

Je možné vyléčit infekci HIV ?

(Can HIV be cured ?)

Mario Stevenson

Scientific American, November 2008, s. 54 -59

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Moto :

Eliminace HIV z těla si vyžádá vypuzení viru z jeho skrýší v těle a zabránit jejich opětovnému obsazení virem. Je to velmi obtížné, ne však zcela nemožné.

Na rozdíl od dosavadních nezdarů přípravy vakcíny proti HIV snahy o vývoj účinných léků jsou korunovány úspěchy. Do dneška bylo schváleno více jak 25 preparátů, jejichž dobře zvolená kombinace dokáže potlačit replikaci viru natolik, že standardními testy se jeho přítomnost v krvi ani neprokáže. Tato směsice léků, nazývaná vysoce aktivní antivirovou terapií (HAART – highly active antiretroviral therapy), již prodloužila život a dobu bez potíží velkému počtu infikovaných osob. Bohužel, současná terapie nestačí k vyléčení infekce. Je-li podávání léků z jakéhokoli důvodu přerušeno, replikace viru se rychle obnoví.

Jednou z nejdůležitějších otázek, na kterou nyní hledají výzkumníci odpověď, je způsob umožňující HIV přežít v jeho ložiscích i intenzivní terapii. Podobně jako jiné viry potřebuje HIV ke své replikaci dostat se do buněk. V nich využívá struktur uložených v cytoplasmě ke kopírování svého genomu a k přepisu genů na bílkoviny. Nové viriony pronikají do dalších buněk. Avšak na rozdíl od většiny lidských virů se HIV usidluje v genomu buněk a kdykoliv se buňka reprodukuje jsou geny viru kopírovány a přechází do dceřiných buněk. Tím je zajištěna persistence HIV v těle tak dlouho, jak dlouho žije infikovaná buňka a její potomstvo.

Imunitní systém obvykle eliminuje viry z těla tím, že likviduje infikované buňky. Ty snadno identifikuje podle stop virových proteinů, nebo antigenů, na povrchu těchto buněk. V případě infekce HIV má však imunitní systém potíže s eradikací infikovaných buněk proto, že virus napadá samotné složky imunitního systému. Tělo se může bránit větší produkcí nových, neinfikovaných buněk, které umí rozpoznat HIV a jiná infekční agens. Chybí-li však účinná terapie, uplatní se převaha infekce HIV vedoucí ke vzniku AIDS.

Současná účinná kombinace léků chrání imunitní systém tím, že potlačuje replikaci HIV a omezuje šíření viru do jiných buněk. Teoreticky by mohla tato terapie umožnit, aby ještě stále zdravá část imunitního systému zlikvidovala všechny infikované buňky a aby tím došlo k uzdravě. Proč k tomu v praxi nedochází ?

Udržení nízké virové nálože

Velkou část odpovědi na výše položenou otázku představuje persistence buněk geneticky sice schopných produkce nových virionů, ale žádné se v nich netvoří a proto imunitní systém nemá informace o přítomnosti viru. HIV hlavně infikuje pomocné T lymfocyty, převážně usídlené v lymfatických uzlinách a pojivových tkáních zažívacího traktu, ale také přítomné v jiných lymfatických uzlinách a v krevním oběhu.

Po likvidaci řady různých virových infekcí většina již nepotřebných pomocných T buněk, které se na ní podílely, odumírá. Malá část však dlouhodobě přežívá. Jsou to tzv. paměťové T buňky, které se umí, jakmile se k nim dostane signál o reinfekci, rychle rozmnožit. Zdá se, že právě v těchto paměťových buňkách dochází u HIV-infikovaných osob k největší produkci

viru. Jakmile se začnou dělit, aby zahájily boj se známým patogenem, zmnoží jak svou vlastní DNA, tak produkují nové viriony HIV. Většina infikovaných paměťových buněk zanikne následkem samotné virové infekce, nebo následkem imunitní reakce vůči nim, některé se však vrátí do klidového stavu. V té době HIV existuje jen jako virová DNA, usídlená v genomu buněk. Tato virová DNA se ani nekopíruje, ani se na povrchu buněk neprojevuje stopami bílkovin, které by mohla tvořit. Proto žádné antiretroviretikum na infikované paměťové buňky nepůsobí a imunitní systém tyto buňky nepoznává.

Bylo prokázáno, že neaktivní T- lymfocyty HIV-infikovaných osob neprodukují virus. Přejdou-li však do aktivního stadia začne se v nich dormantní virus opět replikovat. HIV není jediným virem majícím latentní fázi života. Podobně se chová řada virů, například herpetické viry. Podle délky života paměťových buněk je možné odhadnout, že latentně infikované T- lymfocyty, tvořící rezervoár HIV těle, přirozeně zaniknou asi po 50 letech.

Ukazuje se, že na znovuobjevení se HIV po přerušení léčby antiretrovirotiky se účastní nejen latentně infikované pomocné T buňky. Přes absenci viru v krvi dochází v některých buňkách i během úspěšné terapie k produkci malých množství viru. Ta jsou pod hranicí detekce běžnými testy. Působení léků virus uniká buď tím, že setrvává v buňkách, nebo je po uvolnění z buněk zachycen ve tkáních a nedostává se do krevního oběhu. V poslední době bylo například zjištěno, že po nákaze HIV dochází k několikátýdennímu poklesu počtu pomocných T lymfocytů ve stěvním traktu a to ještě před průkazem viru v krvi. Je tedy možné, že také během terapie se virus může replikovat v některých tkáních jako je střevo. Dokud HIV nepronikne do krevního oběhu probíhá jeho replikace nepozorovaně.

Další nevítání hostitelé viru HIV

Výzkum AIDS se zaměřil hlavně na pomocné T-buňky, které při cirkulaci v krvi lze snadno získat a studovat. V nedávné době však bylo zjištěno, že na opětovném objevení HIV po přerušení léčby antiretrovirotiky, nebo po nabytí rezistence na ně, se podílí i další infikované imunitní buňky – makrofágy a dendritické buňky. Terapie nestačí na úplné zastavení reprodukce HIV v nich, množství viru je však malé k tomu, aby bylo v krvi prokazatelné. Může ale stačit k proniknutí viru do okolních T lymfocytů a tím ke stálému obnovování rezervoáru HIV, představovaného dormantními infikovanými paměťovými T buňkami. Některé infikované makrofágy také zanikají působením v nich přítomného viru, nebo dalších složek imunitního systému. V dalších se však může při přerušení terapie obnovit replikace HIV.

Replikace viru v makrofázích také probíhá poněkud jinak než v T-buňkách. Zatím co v těch dochází ke kompletaci složek viru v blízkosti buněčné stěny, kterou pak virion proniká, u makrofágů je část virionů uložena ve vakuolách buňky. Ty někdy migrují k povrchu buňky a ve vakuole uložené viriony z buňky unikají. Ve studiích se také ukázalo, že k potlačení replikace HIV v makrofázích je třeba větší koncentrace léků, než u T-buněk. Dnes také víme, že některé buněčné proteiny, které normálně odstraňují z buňky biologické látky, mohou interferovat s terapií tím, že brání vniknutí léků do buňky a jejich retenci v buňce. Totéž asi platí i pro dendritické buňky.

Anatomické skrýše HIV v těle

Část pomocných T buněk a makrofágů je přítomna na místech, která poskytují HIV ochranu jak před léky, tak před imunitním systémem. K vypuzení viru z těla je nutný také zásah například na úrovni centrálního nervového systému (CNS). Již delší dobu je známo, že CNS je vnímavý k infekci HIV. Neurologické symptomy, které se objevují v pozdějším stadiu AIDS, vyvolává hlavně produkce neurotoxinů v infikovaných makrofázích mozku. Každá látka, nebo buňka, musí před proniknutím do mozku překonat krevně-míšň bariéru. Je to v podstatě polopropustná membrána, která řídí přechod buněk a jiných látek z krve do CNS.

Makrofágy, které byly infikovány HIV v tkáních mimo CNS, zřejmě mohou procházet krevně-míšňí bariérou a usazovat se v CNS. Tady může virus infikovat specializované makrofágy, známé jako mikroglie, které jsou trvale uloženy v CNS.

Zkušenosti svědčí o tom, že infekce buněk v CNS poskytuje viru určitou ochranu, protože některé léky, zejména inhibitory proteázy, která je nezbytná pro tvorbu nových proteinů virionu, špatně pronikají krevně-míšňí bariérou. Další pro některé léky těžko přístupná místa představují stěny gastrointestinálního a genitálního traktu. Ejakulát osob, jejichž krev se zdá být prosta viru, často obsahuje RNA HIV.

Hledání nových terapeutických možností

Úplná eliminace HIV z těla infikovaného vyžaduje odstranění všech latentně infikovaných T-buněk. Jednou z dnes studovaných možností jak toho dosáhnout je podávání přípravků stimulujících dormantní infikované T lymfocyty k dělení. Buňky pak začnou produkovat virus a stanou se vnímavé na antiretrovirotika. Tento postup byl ověřován na několika studiích u lidí, výsledky však nebyly jednoznačné.

Ideální preparát by měl vyvolat v T-buňkách reakci dostatečnou k tvorbě virových proteinů a k jejich uložení na povrchu buněk, ne však tak velkou, aby vznikaly nové kopie celého viru. S touto představou nyní výzkumníci hledají a testují látky, které by navodily syntézu proteinů HIV tím, že v klidových infikovaných T-buňkách změní sestavení chromosomů. Tyto tzv. remodelátory chromatinu by však měly jen malý význam, pokud by působily jen u T-buněk a ne u makrofágů.

Další možností vypuzení HIV z těla by mohla být blokáda veškeré replikace viru, takže by HIV vymizel nejen z krve, ale také ze všech tkání a buněk, v nichž je přítomen. K tomu dnes slouží preparáty interferující s jedním nebo dvěma enzymy: s reverzní transkriptázou, která konvertuje genetický materiál viru z RNA na DNA aby pronikl do genomu buňky, nebo s proteázou, která umožňuje vyžívání nových virionů. Během několika týdnů po zahájení terapie infikované osoby klesá množství HIV v její krvi na nedetekovatelnou hladinu. Rychlost tohoto poklesu je u všech léčených téměř stejná, což mnozí považují za doklad o úplném zastavení replikace viru. Nové studie prokázaly možnost zvýšení účinku současné terapie přidáním raltegraviru. Je to nový lék zaměřený proti virovému enzymu, na který dosud nic neúčinkovalo. Je jím virová integrasa, která vpravuje DNA HIV do buněčné DNA. Její potlačení urychluje likvidaci viru. Zdá se tedy, že bude možné odstranit infikované buňky rychleji a účinněji než dosavadní terapií. Pokud bude tato intenzivnější terapie HIV úspěšná pomůže ještě více zmenšit rezervoár latentního HIV a zablokovat pozdější obnovení replikace viru. Lze se nadít, že dojde k tak značnému omezení replikace viru, že imunitní systém dokáže HIV skutečně zlikvidovat.

V loňském roce byly zahájeny studie s několika novými preparáty, které ovlivňují dosud pomíjené etapy replikace viru. Mimo inhibitoru integrasy je ještě další preparát, který blokuje infekci tím, že brání viru vázat se na molekulární receptor CCR5, přítomný na povrchu buňky. Další výzkum také naznačuje, že vhodným terapeutickým cílem mohou být některé buněčné proteiny. Zatím co HIV využívá některé proteiny ke své replikaci (např. CCR5) nyní se ví, že jiné buněčné bílkoviny, kterým se říká restriční, v podstatě brání replikaci viru.

Před šesti lety identifikoval Michael H. Malim se spolupracovníky z Královské university v Londýně první restriční protein, který nazvali A3G. Makrofágy a lymfocyty jej obsahují velké množství. Na neštěstí se u viru vyvinula obrana proti A3G- virus vytváří protein Vif, který vyvolává rozpad A3G. Na těchto nových poznacích je dobré aspoň to, že jak A3G, tak virový Vif, jsou novým nadějným cílem terapie.

V roce 2008 byl identifikován tetherin- druhý buněčný restriční protein. Tento brání uvolnění nových kopií viru z infikovaných buněk. Ale HIV našel obranu i proti tetherinu

v podobě proteinu Vpu. Preparáty, které zablokují vliv Vpu mohou zabránit šíření HIV do dalších buněk.

Základní výzkum nejspíše přinese další nové terapeutické možnosti. To by nakonec mohlo vést k vývoji nových antivirotik, která postihnou HIV na několika místech současně. Budeme-li mít preparáty, které doplní a prohloubí účinek současných antivirotik, můžeme se dočkat likvidace všech významných rezervoárů latentního viru a eradikovat jej. Výsledky větších studií, ověřujících efekt dlouhodobé terapie infekce stimulovaným virem HIV lze očekávat do dvou let. Řeknou nám, zda eradikace HIV u infikovaných osob je reálná.

Potencionální cíle intenzivní terapie infekce HIV/AIDS

- ★ **Vif** (= viral infectivity factor). Buněčný protein zvaný A3G omezuje životaschopnost HIV mutací jeho genů. S ním však interferuje virový protein Vif. Pokud by se podařilo zabránit účinku Vif na A3G došlo by k posílení antivirového efektu A3G.
- ★ **LEDGF** (= lens epithelium-derived growth factor). V buňkách infikovaných HIV pomáhá buněčný protein LEDGF integráze začleňovat DNA HIV do genomu buňky. Některé práce ukazují, že inhibice LEDGF omezuje replikaci HIV.
- ★ **CHROMATIN** (= vazba DNA s proteiny, představující chromosomy). Preparáty zvané remodelátory chromatinu dokážou měnit sestavu chromatinu v klidových infikovaných T buňkách tak, že aktivují syntézu bílkovin HIV. Tím se stanou pro imunitní systém detekovatelné a vnímavé na jeho působení.
- ★ **Vpu** (= viral protein U). HIV infikované buňky udržují nově zniklé viriony pod svým obalem, ale Vpu je uvolňuje z buněk. Inhibitor Vpu by mohl bránit šíření HIV do dalších buněk.

Poznámka překladatele

Nelze říci, že obrovské finance a koncentrace výzkumu na HIV/AIDS nevedou k úspěchům. Sice jen částečným a nadějným, ale možná reálnějším než naděje vkládané do objevu vakcíny. V dubnovém čísle SMS 74 bylo publikováno tvrzení, že „zintenzivnění terapie nemá vliv na reziduální virémii“ HIV. Ukazuje se však, že důkladnější studium viru samotného a jím vyvolávané infekce může toto pesimistické tvrzení vyvrátit. V to dnes doufá vskutku celý svět.