

Záhada vzniku AIDS

(The Puzzling Origins of AIDS)

Jim Moore

American Scientist, Vol. 92, November-December 2004, s. 540 – 547

Volně přeložil s zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Nedlouho po objevu viru lidského imunodeficitu (HIV), původce AIDS, si vědci uvědomili, že nápadně podobné projevy imunodeficitu se objevují také mezi makaky, chovanými v zajetí v různých amerických výzkumných laboratořích. Brzo byl objeven i původce nemoci makaků – virus opičího imunodeficitu (SIV), který se vyskytuje u divoce žijících západoafrických opic *Cercocebus atys*, ale nevyvolává jejich onemocnění. Tento virus, označený jako SIVsm, je geneticky blízký málo kontagiosní formě viru AIDS HIV-2, nalézané hlavně v některých oblastech Západní Afriky, a proto považovaný za jeho předchůdce. Novější výsledky výzkumu pak ukázaly, že nejbližší je viru HIV-1 příbuzný jiný virus opičího imunodeficitu (SIVcpz), jehož nositeli jsou šimpanzi.

Po porovnání virů opičího imunodeficitu s kmeny HIV-1 a HIV-2 došli výzkumníci k závěru, že muselo dojít k přenosu viru opic na lidi ve více „případech“. U viru HIV-2 nejméně v sedmi a u HIV-1 ve třech. Tímto virem je dnes ve světě infikováno asi 40 milionů lidí.

Jakým mechanismem došlo k přenosu SIVcpz i SIVsm a ke vzniku jejich patogenity pro člověka? Na základě toho, že před polovinou 20. století nebylo v Africe dokumentováno AIDS podobné onemocnění, a že podobné onemocnění se nevyskytovalo ani zhruba 10 miliony otroků dovezených v 16. až 19. století z Afriky do Nového Světa, se zdá, že k přenosu na lidi došlo poměrně nedávno. A právě o této době se stále diskutuje.

Proč také dva různé viry opic, s nimiž lidé zřejmě přicházeli do styku po celá staletí či tisíciletí, najednou mnohokrát infikují lidi během několika dekád?

Hledání odpovědi na tyto otázky bylo zdlouhavé, ač molekulární biologové se velmi snažili objasnit podstatu a vývoj virů imunodeficitu primátů. Já sám nepatřím k molekulárním biologům, spíše se na výzkumu původu AIDS podílím sledováním socioekologie šimpanzů.

Je záhadou jak a proč vznikla epidemie AIDS. Opičí virus velmi podobný viru HIV-1, který je původcem velké většiny případů AIDS, koluje mezi šimpanzy žijícími v Centrální Africe. To napovídá, že šimpanzi jsou přirozenými nositeli progenitora- předků viru HIV-1. Převládá představa, že k přenosu viru opic na lidi došlo poraněními vzniklými při lovu nebo zpracování ulovených opic. Tato představa však nevysvětluje, proč ke vzniku epidemie AIDS nedošlo již před začátkem 20. století, když šimpanzi byli loveni pro maso již po tisíciletí. Podle názoru jednoho odborníka těžká práce a přesuny domorodců – obyvatel Centrální Afriky v době kolonialismu, ale i používání nesterilních jehel při zdravotních zákrocích v té době, to vše mohlo vést ke vzniku podmínek usnadňujících přenos progenitora od šimpanzů na lidi a po adaptaci k přeměně na HIV. Byly publikovány fotografie dokumentující hromadné očkovací kampaně, prováděné misionáři v různých lokalitách Centrální Afriky.

Hypotéza č. 1: Kontaminovaná poliovakcína

Tato hypotéza je nejkontroverznější. Roku 1992 publikoval novinář Tom Curtis v časopise *Rolling Stone* článek, v němž vyslovil domněnku, že virus HIV mohl v Africe vzniknout při očkovaní experimentální poliovakcínou. Ta mohla být kontaminovaná v té době ještě neznámým virem SIV, jehož nositeli byli afričtí makakové. Buněčné kultury z tkáň ledvin makaků se běžně užívaly k výzkumu růstu virů a k produkci vakcín. Jedna z prvních velkých studií s experimentální poliovakcínou proběhla v letech 1957-1960 v Demokratické

republice Kongo, Burundi a Rwandě, tedy v oblasti považované za centrum epidemie AIDS ve světě. Když se Curtis ptal Hilary Koprowského, průkopníka očkování proti polio, který připravoval tuto velkou studii, nedostal od něj odpověď nebo doklad o tom, zda v laboratoři používali buňky ledvin afrických nebo asijských makaků (ti v přírodě nejsou nositeli SIV). Pokud kultivační média obsahovala SIV (tuto možnost nelze, vzhledem k tehdy používaným technikám, vyloučit), pak více než 900 000 osob mohlo být virem infikováno, což mohl být základ současné epidemie AIDS

Dnes je známá celá řada místních kmenů HIV, takže hromadné očkovací akce se sotva podílely na jejich vzniku. Avšak počáteční výskyt hlavního pandemického kmene skupiny HIV-1, (označovaného jako „M“ main) celkem odpovídá lokalitám, kde byla podávána Koprowského vakcína. Hypotéza o podílu OPV na šíření AIDS se nyní aplikuje hlavně na tento kmen HIV-1.

Kontaminace OPV je jen jednou ze čtyř současných hypotéz, které jsou navíc snadno falsifikovatelné. Jasno by přinesl průkaz M viru HIV-1 ve vzorcích tkání, na nichž byly polioviry kultivovány. Dosud se tak však nestalo. Řada odborníků pokládá tuto hypotézu za málo pravděpodobnou a dnes se všeobecně prosadil názor, že tato hypotéza není opodstatněná. Ani nová zjištění různých molekulárních biologů nenašla důkazy podporující hypotézu o šíření HIV vakcínou OPV. Např. roku 2000 vyšetřil filadelfský Wistar Institute, domovské pracoviště Koprowského, několik ještě uchovaných vzorků vakcíny. V žádném neprokázali přítomnost DNA opice a SIV. To však nevylučuje možnost, že při místní kultivaci a množení poliovirů v Africe (k získání většího množství vakcíny) nedošlo k její kontaminaci SIV. Rozhodující proto je, zda při kterékoliv etapě Koprowského vakcinačního programu užili jako kultivační medium ledviny šimpanzů. Jsou očití svědci jak pro, tak proti tomuto tvrzení. Chybění průkazu SIVcpz v několika vzorcích živých vakcinačních poliovirů stejného typu, jaký byl použit v Africe, nemůže být důkazem nepřítomnosti tohoto viru v šaržích vakcíny, které se snad vyráběly místně.

Druhým důvodem ke zpochybnění „hypotézy OPV“ je zpráva B.T.Korber a spol. publikovaná roku 2000 v časopise *Science*. Na základě molekulárních odlišností mezi HIV-1 skupiny M odhadli čas cirkulace jejich posledního předchůdce. Doba „1931“ (1915-1941 při 95 % intervalu spolehlivosti) se o několik desetiletí liší od podávání vakcíny OPV. Výpočet cirkulace takových společných matečních virů může být ovlivněn genetickou rekombinací jejich subtypů („virový sex“) a přibývají důkazy o tom, že rekombinace různých kmenů HIV může být běžná. Takže uvedený čas nemusí odpovídat skutečnosti. Ovšem další nezávislé analýzy, užívající jiných metod, dospěly k velmi podobnému termínu. Analogická studie HIV-2 odhadla vznik hlavní skupiny na léta 1940 – 1945.

Další pochybnosti o „hypotéze OPV“ plynou z faktu, že podruh šimpanzů, který spolupracovníci Koprowského užívali k testování bezpečnosti vakcíny, byl chován na jejich farmě Camp Lindi poblíž Kisangani. Není však jasné odkud byli bráni šimpanzi pro lokální výrobu vakcíny. Kmen SIVcpz, který je HIV-1 nejvíce příbuzný, byl až dosud nalezen jen u podruhu šimpanze *Pan troglodytes troglodytes*, žijícího v Západní Africe. Jiný, méně příbuzný kmen HIV byl zjištěn jen u *Pan troglodytes schweinfurthii*, podruhu šimpanze žijícího v oblasti farmy Camp Lindii. Nejbližší známá populace *P. t. troglodytes* je více než 500 km vzdálena o této farmy. To znamená, že šimpanzi chycení v lokalitě farmy nemohli být nositeli kmene SIVcpz, který je nejpravděpodobněji matečním předchůdcem viru HIV-1.

Tento argument ale není dost přesvědčivý. Stakilometrové vzdálenosti nemusí v Centrální Africe představovat závažnou překážku. Kisangani leží v povodí řeky Kongo, které má stakilometrové hranice s teritoriem *P. t. troglodytes*. Zejména po kmenových potyčkách koncem 19. století, se obchod na řece rozrostl. Pokud se rozšířily zprávy o tom, že Američané v Kisangani dobře platí za mladé opice, bylo by překvapující, kdyby aspoň několik lovců sem nedovezlo opice i z velké vzdálenosti.

Souhrnem lze říci, že i když většina v posledních letech publikovaných výzkumů naznačuje, že hypotéze o podílu OPV na šíření HIV je mylná, je zatím předčasné tvrdit, že je nepravdivá.

Hypotéza č. 2: Poranění lovců zvěře

Tato druhá velká hypotéza se zakládá na náhodném přenosu SIV na lovce při krvácejícím poranění infikovaného primáta. Podle této hypotézy virus u lidí zpravidla vymizí, ale nejspíš několikrát během 20. století se udržel a přeměnil na HIV. Není těžké představit si lovce zraněné při lovu poraněnými opicemi. Takový přirozený mezidruhový přenos je asi příčinou širokého rozšíření různých kmenů SIV mezi primáty v Africe. Proto hypotézy o „poranění lovce“ nebo o „přirozeném přenosu“ jsou dnes nejpřijatelnější. Podle nich doba rozšíření HIV-1 a HIV-2 ve 2. polovině 20. století je dána urbanizačními a obchodními změnami ve společnosti. Tyto změny vytvořily ideální podmínky pro šíření pohlavních nemocí.

Na rozdíl od „OPV hypotézy“ je těžké oponovat proti této druhé hypotéze, i když spojitost OPV s HIV-1 skupiny M pomíjí existenci řady jiných kmenů HIV a pojem „modernizace“ je dostatečně široký na to, aby pokryl všechny možnosti. Lovecká hypotéza není ani omezena časem. Především, mnoho Afričanů se začalo do koloniálních měst a přístavů stěhovat v 19. století. Hypotéza, která neodpovídá době vzniku epidemie AIDS a kterou nelze překrucovat však nemusí být mylná.

Hypotéza č. 3: Kontaminované injekční jehly

Další hypotéza si všímá velké změny práce zdravotníků v druhé polovině 20. století, související s vynálezem a výrobou jednorázových stříkaček z plastů. Na celém světě je tak možné používat zaručeně sterilní stříkačky, při čemž náklady na jejich výrobu jsou téměř o dva řády menší než na výrobu stříkaček ze skla. To vedlo k obrovskému nárůstu injekčního podávání preparátů. Snadné dávkování a fakt, že pacient nemůže preparát aplikovaný v injekci ani ztratit, ani prodat, uvítali zejména lékaři v rozvojových zemích k podávání nejen léků, ale i vitamínů, analgetik a dalších běžných přípravků.

Problém je však v tom, že i ta minimální cena je stále příliš vysoká pro lidi žijící mimo tržní společnost a že plastické stříkačky nelze sterilizovat varem, protože se deformují. Relativní dostupnost jednorázových stříkaček významně přispěla k injekční léčbě řady nemocí. Ale nebyly vždy po ruce v potřebném množství, nebo až tak levné, aby pokryly všechny potřeby. Následkem toho byly opakovaně užívány stříkačky bez sterilizace, což mělo za následek parenterální přenos různých agens, včetně HIV. Pozoruhodný je podíl zdravotnických středisek, opakovaně používajících stříkačky nebo jehly bez sterilizace, v některých afrických státech. V letech 1997-1998 to bylo cca 18 % středisek ve státě Pobřeží slonoviny, 20 % v Ugandě, 40 % ve Svazijsku a 60 % v Čadu.

A. Marx, virolog z univerzity v Tulane a člen Diamondova Výzkumného centra AIDS, se domnívá, že náš imunitní systém je za normálních okolností schopný do jednoho či dvou týdnů vypořádat se s náhodnou expozicí SIV, např. při kuchání opic. Je také zastáncem názoru, že přerod SIV v HIV vyžaduje řadu mutací, které souvisí s početností populace viru. Tvrdí, že musí být nějaká okolnost, která umožňuje přítomnost SIV u lidí ve vysoké koncentraci po dostatečně dlouhou dobu, takže se mohou uplatnit spontánní mutace viru. Myslí, že touto okolností může být „pasážování“ SIV nesterilními jehlami. Např. poraněný lovec může dostat injekci v době, kdy v jeho krvi je ještě stále vysoká hladina viru SIV. Stejnou jehlou může být infikovaná další osoba, která pak dostane další injekci a přenos se tak stále opakuje. Vysoké hladiny virové populace se tak mohou udržovat podáním injekcí různým osobám. Při každém přenosu kontaminovanou jehlou se virus dostává do nového hostitele a má tak možnost množit se dříve, než si infikovaná osoba vytvoří imunitu. Pravděpodobnost mutací se tak stupňuje až se SIV může adaptovat na lidi a vznikne HIV.

Hypotéza č. 4: Skutečné peklo

Spolu se dvěma studenty jsme přišli na jinou variantu hypotézy o poraněných lovcích. V jednom článku časopisu *Discover* byla nadhozena představa, že příčinou vzniku AIDS mohl být zmatek, který nastal po zrušení koloniálních panství v centrální Africe. Koloniální úřady dbaly na dodržování zákonů, ale když byly zrušeny nastala „bezbřehá svoboda“, která vytvořila i podmínky ke vzniku nového onemocnění.

Občas jsme se dozvídali o tvrdosti belgické správy, ale nikdo netušil, že v době od 1880 do počátku II. Světové války asi zemřelo následkem koloniálních praktik ve Francouzské Rovníkové Africe a sousedním Belgickém Kongu více lidí, než v předchozích 400 letech odvlékání Afričanů do otroctví. Hledali jsme příčiny tak velkého úbytku obyvatel v době před šedesátými roky 20.století, kdy kolonizace skončila.

Nebylo těžké zjistit, že zejména před I. Světovou válkou byly tisíce lidí drženy v pracovních táborech s nízkou úrovní hygieny i stravování, kde museli vykonávat nejtěžší práce. Jen těžko si lze představit vhodnější podmínky ke vzniku nemocí souvisejících a malou imunitou. Při dobře míněné, ale zcela nedostatečně vybavené zdravotní péči, lékaři běžně očkovali pracovníky proti variole a dysenterii, pacienti se spavou nemocí léčili sériemi injekcí. K tomu měli jen hrst stříkaček. O nutnosti jejich sterilizace sice věděli, ale pravidelně ji neprováděli, takže parenterální přenos patogenů byl běžný. K uklidnění nepokojů mezi pracovníky byly do některých táborů oficiálně zvány sexuální pracovnice.

Tak to vypadalo v táborech, ale podobná situace byla i mimo ně při snaze o eradikaci varioly a spavé nemoci (obě nemoci značně snižovaly produktivitu). Byl tak veliký nedostatek stříkaček, že např.roku 1916 jedna expedice při kontrole spavé nemoci léčila 89.000 osob v jedné oblasti Centrální Afriky pomocí pouhých šesti injekčních stříkaček. Nebo před zavedením vysušené vakcíny proti variole v roce 1914, spočívala jediná možnost transportu vakcíny do vzdálenějších míst v postupném očkování řady poslů. Tito po osmi dnech, kdy se u nich vyvinula neštovičná chránička, se stali dodavatelem „vakcíny“, když obsah pustuly byl přenesen na dalšího posla. Podle záznamů bylo takto očkováno nejméně 14 000 osob. Tato metoda byla v Evropě zakázána asi o 20 let dříve, protože velmi často tímto způsobem došlo k přenosu příjice. Všechna zmíněná fakta mohla přispět ke vzniku HIV ze SIVcpz.

Korberova práce uveřejněná ve *Science* považuje za dobu vzniku skupiny M HIV-1 prva desetiletí 20. století. Je-li to správný údaj, pak lze vznik HIV přičítat poměrům za doby kolonialismu. Nelze však přejít původní znění hypotézy o poranění lovců, která si nevšímá vlivu urbanizace, nebo ji považuje za méně významnou a také přináší možné vysvětlení počátku epidemie HIV v té době.

Ale žádný z uvedených dohadů neobjasňuje interval mezi předpokládaným vznikem HIV na počátku 20. století a velkým rozšířením AIDS v Africe, k němuž došlo až počátkem 80. let 20. století. Jistě je možné, že jde jen o nedostatek informací z tohoto období. V současnosti se hypotézy kryjí se zjištěnými fakty natolik neúplně, že žádná z nich není dostatečně přesvědčivá. Každou z nich lze však považovat za možnou a to je zlé. Je pravdou, že nesterilní injekční jehly se mohou podílet na parenterálním přenosu nález, že kontaminovaná poliovakcína mohla přenést opičí virus (dnes nazývaný SV40) na miliony očkovaných, že lékaři někdy provádí riskantní výzkumné práce, že poměry za kolonialismu měly velký dopad na zdraví Afričanů i to, že při expozici divoče žijícím zvířatům může dojít k přenosu patogenů na lidi..

Je možné diskutovat o tom, zda objasnění původu HIV a AIDS má pro současnost nějaký význam a signalizuje nějaká rizika, např. že konzumace masa divokých zvířat, která mohou být přírodními rezervoáry původců nově se objevujících infekcí jako je SARS, nebo přenos nebezpečných nových virů zvířecími transplantáty lidem. Podle mého názoru hlubší znalosti o tom co se stalo, a co může za lehce odlišných podmínek lehce znovu nastat, pomůže lidstvu k pochopení podobných nebezpečí a k minimalizaci rizika vzniku další světové pohromy.

17 citací, kopie u překladatele

Poznámky překladatele

Když jsem před více jak 20 lety psal první SM o nové záhadné nemoci Hait'anů a homosexuálů, byly zprávy o původci nemoci a jejím šíření z dnešního pohledu velmi primitivní. Během času naše znalosti o HIV a AIDS se podstatně zvětšily, ale v ještě větší míře došlo k rozšíření této infekce v celém světě. Není proto náhodou, že jeden z mých posledních Studijních materiálů je opět věnován tématu AIDS.

Při komplexním pojetí epidemiologie nevystačíme jen se znalostmi o původci nemoci, o cestách jeho přenosu, nebo o vnímavosti či imunitě vůči němu. Tento SMD je krásným příkladem uvažování v širších souvislostech, hodnocení pracovních hypotéz na základě faktů, byť někdy sporých a sporných a uvažování o důsledcích chování a činnosti tvora, který se sám nazval Homo sapiens, tedy Člověk **moudrý**.