

# 30 aastat HI-viiruse avastamisest

## Rein Sikut<sup>1</sup>

Eesti Arst 2013;  
92(5):268–277

Saabunud toimetusse:  
17.03.2013  
Avaldamiseks vastu võetud:  
22.04.2013  
Avaldatud internetis:  
31.05.2013

<sup>1</sup>GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Kirjavahetajaautor:  
Rein Sikut  
rein.r.sikut@gsk.com

Võtmesõnad:  
HIV päritolu, HIV-pandeemia  
lähtekoht, HIV patogenees,  
HIV muutlikkus,  
HIV-ravimite areng,  
HIV-vaktsiinid

Möödunud on 30 aastat, mil isoleeriti AIDSi tekitav viirus HIV-1. Molekulaarfülogeneetilised uuringud näitavad, et HIV-pandeemia sai alguse Aafrika šimpansidel esinevast lähedasest viirusest SIV<sub>cpz</sub>, mis on inimestele üle kandunud ahvide küttime ja liha käitlemise käigus ajavahemikul 1902–1921. Üleilmse HIV-pandeemia lähtekohaks peetakse Kongo linna Kinshasat, mis oli 20. sajandi esimesel poolel kiiresti kasvav linn, mis lõi soodsad tingimused viiruse levikuks. Sealt pärinevad ka 2 kõige vanemat HIV-1 sisaldavat koeproovi (1959 ja 1960). HIV leviku esimene sihtkoht väljaspool Aafrikat oli Haiti, sealt edasi jõudis viirus ajavahemikul 1966–1972 USAsse. HIV-patogeneesi mehhanismid on kompleksed: peamine on CD4+ rakkude hävimine, mistõttu tekivad häired nii organismi humoraalse kui ka rakulise immuunsüsteemi toimimisel. Krooniline immuunaktiivsioon on üks tähtsaim tegur immuunpuudulikkuse tekkel. Viiruse isoleerimine ja elutsükli tundmaõppimine võimaldas antiviraalsete ravimite väljatöötamist. Esimene ravim loodi 1987. aastal (NRTI klass), kuid üksinda kasutades oli see väheefektiivne. 1995. aastal loodi uus klass ravimeid (PI) ja alustati kombinatsioonravi mitme toimeainega korraga ning see viis Euroopas AIDSi tekke ja suremuse 10-kordse vähenemiseni. Praegu kasutusel olevad ravimid liigitatakse toime mehhanismi alusel 5 erinevasse klassi ning surmatõvest on saanud ravimite abil kontrolli all hoitav krooniline haigus. Vaatamata pingutustele pole seni suudetud luua vaktsiini, kuid uuringud selles vallas jätkuvad.

20. mail 1983 avaldas maailma juhtiv teadusajakiri Science kaks artiklit, kus teatati uue, seni teadmata ja kummalist haigust põhjustava viiruse isoleerimisest. Haigust, mida kutsuti omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiks ehk AIDSiks (*acquired immune deficiency syndrom*), oli märgatud juba 2 eelnenud aasta jooksul. Nimetatud artiklitest üks pärines prantsuse teadlastelt, kes töötasid Luc Montagnier' juhtimisel, ning teine USAst Robert Gallo uurimiskeskusest (1, 2). Avastuse eest pälvisid 2008. aasta Nobeli meditsiinipreemia prantslased F. Barré-Sinoussi ja L. Montagnier. Paljude arvates väärinuks ka R. Gallo seda preemiat, kuid Nobeli komitee otsus oli just selline. (Gallo külastas ka Eestit 29.09.2011 ja pidas TÜ aulas avaliku loengu.)

Praeguseks on HIV-nakkus pandeemiliselt levinud üle maailma: vähemalt 34 miljonit inimest elab selle viirusega ja umbes 37 miljonit on selle kätte surnud (3). Paljudes riikides, sealhulgas Eestis, kujutab HIV-nakkus endiselt väga suurt tervishoiuprobleemi. Esimene HIV-nakkuse juht diagnoositi Eestis 25 aastat tagasi (1988) ja praeguseks on Eestis HIVga nakatunute koguarv 8479 (Terviseameti 12.04.2013. a

registreeritud andmete järgi). Ekspertide arvates võib tegelik viirusekandjate arv ületada 10 000, mis on ligi 1% rahvastikust. Kahjuks oleme selle näitajaga Euroopas esikohal. Eesti HIV-infektsiooni kulgu on kirjeldatud varasemates teadusartiklites (4, 5).

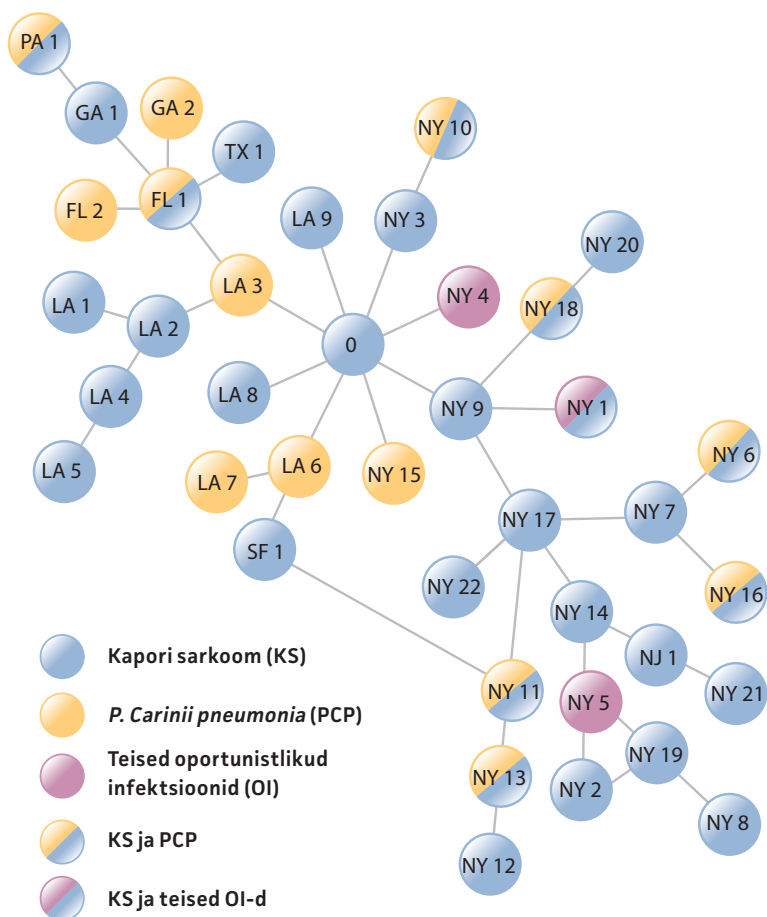
**Artikli eesmärk** ei ole veel kord esitada HIV kohta käivat statistikat nakatumiste, surmade, ravi maksumuse ja muu sellise kohta, vaid heita pilk hoopis sellele, mis on nüüdseks teada HIV tekkeloo kohta, selle kohta, kus ja kuidas sattus viirus inimorganismi ning kuidas hakkas see levima inimeste hulgas. Samuti on vaadeldud seda, millised on HIV-nakkuse patogeneesi peamised mehhanismid inimeses ja kui kaugele on meditsiiniteadus jõudnud HIV vastu võitlemisel.

### Aasta 1981

USA suurlinnades (Los Angeles, New York ja San Francisco) märgati, et meestega seksivate meeste (MSM) hulgas levib eripärane haigus, mille tulemusel noored mehed kannatavad tugeva immuunpuudulikkuse all, nende T-lümfotsüütide arv on väga väike (eriti just CD4+ rakkude hulk) ning neil

esinevad spetsiifilised haigused, näiteks *Pneumocystis carinii* (uuema nimega *Pneumocystis jirovecii*) tekitatud pneumoonia (PCP) (6). Esimesed 5 juhtumit Los Angelese haiglas olid arstidele mõistatus, sest PCPd oli senini täheldatud ainult patsientidel, kel oli tekkinud immuunpuudulikkus kas vähi-vastase keemiaravi või elunditransplantatsioonijärgsete immunosupressantide mõjul. Neil noortel meestel aga sedalaadi põhjusti ei esinenud. Juhtumitega seoses tekkis kohe mitmeid küsimusi: 1) kas seda on ka varem esinenud, aga see on jäetud tähelepanuta; 2) kas sarnaseid juhtumeid esineb mujal; 3) miks esineb haigus MSMide hulgas; 4) kas MSMidel esineb teisigi ebatavalisi haigusi. Vastused küsimustele 2 ja 4 tulid varsti, sest juba kuu aja jooksul teatati, et New Yorgi ja San Francisco MSMide hulgas on samuti diagnoositud PCPd ja mõnedel noortel patsientidel märgati ka Kaposi sarkoomi (KS), inimese herpesviirus 8 põhjustatud kasvajat, mis tavaliselt esineb vanematel meestel.

1981. aasta suve lõpuks oli teatatud juba üle 100 juhtumi, kuid veel polnud selgust, kas tegemist on nakkushaigusega. Arvamusi oli mitmeid, näiteks oletati, et haigus võib olla seotud uimastite tarvitamisega, tingitud korduvast eksponeeritusest allogeensele spermale ja sellest tekkinud spermivastastest antikehadest (mis oletati reageerivat T-lümfotsüütidega). Haiguse infektsioonilisele päritolule viitasid siiski mitmed USA Haiguste Kontrolli ja Tõrje Keskuse CDC avaldatud andmed, kus haiguse esinemist täheldati peale MSMide ka süstivatel narkomaanidel ja hemofiiliapatsientidel (7, 8). MSMide hulgas korraldatud juhtkontrolluuring näitas, et kõige olulisem riskitegur on suur meespartnerite arv (9). Otsesed tõendid infektsiooni sugulisel teel ülekandumise kohta saadi 1982. aasta kevadeks, kui D. Auerbach oli detailselt uurinud patsientide omavahelisi suhteid (10). Selgus, et paljud neist olid seksuaalpartnerid ja patsiente küsitledes ehitati üles 40 patsiendist koosnev klaster (vt joonis 1). Selgus, et 4 meest Lõuna-Californiast olid olnud partneriks ühele Prantsuse-Kanada päritolu lennustjuurde Gaëtan Dugas'le, kes omakorda oli veel seotud 4 mehega New Yorgist. Seda meest käsitletakse kui „patsient 0“, kuna oletatavasti tema tõi selle viiruse Ameerika mandrile. Dugas'l olevat tema enda hinnangul olnud kuni 2500



**Joonis 1.** AIDSi-patsientide omavaheliste kontaktide uurimine aitas selgitada, et tegemist on sugulisel teel leviva nakkusega. Iga ring kujutab AIDSi-patsienti, kus 0 on indeksipatsient. Ringe ühendavad jooned tähistavad seksuaalkontakte. Patsientide asukohta tähistavad järgmised lühendid: NY – New York; LA – Los Angeles; SF – San Francisco; FL – Florida; GA – Georgia; NJ – New Jersey; PA – Pennsylvania; TX – Texas. Joonis on tehtud viites nr 3 oleva skeemi põhjal.

erinevat seksuaalpartnerit Põhja-Ameerikas alates 1972. aastast (10). Ta suri 1984. aastal.

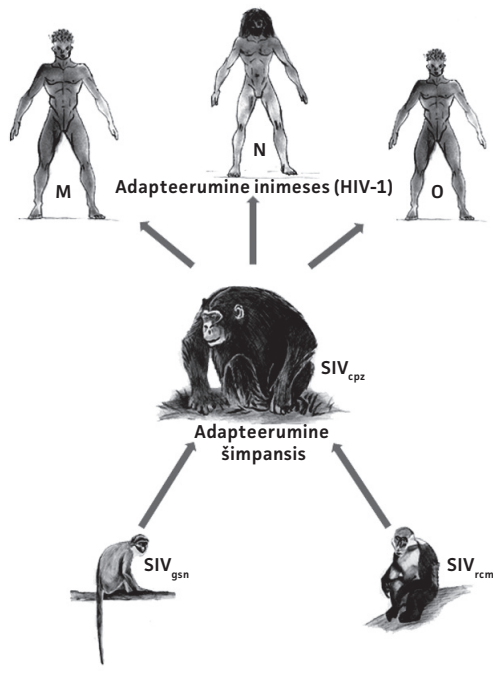
### Viiruse levik enne 1981. aastat

HIV isoleerimine 1983. aastal oli võtmetähtsusega sündmus, sest siis sai ka võimalikuks viiruse geneetilise struktuuri ning paljunemismehhanismide tundmaõppimine ja mõne aasta jooksul olid olemas test-süsteemid, mis võimaldasid diagnoosida nakatumist ja kontrollida doonorverd. Seroloogiliste uuringutega saadi tagantjärele teada, et kõige vanemad HIV-1 suhtes positiivsed vereplasma proovid USAs on võetud San Franciscos 1978. aastal (11) ning vanimad retrospektiivselt kindlaks tehtud AIDSi-juhtumid on dokumenteeritud Californias ja New Yorgis, samuti 1978. aastal (12). Viiruse geenijärjestuste ja selle põhjal geneetilise divergentsi uurimine on

näidanud, et HIV-1 B-alatüübi viirus ringles USAs märkamatuks umbes 12 aastat varem, kui haigust märgati, olles jõudnud USAsse hinnanguliselt 1969. aastal (1966–1972). Aga kust saabus see USAsse? Varsti pärast esimeste AIDSi-juhtumite kirjeldamist 1981. aastal märgati selle haiguse ebatavaliselt suurt esinemist Haitilt pärit immigrantide hulgas. See andis alust arvata, et just sealt jõudis viirus USAsse. Kuigi levis ka arvamus, et viirus liikus hoopis vastupidi, USAst Haitile, mis oli 1970. aastatel tuntud seksiturismi sihtkoht. Viiruse geenijärjestuse detailne uurimine näitab siiski, et Haitil levis viirus enne ning liikus sealt edasi USAsse (13). Siit sugeneb kohe järgmine küsimus: kust tuli see viirus Haitile?

## Aafrika primaatidel esinev ahvi immuunpuudulikkuse viirus (SIV)

Vähemalt 40 erineval Aafrika primaadi liigil on leitud SIV (*simian immunodeficiency virus*)



**Joonis 2.** Oletatav liikidevaheline viiruse ülekandumise skeem, mille tulemusel tekkis HIV-1. Kaelus-mangabeid (*Cercocebus torquatus*) ja pärdik *Cercopithecus nictitans* on tõenäolised SIV<sub>rcm</sub> ja SIV<sub>gsn</sub> allikad, mis šimpansides rekombineerudes tekitasid SIV<sub>cpz</sub>. See omakorda nakatas inimesi tõenäoliselt ahvide küttimise ja liha töötlemise käigus, pannes aluse HIV-1 levikule inimestes. M, N ja O rühma viirused pärinevad geograafiliselt eraldi paiknevatest šimpanside populatsioonidest. M-rühma viirus on praeguseks levinud pandeemiliselt ning see jaguneb omakorda paljudeks alatüüpideks. Joonistanud Viktoria Lvova viites nr 43 oleva skeemi põhjal.

(14), mis sarnaselt HIVga on lentiviiruste perekonda kuuluv retroviirus. Igal liigil on see viirus veidi erinev ja neid tähistatakse vastavalt peremeesahvi ingliskeelse nime-tuse lühendiga: šimpansidel leiduv viirus on SIV<sub>cpz</sub>, managabei ahvil SIV<sub>rcm</sub> (*red-capped mangabey*), gorilladel SIV<sub>gor</sub> jne. SIV on oma geneetiliselt struktuurilt väga sarnane HIVga. Aafrika ahvidel esinev SIV ei tekita enamikul ahviliikidel mingeid sümptomeid. Erandiks on ainult šimpans, kellel SIV<sub>cpz</sub>-nakkus küll suurendab suremust, kuid mitte sel määral kui HIV-1 inimesel. Kui aga SIVga nakatada Kagu-Aasiast või Indiast pärit makaake (kus seda viirust looduslikult ei esine), siis tekib loomadel immuunpuudulikkus ja AIDSi-sarnane sümptomaatika.

Aafrikas levivate SIVde uurimine on näidanud, et HIV-le kõige lähedasem on just šimpansidel (alamliigil *Pan troglodytes troglodytes*) esinev SIV<sub>cpz</sub>, kusjuures see on omakorda SIV<sub>rcm</sub> ja SIV<sub>gsn</sub> (*greater spot-nosed monkey*) rekombinant. Kuna šimpansid on rõvtoidualised, kes aeg-ajalt oma väiksemaid sugulasi toiduks tarvitavad, on see kõige tõenäolisem viis, kuidas kahe erineva SIV tüve koinfektsiooni tagajärjel tekkis uus rekombinantne vorm. SIV<sub>cpz</sub> kandvad šimpansid on levinud peamiselt Kameruni kagupiirkonnas (praegune Lobéké rahvuspark) ja seda piirkonda peetakse kõige tõenäolisemaks kohaks, kus toimus SIV<sub>cpz</sub> üleminek inimestele (15). Šimpanside küttimine ja nende liha toiduks tarvitamine on Aafrikas olnud pikka aega tavaline praktika ja illegaalselt jätkub see mingil määral siiani. Kütitud loomade nulgimine ja liha töötlemine on kõige tõenäolisem viis, kuidas SIV nakatas inimesi. Ahvidel esinevate retroviiruste ülekandumist inimestele on spetsiaalselt uuritud Kesk-Aafrika elanike hulgas, kes tegelevad ahvide küttimisega. Tulemused näitasid, et retroviiruste ülekanne ahvilt inimesele on tavapärane (16, 17).

## HI-viiruse suur muutlikkus ja selle põhjused

HIV-1 jaguneb geenijärjestuste divergentsi põhjal kolme suurde alarühma: M, N ja O. Maailmas leviva pandeemia on põhjustanud M-alarühma viirused ja nende seas eristatakse vähemalt 9 alatüüpi: A, B, C, D, F, G, H, J, K. Alarühmade N ja O tüved on levinud väga piiratult, O-rühm esineb mõnekümnel tuhandel inimesel Kesk- ja

Lääne-Aafrikas, N-rühma aga on leitud käputäiel inimestel Kamerunis. M, N ja O alarühm kujutavad endast üksteisest sõltumatuid viiruse liikidevahelise ülekandumise juhtumeid (vt joonis 2). M-alarühmas on lisaks 9 alatüübile kirjeldatud palju ka nn rekombinantseid vorme, mida tähistatakse lühendiga CRF (*circulating recombinant form*). CRFiks peetakse selliseid tüvesid, mis on leitud vähemalt 3 indiviidilt, kes ei ole epidemioloogiliselt seotud, ja neid on kirjeldatud kokku juba üle 50 (18). Eestis hakkas 2001. aastal massiliselt levima üks neist, mis koosneb A, G, J ja K alatüübist ning mida on täheldatud veel Lääne- ja Kesk-Aafrikas. Eestis ringlevat rekombinantset vormi CRF06\_cpx kirjeldas esimesena dr M. Adojaan (19), dr R. Avi uuris selle geneetilisi polümorfisme ja ravimiresistentust tekitavaid mutatsioone (20, 21).

HIV suur mutatsiooniline muutlikkus ja rekombinatsete vormide esinemine on mõlemad seotud HIV kui retroviiruse paljunemise molekulaarbioloogilise omapäraga. Nimelt toimub retroviiruste elutsükli alguses geneetilise info liikumine n-õ tagurpidi: viirusosakeses peituv genoom koosneb RNAs, mis viiruse rakku sisenemisel transkribeeritakse kõigepealt DNAs. Seejärel integreerub viiruslik DNA raku genoomi, mida nimetatakse nüüd **proviiruseks**. RNA transkribeerib DNAs **pöördranskriptaas**, retroviirustele iseloomulik ensüüm. Kuid pöördranskriptaasil puudub võime sünteesi käigus tekkinud vigasid parandada, mistõttu tekkivate mutatsioonide sagedus on mitu suurusjärku suurem, kui see on näiteks raku kromosoomide replikatsioonil. HIV genoom koosneb ca 10 000 nukleotiidist ja iga replikatsioonitsükliga tekib keskmiselt 1 mutatsioon. Sisuliselt tähendab see, et organismis kannab iga järgmine viiruse nakatatud raku oma genoomis proviirust, mis erineb 1 nukleotiidi poolest viiruse väljutanud raku omast. Siin peitubki põhjus, miks ravimiresistentsust tekitavad mutatsioonid on väga kerged tekkima. Pöördranskriptaasi teine eripära seisneb tema võimes DNA sünteesi ajal „hüpata“ ühelt RNA matriitsilt teisele. Rakku sisenevas viiruspartiklis on tavaliselt 2 identset genoomset RNA molekuli: sel juhul ei muuda sünteesi käigus toimuv matriitsivahetus lõpptulemust. Kuid HIV-nakkuse puhul esineb mõnikord superinfektsiooni juhtumeid, kus üks indiviid on nakatunud alatüübi eri viirustega. Sel juhul

võib ühest rakust punguv viiruspartikkel sisaldada kaht erinevat RNA molekuli, mis esindavad erinevaid alatüüpe. Kui selline viirus nakatab järgmist rakku, siis pöördranskriptsiooni käigus toimival matriitsivahetusel tekibki rekombinantne vorm. Kui rekombinant osutub elujõuliseks, hakkab see populatsioonis levima.

## Kinshasa – ülemaailmse HIV-pandeemia lähtekoht

Kinshasal (endise nimega Léopoldville), Kongo Demokraatliku Vabariigi pealinnal, on HIV-pandeemia tekkel oluline roll. Just sealt pärinevad kaks kõige vanemat HIV-1 sisaldavat inimese koeproovi, mis on inimestelt võetud aastatel 1959 ja 1960. Esimene neist (ZR59) leiti 1998. aastal, kui uuriti läbi 1213 vereplasma proovi. See kuulus bantu mehele, kes elas Kinshasas (22). Teine proov (DRC60) pärineb 1960. aastast ja kuulub täiskasvanud naisele. See leiti hiljem, kui uuriti läbi 813 parafiini sisestatud histopatoloogilist koenäidist Kinshasa Ülikooli anatoomia ja patoloogia osakonnas (23). Nende proovide võrdlemine on andnud olulist teavet selle kohta, millal HIV ahvidelt inimesele üle tulla võis. Võrdlus näitas, et juba tol ajal oli HIV-l-s küllaltki märkimisväärne geneetiline divergents, sest proovid erinevad üksteisest 12% ulatuses. Kasutades molekulaarse kella meetodikat (viiruse muutlikkuse kiirus on teada), oli võimalik teadlastel ligikaudu välja arvutada, kui kaua aega tagasi oli tekkinud nende ühine eellane, kust algas selle viiruse edasine evolutsioneerumine inimestes. Arvutus näitab, et see pidi toimuma millalgi 20. sajandi alguses, vahemikus 1902–1921.

Aga miks hakkas see levima just Kinshasas ja miks see ei toimunud kunagi varem? Ka nendele küsimustele on olemas võimalikud seletused. Piirkonnas, mis ümbritseb oletatavat viiruse liikidevahelise ülekandumise kohta (Kameruni kaguosa), ei olnud mitte ühtegi suuremat inimasustust kuni 1910. aastani. Kinshasa oli esimene suurem keskus, kus 1940. aastaks oli 49 000 elanikku (1905. aastal oli elanike arv seal 10 korda väiksem ja aastaks 1961 kasvas 420 000-ni) (24). Et selline viirus saaks hakata levima, peab see sattuma piisavalt suure rahvaarvuga keskusse ja Kinshasa kiire linnastumine lõi selleks soodsad tingimused. Ka Kinshasa geograafiline asukoht sobib sellega kokku, sest koht, kus

šimpansidel esineb SIV<sub>cpz</sub>, asub Kameruni kagupiirkonnas linnast 700 km kaugusel, ülesvoolu mööda suuri jõgesid. Tol ajal aga puudusid läbi džungli igasugused teed ning jõed olidki peamisteks liikumisteedeks, mida mööda liikusid nii inimesed kui ka kaup. Regulaarne aurulaevaliiklus ülesvoolu mööda Kongo jõge algas juba 1892. aastal (24).

## HIV-nakkuse patogeneesi mehhanismid inimesel. Krooniline immuunaktivatsioon kui haiguse võtmetegur

Siinkohal üksnes lühidalt sellest, kuidas HIV tekitab inimesel immuunpuudulikkuse sündroomi. Tavapärane arusaam on selline, et HIV-nakkuse tõttu väheneb organismis CD4<sup>+</sup> rakkude hulk, mis on võtmetähtsusega rakud immuunsüsteemi toimimisel. Seetõttu on ka CD4<sup>+</sup> rakkude hulga määramine tavapärane laborianaalüüs nakatunutel ja see on üks näitaja, mille põhjal otsustatakse ravi alustamise üle. Peale CD4<sup>+</sup> rakkude mõjutab HIV nii otseselt kui ka kaudselt aga mitmeid teisi immuunsüsteemi komponente, näiteks B-lümfotsüüte ja CD8<sup>+</sup> ehk tsütotoksilisi T-lümfotsüüte, mis mõlemad vajavad oma õigeks talitluseks CD4<sup>+</sup> rakkude tuge.

Üks oluline mehhanism immuunpuudulikkuse tekkel, võimalik et kõige olulisem, on immuunsüsteemi kroonilises aktivatsiooniseisundis hoidmine. Seda asjaolu toetab kaudselt ka juba eespool mainitud fakt, et SIV-nakkus Aafrika ahvidel ei tekita loomadel immuunpuudulikkust, vaatamata küllalgi suurele viiruskoormusele ja CD4<sup>+</sup> rakkude hävimisele viiruse toimel. Kroonilise immuunaktivatsiooni puudumine SIV-nakkust kandvatel ahvidel ongi üks peamine erinevus HIV-nakkusest inimesel. Immuunsüsteemi nii omandatud kui ka kaasasündinud haru aktiveeruvad SIV-nakkuse alguses, mil toodetakse palju I tüüpi interferoone, proinflammatoorseid tsütokiine ning tekib tugev rakuline ja humoraalne immuunvastus. Nakkuse kroonilisse faasi minekul (4–8 nädalat pärast nakatumist) aga rahuneb immuunsüsteem maha, interferoonide tase langeb ja lümfotsüütide proliferatsioon väheneb. Immuunsüsteem justkui ignoreerib jätkuvat SIV-nakkust organismis ning viiruse toimel hävinud CD4<sup>+</sup> rakke suudetakse piisaval määral asendada (25). Uuringud loomudel on selgelt näidanud, et immuunsüsteemi

krooniline aktivatsiooniseisund põhjustab T-lümfotsüütide hävimist ja immuunpuudulikkuse teket (26).

## HI-viiruse mõju B-lümfotsüütidele

Kuigi HIV ei paljune B-lümfotsüütides, avaldab see väga suurt mõju B-rakkudele ning seda märgati juba üsna AIDSi-epideemia alguses. 1983. aastal avaldati esimene töö, kus 12-l uuritud AIDSi-patsiendil näidati B-rakkude düsfunktsiooni ja hüperaktivatsiooni esinemist, mis avaldub hüpergammaglobulineemiana (27). Hili-semad täpsemad uuringud on näidanud, et HIV-nakkuse korral toimuvad muutused B-rakkude alampopulatsioonides: suureneb aktiveeritud seisundis küpsete B-rakkude ja antikehi tootvate lühiealiste plasmarakkude osakaal, kuid väheneb puhkeolekus mälu-rakkude osakaal (28). HIV mõju B-rakkudele on kahesugune:

- 1) otsene mõju, mis seisneb HIV virioni võimes seonduda B-rakkudega komplemendi retseptori CD21 vahendusel, mille tagajärjel toimub raku aktiveerimine. HIV virioni seondumine B-rakkudega võib toimuda ka mõnede teiste retseptorite vahendusel ja see võib aidata kaasa viiruse ülekandumisele rakk-rakk-kontaktide kaudu. Otsest toksilist mõju avaldavad B-rakkudele ka mõned konkreetsed HIV valgud (nt Nef), mis eralduvad nakatunud või surnud T-rakkudest ning sisenevad B-rakkudesse, takistades antikehade tootmist ümberlülitumist IgM-tüübilt IgG-tüübile;
- 2) kaudne mõju, mis on palju mitmekeisem. Mõningad näited selle kohta. B-rakud vajavad CD4<sup>+</sup> rakkude abi diferentseerumisel antikehi tootvateks plasmarakkudeks ja pikaalisteks mälu-rakkudeks. Lümfisõlmedes leiab aset CD4<sup>+</sup> raku otsene kontakt B-rakkudega (CD40 ligandi ja CD40 retseptori kaudu) ning sellega antakse B-rakkudele aktiveeriv signaal. Kui CD4<sup>+</sup> rakke pole, siis signaal puudub. Teiseks toodavad CD4<sup>+</sup> rakud mitmeid olulisi lahustuvaid tsütokiine, mida B-rakud vajavad diferentseerumisel pikaalisteks mälu-rakkudeks. T-rakkude toetava signaali puudumine põhjustab B-mälu-rakkude hulga vähenemise.

Ja veel üks oluline kaudne mõju B-rakkudele, mis viib nende hüperaktivatsiooni käivitamiseni, tuleb hoopis soole epiteelist. Nimelt on hästi teada, et HIV-infektsioon

hävitab juba nakkuse akuutses faasis suure osa CD4+ mälurakke, mis paiknevad peensoole epiteeli all olevas kohevas sidekoos (*lamina propria*). Juba nakkuse 3. nädalaks on enamik soole immuunkoe CD4+ mälurakkudest hävinud (29). Sel ajal pole CD4+ rakkude vähenemist perifeerses veres veel nii oluliselt toimunud. See viib kokkuvõttes sooleepiteeli kahjustumiseni (HIV-patsientidel esineb seetõttu krooniline kõhulahatus) ja soole mikrofloorast pärinevate komponentide lekkimiseni vereringesse. Bakterite kestas olevad lipopolüsahhariidid ja kapsulaarsed korduvstruktuure sisaldavad polüsahhariidid aga on võimelised B-rakke aktiveerima ilma CD4+ raku abita ja indutseerima organismis põletikuliste tsütokiinide (TNF ja interferoon  $\alpha$ ) tootmist. T-rakkudest sõltumatult aktiveeritud B-rakud diferentseeruvad lühiajalisteks antikehi tootvateks plasmarakkudeks, kuid mitte mälurakkudeks. Tulemuseks on immuunsüsteemi süsteemne aktivatsioon ja B-mälurakkude puudumine (30). Oluline on siinkohal veel märkida, et ahvidel esinev mittepatoogeenne SIV-nakkus ei kahjusta soole-epiteeli immuunkude sel määral kui HIV inimesel, seetõttu ei esine ka soole mikrofloora lekkimist läbi sooleepiteeli.

### HI-viiruse mõju tsütotoksilistele T-rakkudele (CD8+)

CD8+ rakkude osalust HIV paljunemise kontrollimisel on näidatud paljudes eri uuringutes. Viiruskoormuse kiire vähenemine ja kliiniliste sümptomite kadumine pärast HIV-nakkuse akuutset faasi on seotud just HIV antigeenidele spetsiifiliste CD8+ rakkude aktiivsusega (31). Samuti seostub pikaajaliselt mitteprogresseeruva haigusega patsientide väike viiruskoormus nende CD8+ rakkude tõhusa tööga (32). Ka makaakidel tehtud eksperimentaalsed SIVga nakatamised näitavad, et CD8+ rakkude funktsiooni mahasurumisele järgneb viiruskoormuse kiire suurenemine (33).

Miks siiski enamikul patsientidel ei suuda CD8+ rakud HI-viirust pikema aja jooksul kontrolli all hoida? Uuringud näitavad, et CD8+ rakud muutuvad kroonilise HIV-nakkuse käigus funktsionaalselt anergiliseks ega suuda enam tappa sihtmärke. Kui uuriti CD8+ rakkude erinevusi HIV-nakkuse akuutses ja kroonilises faasis, siis leiti suuri erinevusi nende paljunemisevõimes ning võimes toota erinevaid tsütokiine ja efektor-

molekule (34), kuna sarnaselt B-rakkudega vajavad ka CD8+ rakud oma paljunemiseks ja diferentseerumiseks tsütolüütilise võimega efektoriteks abi CD4+ rakkude toodetud tsütokiinidelt. Siinkohal on oluline mõista, et funktsionaalne anergilisus tabab kõiki CD8+ rakke, mitte ainult HIV-spetsiifilisi.

HIV-nakkuse patogeneesi mehhanismid on mitmetahulised ega piirdu ainult eespool loetletud faktidega. Katseliselt on tõestatud nakatunud ja surevatest rakkudest vabanevate HIV-alkude toksiline toime naabruses asuvatesse rakkudesse, kuhu viirus ei olegi sisenenud. Eelmainitud Nef on üks selline, Tat indutseerib puhkeoleku T-rakkudes apoptoosi (35), gp120 valg kutsub esile aktiveeritud CD8+ rakkude apoptoosi (36), aga ka näiteks neuronite suremist, mis on üks tõenäoline mehhanism HIVga seotud neurodegeneratiivsete haiguste tekkel (37).

### HIV-vastaste ravimite areng

HIV paljunemismehhanismide ja elutsükli tundmaõppimine võimaldas hakata välja töötama ravimeid. Antiretroviirusravi (ARV-ravi) areng on olnud väga kiire, nii et selle sarnast on meditsiiniajaloost raske leida. Esimesed uuringud HIV-vastase ravimiga tehti 1985. aastal, seega kõigest 2 aastat pärast viiruse avastamist ning esimene ravim tuli turule 1987. aasta märtsis. Kulds kõigest 25 kuud alates sellest, kui esimesed laborikatsed rakukultuuridel näitasid ravimikandidaadi viirusevastast toimet kuni ravimi kasutuselevõtmiseni. Ravimi nimi on zidovudiin (AZT, ZDV) ja selle töötasid välja praeguse GlaxoSmithKline'i eellase Burroughs Wellcome'i teadlased.

AZT takistab viirusliku pöördtranskriptaasi tööd. AZT on tümidümiini keemiline analoog (azidotümidüin), mille lisandumisel viirusliku nukleinhappe koostisse blokeeritakse DNA edasine süntees. AZT kuulub ravimiklassi, mida kutsutakse nukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks ehk NRTIdeks (*nucleoside reverse transcriptase inhibitors*). Pärast esialgset optimismi sai peagi selgeks, et üksikravimi terapeutilised võimalused on väga piiratud, kuna kiiresti tekkis ravimiresistentsus. Sama lugu oli ka teiste nukleosiidide analoogidega, mis järgnevatel aastatel turule tulid. Doosid olid väga suured, kuni 1500 mg ööpäevas ja üks tüüpiline küsimus, mida tol ajal arutati, oli, kas patsient peaks ööseks äratuskella helisema panema, et sisse võtta kuues annus AZTd.

Patsiendid, kes olid nakatunud 1980. aastatel, surid kiiresti. Valitses üldine depressiivne meeleolu, mida oli tunda ka näiteks 1993. aastal Berliinis toimunud IX ülemaailmsel AIDSi-konverentsil. Aastatel 1989–1994 ei toimunud ravimiarenduses mingit nihet paremuse poole. Alles 1995. aasta septembris, kui selgusid uuringutulemused kahe nukleosiidi analoogi korruga kasutamise kohta, märgati AIDSi tekke ja suremuse olulist vähenemist (38). Hakati mõistma kombinatsioonravi tähtsust.

Samal ajal käis ka täiesti uue ravimiklassi arendus, mis oli suunatud viirusliku proteaasi inhibeerimisele. Ajavahemikul detsembrist 1995 kuni märtsini 1996 lubati kasutusse kolm erinevat proteaasi inhibiitorit (PI): sakvinaaviir, ritonaviir ja indinaviir. Esimesed PI-de kasutamise tulemused kanti ette juba veebruaris 1996. Tulemused olid sensatsioonilised, võrreldes kõige sellega, mis oli nähtud enne. Piisas ainult PI lisamisest NRTI klassi ravimitele, kui oluliselt vähenes suremus ja kliinilise AIDSi teke (39). Uudistekanalid pühendasid palju tähelepanu uutele „AIDSi-kokteilidele“ ja tol ajal tekkis ka siiani käibelolev termin HAART (*highly active antiretroviral therapy*), mille kõrvale on hiljem tekkinud termini lühem versioon ART (*antiretroviral therapy*). Kombinatsioonravi mõtte on selles, et rünnates korruga mitut viiruse sihtmärki, ei teki resistentsus ravimite suhtes nii kergesti.

Juunis 1996 jõudis kasutusse veel üks uus ravim, nevirapiin, mis esindas kolmandat ravimiklassi, mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid (NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*). Selle ravimiklassi tööpõhimõtte erineb NRTI klassi ravimitest, sest tegemist ei ole ensüümi substraadi keemilise analoogiga, vaid molekuliga, mis seondub ensüümiga selle aktiivtsentri lähedal ja takistab seeläbi ensüümi talitlust. Asjad liikusid kiiresti paremuse poole: kasutusel oli niisiis juba 3 ravimiklassi ning kõigest nelja aastaga (1994–1998) vähenes AIDSi esinemissagedus Euroopas 10 korda (40).

Järgmine kasutusse võetud ravimiklass oli suunatud viiruspartikli rakku sisenemise takistamisele. Esimene seda tüüpi ravim enfuvirtiid (T20) võeti kasutusele 2003. aastal. Tegemist ei olnud enam madalmolekulaarse ainega, vaid sünteetilise peptiidiga, mis seondub HIV membraanis oleva valguga gp41 ning häirib seeläbi viiruse ning raku

membraani ühinemist. Valgulise olemuse tõttu tuleb T20-t manustada subkutaansete süstetena 2 korda päevas, mistõttu on selle kasutamine väga piiratud.

Järgmine ravimiklass HIV-vastaste vahendite arsenalis oli integraasi inhibiitor (INI). Integraas on viiruslik ensüüm, mis abil lisandub viiruslik DNA raku kromosoomidesse. Seepeale muutub HIV genoom üheks osaks raku genoomist (proviirus) ning rakul pole mitte ühtegi mehhanismi, et seda sealt uuesti välja võtta. Esimene ja seni ainuke sellesse klassi kuuluv ravim on raltegraviir, mis tuli turule 2007. aasta oktoobris (41). Juba sel aastal on siia aga oodata uut ja tõhusat toimeainet.

2007. aastal võeti kasutusele ka täiesti uut tüüpi ravim maravirok, mis erineb kõikidest eelmistest selle poolest, et ei seonu mitte ühegi komponendiga HIVst, vaid hoopis immuunsüsteemi rakkude pinnal oleva kemokiini retseptoriga CCR5, mis on vajalik koretseptor virioni rakku sisenemiseks (42). Seetõttu kuulub ta oma toime põhimõttelt samasse rühma T20-ga, kuid toimemehhanism on uudne, sest sihtmärk on rakumembraanis olev retseptor. Enne selle ravimi kasutamist peab määrama viiruse tropismi, sest HIV kasutab rakku sisenemiseks ühte kahest kemokiini retseptorist: CCR5 või CXCR4. Retseptori kasutuse järgi jaotatakse HIV vastavalt kas R5- või X4-troopseks.

Kokkuvõtteks võib öelda, et tänu ravimite arengule ja 5 erineva ravimiklassi olemasolule (vt tabel 1) on võimalik peaaegu igale patsiendile valida talle sobiv raviskeem. Viimaste aastate jooksul on kogunenud ka veenvaid tõendeid selle kohta, et efektiivne ARV-ravi on väga oluline uute nakatumiste vältimisel, sest heteroseksuaalsel teel viiruse ülekandumise võimalus väheneb ravi saavalt patsiendilt koguni 96%. Selle avastuse tõttu kuulutas ajakiri Science uuringu HPTN 052 tulemuste avaldamise maailma 2011. aasta väljapaistvamaks teadussaavutuseks. Uuringut on tutvustatud ka Eesti Arsti 2012. aasta mainumbris (44). ARV-ravi rakendamine rasedatel vertikaalse transmissiooni tõkestamiseks sündivale lapsele on juba kauaaegne praktika. Peamised ARV-raviga seonduvad probleemid on pikaajalisest kasutamisest tekkivad kõrvalmõjud (ravi on eluaegne) ja resistentsuse tekkimine (eriti juhul kui ei järgita ravirežiimi). Seetõttu jätkub uute toimeainete väljatöötamine,

et suurendada ravimolekuli seondumise efektiivsust viiruslike valkudega ning vähendada annuseid ja seetõttu kõrvalmõjusid. Ravisoostumuse parandamiseks kombineeritakse erinevaid toimeained ühte tabletti. Uutelt ravimitelt oodatakse ka kõrgemat geneetilist barjääri resistentsust tekitavate mutatsioonide vastu.

### HIV-vastaste vaktsiinide arendamine

Vaktsiini arendamine algas samuti kohe pärast viiruse avastamist. Esimeseks antigeeniks HIV-vaktsiini tegemisel valiti HIV virioni ümbritsevas membraanis olev pinnavalk gp120 (eeskuju võeti siin B-hepatiidi alaühikvaktsiinist, mis oli äsja valminud ja kus antigeeniks oli HBV pinnaantigeen). Peagi selgus, et antikehad gp120 vastu tekkisid hästi, aga neil ei olnud mitte mingisugust kaitsvat mõju, nagu näitasid kaks III faasi kliinilist uuringut (45, 46) riskirühma inimestel USAs (MSMide riskirühm) ja Tais (süstivad narkomaanid). Mõisteti, et sellisel moel vaktsiini teha ei saa ning seejärel keskenduti teistsugustele tehnoloogiatele, mille eesmärk oli tekitada tugev rakuline immuunsus. Lootus pandi uutele tehnoloogiatele, katsetati erinevaid rekombinantseid viirusvektoreid, DNA vaktsiine ja sünteetilistel peptiididel põhinevaid vaktsiine. Valitses arusaam, et lahendus peitub vaktsiinis, mis indutseeriks tsütotoksilisi T-lümfotsüüte ning võiks avastada viirusega nakatunud rakke nakkuse varajases staadiumis. Pendel kaldus teise äärmusse ja räägiti ainult tsütotoksilistest T-rakkudest kui peamisest HIV vastu kaitset pakkuvast immuunsüsteemi harust, antikehad gp120 vastu unustati mõneks ajaks, kuid ka see ei toonud soovitud läbimurret. Praeguseks on jõutud arusaamisele, et tõhusa vaktsiini koostises peavad siiski olema nii antigeenid, mis tekitavad antikehi gp120 vastu, kui ka antigeenid, mis tekitavad CD8+ rakkude reaktsiooni viiruse struktuursete valkude (nt Gag) vastu. Teadlased on näidanud, et gp120 vastu tekib siiski vähesel määral neutraliseerivaid antikehi (takistavad viiruse sisenemist raku). Praegu ei osata aga veel konstrueerida sellist sünteetilist immunogeeni, mis tekitaks niisuguseid antikehi võimalikult paljude HIV alatüüpide vastu.

Seni korraldatud viiest III faasi HIV-vaktsiini katsetusest on edukaim olnud uuring

**Table 1.** HIV-vastaste ravimite klassid ja toimeained.

Ravimiklass	Kastuselevõtu aeg	Toimemehhanism	Toimeained
Nukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor (NRTI)	1987	Pöördtranskriptaasi ebakvaliteetne substraat, mille lisandumine DNA koostisse blokeerib DNA edasise sünteesi	zidovudiin, lamivudiin, abakaviir, tenofoviir, emtritsitabiin, stavudiin, didanosiin
Proteaasi inhibiitor (PI)	1995	Takistab viirusliku eellasvalgu (gag-pol) lõikamist funktsionaalseteks osadeks, mis on vajalikud uute viirusosakeste tekkeks	atasanaviir, darunaviir, fosamprenaviir, indinaviir, sakvinaaviir, lopinaviir, ritonaviir
Mittenukleeosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor (NNRTI)	1996	Viirusliku pöördtranskriptaasi inhibiitor, takistab viiruspartiklis oleva RNA transkribeerimist DNAs	nevirapiin, efavirens, rilpiviirin, etraviriin
Viiruse sisenemist takistavad ravimid	2003 2007	Sünteetiline peptiid, takistab HIV membraani ühinemist rakumembraaniga. Immuunrakkude CCR5 retseptori blokaator	enfuvirtiid* maravirok
Integraasi inhibiitor (INI)	2007	Takistab viirusliku DNA lisandumist raku genoomi	raltegraviir

\*Manustatakse süstimise teel. Kõik teised on suukaudsed ravimid.

RV144, kuhu kaasati 16 000 inimest Taist (47). Uuritavaid vaktsiine oli seal tegelikult kaks: gp120 valgul põhinev ja rekombinantsel viirusvektoril põhinev komponent. Kummagi vaktsiini eraldi uuringud ei olnud varem õnnestunud, kuid nüüd kasutati neid vaktsiine koos: uuritavatele manustati kõigepealt viirusvektori komponent ja hiljem gp120 valguline komponent. Paljude teadlaste arvates oli selle uuringu käivitamine mõttetu raharaiskamine, kuid tulemused olid üllatavad: 3,5 aasta pikkuse vaatlusaja jooksul nakatus platseeborühmas (n = 7980) 74 uuritavat ja vaktsiinirühmas (n = 7960) 51 ning see andis vaktsiini efektiivsusnäitajaks 31,2%. See oli küll statistiliselt usaldusväärne, kuid vaktsiinile litsentsi saamiseks siiski liiga väike arv. Kindlasti andis see uuring väärtuslikku materjali edasiseks, eriti mis puudutab vaktsiini indutseeritud immuunvastuse analüüsimist.

Tööd käivad ka terapeutiliste HIV-vaktsiinide kallal, mis on mõeldud immuunsüsteemi stimuleerimiseks, et organism kontrolliks HIV-nakkust ilma ravimeid kasutamata. Tõhusate ARV-ravimitega saab viiruskoormuse alla suruda ja pärast immuunsüsteemi piisavat taastumist olekski sobiv hetk kasutada ravivaktsiini. Vajadus sellise ravivaktsiini järele on ilmselge, kuid siin pole jõutud isegi III faasi uuringuteni.



Vaadates praegust olukorda HIV-vaktsiinide arenduses, tuleb kahjuks siiski tõdeda, et lähema 10 aasta perspektiivis efektiivset vaktsiini loota ei ole.

## TÄNUAVALDUS

Autor tänab prof Pärt Petersoni (TÜ) ja dr Kai Zilmerit (Lääne-Tallinna Kesksaigla) käsikirja ülevaatamise ja tehtud märkuste eest.

## VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autor töötab ettevõtte GlaxoSmithKline teadusnõunikuna ning GSK on üks firmadest, mis toodab ja turustab HIV-ravimeid.

## SUMMARY

### 30 years from the discovery of HIV-1

Rein Sikut<sup>1</sup>

Thirty years ago the HIV-1 virus (causing AIDS) was isolated and characterized. Studies of molecular phylogeny have revealed that HIV evolved from the simian immunodeficiency virus SIVcpz during cross-species transmission events taking evidently place during hunting and during butchering of monkey meat in the time-frame 1902–1921. Kinshasa (Congo DR) is considered the epicentre of the global HIV epidemic, from where the two oldest HIV-containing tissue samples, originating from 1959 and 1960, were found. The virus then spread from Africa to Haiti before spreading to the USA and elsewhere. The pathogenetic mechanisms of HIV-1 are complex loss of CD4+ cells, resulting in disturbances of the whole immune system, both in the cellular and humoral arms. Chronic immune activation caused by HIV is a key factor contributing to immunodeficiency. The isolation of HIV and the understanding of its life cycle enabled to launch drug development. The first drug was licenced in 1987 (NRTI class), but a single drug regimen was not sufficiently efficient. In 1995 new drugs (PI class) were invented and combination therapy with several drugs was introduced. This led to the 10-fold reduction in AIDS and mortality in Europe. Currently available drugs are classified into 5 classes based on their mode of action, which has changed the earlier deadly disease into a well-controlled chronic infection. Despite all efforts made in the field there is currently no effective vaccine against HIV-1 available but relevant research is in progress.

## KIRJANDUS/REFERENCES

- Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:865–7.
- Barre-Sinoussi F, Chermann J, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220:868–71.
- Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120\\_UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2012\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_UNAIDS_Global_Report_2012_en.pdf)
- Zilmer K, Ustina V. 20 aastat HIV-infektsiooni Eestis. *Eesti Arst* 2007;86:885–91.
- Laisaar KT, Avi R, DeHovitz J, Uusküla A. Estonia at the threshold of the fourth decade of the AIDS era in Europe. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;27:841–51.
- Jaffe HW. The early days of the HIV-AIDS epidemic in the USA. *Nature Immunology* 2008;9:1201–3.
- Centers for Disease Control: Update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons. *United States Morbid Mortal Weekly Rep* 1982;31:294,300–1.
- Centers for Disease Control: Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. *Morbidity Mortality Weekly Rep* 1982;31:365–7.
- Jaffe HW, Choi K, Thomas PA, et al: National case-control study of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men. Part I. Epidemiologic results. *Ann Intern Med* 1983;99:145–51.
- Auerbach DM, Darrow WW, Jaffe HW and Curran JW. Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome. Patients linked by sexual contact. *Am J Med* 1984;76:487–92.
- Bacchetti B, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature* 1989;338:251–3.
- Selilk RM, Haverkos HW and Curran JW. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) trends in the United States, 1978–1982. *Am J Epidemiol* 1984;76:493–500.
- Gilbert MTP, Rambaut A, Wlasiuk G, Spira TJ, Pitchenik AE and Worobey M. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18566–70.
- Aghokeng AF, Ayoub A, Mpoudi-Ngole E, et al. Extensive survey on the prevalence and genetic diversity of SIVs in primate bushmeat providers insights into risks for potential new cross-species transmissions. *Infect Genet Evol* 2010;10:386–96.
- Sharp PM, Hahn BH. Prehistory of HIV-1. *Nature* 2008;455:605–6.
- Wolfe ND, Switzer WM, Carr JK, et al. Naturally acquired simian retrovirus infections in Central African hunters. *Lancet* 2004;363:932–7.
- Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7994–9.
- Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in Molecular Medicine* 2012;18:182–92.
- Adojaan M, Kivisild T, Männik A, et al. Predominance of a rare type of HIV-1 in Estonia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:598–605.
- Avi R, Huik K, Sadam M, et al. Absence of genotypic drug resistance and presence of several naturally occurring polymorphisms of human immunodeficiency virus-1 CRF06\_cpx in treatment-naive patients in Estonia. *J Med Virol* 2009;81:953–8.
- Avi R, Huik K, Sadam M, et al. Characterization of integrase region polymorphisms in HIV type 1 CRF06\_cpx viruses in treatment-naive patients in Estonia. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26:1109–13.
- Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature* 1998;391:594–7.
- Worobey M, Gemmel M, Teuwen DE, et al. Direct evidence of extensive diversity of HIV-1 in Kinshasa by 1960. *Nature* 2008;455:661–4.
- Chitnis A, Rawls D, Moore J. Origin of HIV type 1 in colonial French Equatorial Africa? *AIDS Res Hum Retrov* 2000;16:5–8.
- Chahroudi A, Bosinger SE, Vanderford TH, Paiardini M, Silvestri G. Natural SIV hosts: showing AIDS the door. *Science* 2012;335:1188–93.
- Tesselaar K, Arens R, van Schijndel GMW, et al. Lethal T cell immunodeficiency induced by chronic costimulation via CD27-CD70 interactions. *Nature Immunology* 2003;4:49–54.
- Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS. Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:453–8.
- Moir S, Fauci AS. B cells in HIV infection and disease. *Nature Reviews Immunology* 2009;9:235–5.
- Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004;200:749–9.

30. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Med* 2006;12:1365–71.
31. Koup RA, Safrit JT, Cao Y, et al. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J Virol* 1994;68:4650–5.
32. Betts MR, Krowka JF, Kepler TB, et al. Human immunodeficiency virus type 1-specific cytotoxic T lymphocyte activity is inversely correlated with HIV type 1 viral load in HIV type 1-infected long-term survivors. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999;15:1219–28.
33. Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, et al. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8+ lymphocytes. *Science* 1999;283:857–60.
34. Trautmann L, Mbitikon-Kobo FM, Goulet JP, et al. Profound metabolic, functional and cytolytic differences characterize HIV-specific CD8 T cells in primary and chronic HIV infection. *Blood* 2012;120:3466–77.
35. Campbell GR, Watkins JD, Esquieu D, et al. The C-terminus of HIV-1 Tat modulates the extent of CD178-mediated apoptosis of T cells. *J Biol Chem* 2005;280:38376–82.
36. Takahashi M, Osono E, Nakagawa Y, et al. Rapid induction of apoptosis in CD8+ HIV-1 envelope-specific murine CTLs by short exposure to antigenic peptide. *J Immunol* 2002;169:6588–93.
37. Chen L, Liu J, Xu C, et al. HIV-1gp120 induces neuronal apoptosis through enhancement of 4-aminopyridine-sensitive outward K+ currents. *PLoS One* 2011;6:e25994.
38. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996;335:1081–90.
39. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, et al. Randomised placebo-controlled trial of zidovudine in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:543–9.
40. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. AIDS across Europe, 1994–98: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291–6.
41. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 2006;43:509–15.
42. Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005;11:1170–2.
43. Heeney JL, Dalgleish AG, Weiss RA. Origins of HIV and the evolution of resistance to AIDS. *Science* 2006;313:462–6.
44. Sikut R. Ajakiri Science: 2011. aasta läbimurdeks arstiteaduses oli antiretroviirusravi kasutamise HIV-nakkuse ennetamiseks. *Eesti Arst* 2012;91:263.
45. Rgp120 HIV Vaccine Study Group. Placebo-controlled Phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *J Infect Dis* 2005;191:654–65.
46. 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 injecting drug users in Bangkok, Thailand. *J Infect Dis* 2006;194:1661–71.
47. 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;361:2209–20.

## USA 2009. aasta gripiviiruse H1N1 vastane vaktsineerimisprogramm täitis ootused

USAs 2009. aastal puhkenud gripiviiruse H1N1 põhjustatud haiguspuhangu ajal rakendati riigi ajaloos seni ulatuslikem vaktsineerimisprogramm. Inaktiveeritud H1N1 viiruse monovaktsiiniga vaktsineeriti kokku 23 miljonit inimest.

Kokku haigestus 2009. aasta puhangu ajal grippi 61 miljonit inimest, neist 274 000 vajas haiglaravi ja 12 470 suri gripi tagajärjel. Haiguspuhanguga seotud asjaolusid analüüsinud teadlaste hinnangul hoiti vaktsineerimis-

tega ära 700 000 kuni 1,5 miljonit haigestumisuhtu, 200–500 surmajuhtu ning kuni 10 000 inimese hospitaliseerimine.

Kirjanduses on mitmeid viiteid sellele, et H1N1 gripivaktsiini laialdasel kasutamisel suurenes Guillaini-Barré (G-B) sündroomi haigestunute arv.

USA vaktsineerimisprogrammi tulemusena fikseeriti 77 G-B sündroomi haigestumise juhtu. Neist 54 haigel kujunes G-B sündroom välja kuni 42 päeva jooksul pärast vaktsineerimist ja 23 haigel 53–91 vaktsineerimisjärgse päeva jooksul. Nende andmete alusel ei ole G-B sündroomi kujunemise oht H1N1 vaktsiini manustamise järel praktiliselt kuigi oluline. Arvestus-

likult oleks vaktsineerimise järel olnud 1 miljoni inimese kohta 1–6 G-B sündroomi juhtu enam kui populatsioonis tavaliselt.

Guillaini-Barré sündroom on suhteliselt harva esinev, kuid raske haigusseisund, mida iseloomustavad mitmeste perifeersetes parestesiasseid kujunemine, võib tekkida ka hingamislihaste halvatus.

USA vaktsineerimisprogrammi rakendamisel oli oodatud kasu oluliselt suurem kui sellega kaasneda võivad riskid.

### ALLIKAS

Salmon DA, Proschan M, Forshee R, et al. Association between Guillain-Barré and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet* 2013;381:1461–8.

## LÜHIDALT