

Immunologiska faktorer i genitalslemhinnan som korrelerar till skydd mot HIV infektion

Professor Kristina Broliden, Infektionskliniken, Karolinska universitetssjukhuset

Frågeställning

Idag är över 30 miljoner människor smittade med HIV och den fortsatta spridningen är explosionsartad i flera världsdelar. Trots många års forskning är fortfarande mycket oklart avseende hur och var HIV penetrerar genitalslemhinnan vid sexuell smitta av kvinnor och män. Oklarheter kvarstår också avseende vilken typ av lokalt immunförsvar i slemhinnorna som ska eftersträvas vid designen av ett nytt vaccin eller lokal terapi.

Arbetsplan

Vi avser att definiera var de primära målcellerna för HIV är lokaliserade i human genitalslemhinna samt vilka naturliga HIV-inhiberande molekyler som finns i genitalsekret hos kvinnor som är resistenta mot HIV-infektion. Biopsier från genitalslemhinnan från HIV-seropositiva, HIV-resistenta samt lågrisk HIV-seronegativa kvinnor har samlats in av oss i samarbete med University of Nairobi, Kenya. Definitionen av en HIV-resistent kvinna är HIV seronegativitet trots mer än 7 års oskyddad högfrekvent sexuell HIV-exposition. Biopsierna färgas för olika HIV-receptorer och målceller i vävnadsbiopsierna och analyseras därefter med konfokalmikroskopi. I nya studier ska även proteiner representerande epitelcellstäthet undersökas. Dessa resultat ska relateras till de kliniska parametrar vi har samlat in för att förstå betydelsen av förändringar i genitalslemhinnan till följd av obalans i den naturliga bakteriefloran, förekomsten av andra sexuellt överförbara infektioner samt hormonella variationer. Dessa faktorer har i epidemiologiska studier visats påverka känsligheten för HIV-smitta och kan påverkas med framtida profylaktiska läkemedel. Genitalsekret samlas in parallellt med biopsierna och analyseras för förekomsten av immunmolekyler med en antiviral effekt. Detta görs selektivt med EIA teknik för molekyler med tidigare känd HIV-inhiberande effekt samt med proteomics-metodik för att kartlägga skillnader mellan studiegrupperna av ett större antal proteiner. Molekyler av intresse omfattar IgA, secretory leukocyte protease inhibitor, interferon, antimikrobiella peptider och olika typer av kemokiner. Proteomics-analyserna kommer att utföras vid University of Manitoba, Kanada.

Klinisk relevans

Trots 30 års forskning inom HIV-fältet vet man väldigt lite om hur virus penetrerar slemhinneepitel, vilka som är de primära målcellerna, vilka receptorstrukturer som är vanligast eller vilka immunparametrar som skyddar mot infektion. Genom ovanstående studier hoppas vi öka förståelsen för HIV-patogenesen samt definiera viktiga parametrar som man kan reglera med framtida immunmodulerande terapier.