

Епидемията HIV/СПИН – успехи, бъдеще, нерешени проблеми

Радка Арзирова

През март 1981 г. поне осем случая на агресивна форма на Саркома на Капоши (рядко наблюдаван злокачествен мултифокален процес, произхождащ от съдовия ендотел и характеризиращ се със злокачествени тумори в кожата, лигавиците, лимфните възли и други органи, засягащ главно кожата и възникващ предимно у възрастни хора), били наблюдавани сред млади хомосексуалисти в Ню Йорк. По същото време в Калифорния и Ню Йорк е било отчетено увеличаване на броя на случаите на рядка белодробна инфекция – пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*, без да е установена причината за възникването на тази инфекция. Пет месеца по-късно, през декември 1981 г., става ясно, че болестта засяга и други популационни групи, вкл. наркомани. По същото време случай на новопоявилото се заболяване е описан във

Вече 30 години човечеството се бори с HIV/СПИН, като с бързи темпове натрупва знания за тази инфекция, нейния причинител, реакцията на имунната система и лечението ѝ. Бързият ход на научните изследвания я превърнаха от фатална в хронично протичаща, а днес вече гръзваме да мислим не просто за лечение, а за пълно излекуване, т.е. ерадикация на вируса от заразения организъм. Но как започна всичко...

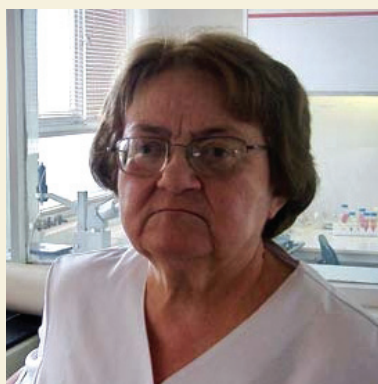
Великобритания. През декември 1981 г. Готлиб (Gotlib) и колектив изясняват, че описаните остри форми на инфекции се дължат на клетъчен имунодефицит. Съкращението AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) – (на български СПИН – Синдром на придобита имунна недостатъчност) бе предложено на среща във Вашингтон още

през юли 1981 г. През 1982 г. се появиха описания на болестта и в други европейски страни, от което стана ясно, че заболяването не е характерно само за САЩ. През януари 1983 г. СПИН бе наблюдаван и сред жени, без описаните рискови фактори, което доведе до мисълта, че болестта се предава и чрез хетеросексуален контакт. Приблизително по същото време Центърът за контрол на болестите (CDC) обяви, че е възможно СПИН да се предава и чрез кръвопреливане

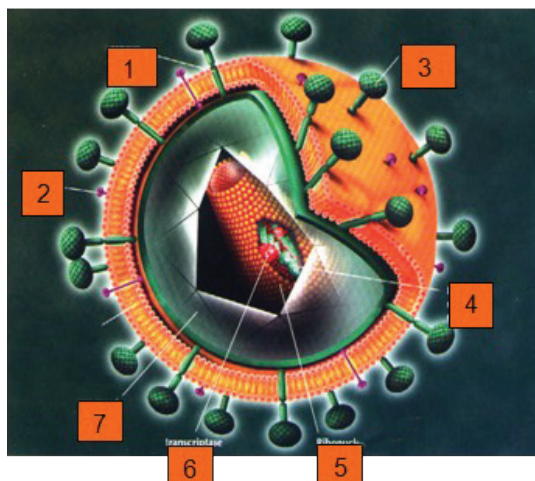
(т.е. по кръвен път). През май 1983 г. Франсоаз Баре-Синуиси (Barré-Sinoussi) и колективът от лабораторията на проф. Люк Монтанье (Montagnier) от Институт „Пастьор“ във Франция докладваха за изолирането на нов човешки ретровирус – причинител на СПИН, наречен от откривателите му LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus). През 1984 г. д-р Робърт Гало (Gallo) от Националния раков институт на САЩ също публикува агента, причиняващ СПИН, наричайки го вирус на човешката Т-клетъчна левкоза/лимфома трети тип (в предходните години той вече бе описал два други човешки лимфотропни вируса) (Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus – HTLV III). До март 1985 г. стана ясно, че LAV и HTLV III са един и същ вирус, на който през 1986 г. Международният комитет по таксономия на вирусите даде името Human Immunodeficiency Virus (HIV), отнасящ се към ретровирусите по морфология на вириона – вирусната частица. Още през 1984 г. бе публикуван първият тест за откриване на антитела към вируса, а от 1 март 1985 г. в САЩ започна задължителният контрол на кръвната банка. През 1986 г. от същия френски екип бе изолиран втори човешки ретровирус – HIV-2 – от болни с клиниката на СПИН в Западна Африка. В България задължителният контрол на кръвната банка започна на 1 август 1987 г. В същия ден бе официално открита и Централната лаборатория по СПИН – първата и единствена тогава у нас за специфична диагностика на HIV инфекцията.

Днес знаем, че HIV (както и всички ретровируси) съществува в две форми – вирион и ДНК-провирус. Последният е ДНК-копието на вирионната РНК, получено в резултат на обратната транскрипция под действието на собствения вирионен ензим обратна транскриптаза. До края на 1988 г. бе разкрита напълно генната организация на ДНК-провируса на HIV, като в последващите години бе изяснена и функцията на всички структурни и допълнителни гени.

Разбира се, опитите за лечение започнаха веднага, но до края на 1996 г. диагностите „HIV инфекция и СПИН“ вещаеха фатален край. Симптоматичното лечение поняко-

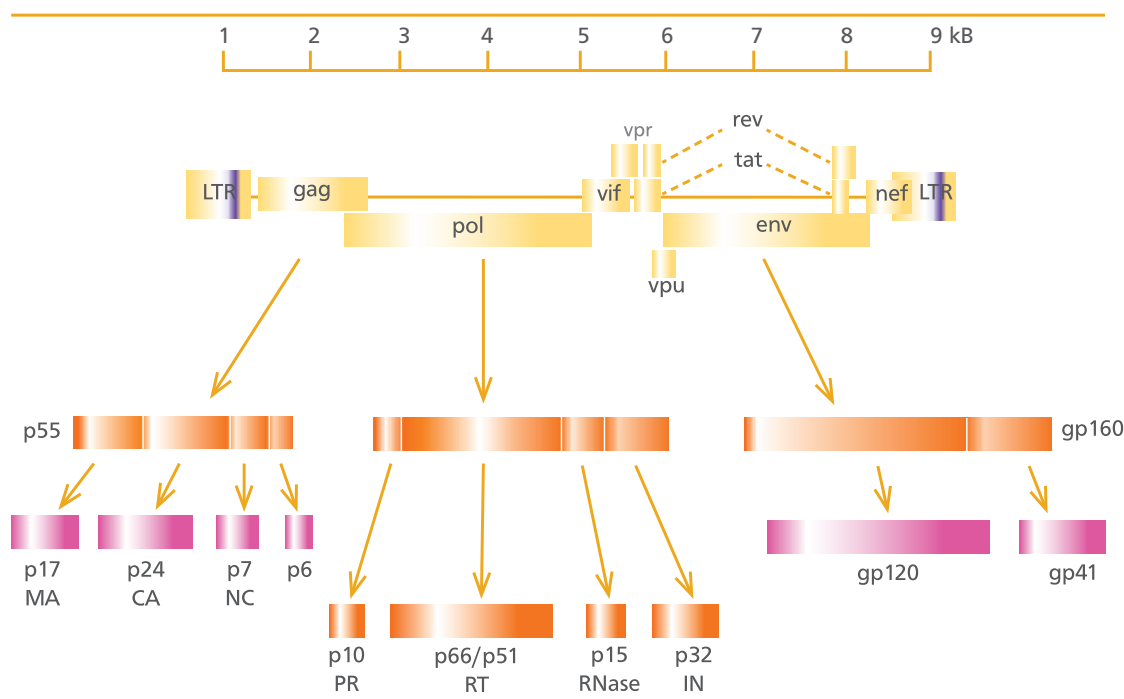


Д-р Радка Аржирова е д.м.н, професор по вирусология. През 1985 г. внася у нас вируса на СПИН (HIV), предоставен ѝ от проф. Роберт Гало, с което у нас започва диагностичната и научноизследователска работа по HIV и СПИН. Организатор и ръководител на първата у нас Централна лаборатория по СПИН (1987 г.). Зам.-министър на здравеопазването (1995 – 1997), след това – ръководител на Лабораторията по ретровируси, онкогенни вируси и др. към Националния център по заразни и паразитни болести. Представяла е двукратно България в СЗО и Програмата по СПИН на ООН (UNAIDS) по проблемите на СПИН.



Морфология на HIV вириона

- | | |
|----------------------|---------------------------|
| 1 - gp41 | 5 - p24 |
| 2 - клетъчен протеин | 6 - обратна транскриптаза |
| 3 - gp120 | 7 - p17 |
| 4 - вирусна РНК | |



Генетичен строеж на ДНК-провируса на HIV-1. Гените gag, pol и env са структурни, останалите – допълнителни. Под структурните гени са дадени полипептидните и гликопротеиновите предшественици на крайните генни продукти, показани на най-долния ред

за бе безсилно дори да облекчи страшните страдания. В края на 1986 г. се появи монотерапията с Retrovir (AZT), която обаче още в следващите 6 месеца доведе до бързо настъпваща резистентност. Така стана ясно, че трябва да се използват едновременно няколко лекарствени средства, насочени срещу различни мишени на вируса – т.е. заговори се за антиретровирусна терапия (ART) или високоактивна антиретровирусна терапия (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART). Неин основен гръбнак станаха инхибиторите на вирусните ензими обратна транскриптаза (нуклеозидни, нуклеотидни и нуклеотидни), протеаза (пептидомиметици и непептидомиметици) и интеграза.

Откриването през 1996 г. на клетъчните корецептори CCR5 и CXCR4 уточниха рецепторния механизъм на навлизането на HIV в таргетната клетка. Така стана ясно, че в процеса на заразяване на клетката с вируса най-напред се осъществява взаимодействие на вирусния външен гликопротеин gp120 с главния клетъчен рецептор CD4+, в резултат на което се образува антигенно и конформационно различна нова

структура. Последната след това се „прихваща“ от корецептор (CCR5 или CXCR4) и след това вирусният gp41 осъществява фузия (сливане) на вирусните и клетъчните мембрани, в резултат на което HIV навлиза в клетката.

Най-сериозното доказателство за правилността на показания механизъм е фактът, че в клиниката наред с описаните вече инхибитори на вирусните ензими се прилагат и т.нар. инхибитори на вирусното навлизане – засега само корецепторни инхибитори и инхибитори на фузионното действие на gp41. Това е качествено нов клас фармакологични антивирусни медикаменти, действащи ПРЕДИ фактическото заразяване на клетката с вируса, като практически осъществяват ефекта си ИЗВЪНКЛЕТЪЧНО. (Досега всички антивирусни препарати се стараят да инхибират/унищожат вируса вътреклетъчно.) С въвеждането на инхибиторите на навлизането се разчита на ограничаване (дори недопускане) разпространението (генерализиране на инфекцията) на вируса дори във вече заразен организъм.

През последните години завърши напълно и разгадаването на възможните пътища за заразяване с HIV. Това беше особено необходимо, защото дълго време не бе възможен отговор на въпроса, защо въпреки високата ефективност на антиретровирусната терапия вирусът (макар и в малки, но достатъчни количества) персистира в организма в резервоари, винаги готови да го възстановят. Беше ясно, че интегрираният в клетъчната ДНК HIV провирус е важен, но не единствен фактор за „възстановяването“ на вирусната продукция. През 2011 г. обаче се изясни, че терапията достига и въздейства върху вируса само когато той циркулира в кръвообращението, без да повлиява на вируса, когато последният се предава чрез тесен межклетъчен контакт. Така предаденият вирус, невъздействан от терапията, свободно заразява нови клетки, като репликацията му на практика не се прекъсва. Днес най-актуалното в науката за HIV е да се разбере колко дълго вирусът съществува в тези резервоари, кои са механизмите, спомагащи за установяването и поддържането на латентността в тях, както и как вирусът може да бъде „изваден“ от тях.

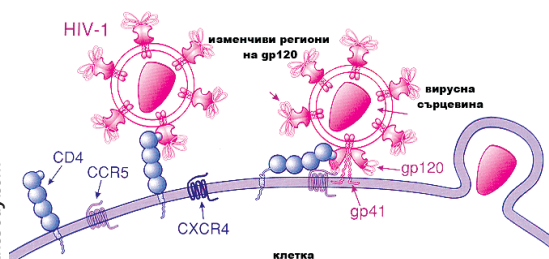
Смята се, че ако клетъчните резервоари (мултипотентни прогениторни клетки от тимуса и костния мозък, наивни Т-клетки, паметови клетки, гендритни клетки, астроцити, макрофаги) и анатомичните резервоари (мозък, гастро-интестиналният тракт, мъжките полови органи) се „изпразнят“ напълно от вируса, то антиретровирусната терапия ще си свърши работата, т.е. вирусът ще бъде ерадикиран от заразенения организъм. Цели се именно ерадикация и пълно стерилизиращо оздравяване (т.е. без наличие на вирус), а не ремисия (само подобряване на състоянието), но с наличен (макар и нисък) вирусен товар. В последния случай се говори само за функционално подобряване. Добър пример за подобно подобряване са рецидивите, настъпващи при лечение на злокачествени заболявания.

В момента се предприемат редица подходи за изпразване на вирусните резервоари. Ето някои от тях. Интензифицирането на

ART с включване допълнително на инхибитори на навлизането на вируса и интегразни инхибитори не е показало редуциране на минималната вирусна натовареност, нито подобряване на функциите на имунната система. Прилаганите сега интегразни инхибитори не достигат до CD4+ клетките в покой (а HIV заразява и клетки в покой, т.е. неактивирани), нито пък повлияват вирусните резервоари в централната нервна система и гастро-интестиналният тракт.

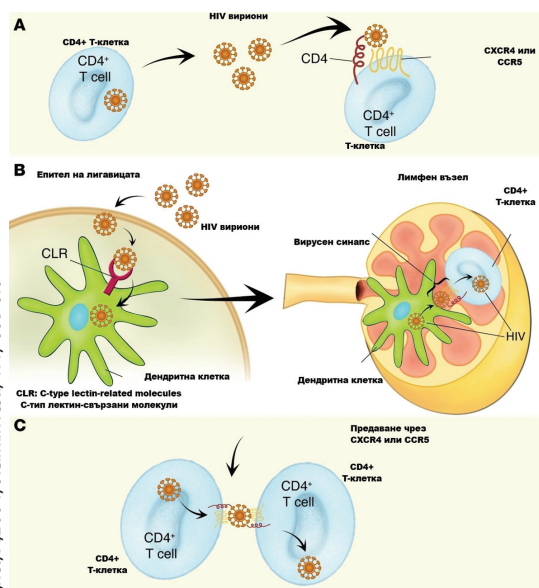
Опитват се и други средства за изпразване на вирусните резервоари като инхибитори на хистондеацетилаза (валпроева киселина, вориностат и др.), някои препарати за лечение на алкохолизъм (дисулфрам), високи дози венозно приложен имуноглобулин и др. Целта е след освобождаването на вируса от резервоарите той да попадне в циркулацията, където да бъде подложен на действието на антиретровирусните препарати.

През 2008 г. бе публикувано съобщение за първия напълно излекуван от СПИН пациент (известен като „Берлинският пациент“). Пациентът е бил с остра миелоидна левкоза, поради което е била предприета алогенна трансплантация на стволови клетки. Здравият донор на стволови клетки е бил хомозиготен за мутацията delta32 (липса на 32 нуклеотидни бази в двата алела на гена, кодиращ корцептора CCR5, без чийто рецепторен белтък HIV не може да навлезе в клетката). След трансплантацията вирусният товар е спаднал силно и до днес това състояние се задържа без антиретровирусна терапия. Не се открива вирус нито в кръвта, нито в лимфните възли, нито в чревната мукоза. Този скъпоструващ метод на лечение, макар и неприменим във всекидневната практика, доказва, че по принцип ерадикацията на вируса е достижима цел. Важният и все още нерешен въпрос обаче е дали ерадикацията на вируса е необходима за излекуването на заразените с HIV индивиди. Не е ли възможно да се постигне излекуване и при ниски нива на HIV в организма (както при групи вирусни инфекции – напр. херпесната), поддържайки тези нива без терапия, т.е.



Прикрепване на HIV към CD4+ T-клетката.

1) вирусният гликопротеин gp120 взаимодейства с главния рецептор CD4 (вляво). 2) комплексът gp120/CD4 се прикрепва към корецептор – CCR5 или CXCR4 (в средата). 3) HIV навлиза в клетката (вдясно)



Начини на разпространение на HIV-1: А. Предаване (трансмисия) на извънклетъчен вирус; В. Предаване на вируса чрез дендритни клетки (DC) към Т-клетки (вирусен синапс); С. Предаване на вируса от Т-клетка на Т-клетка (источник - интернет)

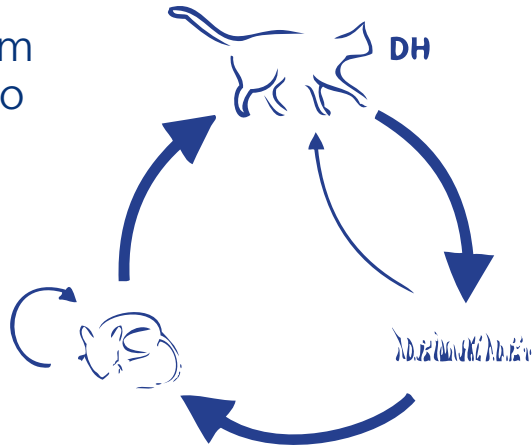
да не се „гони“ стерилизиращата, а функционалната грижа? Примери има – т.нар. елитни контроли – лица, поддържащи дълги години нормален брой на CD4+ клетките и неопределен вирусен товар без терапия. Именно това са лицата, които трябва да отговорят на редица неизвестни – какво прави толкова ефективен техният имунен отговор, че вирусът не „се чувства“ в тези организми добре и практически не се размножава. Подозират се все още неразгадани генетични модификации и полиморфизми, които са в процес на изследване. Още не е напълно ясна и тънката разлика

между латентно заразените и незаразените клетки, както и дали няма да настъпят токсични за организма последствия в процеса на елиминирането (изпразването) на клетъчните и органните резервоари. Не бива да забравяме и редица неразкрити „тайни“ на комплексното действие на имунната система.

Не само лечението, но и профилактиката на HIV/СПИН се развива с бурни темпове. Двете ваксини, в които като имуноген бе използван вирусният gp120, не показаха намаляване на броя на новозаразените с HIV, въпреки индукцията на антитела срещу вирусния гликопротеин. Тези скъпоструващи експерименти показаха, че трудно се неутрализира биологичната активност на вирусния гликопротеин само чрез антитела, без да се вземе предвид фактът, че важните епитопи на външния гликопротеин са маскирани от „щит“ от гликани и постоянно изменящи се (вариращи) структури. Последният факт доведе до „възраждането“ на гликобиологията. През 2009 – 2010 г. бяха публикувани резултатите от изпитанието на ваксината RV144, показала скромното редуциране с 31 % на нововъзникналите HIV инфекции. Родиха се и много нови подходи за получаване на профилактична ваксина – като напр. чрез индукция на HIV-1 специфични Т-клетки, използване на рекомбинантни вирусни вектори, собствени дендритни клетки „извадени“ от пациента, натоварени с избран имуноген и „върнати“ обратно в организма за инициране на имуноен отговор и др. Последният подход все по-често се използва и за получаване на противоракови ваксини. Успехите в създаването на ваксина срещу HIV, макар и скромни, обнадяват и тласкат напред ваксинологията. Едновременно с това ще се засилва и затвърждава репутацията на ваксините въобще в областта на общественото здравеопазване.

Човечеството е на път да победи СПИН. По пътя към тази победа има още много битки и жертви, но и много нови знания, които ще ни обогатят за HIV, неговата способност да се „изплъзва“ от имунния контрол и, макар и трудно, да бъде овладян, контролиран и победен. ■

Еноклетъчен паразит променя поведението на плъховете



Еноклетъчният паразит *Toxoplasma gondii*, открит преди повече от 100 години, паразитира в над 200 различни видове гръбначни животни, включително и в човека, и причинява заболяването токсоплазмоза. Развива се най-често в клетки на мозъка и мускулите на гостоприемниците, където се откриват множеството цисти на паразита, достигащи понякога до 800 микрона дължина. В хуманната медицина отдавна се знае, че при заразяване на бременни жени токсоплазмозата често причинява спонтанни аборти и различни увреждания на плода. Паразитът има сложен жизнен цикъл с участието на 2 гостоприемника. Крайният или основният гостоприемник на токсоплазма са хищници от семейство котки, а междинни гостоприемници са различни в систематично отношение гръбначни животни, вкл. и човекът. В епителните клетки на червата на котките се развива половата част от жизнения му цикъл, в резултат на което се образуват и изхвърлят във външната среда хиляди ооцисти и спори, способни да заразяват различни гръбначни животни, включително и човека. А в мускулите и мозъка на човека и заразените животни протича безполовата част от жизнения му цикъл, в резултат на която в клетките и тъканите се образуват множество цисти на паразита. Именно те увреждат клетките и тъканите както с механичното си присъствие, така и чрез отделяни от паразитите токсични продукти от тяхната обмяна.

Наскоро американски учени от университета в Станфорд (Калифорния) доказаха, че паразитът отделя токсични вещества в експериментално

заразени плъхове, които атакуват тяхната нервна система и променят поведението им. Те извършват прецизни експерименти с лабораторно заразени животни и установяват, че мозъчните цисти на токсоплазма отделят вещества, които повлияват силно лимбичната система в мозъка, контролираща обонянието и поведението на заразените животни. Контролните незаразени плъхове чрез обонянието си откриват отдалече своите вечни врагове – котките, и панически бягат от тях, докато при заразените плъхове тази предпазна система е потисната. Нещо повече, при тях се повлиява и половото поведение и заразените плъхове започват да гледат на котките не като на врагове, а като на сексуални партньори. Те губят защитния си рефлекс и стават много лесна жертва на своите вечни врагове.

Биохимичният механизъм на тази неочаквана промяна в поведението на заразените плъхове все още не е изяснен. Авторите на откритието са установили, че при заразените животни с променено полово поведение количеството на церебралния допамин е увеличено с около 15 % в сравнение с този при контролните животни и смятат, че това е в основата на промяната. Засага сериозни потвърждения в научната литература липсват, но несъмнено техните експерименти трасират пътя на бъдещи изследвания върху влиянието на този широко разпространен паразит върху невробиологията и поведението на неговите жертви.

По La Recherche