



HIV'İN KÖKENİ

İnsan toplumunda ortaya çıkan son yüzyıl içindeki sosyal, ekonomik ve politik değişiklikler benzeri görülmemiş bir yakın temasa ve global harekete neden olmuştur. Bu koşullar altında, hayvanlardaki bir virüsün insan konakçısına bulaşması, virüsün kök hayvanın içinde bulunduğu coğrafi sınırların dışına taşmasını mümkün kılar. Zoonotik bulaş sonucu ortaya çıkan en ciddi viral epidemisi, insan immün yetmezlik virüsünün (HIV) neden olduğu AIDS'tir. Açıkçası simian immün yetmezlik virüsünün (SIV) insan dışı primatlardan insana ne zaman geçtiği ve ne zaman dallanarak HIV'in ortaya çıkmasına neden olduğu hala araştırılmaktadır. Bulaşın nasıl olduğunu açıklayabilmek ve gelecekte ortaya çıkabilecek zoonotik bulaş yollarını engelleyebilmek için HIV'in ortaya çıkış tarihini saptamak bir zorunluluktur. Korber ve ark. bir filogenetik analiz kullanıp bunu bilinen örnek alma tarihleriyle birleştirerek, AIDS pandemisinin esas nedeni olan HIV-1 M ("main", ana) grubunun ortaya çıkış yılını saptamaya çalışmışlardır (1).

HIV-1 ve HIV-2'nin 1980'lerde saptandığı dönemde, Afrika'daki insan topluluklarında birbirinden bağımsız HIV kolları zaten çok sayıda farklı ve yaygın epidemilere neden oluyordu (2). HIV, SIV'le infekte en az iki insan-dışı primattan, çoklu kerelerde insanlara bulaşmış izlenimi vermektedir. Şempanzelerden bulaşmış HIV kolları HIV-1 ve "sooty" (kurumlu, isli) mangabeylerden bulaşmış olanlar HIV-2 olarak bilinmektedir. Bu sınıfların herbirinde de bulaşın birden fazla kerelerde olduğu düşünülmektedir. HIV-1 içinde yer alan ve en

*Uzm. Dr. Gülşen Özkaya Şahin

**Dr. Zehra Sabuncu

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

yaygın, en yıkımsal epidemisi etkeni M grubudur ve bunun da tek bir kolu ve ortak bir atası vardır. Korber ve arkadaşları bu ortak atanın ne zaman ortaya çıktığını ve HIV-1 M grubundaki virüslerin ne zaman dallanmaya başladıklarını hesaplamışlardır.

Evrimsel ağaçta ortak atadan kolların ne zaman ortaya çıkmaya başladığını (dallanma) hesaplamak amacıyla moleküler saat analizi kullanılmıştır. Bu analizde, bilinen veya önceden öngörülmemiş dallanma dönemleri, bazı özel seçilmiş genlerdeki zaman-moleküler çeşitlilik korelasyonunu belirlemek amacıyla kullanılmıştır. Bu korelasyon daha sonra evrim sonrası bölünmelerin tarihini hesaplamak amacıyla da kullanılmıştır. Farklı modellerde yapılan çalışmalara göre ya değişim hızı zaman sürecinde ve bölünmeler sürecinde sabit bulunmuş, ya dallanma dönemindeki bölünmeler sürecinde değişiyor olarak bulunmuş ya evrim ağacının her anında farklı bulunmuştur (3,4,5). *env* geninin moleküler çeşitliliğinin analizini yaparak ve sabit hız modelini uygulayarak Korber ve ark. HIV-1 M grubunun son ortak atasının ortaya çıkış tarihine yönelik en iyi tahminsel tarihi hesaplamışlardır. Moleküler saat analizine göre tarih 1931 yılı olarak belirlenmiştir, 1915-1941 yılları arasındaki güvenilirlik aralığı %95'tir. Bir diğer genin analizi (*gag*) veya diğer modelin uygulanması (hızın bölünmeler sürecinde değişmesine izin verilmiştir), daha geniş güvenilirlik aralıklarına fakat benzer sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bununla birlikte tüm analizlerde öngörülen hesaplamalar %95 konfidans aralığıyla 1916-1941 yılları

arasında bulunmuştur. Üstelik 1959 yılında izole edilmiş bir HIV-1 M grup izolatinin testi öngörülen köken tarihini doğrulamıştır, bu da bu metodu kullanmanın uygun olduğunu göstermektedir.

Son ortak atanın 1930'lu yılların başında ortaya çıktığının belirlenmesinin, HIV-1 M grubunun neden olduğu AIDS pandemisi kökeninin belirlenmesinde ne önemi vardır? Bu bilgi bize ne söylemektedir? Korber ve ark.'nın belirttiği gibi son ortak atanın ortaya çıkış tarihi sadece bu viral kolun ne zaman ortaya çıktığının belirlenmesinde faydalıdır. Öte yandan virüsün şempanzelerden insanlara ne zaman geçtiği hakkında bir fikir vermemektedir. Bu bulaş olayının ne zaman meydana geldiğine yönelik olarak en az üç hipotez olduğu söylenebilir. Birinci hipoteze göre virüs şempanzelerden insanlara, insanların yiyecek bulmak için şempanzeleri avlaması sırasında, 1800'lü yıllarda veya 1900'lü yılların başlarında geçmiş olabilir. Daha sonra virüs 1930'lu yıllara kadar izole, küçük ve yerel bu insan topluluğunda kalmış, bu tarihten itibaren de diğer insan topluluklarına yayılmaya ve çeşitlenmeye başlamış olabilir (Erken Bulaş Hipotezi). Bu durumda, Afrika'daki sosyoekonomik ve politik değişiklikler virüsün insanlara yayılma hızında artmaya neden olmuş olabilir (6). İkinci hipoteze göre virüs şempanzelerden insanlara 1930'lu yıllar civarında geçmiş ve hemen insan toplumunda yayılmaya ve çeşitlenmeye başlamıştır (Bulaş Hemen Epidemiyi Yapar hipotezi). Son hipoteze göre şempanzelerden insanlara 1940-1950'li yıllarda birçok SIV suşu bulaşmıştır (Paralel Geç Bulaş Hipotezi). Paralel bulaşın poliovirüs aşılarını kontamine eden çok sayıda SIV sonucu geliştiği öne sürülmüştür. Poliovirüsün şempanze böbrek hücrelerinde kültür ekimi yapılmış ve elde olunan oral polio aşıları Orta Afrika'da 1957-1960 yılları arasında uygulanmıştır (7). Bununla birlikte bu bulaş mekanizmasının gerçekleşme ihtimali çok düşüktür çünkü oral polio aşılarının hazırlanmasında çok az sayıda şempanze böbreği kullanılmış, o şempanze topluluğunda SIV infeksiyo-

nu çok nadir olarak saptanmıştır. Ayrıca eğer bu şempanzelerde son ortak ata olan M grup suşları vardıysa, bugüne değin türler arası birçok bulaş gerçekleşmiş olmalı ve herbiri farklı bir HIV atası yaratmış olmalıydı.

Eğer tüm M grup alt tipleri farklı şempanzelerden köken almış ve insan toplumuna kısıtlanmamış dönemlerde bulaşmış olsaydı, bunların hepsi birkaç dekadlık bir süreçte kısa bir zaman aralığında insanlara bulaşmış ve hepsi insan konakçıda epidemik yayılma yapma yetisinde olmalıydı. Bu ihtimal bize olasılık sınırları dışında gelmiştir fakat bu hipotezi hala ekarte edemiyoruz. Eğer M grup alt tipleri insanlardan köken almış olsaydı, bu alt tipin ataları, coğrafyaya ve risk gruplarına göre farklı epidemiler yapmalıydı. Genetik olarak birbirleriyle ilişkili virüslerin bölünmesine ve yayılmasına neden olan koşullar yakın zamanda gözlenmiştir. Örneğin Tayland'da ve Kaliningrad'da bu tip olayların insan topluluklarında geliştiği belirlenmiştir (45, 52). Üstelik günümüze değin süreçte HIV-1 alt tip dağılımları coğrafi olarak sabit kalmıştır, bu da epideminin coğrafi bölgeye ve risk gruplarına bağımlı olduğunu göstermektedir.

Kısa bir süre önce HIV-1'in, 1957-1960 yılları arasında Orta Afrika'daki insan toplumuna, oral polio aşılarının (OPA) SIVcpz ile kontaminasyonu sonucu iatrojenik olarak bulaştığı öne sürülmüştür. Bu hipotezin temelinde polio aşı stoklarının Stanleyville (şimdiki adıyla Kisangani) yakınlarındaki araştırma merkezinde bulunan şempanzelerin böbrek hücrelerinden kültür sonucu üretildikleri inancı vardır. Yaptığımız analize göre HIV-1 M grubunun atasının sekansları aşılama programından dekadlar önce ortaya çıkmıştır ve çeşitli alt tiplerin varlığı 1957 yılında gösterilmiştir. Bu nedenle OPA hipotezinin bizim analizimizle uyumlu olabilmesi için aşılama sırasında en az dokuz genetik olarak birbirinden farklı virüs insanlara bulaşmalıydı. Araştırma amacıyla merkezlerde tutulan hayvanlarda SIVcpz infeksiyonu nadir olduğundan (yüzlerce hayvanla yapılmış olan yeni çalışmalarda

prevalans kabaca %1 olarak saptanmıştır) ve OPA kültürü için az sayıda primat bôbreğine ihtiyaç olduğundan, bu olasılık inandırıcı gözükmemektedir. Üstelik araştırma amacıyla bu merkezde tutulan hayvanların yaşlarının küçük olması, tek bir hayvanın bôbreğini infekte eden çeşitli türlerin bulaşı sonucu geliştiğini öne süren alternatif hipotezle uyumlu değildir çünkü alt tip virüs yavru- ları arasındaki mesafe konakçı içindeki, özellikle infant ve juveniller içindeki, tipik varyasyonun çok ötesindedir. Bütün bu verilere dayanarak, HIV-1'in insanlara bulaşında OPA'nın bir rolü olmadığını düşünmekteyiz.

Türler arasında başarılı bir bulaşın gerçekleşmesi için iki engel aşılmalıdır: (i) ilk infeksiyon ve (ii) yeni konakçıya kolay bulaş. Eğer HIV-1 M grubundan bir virüs insan toplumuna girmiş ve sonradan çeşitlenmişse, virüs pandemiye neden olduğu tarihten 25-60 yıl önce ve Afrika'da AIDS'in retrospektif olarak 1970'lerde gösterilmesinden önce ortadan kaybolmalıydı. AIDS'i oluşturan çok sayıdaki semptomla retrospektif olarak AIDS tanısı koymak zor olduğundan, özellikle de bu alan Afrika'nın kırsal kesimleri ise, az sayıdaki HIV-1 infeksiyonunun tanı almamış olduğunu düşünmek son derece mantıklıdır. Erken HIV-1 infeksiyonuna yönelik kanıtın olmaması, aleyhte bir kanıt değildir. Kısa bir süre önce Chitnis ve ark. tarafından tarihsel

ve epidemiyolojik fikirler derlenip özetlenmiş ve Fransız Ekvator Afrika'sındaki kolonilerin uygulamalarının, hem yeni zoonozların ortaya çıkmasını hem de insan toplumuna yayılmasını kolaylaştırıcı davranışlar içerdiği saptanmıştır. Bizim filojeniye dayalı hesaplamalarımız onların yazılarında saptadıkları tarihlerle uyum içindedir.

Kaynaklar

1. Korber B, Muldoon M, Theiler J et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science*. 2000 Jun 9;288(5472):1789-96.
2. McCutchan F.E. In *The Evolution of HIV*, Crandall K. A., Eds (John Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1999) pp.41-101.
3. Hillis D. M. et al, in *Molecular Systematics* Hillis D. M. Sinauer, Sunderland, MA, ed. 2 1996), pp515-543.
4. Thorne JL, Kishino H, Painter IS. Estimating the rate of evolution of the rate of molecular evolution. *Mol Biol Evol*. 1998 Dec;15(12):1647-57.
5. Huelsenbeck JP, Larget B, Swofford D. A compound poisson process for relaxing the molecular clock. *Genetics*. 2000 Apr;154(4):1879-92.
6. Chitnis A, Rawls D, Moore J. Origin of HIV type 1 in colonial French Equatorial Africa? *J. AIDS Res Hum Retroviruses*. 2000 Jan 1;16(1):5-8.
7. Hooper E, *The River* (Little, Brown, Boston, 1999).

Ayrıntılı bilgi için, "Hillis DM. *Science* 2000 June 9;288:1757-1759." orijinal makaleye bakılabilir.