

APŽVALGINIS STRAIPSNIS

Skiepai nuo žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) – šių dienų aktualija

Alvydas Laiškonis, Evelina Pukenytė
Kauno medicinos universiteto Infekcinių ligų klinika

Raktažodžiai: žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV), skiepai nuo ŽIV-1, adeno asocijuotas virusas.

Santrauka. Nuo žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) sukeltos infekcijos, skaičiuojant nuo 1980 metų, mirė jau daugiau kaip 25 milijonai žmonių. Naujų infekcijos atvejų skaičius grėsmingai auga. Vienintelis ir efektyviausias būdas sustabdyti epidemijos plitimą – skiepijimas nuo ŽIV sukūrimas. Šiame straipsnyje aprašomas šiuo metu Briuselio universitetinėje St. Pierre ligoninėje (Belgija) atliekamas pirmosios fazės skiepijimo nuo ŽIV tyrimo etapas: supažindinama su skiepijimo struktūra, bandymo metodika. Pateikiama literatūros apžvalga apie skiepijimo kūrinių istoriją, žmogaus imunodeficitu viruso savybes, sunkinančias skiepijimo kūrinių kūrimą, duomenys apie pasaulyje jau sukurtus skiepijimus. Nuo 1987 metų per 10 tūkst. savanorių dalyvavo įvairiuose klinikiniuose tyrimuose bandant daugiau kaip 30 skiepijimų. Skiepijimo kūrimas – daug laiko (iki 8–10 metų) bei lėšų reikalaujantis procesas. Tai ir apsunkina skiepijimo bandymus žemo ekonominio lygio šalyse, kur ŽIV infekcija plinta greičiausiai. Turimi duomenys patvirtina, kad skiepijimas turi būti multikomponentinis, indukuojantis tiek ląstelinį, tiek humoralinį imunitetą prieš įvairių ŽIV pogrupių antigenus. Nors skiepijimas visiškai neapsaugotų nuo infekcijos, tačiau jos sąlygojami natūralios infekcijos eigos pakitimai sumažintų užkrečiamumą, galima būtų sulėtinti ligos eigą bei sumažinti epidemijos plitimą.

Išvadas

1980 metų pradžioje pradėjusi plisti žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) epidemija jau nusinešė 25 milijonus gyvybių (1). Dabar daugiau kaip 40 milijonų asmenų, iš kurių 2,5 milijono – vaikai, infekuoti šiuo virusu, sukeliančiu įgyto imunodeficitu sindromą (AIDS) (2, 3).

Naujų atvejų skaičius grėsmingai auga. Manoma, kad 2003 metais šiuo virusu dar užsikrėtė apie penki milijonai asmenų, trys milijonai – mirė (3). Aukšto ekonominio lygio šalyse ŽIV infekcijai kontroliuoti efektyviausi būdai yra šviečiamasis darbas, prezeratyvų naudojimas, nėščių moterų tyrimas dėl ŽIV infekcijos, taip pat motinos ir kūdikio profilaktinis gydymas. Šiose šalyse ŽIV infekuotiems asmenims socialinė sistema padengia gydymo išlaidas. Rytų Europoje, Centrinėje Azijoje, Afrikoje infekcijos plitimas yra nevaldomai grėsmingas.

Tokios infekcinės ligos kaip raupai ar poliomielitas buvo sunaikintos beveik 100 proc. taikant efektyvias skiepijimo programas. Didelė dalis ŽIV infekcijos srityje dirbančių specialistų mano, kad skiepijimas nuo ŽIV sukūrimas yra efektyviausias būdas užkirsti kelią epidemijos plitimui. Šiame straipsnyje aprašoma apie

vienų sukurtų skiepijimų bandymą savanoriams, kuris pradėtas Europoje.

Tyrimo metodai

Briuselio universitetinėje St. Pierre ligoninėje pradėtas pirmosios fazės skiepijimo nuo ŽIV tyrimas. Skiepijimo kūrinių kūrimas – ne pelno siekianti mokslinė organizacija *International AIDS Vaccine Initiative* (IAVI) (JAV), kurios tikslas – sukurti skiepijimus nuo ŽIV. Tai tik vienas iš daugelio IAVI vykdomų skiepijimo nuo ŽIV tyrimo projektų.

Tiriamoji medžiaga yra multikomponentiniai skiepijimai nuo ŽIV-1 C pogrupio, kuris yra labiausiai išplitęs Azijoje ir Pietryčių Afrikoje. Skiepijimo sudarys du ar trys atskirai išbandyti komponentai – ŽIV genai ir bus daroma tik viena injekcija į raumenis (4).

Skiepijimo sudaro komponentas tgAAC09, kuriame sukaupta ŽIV-1 C pogrupio DNR genetinė informacija iš gag geno, proteazės bei dalies atvirkštinės transkriptazės baltymų (gag-PR-ART), kurie yra įtraukiami į rekombinantinio adenoasocijuoto viruso (rAAV2) kapsidę.

Gamtoje esantis adenoasocijuoto viruso tipas yra nepatogeniškas žmogui – nežinoma ligų, kurias sukel-

tų šis virusas. Daugiau kaip 60 proc. žmonių turi antikūnus prieš šį virusą. Rekombinantinis adenoasocijuotas virusas (rAAV) jau buvo naudotas kaip genų pernešėjas daugiau kaip 100 įvairių ligų klinikinių studijų su žmonėmis.

Norint įvertinti skiepų savybes bei toleravimą, atlikti bandymai su beždžionėmis, vartojant multikomponentinius rAAV skiepus su SIV (angl. *Simian Immunodeficiency Virus*) nukleotidų seka. Paskiepyti gyvūnai įgavo ilgalaikį ląstelinį bei humoralinį imunitetą, todėl žymiai sumažėjo užkrato virulentiškumas. Tyrimais su pelėmis bei triušiais taip pat įrodytas ilgalaikis, nuo skiepų dozės priklausantis imuniteto susidarymas. Tai randomizuotas, multicentrinis, pirmosios fazės dvigubai aklas, placebo kliniškinis tyrimas, kurio tikslas – įvertinti vieno iš skiepų nuo ŽIV komponento saugumą bei imunogeniškumą, jo pasiskirstymą organizme po injekcijos. Skiepai yra skirti profilaktikai (sveikiems asmenims), o ne gydymui. Į šį tyrimą įtraukta 50 sveikų seronegatyvių asmenų nuo 18 iki 60 metų. Tyrimo trukmė – 13 mėnesių. Savanoriai suskirstyti į penkias grupes. Du kiekvienos grupės asmenys gauna placebo, kiti aštuoni – skiepų nuo ŽIV. Skiepų dozė, priklausomai nuo grupės, yra didinama.

Skiepų saugumas bus nustatomas vertinant vietinę reakciją, sisteminius simptomus bei laboratorinių rodmenų pokyčius. Imunogeniškumas vertinamas nustatant specifinį T ląstelinį atsaką citokinų citometrijos bei ELISPOT (angl. *enzyme – linked immunospot*) metodu, ELISA (angl. *enzyme – linked immunosorbent assay*) metodu nustatant antikūnus prieš p24 ir p17 antigenus bei antikūnus antiAkAAV. Skiepų pasiskirstymas organizme bus nustatomas tiriant jų kiekį periferiame kraujyje, seilėse, šlapime, spermoje, makšties išskyrose. Bus nustatomas kiekvieno paciento HLA (angl. *human leucocyte antigen*) tipas, norint įvertinti jo įtaką skiepų veiksmingumui.

Savanoriai tiriami 6 savaites iki skiepavimo, o 12-kos mėnesių laikotarpiu po paskiepavimo bus tiriami dar 11 kartų. Galutinė analizė bus atlikta baigus tyrimą su visais savanoriais. Tam prireiks nuo 6 iki 12 mėnesių.

Skiepų nuo ŽIV kūrimo aptarimas

Skiepų kūrimas yra ilgas procesas, kuris prasideda įvertinus susidarantį imuninį atsaką gyvūnams. Tik antrojo etapo metu pradedami bandymai su žmonėmis. Profilaktinių skiepų bandymas susideda iš kelių etapų: pirmosios ir antrosios fazės metu nustatomas skiepų saugumas bei imunogeniškumas žmonėms. Tyrimai atliekami su nedideliu skaičiumi savanorių, kurie turi reliatyviai nedidelę riziką užsikrėsti ŽIV. Priklausomai nuo gautų rezultatų, pradedamas trečiosios fazės tyrimas, skirtas gauti galutinei informacijai apie sustiprėjusį imunitetą. Ši fazė atliekama su dalimi populiacijos, turinčios didelę riziką užsikrėsti ŽIV. Tai yra dvigubai aklas tyrimas su tūkstančiais savanorių (5).

Skiepų kūrimo tikslas – pašalinti arba sumažinti užsikrėtimo riziką ŽIV virusu:

- lytinių santykių metu;
- perdavimą iš motinos vaisiui nėštumo bei gimdymo metu;
- kontakto su krauju metu (2).

Teoriškai skiepai turėtų indikuoti šiuos imuninius mechanizmus (2):

- aktyvuoti humoralinį imunitetą, kad būtų užkirstas kelias viruso prasiskverbimui į ląsteles-taikinius;
- aktyvuoti ląstelinį imunitetą, kad būtų sunaikinamos jau infekuotos ląstelės;
- aktyvuoti gleivinių imunitetą, kuris sąlygojamas tiek humoralinių (specifiniai sekretiniai imunoglobulinai A–IgAs), tiek ląstelių (CD4/CD8) faktorių, užkertant kelią viruso prasiskverbimui per gleivines.

1 lentelė. ŽIV infekcijos ir kitų virusinių ligų skirtumai

Virusinės infekcijos, nuo kurių sukurti skiepai	ŽIV infekcija
Nedidelė genetinė įvairovė	Hipervariabiliškumas
Retai – virusas latentinės būklės	Virusas latentinės būklės ir viruso rezervuarai (makrofagai, limfiniai mazgai, imuninės atminties ląstelės)
Plitimas – viruso dalelės	Plitimas – viruso dalelės ir infekuotos ląstelės
Dažnai yra modelis su gyvūnais	Dalinis gyvūnų modelis
Virusas nežymiai pažeidžia imuninę sistemą	Sukeliamas imuninis deficitas
Daugeliu atveju – savaiminis pasveikimas	Nepasveikstama
Profilaktiniai skiepai sukelia neutralizuojančių antikūnų susidarymą	Skiepai kuriami

ŽIV infekcija yra labai specifinė užkrečiama liga. Kuo ŽIV infekcija skiriasi iš kitų virusinių ligų, nuo kurių skiepai yra veiksmingi, pateikiama pirmoje lentelėje (2).

Pagrindiniai sunkumai, kuriant skiepus:

- turima nedaug duomenų apie gleivinių imunitetą (IgA sekretinus, intraepitelinius citotoksinius T limfocitus (CTL));
- kiekvieno asmens skirtinga HLA sistema, dėl to sąlygojamas skirtingas ląstelinio imuniteto atsakas;
- latentinis viruso persistavimas limfinių mazgų makrofaguose;
- sunku pritaikyti gyvūnų modelį: ŽIV virusu infekuota beždžionė nesuserga AIDS, todėl, atliekant bandymus su šiais gyvūnais, naudojamas beždžionių imunodeficitą virusas SIV, identiškas ŽIV virusui;
- ŽIV-1 viruso įvairovė: 3 grupės, 9 pogrupiai, kurie skiriasi 25–35 proc. nukleotidų seka genuose *env* ir *gag* bei dar išskiriama 14 cirkuliuojančių rekombinantinių faktorių (CRF) (6–8).

Įvairiose pasaulio dalyse vyrauja skirtingi ŽIV viruso pogrupiai, pasižymintys skirtingomis fenotipinėmis savybėmis. Išsivysčiusiose pasaulio šalyse, kaip Vakarų Europos valstybėse, JAV, Australijoje vyrauja B pogrupis.

C pogrupis sudaro 45 proc. ŽIV infekcijos atvejų pasaulyje ir dominuoja pietų Afrikoje, Indijoje, Ki-

nijoje (7–11).

- Skiepai turėtų būti prieinami visiems žmonėms, ypač žemo ekonominio išsivystymo šalyse, todėl jų gamybos kaina neturėtų būti didelė. Taigi jei skiepai būtų vidutinio efektyvumo (30–50 proc.), paskiepyti reiktų apie 690 milijonų žmonių pasaulyje, o profilaktika ypač būtina Afrikos gyventojams (12).

Pirmą kartą pirmosios fazės skiepų nuo ŽIV klinikinis tyrimas buvo pradėtas JAV 1987 metais. Nuo tada daugiau kaip 10 tūkst. savanorių dalyvavo įvairiose klinikinių tyrimų fazėse, bandant daugiau kaip 30 rūšių skiepų (11). Dauguma šių 1–2 fazės klinikinių studijų atlikta JAV ir Prancūzijoje. Pirmas klinikinis skiepų bandymas Afrikoje pradėtas 1999 m. Ugandoje (12). Iš žemo ekonominio išsivystymo šalių daugiausia tyrimų atliekama Tailande (5) (2 lentelė).

Pirmieji skiepai buvo sukurti iš ŽIV-1 apvalkalo glikoproteinų gp120 ir gp160, stebint susidarantį humoralinį imunitetą. Kitiems bandomiesiems skiepams pagaminti naudojami rekombinantiniai vektoriai (*Canarypox* vektorius) arba DNR imunizacija, o tai skatina ląstelinio imuniteto susidarymą (5, 13).

Per 15 metų nuo skiepų bandymų pradžios tik vieni potencialūs skiepai perėjo į trečiąjį klinikinių tyrimų etapą (14). Tai bivalentiniai skiepai nuo apvalkalo gp120 antigeno – AIDS VAX. JAV šis tyrimų etapas jau baigtas, tačiau rezultatai nedžiugina: placebo gru-

2 lentelė. Profilaktinių skiepų nuo ŽIV-1 klinikiniai bandymai žemo ekonominio išsivystymo šalyse

Pradžia (metai)	Bandomi skiepai	ŽIV-1 subtipas	Šalis	Savanorių skaičius
1/2 fazės				
1993	Sintetinis peptidas MN-V3	B	Kinija	23
1994	Sintetinis peptidas MN-V3	B	Tailandas Brazilija	24 30
1995	Apvalkalo gp120	B	Tailandas Tailandas	30 52
1996	Rekombinantinis baltymas V3	B	Kuba	30
1997	Apvalkalo gp120	B, E B/E	Tailandas	380
1998	Bivalentinis apvalkalo gp120	B/E	Tailandas	90
1999	<i>Canarypox</i> vektorius	B	Uganda	40
2000	Sustiprintas <i>Canarypox</i> vektorius + gp120 ar gp160;	E+E	Tailandas	130
	Sustiprintas <i>Canarypox</i> vektorius	E+B/E	Tailandas	125
3 fazė				
1999	Bivalentinis apvalkalo gp120	B/E	Tailandas	2500

pėje 5,8 proc. asmenų užsikrėtė ŽIV, paskiepytųjų grupėje – 5,7 proc. Tai tik dar kartą patvirtina, kad skiepai turi būti multikomponentiniai, indukuojantys tiek ląstelinį, tiek humoralinį imunitetą nuo įvairių viruso tipų. 1999 metais pradėtas analogiškos skiepų, tik nuo ŽIV-1 B ir E subtipus, tyrimas Tailande (2500

savanorių) (5, 15).

Dabar tiriami skiepai nuo ŽIV-1 suskirstyti į keturias grupes: DNR skiepai, rekombinantiniai virusų vektoriniai skiepai, rekombinantinių proteinų dalių skiepai ir peptidiniai skiepai. Vienu metu atliekami tyrimai su keletu skiepų (5) (3 lentelė).

3 lentelė. Tiriami skiepai nuo ŽIV-1 (14)

Skiepų pavadinimas	Trumpas aprašymas	Tyrimo fazė; kurioje šalyje atliekamas tyrimas
1	2	3
DNR skiepai		
	DNR plazmidėje integruotas ŽIV-1 subtipo B genas <i>gag</i>	1 fazė JAV
HIVA	DNR plazmidėje integruoti ŽIV-1 subtipo A genai <i>gag</i> , <i>p17</i> ir <i>p24</i> bei 25 CTL epitopai iš <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> , <i>env</i> genų	1/2 fazės Anglija, Kenija, Uganda
VRC4302	DNR plazmidėje integruoti <i>gag/pol</i> genai	1 fazė JAV
VRC-HIVDNA009-00-VP	DNR plazmidėje integruoti ŽIV-1 subtipų B, A ir C genai (<i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> , <i>env</i>)	1 fazė JAV
PGA2/JS2	DNR plazmidėje integruoti ŽIV-1 subtipo B genai (<i>gag</i> , <i>rt</i> , <i>env</i> , <i>tat</i> , <i>rev</i> ir <i>vpu</i>)	1 fazė JAV
EP HIV-1090	DNR plazmidėje integruoti ŽIV-1 subtipo B 21 CTL epitopas iš genų <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>env</i> , <i>nef</i> , <i>rev</i> ir <i>vpr</i>	1 fazė JAV, Bostvana
GTU-Nef	DNR plazmidėje integruotas ŽIV-1 <i>nef</i> genas	1 fazė Suomija
PHIS-HIV-B	DNR plazmidėje integruoti ŽIV-1 subtipo B modifikuoti genai <i>gag</i> , <i>rev</i> , <i>tat</i> , <i>vpu</i> ir RT	1/2 fazės Australija
ADVAX	DNR vakcina iš 2 plazmidžių, koduojančių ŽIV-1 subtipo C genus	1 fazė JAV, Italija
Rekombinantiniai virusų vektoriniai skiepai		
PolyEnv1	ŽIV-1 subtipų B ir D 23 įvairūs <i>env</i> genai, integruoti į rekombinantinį <i>vaccinia</i> vektorių	1 fazė JAV
ALVAC VCP205	ŽIV-1 subtipo B apvalkalo genai <i>gp120</i> , <i>gp41</i> , <i>gag</i> , <i>pol</i> , integruoti į <i>canarypox</i> virusinį vektorių	1 fazė JAV
MVA.HIVA	ŽIV-1 subtipo A <i>gag</i> , <i>p17</i> ir <i>p24</i> bei 25 CTL epitopai, integruoti į <i>vaccinia</i> viruso Ankara (MVA) vektorių	1/2 fazės Anglija, Uganda, Pietų Afrika, Olandija, Kenija
ALVAC VCP1521	ŽIV-1 subtipo E apvalkalo <i>gp120</i> -TM, subtipo B <i>gag</i> ir <i>pol</i> genai, integruoti į <i>canarypox</i> viruso vektorių	3 fazė Tailandas
ALVAC VCP1452	ŽIV-1 subtipo B visi genai, integruoti į <i>canarypox</i> viruso vektorių	1/2 fazės Brazilija, Haitis, Peru, Trinidadas ir Tobago, Prancūzija, JAV
Ad5	ŽIV-1 subtipo B <i>gag</i> genas, integruotas į adenoviruso-5 vektorių	1 fazė JAV

3 lentelės tęsinys

1	2	3
RFPV-HIV-B	ŽIV-1 subtipo B modifikuoti genai <i>gag</i> , <i>RT</i> , <i>rev</i> , <i>tat</i> , <i>vpu</i> , <i>env</i> , integruoti į rekombinantinį <i>fowlpox</i> (paukščių difterijos) vektorių	1/2 fazės Australija
NYVAC-HIV C (vP2010)	ŽIV-1 subtipo C genai <i>gag</i> , <i>pol</i> , <i>nef</i> ir <i>env</i> , integruoti į rekombinantinį raupų virusą (<i>poxvirus</i>)	1 fazė Anglija, Šveicarija
AVX 101	ŽIV-1 subtipo C <i>gag</i> genas, integruotas į alfaviruso vektorių	1 fazė JAV, Pietų Afrika
MRKAd5 HIV-1	ŽIV-1 subtipo B pakeistos kodonų struktūros <i>gag</i> genas, integruotas į adenoviruso-5 vektorių	1/2 fazės JAV, Puerto Rikas, Brazilija, Peru, Haitis, Tailandas, Pietų Afrika
Rekombinantiniai baltymų dalių skiepai		
AIDSVAX B/E	Bivalentė vakcina iš ŽIV-1 subtipo B ir E gp120 baltymo	3 fazė Tailandas
AIDSVAX B	ŽIV-1 subtipo B apvalkalo gp120 baltymas	2 fazė Brazilija, Haitis, Peru, Trinidadas ir Tobago
	ŽIV-1 subtipo B rekombinantinių baltymų mišinys	1 fazė JAV
EnvPro	ŽIV-1 subtipo D gp140 baltymas	1 fazė JAV
Peptidiniai skiepai		
LIPO-5	ŽIV-1 subtipo B 5 lipopeptidų, turinčių CTL epitopus, mišinys	1 fazė Prancūzija
LIPO-6T	ŽIV-1 subtipo B 5 lipopeptidų, turinčių CTL epitopus ir 1 lipopeptido turinčio CD4 T-helperio epitopą, mišinys	1 fazė Prancūzija
LIPO-4T	ŽIV-1 subtipo B 4 lipopeptidų, turinčių CTL epitopus, mišinys	1 fazė Prancūzija

CTL – citotoksiniai T limfocitai.

RT – atvirkštinė transkriptazė.

Savanorių atranka dalyvauti tokiam tyrimo yra ilgas procesas, sudėtingas ir brangiai kainuojantis. Norint pritraukti daugiau savanorių, reikia panaudoti žiniasklaidos priemones, skirti tam finansavimą. Informacija, kviečianti dalyvauti tyrimo, turi būti labai aiški. 1992 m. Prancūzijoje, kviečiant dalyvauti klinikiniam skiepų tyrimo, buvo išleista 1,3 mln frankų (16). Didelė tų pinigų dalis buvo skirta informacijai, nes dalyvavimas tyrimo neapmokamas (savanoriams padengiamos tik kelionės išlaidos). Spaudoje, televizijoje buvo pravesta akcija „Kad vieną dieną būtų sukurti skiepai nuo AIDS, būkite savanoriai kaip aš“. Išplatinta penki tūkstančiai anketų, į kurias atsakė du tūkstančiai asmenų, kurie pareiškė savo norą dalyvauti bandyme. Iš jų buvo atrinkta 600 anketų ir 300 žmonių

buvo pakviesti susitikti viename iš penkių priėmimo centrų Paryžiuje arba provincijoje. Atrinkta 60 savanorių.

Be galimų medicininių rizikos faktorių, kurie galimi bet kokiame medicininiame klinikiniam tyrimo, šio tipo bandymams yra keturi specifiniai rizikos faktoriai:

- biologinė rizika: antikūnai, kurie pasigamina po paskiepijimo, gali po kontakto su ŽIV neapsaugoti, bet priešingai – padidinti infekcijos riziką;
- elgsenos rizika: savanoriui, dalyvaujančiam skiepų klinikiniam bandyme ir manančiam, kad skiepai jį apsaugo nuo užsikrėtimo, gali pakisti elgsena dėl rizikos užsikrėsti ŽIV;
- psichologinis poveikis: antikūnų prieš ŽIV pasi-

gaminimas organizme gali pastūmėti savanorį į „pseudoseropozityvią“ situaciją: ŽIV testas gali būti teigiamas, net jei žmogus nėra viruso nešiojas. Savanoris turi žinoti ir įvertinti galimą „pseudoseropozityvią“ situaciją:

- socialinis poveikis: „pseudoseropozityvi“ situacija gali varžyti savanorį tam tikrais atvejais (kai kurių valstybių sienos pervažiavimas, kai reikalaujama pažymos apie ŽIV darbovietėje, draudžiant sveikatą ar prašant paskolos).

Savanorių atranką sudaro šeši etapai:

- žiniasklaidoje paskelbiama apie kvietimą dalyvauti klinikiname tyrime;
- savanorio lapai, kuriuos gauna tyrime norintis dalyvauti asmuo (socialinė padėtis, užimtumas, motyvacija), turi būti grąžinti organizatoriams, jei nori patvirtinti apie savo dalyvavimą tyrime. Santykis asmenų, turinčių anketas ir kandidatų dažnai – 1:10;
- savanoriai kviečiami pokalbio su gydytojų konsiliumu, kur būtinai turi dalyvauti psichiatras arba psichologas. Savanoriui atliekami klinikiniai ir laboratoriniai tyrimai, tarp jų ir ŽIV testas;
- sprendimą, įtraukti ar neįtraukti savanorį į tyrimą, priima Gydytojų bioetikos komitetas;
- savanoris turi pateikti rašytinį sutikimą dalyvauti tyrime.

Pagrindiniai kriterijai, neįtraukti savanorio į tyrimą:

- amžius (iki 21 metų arba vyresni nei 60 metų);
- nėščios moterys bei planuojančios pastoti;
- seropozityvūs ŽIV asmenys;

- sergantys ligomis, kurios gali trukdyti dalyvauti tyrime (pvz., bronchų astma, alergija);
- rizikos faktoriai (narkotikų vartojimas);
- socialiniai ir profesiniai kriterijai (bedarbystė – kai kuriose šalyse nėra kliūtis);
- psichologiniai kriterijai (psichikos ligos);
- nesuderinami motyvai: atlygio paieška, blogas klinikinio tyrimo tikslo bei „pseudoseropozityvios“ sąvokos supratimas, terorizmo arba pasiaukojimo siekimas.

Išvados

1. Saugūs, veiksmingi, nebrangūs skiepai nuo ŽIV yra vienintelė priemonė, galinti sustabdyti ŽIV epidemijos plitimą, ypač žemo ekonominio išsivystymo šalyse.

2. Skiepų kūrimo ir tyrimo procesas yra ilgas: pirmosios fazės tyrimui reikia 12–18 mėn.; antrosios – 2 metų, trečiosios – 3–4 metų. Taigi visam procesui reikia apie 8–10 metų. Be to, reikalingos didžiulės lėšos (pvz., AIDSVAX sukurti ir ištirti reikėjo 350 mln JAV dolerių).

3. Matematinė analizė, atlikta su skiepais nuo ŽIV, kurių sudėtyje yra CTL epitopų, parodė, kad nors skiepai neapsaugos 100 proc. nuo ŽIV, tačiau jų nauda bus didelė: sumažėjusi viremija sąlygos lėtesnę ligos eigą, mažesnę užkrečiamumą, sulėtins ligos eigą, kai reikalingas gydymas priešvirusiniais vaistais, atitolins letalią ligos baigtį. Taip AIDS epidemija galėtų būti atitolinama 22 metams. Dabar įmanoma stiprinti prevencines priemones, kurti naujus antiretrovirusinius vaistus bei naujus veiksmingesnius skiepus (17).

Vaccine for human immunodeficiency virus (HIV) – relevance of these days

Alvydas Laiškonis, Evelina Pukenytė

Clinic of Infectious Diseases, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: human immunodeficiency virus (HIV), HIV-1 vaccine, adeno-associated virus.

Summary. Since 1980 more than 25 million people have died from acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), which results from infection with human immunodeficiency virus (HIV). Number of new cases increases very threateningly. One and the most effective method to stop the progress of epidemic is the development of the vaccine for HIV. There is the presentation of the first stage of the vaccine for HIV testing (structure, methodology), which is now on trial in St. Pierre hospital, Brussels University. HIV characteristics which inflame the process of the vaccine development, historical facts and facts about vaccines on trial in these days are reviewed in this article. More than 10 000 volunteers have been participating in various clinical trials since 1987. The development of the vaccine is a very difficult, long-terming (about 8-10 years) and costly process. The process of the vaccine testing is very difficult in developing countries where the infection spreads the most rapidly. Available data confirm that the vaccine must be multi-componential, inducing cellu-

lar, humoral immunity against various subtypes of HIV. The vaccine cannot protect fully but the changes of the natural infection course could decrease virulence, distance the stage of AIDS, and retard the spread of the epidemic.

Correspondence to A. Laiškonis, Clinic of Infectious Diseases, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 50009 Kaunas, Lithuania. E-mail: infektkl@kmu.lt

Literatūra

1. Lucht F. Vaccination contre le VIH: état des lieux et perspectives épidémiologiques Lucht F. Anti-HIV vaccination: the current state and the epidemiological perspectives. *Medecine et maladies infectieuses* 2003;33 Suppl B:67-8.
2. Girard PM, Katlama Ch, Pialoux G, editors. VIH. 6th ed. France: Saint-Just-la-Pendue; 2004. p.39-46, 359, 547-9.
3. AIDS Epidemic Update 2003. Available from: URL: <http://www.unaids.org>
4. Protocole d'étude d'un vaccin candidat anti-VIH à base d'AAV gag-PR-DRT. Protocole of the resaerch of experimental anti-HIV vaccin based on d'AAV gag-PR-fRT. IAVI, version 24 sept. 2003. Available from: URL: <http://www.iavi.org>
5. Esparza J, Bhamarapravati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines : why, when, where, and how? *Lancet* 2000;355:2061-6.
6. Frater J. The Impact of HIV-1 Subtype on the Clinical Response on HAART. *J HIV Therapy* 2002;7(4):92-6.
7. Kantor R, Katzenstein D. Polymorphisme in HIV-1 Non-subtype B Protease and Reverse Transcriptase and its Potential Impact on Drug Susceptibility and Drug Resistance Evolution. *AIDS Rev* 2003;5:25-35.
8. Weidle PJ, Mastro TD, Grant AD, Nkengasong J, Macharia D. HIV/AIDS treatment and HIV vaccines for Africa. *Lancet* 2002;359:2261-7.
9. Mital D, Pillay D. The impact of HIV-1 subtype on drug resistance. *J HIV Therapy* 2001;6(3):56-60.
10. Perrin L, Kaiser L, Yerly S. Travel and the spread of HIV-1 genetic variants. *Lancet Infect Dis* 2003;3:22-7.
11. Thompson MM, Perez-Alvarez L, Najera R. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. *Lancet Infect Dis* 2002;2: 461-71.
12. Esparza J, Chang ML, Widdus R, Madrid Y, Walker N, Ghys PD. Estimation of "needs" and "probable uptake" for HIV/AIDS preventive vaccines based on possible policies and likely acceptance (a WHO/UNAIDS/IAVI study). *Vaccine* 2003;21: 2032-41.
13. IAVI Database of AIDS Vaccines in Human Trials. Available from: URL: <http://www.iavi.org> [accessed 10 02 2003].
14. Cao H, Kaleebu P, Hom D, Flores J, Agrawal D, Jones N, et al. Immunogenicity of a Recombinant Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Canarypox Vaccine in HIV-Seronegative Ugandan Volunteers: Results of the HIV Network for Prevention Trials 007 Vaccine Study. *J Infect Dis* 2003;187:887-95.
15. Jeffrey L. Results of the First Phase 3 Trial on AIDS Vaccine. *AIDS Read* 2003;13:155-6.
16. Simon M-Ch. „Volontaires“ pour un vaccin: histoire d'une campagne. Simon MCh. „Volunteers“ for the test of vaccine: history of the campaign. *ANRS Information* 2001;35:13-5.
17. Ballegooijen M, Bogaards JA, weverling GJ, Boerlijst MC, Goudsmit J. AIDS vaccines that allow HIV-1 to infect and escape immunologic control. A mathematic analysis of mass vaccination. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:214-20.

*Straipsnis gautas 2004 06 28, priimtas 2004 10 20
Received 28 June 2004, accepted 20 October 2004*