FORUM ZAKAŻEŃ 2018;9(1):27–32
© Evereth Publishing, 2018

PRACA POGLĄDOWA

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

ALEKSANDRA WITKOWSKA[1] | AGATA KIEREPA[2] | IWONA MOZER-LISEWSKA[2]

CZY WYNALEZIENIE SKUTECZNEJ SZCZEPIONKI PRZECIWKO HIV JEST MOŻLIWE?

IS IT POSSIBLE TO DEVELOP AN EFFECTIVE HIV VACCINE?

STRESZCZENIE: Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) wciąż pozostaje poważnym problemem zdrowia publicznego. Od początku trwania epidemii opracowano ponad 40 leków antyretrowirusowych, jednak wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (HAART) posiada pewne ograniczenia, takie jak: problemy z adherencją chorych do wieloletniej terapii, krótko- i długoterminowe skutki uboczne, interakcje lekowe, wysokie koszty i możliwość pojawienia się oporności na leki. Ponadto HAART nie daje możliwości całkowitego wyleczenia z infekcji HIV, a przerwanie terapii prowadzi do szybkiego wzrostu wiremii. Z kolei profilaktyka przedekspozycyjna, wdrożona po raz pierwszy w 2012 roku w Stanach Zjednoczonych i obecnie rekomendowana także w Polsce, mimo że wysoce skuteczna, wymaga przyjmowania kosztownych i nieobojętnych dla zdrowia leków. W związku z powyższym niezbędne jest opracowanie skutecznej szczepionki przeciw wirusowi HIV. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki najważniejszych, przeprowadzonych dotychczas prób skuteczności testowanych szczepionek.

SŁOWA KLUCZOWE: AIDS, HIV, rozwój szczepionki, zapobieganie

ABSTRACT: Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) remains a public health problem. Since the beginning of the epidemic more than 40 antiretroviral drugs have been developed, however highly active antiretroviral therapy (HAART) has certain limitations, such as problems with adherence to long-term therapy, short- and long-term side effects, drug interactions, high costs and the possibility of drug resistance. In addition, it does not provide the possibility of a complete cure of the HIV infection and discontinuation of therapy leads to rapid increase of viremia. Pre-exposure prophylaxis, implemented for the first time in 2012 in the United States and now also recommended in Poland, although highly effective, requires the administration of costly drugs which have numerous side effects. It is essential to develop an effective vaccine against HIV. In this review, the results of the most important efficacy trials of vaccines are being presented.

KEY WORDS: AIDS, HIV, prevention, vaccine development

1 Studenckie Towarzystwo Naukowe Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
2 Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ALEKSANDRA WITKOWSKA
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Nabytych Niedoborów Odporności,
Uniwersytet Medyczny
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu,
ul. Szwajcarska 3, 61-285 Poznań,
Tel.: 61 873 93 76, Fax: 61 877 36 87,
e-mail: alek.witkowska@gmail.com

Wpłynęło: 20.12.2017
Zaakceptowano: 15.02.2018
DOI: dx.doi.org/10.15374/FZ2017074

WSTĘP

W 1981 roku w populacji mężczyzn homoseksualnych w Stanach Zjednoczonych zaczęły pojawiać się przypadki rzadkiego zapalenia płuc o etiologii *Pneumocystis jiroveci*, co przyczyniło się do rozpoznania zespołu nabytego niedoboru odporności (ang. acquired immune deficiency syndrome – AIDS) [1]. Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. human immunodeficiency virus – HIV) doprowadził do pandemii, powodując znaczną zachorowalność i umieralność na całym świecie, a szczególnie w krajach Afryki Subsaharyjskiej. Według danych szacunkowych w skali ogólnoświatowej zakażonych wirusem HIV zostało ponad 70 milionów osób, z czego 35 milionów zmarło z powodu AIDS, a ponad 36,7 miliona żyje z obecnym zakażeniem. Codziennie ponad 7000 osób, dotychczas seronegatywnych, ulega zakażeniu [2].

Badania prowadzone od początku epidemii skutkowały opracowaniem ponad 40 leków antyretrowirusowych, które – stosowane w różnych schematach terapeutycznych

© Evereth Publishing, 2018

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

– wykazywały skuteczność w kontrolowaniu infekcji. Pojawienie się na rynku szerokiej gamy preparatów antyretrowirusowych przyczyniło się do znacznego wydłużeni długości życia osób zakażonych HIV [3]. Jednak mimo postępu we wprowadzaniu do użycia różnych kombinacji leków, całkowita prewencja wobec omawianego wirusa nie została jeszcze osiągnięta.

Ostatnio badacze poświęcają uwagę profilaktyce przedekspozycyjnej (ang. pre-exposure prophylaxis – PrEP). W 2012 roku w Stanach Zjednoczonych został zarejestrowany (ze wskazaniem do PrEP) preparat złożony, zawierający emtrycytabinę i dizoproksyl tenofowiru, stosowany zarówno w przeszłości, jak i obecnie w leczeniu antyretrowirusowym [4]. Profilaktyka przedekspozycyjna powinna być prowadzona u dorosłych o zwiększonym ryzyku nabycia HIV, np.: osób podejmujących kontakty seksualne z osobami zakażonymi ludzkim wirusem niedoboru odporności (nieleczonymi antyretrowirusowo lub leczonymi nieskutecznie) lub z o nieznanym statusie serologicznym, a także niestosujących konsekwentnie prezerwatyw i używających dożylnie narkotyków [5]. Jednak – pomimo, że PrEP jest wysoce skuteczna – wymaga przyjmowania kosztownych i nieobojętnych dla zdrowia leków. Kolejnym aspektem jest profilaktyka poekspozycyjna, która powinna być stosowana w przypadku ekspozycji na materiał potencjalnie zakaźny (ekspozycja przezskórna, zachlapanie błon śluzowych i uszkodzonej skóry), ekspozycji seksualnej oraz związanej ze stosowaniem środków odurzających. Należy wspomnieć, że profilaktyka ta wywołuje efekty uboczne, a dodatkowo brak jest wystarczających danych potwierdzających jej skuteczność [6]. W związku z powyższym potrzebna jest skuteczna szczepionka przeciw HIV. Intensywne badania nad jej opracowaniem są prowadzone nieprzerwanie od momentu wykrycia wirusa. Pracując nad wytworzeniem skutecznej szczepionki, należy pamiętać, że HIV cechuje się wysoką zdolnością do rekombinacji (która prowadzi do ogromnej różnorodności), a także szybko replikuje *in vivo*, co ułatwia częste powstawanie nowych szczepów. Konieczne jest również wzięcie pod uwagę faktu, że dostęp do tkanek ludzkich innych niż krew jest ograniczony [7]. Dlatego niezmiernie istotne jest opracowanie zarówno skutecznej szczepionki, jak i strategii leczenia, wymagających zastosowania odpowiedniego modelu zwierzęcego lub opracowania modelu zwierzęcego, który mógłby być powszechnie stosowany do testowania różnych strategii szczepień [8]. Mimo że istnieje wiele modeli, nie są one sobie równoważne i nie każdy model jest odpowiedni, aby użyć go do badania.

ETIOLOGIA, BUDOWA I IMMUNOPATOGENEZA ZAKAŻENIA HIV

HIV należy do rodziny Retroviridae, rodzaju Lentiviridae. Wyróżnia się dwa typy wirusa: HIV-1 i HIV-2. HIV-1, mający kilka podtypów, występuje na całym świecie. HIV-2 z kolei obserwowany jest głównie w Afryce Zachodniej. Biorąc pod uwagę tropizm omawianego wirusa, wyróżnia się dwa zasadnicze szczepy HIV: M-tropowe (R5), które wykazują tropizm do CCR5 i dominują w początkowym okresie zakażenia, oraz T-tropowe (X4), cechujące się tropizmem do CXCR4 i pojawiające się w późnym okresie zakażenia.

Cząsteczka HIV ma kulisty kształt i średnicę około 100 nm (Ryc. 1). Składa się z dwóch takich samych nici RNA o dodatniej polarności, które są związane z białkami matrycowymi podwójnego płaszcza białkowego oraz lipoproteinowej osłonki z wystającymi z niej glikoproteinami: przezbłonową gp41 i zewnątrzbłonową gp120, połączoną z gp41. Połączenie gp120 i gp41 jest słabe, co powoduje spontaniczne uwalnianie gp120 do środowiska. Podobnie jak HIV, wolne cząstki gp120 mogą aktywować limfocyty T. Wśród białek strukturalnych wyróżnia się: białko kapsydowe rdzenia wewnętrznego p24, białko matrycowe p17, białka nukleoprotein p7 i p9, białko odwrotnej transkryptazy p66, integrazy p32 i proteazy p11. W skład genomu wirusa wchodzą następujące geny: *gag* (ang. group antygen, koduje nukleokapsyd – białko p24 i białka strukturalne macierzy), *pol* (ang. polymerase, koduje polimerazę i inne enzymy), *env* (ang. envelope, koduje białka otoczki), *tat, rev, nef, vif, vpu, vpr* (odpowiedzialne za złożone funkcje regulatorowe).

Po wniknięciu do organizmu wirus przedostaje się do komórki. W badaniach wykazano, że do wniknięcia HIV – oprócz glikoproteiny CD4 – konieczna jest obecność przynajmniej jednego koreceptora, receptora chemokin CCR5 (dla beta-chemokin) lub CXCR4 (dla alfa-chemokin) [9]. Receptor CD4 występuje m.in.: na powierzchni limfocytów T, komórek prekursorowych T w szpiku i grasicy, makrofagów, monocytów, komórek dendrytycznych, eozynofilów i komórek mikrogleju w ośrodkowym układzie nerwowym. Połączenie CD4 z cząstką gp120 prowadzi do zmian konformacyjnych, umożliwiających połączenie wirusowej pętli V3 z koreceptorem. W wyniku tego dochodzi do fuzji osłonki wirusowej i błony komórkowej, a następnie do wniknięcia nukleokapsydu do cytoplazmy i jego odpłaszczenia. Replikacja HIV jest zjawiskiem bardzo dynamicznym. W trakcie jednego dnia powstaje i jest niszczonych około 10^9 cząsteczek wirusa. Podczas replikacji często dochodzi do mutacji, co utrudnia kontrolowanie procesu przez mechanizmy obronne gospodarza, a także prowadzi do powstawania szczepów lekoopornych.

Immunopatogeneza zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności jest złożonym zjawiskiem. W pierwotnej fazie

© Evereth Publishing, 2018

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

dominuje wysoka wiremia i spadek liczby limfocytów T CD4. Dochodzi wówczas do aktywacji odpowiedzi komórkowej. Natomiast w fazie przewlekłej obserwuje się przetrwałą aktywację immunologiczną i systematyczny spadek liczby limfocytów T CD4. Najważniejszym aktywatorem immunologicznym jest glikoproteina 120, która może aktywować limfocyty, makrofagi oraz indukować produkcję cytokin prozapalnych. Indukuje ona bezpośrednio wydzielanie przez komórki jednojądrowe krwi obwodowej TNF-alfa (ang. tumor necrosis factor alfa), co powoduje przewlekłe pobudzenie transkrypcji HIV, a to z kolei skutkuje progresją zakażenia.

PRZESZKODY I STRATEGIE W OPRACOWANIU SZCZEPIONKI PRZECIWKO HIV

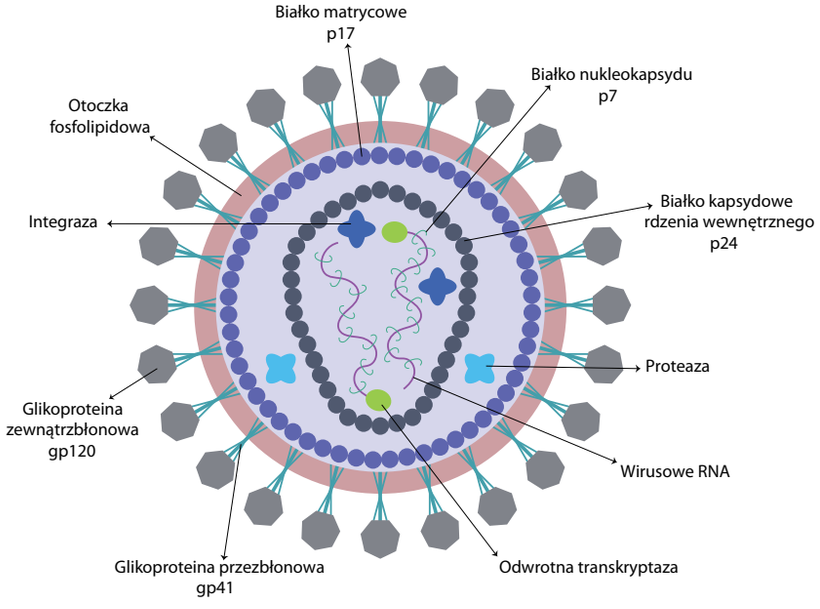
W przypadku stosowania różnych schematów terapeutycznych, istotna jest znajomość dróg transmisji i utrzymywania się zakażenia (trwałości) HIV. Wymaga to szczegółowej analizy błon śluzowych i tkanki limfatycznej. Jednak ze względu na ograniczone grupy, które mogłyby dostarczyć wyżej wymienionych tkanek, trudno jest uzyskać pożądaną wiedzę, a badacze kliniczni napotykają na liczne bariery w interpretacji przedklinicznych eksperymentalnych wyników z powodu niedostatecznej wiedzy na temat transmisji i utrzymywania się wirusa [7]. Głównymi barierami w rozwoju szczepionki przeciwko HIV-1 są: duża zmienność wirusa, brak odpowiedniej odporności immunologicznej, brak naturalnej ochronnej odpowiedzi immunologicznej przeciw HIV-1, brak odpowiedniego modelu zwierzęcego i rezerwuar zainfekowanych komórek, w których materiał genetyczny wirusa ulega integracji z materiałem gospodarza [10]. Do chwili obecnej nie wykazano, jakie rodzaje odpowiedzi immunologicznej są niezbędne w celu zapobiegania i kontroli zakażenia HIV-1 oraz które komponenty budowy wirusa są potrzebne do wywołania skutecznej odpowiedzi immunologicznej. Nie stwierdzono jednoznacznie, co przyczynia się do ochrony immunologicznej – niektórzy pacjenci pozostają seronegatywni pomimo wielokrotnych ekspozycji na HIV. Adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne są często skierowane na białko otoczki (Env) na powierzchni HIV-1 i białko kapsydowe (Gag), które otacza oraz chroni RNA wirusa [11].

Można wyróżnić trzy główne strategie wyboru antygenów niezbędnych do opracowania globalnej szczepionki przeciwko HIV-1. Pierwszą metodą jest zaprojektowanie szczepionki, która wywoła odpowiedź przeciwciał specyficznych dla regionu V2 proteiny Env, zdolnych do zneutralizowania wszystkich podtypów HIV-1 [12]. Kolejną strategią jest opracowanie preparatu, który uruchomi odpowiedzi immunologiczne typu komórkowego, skupiające się na wysoce zachowanych sekwencjach HIV-1, rozpoznające wiele różnych podtypów HIV-1 poprzez różne epitopy [13]. Celem ostatniej metody jest generowanie odpowiedzi efektorowych limfocytów T pamięci związanych z błonami śluzowymi, z zastosowaniem żywych, replikujących wektorów wirusowych [12].

PRÓBY VAX003 I VAX004

Od 1986 roku przebadano klinicznie około 200 preparatów ubiegających się o miano szczepionki przeciwko HIV-1, składających się m.in. z: peptydów, białek, kwasu nukleinowego, wektorów wirusowych i schematów skojarzonych z pierwszą dawką szczepionki. Jedynie 6 szczepionek przeszło fazę IIb/III badań klinicznych, a tylko jedna wykazywała niewielką skuteczność w zapobieganiu nabycia omawianego wirusa [14].

Pierwszą szczepionką przeciwko HIV-1, poddaną pełnej ocenie skuteczności, była AIDSVAX, opracowana



Ryc. 1. Ludzki wirus niedoboru odporności.

© Evereth Publishing, 2018

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

w celu indukowania neutralizujących przeciwciał [15]. Była to monowalentna szczepionka wykorzystująca podjednostkę Env glikoproteiny 120 szczepu MN z siarczanem glinu jako adiuwantem. Chociaż opracowany preparat indukował przeciwciała skierowane przeciwko HIV-1, dwie próby (VAX003 i VAX004) nie wykazały skuteczności w badaniach klinicznych – szczepionka nie zapobiegała ani nie kontrolowała zakażenia. Same monomeryczne białka otoczki gp120 nie chroniły ochotników wysokiego ryzyka przed zakażeniem lub postępem choroby. W próbie VAX003 testowano AIDSVAX B/E, dwuwalentną rekombinowaną szczepionkę przeciwko podtypom B/E wirusa HIV-1, u osób zażywających narkotyki w Bangkoku (Tajlandia) [16]. Natomiast podczas próby VAX004 przetestowano AIDSVAX B/B – dwuwalentną, rekombinowaną szczepionkę przeciwko podtypowi B wirusa – w grupie homoseksualnych mężczyzn oraz kobiet o wysokim ryzyku zakażenia wirusem HIV-1 na drodze kontaktów heteroseksualnych w Stanach Zjednoczonych i Holandii [15]. Pomimo to, trimeryczna glikoproteina otoczki HIV-1, składająca się z podjednostek gp41 i gp120, wciąż pozostaje głównym celem szczepionek, nad którym trwają badania [7]. Wzorce glikozylacji na gp120 są kluczowe dla zrozumienia modulujących właściwości biologicznych i strukturalnych, które są ważne w opracowywaniu skutecznej szczepionki.

PRÓBY STEP, PHAMBILI I HVTN505

Druga, rekombinowana szczepionka, w której wektorem był adenowirus typu 5, zawierała geny wirusa HIV-1 – *gag, pol i nef* – mające na celu pobudzenie odporności komórkowej na zakażenie. Preparat okazał się nieskuteczny w zapobieganiu i kontrolowaniu infekcji [17]. W rzeczywistości – z powodów, które wciąż nie są w pełni zrozumiałe – więcej zakażeń wirusem wystąpiło w grupie zaszczepionych w porównaniu z grupą placebo [17]. Możliwą przyczyną jest fakt, że powtórzone szczepienie preparatem z wektorem Ad5 stymulowało uogólnioną aktywację immunologiczną, która następnie zapewniała aktywowane limfocyty CD4+ wirusowi HIV-1 [11]. Próby STEP i Phambili zostały zaprojektowane w celu przetestowania koncepcji, zgodnie z którą odpowiedzi limfocytów T CD8+ wywołane szczepionką Ad5 mogłyby wpłynąć na długofalową ochronę przed zakażeniem HIV-1 [18]. Jednak szczepionka nie zapobiegała infekcji oraz nie zmniejszała wiremii u osobników zakażonych, co zostało dodatkowo potwierdzone w badaniu HVTN505, w którym dowiedziono, że odpowiedź limfocytów T CD8+ nie wystarczy, aby wpłynąć na przebieg infekcji HIV-1 [19].

PRÓBY RV144 I RV305

W 2009 roku przeprowadzono strategię pierwotnego wzmocnienia (ang. prime-boost strategy) z zastosowaniem jako szczepionek ALVAC-HIV i AIDSVAX B/E w próbie RV144. Wyniki stanowiły pierwszy sygnał w zapobieganiu zakażeniu HIV-1 u ludzi, przy czym wykazano umiarkowaną skuteczność (wynoszącą 31,2% u osób heteroseksualnych przy umiarkowanym ryzyku zakażenia HIV-1) [20]. Podczas tworzenia ALVAC-HIV jako wektora użyto rekombinowanego wirusa ospy ptasiej. W randomizowanym, podwójnie ślepym badaniu oceniono cztery wstępne iniekcje szczepionką ALVAC-HIV (szczepienie podstawowe) i dwie dawki przypominające z zastosowaniem szczepionki AIDSVAX B/E, wykorzystywanej jako booster. RV144 była pierwszą próbą szczepienia przeciwko HIV-1, w przypadku której wykazano skuteczność w zapobieganiu zakażeniu. W badaniu uczestniczyło 16 402 zdrowych heteroseksualnych kobiet i mężczyzn z Tajlandii, w wieku 18–30 lat, narażonych na zakażenie HIV-1. Wykazano szacowaną skuteczność wynoszącą 60% po 12 miesiącach i 31,2% po 42 miesiącach od czasu pierwszego szczepienia, co dowodziło wczesnego, ale nietrwałego efektu działania szczepionki. Zaobserwowano niewielką liczbę parametrów immunologicznych związanych z ryzykiem zakażeń. Połączenie osoczowych przeciwciał IgG do zmiennych regionów V1V2 białka Env wiązało się z mniejszym ryzykiem nabycia infekcji, podczas gdy łączenie osoczowych przeciwciał IgA do białek Env korelowało bezpośrednio z większą szansą zakażenia [21]. Powyższe wyniki stwarzają hipotezę, zgodnie z którą IgG dla liniowych epitopów regionów V1 i V2 gp120 są częścią złożonego oddziaływania odpowiedzi immunologicznych, które przyczyniły się do ochrony w próbie RV144, a szczepionki projektowane w celu wywołania wysokich poziomów przeciwciał specyficznych wobec regionów V1V2 i niskich poziomów przeciwciał klasy IgA specyficznych wobec Env mogłyby poprawić ich skuteczność. Nieneutralizujące przeciwciała IgG specyficzne wobec V1V2, szczególnie jeśli są dobrze dopasowane do lokalnie krążących szczepów, mogą prawdopodobnie odgrywać rolę w ochronie przed nabyciem HIV-1, ale nie jest znany mechanizm tego procesu. Brak aktywności neutralizującej tych przeciwciał sugeruje ich potencjalną alternatywną rolę w zapobieganiu infekcji [22]. Awidność IgG, ADCC (ang. antibody dependent cellular cytotoxicity), przeciwciała neutralizujące i poziom specyficznych wobec Env komórek T CD4+ nie wykazały istotnej statystycznie korelacji z zakażeniami HIV-1. Dowiedziono również, że przeciwciała monoklonalne, specyficzne wobec V2, izolowane z próby RV144, pośredniczą w ADCC przeciwko zakażonym HIV-1 limfocytom T CD4+ [23]. Mogły one odgrywać rolę w obserwowanej częściowej ochronie.

Obecnie w badaniach klinicznych jest testowanych kilka substancji mogących stać się szczepionką przeciwko HIV-1. W próbie RV-305 rozszerzono i wykorzystano wyniki z próby RV144. Do badania włączono zdrowych, HIV-negatywnych ochotników, którzy wcześniej

© Evereth Publishing, 2018

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Tabela 1. Próby skuteczności szczepionek przeciwko HIV-1.

Próba	Opis szczepionki	Faza	Obserwowana odpowiedź immunologiczna	Skuteczność szczepionki
Vax004	AIDSVAX B/B (gp120 podtypu B z siarczanem glinu)	III	Odpowiedź nieneutralizujących przeciwciał, ADCVI	Nie wykazano
Vax003	AIDSVAX B/E (gp120 podtypów B i E z siarczanem glinu)	III	Odpowiedź nieneutralizujących przeciwciał	Nie wykazano
HVTN 502 (próba STEP)	Rekombinowany adenowirus typ 5, *gag/pol/nef* HIV-1 podtyp B	IIb	Specyficzne wobec HIV-1 odpowiedzi komórek CD4+ i CD8+	Nie wykazano, zwiększone ryzyko infekcji
HVTN 503 (próba Phambili)	Rekombinowany adenowirus typ 5, gag/pol/nef HIV-1 podtyp B	IIb	Specyficzne wobec HIV-1 odpowiedzi komórek CD4+ i CD8+	Nie wykazano, zwiększone ryzyko infekcji
RV144	ALVAC-HIV (rekombinowany wirus ospy ptasiej) i AIDSVAX B/E (gp120 podtypów B i E z siarczanem glinu)	III	Odpowiedzi immunologiczne typu komórkowego i humoralnego, przeciwciała nieneutralizujące specyficzne wobec V1V2, ADCC, IgG3 specyficzne wobec HIV-1	31,2% – skuteczność po 42 miesiącach, 60% – skuteczność po 12 miesiącach
HVTN 505	Rekombinowany adenowirus typ 5, *gag/pol/env* HIV-1 podtyp A/B/C	IIb	Odpowiedzi immunologiczne typu komórkowego i humoralnego	Nie wykazano
RV305	ALVAC-HIV (rekombinowany wirus ospy ptasiej)/AIDSVAX B/E (gp120 z siarczanem glinu)	III	Odpowiedzi immunologiczne typu komórkowego i humoralnego, przeciwciała nieneutralizujące specyficzne wobec V1V2, ADCC, IgG3 specyficzne wobec HIV-1	Wyższe odpowiedzi typu humoralnego niż po szczepieniu w próbie RV144, ale były one krótkotrwałe i ich wielkość nie wzrastała z kolejnym wzmocnieniem

ADCVI – antibody-dependent cell-mediated virus inhibition; ADCC – antibody-dependent cellular cytotoxicity.

otrzymali szczepionkę w próbie RV144 [24]. Dodatkowe dawki szczepionki, podane 6–8 lat później po tych podanych w próbie RV144, były bezpieczne i dobrze tolerowane. W próbie RV305 szczepionka AIDSVAX B/E z lub bez ALVAC-HIV generowała wyższe odpowiedzi typu humoralnego niż w próbie RV144, ale objawy były krótkotrwałe i ich wielkość nie wzrastała z kolejnym wzmocnieniem. Badania kliniczne nad skutecznością szczepionek przeciwko HIV-1 zostały zaprezentowane w Tabeli 1.

OMÓWIENIE ZAGADNIENIA

W badaniach dotyczących skuteczności szczepionek przeciwko HIV-1 u ludzi, uzupełnionych analizami, w których sprawdzano czynną i bierną immunizację u naczelnych, zidentyfikowano kilka kluczowych odpowiedzi immunologicznych wywoływanych przez podawany preparat, które mogą być powiązane z ochroną przed zakażeniem HIV-1. Są to odpowiedzi specyficznych wobec V2, wielofunkcyjnych i szeroko neutralizujących przeciwciał, a także odpowiedzi efektorowych limfocytów T pamięci [12]. Poprzez wstępną przedkliniczną i kliniczną ocenę zakłada się, że szczepionka idealna powinna wywoływać zarówno neutralizujące, jak i nieneutralizujące przeciwciała, które pośredniczą w klirensie wirusa przez inne mechanizmy – takie jak cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał lub inhibicja wirusa (ang. antibody-dependent cell-mediated virus inhibition – ADCVI) oraz silna odpowiedź immunologiczna typu komórkowego, w której uczestniczą limfocyty T CD8+, hamujące wzrost wirusa lub zabijające zainfekowane wirusem komórki. U ludzi limfocyty T CD8+, w szczególności te skierowane do zachowanych regionów Gag, są skorelowane z kontrolą replikacji wirusa [11].

Skuteczna szczepionka przeciw wirusowi HIV-1 musi zapewniać wysoki poziom odporności ochronnej w czasie kontaktu wirusa z komórką gospodarza i nie może polegać na odpowiedzi immunologicznej komórek pamięci. Limfocyty T CD8+ mogą skutecznie zabić limfocyty T zakażone HIV-1, ale w większości przypadków ostrej infekcji wirus szybko ulega ucieczce przed układem immunologicznym. Wnioski z tych prób sugerują, że globalna różnorodność szczepów HIV-1 i potrzeba wywołania funkcjonalnych odpowiedzi immunologicznych stanowią główne przeszkody w wynalezieniu skutecznej szczepionki. Po pierwsze, macierzysta trimeryczna glikoproteina otoczki HIV-1 (HIV Env), będąca celem neutralizujących przeciwciał na powierzchni wirusa, jest niestabilna i składa się ze zmiennych oraz konserwatywnych regionów, a regiony zmienne są zazwyczaj immunodominujące. Po drugie, na powierzchni

© Evereth Publishing, 2018

! *Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.*

HIV-1 występuje stosunkowo niewiele natywnych trimerycznych białek otoczki Env, zdominowanych przez nienatywne formy Env i białka komórek gospodarza [25]. Ponadto Env jest pokryte cząsteczkami cukru, co sprawia, że interakcje wirionowych epitopów z przeciwciałami neutralizującymi zachodzą z trudnością [25]. HIV-1 cechuje się także innymi mechanizmami pozwalającymi uniknąć odpowiedzi humoralnej układu odpornościowego, m.in.: mała gęstość rdzenia Env na powierzchni wirionowej, trudna glikozylacja, konformacyjna osłona wysoce konserwatywnych epitopów Env oraz mimikra węglowodanów Env i białek cząsteczek gospodarza [13].

PODSUMOWANIE

Wirusowe mechanizmy unikania immunizacji stwarzają znaczne przeszkody w indukcji szeroko neutralizujących przeciwciał przez szczepionki, a wiele obszarów interakcji wirusa z komórkami układu odpornościowego jest wciąż nieznanych. Ponadto brak jest udokumentowanych przypadków usunięcia wirusa z organizmu przez układ immunologiczny pacjentów zakażonych. Jednak niektóre osoby posiadają naturalną odporność, uniemożliwiającą nabycie HIV-1. Może być ona związana ze zdolnością do wywoływania silnej, pierwotnej, specyficznej wobec wirusa odpowiedzi immunologicznej i jednoczesnego utrzymywania niskiego stanu zapalnego, a także mniejszej ilości komórek docelowych dla HIV-1 w miejscu ekspozycji. Wykazano również, że istnieje wiele wariantów genetycznych, a także cytokin i chemokin znacząco powiązanych z opornością na zakażenie wirusem HIV-1 [26]. Jednym z nich jest na przykład występowanie homozygotycznej mutacji CCR5-Δ32 (usunięcie 32. pary zasad na obu allelach genu), która daje oporność na zakażenie CCR5-tropowymi szczepami wirusa [27]. Zgodnie z obecnym stanem badań, skuteczna ogólnoświatowa szczepionka przeciwko HIV-1 powinna wywoływać przeciwciała specyficzne dla Env w celu uniemożliwienia nabycia wirusa, a odpowiedzi immunologiczne typu humoralnego powinny zawierać zarówno przeciwciała neutralizujące, jak i nieneutralizujące [13]. Ponadto, w celu kontrolowania replikacji wirusa, szczepionka przeciwko HIV-1 powinna wywoływać również odpowiedzi immunologiczne typu komórkowego, które najprawdopodobniej powinny zawierać specyficzne wobec Gag limfocyty T CD8+ [13]. Dotychczas żaden z testowanych preparatów nie spełnił wszystkich tych warunków i najprawdopodobniej nie nastąpi to w najbliższej przyszłości. Opracowanie skutecznej i bezpiecznej szczepionki przeciwko HIV-1 wciąż pozostaje jednym z największych problemów medycyny XXI wieku.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Gottlieb MS, Schanker HM, Fan PT, Saxon A, Weisman JD. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep1981;30(21):1–3.
2. World Health Organization. Global health observatory (GHO) data. HIV/AIDS. WHO (online); http://www.who.int/gho/hiv/en/#
3. World Health Organization. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. WHO (online) 2017; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255884/1/9789241550062-eng.pdf; pp. 2–3.
4. Roehr B. FDA approves first drug to prevent HIV infection. BMJ 2012;345:e4879.
5. Szetela B, Gąsiorowski J, Łapiński Ł, Beniowski M. Profilaktyka przedekspozycyjna zakażenia HIV. In: Horban A, Podlasin R, Cholewińska G et al. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2017. PTN AIDS (online) 2017; http://www.ptnaids.pl/attachments/article/20/Rekomendacje%20PTN%20AIDS%202015.pdf; pp. 28–30.
6. Krakower DS, Jain S, Mayer KH. Antiretrovirals for primary HIV prevention: the current status of pre- and post-exposure prophylaxis. Curr HIV/AIDS Rep 2015;12(1):127–138.
7. Dangeti SJ. Distinct advancements and challenges in HIV 1 vaccine development and cure – a review. HIV & AIDS Review 2014;13(1):1–5.
8. Hessell AJ, Haigwood NL. Animal models in HIV-1 protection and therapy. Curr Opin HIV AIDS 2015;10(3):170–176.
9. Gu WG, Chen XQ. Targetting CCR5 for anti-HIV research. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014;33(11):1881–1887.
10. Koff WC, Russell ND, Walport M et al. Accelerating the development of a safe and effective HIV vaccine: HIV vaccine case study for the decade of vaccines. Vaccine 2013;31(Suppl. 2):B204–B208.
11. Safrit JT, Fast PE, Gieber L, Kuipers H, Dean HJ, Koff WC. Status of vaccine research and development of vaccines for HIV-1. Vaccine 2016;34(26):2921–2925.
12. Stephenson KE, D'Couto HT, Barouch DH. New concepts in HIV-1 vaccine development. Current Opinion in Immunology 2016;41:39–44.
13. Stephenson KE, Barouch DH. A global approach to HIV vaccine development. Immunol Rev 2013;254(1):295–304.
14. Cohen KW, Frahm N. Current views on the potential for development of a HIV vaccine. Expert Opin Biol Ther 2017;17(3):295–304.
15. Flynn NM, Forthal DN, Harro CD et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. J Infect Dis 2005;191(5):654–665.
16. Pitisuttithum P, Gilbert P, Gurwith M et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial of a bivalent recombinant glycoprotein 120 HIV-1 vaccine among injection drug users in Bangkok, Thailand. J Infect Dis 2006;194(12):1661–1671.
17. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A et al. Efficacy assessmentof a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. Lancet 2008;372(9653):1881–1893.
18. Hertz T, Logan MG, Rolland M et al. A study of vaccine-induced immune pressure on breakthrough infections in the Phambili phase 2b HIV-1 vaccine efficacy trial. Vaccine 2016;34(47):5792–5801.
19. Streeck H. Designing optimal HIV-vaccine T-cell responses. Curr Opin HIV AIDS 2016;11(6):593–600.
20. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. N Engl J Med 2009;361(23):2209–2220.
21. Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ et al. Immune-corelates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. N Engl J Med 2012;366(14):1275–1286.
22. Kuri-Cervantes L, Fourati S, Canderan G et al. Systems biology and the quest for correlates of protection to guide the development of an HIV vaccine. Curr Opin Immunol 2016;41:91–97.
23. Kim JH, Excler JL, Michael NL. Lessons from the RV144 Thai phase III HIV-1 vaccine trial and the search for correlates of protection. Annu Rev Med 2015;66:423–437.
24. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Excler JL et al. Randomized, double-blind evaluation of late boost strategies for HIV-uninfected vaccine recipients in the RV144 HIV vaccine efficacy trial. J Infect Dis 2017;215(8):1255–1263.
25. Koff WC. HIV vaccine development: challenges and opportunities towards solving the HIV vaccine-neutralizing antibody problem. Vaccine 2012;30(29):4310–4315.
26. Poudrier J, Thibodeau V, Roger M. Natural immunity to HIV: a delicate balance between strenght and control. Clin Dev Immunol 2012;2012:875821.
27. Hütter G, Nowak D, Mossner M. Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med 2009;360(7):692–698.

© Evereth Publishing, 2018