

Een Nobelprijs voor de ontdekking van het hiv-virus, 2de deel

Erik Briers

KEYWORDS: AIDS – HIV – NOBEL PRIZE – MONTAGNIER – BARRÉ-SINOUSSE – GALLO

HET HEEFT 25 JAAR GEDUURD VOORDAT DE ONTDEKKING VAN HET HIV-VIRUS ALS OORZAAK VAN AIDS MET EEN NOBELPRIJS WERD BELOOND. DAAR ZIJN DE MOEILIJKE EERSTE JAREN EN DE VETE TUSSEN MONTAGNIER, BARRÉ-SINOUSSE AAN DE ENE KANT EN GALLO AAN DE ANDERE KANT ZEKER NIET VREEMD AAN. OMDAT IEDEREEN VANDAAG BEHOORLIJK GOED OP DE HOOGTE IS VAN WAT HET HIV-VIRUS IS EN WAT HET VERMAG, NEMEN WIJ U TERUG IN DE TIJD NAAR DE PERIODE VAN DE ONTDEKKING EN WAT DAARAAN VOORAFGING.

VAN GRID NAAR AIDS

Begin 1982 waren de Amerikanen nog redelijk gerust: de nieuwe ziekte voor - zover zij er al weet van hadden - hield lelijk huis in een subcultuur die zij nauwelijks kenden noch wilden kennen. Ook intraveneuze druggebruikers met aids kregen weinig medeleven van de rest van de bevolking.

Er waren ook casussen in het verre Afrika en de eerste in Europa, maar velen onder hen hadden intensief gereisd, onder meer naar de Verenigde Staten, en velen hadden riskant seksueel gedrag vertoond. In de meeste van deze gevallen waren PCP en KS de voorboden van GRID als syndroom. In die tijd was er geen geld beschikbaar voor uitgebreide studies over de ziekte en bleef het aan alle fronten behelpen.

In Frankrijk, waar er al gauw twintig casussen waren, organiseerden een aantal artsen en wetenschappers een *Task Force*, die de oorsprong en oorzaak van de Franse GRID-gevallen moest achterhalen. Hier werd ingezet op een micro-organisme als oorzaak, een overdraagbaar organisme dat vanuit de Noord-Amerikaanse homocultuur zou zijn overgewaaid.

HAÏTI

Dat was niet alles. In de loop van 1982 bleek ook Haïti getroffen door de ziekte; het ging voornamelijk om heteroseksuele mannen en vrouwen die recentelijk naar de VS geëmigreerd waren. Maar ook de Haïtiaanse immigranten kregen de zwarte piet toegeschoven. Wegens de populariteit van Haïti als vakantieoord bij onder meer homo's, zouden zij (de homo's) daar de ziekte hebben opgedaan. Dat het misschien omgekeerd verlopen was, kon de goegemeente niet aanvaarden.

Het lijstje met risicogroepen bestond nu uit homo's, promiscue biseksuelen, intraveneuze druggebruikers en Haïtianen. Oef, de echt onschuldigen bleven buiten schot, wat in de VS van Reagan wel heel belangrijk was. Het lijstje werd datzelfde jaar nog uitgebreid met enkele nieuwe groepen onschuldige slachtoffers.

HEMOFILIEPATIËNTEN

De eerste nieuwe groep waren de hemofiliepatiënten. Drie casussen werden gerapporteerd (MMWR 1982 July 16;31:365-

7) van mannen afkomstig uit plaatsen in de VS die nog niet in verband waren gebracht met GRID. Bij drie mannen (62, 59 en 27 jaar oud) werd PCP vastgesteld, steeds met de dood tot gevolg. De drie mannen waren bekende hemofiliepatiënten die behandeld werden met factor-VIII-preparaten. Factor-VIII-preparaten worden geproduceerd op basis van een grote hoeveelheid humaan bloed. Doordat het screenen van donorbloed op de aanwezigheid van overdraagbare organismen nog niet (goed) was uitgebouwd of niet werd gedaan, hadden veel hemofiliepatiënten reeds meerdere keren hepatitis opgelopen. In voornoemd geval werd dan ook naar het product gekeken als mogelijke oorzaak.

BLOEDTRANSFUSIES, BLOEDPRODUCTEN

In december 1982 werd een kleutertje van 20 maand gerapporteerd dat meervoudige bloedtransfusies en bloedproducten had gekregen en dat alle tekenen van GRID, waaronder *Mycobacterium avium*, schimmelinfecties en een gestoorde T-celfunctionaliteit, ontwikkelde.

Nader onderzoek van de door de peuter ontvangen bloedproducten toonde aan dat één van de 19 donoren aids had. Hij had bloed gegeven op een moment waarop hij schijnbaar in goede gezondheid verkeerde. Op het ogenblik waarop dit rapport bekend gemaakt werd (MMWR 1982 December 10;31:652-4), was de man al overleden.

Deze twee vaststellingen waren bijzonder verontrustend. Nu bleek dat ook gewone Amerikanen de ziekte konden krijgen, steeg de koorts een beetje. Dat de bloedvoorraad besmet kon worden was in de Verenigde Staten gemakkelijk te verklaren, in tegenstelling tot veel Europese landen, waar bloed geven een goede daad was waarvoor men niet betaald werd. In de Verenigde Staten daarentegen werd door bedrijven goed betaald voor bloed. Bijgevolg waren bepaalde groepen, die veel geld nodig hadden, bekend als donoren, waaronder helaas ook de intraveneuze druggebruikers die hierin een gemakkelijke verdienste zagen. De bedrijven die het bloed verzamelden en verwerkten stelden niet te veel vervelende vragen.

OVERDRACHT VAN MOEDER OP KIND

De volgende groep die aan het lijstje toegevoegd werd, waren de kinderen geboren uit een moeder die immunodeficiënt was. In december 1982 (MMWR 1982 December 17;31:665-7) rapporteerden artsen vier casussen van peuters van minder dan 24 maand die alle kenmerken van aids vertoonden.

Geen van de kinderen kreeg bloed of bloedproducten. Van twee kinderen was geweten dat hun moeders intraveneuze druggebruiksters waren en een van die twee was bovendien een prostituee die bij andere mannen nog twee kinderen had die beiden alle tekenen van aids hadden. Twee van de drie kinderen van de prostituee waren op het moment van het rapport overleden (aan de gevolgen van aids, PCP).

Het syndroom dat onder meer als GRID omschreven werd, bleek eind 1982 veel meer te omvatten dan deze naam liet vermoeden. Daarom veranderde het CDC de omschrijving naar *acquired immune deficiency syndrome* of aids (MMWR 1982 September 03;31:465-7). In hetzelfde rapport werd ook gesproken over een bloedpathogeen als onderliggende oorzaak. Het leidde tot aanbevelingen om bloedproducten en transfusiebloed beter te beschermen, maar een screening (bij gebrek aan een te zoeken pathogeen) kon nog niet doorgaan. Het meeste bloed voor transfusie in de Verenigde Staten werd noch op een of andere manier behandeld noch getest.

1982-83: DE WETENSCHAPPERS BETREDEN HET SPEELVELD

Niet dat er voordien geen wetenschappers aan het werk waren, maar vanaf 1982 werden er effectief inspanningen gedaan om de oorzaak van aids op te sporen en indien het om een organisme ging, dat dan ook te kweken. Gallo had recent een eerste retrovirus HTLV-1 ontdekt dat het immuunsysteem verstoortte en *Adult T-cell Leukemia* (ATL) veroorzaakte. De gevolgen van HTLV-1 op immunologisch vlak waren evenwel in niets te vergelijken met aids. In 1981 organiseerde Gallo over HTLV-1 een bijeenkomst; hij was *mister retrovirus*. Eind 1981 isoleerden Gallo en zijn team een tweede retrovirus, door hen HTLV-2 genoemd, uit bloed van een patiënt die aan *hairy cell T-cell leukemia* leed. Aangezien vermoed werd dat er een virus in het spel kon zijn dat T-cellen zou kunnen aanvallen, besloot Gallo te starten met een kweekproject aan de hand van materiaal van aidspatiënten. Hij was ervan overtuigd dat de oorzaak een retrovirus van de HTLV-groep was. Op dat ogenblik was ook het bestaan van het *Feline leukemia virus* aangetoond, een retrovirus dat bij katten een aidsachtig syndroom veroorzaakt.

Aan de andere kant van de oceaan was de Franse *Groupe de travail sur le SIDA* aan het werk. Zij hadden vanaf het begin hun geld ingezet op een overdraagbaar micro-organisme en hadden *poppers* en dergelijke nooit ernstig genomen. Zij geloofden dat het om een virus ging. Ook in andere Europese

landen werden ondertussen aidspatiënten verzorgd. In België onderzocht de groep rond Piot Afrikaanse casussen en verzorgde Dr. Nathan Clumeck met zijn collega's in het Brusselse Sint-Pietersziekenhuis hooggeplaatste Zaïrezen met aids.

Veel van de Europese patiënten waren gewoon heteroseksueel, wat niet wil zeggen dat ze geen wisselende partners hadden.

'TETS' KWEKEN ANNO 1983

Uit de Franse werkgroep ontstond enerzijds een groep onderzoekers met klinici zoals Dr. Brun-Vézinet en Dr. Rozenbaum en anderzijds de virologiegroep van het Instituut Pasteur onder leiding van Montagnier. Dat ging behoorlijk snel. Dr. Rozenbaum verwijderde op 3 januari 1983 een vergrote lymfeklier uit de nek van een aidspatiënt, een homoseksuele man die veel in de VS gereisd had. De klier werd overgebracht naar het laboratorium van Montagnier, waar het team van Chermann, meer bepaald Françoise Barré-Sinoussi, de analyse op zich nam. Reeds op 25 januari was er een eerste resultaat: er werd *reverse transcriptase* (RT) -activiteit gemeten in een monster. Dit was het begin van een snelle opeenvolging van feiten en publicaties in onder meer *Science*. Alleen retrovirussen benutten *reverse transcriptase*, zodat men uit de aanwezigheid van RT kon afleiden dat er meer dan waarschijnlijk een retrovirus in het monster aanwezig was.

Begin februari 1983 contacteerde Montagnier de wereld-expert inzake retrovirussen Gallo, om de laboratorium-resultaten te bespreken. Na dat gesprek bezorgde Montagnier materiaal aan Gallo.

Gallo rapporteerde zelf eind februari dat hij RT-activiteit had vastgesteld, waardoor alles erop wees dat aids door een retrovirus veroorzaakt werd.

Er werd razendsnel gereageerd. Enerzijds was het op dat moment duidelijk dat het aidsprobleem groot was en dat er economische belangen op het spel stonden, omdat de ziekte via transfusiebloed kon worden overgedragen. Anderzijds wisten deze wetenschappers heel goed dat zij hun ontdekking met een patent konden beschermen, waardoor zijzelf, hun onderzoeksgroepen en hun broodheren van de economische opbrengsten konden genieten.

In *Science* van 20 mei verschenen twee belangrijke bijdragen, op pagina 865-867 een artikel van de groep van Gallo en op pagina 868-870 een artikel van de groep van Montagnier.

GALLO ET AL.

Gallo schreef over de "Isolation of Human T-cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (aids)" (*Science* 220, 865-867 (1982)). De groep van Montagnier schreef onder de titel: "Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (aids)" (*Science* 220, 868-871 (1982)).

In zijn artikel rapporteerde Gallo dat hij een virus geïsoleerd had uit lymfocyten van een Amerikaan en van twee Fransen. Gallo stelde vast dat het geïsoleerde virus verwant was met het reeds door hem gekende en gekarakteriseerde HTLV-1 virus en dat hij het virus kon kweken in T-cellen uit navelstrengbloed. Hij kon evenwel niet uitmaken of dit door hem geïsoleerde virus aids veroorzaakte, noch in welke mate het een nieuw virus was.

MONTAGNIER ET AL.

Montagnier et al. stelden al in de eerste regel van het abstract dat zij een retrovirus hadden geïsoleerd uit materiaal van een blanke man die alle verschijnselen en symptomen vertoonde die meestal voorafgaan aan aids. Belangrijk was dat zij in dat *statement* aangaven dat dit retrovirus tot de groep van de recent ontdekte retrovirussen (HTLV) behoorde, maar dat het zich duidelijk onderscheidde van alle reeds bekende retrovirusisolaten. De groep van Montagnier ontdekte een verwantschap tussen het nieuwe virus en het reeds bekende HTLV-1, op basis van moleculaire gegevens over bijvoorbeeld interne antigenen zoals het p24 (HTLV-1) en het p25 dat zij in het nieuwe virus vonden. De antilichamen aanwezig in het bloed van de man, reageerden met HTLV-1-eiwitten, maar antilichamen specifiek voor HTLV-1 reageerden niet met eiwitten van het nieuwe virus. Ook de groep van Montagnier kon het virus kweken in lymfocyten uit navelstrengbloed, waarbij er geen onderscheid was tussen het resulterende virus en het ingezaaide virus.

Montagnier et al. besloten dat het nieuwe virus, samen met de andere HTLV-isolaten, behoorde tot een algemene groep van T-lymfotrope retrovirussen, die horizontaal tussen mensen werden overgedragen en die in meerdere pathologische syndromen, waaronder aids, betrokken waren. Het is in dit artikel dat de beroemde elektronenmicroscopische opname van het virus was afgedrukt. De foto's waren gemaakt bij de kweek in navelstrenglymfocyten die ook duidelijk de budding aan het celoppervlak toonden.

GALLO NAM EVEN DE FRANSE PEN IN DE HAND

Het past dat wij hier toch even de rol van Gallo in het gepubliceerde artikel toelichten. *Science* is een zeer hoog aangeschreven wetenschappelijk blad, dat elk ingezonden stuk aan een peer-review onderwerpt. Peer-review houdt in dat het artikel wordt nagelezen door een expert van wie de naam niet bekend gemaakt wordt. Voor het artikel van de groep van Montagnier bleek achteraf dat de reviewing editor niemand minder dan Mister retrovirus Robert Gallo zelf was. Hij heeft dus op voorhand inzage gehad in het artikel en heeft het ook eigenhandig bijgewerkt, waardoor de link naar de HTLV-groep sterker in de verf werd gezet dan oorspronkelijk de bedoeling was.

Een tweede wat eigenaardige vaststelling is dat bij geen van de twee artikels de voor *Science* gebruikelijke data zijn afgedrukt, namelijk de datum van ontvangst en de datum van goedkeuring voor publicatie. Het is dus niet bekend of de twee elkaar opvolgende publicaties na elkaar of gelijktijdig verwerkt zijn.

Wanneer we de twee artikels met elkaar vergelijken, kunnen we stellen dat de groep rond Montagnier met meer autoriteit een echt nieuw geïsoleerd virus heeft bekend gemaakt. In hun artikel staat ook meer experimenteel bewijs voor hun stelling. Gallo durft op basis van zijn gegevens niet méér beweren dan dat het een variant van het HTLV-retrovirus is dat misschien aids kan veroorzaken.

Rond die tijd werden ook twee verschillende namen gelanceerd voor wat de oorzaak van aids zou blijken te zijn. Montagnier et al. noemden het LAV of *Lymphadenopathy Associated Virus*. Gallo et al. opteerden voor HTLV-III, wat niemand verwonderde, aangezien Gallo er gewoon een variant van het HTLV-virus in zag.

In de volgende Focus Diagnostica zullen we het hebben over bevestiging en patenten. De bibliografie vindt u ook in het volgende nummer.

[hotlines]

From Instrumentation Laboratory N.V./S.A.



Validation of laboratory data is the last step before the results are transmitted to the clinicians. This is a time consuming job, which can be aided by artificial intelligence techniques. VALAB is a decision-making expert system for automatic biological validation of laboratory results. The decision produced by VALAB is based on several factors, correlation between repeated tests, physiological association between tests, patient's age and gender and hospital department from which the test was ordered.

Over 25.000 rules are combined through an inference engine to reproduce human reasoning in the complex biological validation process. The VALAB database contains rules for 126 parameters in 4 different, but correlated, fields: Biochemistry, Blood gas, Haematology and Coagulation.

The user cannot modify the rules, but is able to personalize the default settings to optimise automated validation to their patient population.

Furthermore VALAB now contains an Auto Expert module, this gives users the possibility to create their own rules for new tests and additional specialities alongside the original modules. No knowledge of programming is necessary as the approach of modelling is very intuitive.

- VALAB will significantly reduce the time devoted to clinical validation of test results.
- VALAB increases dramatically your security, because VALAB will always build exactly the same decision tree for a report.
- VALAB will validate 70-80% of your labs test results, raising your productivity and efficiency while letting you focus on the truly critical cases.

Contact Us in Belgium-Luxemburg

Instrumentation Laboratory N.V./S.A.
Excelsiorlaan 48-50, Bus 8 - 1930 Zaventem
Tel: (02) 725 20 52
Fax: (02) 721 24 09
E-mail: info@il-be.com
H.R. Brussel/R.C. Bruxelles 535 001,
BTW/TVA BE 0441 052 862