

Humant immunbristvirus och förvärvat immunbristsyndrom

Inledning

Humant immunbristvirus (HIV) är ett retrovirus som bland annat angriper T-hjälparlymfocyter och makrofager (två typer av leukocyter = vita blodkroppar) i människans immunförsvar. Detta gör individen lätt tillgänglig för infektionssjukdomar, varför individen utan farmakologisk terapi för eller senare kommer att utveckla ett livshotande tillstånd benämnt förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). Obehandlat leder detta i nästan samtliga fall till att individen avlider. AIDS betraktas idag som en allvarlig, världsomfattande pandemi. Speciellt allvarlig är situationen i utvecklingsländer i Afrika sönder om Sahara.

Humant immunbristvirus (HIV)

Humant immunbristvirus (eng: *human immunodeficiency virus*, *HIV*) är ett RNA-virus av familjen *retrovirus*. Viruset innehåller två enkelsträngade RNA-molekyler och är nästan sfäriskt med en diameter på omkring 120 nm. Virusets värdceller, de celler i människor som det angriper, är främst T-hjälparceller som har receptorn CD4 på sina ytor. På virusets yta finns ett glykoprotein, gp-120, som binder till CD4-receptorer.

I normala fall är det i celler nukleinsyran deoxiribonukleinsyra (DNA) som används som mall för att skapa nya ribonukleinsyra-molekyler (RNA-molekyler), som sedan förflyttas till och används i ribosomer för proteintillverkning utifrån de instruktioner, gener, som finns i RNA:t (ursprungligen DNA:t). Denna ”kopieringsprocess”, från DNA till RNA (i detta fall till s.k. budbärar-RNA) kallas *transkription*. Retrovirus, emellertid, skapar utifrån sitt enkelsträngade RNA, nya molekyler av dubbelsträngat DNA via en process som benämns *omvänd transkription*; härav namnet retrovirus (latin: *retro*: bakåt).

Det bildade DNA:t infogas sedan i värdcellens DNA. Den infekterade cellen kan sedan bilda nya kopior av virusets RNA likaväl som de proteiner som virusets gener kodar för. Från dessa delar bildas åtskilliga nya viruspartiklar som i sin tur kan infektera andra celler.

Vid transkription i normala celler kontrolleras det bildade RNA:t för eventuella fel; felaktiga RNA-molekyler ska inte kunna användas. Vid denna omvända transkription, emellertid, finns ingen sådan kontrollmekanism. Detta är en anledning till att HIV-virus muterar väldigt ofta. De flesta mutationer gör viruset obrukligt, men vissa mutationer är istället till nytta för viruset; exempelvis kan det bli resistent mot antivirala läkemedel såsom bromsmediciner (som bromsar virusreplikationen hos individen). Denna snabba mutation är också en viktig anledning till att HIV är ett svårt mål för vaccinutveckling.

Det finns två arter av HIV-viruset, HIV-1 samt HIV-2, varav den första står för de flesta HIV-fallen på jorden. HIV-2 återfinns i begränsad omfattning i västra Afrika. Normalt är det HIV-1 som avses med enbart begreppet ”HIV”.

Ursprung och smittvägar

HIV misstänks ha utvecklats i de västra delarna av centrala Afrika. HIV-1 antas ursprungligen ha drabbat schimpanser och som zoonos ha överfört till människor. HIV-2 antas ha sitt ursprung hos en art av primater i Guinea-Bissau. Den tidigaste infektionen av HIV-1 som dokumenterats påträffades år 1959 hos en vuxen man i Kongo. En ung amerikansk man som dog 1969 befanns också vara bärare av viruset, liksom en norsk seglare som avled omkring 1976.

HIV smittar via kroppsvätskor, oftast vid blodtransfusioner, till nyfödda barn vid förlossning och amning samt vid (oskyddade) anala, vaginala och orala samlag. Beträffande det sistnämnda gäller överföringsrisken främst från könsorgan till munslemhinna och inte tvärtom. Risken att en moder smittar sitt barn kan reduceras på farmakologisk väg samt med kejsarsnitt och utebliven amning, där detta är möjligt. Risken reduceras då från cirka 30 % till < 1 %.

Infektionsförlopp

När gp-120 på en HIV-viruspartikel har bundit till en CD4-receptor på en T-hjälparcell förändras formen på gp-120 så att glykoproteinet gp-41 kommer att synas vid ytan. En del av gp-41 sticker fram och når T-hjälparcellen varvid en fusion av virushölje och cellmembran inträffar. Nu förs virusets RNA samt vissa enzymer in i cellen, varefter virusenzymet *omvänt tran-*

skriptas omvandlar virusets enkelsträngade RNA till dubbelsträngat DNA i cellens cytosol. Den nya DNA-molekylen kallas *proviral DNA* (eller *provirus*) och transporteras till cellkärnan där virusenzymet *integraser* ser till att integrera det provirala DNA:t med värdcellens DNA.

När cellen väl blivit infekterad, kan den börja producera nya viruspartiklar. Allteftersom fler viruspartiklar sprider sig i kroppen, minskar koncentrationen av T-hjälparcellerna.

Sjukdomsförlopp

Den första tiden efter smittotillfället benämns *primärinfektion* och karaktäriseras av kraftig virusreplikation. Inom några veckor utvecklar en betydande andel av alla smittade symptom såsom feber, huvudvärk och lymfkörtelförstoring. Dessa symptom misstages ofta för influensa eller andra mindre allvarliga sjukdomar, vilket är olyckligt eftersom individen är speciellt smittsam under den här perioden.

Efter ytterligare några få veckor försvinner oftast symptomen och individen inträder en till synes ”frisk” period. Denna period kan vara från några veckor till uppemot 20 år. Individen är emellertid fortfarande smittbärande och kan fortfarande sprida viruset till andra. Antalet T-hjälparceller minskar dock successivt och kommer så småningom att nå så låga nivåer att opportunistiska infektionssjukdomar (d.v.s. infektionssjukdomar som mycket sällan drabbar personer med fullgott immunförsvar) och tumörer uppträder. Diagnosen förvärvat immunbristsyndrom (eng: *Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS*) sätts när individen fått en diagnos fastställd på någon AIDS-definerande opportunistisk sjukdom. Begreppet AIDS är således något vagt definierat, kan tyckas. Ofta kan begreppet emellertid i praktiken konkretiseras något, ty AIDS-perioden sällan inträffar innan T-hjälparcellskoncentrationen sjunkit till 200 celler/ μ l.

Bromsmediciner

För att en medicinering ska vara effektiv bör flera olika substanser användas (minst tre stycken), också i tämligen höga doser. Detta görs inte enbart för att på så många sätt som möjligt hindra viruset från att föröka sig i kroppen, utan också för att undvika att viruset blir resistent mot samtliga preparaten; om viruset skulle bli resistent mot ett preparat, fortsätter ändå de andra att verka. Det är dock inte möjligt att kombinera läkemedlen ”hur som helst”. Bromsmediciner följer vanliga farmakodynamiska principer, varför vissa kombinationer tillsammans kan ge sämre effekt än något/några av de enskilda för sig genom att de t.ex. konkurrerar ut varandra eller fungerar som inhibitorer för varandra. Det är också möjligt att de ger positiva effekter tillsammans, d.v.s. att de ger s.k. potentiell effekt.

Bromsmediciner har emellertid svåra biverkningar, bl.a. illamående och diarré. Man har bl.a. därför på senare tid valt att tillsätta medicinering senare i sjukdomsförloppet. Senare riktlinjer gör gällande att medicinering bör tillsättas när koncentrationen av T-hjälparceller sjunkit till mellan 350 och 200 celler/ μ l. En individ som är HIV-infekterad och uppvisar tecken på sviktande immunförsvar kan emellertid få påbörja medicineringen innan cellkoncentrationen sjunkit till dessa nivåer. Medicinering gör ofta att koncentrationen av HIV-virus sjunker från mellan 10^3 och 10^2 kopior/ μ l till nivåer $< 5 \times 10^{-2}$ kopior/ μ l. En positiv effekt av detta är att T-hjälparcellkoncentrationen ofta stiger under flera års tid, men oftast inte till normala nivåer. Risken för opportunistiska infektioner minskar. Det förefaller vidare som om även individer med långt gånget AIDS kan bli väl hjälpta av mediciner.

Terapieffekten av medicineringen mäts med blodprov som analyseras med avseende på koncentrationerna av viruspartiklar och T-hjälparceller. Det är mycket angeläget att patienten är

införstådd i medicineringens natur och i vikten av följsamhet till behandlingen; ett par uteblivna doser gör att replikationen av virus ökar, och i närvaro av läkemedel är då risken hög att mutationer orsakar resistens mot dessa.

Läkemedel

Det finns idag främst fyra olika typer av läkemedel mot HIV.

- Nukleosidanaloger (eng: Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)

Dessa läkemedel ser ut som naturliga nukleosider och måste, innan de kan verka, bindas till fosfatgrupper, vilket sker med kroppens egna enzymer. Efter bindningen är det istället fråga om nukleotidanaloger. Dessa binds till enzymet omvänt transkriptions och infogas som ”artificiella delar” i DNA-molekylen som bildas. Denna kan då inte bildas färdigt, och viruset har således oskadliggjorts. Ett känt, tidigt exempel på ett NRTI är zidovudin (AZT).

En närbesläktad läkemedelstyp är nukleotidanalogerna som redan från början är bundna till fosfatgrupper.

- Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

Dessa läkemedel hämmar enzymet omvänt transkriptions, vilket innebär att nya virus inte kan bildas.

- Proteashämmare

Dessa läkemedel fungerar som inhibitorer på (hämmar) enzymet proteas som spjälkar stora proteiner till mindre delar, vilket krävs för att bilda nya viruspartiklar. Förvisso kan fortfarande nya viruspartiklar bildas efter tillsats av proteashämmare, men dessa är inte kapabla att infektera celler.

- Fusionshämmare

Dessa läkemedel motverkar inträdet av viruspartiklar i cellerna.

En effektiv behandling mot HIV betecknas ofta med uttrycket HAART (eng: *Highly active antiretroviral therapy*). Begreppet mega-HAART används för att beteckna behandlingar med fler än fyra olika läkemedel. Sådana omfattande behandlingar används endast då normala behandlingsmetoder inte längre fungerar p.g.a. exv. resistens.

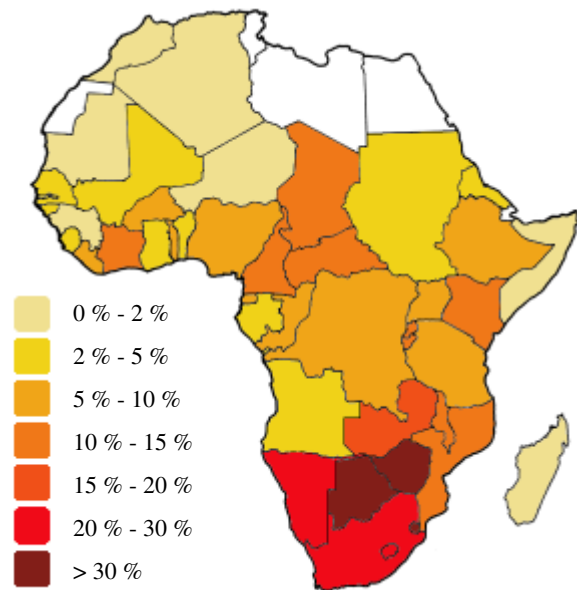
Vaccin

Ett vaccin mot HIV är mycket eftertraktat. Dels för att HAART inte fungerar optimalt på samtliga patienter men framförallt för att många sjuka i utvecklingsländer inte har tillgång till tillfredställande HIV-behandling (ekonomiskt och praktiskt). HIV är också som mest utbredd i utvecklingsländer. Ett vaccin ses som ett sätt att stävja epidemin. Emellertid har ännu, efter många år av forskning, inte något tillfredställande vaccin kunnat framställas.

Utbredning

FN-organen UNAIDS och WHO uppskattar att mellan 36 och 44 miljoner människor levde med HIV i december 2004. Under hela året uppskattas att mellan 4,3 och 6,4 miljoner människor blev infekterade av HIV samtidigt som mellan 2,8 och 3,5 miljoner människor dog av AIDS. Afrika sönder om Sahara är värst drabbat med mellan 23,4 och 28,4 miljoner infekterade individer. Näst värst drabbat är södra och sydöstra Asien.

I Afrika söder om Sahara antas omkring 7 % av den vuxna befolkningen vara infekterad. Fler kvinnor än män är infekterade (förhållande 1,3). Bland annat antas dåliga ekonomiska förhållanden (som bl.a. implicerar dålig hygien och otillfredsställande sjukvård) samt brist på sexualundervisning vara bidragande faktorer till den negativa situationen. I Västeuropa, emellertid, antas ”endast” cirka 0,3 % av den vuxna befolkningen vara infekterad (Sverige: 0,1 %). Många av de nya HIV-fallen per år i Västeuropa beror dessutom på kontakt med andra, värre drabbade, delar av världen.



Källförteckning

- Wikipedia. *HIV, AIDS, Retrovirus, Antiretroviral drug, Reverse transcriptase, Reverse transcriptase inhibitor, HIV vaccine, AIDS origin, AIDS pandemic, List of countries by HIV/AIDS adult prevalence rate, AIDS in Sub-Saharan Africa*. Wikipedia, the free Encyclopedia. <http://en.wikipedia.org/>
- Bristol-Myers Squibb. *Hiv-virus, När ska man påbörja behandling?, Hiv-läkemedel, Smittvägar, Sjukdomsförlopp*. Bristol-Myers Squibb. <http://www.bms.se/>
- Apoteket AB. *Läkemedelsboken*. Almqvist & Wiksell Tryckeri AB. Uppsala 2005. ISBN 91-85574-52-X.
- Sand, Olav; Sjaastad, Øystein V.; Haug, Egil. *Människans fysiologi*. Förvärvat immunbristsyndrom, Aids (faktaruta s. 372). Liber AB. Stockholm 2004. ISBN 47-05195-7.
- Moberg, Lars. *HIV och AIDS (Vad vet jag om)*. OmniGraf International. 2000. ISBN 97-88992-34-9.

Bildförteckning

- Karta s. 6: Wikipedia