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 csökkenti a vírus genetikai diverzifikálódását, hatékony gyógyszere lehet a HIV-betegségnek.

A (-)2'3'-dideoxy-3'-thiacytidine-el (3TC) végzett monoterápia során is gyorsan kifejlődnek a szer iránt rezisztens mutánsok. Ennek oka a RT 184. sz. aminosavában fellépő methionin/valin (M184V) szubsztitúció. 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 szubsztitúció kialakulását (l. AH 10/1 szám).

Ennek az ellentmondásnak egyik magyarázata az lehet, hogy az M184V szubsztitúciót hordozó törzsekkel szemben a fertőzöttek immunrendszere hosszabb ideig őrzi meg a vírusgátló képességét. Ennek vizsgálata céljából szerzők meghatározták a neutralizációs titerek median értékének változását 48 héten keresztül kilenc 3TC-vel kezelt beteg vérében és ezt összehasonlították a neutralizációs titerek alakulásával 9 olyan betegben, aki AZT kezelésben részesült. Az első csoportban 40, a másodikban 5,8 hét alatt csökkent le a felére a neutralizációs titerek median értéke, tehát a 3TC-vel kezeltekben ez hétszer hosszabban következett be, mint az AZT-vel kezeltekben. Ez az eredmény arra mutatott, hogy az M184V szubsztitúció hatására megnövekszik az RT másolási hűsége, és ezért csökkent a különböző HIV burokfehérje variánsok kialakulásának sebessége. E variánsokról ismeretes, hogy antigén szerkezetbeli változásokhoz vezethetnek 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 Rtd2, a laboratóriumi HIV-IIIB 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 szubsztitúciót hordozó HIV rekombináns törzseket és az e szubsztitúciót hordozó klinikai izolátumokat in tartósan gátolta az AZT.

A 3TC által szelektált mutáns nemcsak az AZT-vel, hanem az egyéb antiretrovirális szerekkel szemben is sokkal kevésbé vált rezisztenssé in vitro. Az AZT, d4T, Nevirapin, Delavirdin és Saquinavir készítményekben tenyésztett HIV törzsek 2-3 hét (4-6 passzázs) után "túlnőttek" ezt a koncentrációt és szaporodni kezdtek. Ezzel ellentétben az M184V RT mutáción átmenő 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 "tévhat vét" az RNS nyelvről a DNS nyelvre való fordítás, másolás során, mint azok a törzsek, amelyeknek RT enzimjében ez a szubsztitúció nem következett be. A hibás átírások száma átlagosan 3,2-szer ritkábbá válik, és bizonyos típusú hibák előfordulása még erősebben 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 először 3TC-vel kezelik egészen addig, míg e szer hatására ki nem szelektálódik az M184V szubsztituált RT enzim, és a szervezetben lévő HIV törzsek többsége e mutációt hordozza. Amikor ez bekövetkezett látszik elindítani egy másik szerrel, legcélszerűbben egy proteáz-gátlóval történő kezelést. Mivel in vitro az M184V szubsztitúciót hordozó törzsekben nem, vagy csak igen lassan alakul ki rezisztencia, remélhető, hogy ugyanez lesz a helyzet in vivo is, tehát a 3TC előkezelésnél a másodlik antivirális szer terápiás hatékonyságát jelentősen meg lehet hosszabbítani.