

TVÅ SINSEMELLAN OLIKA HIV KÄNDA

Olikheterna kan förklara infektionens mekanismer

TVÅ olika typer av humant immunbristvirus är kända, HIV-1 och HIV-2. Medan HIV-1 har en global spridning förekommer HIV-2 främst i Västafrika. De skiljer sig även vad beträffar naturalförlopp och biologiska egenskaper kan bidra till olikheterna i geografisk distribution och klinisk bild. I Sverige förekommer HIV-2 främst bland invandrare från endemiska områden.

HIV-2 isolerades första gången 1985 från patienter med ursprung i Västafrika [1]. De första kända patienter som kunnat beläggas med laboratoriediagnos har sannolikt infekterats på 1960-talet i Guinea-Bissau, Västafrika [2, 3]. HIV-2 har principiellt samma genetiska struktur som HIV-1 och sekvenshomologin på aminosyranivå mellan HIV-1 och HIV-2 är ca 40 procent [4].

Genetiskt har dock HIV-2 betydligt större likhet (70–80 procent) med apornas immunbristvirus (SIV) än med HIV-1, härav hypotesen att HIV-2 har sitt ursprung bland apor i Västafrika [5]. HIV-2 har också förmåga att infektera makapor, vilket har kunnat användas i

experimentella modeller, bl a av oss på Smittskyddsinstitutet, för utveckling av vaccin mot HIV [6]. HIV-1 kan infektera schimpanser, men endast undantagsvis makapor.

Vi bedriver sedan länge ett samarbete med nationella folkhälsolaboratoriet i Guinea-Bissau. Med stöd av Sida har vi etablerat rutindiagnostik för HIV och gjort seroepidemiologiska undersökningar av infektionens utbredning.

Med stöd av Sarec (Swedish Agency for Research Cooperation with Developing Countries) bedrivs forskning rörande HIV-2, speciellt med avseende på incidens, klinisk bild och naturalförlopp samt eventuell inverkan av andra infektioner, t ex andra humana retrovirus (humant T-lymfotropt virus typ I och II [HTLV-I/II]) och tuberkulos. Studierna utgör också ett led i förberedelsearbetet inför kommande fältprövningar av HIV-vacciner. När lämpliga tänkbara vacciner finns kan fältprövning ske i de kohorter som under tiden förberetts i Guinea-Bissau.

Immunologiska diagnosmetoder

Diagnostik av HIV-1 och HIV-2 görs vanligen med immunologiska metoder för bestämning av antikroppar i serum. Serum screenas med ett kombinerat test, vanligen ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), för både HIV-1 och HIV-2, varefter konfirmering av positiva prov görs med Western blot-test (WB) som är specifika för HIV-1 respektive HIV-2. Speciella peptidbaserade test med god diskriminatorisk förmåga används ofta för att differentiera mellan de två virusen.

I Guinea-Bissau har vi på senare år använt oss av en sk alternativt konfirmerande strategi, då vi genom att kombinera tre förhållandevis enkla och billiga test (ELISA och snabbtest) har kunnat uppnå samma prestanda som vid konventionell bekräftande testning med WB [7], vilken är dyrare och tekniskt mer krävande. I speciella fall kan även polymeraskedjereaktionstest (PCR) användas [8].

Olika epidemiologiska trender

Smittvägarna är i princip desamma för HIV-1 och HIV-2, men ändå noteras

anmärkningsvärda skillnader i den globala distributionen av de båda virusen. HIV-1 har stor spridning i västvärlden, Sydamerika, stora delar av Afrika söder om Sahara och i delar av Asien. HIV-2 däremot har sitt epicentrum i Västafrika, med den högsta prevalensen i Guinea-Bissau där exempelvis ca 6 procent av gravida kvinnor, 12 procent av polismän och 20 procent av sjukhusvårdade patienter är infekterade [9, 10 och A Naucclér och medarbetare, opubl data 1992–1995]. Relativt höga prevalenser har observerats i ytterligare några länder i Västafrika. Anhopningar av fall har också rapporterats från Frankrike, Portugal och Indien [11]. För övrigt finns endast enstaka fall beskrivna utanför Västafrika.

Studier i Västafrika har visat att prevalensen av HIV-1 på senare år har ökat medan prevalensen av HIV-2 har varit tämligen stabil [12]. Detta bekräftas av fynd i en prospektiv kohortstudie bland polismän i Guinea-Bissau, där vi har observerat en, i förhållande till prevalensen, oproportionerligt hög incidens av HIV-1 jämfört med HIV-2. Av antalet nya HIV-fall utgör HIV-1 nästan en tredjedel (0,7 procent versus 1,6 procent) medan endast cirka en fyrtiondel prevalentia fall (0,3 procent versus 12 procent) är HIV-1 [9].

Vidare har vi bland gravida kvinnor i Bissau sedan 1987 noterat en signifikant prevalensökning av HIV-1 medan HIV-2-prevalensen varit stationär [A Naucclér och medarbetare, opubl data 1987–1995] (Tabell I). I Senegal är den heterosexuella överföringen av HIV-2 lägre än av HIV-1 [13].

Den åldersspecifika prevalensen ökar med stigande ålder för HIV-2. Vad gäller HIV-1 däremot är de flesta infekterade mellan 20 och 40 år [12].

Flera studier har också samstämmigt visat att HIV-2 i mindre omfattning än HIV-1 överförs från mor till barn [11, 12, 14]. Detta har visats i en egen prospektiv studie i Guinea-Bissau [14] i andra epidemiologiska kartläggningar där det framgår att förekomst av HIV-2 bland barn är mycket ovanlig [11].

Skillnader i naturalförlopp

Det är klart fastställt att HIV-2 orsa-



Författare

SÖREN ANDERSSON

laboratorieläkare, enheten för immunologi, Smittskyddsinstitutet, Stockholm

ANDERS NAUCLÉR

tf överläkare, docent, infektionskliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

HANS NORRGREN

underläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Lund

GUNNEL BIBERFELD

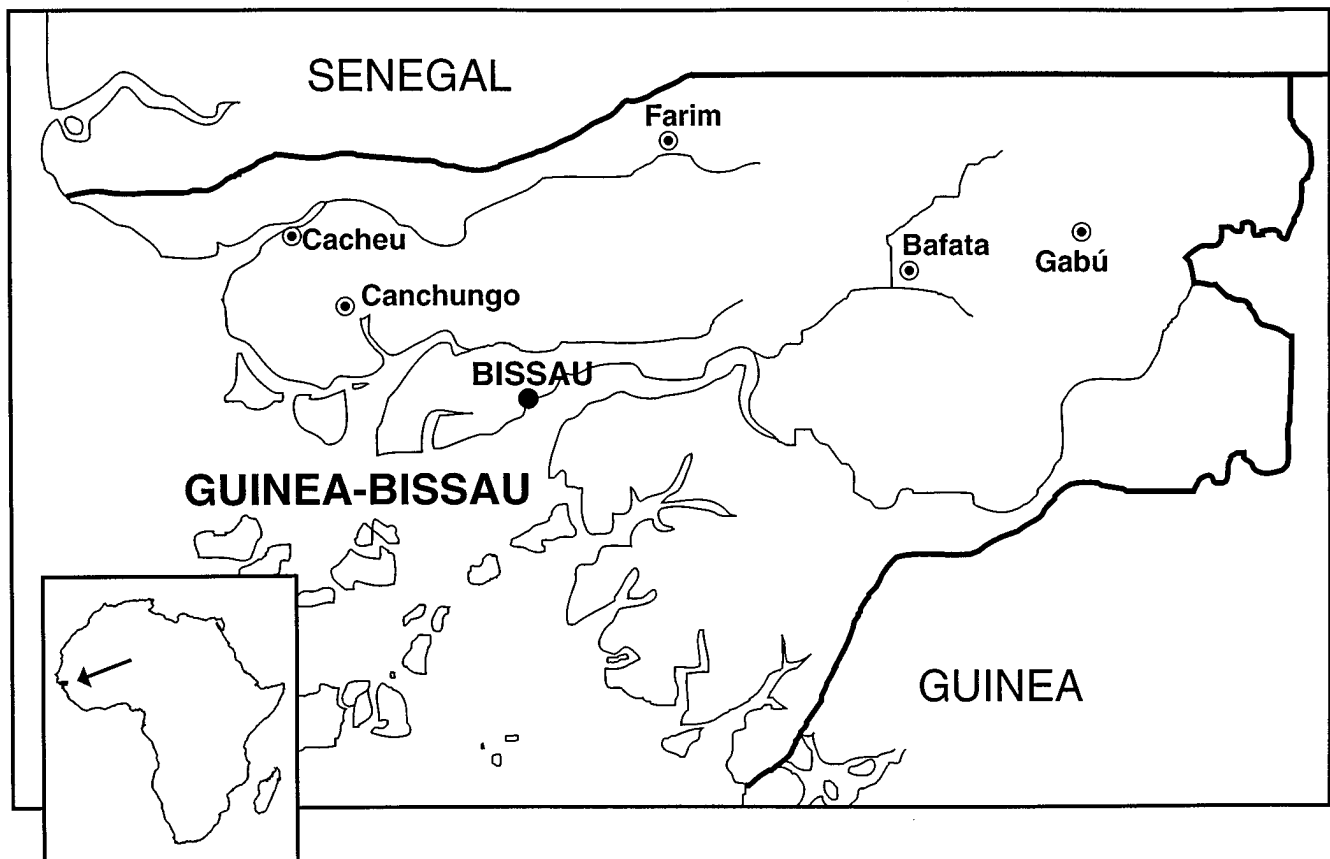
professor, enheten för immunologi, Smittskyddsinstitutet, och Mikrobiologiskt och tumörbiologiskt centrum, Karolinska institutet, Stockholm.

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS



Karta över Guinea-Bissau.

kar immunbrist och aids med liknande klinisk bild som HIV-1 [11]. Hittills har över 700 aidsfall rapporterats till WHO från Guinea-Bissau [15]. En majoritet (över 80 procent) av dessa är HIV-2 associerade, men även här finns indikationer på en ökning av antalet HIV-1-associerade aidsfall [A Nauclér och medarbetare, opubl data 1993 och 1995].

Data från en prospektiv studie bland prostituerade i Senegal talar dock för att latenstiden från serokonversion till symptomgivande immunbrist är betydligt längre för HIV-2 än för HIV-1 [16]. Flera tvärsnittsstudier har visat att immunologiska förändringar associerade med HIV-2 liknar dem som ses vid HIV-1 men är av mildare karaktär under

längre tid innan man nått fullt utvecklad aids [17-20].

Informationen rörande latenstidens längd och andelen infekterade som får aids är ofullständig, men våra egna pågående prospektiva kohortstudier i Guinea-Bissau och andras i bl a Senegal förväntas klarlägga detta ytterligare.

Annorlunda virologisk profil

HIV-2-infekterade individer uppvisar en delvis annorlunda virologisk profil än bärare av HIV-1. I asymtomatiska stadier tycks HIV-2-infekterade ha en lägre halt detekterbart virus i perifert blod än HIV-1-infekterade [21]. I takt med att immunbristen tilltar (mätt som sjunkande antal CD4-positiva T-lymfocyter) ökar sedan virusmängden i blodet och blir till slut jämförbar med den vid HIV-1-infektion [21, 22].

Den mindre mängden virus i asym-

tomatiska stadier av HIV-2 har hypotetiskt föreslagits ligga till grund för den lägre smittsamheten och den längre överlevnadstiden för HIV-2-smittade [11]. Även om mekanismerna för vertikal transmission av HIV är ofullständig klarlagda passar ändå bilden med mindre virusmängd hos HIV-2-infekterade mödrar som en del av förklaringen också till den klart lägre graden av överföring till barn.

HIV-1 har en stor benägenhet att förändra sig, och man kan hos infekterade individer finna ett flertal olika virusstammar («kvasispecies»). Detta har givit upphov till flera större grupperingar av subtyper som har en klar geografisk association. Även HIV-2 har en liknande förmåga till variation även om den synes vara betydligt sämre än för HIV-1 [23]. Preliminärt har hittills fem subtyper av HIV-2 identifierats [24]. Alla hittills karakteriserade HIV-2-isolat från Guinea-Bissau tillhör samma subtyp, HIV-2 A [H Norrgren och medarbetare, opubl data 1995].

Immunologiska observationer

Sänkta nivåer av CD4-positiva T-lymfocyter och av kvoten mellan CD4-positiva och CD8-positiva T-lymfocyter hos HIV-2-infekterade har beskrivits av oss och andra grupper [18-20]. Vidare har man i studier i Gambia även observerat förhöjda nivåer av β_2 -mikroglobulin och neopterin [19]. Förhöjda nivåer β_2 -mikroglobulin har också beskrivits hos HIV-2-infekterade prostituerade i Senegal [25].

Tabell I. Seroprevalens av HIV bland gravida kvinnor i Bissau 1987-1994. $P < 0,05$ för HIV-1 1988 jämfört med 1994.

År	HIV-1		HIV-2		HIV-1+2 dubbelreaktiva	
	Procent	Antal	Procent	Antal	Procent	Antal
1987	0	(0/707)	8,3	(59/707)	0	0
1988	0,1	(3/2 539)	6,0	(152/2 539)	0	0
1989	0,2	(1/523)	6,1	(32/523)	0	0
1990	0,8	(4/447)	4,4	(21/477)	0	0
1991	0,2	(1/544)	5,7	(31/544)	0	0
1992	0,8	(12/1 485)	6,0	(79/1 485)	0	0
1993	0,9	(10/1 078)	4,1	(44/1 078)	0,3	3/1 078
1994	1,4	(16/1 059)	6,7	(71/1 059)	0,3	3/1 059

Tabell II. Jämförelse mellan HIV-1 och HIV-2.

	HIV-1	HIV-2
Smittvägar	samma för HIV-1 och HIV-2	
Spridning	global	Västafrika framför allt
Åldersspecifik prevalens	högst i 20–40 årsåldern	ökar successivt med stigande ålder
Inkubationstid till aids	± 10 år	>10 år (25 år?)
Vertikal transmission	15–40 procent	< 5 procent
Smittsamhet heterosexuellt	högre för HIV-1 än för HIV-2	
Viremi under asymtomatiska stadier	sannolikt högre för HIV-1 än för HIV-2	
Homologi på aminosyranivå	ca 40 procent (vissa delar 60 procent)	

Huruvida dessa faktorer har någon betydelse som prognostiska markörer för sjukdomsprogression är inte helt klarlagt. I ett begränsat material i Gambia visades under en uppföljningstid av inte fullt ett år att CD4-positiva T-cellsnivåer, neopterin och β_2 -mikroglobulin kan ha betydelse för bedömning av överlevnad hos HIV-2-infekterade [26].

HIV-1-infekterade individer har ofta detekterbara cellmedierade immunreaktioner, mätt t ex som lymfocytproliferation och cytotoxiska T-lymfocyter (CTL) [27, 28]. Även hos HIV-2-infekterade personer har man påvisat CTL [29]. Några HIV-negativa prostituerade i Gambia har t ex visats ha HIV-2-specifika CTL [30], talande för att immunitet kan ha utvecklats hos dessa individer efter ett antal riskkontakter.

Studier på Smittskyddsinstitutet har demonstrerat att HIV-2-infekterade personer i högre grad än HIV-1-infekterade har neutraliserande antikroppar mot sitt eget virus. Detta skulle kunna bidra till den långsammare sjukdomsutvecklingen hos HIV-2-infekterade än hos dem som har HIV-1 [31].

Data om cytokinprofiler vid HIV-2-infektion är mycket begränsade. En studie i Frankrike har visat att plasmanivåerna av TNF- α var förhöjda hos såväl HIV-1- som HIV-2-infekterade, men nivåerna hos de senare var lägre än hos de HIV-1-infekterade. De lägre TNF- α -nivåerna hos HIV-2-infekterade jämfört med HIV-1-infekterade var associerade med mindre virusmängd och högre nivåer av CD4-positiva T-celler [32].

HIV-2 skyddar mot HIV-1-infektion?

I områden där både HIV-1 och HIV-2 är prevalenta finns även ett antal individer med reaktivitet i antikroppstest mot båda virusen. Försiktigtvis talar man om »HIV-1- och HIV-2-dubbelreaktiva» mönster. HIV-1 och HIV-2 har även påvisats samtidigt hos enskilda individer med både virusisolering och PCR [33-36]. I två undersökningar utförda i Elfenbenskusten hade 31 procent respektive 62 procent av de serologiskt dubbelreaktiva individerna PCR-

sekvenser motsvarande både HIV-1 och HIV-2, talande för en dubbelinfektion [35, 36]. Majoriteten av de övriga med serologiskt dubbelreaktivt mönster var enbart HIV-1-positiva i PCR, dvs talande för en enkelinfektion med korsreaktivitet i serologiska test.

I en nyligen publicerad studie bland prostituerade kvinnor i Senegal [37] beskrivs en signifikant lägre incidens av HIV-1-infektion bland HIV-2-infekterade än bland seronegativa. Fynden antyder att HIV-2 skulle kunna ha ett slags vaccinationseffekt mot efterföljande HIV-1-infektion. Omvänt sågs däremot ingen skyddseffekt, dvs HIV-1 tycktes inte mediera något skydd mot HIV-2. Våra pågående studier i Guinea-Bissau kommer att belysa detta ytterligare.

Olikheterna kan öka förståelsen

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att de två huvudtyperna av humant immunbristvirus har distinkt olika egenskaper på flera viktiga områden (Tabell II). En ökad kunskap om mekanismerna bakom dessa skilda egenskaper, och även likheter som finns mellan HIV-1 och HIV-2, kan bidra till en väsentligt ökad förståelse för hur man ska hantera och bemästra HIV-epidemin, såväl terapeutiskt som profylaktiskt.

Erfarenheterna från våra västafrikanska projekt har även varit av stor betydelse för vår funktion som svenskt referensinstitut. Vi har fått tillgång till stora mängder patientmaterial, vilka använts bl a i utvärderingar av test. Vi har också fått en bred erfarenhet av diagnostik av prov från patienter som annars är relativt sällsynta i Sverige, på ett område där vi ändå måste ha fullständig diagnostisk beredskap.

Litteratur

- Clavel F, Guétard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science* 1986; 223: 343-6.
- Clavel F. HIV-2, the West African AIDS virus (Editorial review). *AIDS* 1987; 1: 135-40.

- Markovitz DM. Infection with the human immunodeficiency virus type 2 (Review). *Ann Intern Med* 1993; 118: 211-8.
- Constantine N. Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. *AIDS* 1993; 7: 1-13.
- Norrgren H, Andersson S, Naucclér A, Dias F, Johansson I, Biberfeld G. HIV-1, HIV-2, HTLV-I/II and *Treponema pallidum* infections: Incidence, prevalence and HIV-2-associated mortality in an occupational cohort in Guinea-Bissau. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995; 9: 422-8.
- Kanki PJ, De Cock KM. Epidemiology and natural history of HIV-2. *AIDS* 1994; 3(suppl 1): S85-93.
- De Cock K, Adjorlolo G, Ekpini E, Sibailly T, Kouadio J, Maran M et al. Epidemiology and transmission of HIV-2 – Why there is no HIV-2 pandemic. *JAMA* 1993; 270: 2083-6.
- Kanki P, Travers K, M'Boup S, Hsieh CC, Marlink R, Guèye-Ndiaye A et al. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet* 1994; 343: 943-6.
- Marlink R, Kanki P, Thior I, Travers K, Eisen G, Siby T et al. Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science* 1994; 265: 1587-90.
- Pepin J, Morgan G, Dunn D, Geva S, Mendy M, Gaye I et al. HIV-2 induced immunosuppression among asymptomatic West African prostitutes: evidence that HIV-2 is pathogenic, but less so than HIV-1. *AIDS* 1991; 5: 1165-72.
- Naucclér A, Albino P, Andersson S, da Silva AP, Linder H, Andreasson PÅ et al. Clinical and immunological follow-up of previously hospitalized HIV-2 seropositive patients in Bissau, Guinea-Bissau. *Scand J Infect Dis* 1992; 24: 725-31.
- Simon F, Matheron S, Tamalet C, Loussert-Ajaka I, Bartczak S, Pépin JM et al. Cellular and plasma viral load in patients infected with HIV-2. *AIDS* 1993; 7: 1411-7.
- Korber B, Allen E, Farmer A, Myers G. Heterogeneity of HIV-1 and HIV-2. *AIDS* 1995, 9 (suppl A): S5-18.
- Sharp P, Robertson D, Gao F, Hahn B. Origins and diversity of human immunodeficiency viruses. *AIDS* 1994, 8 (suppl 1): S27-42.
- Walker BD, Plata F. Cytotoxic T lymphocytes against HIV (Editorial review). *AIDS* 1990; 4: 177-84.
- Rowland-Jones S, Sutton J, Ariyoshi K, Dong T, Gotch F, McAdam S et al. HIV-specific cytotoxic T-cells in HIV-exposed but uninfected Gambian women. *Nature Medicine* 1995; 1: 59-64.
- Björling E, Scarlatti G, von Gegerfelt A, Albert J, Biberfeld G, Chiodi F et al. Autologous neutralizing antibodies prevail in HIV-2 but not in HIV-1 infection. *Virology* 1993; 193: 528-30.
- Chollet-Martin S, Simon F, Matheron S, Joseph CA, Elbim C, Gougerot-Pocidallo MA. Comparison of plasma cytokine levels in African patients with HIV-1 and HIV-2 infection. *AIDS* 1994; 8: 879-84.
- Peeters K, Gershy-Damet G-M, Fransen K, Koffi K, Coulibali M, Delaporte E et al. Virological and polymerase chain reaction studies of HIV-1/HIV-2 dual infection in Côte d'Ivoire. *Lancet* 1992; 340: 339-40.
- Travers K, Mboup S, Marlink R, Guèye-Ndiaye A, Siby T, Thior I et al. Natural protection against HIV-1 infection provided by HIV-2. *Science* 1995; 268: 1612-5.

En fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Sören Andersson, Enheten för immunologi, Smittskyddsinstitutet, 105 21 Stockholm.