

## Zázračný způsob likvidace HIV je objeven ?

(Potential Use of a Caspase Against HIV)

Adita M. Vocero-Akbani et al.

Z webových stránek JAMA, Informační centrum HIV/AIDS  
JAMA, Vol. 282, 1999, č. 11, s. 1021-2

---

### **NATURE MEDICINE: Ničení HIV-infikovaných buněk jejich transdukcí proteinem caspase-3, aktivovaným HIV-proteázou**

V současnosti se k léčení infekce HIV užívají inhibitory HIV-proteázy. Stále problematičtější je však častý vznik resistantních kmenů HIV. K překonání těchto potíží publiku jeme v tomto článku novou strategii "Trojského koně", která k likvidaci HIV-infikovaných buněk využívá HIV-proteázu.

Připravili jsme transdukcí, modifikovaný protein navozující apoptózu (odúmrť) HIV-infikovaných buněk: *tat-Casp3*. Ten se váže na lokusy proteolytického štěpení HIV endogenní caspasou a účinně transdukuje asi 100% infikovaných buněk. V neinfikovaných buňkách není však aktivní. V HIV-infikovaných buňkách je *tat-Casp3* přeměněn HIV-proteázou na aktivní formu vedoucí k apoptóze takové buňky. Tento postup by mohl být užit též u jiných patogenů majících specifické proteázy, např. u viru he patitídy typu C, cytomegaloviru či u malárie.

---

### **KOMENTÁŘ**

Kritický a poněkud překvapující nedostatek našich znalostí o patogeneze HIV vede také k nepochopení důvodu, proč odumírají T-buňky. Za dogma se pokládá, že HIV-infikované buňky musí odumřít, ale jak rychle a jakým způsobem (apoptózou, sebevraždou buňky nebo nekrózou ?) zůstává stále sporné.

Podle naší hypotézy HIV ve skutečnosti chrání infikované T-buňky před zánikem, přinejmenším po dobu, dokud buňka je schopna produkovat další progeny viru. Tuto strategii využívá řada patogeních virů. Ochrana však může být ještě širší: překvapivý objev Fiziho a spol. ukázal, že část HIV-infikovaných buněk nějak uniká zániku a přetrvává v latentním stavu, nedetekovatelném pro imunitní systém a neatakovaném antiretrovirovými léky. Tito "uprchlíci" tvoří po aktivaci infekční virus a představují tedy jakéhosi "Trojského koně" infekce HIV, schopného oživnutí po ukončení příjmu antiretrovirotik.

Nový způsob eliminace HIV-infikovaných buněk byl nedávno publikován v Nature Medicine. Jeho předností je vyřešení problému přežívání "Trojského koně" HIV-infikovaných buněk, neboť, jak prokázala studie, "kouzelná střela" představovaná proteiny navozujícími apoptózu (zvanými caspasy), dokáže usmrtit všechny infikované buňky.

Vocero-Akbani se spolupracovníky použili způsob, který vyvinuli ke vpravování proteinů do buněk. Tento způsob

využívá jednoho z proteinů HIV *tat* k přeměně na inaktivní prekursor caspasy-3, zvaný Procaspase-3. Protein *tat* je schopen pronikat buněčným obalem a brát s sebou procaspasu-3 do buňky. Důsledkem

- 2 -

je, že všechny buňky (HIV-infikované i neinfikované) mohou obsahovat procaspasu-3. Vtip práce výzkumníků, kterým proměnili *tat*-procaspasu-3 na "magickou kulku" usmrcující jen infikované buňky, spočívá ve změně štěpitelného lokusu procaspasy-3 tak, že lokus se štěpí jen působením HIV-proteázy. Takže apoptózu vyvolávající *tat*-caspasa-3 vzniká jen v infikovaných buňkách, kdežto neinfikované buňky nejsou poškozeny. Tato kouzelná střela může zabránit infekci ještě dříve, než se rozvine, např. u exponovaných osob s rizikovým způsobem života. Může také eliminovat cykly množení a latence viru tím, že u HIV-infikovaných osob likviduje také neaktivní infikované buňky.

Ač je výsledek práce těchto výzkumníků neobyčejně podnětný, jsou zde ještě nezodpovězené důležité otázky. Než bude možné objevu klinicky využít je třeba vypořádat se s řadou překážek.

Publikovaná práce se týká jen *in vitro* infikovaných T-buněk a není známa reakce jiných buněk (infikovaných, neinfikovaných) do nichž *tat*-procaspasa-3 také pronikla. Přesvědčivě je dokumentováno, že infikované T-buňky jsou touto procaspasou usmrceny, ale neukazují vliv apoptózu navozujícího proteinu na replikaci HIV, nebo na jiné neinfikované buňky. Terapeutické využití tohoto postupu může omezovat řada faktorů, včetně vzniku resistantních kmenů HIV, imunitní reakce těla na cizorodou bílkovinu a předpokládané onkogenity proteázy *tat*.

Testy bezpečnosti by se za normálních okolností dělaly na myškách. Dosud však nebyl vyvinut model HIV-infekce u myší. Proto testy bezpečnosti a účinnosti musí být prováděny na opicích, infikovaných virem opičího imunodeficitu (SIV), vyvolávajícího u opic AIDS-podobné onemocnění.

Konečně nemálo otázek vyvolává i použití molekul s *tat* jako léku. *In vitro* lze docílit jejich vysoké koncentrace téměř ve všech buňkách, ale velmi málo se ví o dostupnosti těchto molekul v živém organismu (*in vivo*). Navíc poločas molekuly s *tat* je krátký (jen několik hodin), což by znamenalo potřebu časté a opakované aplikace léku.

Nicméně jako první krok k objevu HIV-specifické terapie, jakési "kouzelné sřely" proti HIV-infikovaným buňkám, je tato práce průkopnická.

9 citací, kopie ve složce AIDS archivu odd. epid. KHS Ostrava

### **Doslov překladatele:**

Hledání možností boje s infekcí HIV/AIDS je provázeno střídáním nadějí a rozčarování. Není-li možné připravit účinnou vakcínu a je-li nepravděpodobné získání spolehlivého antivirotika, poslední (?) nadějí zůstává snaha porazit virus jeho vlastními zbraněmi. Bude tato magická kulka ždaným zázrakem nebo další z řady zklamání ?