A HIV reverz transzkriptáz 3TC által szelektált mutánsának megnövekedett másolási pontossága

Cikk: Wainberg M.A. és mtsai. - Science 271, 1282, 1996.

A legtöbb HIV antivirális kezelési eljárás kudarcáért, legalábbis részben, a reverz transzkriptáz (RT) és a proteáz enzimeket gátló szerekkel szemben rezisztens mutánsok kialakulása a felelős. A rezisztencia gyors kifejlődésének két tényező az oka: az RT enzim alacsony másolási pontossága és a hosszú távú antivirális terápia szelekciós hatása a HIV-fertőzöttekben. Ezért minden olyan vegyület, amely megnöveli a HIV RT másolási pontosságát és szükség esetén csökkenti a vírus genetikai diverzitásának kialakulását, hasznos gyógyszere lehet a HIV-betegeknek.

A (-)2'-3'-didesoxy-3'-tiiacytidine-el (3TC) végzett monoterápia során is gyorsan kifejlődnek a szer iránt rezisztens mutánsok. Ennek oka a RT 184. sz. aminosavában felépő methioninvallin (M184V) szubszitúció. A kialakuló mutáns a 3TC-vel szemben az eredeti törzsnél 1000-szer kevésbé érzékeny, és kisebb fokban (3-20-szor) csökken az érzékenysége a ddI-vel és a ddC-vel szemben is. A klinikai vizsgálatok során csaknem minden olyan betegben kialakult a 3TC-vel szembeni rezisztencia, akiket több mint 12 héten át e szerrel kezeltek. Ennek ellenére a 3TC kezelés meglepően jó klinikai eredménnyel járt. A kezelt betegekben a kezelés végére a szervezetben lévő vírusmennyiség a kiinduló értéknél alacsonyabb maradt, noha a betegekből izolált törzseknek gyakorlatilag 100%-ában ki lehetett mutatni a M184V szubszitúció kialakulását (l. AH 10/1 szám).

Ennek az ellentmondásnak egyik magyarázata az lehet, hogy az M184V szubszitúciót hordozó törzsekkel szemben a fertőzöttek immunrendszere hosszabb idejű fenn meg a vírusgátló képességét. Ennek vizsgálata céljából szercelk meghatározták a neutralizációs titerek medián értékének változását 48 héten keresztül kilenc 3TC-vel kezelt beteg vérében és ezt összehasonlították a neutralizációs titerek alakulásával 9 olyan betegben, akt AZT kezelésben részesült. Az első csoportban 40, a másodikban 5,8 hét alatt csökkent le a felére a neutralizációs titerek medián értéke, tehát a 3TC-vel kezelhetőben ez hétszer lassabban következett be, mint az AZT-vel kezelhetőben. Ez az eredmény arra mutatott, hogy az M184V szubszitúció hatására megnövekszik az RT másolási hibája, és ezért csökkent a különböző HIV burokfehérje variánsok kialakulásának sebessége. E variánsokról ismeretes, hogy antigén szerkezetüket változtatnak és ezért könnyen "kihajthatnak" az antivirális antitestek és a cytotoxikus T sejtek protektív hatása alól.

A további kísérletekben in vitro követték nyomon a gyógyszerek által előidézett HIV variáns-szelekciót. Többféle HIV-törzs, így a rekombináns vad típusú PhB2, a laboratóriumi HIV-1IIIB prototípus törzs, és különböző, eredetileg gyógyszerérzékeny klinikai izolátumok is képesek replikálódni a fokozatosan növekvő AZT koncentráció jelenlétében, az AZT iránt rezisztens variánsok kialakulása miatt. Ezzel ellentétben az M184V szubszitúciót hordozó HIV rekombináns törzseket és az e szubszitúciót hordozó klinikai izolátumokat is tartósan gátolta az AZT.

A 3TC által szelektált mutáns nemcsak az AZT-vel, hanem az egyéb antivírusvirális szerekkel szemben is sokkal kevésbé vált rezisztenssé in vitro. Az AZT, d4T, Nevirapin, Delavirdin és Saquinavir kiszabadítása jelenlétében tenyésztett HIV törzsek 2-3 hét (4-6 passzázs) után "túlnőtték" ezt a koncentrációt és szaporodni kezdtek. Ezzel ellentétben az M184V RT mutáción átment törzsek még a vizsgált gyógyszerek jelenlétében történő tenyésztés 36. hetében sem kezdtek szaporodni, tehát valamennyi vizsgált szerrel szemben érzékenyek maradtak.

Szerzők honyolult molekuláris biológiai és biokémiai módszerekkel közvetlenül is bizonyították, hogy az M184V mutációt hordozó HIV-1 törzsek RT enzimje sokkal kevesebb "hibát vét" az RNS nyelvről a DNS nyelvre való fordítás, másolás során, mint azok a törzsek, amelyeknek RT enzimjében ez a szubszitúció nem következett be. A hibás átírások száma átlagosan 3,2-szer ritkábbá válik, és bizonyos típusú hibák előfordulása még erőteljesebben csökkent.

Elképzelhető, hogy a kapott eredményeket közvetlenül is fel lehet majd használni a HIV betegség terápiájában. Szerzők szerint a legcélszerűbb stratégiának az látszik, hogy a betegeket olilszór 3TC-vel kezelik egészen addig, míg e szer hatására ki nem szelektálódik az M184V szubszitúciót RT enzim, és a szervezetben lévő HIV törzsek túlnősége a mutációt hordozza. Amikor ez bebizonyítottan megtörténik, akkor érdemesnek látszik elindítani egy másik szerrel, legcélszerűbben egy proteáz-gátlóval

történő kezelést. Mivel in vitro az M184V szubszitúciót hordozó törzsekben nem, vagy csak igen lassan alakul ki rezisztencia, remélhető, hogy ugyanez lesz a helyzet in vivo is, tehát a 3TC előkezelésnel a második antivirális szer terápiás hatékonyságát jelentősen meg lehet hosszabbítani.