HLA-B\*57 allélt hordozókban az átlagnál lassabban, míg a HLA-B\*35.1 allél hordozóiban az átlagnál gyorsabban zajlik le a HIV-betegség. Azoknak a legújabb vizsgálatoknak az eredményei alapján, amelyekben az antiretroviralis terápia hatásosságát és mellékhatásait befolyásoló genetikai tényezőket tanulmányozták, arra következtethetünk, hogy a közeljövőben a kezelést a betegek genetikai tulajdonságai alapján egyénre lehet szabni.

**HIV, AIDS, genetika, immungenomika, HLA**

## THE INFLUENCE OF IMMUNOGENOMIC FACTORS ON HIV-INFECTION

Authors discuss data published in the last 2-3 years indicating that besides the characteristics of the virus itself, the natural course of HIV disease is also regulated by genetic factors from the very onset till the end. Susceptibility for HIV infection of the carriers of a non-expressing mutant allele (CCR5 $\Delta$ 32) of one of the main coreceptors of HIV is markedly lower than that of the non-carriers.

HLA-concordancy, that is few differences in the HLA alleles between the infected and non-infected partners, increases the chance of the HIV-transmission. On the other hand, carriage of some HLA genotype e.g. that of the HLA A2/6802 supertype may significantly decrease the risk of the sexually transmitted HIV infection or that of the HIV infection from the mother to child.

The rate of progression of the HIV disease which may vary in broad range from the median value of 10 years is also dependent on genetic factors. Progression is lower than the average in the carriers of the CCR5 $\Delta$ 32, HLA-B\*27 and HLA-B\*57 alleles while it is significantly more rapid in carriers of the HLA-B\*35.1 allele. Recent data on the regulation by genetic factors of some side-effects and the efficacy of combined antiretroviral treatment indicate that in the near future individual treatment may be used on the basis of the genetic background of the patients.

**HIV, AIDS, genetics, immungenomics, HLA**

dr. Füst György (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika/Semmelweis University, Faculty of Medicine, 3rd Department of Internal Medicine; H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. E-mail: fustge@kut.sote.hu

Érkezett: 2005. április 19.

Elfogadva: 2005. május 17.

A humán immundeficiencia vírus (HIV) okozta infekciót, miután a vírus a szervezetbe behatolt és abban szétterjedt, az esetek túlnyomó többségében betegség követi. A HIV ma a világon leggyakrabban heteroszexuális nemi érintkezés útján terjed, és visszatekintve, már a járvány kezdetén is ugyanez volt a helyzet. 2004-ben minden 100 újonnan fertőzött közül legalább 90–95 vaginális nemi érintkezés során, a fertőzött férfi vagy női nemi partnertől kapta meg a vírust. Ma már pontosan ismert annak a valószínűsége, hogy egy, a HIV átvitelével fenyegető eseménynek mekkora a kockázata. Így például a HIV átvitelének kockázata egyetlen, HIV-fertőzött egyénnel végzett receptív vaginális közösülést követően 1:670 és 1:2000 között változik, a végbélben történő receptív közösülés esetén ennél lényegesen nagyobb (1:31–1:125). HIV-vel fertőzött eszközzel ejtett sérülés után a HIV-infekció esélye e kettő között van (1:312), és igen hasonló a HIV-átvitel kockázata (1:150) akkor is, ha intravénás kábítószeresznél egy alkalommal közösűt és fecskendőt használnak. Egy adott magatartási móddal együtt járó kockázat becslésénél azonban feltétlenül figyelembe kell venni annak a valószínűségét is, hogy egy-egy, a HIV-átvitel veszélyével járó esemény várhatóan milyen gyakran ismétlődik. Így érthető, hogy a kockázatos magatartás előbb vagy utóbb a még nem fertőzött szexuális vagy kábítószeres partner fertőződéséhez vezet.

Vannak azonban igen érdekes kivételek. Ezek az úgynevezett exponált, de nem fertőződött (exposed-uninfected, EU) egyének, akik annak ellenére nem fertőződnek meg, sőt, még HIV-szeropozitívvá sem válnak, hogy szervezetük bizonyítottan több alkalommal is érintkezésbe került a vírussal. Ebbe a csoportba tartoznak elsősorban a HIV-fertőzött anyaktól nem fertőzött születt újszülöttek (a HIV-fertőzött anyák újszülöttjeinek többsége e csoportba tartozik). A csecsemők esetében, ha ritkán is, de bizonyítottan előfordult a már bekövetkezett és szeropozitivitással járó infekció megszűnése, a vírus eliminációjával és szeronegativvá válással együtt. Az exponált, de nem fertőződött egyének közé tartoznak egyes olyan hemofiliás betegek, akik bizonyítottan fertőzött vérátvadásifaktor-készítményeket kaptak aránylag kis mennyiségben (ezt saját, korábbi vizsgálatainkban is észleltük) és a HIV-fertőzöttek egyes homoszexuális és heteroszexuális partnerei is. Sorozatosan nyomon követett kenyai prostituáltakon lehetett demonstrálni azt a paradox jelenséget, hogy növekedett közöttük a HIV-szeronegativák aránya. Ez úgy magyarázható, hogy a HIV-fertőzöttek betegségük miatt kikerültek az aktív prostituáltak közül, és így egyre több lett a csoportban az olyan nő, aki rezisztens volt a vírussal szemben. Végül valószínűleg ebbe a csoportba sorolhatók azok az egészségügyi dolgozók is, akik HIV-vel fertőzött éles eszköztől szenvedtek balesetet, de nem fertőződtek meg (300 esetből 299).

Ismert tény, hogy genetikai faktorok is befolyásolhatják, vajon a HIV-fertőzésnek különböző módokon kitett egyéneknél tartósan megtelepszik-e a vírus, és

okoz-e betegséget vagy sem. Néhány évvel a HIV felfedezése után az is nyilvánvalóvá vált, hogy genetikai, elsősorban immungenetikai faktorok, az úgynevezett MHC- (major histocompatibility complex) régióban található gének által kódolt fehérjék jelentős mértékben meghatározzák a fertőzéstől az első tünetek megjelenéséig tartó tünetmentes időszak tartamát, amely igen tág határok között (kevesebb mint 1 évtől 15–20 évig) változhat. A legutóbbi évek kutatásai arra mutatnak rá, hogy nemcsak a HIV-betegség lefolyását, hanem a betegség progresszióját gátolni vagy lassítani képes antiretroviralis terápia hatásossága és egyes mellékhatásai is, legalább részben, genetikai tényezőktől függenek.

A dolgozatban azokat a javarészt a legutóbbi évek kutatásain alapuló adatokat foglalom össze, amelyek a fenti történések genetikai meghatározottságát és ennek mechanizmusát mutatják meg.

## A HIV-fertőzés átvitelét befolyásoló genetikai tényezők

Számos megfigyelés igazolja, hogy mind a szexuális úton, mind az anyáról magzatra történő HIV-átvitel esélye igen nagymértékben genetikai faktoroktól függ.

A szexuális úton történő HIV-fertőzés esélyét meghatározó genetikai tényezők közül a HIV-koreceptorok genetikai deficienciája, és a szexuális partnerek által hordozott, az MHC-osztályba (emberben HLA: humán leukocytantigén) tartozó gének azok, amelyek ebből a szempontból döntő jelentőségűek.

### A HIV-koreceptor mutánsának homozigóta hordozói

Ahhoz, hogy a HIV-vírus egy sejtet megfertőzhessen, a sejtben egy receptornak és egy úgynevezett koreceptoroknak is jelen kell lennie. A receptor (általában a CD4, amely a normális immunválaszban is esszenciális szerepet játszik), a koreceptor és a HIV lipidburkában jelen lévő gp41, valamint az ehhez kifelé kapcsolódó gp120 fehérjék közötti kölcsönhatás teszi csak lehetővé azt, hogy a HIV RNS-e a sejtbe bekerüljön, ezáltal a sejt megfertőződjön, és megindulhasson a vírusreplikáció, azaz az új HIV-virionok keletkezése. A HIV-törzseknek két nagy csoportját ismerjük, a macrophagokhoz (úgynevezett macrophagotrop) és a T-sejtekhez adaptált törzsekhez. A kétféle csoportba tartozó törzseknek más-más koreceptorra van szükségük a sejtek megfertőzéséhez, a macrophagotrop törzsek az úgynevezett CCR5, a T-sejtekhez adaptált törzsek viszont a CXCR4 koreceptort használják. Mindkét koreceptor lényeges szerepet játszik a normális immunválaszban, ezek az úgynevezett

---

Mind a szexuális úton, mind az anyáról a magzatra történő HIV-átvitel esélye nagymértékben genetikai faktoroktól függ.

---

## 1. TÁBLÁZAT

A CCR5 $\Delta$ 32 mutánsra nézve homozigóta egyének védettebbek a HIV-fertőzéssel szemben (1)

Rizikócsoport	Szerostátus	Normális homozigóta	Heterozigóta	CCR5 $\Delta$ 32-re homozigóta
Homoszexuális férfiak	+	118	19	0
	-	175	33	4
Homoszexuális férfiak	+	201	64	0
	-	14	6	3
Homoszexuális férfiak	+	110	40	0
	-	34	5	3
Hemofiliás betegek	+	106	27	0
	-	87	17	0
Hemofiliás betegek	+	156	36	0
	-	158	26	7

kemokinek receptorai. 1996-ban több munkacsoport (1–3) szinte párhuzamosan számolt be arról, hogy a CCR5 koreceptor egy  $\Delta$ 32-nek nevezett defektusának homozigóta hordozóinál a HIV-fertőzés iránti érzékenység lényegesen kisebb, mint a heterozigótáké vagy a nem hordozóké. A Dean adatai alapján (1) készült 1. táblázatban jól látható, hogy a HIV-szeropozitív betegek között nem fordultak elő CCR5 $\Delta$ 32 deletiós mutánsra homozigóta egyének, bár a szeronegatív kontrollok 2–7%-a homozigóta formában hordozta a mutánst. Természetesen annak idején ez a felfedezés nagy izgalmat keltett a HIV által, életmódjuknál fogva fokozottan veszélyeztetett egyének körében. Megnőtt a kért genetikai vizsgálatok száma, hiszen mindenki azt remélte, hogy a szerencsés védettek közé tartozik. Néhány évvel később aztán kiderült, hogy a védettség nem abszolút: sorra számoltak be a CCR5 $\Delta$ 32-re nézve homozigóta HIV-fertőzöttekről. Statisztikailag azonban ma is egyértelmű, hogy e mutáció homozigóta hordozói sokkal kevésbé érzékenyek a HIV-fertőzés iránt, mint a többi ember.

Több genetikai faktor jelenléte, illetve hiánya együtt jár a HIV-betegség gyorsabb, illetve lassabb progressiójával.

Ma már általánosan elfogadott magyarázat is van erre a jelenségre. A CCR5 $\Delta$ 32 deletiós mutáns deficiens a normális koreceptorral szemben, ezért a megváltozott receptor nem tud a sejt felszínére kikerülni. Tehát a homozigóta hordozók sejtjeinek felszínén nincs jelen olyan koreceptor, amely a macrophagtrop HIV-törzsekkel való fertőződést lehetővé tenné. Arra is van elfogadhatónak tűnő magyarázat, hogy miért éppen a CCR5 koreceptor defektusa csökkenti a fertőzés átvitelének valószínűségét. A férfi és női nemi szervek nyálkahártyájának felszínén speciális sejtek, az úgynevezett Langerhans-sejtek találhatóak. A Langerhans-sejtek a bőrben és a nyálkahártyában elhelyezkedő dendritikus sejteknek tekinthetők. A HIV valószínűleg elsőként a partner nyálkahártyájának Langerhans-sejtjeibe kerül be, és ezeket fertőzi meg. Valószínűnek látszik az is, hogy e sejtek felszínén a koreceptorok közül csak a CCR5 található meg, a CXCR4 azonban

nem. Ez lehet az egyik magyarázata annak, hogy akkor is a macrophagtrop törzsek kerülnek át a HIV-fertőzés során a szexuális partner szervezetébe, amikor a fertőzött partnerben a macrophagtrop és a T-sejtekhez adaptált törzsek egyaránt jelen vannak.

## A szexuális partner HLA-típusa

Két alapvető megfigyelést kell itt megemlíteni. Az egyik: a HLA-konkordancia, vagyis ha két szexuális partner igen hasonló HLA-alléleket hordoz, az jelentős mértékben növeli a HIV szexuális úton történő átvitelének kockázatát. Lockett és munkatársai HIV-szeronegatív, illetve -szeropozitív, egymással tartósan szexuális életet élő párokat kísérték figyelemmel (4). Azt találták, hogy azok között a partnerek között, akik HIV-fertőzöttekké váltak, a HLA-A-, HLA-B- és HLA-DR-konkordancia szignifikánsan ( $p=0,02$ ) gyakoribb volt, mint a nem fertőzöttek között. Ez a megfigyelés úgy magyarázható, hogy a HLA-allélek eltérése esetén a fertőzött partner sejtjeit a nem fertőzött partner immunrendszere idegennek ismeri fel, és így igyekszik elpusztítani azokat, ez azonban HLA-konkordancia esetén nem következik be.

A másik megfigyelés szerint egyes HLA-allélek hordozói ellenállóbbak, míg más allélek hordozói érzékenyebbek a HIV-fertőzéssel szemben, mint a nem hordozók. A következtetést részint az egy közösségben élő, hasonló tulajdonságú HIV-szeropozitív és -szeronegatív egyének HLA-régiójának összehasonlítása útján, részint pedig a HIV-fertőzésnek tartósan kitett, de nem fertőződött és a megfertőződött egyének HLA-régiójának összehasonlítása segítségével bizonyították. Az eredményeket a 2. táblázat mutatja.

Tang és munkatársai 292 olyan zambiai, egymással a hétéves megfigyelési idő alatt folyamatosan nemi életet élő párt vizsgáltak, ahol a pár egyik tagja HIV-fertőzött volt, a másik nem (5). A szeronegatív partnerek HLA-típusa nagymértékben befolyásolta szerokonverziójukat, tehát azt, hogy megfertőződtek-e a vírustól. Egyes HLA-haplotípusok, mint például a DQ2-DR3 hordozása jelentősen megnövelte, míg más alléleké

## 2. TÁBLÁZAT

*A HLA-allélek és a szexuális úton történő HIV-fertőzéssel szembeni rezisztencia (5–10)*

A vizsgált csoportok	HLA-allél	Az összehasonlítás típusa	OR (95%-os konfidencia intervallum)	P-érték
292 HIV-diszkordáns pár (5)	DRB1*0301-DQB1*0201	SK vs. nem SK	1,60 (0,009)	
292 HIV-diszkordáns pár (5)	DRB1*1503-DQB1*0602	SK vs. nem SK	1,67 (0,03)	
292 HIV-diszkordáns pár (5)	DRB1*1301	SK vs. nem SK	0,54 (0,05)	
Nairobi prostituáltak, EU (6)	HLA*A2/6802 szupertípus	SK vs. nem SK	0,45 (0,27–0,72)	0,0003
100 EU vs. 182 HIV-pozitív homoszexuális férfi (7)	HLA*A2/6802 szupertípus	EU vs. HIV	0,20 (0,04–0,75)	0,018
100 EU vs. 182 HIV-pozitív homoszexuális férfi (7)	TAP II Ala 665	EU vs. HIV	0,45 (0,26–0,78)	0,005
EU, Észak-Thaiföld (8)	HLA-A*11	EU vs. SK	szignifikánsan megnövekedett rezisztencia a tartós CTL-válasszal összefüggésben	
Amszterdam, homoszexuális kohorsz (9)	HLA-A*11, -A*31, -Cw*15	EU vs. SK	szignifikánsan megnövekedett rezisztencia	
Szecsuanai Yi etnikai csoport (10)	HLA-B*46	HIV-pozitív vs. HIV-negatív	3,32 (1,13–9,78)	

*CTL: citotoxikus T-lymphocytá; EU: exposed-uninfected; HIV: humán immundeficiencia vírus; HIV-diszkordáns pár: a vizsgálat kezdetekor az egyik partner HIV-fertőzött, a másik nem; HLA: humán leukocytantigén; OR: odds ratio (esélyarány); SK: a szerokonverzió bekövetkezett*

(DRB1\*1301) csökkentette a fertőződés esélyét. Amikor összehasonlították a szerokonvertált, illetve a vizsgálati periódus végéig nem fertőződött partnerek HLA-típusát, kiderült, hogy két gyakori haplotípus (DRB1\*1302-DQB1\*0604 és DRB1\*1503-DQB1\*0602) hordozói kisebb valószínűséggel váltak szeropozitívvá, mint azok, akik ezt nem hordozták.

MacDonald és munkatársai kenyai prostituáltak egy olyan csoportjában végeztek vizsgálatot, akik a több mint 13 éven át tartó intenzív HIV-expozíció ellenére sem fertőződtek meg a vírussal (6). A 110 vizsgált prostituált nem volt homozigóta a CCR5Δ32-mutációra nézve, és sejtjeik fertőzhetősége sem különbözött a 122 kontroll, HIV-fertőzötté vált (szerokonvertált) prostituáltétól. Jelentős különbséget észleltek azonban a két csoport között a HLA-régió felépítésében. Egy úgynevezett HLA-supertípust (több allélből felépülő funkcionális genotípust), az A2/6802-t hordozók esetében kevesebb, mint a fele volt az esélye a szerokonverciónak az ezt a szupertípust nem hordozókkal összehasonlítva; a két csoport közötti különbség erősen szignifikáns ( $p=0,0003$ ). A rezisztencia együtt járt a HIV-fertőzött sejtek iránti erőteljesebb celluláris immunválasszal, és érdekes módon a HIV-specifikus IgA-antitestek jelenlétével is a nemi szervek szekréciójában. Az eredmények hitelességét nagymértékben megerősíti, hogy egy teljesen más rizikócsoportban – HIV-expozíció ellenére sem szerokonvertált homoszexuális férfiakban – is azt találták, hogy a HLA-A2/6802 szupertípus hordozói szignifikánsan ( $p=0,009$ ) ellenállóbbak voltak a HIV-fertőzéssel

szemben, mint akik ezt nem hordozták (7). Ugyanebben a vizsgálatban azt is igazolták, hogy egy másik, ugyancsak az MHC-régióban kódolt gén egy allélja (TAP2 Ala665) és a HIV-infekcióval szembeni rezisztencia között is erős kapcsolat van (7). Más vizsgálatokban azt észlelték (két különböző etnikai populációban is), hogy a HLA-A\*11 allél hordozói lényegesen ellenállóbbak a HIV-fertőzéssel szemben, mint az allélt nem hordozók (8, 9), míg Xu és munkatársai (10) vizsgálatai szerint a HLA-B\*46 allél hordozóinak érzékenysége fokozott a HIV szexuális úton történő átvitelével szemben.

## Genetikai faktorok és perinatalis fertőződés

A szexuális érintkezésen túl genetikai faktorok is befolyásolják a HIV-vírus átjutását az anyáról a magzatra és az újszülöttre (3. táblázat). A szexuális átvitelhez hasonlóan megnöveli a perinatalis fertőződés esélyét, ha az anya és a gyermek HLA-alléljai nem különböznek jelentősen egymástól. Ez akkor fordulhat elő, ha az anya és az apa között sincsenek nagyobb különbségek ebből a szempontból (11). Azt is kimutatták, hogy a HLA-A2/6802 szupertípus hordozása esetén a HIV-átvitel kockázata az anyáról a gyermekre jelentős mértékben ( $p=0,006$ ) csökken (11). Winchester és munkatársai vizsgálatai szerint a HLA-B alléljai közül a HLA-B\*1302, -\*3501, -\*3503, -\*4402, -\*5001 allélek megnövelik, míg a HLA-B\*4901 és -\*5301 allélok csökkentik a perinatalis HIV-átvitel kockázatát (12). Vizsgálatai-

## 3. TÁBLÁZAT

HLA-allélek és a HIV átvitele anyáról újszülöttre (11–13)				
A vizsgált egyének	HLA-allél	Az összehasonlított egyének	OR (95% CI)	P-érték
HIV-pozitív anya és újszülöttjei (11)	HLA-konkordáns, -diszkordáns allél	fertőzött vs. nem fertőzött újszülött	minden konkordáns allél 2,63-szorosára növeli a rizikót	
HIV-pozitív anya és újszülöttjei (11)	HLA A2/6802 szupertípus	fertőzött vs. nem fertőzött újszülött	0,12 (0,03–0,54),	0,006
HIV-pozitív anya és újszülöttjei (12)	HLA-B*1302, -*3501, -*3503, -*4402, -*5001	fertőzött vs. nem fertőzött újszülött	48% vs. 8% (0,001)	
HIV-pozitív anya és újszülöttjei (12)	HLA-B*4901, -*5301	fertőzött vs. nem fertőzött újszülött	5% vs. 25% (0,003)	
HIV-pozitív anya és újszülöttjei (13)	HLA-B*18	fertőzött vs. nem fertőzött újszülött	Mechanizmus: KIR rec. 0,26 (0,04–0,82)	

*HIV: humán immundeficiencia vírus; HLA: humán leukocitaantigén; OR: odds ratio (esélyarány); CI: megbízhatósági tartomány; KIR rec.: a killer immunoglobulin-like receptorokon keresztül*

ban *Farquhar* a HLA-B\*18 allél protektív hatását bizonyította (13).

## A HIV-fertőzés progresszióját befolyásoló genetikai tényezők

Számos adat bizonyítja, hogy több genetikai faktor – a koreceptorok és ligandjaik polimorfizmusa, a HLA-régió felépítése (például a homozigóta vs. heterozigóta hordozás), illetve a HLA I. osztály (a vírusfertőzések leküzdésére specializálódott) egyes alléljeinek – jelenléte, illetve hiánya, sőt, egyes citokinek polimorfizmusa is együtt jár a HIV-betegség gyorsabb, illetve lassúbb progressziójával. Mivel a HIV-betegség progressziójának genetikai szabályozásával kapcsolatban igen sok információ áll rendelkezésünkre, a továbbiakban csak a legfontosabbaknak látszó megfigyelésekre térek ki.

### Koreceptorok és ligandjaik

A korábbi hasonló eredményeket megerősítve, nagy létszámú HIV-vel fertőzött felnőttekből (14) és gyermekekből (15) álló kohorszok longitudinális vizsgálata során azt észlelték, hogy a CCR5Δ32-mutáns hordozóiban lassabban alakul ki az AIDS, és később is halnak meg, mint akik ezt nem hordozzák. A progressziót lassító hatás felnőttekben tartós, gyermekekben csak a fertőződés utáni első évben érvényesül. A CCR5Δ32 protektív hatásának mechanizmusára vonatkozó egyértelmű magyarázatot még nem ismerünk.

### HLA-allélek

#### *Homozigóta HLA-allél-hordozók*

Az egyes gyakori HLA-allélekre homozigóta egyéneknél nagyobb az esélye annak, hogy a HIV-betegség

gyorsabban progrediál, mint a heterozigóták esetében.

*Carrington* és *O'Brian* összefoglalójukban áttekintették az erre az összefüggésre vonatkozó korábbi és az új eredményeket (16). Vizsgálatukban 498, olyan HIV-vel fertőzött beteget követtek, akiknél a szerokonverziós (fertőződési) idő pontosan ismert volt (17). Mind a kaukázusiak, mind az afrikai származásúak esetében azt észlelték, hogy az egyes HLA-allélekre homozigóta személyeknél lényegesen gyorsabban fejlődött ki az AIDS-betegség, mint a heterozigóták esetében. Egy újabb, több mint ezer egyénre kiterjedő vizsgálatban azt is igazolták, hogy minél több locusban homozigóta egy fertőzött, annál rövidebb lesz a tünetmentes időszak (16). A szerzők ezt azzal magyarázzák, hogy a heterozigóták többféle HIV-peptidet tudnak prezentálni az immunrendszerük felé, mint a homozigóták, ezért esetükben erősebb lesz a specifikus immunválasz.

#### *A HLA I. allélek és a betegség progressziója*

Számos, különböző populációban végzett vizsgálattal bizonyították, hogy a HLA-B\*27 és a HLA-B\*57 allélek hordozóiban lassabban, míg a HLA-B\*35 allél hordozóiban gyorsabban progrediál a HIV-betegség, mint azoknál, akiknél ezek az allélek nem lelhetők fel.

A HLA-B\*27 allél hordozóiban sokkal tovább tart a tünetmentes periódus, mint az allélt nem hordozókban, és azok között a HIV-fertőzöttek között, akikben még 10–15 év elteltével sem progrediált a betegség, lényegesen nagyobb számban található HLA-B\*27-hordozók, mint azok között, akiknél a betegség progressziója az átlagosnak megfelelő (18). Az összefüggés legvalószínűbb magyarázata, hogy a HLA-B2\*7 allélt hordozó személyek lymphocytái jobban tudnak prezentálni egy, a vírus core-részének megfelelő epitopot az immunrendszer felé, mint az allélt nem hordozók sejtjei. Emiatt náluk erősebb a HIV-specifikus immunválasz és – mivel a szóban forgó epitop konzervatív, te-

## 4. TÁBLÁZAT

A HLA és a HIV-betegség progressziója között kimutatott összefüggések (16)

HLA genotípus	Gyakoriság kaukázusi populációban	Gyakoriság afroamerikai populációban	Epidemiológiai hatás	Lehetséges funkcionális magyarázat
HLA-homozigótaság egy locusban	16,9%	14%	gyors progresszió	a citotoxikus T-sejtek részére a HIV-peptidek közül csak kevés kerül prezentálásra, ezért könnyen bekövetkezhet a vírusok kiszabadulása
HLA-homozigótaság több locusban	5,5%	4,6%	gyors progresszió	
HLA-B*27	5,1%	0,72%	lassú progresszió	egy olyan konzervált immun- domináns epitopot prezentál, amely hatékonyabb immunválaszt biztosít
HLA-B*57	3,9%	6,1%	lassú progresszió	keresztreaktivitást biztosít sok HIV-peptid-variáns ellen
HLA-B*35 (ezen belül -*3502, -*3503 vagy -*3504)	7,7%	7,7%	gyors progresszió	még nem ismert

*HIV: humán immundeficiencia vírus; HLA: humán leukocytaantigén*

hát ritkán mutálódik – kisebb a valószínűsége, hogy a HIV kibújjon az immunrendszer ellenőrzése alól (16).

A HLA-B\*57 és a HIV-betegség lassú progressziója közötti összefüggés legerősebb bizonyítéka az a vizsgálat, amelyben 17 olyan HIV-fertőzöttet figyeltek meg, akiknél még 20 évvel az infekció után is normális volt a CD4+ T-lymphocyták száma, és vérükben a vírusszint a kimutathatósági szint alatt volt. A 17 fertőzött személy 15%-ánál mutatták ki a HLA-B\*57 allélt, amelynek a gyakorisága 5% alatt van a kaukázusi populációban (19). Pontosán nem ismerjük még erre a magyarázatot, de valószínű elméletek már napvilágot láttak (16). Igazolták, hogy a HLA-B\*27-hordozók sok HIV-peptid ellen képesek reakciót adni, esetükben széles spektrumú citotoxikus T-sejt-válasz mutatható ki. Ezért, hasonlóan a HLA-B\*27-hez, a HLA-B\*57-hordozókban is korlátozott annak a lehetősége, hogy a vírus kibújhasson az immunrendszer kontrollja alól, ami pedig döntő jelentőségű a HIV-betegség progressziójában.

A HIV-vel egyedül fertőzhető állattal, a csimpánzzal végzett vizsgálatok eredményei is alátámasztják a genetikai faktorok és a betegség progressziója közötti összefüggést. A csimpánzban a mesterséges HIV-fertőzést követően nem alakul ki AIDS, tehát ez a főemlős rezisztensnek tekinthető a progresszív HIV-infekcióval szemben. A csimpánzokban találtak egy Patr-B-nek nevezett konzervált, az emberi HLA-B\*27-hez és HLA-B\*57-hez hasonló allélt, amely szintén hatékonyan prezentálja az antigéneket a citotoxikus T-lymphocyták felé (20). Tehát valószínű, hogy a csimpánzok hatékony, HIV-vírussal szembeni sejtes immunválaszával magyarázható a fertőzéssel szembeni rezisztenciájuk.

Ellentétben a B\*27- és B\*57-hordozókkal, a HLA-

B\*35 allél hordozóiban gyorsabban progrediál a HIV-betegség, mint azokban, akik nem hordozók. Flores-Villanueva és munkatársainak (21) vizsgálatai szerint a B\*35 allél egy szub-típusa, a 35.1 lényegesen gyakrabban fordult elő (5,4%) azokban, akikben a HIV-fertőzés gyorsan progrediált, mint akikben lassan (0,5%) vagy a francia öszlakosságban (1%). Számos hasonló eredményt közöltek más populációk vizsgálatát követően is az utóbbi években. Bár valószínű, hogy ebben az összefüggésben is a HIV-peptid prezentálása a kulcsesemény (a B\*35.1 szub-típusú egyének az átlagosnál rosszabbul képesek a HIV-peptideket prezentálni), a pontos mechanizmus még nem ismert (16).

Ezenkívül az igen változatos HLA-régió több allélje és haplotípusa, valamint a HIV-betegség progressziója között írtak le összefüggést, ezek az eredmények azonban nem minden esetben voltak reprodukálhatók (4. táblázat).

## Citokin-polimorfizmusok és a HIV-betegség progressziója

A citokin-polimorfizmusok és a HIV-betegség progressziója közti összefüggések vizsgálata csak nemrég kezdődött el. Bár leírtak érdekes megfigyeléseket, például, hogy az interleukin-10 (IL-10) promotor régiójának egy allélje (22), illetve egy tumornekrózisfaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) promoterének polimorfizmusa (23) és a gyors progresszió között kapcsolat állhat fenn, még távol állunk attól, hogy erről az ugyancsak komplex területről képet alkothassunk.

A genetikai vizsgálatoknak lényeges szerepe lesz a HIV-betegség progressziójának előrejelzése mellett a kezelés módjának testre szabásában is.

## Farmakogenomikai összefüggések

Legújabbban olyan megfigyeléseket közöltek, amelyek szerint a HIV-betegség hatékony kezelésére használt egyik gyógyszer mellékhatásai csak bizonyos genetikai konstellációjú betegeknél következnek be. *Mallal* és munkatársai 2002-ben közölték, hogy a HIV elleni proteázinhibitor gyógyszer, az abacavir alkalmazása során a HLA egy 57.1 ősi haplotípusát hordozó HIV-fertőzötteknél csaknem négyszer gyakrabban alakul ki súlyos, életveszélyes túlérzékenységi reakció (24). Az összefüggés pontos mechanizmusát, a haplotípus egyes alléljeinek relatív szerepét *Martin* és munkatársai közölték (25). A felfedezésnek közvetlen gyakorlati haszna is volt: Ausztráliában az abacavirkezelés megkezdése előtt elvégezték a genetikai vizsgálatot, és azoknak, akik az 57.1 ősi haplotípust hordozták, más proteázgátló szert adtak. Ennek hatására az abacavirral

szembeni túlérzékenységi reakciók előfordulása jelentős mértékben csökkent.

*Bogner* és munkatársai legújabb vizsgálataiból az is kiderült, hogy a kombinált antiretrovirális terápia esetleges, szerencsére nem gyakori kudarca is genetikai tényezőkön alapulhat (26). A szerzők kimutatták, hogy a CCR5Δ32-mutációt hordozó betegek előnyben vannak a kombinált antiretrovirális kezelés sikeressége tekintetében. A kezelésre nem reagáló betegek közül csak 1%, míg a responderek közül 13% hordozta ezt a mutációt. A genomika módszerei legújabbban bevonultak a HIV elleni oltóanyag-kutatásba is, ilyen eljárásokat használva fejlesztették ki *De Groot* és munkatársai az úgynevezett GAIA-vakcinát (27).

Egyre valószínűbbnek látszik tehát az a felismerés, hogy a genetikai vizsgálatoknak lényeges szerepe lesz a HIV-betegség progressziójának előrejelzése mellett a kezelés testre szabásában is (28).

## IRODALOM

- Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley GA, Smith MW, Allikmets R, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CCR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, Multicenter Hemophilia Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science* 1996;273:1856-62.
- Liu R, Paxton WA, Choe S, Ceradini D, Martin SR, Horuk R, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86:367-77.
- Samson M, Libert F, Doranz BJ, Rucker J, Liesnard C, Farber CM, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996;382:722-5.
- Lockett SF, Robertson JR, Brettle RP, Yap PL, Middleton D, Leigh Brown AJ. Mismatched human leukocyte antigen alleles protect against heterosexual HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:277-80.
- Tang J, Penman-Aguilar A, Lobashevsky E, Allen S, Kaslow RA. HLA-DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in Zambian couples and their associations with heterosexual transmission of HIV type 1. *J Infect Dis* 2004;189:1696-704.
- MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJ, Ball TB, et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000;181:1581-9.
- Liu C, Carrington M, Kaslow RA, Gao X, Rinaldo CR, Jacobson LP, et al. Association of polymorphisms in human leukocyte antigen class I and transporter associated with antigen processing genes with resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2003;187:1404-10.
- McNicholl JM, Promadej N. Insights into the role of host genetic and T-cell factors in resistance to HIV transmission from studies of highly HIV-exposed Thais. *Immunol Res* 2004;29:161-74.
- Koning FA, Jansen CA, Dekker J, Kaslow RA, Dukers N, van Baarle D, et al. Correlates of resistance to HIV-1 infection in homosexual men with high-risk sexual behaviour. *AIDS* 2004;18:1117-26.
- Xu MY, Hong KX, Deng XL, Li J, Peng H, Ruan YH, et al. Association of HLA-B alleles with human immunodeficiency virus type 1 infection in the Yi ethnic group in Sichuan province. *Biomed Environ Sci* 2004;17:203-8.
- MacDonald KS, Embree JE, Nagelkerke NJ, Castillo J, Ramhadin S, Njenga S, et al. The HLA A2/6802 supertype is associated with reduced risk of perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis* 2001;183:503-6.
- Winchester R, Pitt J, Charurat M, Magder LS, Goring HH, Landay A, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: strong association with certain maternal HLA-B alleles independent of viral load implicates innate immune mechanisms. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:659-70.
- Farquhar C, Rowland-Jones S, Mbori-Ngacha D, Redman M, Lohman B, Slyker J, et al. Human leukocyte antigen (HLA) B\*18 and protection against mother-to-child HIV type 1 transmission. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:692-7.
- Mulherin SA, O'Brien TR, Ioannidis JP, Goedert JJ, Buchbinder SP, Coutinho RA, et al. Effects of CCR5-Delta32 and CCR2-641 alleles on HIV-1 disease progression: the protection varies with duration of infection. *AIDS* 2003;17:377-87.
- Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG, Rosenberg PS, Goedert JJ, De Rossi A, Espanol T, et al. Effects of CCR5-delta32 and CCR2-641 alleles on disease progression of perinatally HIV-1-infected children: an international meta-analysis. *AIDS* 2003;17:1631-8.
- Carrington M, O'Brien SJ. The influence of HLA genotype on AIDS. *Annu Rev Med* 2003;54:535-51.
- Carrington M, Nelson GW, Martin MP, Kissner T, Vlahov D, Goedert JJ, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B\*35-Cw\*04 disadvantage. *Science* 1999;283:1748-52.
- Lopez de Castro JA. HLA-B27: portraying immunodominant viral epitopes. *Eur J Immunol* 2005;35:336-40.
- Migueles SA, Laborico AC, Imamichi H, Shupert WL, Royce C, McLaughlin M, et al. The differential ability of HLA B\*5701+ long-term nonprogressors and progressors to restrict human immunodeficiency virus replication is not caused by loss of recognition of autologous viral gag sequences. *J Virol* 2003;77:6889-98.
- McKinney DM, Erickson AL, Walker CM, Thimme R, Chisari FV, Sidney J, et al. Identification of five different Patr class I molecules that bind HLA supertype peptides and definition of their peptide binding motifs. *J Immunol* 2000;165:4414-22.
- Flores-Villanueva PO, Hendel H, Caillat-Zucman S, Rappaport J, Burgos-Tiburcio A, Bertin-Maghit S, et al. Associations of MHC ancestral haplotypes with resistance/susceptibility to AIDS disease development. *J Immunol* 2003;170:1925-9.
- Shin HD, Winkler C, Stephens JC, Bream J, Young H, Goedert JJ, et al. Genetic restriction of HIV-1 pathogenesis to AIDS by promoter alleles of IL10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:14467-72.
- Delgado JC, Leung JY, Baena A, Clavijo OP, Vittinghoff E, Buchbinder S, et al. The -1030/-862-linked TNF promoter single-nucleotide polymorphisms are associated with the inability to control HIV-1 viremia. *Immunogenetics* 2003;55:497-501.
- Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727-32.
- Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B\*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4180-5.
- Bogner JR, Lutz B, Klein HG, Pollerer C, Troendle U, Goebel FD. Association of highly active antiretroviral therapy failure with chemokine receptor 5 wild type. *HIV Med* 2004;5:264-72.
- De Groot AS, Marcon L, Bishop EA, Rivera D, Kutzler M, Weiner DB, et al. HIV vaccine development by computer assisted design: the GAIA vaccine. *Vaccine* 2005;23:2136-48.
- Payne DA, Bryant BJ. HIV pharmacogenomics: closer to personalized therapy? *Am J Pharmacogenomics* 2004;4:141-50.