

obsah tématu —

Ptačí sarkomové a leukózní viry

Od viru Rousova sarkomu k HIV 394

Jan Svoboda

Vzpomínka na mimořádného virologa Jana Svobodu 394

Latence HIV a perspektiva vyléčení

Jak překonat rafinovanou strategii viru HIV, kterou vzdoruje léčbě 398

Skládanka HIV

Přes účinná antiretrovirotika počet nakažených HIV stoupá 400

Ty druhé viry v našem genomu

Virové sekvence zabudované v naší DNA 402

Integrujte se a množte se

Jak dokážeme využít známé informace o integraci retrovirů 404

Slepice jako laboratorní zvíře

Slepice jako producenti bílkovin užívaných v medicínské diagnostice 406

téma — virologie

Ptačí sarkomové a leukózní viry

KLÍČ K POCHOPENÍ
NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

text JIŘÍ HEJNAR

HISTORIE ptačích sarkomových a leukózních virů (ASLV, avian sarcoma and leukosis virus) začala zdánlivě náhodou: Francis Peyton Rous (1879–1970), onkolog z Rockefellerova ústavu v New Yorku, získal slepici s velkým nádorem na prsou. Histologicky šlo o sarkom, nádor vycházející z pojivových buněk svaloviny. Byla to pro něj vítaná příležitost ke studiu přenosu nádorů mezi

jedinci stejného druhu. Postupně se mu dařilo transplantovat malé kousky nádoru zdravým kuřatům, indukovat růst nových nádorů přenosem jednotlivých buněk původního nádoru a nakonec i pouhou injekcí nádorového extraktu. Peyton Rous extrakt filtroval přes porcelánový filtr nepropouštějící bakterie, natož pak nádorové buňky, a prokázal tak, že za přenos nádorů

Jan Svoboda

(14. 8. 1934 – 13. 3. 2017)

LETOS se bohužel uzavřely život a dílo Jana Svobody. Chtěli bychom připomenout význam jeho práce sérií článků, které vysvětlují myšlenkové zákruty a dobové okolnosti zásadních objevů v retrovirologii a které mapují současný stav oboru a rozvoj tradičních „svobodovských“ témat.

Před třemi lety u příležitosti jubilea Jana Svobody (viz Vesmír 93, 441, 2014/7) jsme připomínali situace, kdy jsme byli díky jeho přínosu právem hrdí na českou vědu. Mnohokrát jsme slyšeli z úst zahraničních kolegů přesvědčení, že mu pouze socialistický režim v tehdejší Československu zabránil v tom, aby společně s Davidem Baltimorem a Howardem Teminem získal v roce 1975 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu „za objevy týkající se interakcí mezi onkoviry a genetickým materiálem buňky“. Vzpomínáme, jak

na úvodní přednášce symposia *Retrovirus assembly meeting*, konaného r. 2000 v Praze, prezentoval svoji korespondenci s Howardem Teminem. Dnešní studenti si jen těžko umějí představit komunikaci běžnou poštou. I pro pamětníky bylo úsměvné si připomenout, že doba, za kterou dopis překonal oceán a dostal se k adresátovi, byla dva až tři týdny (pravděpodobně se zdržením u tehdejších kontrolních orgánů). Pro dnešního vědce je tento způsob komunikace asi už jen těžko představitelný. Další limitací kromě omezených provozních zdrojů byla velmi malá dostupnost vědecké literatury a ve srovnání s dnešním světem nesmírné zpoždění nových informací (kdy abstrakty nových článků přicházely s několikaměsíčním zpožděním). Přesto i v těchto podmínkách Jan Svoboda získal data světové úrovně.

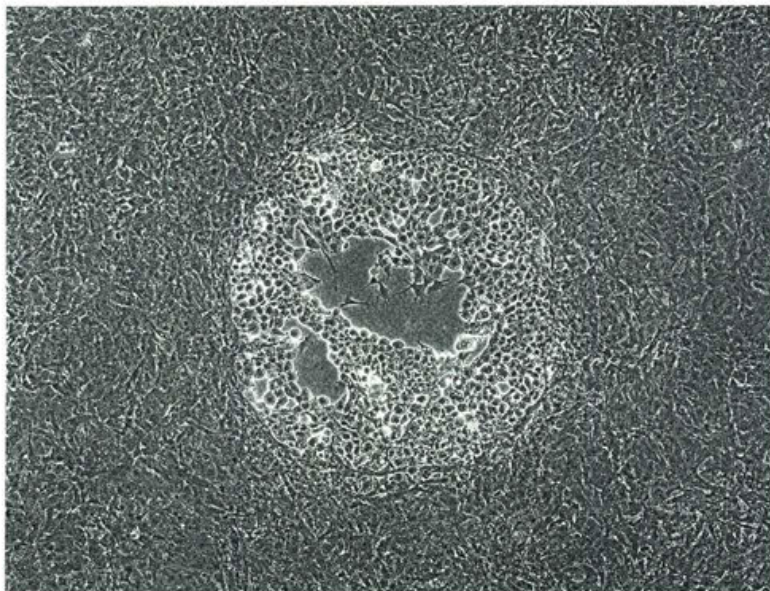
Z jeho vystoupení byla patrná vždy i hluboká odborná, historická a filosofická



Snímek V. Stepanets

klasická vzdělanost a především životní moudrost a slušnost. To byla síla jeho osobnosti, něco skutečně kouzelného, magického v jeho osobnosti. Toto zamyšlení je bohužel již jen vzpomínkou na tohoto excelentního, světově uznávaného, charismatického vědce, kterému tímto chceme vzkázat: „Vážený a milý Jane, pane profesore, chybite nám...“

Jiří Hejnar, Jiří Jonák,
Michaela a Tomáš Rumlovi



1. PODPIS VIRU Rousova sarkomu. Fokus nádorově transformovaných buněk na pozadí normálních buněk kuřecího embrya vznikl infekcí jediné částice RSV a šířením jejího potomstva. Snímek J. Geryk.

odpovídá agens menší než bakterie. Dnes jej nazýváme virus Rousova sarkomu (RSV, Rous sarcoma virus) a je prototypem všech později objevených sarkomových a leukózych virů.

Tato historie je poměrně známá a budiž dojem laboratorní kuriozity, je však poučné se podívat na dobový kontext, který objasní, proč byly Rousovy objevy zveřejněny v letech 1910 a 1911 poctěny Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu a proč se tak stalo až po mnoha letech, v roce 1966. Přenosný charakter nádorů byl v té době velkým, avšak kontroverzním tématem. Epidemiologické údaje samozřejmě většinou nenaznačovaly nakažlivost nádorů, např. v rodinách nádorových pacientů nebo mezi pacientem a ošetřovatelem. Výjimkou byla italská zmínka o rozdílném výskytu nádorů děložního hrdla u jeptišek a vdaných žen, která naznačuje existenci pohlavně přenášeného agens. Dnes víme, že jde o lidské

papilomaviry, jejich účast však byla popsána teprve v r. 1983 Haraldem zur Hausenem. Další příklady pocházely od zvířat. Jihoafričtí chovatelé ovcí dávno věděli, že ovčí karcinom plíc se v rámci stáda přenáší respirační cestou. Opět bylo po letech prokázáno, že onemocnění způsobuje virus, tentokrát ze skupiny retrovirů. A konečně již v 19. století byl znám pohlavně přenášený nádor u psů, o kterém dnes víme, že je to klonální nádor - roste z jediné přenesené buňky schopné transplantace na nepřibuzné jedince.

Je třeba rovněž říci, že Peyton Rous měl velmi omezený výběr experimentálního materiálu. Vysoce inbrední kmeny myši tehdy ještě neexistovaly. Pouze Leo Loeb v Chicagu experimentoval s přenosem nádorů mezi částečně inbredními laboratorními potkany, zde však přenos filtrovaným extraktem nádorových buněk neprokázal. Peyton Rous správně předpokládal, že přenos nádorů je pravděpodobnější mezi příbuznými jedinci, a věděl, že plemena slepic mají dlouhou historii uzavřené příbuzenské plemenitby. Pro své experimenty tak snadno získával na trhu a hospodářských výstavách kuřata plemene Plymouth Rock, stejného, jako byla nositelka původního nádoru. Rousův předpoklad se potvrdil: přenos nádoru virem byl zpočátku možný jen v rámci Plymouth Rock, teprve později se virus adaptoval i na ostatní plemena domácích slepic. O významu systematicky udržovaných inbredních linií slepic pro pozdější výzkum ptačích virů pojednává samostatný článek na s. 406.

Virus Rousova sarkomu byl z dnešního pohledu jedním z prvních objevených virů

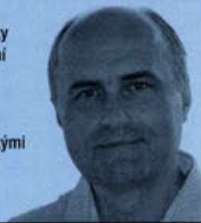
vůbec. Souvislost s již tehdy známými viry mozaikových onemocnění rostlin nebyla zřetelná. Souběžně s Rousem nebo i o něco dříve byly publikovány práce o přenosu infekční anémie u koní a erytroleukémie u kuřat bezbuněčnými filtráty. O kuřecí erytroleukémii dnes víme, že ji způsobuje virus ptačí leukózy, a jeho objev v podstatě zapadl, protože onemocnění propuklo dlouho po přenosu, zatímco Rousovy nádory se objevovaly velmi rychle po adaptaci viru, pouhý týden od přenosu. Navíc leukémie v té době nebyly řazeny mezi nádorová onemocnění.

Později se roztrhl pytel s objevy nových a nových virů včetně lidských. Nádorotvorné viry však byly popisovány nadále jen na zvířecích modelech. Po první světové válce do laboratorní vtrhly inbrední kmeny myši a postupně byl objeven virus nádoru mléčné žlázy a virus myší leukémie. Následovaly viry způsobující nádory nebo leukémie u opic, koček, skotu a ostatních savců. Kýžené nádorotvorné lidské viry, jako je virus Epsteinina a Barrové, již zmíněné papilomaviry aj., však byly objeveny mnohem později. Podle různých současných zdrojů má infekční původ až 20 % případů lidských nádorů a leukémií. Převládají ovšem nádory způsobené mutacemi v somatických buňkách, některé nádory jsou součástí vrozených syndromů s familiárním výskytem. Fakt, že nádory jsou většinou onemocněním genetickým, Peyton Rous nepřijal (soudě podle jeho nobelovské přednášky z r. 1966), přestože pozdější studium jím objevených retrovirů valnou měrou k tomuto poznání přispělo.

PROVIROVÁ HYPOTÉZA

Ještě 40 let po objevu Rousova sarkomu nebylo o tomto viru známo o mnoho více. Přibýly nové kmeny sarkomových a leukózych virů, ale podstata jejich infekce, množení v hostiteli a indukce nádorů byly zcela neznámé. Překvapivý vývoj v poznání přišel ze dvou zdrojů. Jan Svoboda, od r. 1957 doktorand v imunologické laboratoři Milana Haška v Ústavu experimentální biologie (dnešní Ústav molekulární genetiky České akademie věd), byl fascinován rychlostí, s jakou virus Rousova sarkomu v buněčné kultuře transformuje kuřecí buňky. Bylo mu jasné, že virus sám musí nést genetickou informaci pro tuto nádorovou přeměnu. Zároveň se chová odlišně od mnohých jiných virů, které infikovanou buňku zabijí, a nové virové částice se uvolní z rozpadající se hostitelské buňky. Klíčový objev Jana Svobody přišel s infekcí a transformací savčích hostitelů, krys, myši a křečků, virem Rousova sarkomu. Buňky savčích hostitelů jsou pro virus Rousova sarkomu nepermissivní, tj. virus se v nich nemůže replikovat a tvořit infekční potomstvo. Nicméně ho bylo možné uvolnit, pokud byly nádorové buňky savců inokulovány do kuřat nebo později indukovaná fúzí savčích

RNDr. JIŘÍ HEJNAR, CSc.,
(*1962) vystudoval Přírodovědeckou fakultu Univerzity J. E. Purkyně (nynější Masarykovy univerzity) v Brně. V oddělení virové a buněčné genetiky Ústavu molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., se zabývá retroviry a jejich vztahy s hostitelskými buňkami.



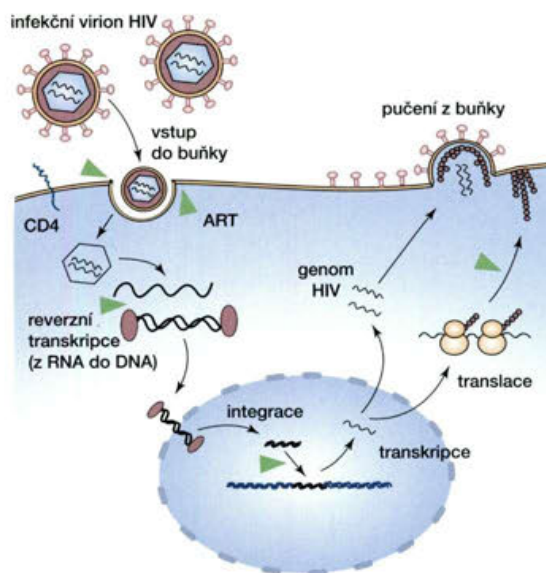
nádorových buněk s neinfikovanou, ale permissivní buňkou kuřecí. Virus tedy perzistoval v savčích buňkách v inaktivním stavu a posléze byl uvolněn. Toto záhadné chování viru Rousova sarkomu, tzv. virogenie, bylo vysvětlováno analogicky s lyzogenií bakteriofágů a bylo navrženo, že virus Rousova sarkomu perzistuje ve formě DNA jako tzv. provirus začleněný do DNA hostitele. Takové úvahy ovšem zkomplikoval nálezy manželů Crawfordových, kteří v r. 1961 prokázali, že infekční virus Rousova sarkomu obsahuje RNA, nikoli DNA.

Druhým proponentem provirové hypotézy byl Howard M. Temin. Jako doktorand v laboratoři Harryho Rubina se podílel na vypracování kvantitativních technik při propagaci viru in vitro. Přidáme-li virus Rousova sarkomu ke kuřecím embryonálním buňkám pěstovaným na Petriho misce, buňky se transformují, tj. jejich tvar se zakulatí, místo ukázněného růstu v jedné vrstvě se začnou kupit ve více vrstvách, z nichž se postupně uvolňují do kultivačního média. Tyto změny jsou analogií růstu nádorů z jediné infikované buňky v živém hostiteli. Při dostatečném naředění virového preparátu můžeme pozorovat ojediněle proliferace transformovaných buněk, tzv. fokusy, na pozadí normálních uspořádaných buněk (obr. 1 na s. 395). Howard Temin rovněž vycházel z geneticky podmíněných variant viru, jakými jsou mutanty s odlišnou morfologií transformovaných buněk nebo mutanty transformující jen za určité teploty.

Temin směřoval k biochemickému prokázání existence viru Rousova sarkomu ve formě provirové DNA. Ukázal, že aktinomycin D, inhibitor polymerace RNA na templátu DNA, zastavuje replikaci tohoto viru. Značení nově syntetizované DNA 5-bromodeoxyuridinem a její následná světelná inaktivace prokázaly požadavek viru Rousova sarkomu na syntézu DNA nezávisle na replikaci buněčné DNA. Jan Svoboda a Howard Temin, kteří byli od počátku šedesátých let v čilém korespondenčním styku, byli ovšem jedinými zastánci provirové hypotézy, která stále postrádala objev mechanismu přepisujícího virovou RNA do provirové DNA. Temin se léta snažil najít v buňkách infikovaných virem Rousova sarkomu enzym schopný takového přepisu, který by narušil doposud platné dogma o vylučném toku genetické informace z DNA na RNA. Teprve když k izolaci předpokládaného enzymu použil koncentrovaný preparát virových částic (inspirovan Davidem Baltimorem, který popisoval enzymatickou výstavu transformujícího opičího viru SV40), podařilo se mu kýženou enzymovou aktivitu prokázat. David Baltimore ve stejné době uspěl s izolací obdobného enzymu z částic viru myší leukémie. Objev reverzní

2. REPLIKAČNÍ CYKLUS retrovirů. Zelené šipky ukazují kroky, ve kterých může být virus zasažen specifickými inhibitory použitelnými pro intiretrovirovou terapii (ART).

Schéma Kateřina Trejbalová



transkriptázy v r. 1970 konečně biochemicky podpořil provirovou hypotézu a byl po zásluze oceněn Nobelovou cenou.

Na východní straně železné opony nebyly pro biochemický výzkum reverzní transkripcie podmínky, a tak se Jan Svoboda soustředil zejména na biologické prokázání proviru, tím spíše, že ani objev reverzní transkriptázy nebyl definitivním důkazem, mj. proto, že původní preparáty byly schopny přepisovat jen krátké molekuly RNA. Jan Svoboda se pokoušel uvolnit infekční virus ne z virogenních savčích buněk, ale z pouhé DNA, která byla z takových buněk izolovaná a uměle vnesená do intaktních kuřecích buněk v kultuře. Dnes je takový transfekční pokus triviální, na konci šedesátých let však vyžadoval dlouhodobé úsilí, které bohužel přervala sovětská okupace Československa. Kritický pokus tak provedli v r. 1971 teprve manželé Hillovi poté, co emigrovali z Prahy do Paříže.

Na konci tohoto plodného období byl tedy učiněn principiální krok při replikaci viru Rousova sarkomu. Dnes známe cyklus replikace tohoto viru a jemu podobných retrovirů (přepis RNA do DNA je oproti obvyklému toku genetické informace retrográdní) velmi detailně (schéma na obr. 2). Infekční virová částice se přichytí na povrchu cílové buňky prostřednictvím specifického bílkovinného receptoru a posléze pronikne do buňky fúzí membrán. V cytoplazmě se virus zbavuje vnitřního obalu (kapsidy) a zároveň dochází k reverzní transkripci, jejímž výsledkem je lineární provirová molekula, která v komplexu s dalším virovým enzymem, integrázou, migruje do buněčného jádra. Tam tento enzym štěpí buněčnou DNA a do vzniklého zlomu začlení (integruje) provirus. Ten se tak stává součástí buněčné chromozomální DNA, setrvává zde po celý život buňky a při jejím dělení se přenáší na buňky dceřiné. Jako většina buněčných genů je provirus

přepisován RNA polymerázou II na RNA, která je posléze použita buď jako genomická RNA, nebo pro translaci virových bílkovin. Strukturální bílkoviny virové kapsidy kóduje gen *gag*, reverzní transkriptázu a integrázu gen *pol* a obalové glykoproteiny zabudované do virové povrchové membrány kóduje gen *env*. Regulační sekvence retroviru, transkripční promotor a enhancer jsou soustředěny v dlouhých koncových repetitivních sekvencích (LTR, long terminal repeat). Strukturální bílkoviny viru migrují na vnitřní stranu cytoplazmatické membrány, kde sestavují kapsidy nové vznikajících virových částic a uzavírají do nich dvě molekuly genomické virové RNA a virové enzymy. Poté se obalí přilehlou cytoplazmatickou membránou se zabudovanými obalovými glykoproteiny a vypučí ven z buňky. Po autokatalytické maturaci virových strukturálních bílkovin jsou nové virové částice připraveny infikovat další buňku.

RETROVIRY, RETROTRANSPONZONY A PSEUDOGENY

Poznání retrovirové replikace a reverzní transkripcie mělo zásadní význam pro genetiku a molekulární biologii buňky. Genom hostitelské buňky nemohl být nadále považován za statický a podléhající vývoji jen na základě mutací nebo nanejvýše chromozomálních přestaveb. Naopak může být obohacován začleněním cizorodých úseků virového původu. Postupně byly objeveny další elementy, které se mohou množit přes RNA intermediáty a začleňovat na nová místa v genomu. Jsou to takzvané retrotranspozony, které na rozdíl od retrovirů netvoří infekční částice a neopouštějí buňku. I přepisy normálních buněčných genů mohou být reverzně přepsány a integrovány do genomu jako tzv. pseudogeny.

Takové duplikace genů mohou nabývat nových funkcí a jsou významným hybatelem evoluce. Retroviróvé genomy jsou malé (do 10 kb) a pro studium uchopitelnější než složité genomy hostitelských buněk. Proto bylo díky retrovirům objeveno mnoho molekulárních mechanismů a byla vypracována řada pracovních technik. I samotná reverzní transkriptáza se stala neodmyslitelnou součástí molekulárně-biologických laboratoří a umožnila syntézu komplementární DNA (cDNA), se kterou lze pracovat mnohem snáze než s RNA. Nobelova cena pro Howarda Temina a Davida Baltimore byla zcela zasloužená a získali ji krátce po svém epochálním objevu.

OBJEV ONKOGENŮ

Záhada rychlé buněčné transformace a indukce nádorů účinkem viru Rousova sarkomu čekala na vyřešení do sedmdesátých let. Jan Svoboda se nadále věnoval studiu savčích buněk infikovaných a transformovaných tímto virem. Některé buněčné linie neuvolňovaly virus ani po fúzi s kuřecími buňkami, ačkoli z jejich nádorové transformace bylo jasné, že obsahují provirus viru Rousova sarkomu. Úspěch přinesly teprve kuřecí buňky předem infikované netransformujícím, ale replikačně kompetentním leukózním retrovirem. Skupina Jana Svobody popsala řadu takových tzv. kryptovirogenních buněčných linií a některé z nich obsahovaly jen malou část proviru. Z těchto dat bylo zřejmé, že za transformaci buněk odpovídá jistá část proviru, jeho zbytek obstarává replikaci viru.

K podobnému závěru dospěl i Dominique Stéhelin v Pasteurově ústavu v Lille. Studoval transformačně defektivní mutanty viru Rousova sarkomu - varianty, které spontánně ztratily schopnost vyvolávat nádory a transformovat buňky. Takové varianty byly nalezeny v buňkách, které revertovaly od transformovaného k normálnímu fenotypu. Dominique Stéhelin porovnal virus Rousova sarkomu s transformačně defektivními mutanty a našel u viru Rousova sarkomu přídatný gen nazvaný *src* (z anglického *sarcoma*). Tento gen odpovídá za nádorovou přeměnu a funguje stejně, je-li do buněk vpraven bez retroviru. Mimořádně zajímavý v této souvislosti byl provirus H-19, který - jak prokázaly pozdější analýzy - obsahuje integrovaný sestřížený transcript *v-src* (víral *src*) a definuje tak minimální autonomní transformující jednotku viru Rousova sarkomu. Největším překvapením ovšem bylo, že gen *v-src* z viru Rousova sarkomu má buněčný protějšek *c-src* (cellular *src*), a že tedy tento virus vlastně transdukuje buněčný protoonkogenní gen. Buňky potřebují faktory, které za určitých okolností a jako odpověď na vnější stimulaci provokují buněčné dělení. Geny pro tyto faktory

rekombinují s retroviry, které tak získají schopnost akutní buněčné transformace. Virové onkogeny jsou oproti buněčným protoonkogenům přítomny ve vyšších koncentracích, vyskytují se stále bez ohledu na fázi buněčného cyklu a navíc je jejich aktivita mnohem vyšší kvůli mutacím a přestavbám, které během transdukcí retrovirem získaly. Jak později ukázali Harold Varmus, Michael Bishop a Peter Vogt, transdukcí onkogenů je pro retroviry obvyklým jevem a postupně byla identifikována celá řada onkogenů z různých retrovirů slepic, myši a opic. Studium funkcí onkogenů byla odhalena celá kaskáda signálů z povrchu buňky přes cytoplazmatickou membránu až do buněčného jádra, která zajišťuje konečnou aktivaci genů podporujících buněčné dělení. Z těchto poznatků vychází naše porozumění vzniku nádorů a představují také cíle pro racionální a specifickou léčbu.

Ale ani retroviry, které nepřenášejí žádný onkogen (jako jsou ptačí leukózní viry, např. i původní erytroleukemický virus popsaný ve stejné době jako virus Rousova sarkomu), nejsou neškodné. Nevyvolávají nádory akutně, ale chronicky, až po dlouhé době od infekce. Jde o to, že během infekce se virus v různých buňkách integruje do různých míst, až se po určité době „trefí“ do blízkosti buněčného protoonkogeny, který svými silnými promotory v dlouhých koncových repetitivních sekvencích aktivuje. Analýzou integračních míst retrovirů v nádorech tak byly objeveny další protoonkogeny. Záměrná inzerční mutagenese je zároveň účinným nástrojem pro studium genových funkcí. Po infekci virem nebo upraveným virovým vektorem sledujeme vzniklé nádory nebo defekty ve vývoji, určíme místo, kam se daný virus začlenil, a v blízkosti integrace pak hledáme geny, jejichž poškození nebo deregulace zodpovídají za pozorovaný fenotyp.

Transdukcí onkogenů a kryptovirogenního proviru popsané Janem Svobodou byly jednou z inspirací pro koncept retroviróvních vektorů. Zjednodušený retrovirus, který obsahuje pouze regulační sekvence viru, může podobně jako onkogen přenášet geny kódující např. prakticky zajímavé nebo terapeutické bílkoviny, pokud jsou jeho množeni a infekce podporována tzv. pomocným virem, který má jediný nedostatek: jeho genomová RNA se nemůže zabalit do vznikajících virových částic. (O retroviróvních vektorech, jejich možnostech a rizicích pojednává samostatný příspěvek na s. 404.)

Při studiu viru Rousova sarkomu byly rovněž objeveny retroviry endogenní. Peter Vogt poprvé pozoroval, že i neinfikované kuřecí buňky obsahují retroviróvé kopie příbuzné viru Rousova sarkomu, které ale neprodukují žádné infekční částice a nenesou onkogeny. Endogenní retroviry

vznikly průnikem retrovirů do germinální linie hostitele, takže se nadále přenášejí vertikálně, z rodiče na potomka, a nikoli horizontálně infekcí mezi nepříbuznými jedinci. O endogenních retrovirech jsem zde už psal (Vesmír 91, 722, 2012/12 a 93, 444, 2014/7) a zmiňuju je též samostatný příspěvek na s. 402 věnovaný obecně endogennímu virovým genům. Je pozoruhodné, že endogenní retroviry jsou přítomny u všech obratlovců a tvoří např. téměř 10 % lidské DNA. Jejich vliv na evoluci hostitelských genomů je v současnosti intenzivně zkoumán.

V osmdesátých letech byl virus Rousova sarkomu sesazen z pozice nejstudovanějšího viru nově objeveným virem lidské imunodeficiency (HIV-1). Jeho objev a popis byly hojně medializovány kvůli sporům francouzského a amerického objevitelského týmu, pro nás je však zajímavější, že velký podíl na objevu má Mikuláš Popovič, původem ze Slovenska, který při spolupráci s Janem Svobodou získal zkušenosti s heterotransmisí virů - přenosem mezi cizodruhovými hostiteli. Práce s virem Rousova sarkomu v buňkách savců byla důležitou inspirací při hledání systému pro účinnou in vitro propagaci HIV-1. Díky znalosti replikačního cyklu retrovirů mohli výzkumníci okamžitě uvažovat o možných místech terapeutického zásahu (obr. 1 na s. 403). Dnes je v rozvíjených zemích propracovaná kombinovaná antiretroviróvá terapie a stále se vylepšuje (viz samostatný příspěvek na s. 398), v cestě úplnému vyléčení infikovaných pacientů však stojí rezervoár latentního viru v paměťových buňkách imunitního systému (viz samostatný příspěvek na s. 400).

Latence, tj. inaktivní stav viru, kdy nejsou vytvářeny žádné nové infekční částice, byla poprvé studována na molekulární úrovni v případě viru Rousova sarkomu. Proviry integrované v savčích buňkách nejenže nejsou zdrojem infekčního viru, ale mohou být inaktivovány již na úrovni transkripcí. Z laboratoří Johna A. Wykea a Jana Svobody pocházejí první práce popisující přítomnost modifikované báze, metylecytosinu, v DNA transkripčně utlčených provirů. Latence je tedy v tomto případě podmíněna epigenetikou, tj. bez změny DNA mutacemi, tedy pouhou reverzibilní modifikací DNA. K metylaci DNA postupně přibývaly další epigenetické mechanismy, zejména inaktivační značky modifikující molekuly histonů, které jsou sdružené s DNA v buněčném jádře. Latence HIV-1 je rovněž epigeneticky řízená, a existuje tedy naděje, že ji bude možno zvrátit epigenetickými prostředky, inhibitory enzymů, které metylují DNA a modifikují histony. Virus Rousova sarkomu tak opět dláždil cestu pokroku v poznání obecných mechanismů fungování buňky a jejího genomu a v současnosti inspiruje úsilí o léčbu HIV infekce. ●