

Az adenovírusok szerepe a nagy patogenitású madárinfluenza elleni védelemben

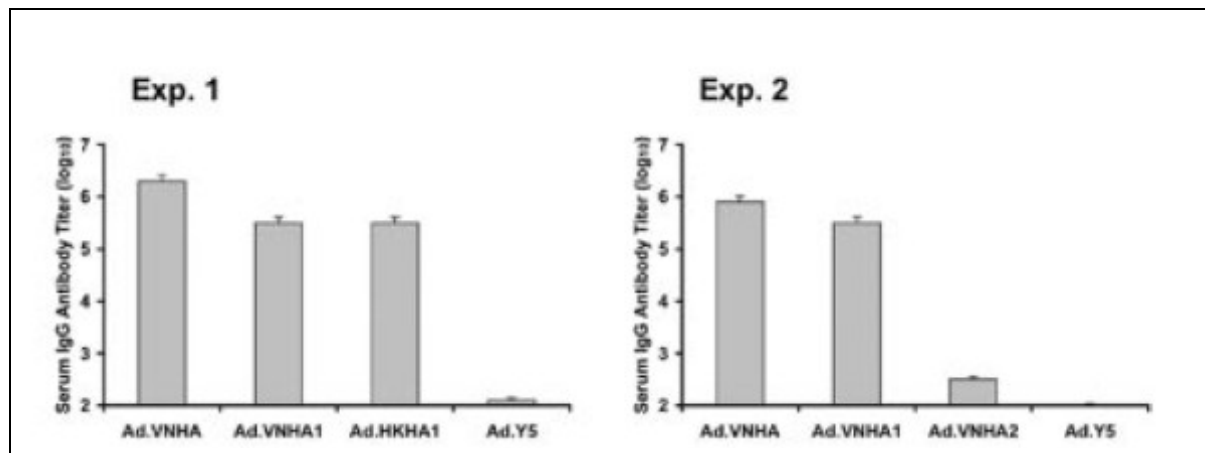
A nagy patogenitású madárinfluenza (HPAI) vírustörzsek megjelenése és folyamatos terjedése miatt igény jelentkezett megfelelő vakcina kifejlesztésére. 2007. január 29-éig a WHO (World Health Organization) adatai alapján 270, laboratórium által igazolt emberi madárinfluenzás megbetegedésből 164 volt halálos (60%-ot meghaladó halálozási ráta).

Humán világvjárvány kialakulásához a vírusoknak meg kellene szerezniük az emberről emberre való terjedés képességét, amiről szerencsére eddig még nincs adat. A H5-ös hemagglutinin (HA) általában madarakat fertőző influenzavírusokban található meg, tehát a járványszerű terjedés akkor volna lehetséges, ha a H5N1-es vírus gént cserélne az emberi influenza vírussal, így létrehozva egy olyan vírust, amely ellen nem lenne védett az emberi populáció. Tehát közegészségügyileg indokolt a felkészülés egy, az emberi szervezethez alkalmazkodott H5N1-es variánsra, hogy lehetőség szerint megelőzzük a fertőződést. Fontos hangsúlyozni azonban, hogy mindeddig nem sikerült „keresztződött” madárinfluenza vírust találni.

Több irányban folyik a vakcinák kutatása, melyek közül néhány már a klinikai tesztelési fázisba is eljutott (pl. inaktivált vírusos, szubvirionos, alacsony patogenitású vírusos vakcinák).

Mind humán-, mind állategészségügyi szempontból fontos lehet az adenovírus vektorokkal történő vakcináció. A H5N1 vírussal szembeni védelemre kifejlesztett ilyen típusú vakcinát preklinikai tesztekben vizsgálták BALB/c egerekben és fehér leghorn csirkékben. A vakcina a madárinfluenza A/Vietnam/1203/2004 jelű törzsének HA fehérjéjének kifejezésére lett tervezve. A rekombináns, nem replikálódó adenovírus vektorokat a HA szekvencia meghatározása után 36 napon belül sikerült előállítani. A vakcinák kódjai: VN/1203/2004 madárinfluenza vírustól: teljes hemagglutinint kódoló: Ad.VNHA, HA1 és HA2 hemagglutinin alegységet tartalmazók: Ad.VNHA1 és

Ad.VNHA2. Emellett még egy hong-kongi törzs (HK/156/97) HA1 alegységét kódoló vektort is előállítottak.



Az eredmények szerint a H5 specifikus IgG szint a teljes hemagglutinint tartalmazó vektor (Ad.VNHA) esetén volt a legnagyobb. A két madárinfluenza törzsből származó HA1 alegységeket tartalmazó vektorok (Ad.VNHA1, Ad.HKHA1) hasonló mennyiségű IgG szintet indukáltak. A HA2-öt kódoló vektor három nagyságrenddel alacsonyabb szintű IgG termelődést eredményezett. A hemagglutinint nem tartalmazó, Ad. ψ 5-ös vektor nem váltott ki specifikus ellenanyag termelést.

A csirkék fogékonyabbak az influenzavírus iránt. Míg az egerek túlélésének mediánja 8 nap körül van, addig a csirkék ritkán maradnak életben HPAI vírussal történt fertőzés utáni második napon. A csirkék esetén csak a teljes hemagglutinint kódoló rekombináns adenovírus immunizáló hatását vizsgálták (az egér modell alapján). A nasalis úton (orr nyálkahártyán keresztül) immunizált csirkék 50%-a a ráfertőzés után elpusztult, míg a subcutan (bőr alá oltva) immunizáltak mind túléltek. Valószínűleg ez azért volt, mert a vektor kevésbé stimulálta a nasalis immunizálás során a csirkék immunrendszerét. A subcutan alkalmazott vakcina nagymértékben csökkentette a madárinfluenza vírusának replikációját is.

Egy esetleges világjárvány megelőzésében legfontosabb feladat a madárinfluenza terjedésének megakadályozása baromfi állományokban. Így az emberről-emberre terjedő vírustörzs kialakulásának esélyét is csökkentjük. Az adenovírus alapú vakcina előnye, hogy emberben és állatokban egyaránt alkalmazható, keresztvédettséget tesz lehetővé. Az adenovírusok szaporításához továbbá nem kell embrionált tojásokat alkalmazni (pl. Cre8-as sejttenyészeteken lehet szaporítani ezeket a vektorokat). Elméletileg problémát jelenthet, hogy az emberi populációban az 5-ös adenovírus ellen alapimmunitás van jelen. Más influenza vírustörzsből készült rekombináns adenovírusvektorral végzett klinikai vizsgálatok eredménye szerint ez nem hiúsította meg a sikeres immunizálást.

Irodalomjegyzék:

Wentao Gao, Adam C. Soloff, Xiuhua Lu, Angela Montecalvo, Doan C. Nguyen, Yumi Matsuoka, Paul D. Robbins, David E. Swayne, Ruben O. Donis, Jacqueline M. Katz, Simon M. Barratt-Boyes, Andrea Gambotto: Protection of Mice and Poultry from Lethal H5N1 Avian Influenza Virus through Adenovirus-Based Immunization
Journal of Virology, Feb. 2006, p. 1959–1964, Vol. 80, No. 4

Kanta Subbarao, Catherine Luke: H5N1 Viruses and Vaccines
PLOS pathogens, March 2007, p. 1-3, Vol. 3, Issue 3