A RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b a legfontosabb CD8+ sejtek által termelt HIV-szuppresszor faktorok

Cikk: Cocchi F. és mtsai. - Science, 270, 1811, 1995.

A CD8+ sejtek által termelt HIV-replikációt gátló faktorok (l. előző cikket) karakterizálása céljából, ezeréle egy érzékeny teszt-módszert dolgoztak ki a replikáció-gátlás mérésére. Ezzel az eljárással igazolták, hogy három különböző, HTLV I-el immortalizált CD8+ sejtvonal sejtjei is nagymennyiségben termelnek HIV-szuppresszor faktort (HIV-SF). A sejtvonalak klonozásával egy olyan FC36.22-vel jelzett szubklont állítottak elő, melynek HIV-SF produkciója az eredeti sejtvonalaknál lényegesen erősebb volt. Igazolták azt is, hogy a HIV-fertőzött egyének perifériás vér mononukleáris sejtjeiből izolált és aktivált CD8+ sejtek kultúrájának felülúszói is jól mérhetően gátolták vírusszaporításban a HIV-1 termelést.

A HIV-SF karakterizálása céljából különböző hatékony fehérje-szétválasztási módszereket használva frakcionálták az FC36.22 sejtvonal felülúszóit. Két különböző olyan frakciót is találtak, melyek igen erős HIV-SF hatást mutattak. Mindkét frakció egy-egy fehérjét tartalmazott. Aminosav-szekvenálás segítségével igazolták, hogy az első frakció a RANTES-szel, egy 8 kD molekulatömegű, chemotactikus hatású polipeptiddel (chemokin), a második frakció pedig egy másik, szintén 8 kD molekulatömegű, a RANTES-szel rokon chemokinnel, a MIP-1a-val azonos. Legújabban egy harmadik HIV-SF aktivitású frakciót is identifikáltak, és igazolták, hogy ez azonos egy harmadik típusú chemokinnel, a MIP-1b -val.

Minden HIV-SF hatású CD8+ sejtvonal, és a HIV-fertőzöttekből frissen izolált és aktivált sejtek felülúszójában is jelentős mennyiségben mutatták ki ELISA-módszer segítségével mind a három chemokint.

További vizsgálatokkal igazolták a kapcsolatot a HIV-SF hatás és a RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b között.

A három chemokin elleni, hatásukat neutralizáló poliklonális antitestek keverékével 100%-ban gátolni tudták a sejtvonalak által produkált HIV-SF hatást és négy HIV-fertőzöttből három CD8+ sejtjének HIV-SF hatását is, a negyedik beteg sejtjeinek esetében 80%-os gátlást észleltek. Külön-külön vizsgálva, csak a RANTES elleni antitestek idézték elő részleges gátlást.
A rekombináns, E. coliban termelt RANTES, MIP-1 a és MIP-1b is gátolja a HIV-replikációját a fertőzött sejtvonalakon. A legerősebb hatása a RANTES-nek volt, amely már 3,12 és 6,25 ng/ml dózisban előidézte a HIV-termelés 95%-os gátlását. A MIP-1a -ból ehhez 12,5-25,0 ng/ml-re, a MIP-1b -ből pedig 6,25-12,5 ng/ml-re volt szükség. A perifériás vérből frissen izolált HIV-törzsek gátlásához nagyobb mennyiségű chemokinre volt szükség, pl. a RANTES esetében 50-200 ng/ml-el lehetett csak 95%-os inhibíciót elérni. A chemokinek nemcsak a teljes HIV-1 virionok termelését, de már a HIV-1 RNS expresszióját is teljes mértékben képesek voltak gátolni.
A vizsgált chemokinek gátló hatást fejtettek ki két primer HIV-1 izolátum ellen, és dózis-függő módon gátolták két HIV-2 es két SIV törzs replikációját is. A chemokin keverék hatásával azonos mértékű gátlást értek el az FC36.22 sejtvonal felülúszójával is. Ezzel ellentétben sem a chemokinek, sem az FC36.22 sejtvonal szupernatánsa nem gátolta sem a humán herpeszvírus 6-os vagy 7-es típusának, sem pedig a HTLV I-nek a replikációját.
Azt is bizonyították a szerzők, hogy a RANTES, a MIP-1a és a MIP-1b HIV-1-SF hatása nem a sejtproliferáció gátlásának az eredménye, a vizsgált chemokinek még a legmagasabb dózisban sem gátolták, vagy csak minimális mértékben gátolták a phytohaemagglutininnel vagy az OKT3). monoklonális antitestekkel stimulált perifériás vér mononuclearis sejtek proliferációját.

Ezek a vizsgálatok arra mutatnak, hogy a CD8+ T sejtek HIV-SF hatása elsősorban, vagy teljes egészében három kis molekulatömegű chemokinnak, a RANTES-nak, a MIP-1a-nak és a MIP-1b -nak tulajdonítható.

Az eredmények klinikai jelentőségének tisztázásához természetesen további vizsgálatok szükségesek. Meg kell határozni, hogy a HIV-betegség lassabb progressziója együtt jár-e ezeknek a chemokineknek a magas koncentrációjával a betegek vérében. Ehelleg a chemokinek maghatározása útján mérni lehet a kísérleti vakcinák protektív hatását is. A HIV-szuppresszor chemokinek felfedezése (l. az előző cikket is) új, hatékony terápiás eljárások kidolgozását ígéri.