

Konec nadějí na vakcínu proti AIDS ?

(Naturally Attenuated HIV - Lessons for AIDS Vaccines
and Treatment)

Collins Kathleen L., Nabel G.J.

N.Engl.J.Med., Vol.340, June 1999, č.22, s.1756-7

Volně přeložil MUDr. Plesník

Choroboplodnost viru lidského imunodeficitu (HIV) je určována geny viru a hostitele. Jeden z virových genů, tzv. *nef*, je u zvířecích modelů spojen s vyšší koncentrací HIV ("virovou náloží"). Protein *nef* různými mechanismy značně podporuje produkci viru a jeho unikání obranným pochodům hostitele. Tento protein pozměňuje signalizaci T-buněk a snižuje také expresi důležitých bílkovin buněčného povrchu, včetně bílkovin I.třídy MHC a anti- genů CD4. Práce Learmonta a spol. odhalila průběh přirozené infekce atenuovaným kmenem HIV s mutací genu *nef*.

Learmont referuje o průběhu infekce HIV v kohortě osob sledovaných Krevní bankou v Sydney. Kohortu tvořil dárce krve a osm příjemců jeho krve, infikovaných tak stejným, atenuovaným kmenem HIV. Detailními molekulárně biologickými metodami zjistil, že k přenosu tohoto kmene došlo od dárce, který byl prvně odhalen jako séropozitivní v r.1984, čtyři roky po první transfuzi. Kmen se lišil od typických kmenů HIV tím, že měl mutaci genu *nef* a terminální části LTR. Vznikla tak unikátní možnost sledovat průběh infekce atenuovaným kmenem HIV. Byly získány nejen další poznatky o úloze proteinu *nef* v patogeneze AIDS, ale pozorování má i závažný dopad na vývoj vakcín ze živých atenuovaných virů a na vývoj antivirotik vůči proteinu *nef*.

Ze 13 příjemců krve dárce, který byl infikován atenuovaným kmenem HIV, se jich nakazilo 8. Dva z nich zemřeli z příčin nesusouvisejících s AIDS, jeden zemřel na syndrom odpovídající AIDS po té, co byl pro autoimunní nemoc léčen imunosupresivou. Dalších pět infikovaných příjemců krve, i dárce krve, bylo sledováno déle než 14 let. Průběh infekce u těchto šesti osob je v něčem příznivý, v jiném zase zarmucující. Všechny šest je trvale asymptomatických, u tří je virová nálož pod hranicí zachytivosti. Ale u dvou příjemců a u dárce je virová nálož prokazatelná a pokles počtu CD4 buněk svědčí o progresi infekce.

Starší práce naznačovaly, že *nef* se může podílet na patogenezi HIV a na progresi infekce. Důležitá práce Kestlera a spol. prokázala, že reverze bodové mutace genu *nef* byla u infikovaných primátů spojena s akcelerací nemoci i přes to, že pro replikaci viru v buněčné kultuře nebyl gen *nef* nutný. Potvrdilo se, že důležitost genů viru pro progresi infekce nelze vždy odhadnout z výsledků testu *in vitro*.

Podíl proteinu *nef* na progresi infekce lidí byl posuzován podle sporadických případů osob, infikovaných kmeny HIV bez *nef* a terminální části LTR, u nichž infekce nepřešla až do AIDS. Tato a další pozorování vedla k myšlence použít kmeny s částečným chyběním genetické výbavy k očkování. Ověření atenuovaných vakcín na zvířecích

modelech bylo úspěšné. Zde uváděné pozorování však signalizuje, že u některých lidí, infikovaných atenuovaným kmenem HIV, se mohou objevit imunologické a virologické známky

- 2 -

progrese infekce, ač její průběh je méně agresivní, než bývá průběh infekce neatenuovanými kmeny.

Toto zjištění však, s ohledem na nedávno zveřejněný případ poklesu počtu CD4+ T-buněk u osoby infikované kmenem HIV-1 bez *nef* a na zprávy, že atenuovaný kmen SIV může u primátů vyvolat jejich onemocnění a smrt, není zase tak překvapující. V popisované kohortě infikovaných osob jedna z nich zemřela během léčby systémového lupus erythematosus imunosupresivou na infekci vyvolanou *Pneumocystis carinii*. Není jisté, zda příčinou smrti byla imunosuprese vyvolaná terapií či virem. Průběh nemoci u tohoto pacienta, stejně jako progrese infekce u dalších tří infikovaných, je však opětovnou výstrahou před použitím živých, atenuovaných kmenů HIV k očkování. Podání takové vakcíny většímu počtu neinfikovaných osob nepochybně představuje nepřijatelné riziko. Avšak bude-li možné virus ještě více atenuovat aniž by ztratila schopnost navodit imunitní odpověď, není vše ztraceno. Největší neznámou je, zda potřebná atenuace nezlikviduje účinnost takové vakcíny. Pokud tomu tak bude není jiné možnosti, než zaměřit se na přípravu jiných typů vakcín, obsahujících jiné virové a nevirové imunogeny. Měly by vést k dlouhodobé persistenci exprese antigenu s dostatečnou aktivací cytotoxických T-lymfocytů, zajišťujících účinnou ochranu. To by bylo zvláště důležité ukáze-li se, že nevyvolávají široce neutralizující protilátky vůči HIV.

Práce Learmonta vede také k otázce, zda by nebylo lepší vyvíjet preparáty proti *nef*. I když mutace genu *nef* nezjišťuje úplnou ochranu před progresí infekce do nemoci, je průběh infekce a nemoci méně agresivní než u jiných HIV infikovaných osob. Léky s antagonistickým účinkem na *nef* mohou být užitečné, zejména v kombinaci s jinými antiviroty, působícími na základní geny viru. Zatím se neví, zda bude možné takové inhibitory vyvinout, protože *nef* působí interaktivně s řadou jiných buněčných produktů. Podrobnější poznání těchto interakcí může vést k vývoji nových antivirotek proti *nef*. Přes tyto pochybnosti naznačuje pomalý průběh nemoci u osob z kohorty Krevní banky v Sydney, že farmakologicky vyvolaný deficit *nef* u HIV infikovaných osob by mohl zpomalovat progresi infekce do onemocnění AIDS.

Přínos studia úlohy jednotlivých genů HIV na průběh infekce in vivo je omezen možností odhalovat mutace viru a stanovit jejich význam pro průběh infekce u lidí. Zveřejněná unikátní studie přispěla k objasnění úlohy *nef* při progresi infekce HIV.

15 citací, kopie ve složce AIDS na epid.odd. KHS Ostrava

Dodatek překladatele

Říká se, že naděje umírá až naposled. Nadějí na prevenci a léčbu HIV/AIDS už bylo nemálo. Dosud všechny selhaly. Nelze ale říci, že se nepodařilo dosáhnout drobných úspěchů.

Největší ná- děje jsou vkládány do objevu očkovací látky. Pokud možno živé, s trvalou stimulací obranných pochodů organismu, neboť HIV se jen tak nepodaří z těla vypudit, natož v něm zničit. Tato práce ale ukazuje, že i atenuovaný HIV zcela neztrácí patogenitu. Jen prů- běh infekce je delší, konec je známý. Nelze to považovat za po- krok, protože očkovat se mají dosud neinfikovaní lidé...

Ale nebylo by možné využít tuto vakcínu terapeuticky ?