

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Jak zabránit infekci virem HIV?



Počátkem osmdesátých let 20. století vypukla epidemie pohlavně přenosné těžké imunodeficiency nazvané AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). Virový původce tohoto smrtelného onemocnění byl rychle identifikován jako retrovirus HIV-1, který napadá klíčové buňky imunitního systému – pomocné T-lymfocyty (Th) a různé buňky prezentující antigen (APC). Poměrně záhy byla o tomto jednoduchém viru získána spousta molekulárněbiologických informací, včetně mechanismu toho, jak se na povrch buněk navazuje a dostává se dovnitř. Ukázalo se, že virová částice má na svém povrchu glykoprotein zvaný gp120, kterým se váže současně na dva buněčné receptory – povrchové receptory CD4 a CCR5 (CD4 spolupracuje jako tzv. koreceptor s antigenně specifickým receptorem T-lymfocytů – TCR – při zahajování aktivity těchto klíčových buněk; CCR5 je receptorem pro několik chemokinů, malých proteinů, které pomáhají nasměrovat buňky imunitního systému do správných míst – lymfatických uzlin, místa zánětu apod.).

Zpočátku se zdálo, že tato smrtelná choroba bude zvládnuta během pár let pomocí očkování vhodnou vakcínou. To se ale bohu-

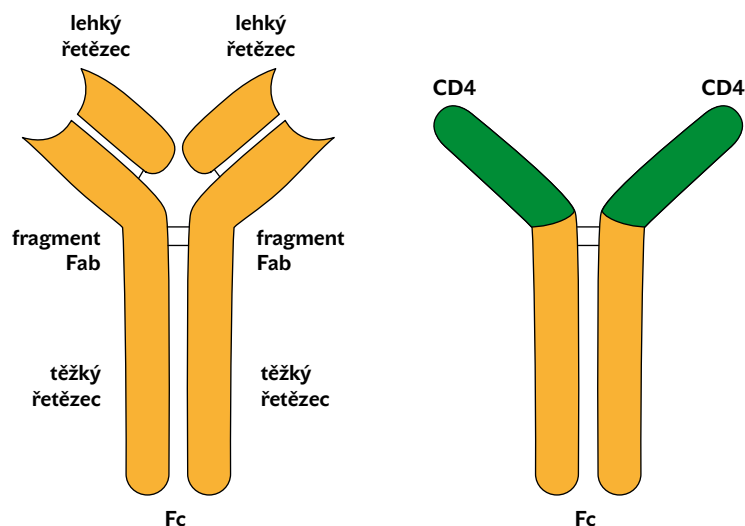
žel až do dneška nepodařilo. Alespoň se ale podařilo vyvinout virostatika, která sice onemocnění nevyhladí, ale zastaví jeho rozvoj tak, že pacient s ním v jakési stabilizované latentní formě může dlouhodobě a bez větších potíží přežívat.

K tomu, aby byla vakcinace proti jakémukoli virovému onemocnění úspěšná, je potřeba, aby při ní vznikaly tzv. neutralizační protilátky – tedy takové, které se navážou na ta kritická místa na povrchu viru, s jejichž pomocí virová částice nasedá na specifické receptorové molekuly na povrchu infikované buňky. Pokud takovéto protilátky v dostatečném množství vznikají, zabrání prvnímu nezbytnému kroku v infekci – nasednutí na buněčný povrch a následný průnik dovnitř buňky. Při vakcinaci vznikají ovšem i protilátky, které se vážou na jiná místa na povrchu viru a tím jej „opsonizují“. Ty však většinou infekci nezabrání (i když mohou přispívat k odstraňování opsonizovaných virových částic fagocytujícími buňkami – granulocyty a makrofágy).

V případě HIV nevznikají ty nejpotřebnější neutralizační protilátky téměř vůbec. Je tomu tak proto, že kritická vazebná místa jsou na povrchu viru (konkrétně glykoproteinu gp120) velmi špatně přístupná, a tudíž obtížně rozeznatelná B-lymfocyty, buňkami, které tvoří protilátky. Krom toho je tento virus neobvykle proměnlivý, takže i ony méně účinné opsonizační protilátky nejsou téměř k ničemu – v jejich přítomnosti se totiž selektují varianty viru, které své povrchové struktury pozměnily tak, že se na ně protilátky již nevážou. Jediné povrchové struktury, které si virus nemůže dovolit beztréstně měnit, jsou právě místa gp120, kriticky důležitá pro vazbu na buněčný povrch – ta jsou ale zase pro imunitní systém téměř nepřístupná.

Potenciální řešení tohoto problému bylo nasnadě – vazebné místo pro CD4 na gp120 by přece bylo možné zablokovat pomocí nějaké uměle připravené formy rozpustného receptoru CD4 nebo CCR5! Struktura receptoru CCR5 něco takového téměř znemožňuje, ale v případě CD4 je to snadné. Již v devadesátých letech bylo proto vyzkoušeno použití různých forem rozpustného CD4, tedy uměle připravené části molekuly CD4, která vyčnívá ven z buňky. Teoreticky nejnadějnější se jevílo použití tzv. imunoadhesinu CD4-Ig, tedy bivalentního konstruktu složeného z Fc části molekuly protilátky

1. Schematické znázornění molekuly IgG (vlevo) a imunoadhesinu CD4-Ig (vpravo). Molekula IgG se skládá ze dvou kovalentně spojených těžkých řetězců H a dvou lehkých řetězců L; vazebná místa pro antigen jsou tvořena koncovými úseky H a L řetězců (tzv. Fab fragment); část molekuly zvaná Fc interaguje s jinými molekulami (komplementová složka C1, Fc-receptory na površích různých typů buněk). V umělé molekule imunoadhesinu je koncová část těžkého řetězce nahrazena extracelulární částí povrchového koreceptoru T-lymfocytů CD4.

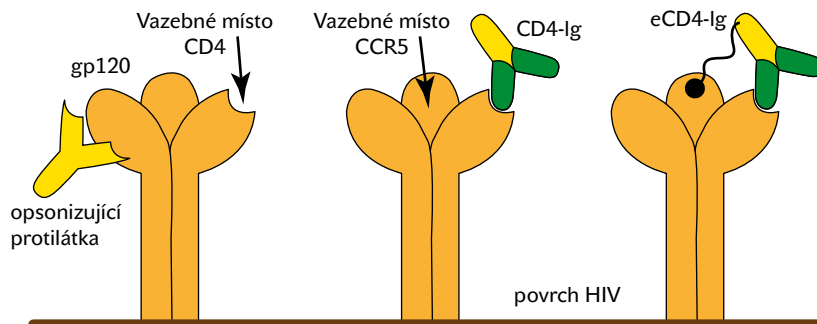


(imunoglobulinu) a extracelulárního fragmentu CD4 (obr. 1). Ačkoliv se však CD4-Ig na povrch viru HIV vázal, překvapivě nebyl schopen efektivně zabránit infekci. Bylo tomu tak proto, že HIV se váže mnohem silněji na molekuly CD4 na buněčném povrchu, takže molekuly CD4-Ig nejsou schopny s touto vazbou účinně soutěžit. Po primárním navázání HIV (prostřednictvím jeho gp120) na buněčný CD4 se totiž pozmění konformace gp120 tak, že se otevře vazebné místo pro onen druhý receptor CCR5 a vazba viru na povrch buňky se okamžitě stabilizuje touto druhou interakcí. Patnáct let se tedy zdálo, že tudy cesta v boji proti HIV nevede.

Až nyní se v jednom z posledních čísel časopisu Nature objevil článek,¹ ve kterém se popisuje vylepšená forma CD4-Ig, jež neutralizuje všechny testované kmeny viru HIV. Dokonce i v poměrně nízké koncentraci funguje *in vivo* v opičím (makak) modelu – je schopna zabránit infekci virem SHIV, který je „křížencem“ HIV a jeho opičího příbuzného SIV.

Modifikace spočívá v tom, že na Fc-část imunoadhesinu je připojen malý kousek molekuly receptoru CCR5, který se váže do odpovídajícího vazebného místa na virovém gp120. Vylepšený imunoadhesin, nazvaný autory eCD4-Ig, tedy na molekule gp120 jedním koncem blokuje vazebné místo pro CD4 a druhým koncem vazebné místo pro CCR5 (obr. 2). Tato dvojitá interakce je dostatečně silná na to, aby úspěšně soutěžila s vazbou viru na povrch buněk.

Preparát eCD4-Ig je tedy funkčně jakousi obdobou ideální neutralizační protilátky proti viru HIV. Bylo by možné uvažovat o jeho použití pro jakousi dobu „pasivní imunizace“, tedy profylaktického vpravení již hotové ochranné protilátky do organismu vystaveného akutnímu riziku infekce (podobně jako se používají např. preparáty tzv. γ -globulinu při prevenci infekce některými viry hepatitidy). Ochrana proti infekci dosažená tímto způsobem je samozřejmě časově omezená, neboť preparát vpravený do or-



2. Blokování povrchového glykoproteinu gp120 viru HIV imunoadhesinem eCD4-Ig. Povrchový glykoprotein gp120 se skládá ze tří identických podjednotek. Přirozenou nebo profylaktickou imunizací nevznikají téměř žádné neutralizační protilátky blokuující vazebné místo pro povrchový receptor CD4; vznikají jen méně užitečné opsonizační protilátky, které se vážou na jiné části gp120 (vlevo). Vazebné místo pro CD4 je možné (nedostatečně účinně) blokovat imunoadhesinem CD4-Ig (uprostřed). Neutralizační účinnost imunoadhesinu je výrazně zvýšena připojením modifikovaného peptidu z receptoru CCR5, který blokuje i vazebné místo pro koreceptor CCR5 (vpravo).

ganismu je po určité době odbourán. Dobu přežití takovýchto proteinů lze ovšem výrazně prodloužit některými chemickými modifikacemi.

Autoři článku ukázali i pozoruhodnou možnost, jak pomocí metod genové terapie využít preparát eCD4-Ig k dosažení jakési formy trvalejší odolnosti proti infekci HIV. DNA konstrukt kódující protein eCD4-Ig vložili do adenovirového vektoru. Po infekci makaků došlo ke stabilní integraci do genomu infikovaných buněk a k dlouhodobé produkci ochranného proteinu eCD4-Ig, což vedlo k robustní odolnosti takovýchto zvířat vůči infekci virem SHIV.

Obdobný postup by tedy bylo možné použít i u lidí jako efektivní náhradu imunizace. Taková možnost je ovšem v současnosti pouze teoretická, protože adenovirové vektory nejsou dosud zcela bezpečné. Není také jasné, jestli by proti proteinu eCD4-Ig nevznikaly protilátky, které by jeho účinnost limitovaly. Tyto technické problémy jsou ale pravděpodobně řešitelné, a tak se tedy v budoucnu můžeme dočkat praktického využití.

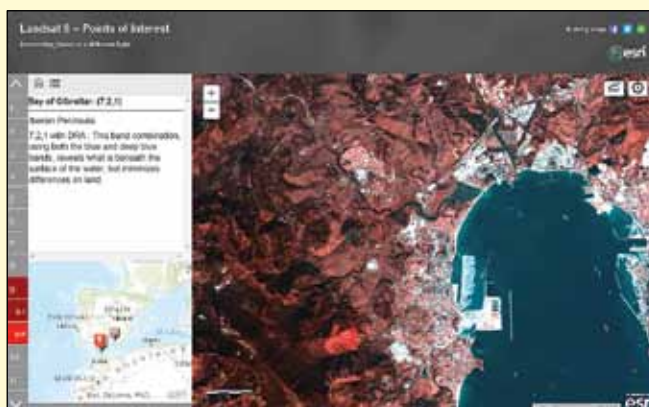
1) Gardner et al., Nature 519, 87, 2015.

Co vše vidí družice

Multispektrální družice snímají povrch Země v několika spektrálních pásmech, a tak oproti prosté fotografii nasbírají mnohem více informací. Zajímavé příklady toho, co vše je možné z družicových snímků vyčíst, nabízí webová stránka <http://imageryworkflows.arcgis.com/LandsatPOI>. Zde si v interaktivní mapě můžeme prohlédnout 16 lokalit a vyzkoušet si na nich různé způsoby zobrazení dat z družice Landsat 8.

Pokud navíc použijeme specializovaný software, například ArcGIS nebo ENVI, můžeme na data aplikovat statistické metody a analyzovat horniny, vegetační pokryv či zjišťovat změny území v čase. Napište nám na adresu data@arcdata.cz a my Vám rádi poradíme, jak mohou družicová data pomoci i při Vaší práci.

ARCDATA PRAHA, s.r.o., je firma plně specializovaná na technologie a služby v oblasti geografických informačních systémů. Poskytuje kompletní nabídku softwaru a služeb včetně dat dálkového průzkumu Země. Bližší informace: tel.: 224 190 511, e-mail: office@arcdata.cz nebo internet: www.arcdata.cz.



ARCDATA PRAHA

