A macacus majmok SIV-fertőzésének megelőzése (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine-el

Cikk: Tsai C-C. és mtsai. - Science, 270, 1197, 1995.

Az aciklikus nucleoside phosphonate analógok a nucleoside természetű reverz transzkriptáz (RT) inhibitorok közé tartoznak. Az eddig használt nucleoside RT inhibitorok, pl. az AZT csak olyan sejtekben képesek vírusgátló hatásukat kifejteni, amelyek képesek a vegyületeket foszfortiálisz útján aktiválni. Ezzel ellentétben a nucleoside phosphonate analógok előzetes aktiválást nem igényelnek, ezért többféle fertőzött sejtben is képesek a retrovírusok szaporodását gátolni. E vegyületek egyike, az (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (PMPA) in vitro kísérletekben a HIV-1 és a SIV hatékony gátlószereinek bizonyult. Ezeknek az eredményeknek az alapján indítottuk el szerzők in vivo kísérleteinket, amelyekben azt vizsgáltuk, hogy a PMPA kezelés segítségével kivédhető-e a SIV-fertőzés macacus majmokban.

A kísérleteket 35, korábban más vizsgálatokhoz még nem használt hosszúfarkú macacus majomban (Macaca fascicularis) végeztük. Minden állatot 103 infekciós dózis SIVmne-vel oltottak be. A PMPA-t naponta egyszer adták subcutan, 20 vagy 30 mg/testsúlykg dózisban 4 héten keresztül. Az állatokat 5 csoportba osztották, ebből 4-ben végeztek PMPA kezelést, míg az ötödik, kontroll-csoport 10 állata fiziológiás oldalatot kapott naponta subcutan a fertőzés előtti 48 órától kezdve. A kezelt majmok első csoportját (n=5) 20 mg/kg PMPA-val kezelték a SIV inoculatió előtti 48 órától kezdve. A 2.-4. csoport állatai 30 mg/kg dózisban kapták a szert, a 2. csoportban (n=10) 48 órával a vírusfertőzés előtt, a 3. csoportban (n=5) 4 órával, a 4. csoportban (n=5) pedig 24 órával a SIV inoculatió után kezdtek el a kezelést.

Eredmények
A kontroll-csoport mind a 10 állata a vírus beoltása után 3 héttel vírusemiás lett, és a vírusemia a teljes, több, mint egyéves (56 hetes) vizsgálati periódus során fennállt. Mind a sejtmentes, mind a sejtekhez asszociált SIV mennyisége magas volt ezekben az állatokban. A SIV-specifikus antitestek már a 3. héten kimutathatóvá váltak, és perzisztáltak az egész vizsgálati periódus folyamán. Az ágyéki nyirokcsomókból vett valamennyi biopszián mintában igazolni lehetett a SIV jelenlétét, izolálás, PCR-reakció és immunhisztokémiai módszerek segítségével is. Az állatokban átmenetileg bekövetkezett, hasmenés és a 20-36. hét kitelt nyirokcsomó megnagyobbodás volt észlelhető.

A kontroll-állatokkal ellentétben, a PMPA-val kezelt egyik állatcsoportban sem következett be SIV infekció a vírus-inoculatió után, még abban az 5 majomban sem, akiknél az inoculatió után csak 24 órával kezdtek el a PMPA-kezelést. A vírus nem volt izolálható sem a plazmából, sem a fehérvérsejtekből, és SIV-DNS az egész vizsgálat során nem volt az állatok vér mononuclearis sejtjeiben detektálható. A nyirokcsomó biopszián mintákban sem volt jelen a SIV. Egyetlen PMPA-kezelt állatban, egyetlen időpontban sem tudtak SIV-specifikus antitesteket kimutatni. A PMPA kezelésnek nem volt sem káros, sem laboratóriumi módszerekkel igazolható mellékhatása. Valamennyi majom egészséges volt az egész vizsgálati periódus során. Az inoculatió utáni 40. héten két állatot vizsgálat céljából feláldoztak, az autopszián mintákból sem lehetett a leptorrakenyelv eljárásokkal sem kimutatni a SIV-et.

Megbeszélés
Az eredmények arra mutatnak, hogy a PMPA az állatok 100 %-ában meg tudta előzni a SIV-infekció kifejlődését, ha a vírus inoculatiója előtt vagy az inoculatió után 24 órán belül megkezdték a kezelést. Ezek az eredmények lényegesen jobbak, mint azok, amelyeket korábban ugyanezen a modellen más szerekkel kaptak. Például egy másik aciklikus nucleoside phosphonate analóg, a 9-(2-phosphonylmethoxyethyl) adenine (PMPE) előkezelés csak az állatok 83%-ában volt hatásos, és az inoculatió után 5 órával elkezdett PMPE terápia pedig csak 15 majomban vedte ki a SIV-infekciót. Még rosszabb eredményeket kaptak az AZT-vel, mely 100 mg/testsúlykg dózisban is csak 1/10 előkezelt majomban volt preventív hatású, és egyetlen olyan állatban sem vedte ki a SIV infekciót, amelyeket csak 4 órával az inoculatió után kezdtek el AZT-vel kezelni. Mind a PMPE, mind az AZT-kezelés során évelőtek mellékhatásokat bekövetkezett, ill. haemato-lapsus utvidulosnek formájában. Tehát a PMPA lényegesen hatékonyabb a SIV-infekció megelőzésére, és ugyanakkor kevésbé toxikus, mint a PMPE vagy az AZT. Szerzők jelenleg azt vizsgálják, hogy melyik az a legkésőbbi időpont a vírus-inoculatió után, amikor a PMPA még meg tudja védeni a majmokat a SIV-fertőzésétől.

A HIV-expozíció után AZT-vel végzett profilaktikus kezelés szélesebb körben elterjedt gyakorlat, noha számos kételemtő számolt be ennek eredménytelenné-gérül. Jelen vizsgálat arra mutat, hogy a PMPA lényegesen hatékonyabb szer lehet az egészségügyi dolgozók és más, a HIV-fertőzésnek véletlenül kitett személyek megfertőződésének megelőzésére, mint az AZT. Ezenkívül a PMPA igérete szerint tudunk a már HIV-fertőzöttek antivirális kezelésében, helye lehet a kombinációs terápiás protokollokban.