

## Ovlivnění úmrtnosti na HIV současnou infekcí virem GBV-C

Stosor Valentina, Wolinsky S.: GB Virus C and Mortality from HIV Infection.

N Engl J Med, Vol. 345, 2001, č. 10, s. 761-2

Tillmann H.L., Heiken H., Knapik-Botor Adriana a ost.: Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. Dtto, s. 715-24

Xiang J., Wünschmann Sabina, Diekema D.J. a ost.: Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. Dtto, s. 707-14.

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Nákaza virem lidského imunodeficitu (HIV) probíhá různě: od asymptomatické formy bez postižení imunitního systému až po jeho těžké poškození a vznik AIDS. Před rokem 1996, v době kdy nebyla dostupná vysoce účinná antivirová terapie, docházelo obvykle po nákaze HIV k poklesu množství CD4+ T-buněk a za 8-10 let po primoinfekci k rozvoji AIDS. Ojediněle byl nástup nemoci rychlejší s rychlou ztrátou CD4+ T-buněk. A naopak v jiných výjimečných případech ke vzniku AIDS nedošlo a infikované osoby měly i po 10-20 letech normální počet CD4+ T-buněk.

Rychlost rozvoje nemoci koreluje se stupněm aktivní replikace viru a je ovlivňována řadou faktorů viru samotného, hostitele a jeho imunitního systému. Mutace, inserce a delece mohou měnit funkce virem kódovaných genů a produkty genů mohou ovlivňovat pronikání viru do buněk i procesy následující po něm. Studie genetických souvislostí svědčí o významu polymorfismu alél hostitele pro jeho vnímavost k nákaze a pro rozvoj nemoci. U mnoha infikovaných souvisí kvalitativní odlišnost reakce buněčné imunity s průběhem a zakončením nemoci. Pomalejší progresse nemoci a delší přežívání bývá u osob, mající mohutnější odpověď HIV-specifických pomocných CD4+ T-buněk a cytotoxických CD8+ T-buněk. Je vidět, že průběh nemoci je závislý především na dynamické interakci viru s hostitelem.

Nasazení vysoce účinných antivirotik k obnovení poškozeného imunitního systému a podávání chemoprophylaktik úspěšně předešlo mnoha onemocněním a úmrtím, které by jinak způsobili oportunní patogeni. Současná infekce HIV s běžnými oportunními mikroby, jako s *Mycobacterium tuberculosis*, komplexem *Mycob. avium*, nebo *HSV-1* může podporovat replikaci HIV a urychlovat progresi nemoci.

Neočekávaně proto zní nedávné zprávy, že pacienti infikovaní jak HIV, tak GB virem typu C (GBV-C), mají mnohem příznivější prognózu a pozdější nástup AIDS, než pacienti bez infekce GBV-C. Tento virus byl prvně izolován roku 1995 ze skladovaného vzorku krve, odebraného na počátku šedesátých let chirurgovi s akutní non-A-E hepatitidou. Blíže příbuzný izolát téhož viru byl původně označen jako virus hepatitidy G (HGV). Liší se od sebe jen málo, neboť jejich sekvence jsou z 95 % homologní. Oba tyto viry se však primárně nereplikují v hepatocytech, ani nevyvolávají akutní či chronické onemocnění jater, proto se dnes dává přednost názvu GBV-C. Je to jednovláknitý RNA virus z čeledi Flaviviridae. Mezi jeho vzdáleně příbuzné lidské viry patří HCV, virus žluté zimnice a horečky dengue. K přenosu GBV-C dochází především parenterální cestou. Přes jeho schopnost replikovat se in vitro v různých typech buněk, včetně mononukleárů z periferní krve, není známo místo replikace GBV-C v těle člověka.

Infekce GBV-C je rozšířena po celém světě. Zvláště častá je u osob infikovaných HIV a HCV. Zhruba 1-2 % dobrovolných dárců krve a 15-20 % injekčních narkomanů v USA má v plasmě detekovatelné hladiny RNA viru GBV-C. Ještě vyšší podíl lidí má protilátky proti

obalovému proteinu E2 GBV-C, což naznačuje, že u většiny (60-75 %) imunokompetentních osob došlo k vymizení infekce. Zatím co přítomnost RNA GBV-C v séru či plasmě svědčí o probíhající infekci GBV-C, nález protilátek anti-E2 svědčí o eliminaci viru z organismu. Dosud však není jasná etiologická úloha GBV-C při onemocněních lidí, ani pozdní následky přetrvávající infekce GBV-C. Je známo, že infekce GBV-C nezhoršuje chronickou hepatitidu vyvolanou HCV, ač současnou infekci lze najít u 15 % HCV infikovaných. Mezi HIV infikovanými osobami má persistující infekci GBV-C až 35 % osob.

Již prvé zprávy z roku 1998 naznačovaly možný příznivý vliv infekce GBV-C na průběh HIV onemocnění. Další důkazy přinesly práce kolektivů Tillmanna a Xiang. Tillmann sledoval vliv replikace GBV-C na dobu přežití osob infikovaných HIV. Zjistil, že úmrtnost HIV-infikovaných byla při současné infekci GBV-C, prokázané podle detekovatelné hladiny RNA GBV-C, nižší. Výška hladiny RNA GBV-C byla nepřímo úměrná s hladinou HIV v plasmě, ne však s počtem CD4+ T-buněk. Bylo zajímavé, že hladina RNA GBV-C v plasmě stoupala u pacientů dostávajících vysoce účinná antivirotika. Tillmann předpokládal, že přítomnost GBV-C brzdí replikaci HIV. Xiang dále zjistil, že jsou-li mononukleáry z periferní krve stimulovány fytohemaglutininem a interleukinem-2 a na to infikovány HIV, obsahuje supernatant kultur, které byly současně infikovány GBV-C, nižší hladiny antigenu p24. Ve sledovaném souboru 362 HIV-infikovaných osob prokázali u 144 (39,8 %) osob viremii GBV-C nejméně ve dvou testech. Mezi pacienty s viremii GBV-C zemřelo za dobu sledování (průměrně za 4,1 roku) 41 (28,5 %) osob, na rozdíl od 123 (56,4 %) zemřelých ze skupiny 218 RNA GBV-C negativních ( $P < 0,001$ ).

Práce Xiangova neodhalila, zda najednou dochází k nákaze stejné buňky oběma viry, ani neobjasnila působení GBV-C na replikaci HIV. Možný je vliv na expresi proteinů HIV, nebo na geny buňky a genové produkty, včetně složení cytokinů. Dokud nebude objasněn mechanismus, kterým GBV-C interferuje s replikací HIV, nebude možné ani zamítnout, ani potvrdit, příčinnou souvislost mezi současnou infekcí oběma viry a delším přežíváním osob infikovaných HIV. Předčasnou by však byla jakákoliv úvaha o úmyslné infekci GBV-C jako o terapeutickém postupu při infekci HIV. Navíc je známo, že GBV-C často koexistuje i s jinými patogeny, proto úmyslnou inokulaci periferní krve od GBV-C infikované osoby nelze doporučovat a byla by vždy nebezpečnou. K objevu GBV-C došlo nedávno a proto možné pozdní následky přetrvávající infekce GBV-C, zvláště u osob s oslabenou imunitou, budou zjistitelné až později.

Objasnění souvislosti infekce GBV-C s infekcí HIV může mít nesmírný význam pro pochopení složitých poměrů při onemocnění HIV a může být také využito k vývoji nového způsobu léčby. Dosud však chybí odpovědi na řadu otázek a bude třeba ještě mnoho vykonat než bude možné dojít k definitivními závěru..

Cca 50 citací, kopie v archivu epid odd. KHS Ostrava