

Karolina Smolarz,¹ Igor Jatulewicz²

¹ *Studentka IV roku Biotechnologii, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: smolarz00@gmail.com;*

² *Katedra Zoologii i Ekologii Zwierząt, Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: i.jatulewicz@ajd.czest.pl*

Medycyna XXI wieku w walce z HIV

Streszczenie

Zakażenie HIV jest jednym z najważniejszych globalnych problemów zdrowia publicznego. W artykule omówiono metodę cART jako jedyny sposób walki z HIV w XXI wieku. Ponadto opisano sześć klas leków stosowanych w tej terapii antyretrowirusowej.

Słowa kluczowe: cART; HIV; leki; terapia antyretrowirusowa

Wstęp

Od wielu lat, jednym z poważnych problemów w dziedzinie medycyny jest zakażenie HIV, które w 75% rozprzestrzenia się drogą płciową, głównie podczas kontaktów heteroseksualnych.^[1] Obecność tego wirusa stwierdzono już na całym świecie, a liczbę ludzi seropozytywnych szacuje się na ok. 60 mln. Najwięcej przypadków można dostrzec przede wszystkim w Afryce.

Dzięki długotrwałym badaniom nad HIV, który prowadzi do destrukcji układu immunologicznego u osoby zakażonej, poznano budowę tego wirusa i jego proces replikacji w organizmie. Umożliwiło to, w znaczący sposób, poszukiwanie nowych metod leczenia antywirusowego.

Dotychczas, jedyną skuteczną stosowaną metodą przeciw HIV jest terapia antywirusowa – cART, znacząco wpływająca na przebieg patogenezy. Działanie tej terapii opiera się na inhibicji HIV, konsekwencją czego jest wydłużenie życia pacjenta o kilkanaście lat. Niestety nie powoduje ona eradykacji wirusa z organizmu gospodarza, ani odtworzenia układu immunologicznego.

Problem leczenia wiąże się ze stałym powstawaniem lekoopornych mutantów podczas namnażania wirusa w organizmie, co znacznie komplikuje procedurę terapii. Komplikacje wiążą się również z występowaniem wielu działań niepożądanych.

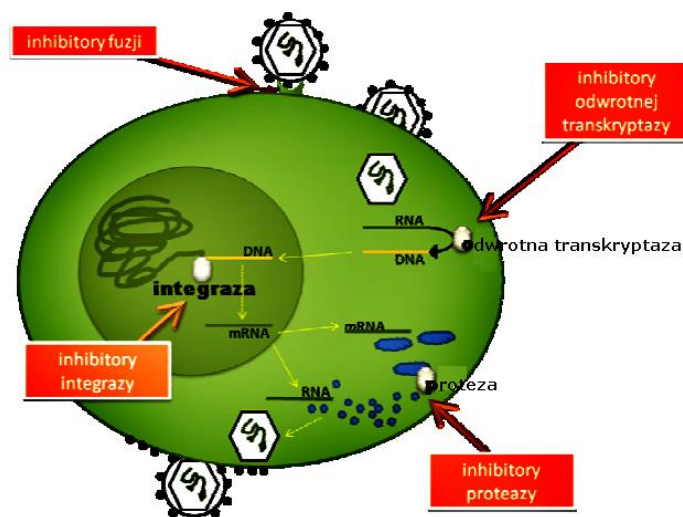
cART jako sposób walki z HIV

cART (*combined antiretroviral therapy*) znany również jako HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) jest to kombinacja terapii antyretrowirusowej, która polega na zastosowaniu kilku (zazwyczaj trzech z dwóch różnych klas) leków o synergicznym działaniu. Podstawowym celem terapii jest poprawa zdrowia i wydłużenie życia pacjenta. U większości pacjentów powoduje ona długotrwałe obniżenie intensywności namnażania się w organizmie HIV. Umożliwia ona częściową odbudowę układu immunologicznego, zwiększając liczbę limfocytów CD4+. Nie powoduje ona eliminacji prowirusowego DNA zintegrowanego z DNA gospodarza. Natomiast, największym sukcesem terapii antyretrowirusowej jest uzyskanie spadku zawartości RNA HIV, która nie jest wykrywana najczulszymi testami PCR. W większości przypadków jest to niemożliwe z uwagi m.in. na: działania niepożądane leków czy lekooporność wirusa.^[2-4]

Leki w cART

Współczesna medycyna dysponuje sześcioma klasami leków antyretrowirusowych, które są inhibitorami różnych faz replikacji wirusa HIV:

- nukleozydowe (NRTIs) i nukleotydowe (NtRTIs) inhibitory odwrotnej transkryptazy,
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs),
- inhibitory proteazy (PIs),
- inhibitory integrazy (IIs),
- inhibitory fuzji (FIs),
- inhibitor koreceptora CCR5.^[1,3,5]



Rycina 1. Punkty działania leków antyretrowirusowych.^[6]

Nukleozydowe (NRTIs) i nukleotydydowe (NtRTIs) inhibitory odwrotnej transkryptazy

NRTIs i NtRTIs działają podczas przepisywania informacji genetycznej z wirusowego RNA na prowirusowy DNA.^[6] Odpowiedzialne są za hamowanie aktywności odwrotnej transkryptazy (rewertazy) poprzez blokowanie syntetyzującego się centrum aktywnego enzymu.^[3]

Dzięki obecności wielu enzymów komórkowych, syntetyczne nukleozydy (NRTIs) ulegają fosforylacji, dzięki czemu powstają aktywne metabolity konkurujące z fizjologicznymi nukleotydami podczas procesu transkrypcji. Przyłączenie takiego nukleotydu do syntetyzującego się prowirusowego DNA uniemożliwia wytworzenie wiązań fosfodwuestrowych, które stabilizują dsDNA, co powoduje przedwczesną terminację transkrypcji.

Nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NtRTIs) są monofosforanami nukleozydów, które ulegają fosforylacji do dwufosforanów. Podobnie jak NRTIs są one zdolne do hamowania odwrotnej transkryptazy, przez co blokują elongację transkrypcji wirusowego DNA.^[7] W przeciwieństwie do NRTIs aktywność uzyskują po jedностopniowej fosforylacji. NRTIs jest klasą charakteryzującą się znacznie szybszą penetracją do ośrodkowego układu nerwowego od PIs i NNRTIs. NRTIs są zdolne do zapobiegania infekcji spoczynkowych limfocytów CD4+ oraz makrofagów.

Najstarszym lekiem inhibitorów odwrotnej transkryptazy stosowanym w terapii od 1987 roku jest azidotymidyna zwana również zydowudyną.^[8]

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)

Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, jak sama nazwa wskazuje, również odpowiedzialne są za blokowanie rewertazy. Działają one w początkowej fazie namnażania się HIV w organizmie, a dokładniej podczas przepisywania RNA HIV na prowirusowy DNA.^[6]

Leki antyretrowirusowe tej klasy wiążą się z enzymem w sposób bezpośredni i niekompetywny, zmieniając konformację centrum aktywnego. W ten sposób powoduje jego zablokowanie, przez co uniemożliwia przyłączenie naturalnych nukleotydów i zmniejsza polimeryzację.^[5]

Pierwszym stosowanym skutecznym NNRTI był efawirenz (EFV, Stocrin, Sustiva). W badaniach klinicznych jest on bardzo często używany jako lek porównawczy.^[7]

Inhibitory proteazy (PIs)

Inhibitory proteazy kompetywnie blokują centrum katalityczne enzymu. Proteaza działa w końcowej fazie replikacji HIV, dlatego też PIs uniemożliwiają rozszczepienie prekursorowego polipeptydu na białka rdzeniowe wirusa (m.in. p17, p24), a także białka prekursorowe enzymów. W wyniku inhibicji aktywności proteazy HIV, tworzące się potomne cząstki wirusa HIV nie są w pełni dojrzałe, a tym samym niezdolne są do rozmnażania.

nia, a także pozbawione zakaźności.^[5] Wszystkie PIs są zdolne do hamowania aktywności proteazy zarówno wirusa HIV-1, jak i HIV-2.

Najstarszy lek antyretrowirusowy z tej klasy – rytonawir (RTV, Norvir) był stosowany w terapii pacjentów dorosłych, a także dzieci od pierwszego miesiąca życia. Bardzo skuteczną kombinacją okazało się podawanie rytonawiru z innymi lekami tej klasy, co znacznie wzmacnia ich działanie.^[7]

Inhibitory integrazy (IIs)

Najnowszą klasą leków antyretrowirusowych są inhibitory integrazy. Są one odpowiedzialne za hamowanie działania enzymu – integrazy podczas integracji prowirusowego DNA z materiałem genetycznym gospodarza. Dotychczas stosowanym lekiem z klasy IIs jest reltegrawir (RTL, Isentress).^[3,5]

Inhibitory fuzji (FIs)

Inhibitory fuzji blokują proces penetracji wirusa do komórki gospodarza. Jak do tej pory w Polsce dostępny jest tylko jeden inhibitor fuzji – enfuwirtyd (FUZEON, T-20). Jest to syntetyczny oligopeptyd zbudowany z 36 aminokwasów, który przyłącza się do glikoproteiny 41. Enfuwirtyd, wiążąc się z gp41, zapobiega przekształceniom konformacyjnym, w wyniku czego uniemożliwia proces wejścia wirusa do komórki gospodarza.^[5,6,9]

Inhibitor koreceptora CCR5

Inhibitor koreceptora CCR5 bierze udział w hamowaniu procesu penetracji wirusa HIV do wnętrza komórki. Preparatem takim jest Maraviroc – Celsentri, Selzentry (MVC). Podobnie jak IFs uniemożliwia on proces fuzji wirusa, przez co ogranicza namnażanie się HIV w organizmie gospodarza.^[5]

Klasy leków zestawiono w Tabeli 1.

cART jako kombinacja terapii antyretrowirusowej

W terapii cART pierwszy zastosowany zestaw u zakażonego wirusem HIV jest najbardziej skuteczny i może być stosowany przez dłuższy okres. Odpowiednie dobranie tej kombinacji jest szczególnie ważne ze względu na to, że to ona jest odpowiedzialna za trwałe hamowanie replikacji wirusa HIV, czego wynikiem jest regeneracja układu odpornościowego. Ze względu na występowanie lekoopornych mutantów wirusa HIV, konieczne jest ich ustalenie przed rozpoczęciem terapii.^[3] Aby zmniejszyć ryzyko powstawania tych szczepów, zaleca się stosowanie dwóch lub więcej leków hamujących odwrotną transkryptazę, a także kombinacji składających się z leków różnych klas (hamujące różne fazy cyklu replikacyjnego wirusa).^[10] Lekarz wybierając leki dla pacjenta, bierze pod uwagę wiele

Tabela 1. Klasy leków antyretrowirusowych.^[6]

Klasa leków	Punkt uchwytu	Preparaty (nazwa międzynarodowa)
Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTIs, analogi nukleozydowe)	konkurencja o wiązanie z centrum katalitycznym odwrotnej transkryptazy aktywnych trójfosforanów leków z naturalnymi nukleotydami	zydowudyna stawudyna didanozyna zalcytabina lamiwudyna emtrycytabina abakawir
Nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NtRTIs)	konkurencja o wiązanie z centrum katalitycznym odwrotnej transkryptazy z naturalnymi nukleotydami	tenofowir
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)	blokowanie odwrotnej transkryptazy przez zmianę jej konformacji po przyłączeniu się leku do centrum aktywnego enzymu	efavirenz newirapina delewirdyna (nie zarejestrowana w Polsce)
Inhibitory proteazy (PIs)	blokowanie miejsca aktywnego proteazy HIV	sanquinavir indinavir ritonavir nelfinavir amprenavir lopinavir triptanavir
Inibitory fuzji (FIs)	bloker gp41	enfuwirtyd
	inhibitor receptorów chemokinowych (CCR5)	marawiroc
Inhibitory integrazy (IIs)	blokowanie możliwości włączenia DNA wirusa do ludzkiego DNA	raltegravir (w badaniach klinicznych)

czynników. Należą do nich m.in.: schorzenia towarzyszące (np. choroby nerek), zdolność zakażonego do przestrzegania odpowiedniego dawkowania leku, wyniki badań lekooporności HIV, wiek i płeć pacjenta itp.^[3]

Pierwszy zestaw leków stosowany w terapii powinien składać się z trzech leków należących do dwóch różnych klas. U osób wcześniej nieleczonych antyretrowirusowo stosuje się takie kombinacje jak:

1. NRTIs + NRTIs (lub NtRTIs) + NNRTIs,
2. NRTIs + NRTIs (lub NtRTIs) + PIs (z dodatkiem rytonawiru).

Od wielu lat zastanawiano się, czy kombinacja zawierająca PIs jest lepsza od kombinacji zawierających NNRTIs. Po przeprowadzeniu wielu badań porównujących te kombinacje uznano, że oba zestawy posiadają zarówno wady, jak i zalety.

1. Ze względu na ich długi okres półtrwania, kombinacje z NNRTIs są bardziej dogodne dla pacjenta, ponieważ można je przyjmować raz na dobę. W przeciwieństwie do PIs, powodują znacznie mniejsze powikłania metaboliczne. Niska bariera genetyczna powoduje tworzenie się pojedynczych mutacji, które przyczyniają się do powstania szczepów opornych na leki innych klas. Do najczęstszych niepożądanych działań uwarunkowanych przez tę kombinację należą: nadwrażliwość i hepatotoksyczność.
2. Kombinacje z inhibitorami proteazy charakteryzują się mniejszym ryzykiem powstawania szczepów opornych na PIs i inne leki, a także wyższą barierą genetyczną. Zestaw ten może jednak powodować powikłania metaboliczne, a także dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Leki z klasy inhibitorów proteaz wchodzą w interakcje z innymi lekami, parafarmaceutykami czy narkotykami.^[3,7]

W przypadku nieskuteczności wybranej kombinacji w terapii antyretrowirusowej, dokonuje się szybkiego badania lekooporności. Następnie dobiera się leki, aby zwiększyły one szansę na skuteczność nowej kombinacji. W takim przypadku wybiera się dwa lub trzy aktywne leki, gdzie przynajmniej jeden z nich należy do zupełnie innej klasy (np. inhibitor koreceptora czy inhibitory fuzji). W terapii antyretrowirusowej przerywanie leczenia jest niewskazane nawet w przypadku, gdy dana kombinacja jest nieskuteczna z wirusologicznego punktu widzenia.^[3] Tymczasowe przerwanie jest dozwolone tylko w sytuacji, gdy nastąpiły działania niepożądane, a kontynuacja terapii znacznie pogarsza stan zdrowia pacjenta.^[6]

Dyskusja

Terapia cART znacznie poprawia sytuację pacjentów zakażonych HIV. Aktualnie, stosując terapię antyretrowirusową, dąży się do uzyskania takiego stężenia RNA wirusa HIV, które nie jest wykrywane nawet przez najczulsze testy PCR. Jednak podczas przepisywania nici RNA na prowirusowy DNA, odwrotna transkryptaza popełnia zbyt wiele błędów, dzięki czemu powstają mutacje w genomie. Mutacje najczęściej prowadzą do zmian w białkach wirusowych, w wyniku czego powstają lekooporne warianty HIV. Jest to bardzo duży problem dla lekarzy, gdyż stosowana kombinacja leków jest nieskuteczna na obecne w organizmie szczepy. Dzięki temu HIV może się namnażać w organizmie człowieka, atakując kolejne komórki krwi. W takim wypadku konieczna jest szybka reakcja lekarzy i zmiana kombinacji leków zastosowanych w tej terapii. Terapia cART jest obecnie dobrym rozwiązaniem dla pacjentów HIV(+), ponieważ znacznie poprawia zdrowie, a co najważniejsze wydłuża ich życie. Wiele osób zadaje sobie pytanie: „Do jakiego stopnia będzie trwało leczenie wymagające wielu leków, aby osiągnąć optymalny efekt w postaci całkowitej eradykacji HIV z organizmu?”. Na to pytanie do tej pory jeszcze nikt nie zna odpowiedzi. Mimo upływu lat, a także wysokich nakładów finansowych przeznaczonych na badania, walka z HIV nadal trwa.

Literatura:

- [1] Szkaradkiewicz A., *Post. Mikrobiol.*, **2008**, 3, 171-175.

-
- [2] Chomont N., El-Far M., Ancuta P., Trautmann L., Propio F., Yassine-Diab B., Boucher G., Boulassel M.R., Ghattas G., Brenchley J., Schacker T., Hill B., Douek D., Routy J.P., Haddad E., Sékaly R.P., *Nature Medicine*, **2008**, 8, 893-901.
- [3] Gładysz A., Knysz B., *Diagnostyka, profilaktyka, klinika i terapia zakażeń HIV/AIDS – współczesne możliwości i problemy*, Wydawnictwo Continuo, Wrocław, **2009**.
- [4] Mięka T., Mian M.M., Stańczyk W., Cienciara J., *HIV & AIDS*, **2007**, 3, 25-31.
- [5] Winek K., Sikora A., Mięka T., *Post. Nauk Medycznych*, **2010**, 10, 800-804.
- [6] Gładysz A. (red.), *Zakażenia HIV/AIDS poradnik dla lekarzy praktyków*, Wydawnictwo Continuo, Wrocław, **2007**.
- [7] Halota W., Juszczyk J. (red.), *HIV/AIDS*, Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań, **2006**.
- [8] Cholewińska G., Szymańska B., *HIV & AIDS*, **2009**, 2, 9-14.
- [9] Wnuk A., *HIV & AIDS*, **2008**, 1, 10-16.
- [10] Heczko P.B., *Mikrobiologia i choroby zakaźne*, Urban & Partner, Wrocław, **2000**.

Karolina Smolarz,¹ Igor Jatulewicz²

¹ *Studentka IV roku Biotechnologii, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: smolarz00@gmail.com;*

² *Katedra Zoologii i Ekologii Zwierząt, Instytut Chemii, Ochrony Środowiska i Biotechnologii, Akademia im. Jana Długosza, 42-201 Częstochowa, Armii Krajowej 13/15, Polska; e-mail: i.jatulewicz@ajd.czyst.pl*

The twenty-first century medicine in the fight against HIV

Abstract

HIV infection is one of the major global public health problem. The article discusses the method of cART as the only way to fight HIV in the twenty-first century. Furthermore describes the six classes of drugs used in antiretroviral therapy.

Keywords: antiretroviral therapy; cART; drugs; HIV