



Xplore Health

POZNAJ NAJNOWSZE INFORMACJE NA TEMAT
BADAŃ NAD ZDROWIEM

➔ Przewodnik dla instruktora
„Na drodze do całkowitego
wyeliminowania AIDS”
(Informacje podstawowe)

IrsiCaixa

Institut de Recerca de la Sida



Parc Científic
Barcelona

B: KC



Obra Social "la Caixa"



Centre of the Cell

www.xplorehealth.eu

Spis treści

1. Wprowadzenie	3
2. Aktualny stan wiedzy	3
2.1. Wprowadzenie / epidemiologia	3
2.2. Przenoszenie	4
2.3. Etapy choroby	5
2.4. Profilaktyka	7
2.5. Leczenie	7
2.6. Przyszłe strategie eliminacji wirusa HIV	11
2.7. Modele zwierzęce	13
2.8. Badania kliniczne	13
3. Aspekty etyczne, prawne i społeczne (ELSA)	14
3.1. Wprowadzenie	14
3.2. Profilaktyka	15
3.3. Badania	17
3.4. Leczenie	19
3.5. Etyka badań	21

1. Wprowadzenie

Niniejsze wytyczne dla nauczycieli zawierają informacje dotyczące modułu Xplore Health zatytułowanego „Na drodze do całkowitego wyeliminowania AIDS”. Najpierw przedstawiono wprowadzenie do tematu w celu ułatwienia przygotowania lekcji z wykorzystaniem różnych narzędzi multimedialnych dostępnych na naszej stronie internetowej. Niniejsze wytyczne zawierają informacje na temat aktualnego stanu wiedzy w tej dziedzinie nauki oraz etycznych, prawnych i społecznych aspektów tematu.

2. Aktualny stan wiedzy

2.1. Wprowadzenie / epidemiologia

HIV (ang. human immunodeficiency virus) oznacza „ludzkiego wirusa niedoboru odporności”. Obecnie około 33,3 miliona osób na świecie jest zakażonych wirusem HIV i codziennie rozpoznawanych jest 7000 nowych przypadków zakażeń.

Wirus HIV należy do rodziny retrowirusów. Te wirusy namnażają się, wprowadzając kopię własnego genomu do DNA w naszych komórkach. Następnie ta kopia jest traktowana podobnie jak nasze własne geny i wykorzystuje maszynę naszych komórek do tworzenia nowych wirusów. Te nowe wirusy mogą następnie zakażać inne komórki.

Wirus HIV swoiście zakaża komórki układu immunologicznego, które są wykorzystywane do zwalczania zakażeń — są to przede wszystkim limfocyty T CD4+ i makrofagi. W wyniku zakażenia tych komórek ich zdolność do normalnego funkcjonowania zostaje osłabiona lub całkiem zniszczona. Prowadzi to do niedoboru odporności i osoby zakażone są bardziej wrażliwe na szereg tzw. zakażeń oportunistycznych, które w normalnych warunkach zostałyby pokonane przez układ immunologiczny.

Gdy u osoby zakażonej wirusem HIV rozwinie się kilka objawów związanych z niedoborem odporności, taka choroba nazywa się AIDS (ang. acquired immunodeficiency syndrome), czyli zespół nabytego niedoboru odporności. U większości nieleczonych osób zakażonych wirusem HIV ostatecznie rozwinie się AIDS i nastąpi zgon z powodu zakażeń oportunistycznych lub chorób nowotworowych, które będą się rozwijać ze względu na osłabiony układ immunologiczny. Od czasu odkrycia w 1981 roku ponad 30 milionów osób zmarło z powodu AIDS, przy czym większość zgonów nastąpiła w Afryce Subsaharyjskiej, a coraz więcej przypadków obserwuje się w Azji Południowej i Południowo-Wschodniej.

2.2. Przenoszenie

Istnieją trzy główne drogi przenoszenia wirusa HIV:

- kontakty seksualne
- przez krew
- od matki do dziecka

Przenoszenie przez kontakty seksualne

Większość przypadków zakażeń ma miejsce w trakcie stosunków seksualnych bez zabezpieczenia. Taka sytuacja występuje wtedy, gdy zawierający wirusy płyn ustrojowy osoby zakażonej styka się z błonami śluzowymi układu rozrodczego, jamy ustnej lub odbytu osoby niezakażonej. Przenoszenie wirusa przez kontakty seksualne odpowiada za 90% wszystkich przypadków zakażeń w Wielkiej Brytanii i w równym stopniu dotyczy osób odbywających stosunki heteroseksualne, jak i mężczyzn utrzymujących stosunki seksualne z mężczyznami.

Przenoszenie przez krew

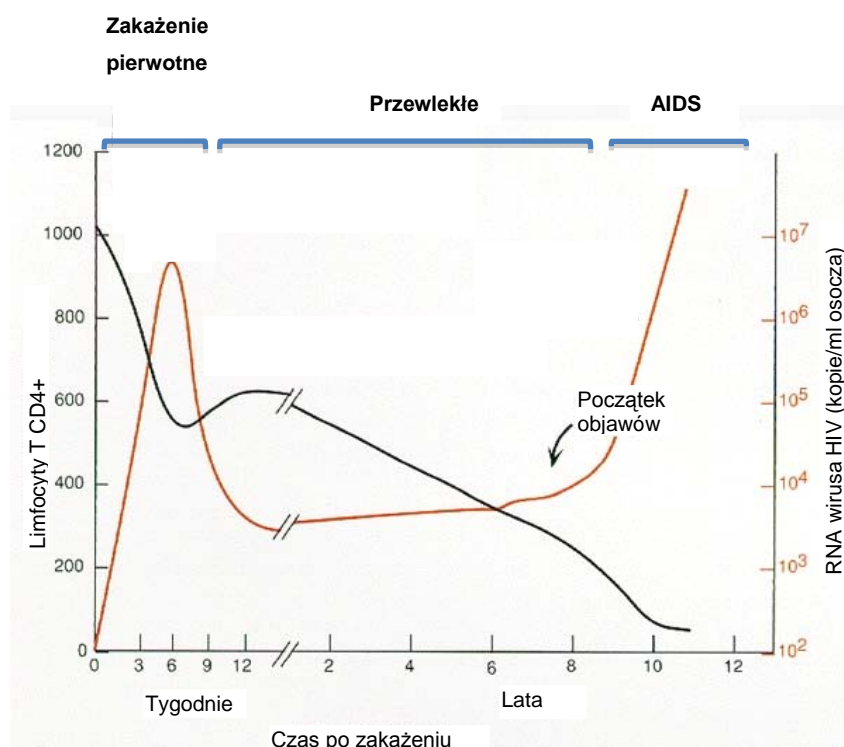
Przenoszenie wirusa przez krew występuje w grupie osób przyjmujących narkotyki dożylnie, osób chorych na hemofilię oraz biorców transfuzji krwi i może mieć miejsce wtedy, gdy zakażona krew zostanie bezpośrednio przeniesiona z jednej osoby na drugą lub w przypadku kontaktu z otwartą raną. Przypadki przeniesienia wirusa przez produkty krwiopochodne w warunkach szpitalnych i związanych z ochroną zdrowia w krajach rozwiniętych są rzadkie, ponieważ przed podaniem całość krwi podlega badaniom przesiewowym pod kątem obecności wirusa HIV. Zakażenie spowodowane stosowaniem narkotyków dożylnie występuje nadal dość często (5% w Wielkiej Brytanii) ze względu na ponowne wykorzystywanie igieł wśród osób nałogowo stosujących narkotyki drogą iniekcji. Ten typ zakażenia występuje znacznie częściej w Europie Wschodniej (44%).

Przenoszenie od matki do dziecka

Transmisja pionowa, czyli przeniesienie wirusa od matki do dziecka, może wystąpić w trakcie ciąży, w czasie porodu lub karmienia piersią. W krajach rozwiniętych przenoszenie wirusa tą drogą jest zwykle uniemożliwione dzięki leczeniu matki lekami antyretrowirusowymi i wykonywaniu cięcia cesarskiego. Niemniej jednak w krajach rozwijających się aż jedno dziecko na trzy urodzone przez matki zakażone wirusem również zostanie zakażone wirusem HIV (stanowi to 19% wszystkich nowych przypadków zakażeń).

2.3. Etapy choroby

U pacjentów zakażonych wirusem HIV rozpoznaje się trzy etapy zakażenia. W ciągu kilku pierwszych tygodni po narażeniu na wirusa następuje powszechna replikacja wirusa skutkująca wysokim mianem wirusa w krwi. W ciągu tygodni od tego początkowego zakażenia replikacja wirusa się zmniejsza, głównie ze względu na to, że odpowiedź układu immunologicznego na wirusa HIV jest silna. Następnie osoba zakażona przechodzi przez etap bezobjawowy, który nosi nazwę latencji klinicznej. W tym czasie miano wielu ważnych komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T CD4+, stale spada, dlatego wtedy, gdy objawy są już widoczne, u pacjenta stwierdza się mniej niż 300 limfocytów T CD4+/ μ l (osoba zdrowa ma 500–1000 limfocytów T CD4+/ μ l). Jednocześnie stwierdza się wzrost miana wirusa w krwi oraz w węzłach chłonnych i jest to początek trzeciej fazy, czyli objawowej, która obejmuje progresję do AIDS.



Rys. 1. Przebieg zakażenia wirusem HIV. Przedstawiono liczbę limfocytów T CD4+ (kolor czarny) i miano wirusa w krwi (kolor czerwony)

Pierwotne zakażenie: ostry zespół serokonwersji

U wielu osób pierwotne zakażenie wirusem HIV może być bezobjawowe, ale aż u 40–90% pacjentów będących na wczesnym etapie zakażenia wirusem HIV rozwija się ostre

zakażenie podobne do mononukleozy zakaźnej mniej więcej od dwóch do sześciu tygodni po ekspozycji. Często występuje gorączka, wysypka, bóle stawów i powiększenie węzłów chłonnych.

Termin serokonwersja dotyczy rozwoju przeciwciał przeciwko wirusowi HIV i zwykle rozpoczyna się od 1 do 12 tygodni po zakażeniu. Wytwarzanie pierwszych przeciwciał następuje powoli, a gdy się pojawiają, ich zdolność zabijania wirusa nie jest duża. Początkowy wzrost replikacji wirusa HIV zostaje ograniczony przede wszystkim dzięki działaniu innych komórek układu immunologicznego, zwanych limfocytami T CD8+. Działanie odpowiedzi immunologicznej na wczesnym etapie zakażenia jest zwykle pomyślne, w wyniku czego następuje znaczny spadek miana wirusa w krwi (czyli obciążenia wirusowego pacjenta (ang. viral load, VL)). Niemniej jednak zakażenia nie można całkowicie powstrzymać i namnażanie wirusa HIV nadal się odbywa w węzłach chłonnych.

Niezależnie od tego, czy w tym okresie są widoczne objawy, wysokie miano wirusa w krwi oznacza, że takie osoby są szczególnie zakaźne.

Zakażenie przewlekłe: latencja kliniczna

Po etapie zakażenia pierwotnego u większości pacjentów można zaobserwować okres latencji klinicznej, który może trwać przez wiele lat. Brak objawów nie oznacza, że nie następuje replikacja wirusa. Miano zakaźnego wirusa w krwi w tym okresie jest niskie i może być nawet niewykrywalne. W okresie latencji klinicznej układ immunologiczny staje się coraz słabszy, w szczególności stwierdza się ogólny spadek liczby limfocytów T CD4+. W miarę jak układ immunologiczny staje się mniej skuteczny, prawdopodobieństwo, że pacjent zostanie zakażony przez inne organizmy, jest coraz większe. Gdy to się stanie, lekarz rozpozna AIDS.

AIDS

Rozpoznanie AIDS zostaje postawione wtedy, gdy liczba limfocytów T CD4+ spada poniżej 200/ μ l w krwi i stwierdza się co najmniej jedno z 20 zakażeń oportunistycznych lub chorób nowotworowych związanych z wirusem HIV. Eliminacja komórkowej odpowiedzi immunologicznej oznacza, że zakażenie przez powszechnie występujące, zwykle nieszkodliwe organizmy obecne w środowisku (np. *Pneumocystis jirovecii*) może zagrażać życiu. Na późniejszym etapie zakażenia reaktywacja zakażenia wirusem opryszczki może także spowodować ciężki przypadek półpaśca, chłoniaki z komórek B spowodowane wirusem Epsteina-Barra lub mięsak Kaposiego.

Czas konieczny do wystąpienia AIDS u osoby zakażonej wirusem HIV jest bardzo różny i zależy od wielu czynników związanych z wirusem, gospodarzem i środowiskiem. U większości zakażonych osób niestosujących leków AIDS zostanie rozpoznany w okresie 5-10 lat. Niemniej jednak od czasu wprowadzenia terapii antyretrowirusowej (ART) w 1996 roku liczba osób zapadających na choroby związane z AIDS w krajach rozwiniętych spadła. W Wielkiej Brytanii stwierdzono około 27 000 rozpoznań AIDS od rozpoczęcia epidemii w 1981 roku i prawie 20 000 zgonów.

2.4. Profilaktyka

Profilaktyka jest niezwykle istotnym elementem leczenia zakażenia wirusem HIV. Wirus HIV jest bardzo wrażliwym wirusem i nie może przeżyć zbyt długo poza komórką. Przeniesieniu za pośrednictwem jednego z trzech opisanych sposobów można łatwo zapobiec, stosując odpowiednie środki ostrożności.

Stale badane są nowe technologie profilaktyczne, jak środki mikrobójcze (żele, kremy lub spraye, dzięki którym można zabić wirusa), aby sprawdzić, jak dobrze potrafią zapobiegać przeniesieniu wirusa HIV w czasie kontaktów seksualnych. Niemniej jednak obecnie prezerwatywy nadal stanowią główny element strategii profilaktycznych zapobiegających zakażeniu wirusem HIV i innym zakażeniom przenoszonym drogą płciową.

Badania przesiewowe krwi i produktów krwiopochodnych przed leczeniem oraz stosowanie jednorazowych strzykawek to najbardziej skuteczne metody zmniejszania przypadków zakażenia przez skażoną krew.

Wskaźniki zakażeń wśród dzieci urodzonych przez matki zakażone wirusem HIV spadły o 26% w okresie od 2001 do 2009 roku, głównie dzięki stosowaniu leków i możliwości wykonania cięcia cesarskiego u zakażonych matek, a także zapewnieniu alternatyw do karmienia piersią noworodków.

2.5. Leczenie

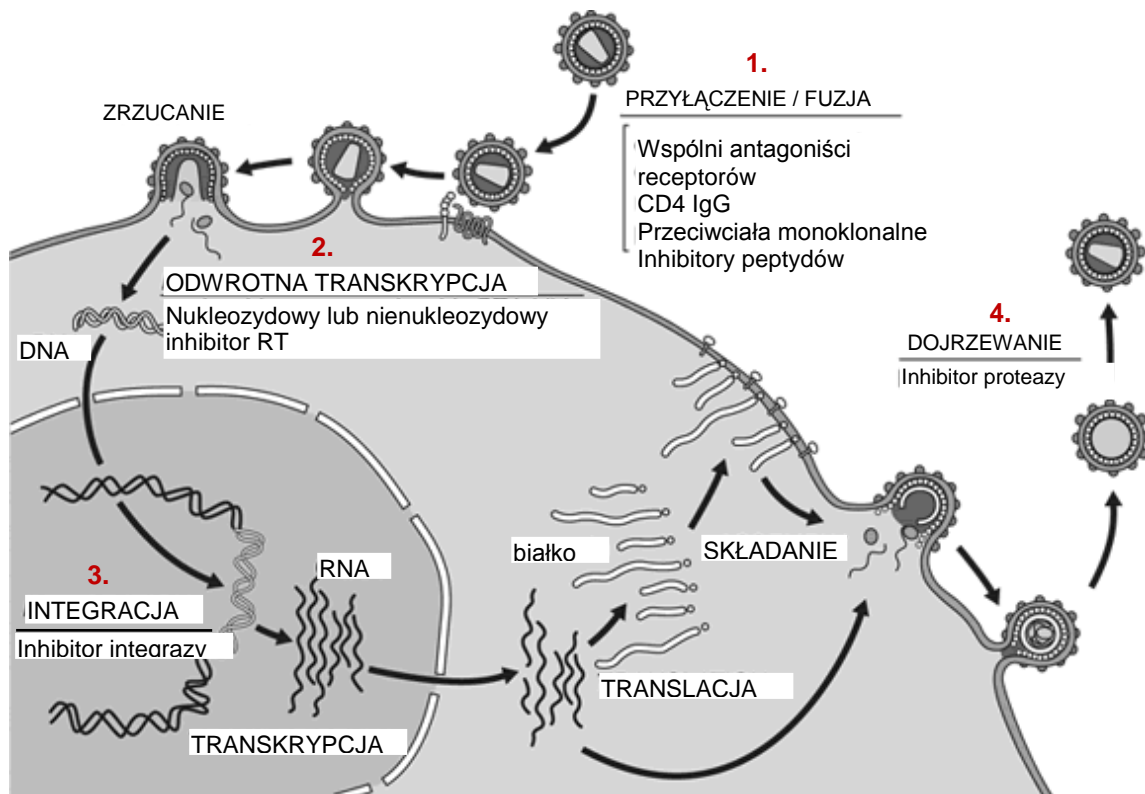
Nie ma obecnie leku, za którego pomocą można wyleczyć zakażenie wirusem HIV.

Obecnie jedynymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi jest skojarzenie leków antyretrowirusowych, które działają na różnych etapach cyklu życiowego wirusa HIV. Obecnie dostępne leki antyretrowirusowe są skierowane na następujące etapy replikacji wirusa HIV (zob. rys. 2.):

- 1) Przyłączenie / fuzja

- Jest to najnowsza klasa leków, która wpływa na wiązanie, fuzję lub wejście wirusa HIV do komórki dzięki zmianie części zewnętrznej wirusa lub zablokowaniu części błony komórkowej, do której zwykle wiąże się wirus.
- 2) Odwrotna transkrypcja
- Te leki opracowano jako pierwsze i działają one przeciwko enzymowi wirusa o nazwie odwrotna transkryptaza (RT). Ich mechanizm działania polega na fizycznym wiązaniu się i hamowaniu aktywności enzymu albo na zaburzeniu wytwarzania nowego DNA wirusa w wyniku przerwania tego procesu, zanim się zakończy.
- 3) Integracja
- Leki, które działają na enzym wirusa o nazwie integraza, uniemożliwiają wprowadzenie przez wirusa genomu do DNA komórki. Oznacza to, że nie mogą być wytwarzane nowe wirusy.
- 4) Dojrzewanie
- Inhibitory, które hamują funkcjonowanie enzymu wirusa o nazwie proteaza, sprawiają, że wytwarzane są wyłącznie wirusy, które nie są zakaźne.

Wirus HIV namnaża się bardzo szybko i może sam się zmieniać tak, aby być odpornym na wszystkie leki, które napotyka. Dzięki stosowaniu tych leków w schematach skojarzonych, lub co najmniej 3 różnych typów leków na raz, wirus wolniej ulega adaptacji i nabywa odporności, ponieważ musi wprowadzić wiele zmian, które z kolei mogą zmniejszyć jego zdolności do zakażenia. Dlatego w przypadku pacjentów, którzy ściśle przestrzegają schematu leczenia, terapia skojarzona ART oznacza, że zanim wirus stanie się odporny na leki, minie dużo czasu i dlatego miano wirusa w krwi takich osób może być przez lata niewykrywalne. W przypadku takich pacjentów progresja do AIDS jest powolna i pacjent, u którego świeżo rozpoznano zakażenie, a który stosuje terapię ART, może się cieszyć lepszą jakością życia ze średnią oczekiwaną długością życia wynoszącą 20–50 lat zależnie od wieku, w którym nastąpiło zakażenie.



Rys. 2. Cykl życia wirusa HIV przedstawiający etapy, na które są skierowane leki antyretrowirusowe.

Dlaczego więc leki nie powodują wyeliminowania wirusa HIV z organizmu?

Na początku, po zaobserwowaniu powodzenia stosowania terapii skojarzonej ART pod względem obniżania replikacji wirusa HIV do niewykrywalnego miana wielu badaczy wierzyło, że znaleziono lekarstwo na zakażenie wirusem HIV. Niemniej jednak wydaje się, że w rzeczywistości istnieją co najmniej trzy poważne bariery stojące na drodze do wyleczenia zakażenia wirusem HIV.

- Długo żyjące komórki w stanie latentnego zakażenia
 - Są to zakażone komórki, w których wirus jest uśpiony, namnaża się tylko od czasu do czasu i na niskim poziomie. Takie komórki mogą przetrwać przez długi okres czasu i nie wpływa na nie ani terapia ART, ani odpowiedź immunologiczna gospodarza.
- Rezerwuary anatomiczne
 - Ten termin odnosi się do komórek znajdujących się w miejscach, które fizycznie są chronione przed wpływem terapii ART (np. na wirus znajdujący się w komórkach mózgowych nie wpływają leki, które nie przechodzą przez barierę krew-mózg).
- Resztkowa replikacja wirusa

- Wynika z braku hamowania wirusa w 100% przez terapię ART, co skutkuje stałym, niskim poziomem replikacji.

Leczenie na zakażenie wirusem HIV

Istnieją dwa możliwe sposoby uzyskania leków na zakażenie wirusem HIV.

- Lek zapewniający sterylizację

Dotyczy sytuacji, gdy zakażenie wirusem HIV można wyleczyć, a następnie wirus całkowicie znika. Oznaczałoby to, że wszystkie zakażone komórki zostały wyeliminowane i obciążenie wirusowe pacjenta wynosi mniej niż 1 wirus/ml.

- Eliminacja zakażenia wirusem HIV dzięki przeszczepowi szpiku kostnego

Jedynym przykładem potwierdzającym takie wyleczenie jest niedawny raport o pacjencie z Berlina chorym na ostrą białaczkę szpikową (rak białych krwinek), który otrzymał przeszczep szpiku kostnego od dawcy z delecją w genie CCR5 (komórki człowieka muszą mieć CCR5 na swojej powierzchni, aby mogły zostać zakażone wirusem HIV). Po przeszczepie pacjent przerwał terapię ART i jego obciążenie wirusowe wynosiło poniżej jednej kopii wirusa/ml krwi przez trzy lata. Przeszczep szpiku kostnego może nie być realistyczną metodą wyleczenia każdej osoby zakażonej wirusem HIV, ale zrozumienie, jak ten „nowy” układ immunologiczny pacjenta był w stanie zareagować pozytywnie i w całości przeciwko zakażeniu, będzie pomocne w opracowaniu leków dostępnych dla każdego.

Uodparnianie się komórek na wirusa HIV

Te badania mają na celu naśladowanie eliminacji wirusa zaobserwowanej u pacjenta z Berlina po przeszczepie szpiku kostnego. Pacjentowi przeszczepiono komórki szpiku kostnego od osoby z pewną cechą genetyczną (delecja genu CCR5), która chroni niektóre osoby przed zakażeniem wirusem HIV. W jednym przykładzie pacjentom usunięto ich własne limfocyty T, które następnie poddano obróbce tak, aby białko CCR5 (pomagające w wejściu wirusa HIV do komórek) nie było w tych komórkach funkcjonalne. Następnie te komórki wprowadzono z powrotem do pacjentów i badacze zaobserwowali, że komórki były w stanie wykonywać swoje typowe funkcje przez wiele miesięcy. O ile na kliniczne zastosowanie takiej metody leczenia trzeba jeszcze poczekać wiele lat, wyniki wskazują, że być może pewnego dnia będziemy mogli zmienić dowolne komórki w organizmie człowieka, aby lepiej eliminowały wirusa.

Wyleczenie czynnościowe

To alternatywne podejście jest podobne do idei „remisji” u pacjentów nowotworowych, gdy pacjent cieszy się dobrym zdrowiem przez dłuższy czas przy braku leczenia, w najlepszym przypadku jego obciążenie wirusowe wynosi poniżej 50 kopii wirusa/ml krwi.

Elitarni kontrolerzy

„Elitarni kontrolerzy” to unikatowa grupa pacjentów zakażonych wirusem HIV, u których nie stwierdza się żadnych objawów i którzy nie muszą przyjmować leków, aby ich obciążenie wirusowe było na niewykrywalnym poziomie. Przeprowadzono liczne badania nad możliwymi interakcjami między genomem elitarnych kontrolerów, szczepem wirusa, który spowodował zakażenie, a odpowiedzią układu immunologicznego, dzięki którym osoby z tej grupy pozostają zdrowe. Wydaje się, że w wielu przypadkach zestaw genów odpowiedzialny za powiadamianie układu immunologicznego o tym, które komórki w organizmie są zakażone (tzw. cząsteczki MHC klasy I), jest połączony ze zdolnością elitarnego kontrolera do naturalnej kontroli zakażenia wirusem HIV. Wydaje się także, że u wielu takich pacjentów bardziej aktywnych jest kilka komponentów układu immunologicznego, np. typ limfocytów T zwanych komórkami NK, które potrafią eliminować komórki zakażone wirusem.

2.6. Przyszłe strategie eliminacji wirusa HIV

Obecnie badanych jest kilka opcji w celu eliminacji wirusa, który pozostaje u pacjenta stosującego terapię ART.

Intensyfikacja leczenia

Obejmuje to zmianę schematu lekowego pacjenta w celu włączenia leków z większej liczby kategorii niż przepisywanych w typowej sytuacji. Jak dotąd, wyniki tych badań były niezadowolające i nie zaobserwowano większej eliminacji wirusa.

Wczesne leczenie

W tych badaniach pacjenci otrzymywali terapię ART, zanim ich liczba limfocytów T CD4+ spadła poniżej 200/ μ l, ponieważ badacze mieli nadzieję, że komórki zakażone w mniejszym stopniu znajdą się w miejscach lub warunkach, gdy leki nie będą działać. Niektóre zaobserwowane wyniki były obiecujące, ale konieczne są dalsze badania.

Eliminacja limfocytów T w stanie latentnego zakażenia

Ponieważ wirus obecny w komórkach w stanie latentnego zakażenia zwykle nie ulega replikacji, nie może zostać rozpoznany przez układ immunologiczny i tym samym unika wyeliminowania. Jednym z pomysłów jest zachęcenie wirusa w stanie uśpienia do aktywacji i ponownej replikacji, aby dzięki terapii ART i aktywności układu immunologicznego była możliwa eliminacja zakażonych komórek. Badanych jest kilka metod „budzenia” komórek w stanie zakażenia latentnego, np. podawanie cytokiny IL-7 lub aktywacja NF-κB za pomocą leku o nazwie prostatyna. Te cząsteczki są wytwarzane przez komórki w warunkach prawidłowych i mogą zwiększyć aktywność komórek zakażonych, co sprawia, że wytwarzany przez nie wirus jest widoczny dla układu immunologicznego. W alternatywnym podejściu takie leki, jak inhibitor deacetylazy histonów, Vorinostat lub inhibitor metylacji DNA, decytabina, mogą w sposób sztuczny „włączyć” ekspresję genów, co obejmuje zintegrowane DNA wirusa HIV, zmuszając w ten sposób wirusa do przedstawienia się układowi immunologicznemu. U pacjentów badających te leki zaobserwowano pewne obiecujące wyniki, niemniej jednak działania niepożądane mogą być poważne. Należy przeprowadzić więcej badań, aby zapewnić bezpieczeństwo stosowania tych leków w warunkach klinicznych.

Szczepienie terapeutyczne

W tym przypadku szczepienie jest stosowane w celu próby zwiększenia zdolności układu immunologicznego do zwalczania zakażenia wirusem HIV. Jak dotąd, to podejście nie było związane z sukcesem, niemniej jednak wyniki ostatniego doświadczenia z małpim modelem zakażenia wirusem HIV są zachęcające, co sugeruje, że dalsze zbadanie tej metody może być istotne.

Szczepionka przeciwko wirusowi HIV

Jednym z ostatecznych celów badań nad HIV jest opracowanie szczepionki, która chroniłaby ludzi przed zakażeniem. Byłoby to szczególnie korzystne dla krajów mało rozwiniętych, których nie stać na podawanie leczenia przez długi czas.

Do tej pory opracowano kilku kandydatów na szczepionkę, ale badania zostały zatrzymane na różnych etapach procesu walidacji. Wytworzenie odpowiedniej szczepionki przeciwko wirusowi HIV jest trudniejsze niż w przypadku innych czynników zakaźnych z dwóch przyczyn:

- Wirus HIV potrafi się szybko zmieniać, dlatego układ immunologiczny musi również się stale zmieniać, aby móc kontratakować. Oznacza to, że część wirusa zawsze nie zostanie rozpoznana i będzie mogła się namnażać i zakażać nowe komórki.
- Istnieje wiele różnych szczepów wirusa HIV, które chociaż są podobne, są różnymi czynnikami inwazyjnymi w odniesieniu do odpowiedzi układu immunologicznego, która zostałaby wywołana przez szczepionkę. Dlatego każda szczepionka musiałaby generować odpowiedź immunologiczną, która potrafiłaby rozpoznać wirusy należące do różnych typów

2.7. Modele zwierzęce

Szczepionki przeciwko wirusowi HIV są zwykle badane najpierw na małpach, najczęściej należących do gatunku makaków. Makaki mają własny typ wirusa HIV (zwanego małpim wirusem niedoboru odporności — ang. simian immunodeficiency virus, SIV), który powoduje u nich podobną chorobę, jak wirus HIV u ludzi. Odpowiedź immunologiczna obserwowana u makaków po szczepieniu nie jest dokładnie taka sama, jak u ludzi, w związku z czym ten model nie jest idealny, aby sprawdzać, czy szczepionki działają skutecznie, chroniąc przed zakażeniem. Niemniej jednak niedawno opisano model myszy, w którym stwierdzono wzór odpowiedzi immunologicznej bardzo podobny do obserwowanego u ludzi. Wyniki z obu tych modeli zwierzęcych zebrane razem będą pomocne w stwierdzeniu, którzy kandydaci na szczepionkę powinni przejść do fazy badań klinicznych z udziałem ludzi.

2.8. Badania kliniczne

Większość wstępnych podejść do utworzenia szczepionki HIV było skierowanych na otoczkę wirusa, a konkretnie na białko wirusa o nazwie gp120. We wczesnych etapach badań klinicznych badano co najmniej 13 różnych szczepionek skierowanych przeciwko tej części wirusa badano, ale sukces był niewielki.

Obecnie obiecującym podejściem do szczepienia jest pomysł stymulowania odpowiedzi immunologicznej o dużo większym zakresie — wytworzenie swoistych przeciwciał przeciwko wirusowi HIV, a także limfocytów T CD8+, które potrafią eliminować komórki zakażone wirusem HIV.

Największe do tej pory badanie dotyczące szczepionki przeciwko AIDS rozpoczęto w Tajlandii w roku 2003, stosując schemat o nazwie RV 144. Zaszczepiono ponad 16 000 tajskich ochotników, których następnie badano pod kątem wirusa HIV co sześć miesięcy

przez trzy lata, a ponadto otrzymywali oni szkolenia, jak należy unikać zakażenia wirusem HIV. Program szczepienia przerwano w 2006 roku, a wyniki opublikowano we wrześniu 2009 roku. Wskaźniki zakażenia wirusem HIV spadły o 31,2% w szczepionej grupie w porównaniu z osobami, które nie otrzymały szczepionki. O ile te wyniki wykazały, że zaobserwowano tylko ograniczoną ochronę przed zakażeniem wirusem HIV po podaniu szczepionki obejmującej 6 zastrzyków, zaobserwowano kilka pozytywnych aspektów.

Strategia szczepienia RV 144 wykorzystywała dwie odmienne cechy układu immunologicznego. Pierwszy zastrzyk o nazwie „starter” obejmował składniki aktywujące komórkową odpowiedź immunologiczną, która stymulowała limfocyty T CD8+ zdolne do eliminacji komórek zakażonych wirusem HIV. Kolejnych pięć zastrzyków zwanych „szczepieniami przypominającymi” wywoływało produkcję swoistych przeciwciał przeciwko wirusowi HIV zdolnych do eliminacji wirusa. To stanowi część tak zwanej „humoralnej” odpowiedzi immunologicznej.

Oba komponenty szczepionki badano indywidualnie i nie stwierdzono żadnej ochrony przed zakażeniem wirusem HIV. Tak więc wyniki badania klinicznego RV 144 wykazały, że połączenie różnych części układu immunologicznego może być korzystne, aby zapewnić skuteczne szczepienie. Jest to ważny krok na drodze we właściwym kierunku w walce z wirusem HIV i daje nam nadzieję, że odpowiedź może być tuż za rogiem.

3. Aspekty etyczne, prawne i społeczne (ELSA)

W tym rozdziale przedstawiono kilka opinii i tematów do dyskusji w klasie związanych z etycznymi, prawnymi i społecznymi aspektami (ELSA) problematyki HIV.

3.1. Wprowadzenie

HIV/AIDS jest chorobą o znaczeniu globalnym, gdyż powoduje istotne obciążenie we wszystkich krajach, zwłaszcza w krajach rozwijających się. Nie można jej wyleczyć, ale w przypadku stosowania odpowiedniego leczenia ludzie mogą żyć przez wiele lat od zakażenia, odczuwając nieliczne objawy (aczkolwiek stwierdza się pewne działania niepożądane stosowanych leków). W większości krajów świata leczenie jest trudnodostępne i drogie, częściowo ze względu na role pełnione przez przemysł farmaceutyczny i system własności intelektualnej. Ponadto, ponieważ dwie główne drogi przenoszenia wirusa HIV (stosunki seksualne i stosowanie narkotyków drogą dożylną) są tematami wywołującymi intensywne spory publiczne i częste moralizowanie, temat profilaktyki jest często traktowany w niezwykle kontrowersyjny sposób. Co więcej, nawet w tych krajach, w których skuteczne

metody zapobiegania i leczenia są dostępne, może dochodzić do niepotrzebnego narażenia ludzi na HIV w wyniku ryzykownych zachowań i trudnej sytuacji społecznej.

3.2. Profilaktyka

Istnieją dwie powszechne strategie zapobiegania przenoszeniu wirusa HIV. Pierwsza obejmuje kroki w celu ochrony człowieka przed narażeniem na wirusa HIV. Ponieważ obecnie wiadomo, że prawdopodobieństwo narażenia na wirus HIV poza sytuacjami obejmującymi znane „zachowania ryzykowne” jest praktycznie zerowe, profilaktyka powinna być skoncentrowana na (a) zminimalizowaniu zachowań z grupy wysokiego ryzyka oraz (b) sprawieniu, aby zachowania z grupy wysokiego ryzyka były bardziej bezpieczne. W warunkach, gdy głównym sposobem przenoszenia wirusa są stosunki seksualne, w działaniach profilaktycznych wielokrotnie zwracano uwagę na stosowanie barierowych metod antykoncepcji (szczególnie prezerwatyw), abstynencji seksualnej oraz wierności seksualnej w związkach. Dokładne rozłożenie nacisków na te tematy jest kontrowersyjne zarówno pod względem poradnictwa i promocji zdrowia „w warunkach rzeczywistych”, jak i w kręgach pomocy międzynarodowej i polityki zdrowotnej.

Etyka promocji zdrowia i zdrowia publicznego są nieodłącznie związane w większym lub mniejszym stopniu z moralnością seksualną, kulturą, podejściami do seksualności, równością i nierównością płci oraz stopniem, do jakiego ludzie nie odczuwają dyskomfortu i braku możliwości w rozmowach o seksualności i zachowaniach seksualnych ze swoimi partnerami i innymi jednostkami. Podobnie w sytuacji, gdy głównym sposobem przenoszenia wirusa jest stosowanie narkotyków drogą dożylną, główne metody profilaktyczne (szczególnie bezpieczna utylizacja igieł, darmowe rozdawanie czystych igieł i zniechęcanie do wspólnego stosowania igieł — wszystkie te strategie mogą być wysoce skuteczne w odniesieniu do zmniejszania wskaźników transmisji) stoją w sprzeczności względem etyki i polityki stosowania narkotyków i „wojny wydanej narkotynom”. W obu tych debatach wokół bezpiecznego seksu i bezpieczniejszego stosowania narkotyków drogą dożylną istnieje napięcie między pragmatycznym podejściem utylitarnym skoncentrowanym na „zmniejszeniu zagrożenia”, a bardziej zasadniczym i często wysoce „moralistycznym” podejściem, w którym bezpieczeństwo jest połączone ze zmniejszeniem zachowań uznawanych z pewnych przyczyn za złe (np. stosowanie narkotyków lub seks pozamałżeński).

Inną strategią profilaktyczną jest ograniczenie prawdopodobieństwa przekazania wirusa HIV osobie niezakażonej przez osobę zakażoną wirusem HIV. Niektóre z metod wspomnianych wyżej również należą do tej strategii (bezpieczniejszy seks, brak wspólnego korzystania

z igieł w przypadku stosowania narkotyków). Inną metodą, której mniej więcej od 2005 roku poświęca się wiele uwagi w literaturze medycznej, jest stosowanie leków antyretrowirusowych w celu zmniejszenia obciążenia wirusowego u osoby HIV+, co tym samym minimalizuje prawdopodobieństwo przekazania wirusa przez taką osobę. Chociaż głównym celem leczenia osoby HIV+ jest poprawa jej zdrowia, ta strategia stała się istotnym etapem rozwoju, ponieważ daje kolejny powód, aby rozszerzyć leczenie, zwłaszcza w krajach rozwijających się: leczenie ma istotne korzyści dla zdrowia publicznego, jak i istotne korzyści dla indywidualnej jednostki (ten argument obchodzi także negatywną postawę, która niestety często jest prezentowana względem osób HIV+ — że zakażenie wirusem HIV należy traktować jako „ich winę” i związku z tym „takie osoby nie zasługują na leczenie”).

Wspomnienie tego negatywnego podejścia do osób HIV+ zwraca uwagę na pewne inne metody, które od czasu do czasu są omawiane i nawet praktykowane w imię zapobiegania zakażeniu wirusem HIV. W wielu krajach ludzie są zwalniani z pracy, ponieważ uważa się, że stanowią zagrożenie dla klientów, pacjentów lub współpracowników — mimo iż ryzyko transmisji może być praktycznie zerowe, nawet w przypadku zawodów obejmujących kontakt z krwią np. chirurgia, oczywiście pod warunkiem, że stosowane są odpowiednie środki ostrożności. W niektórych krajach zakażenie wirusem HIV jest chorobą podlegającą zgłoszeniu i takie osoby muszą mieszkać w warunkach monitorowanych (w rzeczywistości jest to kwarantanna). A w wielu krajach prawo karne jest stosowane w celu ukarania osób, w których przypadku stwierdzono odpowiedzialność karną za znane lub przypadkowe zakażenie innych osób. Takie postępowanie można uznać za strategię profilaktyczną, ale raczej ma ono także wiele wspólnego ze stygmatyzowaniem i marginalizacją osób HIV+. Ze względu na prawa człowieka, a także względy bardziej pragmatyczne, kilka z tych metod było surowo krytykowanych, że takie agresywne odpowiedzi nie są skuteczne i zniechęcają ludzi od określenia swojego statusu HIV. Z drugiej strony można się spierać, że osoby HIV+ mają obowiązek, aby dbać o to, by nie zarazić innych i że celowe zakażenie jest poważnym uszczerbkiem zdrowia, które powinno być związane z odpowiedzialnością karną.

Ważną metodą zapobiegania transmisji wirusa HIV jest stosowanie leków antyretrowirusowych przez kobiety ciężarne i karmiące piersią w celu uniemożliwienia przeniesienia wirusa na nienarodzone dzieci lub dzieci karmione piersią. Wiadomo, że to podejście jest bezpieczne i skuteczne, ale jest kontrowersyjne z dwóch względów. Po pierwsze, oferowanie leczenia kobiecie tylko w trakcie ciąży i niemowlęctwa jej dzieci może być uznawane za niesprawiedliwe dla niej i wzmacniające obraz kobiet, które są ważne tylko

wtedy, gdy są (rzeczywistymi lub oczekującymi) matkami. Po drugie istnieje napięcie między osobami twierdzącymi, że karmienie piersią jest najlepszą postawą we wczesnym żywieniu dzieci i które należałyby na wprowadzenie podejścia obejmującego leczenie w celu wsparcia swojego poglądu, a osobami, które twierdzą, że karmienie piersią stanowi możliwe do uniknięcia ryzyko dla dziecka i że kobiety HIV+ należy zniechęcać do karmienia piersią.

3.3. Badania

Ciągle obecną kwestią w debatach dotyczących spraw etycznych związanych z profilaktyką i leczeniem zakażenia wirusem HIV jest etyka badań w kierunku wirusa HIV. Stałym tematem w erze obecności HIV począwszy od pierwszego rozpoznania wirusa było znaczenie wykonywania badań w kierunku HIV z trzech głównych przyczyn: po pierwsze, żeby poznać swój status HIV, aby można było odpowiednio monitorować stan zdrowia i leczyć oraz aby podjąć odpowiednie środki profilaktyczne w celu ochrony innych; po drugie, aby móc monitorować rozwój epidemii ze względów zdrowia publicznego oraz po trzecie, aby mieć dostęp do leczenia. Niemniej jednak na każdym etapie obecne są równoważące czynniki zniechęcające ludzi do wykonywania badań. Zwłaszcza w krajach, w których stosowana jest bardziej karna odpowiedź na zakażenie wirusem HIV, ale także wszędzie tam, gdzie osoby HIV+ są stygmatyzowane, dyskryminowane, są ofiarami przestępstw z powodu strachu, a także często nienawiści, stanowi to istotny czynnik zniechęcający do poznania własnego statusu HIV. Nawet w idealnych warunkach człowiek może się bać ujawnienia rozpoznania przez lekarzy lub innych pracowników w przypadku złamania zasady poufności. Wytyczne dla lekarzy, kiedy mogą lub powinni złamać zasadę poufności, aby ujawnić partnerowi lub innej stronie zainteresowanej, że osoba HIV+ jest HIV+ (lub że taki test został faktycznie wykonany), są często nieprzejrzyste i w wielu przypadkach mogą być pomijane. Szczególne wątpliwości powstają w kontekście ujawniania informacji firmom ubezpieczeniowym lub ich pracownikom; wiadomo, że były sytuacje, w których ubezpieczyciele odmawiali ubezpieczenia lub ubezpieczali wyłącznie przy wyższej składce osoby, które ujawniły, że były badane pod kątem wirusa HIV, nawet jeżeli wynik testu był ujemny.

Częściowo taką stygmatyzację samego badania, a nie statusu HIV, można tłumaczyć obecnym w społeczeństwie powiązaniem wirusa HIV ze społecznie niepożądanymi zachowaniami lub przynależnością do grup z marginesu. Pacjent może nie chcieć ujawnić swojego statusu swojemu partnerowi, jeżeli będzie to oznaczać, że został zakażony przez inną osobę; ktoś inny może być dyskryminowany, jeżeli się okaże, że poddał się badaniu

(nawet z wynikiem ujemnym), jeżeli powstanie założenie, że musi to oznaczać, że jest homoseksualny itp. Czasem istnieje powiązanie między środkiem, który może być odpowiednią polityką zdrowia publicznego a podejściem społecznie stygmatyzującym: tym samym nadal w wielu krajach kontrowersyjną sprawą jest to, czy aktywni seksualnie mężczyźni utrzymujący kontakty seksualne z mężczyznami powinni mieć możliwość oddawania krwi, ponieważ uważa się, że automatycznie należą do grupy o większym ryzyku przenoszenia wirusów drogą krwiopochodną, takich jak HIV, niezależnie od tego, czy jest to związane z ich rzeczywistym statusem wirusa lub zachowaniami seksualnymi.

Ta debata wiąże się z wcześniejszym sporem, gdy w kilku krajach stwierdzono groźne incydenty w sektorze zdrowia publicznego, ponieważ produkty krwiopochodne skażone wirusem HIV zostały wprowadzone do praktyki klinicznej (krew do transfuzji, czynnik VIII i IX w leczeniu hemofilii). O ile teraz, ogólnie rzecz biorąc, uważa się, że w tych przypadkach problem był bardziej związany z niezastosowaniem się do wymagań bezpiecznego postępowania przez banki krwi i wymagań bezpieczeństwa produktów krwiopochodnym niż z zachowaniem samych dawców, często nadal się sądzi, że ograniczenie osób, które mogą oddawać krew, jest odpowiednim i etycznym postępowaniem w ramach zapewnienia bezpieczeństwa biologicznego produktów krwiopochodnych.

Obecne problemy są związane z tym, czy pewne grupy osób powinny być poddawane obowiązkowym testom (np. kobiety ciężarne), zwłaszcza w krajach o wysokiej chorobowości. Nieco mniej inwazyjnym podejściem jest traktowanie badań w kierunku wirusa HIV jako podstawowych (podobnie jak badań w kierunku innych powszechnie występujących chorób) w ramach leczenia podstawowego oraz oferowanie badań w kierunku wirusa HIV wszystkim osobom z możliwością wycofania się w ramach rutynowych badań przesiewowych w kierunku chorób zakaźnych w leczeniu podstawowym. Ale i w takiej sytuacji istnieje spór między osobami twierdzącymi, że mamy obowiązek znać swój status HIV, aby chronić osoby, które nie są zakażone, przed zakażeniem, a osobami uważającymi, że nawet w dzisiejszym świecie rozpoznanie zakażenia wirusem HIV jest niepokojące i zmienia życie, dlatego ludzie powinni czynnie wyrażać zgodę na wykonanie badań w kierunku wirusa HIV. Można twierdzić, że człowiek ma prawo znać swój status HIV (jak często twierdzono w przypadku badań genetycznych w kierunku chorób dziedzicznych). Ale lepszym podejściem jest takie, które mówi, że człowiek jest zobowiązany do poznania swojego statusu, ale należy to zrównoważyć z klinicznym wkładem w czułe badania przeprowadzane po uzyskaniu zgody oraz wkładem społecznym w zapobieganie dyskryminacji i stygmatyzacji.

3.4. Leczenie

Zakażenie wirusem HIV może być obecnie traktowane jako możliwa do leczenia choroba przewlekła dzięki rozwojowi schematów leczenia skojarzonego począwszy od połowy lat 90. XX wieku. Niemniej jednak leczenie jest związane z pewnymi kwestiami etycznymi, które można podzielić na problemy kliniczne, problemy zdrowia publicznego i problemy sprawiedliwości globalnej.

Problemy kliniczne

Ponieważ u każdego pacjenta wirus HIV ewoluuje bardzo szybko i ponieważ czynnikiem napędzającym tę ewolucję jest odpowiedź wirusa na leki stosowane w jego leczeniu, zastosowanie leków wymaga rozsądnego podejścia klinicznego i regularnego kontaktu z pacjentami przez długi czas. Rozpoczynanie i przerywanie leczenia *ad hoc*, brak przestrzegania zaleceń schematów terapeutycznych, brak korygowania odpowiedniej mieszanki leków w przypadku, gdy wydaje się, że leczenie nie działa — to wszystko może wpływać na skuteczność leczenia oraz ewolucję wirusa i mieć poważne konsekwencje dla zdrowia pacjenta — i potencjalnie dla sektora zdrowia publicznego (zob. poniżej). Prowadzonych jest wiele sporów klinicznych dotyczących tego, na którym etapie rozwoju choroby wynikającej z zakażenia HIV pacjent powinien rozpocząć leczenie, co jest związane z powodzeniem klinicznym leczenia (lub jego brakiem) oraz opłacalnością stosowania leków.

Wiele z tych problemów stanowi szczególne wyzwanie w przypadku krajów rozwijających się, w których możliwość monitorowania leczenia może być ograniczona ze względu na brak funduszy, warunki kliniczne i personel. Podobnie, jeżeli leczenie jest dostępne tylko w ograniczonym zakresie, może przed nami stanąć istotny problem kliniczny, mianowicie, że kobieta otrzymująca terapię antyretrowirusową w celu zapobieżenia przeniesieniu wirusa na nienarodzone dziecko lub dzieci, które karmi, będzie w pewnym momencie musiała przerwać leczenie, co będzie mieć wpływ na to, jak (i czy) będzie leczona w przyszłości.

Problemy zdrowia publicznego

Leczenie przynosi korzyści nie tylko leczonej osobie. Leczenie osób HIV+ odgrywa istotną rolę w zapobieganiu rozprzestrzenianiu się zakażenia, o czym wspomniano powyżej. Ale także przynosi znaczne korzyści w odniesieniu do ochrony produktywności ekonomicznej, porządku społecznego, zmniejszania liczby sierot chorych na AIDS, zachowania struktur

rodziny oraz promowania nadziei. Istnieją niepodważalne przyczyny z zakresu zdrowia publicznego, aby rozszerzyć leczenie, a które są związane ze sprawami wychodzącymi daleko poza medycynę. Z drugiej strony, nieostrożne i niewłaściwe leczenie odgrywa rolę w rozwoju opornych szczepów wirusa. Jest to szczególnie widoczne, gdy rozważymy sposób, w jaki wirus HIV, w związku ze swoją rolą w osłabianiu układu immunologicznego, sprawia, że osoba HIV+ jest szczególnie narażona na inne choroby zakaźne, zwłaszcza gruźlicę, co z kolei powoduje rozwój szczególnie groźnych szczepów opornych na leczenie.

Problemy globalnej sprawiedliwości

Dostęp do leczenia nadal stanowi gorący temat do dyskusji. Można zaobserwować trzy istotne bariery związane z leczeniem. Po pierwsze, leczenie wymaga poddania się badaniom, a w społeczeństwach, w których istnieje znaczna stygmatyzacja osób HIV-pozytywnych, ludzie mogą niechętnie poddawać się badaniom. Jest to związane z szerszym problemem dotyczącym „kultury” HIV: zakażenie wirusem HIV, badania i leczenie tworzą część złożonej sieci praktyk społecznych i postaw związanych z chorobą, seksualnością, życiem rodzinnym, religią, opieką zdrowotną — w każdym społeczeństwie. Odpowiednie interwencje zapobiegające zakażeniu wirusem HIV i odpowiedzialne za jego wyleczenie zawsze będą wymagać pewnego stopnia zaangażowania w tę kulturę, a z takim zaangażowaniem, zwłaszcza na styku z innymi kulturami, zawsze będą istnieć delikatne i problematyczne kwestie. Dużo ważniejszymi badaniami związanymi z leczeniem zakażenia wirusem HIV są w rzeczywistości badania nauk społecznych, w tym badania dotyczące relacji między prawami człowieka, zdrowiem a etyką.

Drugą poważną barierą związaną z leczeniem jest brak wystarczającej infrastruktury w sektorze zdrowia publicznego w wielu częściach świata, które w znacznym stopniu są dotknięte przez wirus HIV. „Wycofywanie” się z leczenia w społecznościach ubogich w zasoby lub szeroko rozproszonych wiąże się z istotnymi problemami. Doprowadziło to do tego, że niektórzy specjaliści w zakresie zdrowia publicznego twierdzą, że zakażenie wirusem HIV jest chorobą ubóstwa. Leczenie osób o ograniczonych zasobach prowadzi do wystąpienia trudnych sytuacji wyboru związanych ze sprawiedliwą dystrybucją i określeniem priorytetów, które z kolei są powiązane z bardzo pragmatycznymi pytaniami o strategię zdrowia publicznego. Na przykład, czy należy się koncentrować na leczeniu tych osób, do których jest najłatwiejszy dostęp? Czy to kryterium jest etyczne? Czy jest po prostu wygodne?

Trzecia poważna bariera związana z leczeniem wiąże się z drugą: brak zasobów w krótkim okresie można prawie zawsze wytłumaczyć czynnikami strukturalnymi i pobudkami, które można zmienić, ale które przy przybliżeniu stanowią „fakty z życia”. Na przykład — podstawowa opieka zdrowotna w obszarach wiejskich może występować rzadko, co częściowo może wynikać wyłącznie z warunków geograficznych. Ale z drugiej strony, także od decyzji „na górze” zależy, ilu pracowników ochrony zdrowia będzie szkolonych, jak atrakcyjny dla pracowników ochrony zdrowia będzie wyjazd za granicę po przeszkoleniu („wypływ naukowców”), ekonomiczne podejmowanie decyzji w sprawie finansowania sektora zdrowia itp. Większość debaty dotyczyła jednej, konkretnej struktury: zastosowania systemu praw własności intelektualnej w celu ograniczenia (aczkolwiek tymczasowego) praw do ustalania cen leków antyretrowirusowych tak, aby margines zysku był wysoki oraz do zapobiegania wytwarzaniu tanich „generycznych” odpowiedników w czasie trwania patentu. Leki, które mogą mieć odpowiednią cenę w krajach rozwiniętych, mogą być zbyt drogie prawie dla wszystkich w krajach rozwijających się.

3.5. Etyka badań

Ten problem dostępu do leczenia, na które stać pacjentów, przechodzi na spory dotyczące etyki badań klinicznych, a także etyki samych cen leków. W różnych krajach próbowano prowadzić badania zaprojektowane w celu badania tańszych, bardziej zrównoważonych podejść terapeutycznych, ale związane z tym są trudne, kontrowersyjne sprawy etyczne, czy ludziom biorącym udział w takich badaniach przysługuje prawo do kontynuowania leczenia, gdy ich czas „w badaniu” dobiegł końca, czy stosowanie grup kontrolnych otrzymujących lek pozorowany („placebo”) jest dopuszczalne, jeżeli w krajach rozwiniętych grupa kontrolna otrzymywałaby standardowe leczenie lekiem czynnym oraz (w przypadku badań dotyczących szczepionek lub leków eliminujących drobnoustroje) czy osoby, które zostaną zarażone „w trakcie badania” powinny otrzymać leczenie.

Autorzy:

Dokument „Najnowszy stan wiedzy” został przygotowany przez Kelly Cheney, asystentkę badawczą na stanowisku adiunkta w Centrum Immunologii i Chorób Zakaźnych, Szkoła Medycyny i Stomatologii Barts and The London w Londynie. Dokument ELSA został przygotowany przez **Richarda Ashcrofta**, profesora bioetyki na Uniwersytecie Królowej Marii, Uniwersytet w Londynie.

Bibliografia — aspekty ELSA

- Barnett, T i Whiteside, *A AIDS in the Twenty-First Century* London: Palgrave MacMillan, 2006 (drugie wydanie)
- The World Bank *Legal Aspects of HIV/AIDS: A Guide for Policy and Law Reform* Washington, DC: The World Bank, 2007



www.xplorehealth.eu

Xplore Health

POZNAJ NAJNOWSZE INFORMACJE NA TEMAT
BADAŃ NAD ZDROWIEM

CTAG
GATCTTAA

CAGTT
CGTCAA



OPRACOWANIE:

IrsiCaixa
Institut de Recerca de la Sida




Obra Social "la Caixa"

