

# Az AIDS diagnosztikája és kezelése

# A HIV szűrővizsgálatok fontossága

Hazánkban élő szexuálisan aktív emberek csak kis százaléka esik át HIV szűrővizsgálatokon. Magyarországon a HIV szűrés önkéntes alapon történik névtelen és ingyenes. Akkor kell csak fizetni érte, ha hivatalos igazolásra van szükségünk arról, hogy negatívak vagyunk, például munkához vagy külföldi utazáshoz. A terhesgondozásban részesülőknél, az egészségügyi dolgozóknál és a véradóknál kötelező a vizsgálat, illetve azok a személyek kötelezhetők szűrővizsgálatra akik az úgy nevezett rizikócsoporthoz tartoznak (vagyis akik közvetlen vagy közvetett szexuális kapcsolatban álltak fertőzöttel). Évente megközelítőleg 66.000 szűrővizsgálatot végeznek, ami az arányoknak megfelelően: 6,6 teszt/1000 ember, ennél az EU országok közül csak Lengyelország és Görögország teljesít rosszabbul. Az OEK hivatalos adatai alapján 2008-ban 145, míg 2009-ben 140 esetben bizonyult szűrési vizsgálat pozitívnak. Egyes becslések alapján a ténylegesen fertőzöttek száma 5-8-szeresére tehető a „kiszűrtek” számához képest. Jelenleg Magyarországon 1985 óta 1771 HIV fertőzöttet szűrtek ki (Országos Epidemiológiai Központ 2009. december 31. adatai alapján).

# HIV/AIDS szűrőhelyek Magyarországon

- Semmelweis Egyetem: Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika,
  - Budapest VIII. kerület, Mária utca 41.
  - tel: 388-2419
  - Rendelés: hétköznapi 8-12
- Szent László Kórház Ambulancia
  - Cím: Budapest, IX kerület, Gyáli út 5-7.
  - tel: 455-8100/8328
  - Rendelés: hétköznapi 8-14
- Anonim AIDS tanácsadó szolgálat, ingyenes
  - Budapest, XI ker., Karolina utca 35/b.
  - tel: 466-9283.
  - rendelés: hétfő, szerda, csütörtök: 16.00-20.00H. kedd, péntek: 09.00-12.00
- Szent Sebestyén 97 Kft. ingyenes, anonim csak homoszexuálisoknak!
  - Cím: Budapest, IX kerület, Podmaniczky utca 27 fsz 10. tel: 302-7572

Valamint az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Regionális Intézetei által működtetett HIV/AIDS Tanácsadóknak és a Bőr és Nemibeteg-gondozó intézetekben.

# A szűrővizsgálat

## **Hogyan történik, mire kell odafigyelnie aki szűrésen vesz részt?**

A vizsgálat alapja, hogy a vírus a vérbe kerülve megindítja a szervezet védekező reakcióit, vagyis az ellenanyagok képződését. Ezek az ellenanyagok mutathatók ki laboratóriumi vizsgálattal a fertőzött személy véréből.

A HIV fertőzöttséggel kapcsolatos laboratóriumi teszteknek érzékenyséjük, megbízhatóságuk és költségük alapján két fontos típusa van: a szűrővizsgálatok és az úgynevezett konfirmációs (azaz igazoló) vizsgálatok. Bár a technológia fejlettségének köszönhetően ezek az eljárások meglehetősen érzékenyek és megbízhatóak, mindig fennáll a téves eredmény lehetősége.

**Álpozitív eredmény:** egyes vírusok (pl. az influenza egyes típusai vagy a *Herpes simplex 2*) fertőzés következtében olyan ellenanyagokat termelhet az emberi szervezet, amely reagál az adott reagenssel, s pozitív eredményt mutat a vizsgálat. Ilyen esetekben az igazoló vizsgálatokkal lehet elvetni a téves diagnózist.

**Álnegatív eredmény:** a HIV vírus kimutatását körülbelül 4 hét ( egyes esetekben 6 hét) után célszerű végezni: ezen időtartamon belül hiába történt fertőződés, a szervezet nem termel elegendő ellenanyagot, ami a teszt kimutatási határán belül van. Így HIV pozitivitás esetén is negatív eredményt mutatnak a vizsgálatok.

Emiatt, és mert a HIV fertőzöttség megállapítása minden szempontból kényes és nagy jelentőségű kérdés, a diagnózis végleges felállításához sohasem elegendő egyetlen, pozitív laboratóriumi eredmény. A fertőzöttség gyanújának felmerülésekor a végérvényesnek tekinthető diagnózishoz minden esetben több, különböző módszerrel elvégzett vizsgálati eredménynek kell pozitívnak lennie.

# A vizsgálat módja

A vizsgálat egy vérvételt jelent.

A vizsgálati anyagot az ELISA módszerrel szűrik meg. Amennyiben pozitív eredményt kapnak, többször is megszűrik ugyanazt a mintát. Ha mindannyiszor pozitív az eredmény, behívják az illetőt egy újabb vérvételre, amit a WESTERN BLOT technikával megvizsgálunk. Amennyiben mindkét teszt pozitív, felajánlják a páciensnek a gyógykezelést. Ahhoz, hogy valaki gyógyszereket kapjon, meg kell adnia a nevét és a TB számát.



Kép: Elisa teszt

Forrás: <http://virology-online.com/general/ELISA.jpg>

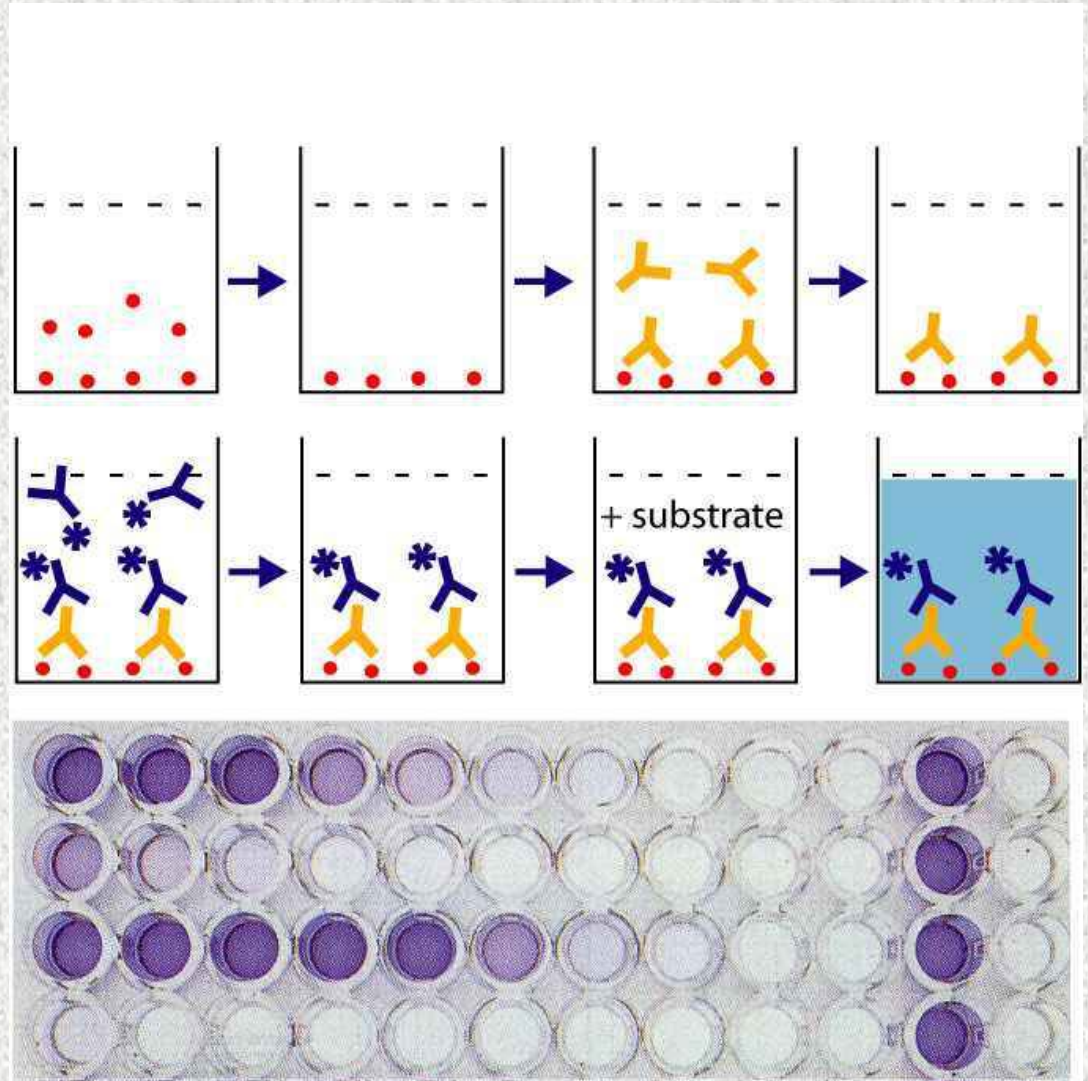
# Analitikai háttér

ELISA: (Enzyme-linked Immuno Sorbent Assay) teszt HIV fertőzés kimutatására, a fertőzött beteg vérében képződött ellenanyag kimutatásával bizonyítjuk a vírus jelenlétét.

A módszer lépései: A HIV antigénjét felviszik egy 96 lyukú mikrotitráló lemezre (96 well titer plate). Aztán a titertányérra felviszik a vérmintákat, majd adott idő után lemossák. Ha a vérmintában jelen van a HIV antitest, akkor megkötődik a felületen. Ezután adott enzimmel jelölt, humán antitest elleni ellenanyagot adnak a tányérra, ami rákapcsolódik a HIV ellenanyagra. Ezután hozzáadják az enzim szubsztrátját és vizsgálják a szubsztrát átalakulást kísérő színváltozást. Ez az eljárás egy heterogén immunoassay, mert a mintát lemossák a megkötött és nem megkötött anyag elválasztása céljából.

Az ELISA tesztek további használata: használatos a módszer más baktériumok és vírusok kimutatására (pl. Hepatitis B/C, Chlamydia, Szifilisz), környezetvédelmi célokra (toxikus anyag kimutatása), élelmiszer vizsgálatoknál (pl. penész kimutatása).

# Analitikai háttér- ELISA



Kép: Elisa teszt mechanizmusa

Forrás:

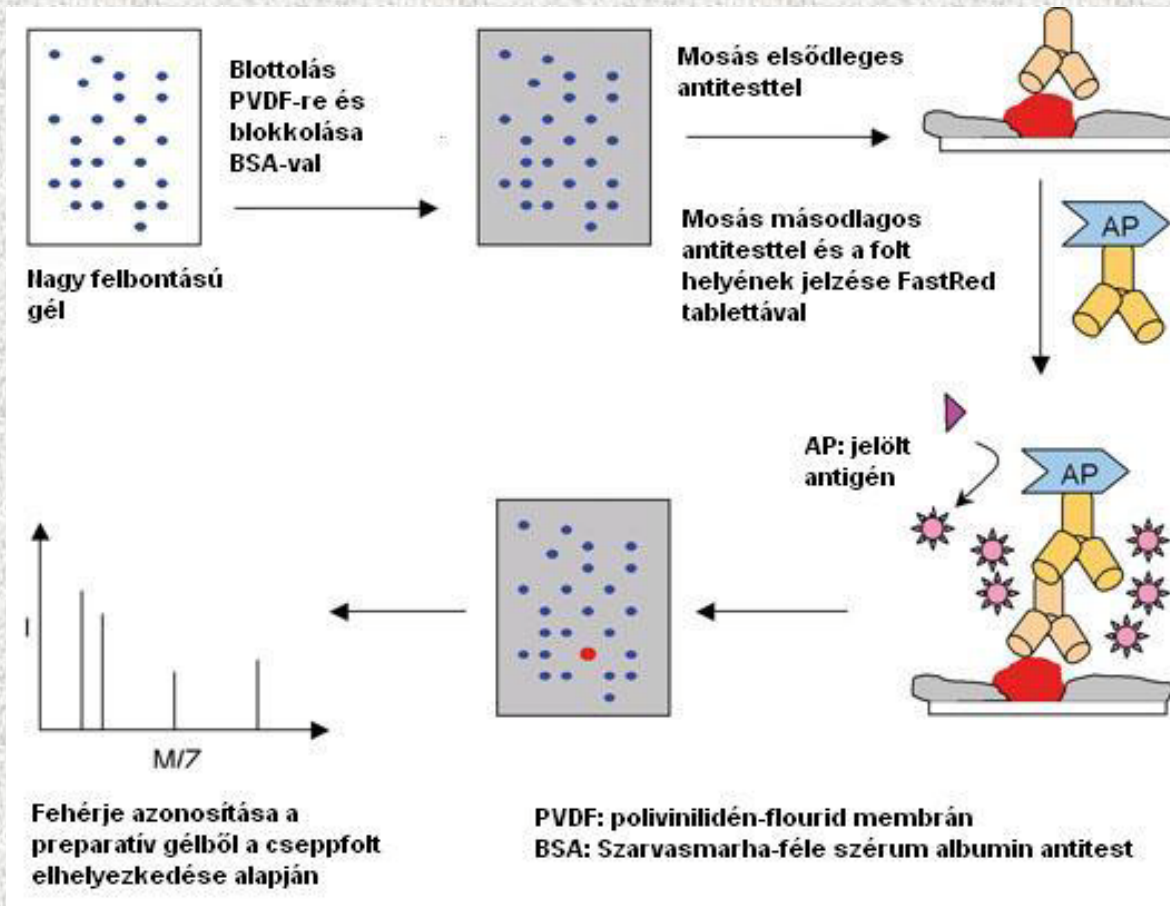
<http://www.microvet.arizona.edu/courses/mic419/ToolBox/elisa3.jpg>

# Analitikai háttér

- Western-Blot: egy molekuláris biológiai/biokémiai módszer egy biomolekulák komplexében lévő fehérje kimutatására, melyhez specifikus antitesteket, egy fehérje részt (például his-Tag), biotint vagy c-myc-et használnak. Ez egy analitikai technológia, amelyet sejt/szövet fehérje expressziójának, fehérje produkciójának mérésére, minőségi ellenőrzésre, orvosi diagnosztikára, illetve kutatási eszközként hoztak létre. Az elnevezés a Southern blot DNS detektáló technikából ered, melyet már korábban kifejlesztett Edwin Southern. Ez után keresztelték el az RNS-t kimutató módszert Northern blotnak, és a fehérjét analizálót, ironikusan, Western blotnak.
- A módszer lépései: A kimutatandó fehérjét tartalmazó összetett fehérje mintát hővel és az SH csoportok redukálásával denaturálják, majd SDS tartalmú denaturáló poliakrilamid gélen elválasztják. Az elektroforézist követően a gél egyik oldalára nitrocellulóz membránt helyeznek és olyan készülékbe helyezik amelyben az elektródák elhelyezése biztosítja, hogy a térerősség a fehérjéket a gélből a nitrocellulóz felé mozgatja. A filteren a fehérjék megkötődnek, bár festés nélkül jelenlétük nem látható. A következő lépésben a fehérjéket tartalmazó filtert egy tömény fehérje oldatba helyezzük ezzel biztosítva, hogy a nitrocellulóz minden fehérje kötésre alkalmas csoportja fehérjével fedett legyen. Ezt követően a keresett fehérje ellenes antitestet is tartalmazó oldatba helyezik a filtert. Az ellenanyag molekulák specifikusan kapcsolódni fognak a filteren kötött antigénhez más helyeken azonban nem kötődnek, mert a többi csoportot blokkolják. A filtert néhányszor mosva eltávolítják a nem specifikusan kötődött ellenanyagot, majd a következő lépésben egy olyan un. másodlagos ellenanyagot tartalmazó oldatba helyezik a filtert, amelynek ellenanyagai specifikusan kapcsolódnak az elsődleges antitesthez és jól mérhető jelet ad.



# Analitikai háttér-Western-blot



Kép: Western-Blot módszer mechanizmusa

Forrás: <http://www.siemens-profibus.com/EX/12-30-15/Eurogentec-proteomics-identification-western-blot-530x407.jpg>

FastRed Tabletta :  
vibráló piros/rózsaszín színű kromogén csapadékot képez a megfelelő (jelző) enzimmel találkozáva

# A HIV fertőzés és az AIDS kezelésének lehetőségei napjainkban

- A HAART a Highly Active Antiretroviral Therapy, vagyis nagy hatékonyságú antiretrovirális terápia rövidítése. Ma már egyre inkább csak az ART (Antiretroviral Therapy - antiretrovirális terápia) vagy a cART (combination Antiretroviral Therapy - kombinációs antiretrovirális terápia) elnevezéssel találkozunk. A HAART lényege, hogy a HIV életciklusa során egyszerre több helyen avatkozik bele a HIV szaporodásába illetve működésébe. A gyógyszerek nem képesek elpusztítani a vírust, de jelentősen lelassítják a szaporodását. A vírus szaporodásának lelassulásával a betegség kialakulása is lelassul, nagy mértékben kitolódik.
- A különböző hatásmechanizmusok szerint különféle gyógyszerosztályokat különböztetünk meg:

**Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI)**

**Nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI)**

**Proteáz inhibitorok (PI)**

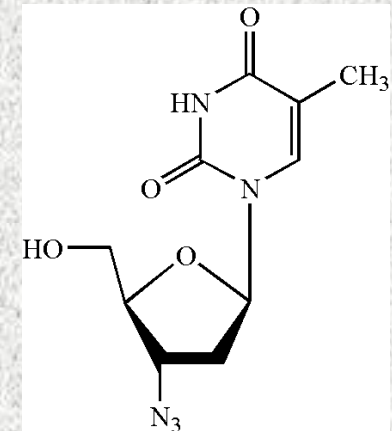
**Fúziós inhibitorok (FI)**

**CCR5 inhibitorok (CCR5)**

**Maturációs inhibitorok (MI)**

**Integráz inhibitorok (II)**

- Egyes gyógyszerosztályok (részben a CCR5 inhibitorok, a maturációs és integráz inhibitorok) egyelőre csak kísérleti szakaszban vannak.
- A HAART módszer csak 1996. óta létezik. Azt megelőzően az orvosok csak egyedül, önmagukban adták az egyes gyógyszereket (monoterápia). Néhány év múltán kiderült, hogy az így kezelt betegek vírushatóanyagviszonylag rövid idő után meredeken emelkedni kezdett. A HIV gyorsan szaporodik és olyan könnyen alakít ki mutációkat, hogy hamar rezisztenssé válik a gyógyszerekre. Egyes esetekben a vírus az azonos gyógyszerosztályba tartozó más vegyületekkel szemben is ellenállóvá válik - ezt a jelenséget nevezzük keresztrezisztenciának.



# Gyógyszermechanizmusok

## **Nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI):**

Miután a HIV a célsejtbe jutott, a reverz transzkriptáz enzim segítségével írja át a vírus információit tartalmazó RNS-t

DNS lánccá, majd ez komplementer DNS-sel kiegészülve a sejt DNS-láncába véletlenszerűen integrálódik a virális integráz segítségével. NRTI-ok a fertőzött sejtbe jutáskor trifoszforilálódnak, a reverz transzkriptáz enzim aktív centrumához kötődnek, és hamis láncszemként gátolják a transzkripciót.

## **Nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI):**

Ebbe a csoportba különböző kémiai szerkezetű vegyületek tartoznak, de közös jellemzőjük, hogy nagy affinitással kötődnek a reverz transzkriptáz enzimhez, melynek konfiguráció változtatásával gátolják annak működését. Hátrányuk, hogy a reverz transzkriptáz mutációjára nagyon érzékenyek, egyetlen mutáció a csoport valamennyi tagjával szembeni hatástalanságot okozhat.

## **Proteáz inhibitorok (PI):**

A HIV proteáz a virion poliproteinjét virális enzimekre és struktúr fehérjékre bontja. Az enzim gátlásával fertőzésre nem alkalmas vírusok jönnek létre. A PI-k a proteáz aktív centrumához kötődnek, és így gátolják az enzim működését. Általában nagy molekulák, ezért felszívódásuk nem ideális.

## **Fúziós inhibitorok (FI):**

Az egyelőre nem túlzottan nagy létszámú gyógyszerosztály azt akadályozza meg, hogy a HIV belépjen az egészséges CD4-es sejtbe. Hozzákapcsolódnak vagy a CD4-es sejt felszínén, vagy a HIV felszínén található fehérjékhez. A HIV csak akkor képes kapcsolódni a CD4-es sejthez, ha bizonyos fehérjékhez képes kötődni a sejt felszínén. Ha a belépési vagy fúziós inhibitorok blokkolják ezeket a fehérjéket, a HIV nem képes behatolni a CD4-es sejtbe, és így nem fertőzi meg azt.

# Gyógyszermechanizmusok

## **CCR5 inhibitorok (CCR5):**

Vannak olyan HIV-vírusok, amelyek rendre csak a CCR4-es koreceptort használják, de ebben az esetben nagyon csekély az esély a fertőződésre. Felmerült a kutatókban a kérdés, hogy nem lehetséges-e akkor a CCR5-ös koreceptor blokkolása, hogy ennek alapján gyógyszert lehessen készíteni. Ezen az elven alapulnak a entry inhibitor gyógyszerek. Gyakorlatilag minden gyártó ebbe az osztályba tartozó gyógyszeréről kiderült, hogy megengedhetetlen mellékhatásokat (rákot, májproblémákat) okoz. Ráadásul a CCR5 inhibitorok csak olyan esetben hatnak, ha a HIV-fertőzött bizonyos típusú HIV-vel fertőzött.

## **Maturációs inhibitorok (MI):**

A maturációs inhibitorok megakadályozzák, hogy a gazdasejtből kilépő, még éretlen HIV-virionok fertőzőképes, működő vírusokká érjenek.

## **Integráz inhibitorok (II):**

Jelenleg fejlesztés alatt álló gyógyszerek, amelyek beavatkoznak a HIV vírus integráz enzimeinek működésébe. Az integrázoknak kulcsszerepük van abban a folyamatban, amelynek során a HIV vírus beilleszti saját örökítő anyagait a gazdasejtbe, hogy azt újabb vírusrészecskék termelésére használja.

Az integráz inhibitorok megakadályozzák a HIV-vel fertőzött CD4-es sejteket abban, hogy új víruskópiákat termeljenek. Az II vegyületek az integráz enzim működését akadályozzák meg azzal, hogy lekötik az enzim szabad kötéseit, és az nem képes csatlakozni a vírus RNS-láncához. A sejt nem termel új vírusokat mindaddig, amíg a kellő gyógyszer mennyiség jelen van.

# HIV/AIDS kezelésre irányuló kutatások

- **Rilpivirine (TMC278).** a tibotec vegyülete nagyon ígéretes a hagyományos szerekkel szemben rezisztens vírus fertőzés esetén. Nagyon kevés mellékhatás mellett hatékonyan csökkenti a vírusszámot a központi idegrendszerben is. A kutatások már a III. fázisban vannak.
- **Bevirimat.** Az első maturációs inhibitor, ami a cd4 T-limfocita sejtekből még éretlen HIV fertőzőképes vírussá érését akadályozza meg bizonyos enzimek működésének gátlásával. Mivel a vegyület esetében teljesen új gyógyszerosztályról van szó, ezért nem lehet még megítélni, hogy milyen mellékhatások várhatók hosszabb (vagy akár rövidebb) távon, ugyanakkor pont emiatt a többszörös rezisztenciában szenvedő betegeknél életmentő fontosságú lehet.
- **Dermavir:** az AIDS elleni oltótapasz magyar-amerikai kutatás. Dr. Lisziewicz Julianna kutatócsoportja (Genetic Immunity) kiderítette, hogyan képes az immunrendszer természetes módon ellenálló sejteket termelni a HIV vírusok ellen illetve hogyan lehet a folyamatot mesterségesen előidézni. Egy nanoméretű hordozóval egy olyan plazmid -DNS darabkát juttat be a szervezetbe, ami lényegében imitálja a vírust, vagyis antigénként hat. Ha ezzel érintkezésbe lépnek az immunrendszer sejtjei, a HIV-re specializált ölősejtek akcióba lépnek és megfékezik a fertőzést. A vakcina úgy aktiválja az immunrendszert, hogy nem juttat be sem kórokozót, sem ellenanyagot. A mechanizmus a Langerhans sejtek migrációján alapul.

# Gyógynövények hatásai

Számos gyógynövénynek van pozitív hatása az immunrendszerre, néhányuk vírusellenes hatással (köztük a HIV elleni hatással) is rendelkezik. Pl: napraforgó, orbáncfű.

Az AIDS ellenes gyógyszereknél alkalmazott gombaellenes hatóanyag megtalálható többek közt az articsókában és a vadcikóriában (katáng) is, a kutatók szerint azonban sokkal olcsóbb lenne a napraforgóból kivonni. Fontos tudni, hogy a Bonnban azonosított HIV ellenes vegyület nem a napraforgó magjában, vagy az abból kivont olajban található, hanem magában a növényben.

A közönséges orbáncfű a laboratóriumi teszteken szintén lassította a HIV szaporodását). A Gene Therapy 2005.-ben megjelent cikkében: számol be a Temple egyetem idegéletani osztályán elvégzett kísérletről. A felfedezés szerint az orbáncfűben található egyik fehérje (p27SJ) amikor a HIV vírussal találkozik, a HIV felgyűrődik, ennek folytán a fehérje elnyomja a vírus szaporodását és beleavatkozik annak genetikai állományába. A szokásos orbáncfűkészítmények nem tartalmaznak elegendő fehérjét, így csak csekély hatása van a kórokozókra.



- Kép forrása:  
[http://www.tankonyvtar.hu/site/upload/2008/10/kepek\\_F604103.jpg](http://www.tankonyvtar.hu/site/upload/2008/10/kepek_F604103.jpg)

# Forrásjegyzék:

Készítette: Szilasi Alexandra  
Gruiz Katalin Biotechnológia című tárgyához

- [www.oek.hu](http://www.oek.hu) (Epinfo 2010. 13. szám)
- <http://www.docstoc.com/docs/16047358/tag-2009-pipeline-report/>
- <http://egeszsegeprevenacio.info/images/aids.pdf>
- <http://sites.google.com/site/hivgyik/home27>
- <http://www.medimix.hu/cikk.php?cid=242>
- <http://www.bio.davidson.edu/COURSES/genomics/method/Westernblot.html>
- [http://hu.wikipedia.org/wiki/Western\\_blot](http://hu.wikipedia.org/wiki/Western_blot)
- <http://www.anonimaids.hu/>
- <http://hu.wikipedia.org/wiki/AIDS>
- <http://www.informed.hu/>
- <http://www.azonano.com/news.asp?NewsID=16248>
- <http://www.168ora.hu/tudas/aids-elleni-olto-tapasz-remenykelto-hungarikum-21830.html>
- <http://www.bio.u-szeged.hu/biokemia/hu/education/molbi/molbi-gyak/western-blot.pdf>
- <http://www.millipore.com/immunodetection/id2/substrate>
- [http://en.wikipedia.org/wiki/Polyvinylidene\\_fluoride](http://en.wikipedia.org/wiki/Polyvinylidene_fluoride)
- <http://www.millipore.com/catalogue/module/C3117>
- [http://www.rndsystems.com/tsg\\_detail\\_objectname\\_western\\_blot.aspx](http://www.rndsystems.com/tsg_detail_objectname_western_blot.aspx)
- <http://www.molecularstation.com/protein/western-blot/>
- [www.aidsmeds.com](http://www.aidsmeds.com)
- [http://www.bbc.co.uk/hungarian/specials/928\\_aids\\_biology/hiv\\_glossary.htm](http://www.bbc.co.uk/hungarian/specials/928_aids_biology/hiv_glossary.htm)