**Трегуб Е. С., Гринь В. В.**

**Перспективы использования ингибиторов деацетилаз гистонов для лечения вич-инфекции**

**Харьковский национальный медицинский университет**

**Кафедра фармакологии и медицинской рецептуры, г. Харьков, Украина**

**Научный руководитель: д. фарм. н., проф. Ермоленко Т. И.**

Классической тактикой лечения ВИЧ/СПИД на сегодняшний день является проведение антиретровирусной терапии (АРТ), что позволяет предотвращать распространение вируса в организме и поражение здоровых клеток. При этом количество циркулирующих в крови вирусных частиц практически сводится к нулю, и заболевание может длительно никак не проявляться. Однако больные вынуждены регулярно принимать препараты в течение всей жизни. В этой отрасли ведутся активные разработки, устраняются побочные эффекты препаратов, уряжается необходимая частота приёмов. Тем не менее, болезнь не излечивается.

В чём же тут дело? Вирус иммунодефицита является ретровирусом, то есть в процессе реализации жизненного цикла встраивает свой геном в геном клетки хозяина с помощью фермента ревертазы. АРТ подавляет этот процесс, но не удаляет вирус из ДНК уже зараженных клеток. Вирус пребывает в латентном состоянии, персистируя в основном в CD-4 хелперных клетках иммунной системы. В случае отмены АРТ эти клетки становятся источником рецидивов заболевания. Поэтому важнейшей задачей оказывается активация пораженных хелперов, инициация реализации генома спрятанного в них вируса, что приводит к появлению вирусных белков на мембране клетки и её демаркации для киллерных лейкоцитов.

Группа исследователей отделения инфекционных болезней Орхусского университета (Дания) во главе с Оле Сегаардом применила для этой цели препарат Ромидепсин. Ромидепсин – противоопухолевый препарат, применяемый при Т-клеточных лимфомах, является ингибитором деацетилаз гистонов. Активность того или иного участка ДНК зачастую регулируется эпигеномно, в том числе с помощью модификации гистонов. Показано, что гиперацетилирование гистонов ведёт к потере положительного заряда на них и усилению транскрипции соответствующих участков ДНК, деацилирование – наоборот, к угнетению. Считается, что возникновение лимфом связано с подобным угнетением транскрипции гена-супрессора клеточного деления. Ромидепсин, блокируя деацетилирование гистонов, активирует этот ген, а также некоторые другие факторы, отвечающие за противоопухолевую защиту организма (онкосупрессор р53, угнетение фактора роста сосудов).

Благодаря механизму своего действия, Ромидепсин активировал "спящие" CD-4 лимфоциты, стимулировал в них размножение латентных провирусов иммунодефицита и выход вирусных частиц на поверхность клетки, делая её видимой для киллеров. В ходе пилотного клинического испытания 6 пациентов, находящихся на АРТ с неопределяемой вирусной нагрузкой (количество копий РНК вируса в крови меньше 50 на мк/л), 3 раза с семидневным интервалом получили внутривенно низкие дозы Ромидепсина. У 5 из них после каждого вливания отмечался резкий рост уровня вирусной нагрузки, что, как отмечают авторы, свидетельствует об успешной активации вирусных резервуаров. В то же время, спустя неделю после применения препарата уровень вирусной нагрузки каждый раз опять падал до неопределяемого уровня, что говорит о недостаточной активности иммунных клеток-киллеров.

Ранее подобное исследование было проведено группой учёных из Университета Северной Каролины. В качестве активирующего препарата был использован Вариностат – также ингибитор деацетилазы гистонов, первый препарат из данного класса, одобренный для лечения некоторых типов Т-клеточных лимфомы в США (на данный момент в ЕС отозван по причине недостаточности данных для оценки соотношения риск/польза). В ходе исследования было отмечено резкое повышение вирусных частиц в крови испытуемых в ответ на введение препарата.

Таким образом, исследования в области применения ингибиторов деацетилаз гистонов у больных ВИЧ являются крайне перспективными.