**УДК:[616.98:578.828]-085.015.8:575.224**

**Резистентность к ВИЧ. ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.**

*Черникова Л.И.*

*Харьковский национальный медицинский университет*

***Ключевые слова:*** *хемокиновые рецепторы, генетические мутации, лечение, ВИЧ-инфекция*

Восприимчивость к ВИЧ у людей всеобщая. В последнее время много говорят о существовании лиц, невосприим­чивых к ВИЧ. Речь идет о незначительной генетически отличающейся группе населения, встречающейся особенно часто среди североевропейских народов, реже заражающейся ВИЧ при половых контактах. С чем это связано?

Как известно в организме человека имеется целый ряд иммунокомпетентных, соматических и других клеток, имеющих рецепторы для ВИЧ.

Помимо основного рецептора для ВИЧ - СD4**+**, имеется еще ряд ко-рецепторов (в частности хемокиновые рецепторы), необходимых для проникновения ВИЧ в клетку.

Хемокины (хемотоксические цитокины) - это белки, которые вызывают движения клеток в определенной направленности. Они играют важную роль во многих патофизиологических процессах, таких как аллергические реакции, инфекции, аутоиммунные заболевания, воспалительные процессы. Изначально хемокины и их рецепторы были описаны как факторы усиливающие миграцию лейкоцитов (хемотаксис) и их противовоспалительную активность. Хемокины синтезируются рядом клеток иммунной системы. У человека выделено около 40 подобных белков, их подразделили на альфа- и бета-хемокины [1].

Важной вехой в изучении начальной стадии проникновения ВИЧ-1 в клетку стало открытие хемокиновых рецепторов ССR5 и CXCR4 [2,3, 4].

#  Хемокиновые рецепторы человека

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Клетки | Рецепторы | Хемокиновые лиганды |
| 1 | 2 | 3 |
| Нейтрофилы, моноциты Нейтрофилы, моноциты,базофилыНормальные и активи-рованные Т-клетки, В-клетки, моноциты, макрофаги, гранулоциты, дендритные клеткиМоноциты,базофилы,активи-рованные Т-клеткиТо жеЭозинофилыМоноциты,активированные Т-клет­киАктивированные моноциты и Т-клетки, дендритные клетки | CXCRICXCRCXCR3CXCR4CCRICCR2 CCR3CCR4 CCR5 | ИЛ-8ИЛ-8, белок, активирующий нейтрофилыИФ-10Фактор-1 стромальных клетокРегулятор и активатор нормальных Т-клеток и др.(RANTES)Белок,вызывающий хемотаксис моноцитов 1,2,3,4Белок, вызывающий хемотаксис эозинофилов, белок вызывающий хемотаксис моноцитов-3,4,регулятор и активатор нормальных Т-клетокРегулятор и активатор нор­мальных Т-клеток и др. (RANTESРегулятор и активатор нор­мальных Т-клеток и др. (RANTES) |

Естественный лиганд хемокинового рецептора CXCR4 – фактор SDF-1 (stromal cell-derived factor),- фактор, выделенный из стромальных клеток. Этот фактор предотвращает проникновение Т-тропных штаммов ВИЧ-1 в активированные СD4- лимфоциты.

Естественными лигандами рецептора ССR5 являются хемокины RANTES (regulated upon activation T cell expressed and secreted), секретируемые нормальными Т-лимфоцитами и макрофагальные белки воспаления MIP-1α (macrophage inflammatory protein 1α) и MIP-1β (macrophage inflammatory protein 1b). Эти хемокины способны воспрепятствовать инфицированию Т-лимфоцитов М- тропными штаммами ВИЧ [5].

Таким образом, выделены белки-хемокины, блокирующие проникновение ВИЧ в макрофаги с антигеном СD4+ и белки ко-рецепторы, способствующие инфицированию. При этом ко-рецепторы - это рецепторы для хемокинов, но их использует ВИЧ в качестве рецептора, с помощью которого проникает внутрь клетки. Некоторые хемокиновые рецепторы необходимы для проникновения ВИЧ в клетку. Различное поведение вируса в использовании ко-рецепторов подсказало ключ для понимания физиологических основ биологической вариабильности ВИЧ.

Т-тропные штаммы ВИЧ-1 заражают преимущественно активированные СD4-Т - лимфоциты периферической крови и другие клеточные мишени, используя ко-рецептор CXCR4 для проникновения в клетку-мишень с СD4-рецептором [ 6].

М-тропные штаммы способны заражать СD4-Т- лимфоциты, моноциты и макрофаги. Этим вирусом для проникновения в клетку нужны рецепторы CCR-5 и СD4 [ 3,4]/

Вирус проникает в клетку путем взаимодействия с двумя рецепторами. После связывания поверхностного гликопротеида gp l2**0** ВИЧ с рецептором **СD4+** на поверхности клетки-мишени, происходит взаимодействие вируса с соответствующим хемокиновым рецептором CCR-5 или CXCR-4. Это вызывает конформационные изменения вирусного гликопротеида gp 41, что обеспечивает слияние вируса с клеточной мембраной и последующее проникновение его внутрь клетки. Проникнув в СD4-клетки, ВИЧ сразу начинает репликацию.

На восприимчивость к заражению ВИЧ-1 и скорость прогрессирования ВИЧ-инфекции существенно влияют генетические особенности организма. Самая важная из них - делеция в гене, который кодирует главный ко-рецептор ВИЧ на СD4—лимфоцитах – хемокиновый рецептор CCR5**.** У лиц гомозиготных по делеции 32 пар оснований (CCR5 Δ 32) на поверхности клеток нет рецептора CCR5**.** Поэтому они устойчивы к заражению М-тропными штаммами ВИЧ-1 [7,8,9].

У лиц гетерозиготных по делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5 снижена экспрессия рецептора CCR5 на поверхности клеток. Эти мутации чаще встречаются среди лиц с длительным не прогрессирующим течением болезни, чем среди лиц с быстрым прогрессированием ВИЧ-инфекции. Кроме того, у ВИЧ-инфицированных лиц, гетерозиготных по делеции 32 пар нуклеотидов в гене CCR5, переход в стадию СПИДа происходит медленнее, лучше ответ на ВААРТ. Это говорит о том, что плотность рецепторов CCR5 на поверхности клетки влияет на скорость репликации ВИЧ [7,8,9].

Кратко ключевую роль ко-рецепторов в процессе инфицирования ВИЧ (или устойчивости к ВИЧ) можно представить так:

|  |
| --- |
| **Хемокиновые рецепторы CCR-5, CXCR-4 - ко-рецепторы для ВИЧ необходимые для его проникновения в клетки-мишени.*** Некоторые клетки иммунной системы продуцируют хемокины. Природные хемокины связываются со своими рецепторами и активируют хемотаксис иммунных клеток.
* CCR-5 рецептор экспрессирован на Т-лимфоцитах, макрофагах, клетках микроглии,
* CXCR-4 рецептор экспрессирован на Т-лимфоцитах.
* Если СD8-клетки продуцируют большое количество хемокинов, они могут блокировать CCR5 рецептор путем прямого связывания с хемокином и тем самым ингибировать проникновение ВИЧ в клетку.
* И наоборот, если уровень хемокинов низкий или он отсутствует, ВИЧ связывается с хемокиновыми рецепторами и легко инфицирует клетку.
* Новые лекарственные препараты, названные ингибиторами входа, препятствуют взаимодействию между рецепторами CCR5 или CXCR-4 и ВИЧ.
 |

|  |
| --- |
| **Мутации в рецепторе CCR-5, обуславливающие резистентность к ВИЧ.*** CCR5-Δ32\* - это генетический вариант рецептора CCR5, представляющий собой делецию 32 нуклеотидных пар гена CCR5. Поэтому он не может производить функциональный CCR5 рецептор.
* •Дефектный ген снижает количество рецепторов CCR5 на наружной поверхности СD4-клетки, что может оказать большое влияние на прогрессию ВИЧ-инфекции.
* Носители данной мутации (гомозиготы) приобретают устойчивость к заражению вирусом R5-HIV-1 (1% населения).
* Гетерозиготы имеют в 2 раза более низкое количество рецепторов CCR5, что значительно замедляет репликацию вируса и прогрессию заболевания (до 20% населения)

\* CCR5-Δ32 – мутация Δ32 (Delta 32) в гене CCR5 |

**Выводы.** Генетические изменения, которые влияют на уровень хемокинов, могут влиять на восприимчивость к ВИЧ-инфекции или скорость прогрессирования заболевания. Ингибирование проникновения ВИЧ в клетку происходит на основе стерического эффекта, заключающегося в конкурентной блокаде рецептора путем прямого связывания с хемокином. Эпидемические исследования показали, что 10-20% лиц европеоидной расы (преимущественно из стран северной Европы) - гетерозиготны по мутантному аллелю гена CCR5, и только около 1% лиц европеоидной расы гомозиготны по этому аллелю. У жителей Африки и Азии такой делеции гена CCR5 не обнаружено, что свидетельствует о том, что данная мутация возникла уже после разделения человечества на расы после эволюции [10 ].

Для проникновения в клетку штаммы ВИЧ используют либо CCR5, либо CXCR4 рецепторы. По сродству к ко-рецептору штаммы ВИЧ делятся на R5-тропные (использующие в качестве ко-рецептора CCR5) и X4-тропные (использующие в качестве ко-рецептора CXCR4). Вирусы с двойным тропизмом способны использовать оба ко-рецептора для проникновения в клетку.

R5-тропные вирусы обнаруживаются у большинства ВИЧ-инфицированных на ранних стадиях инфекции, X4-тропные вирусы, обычно появляются на поздних стадиях заболевания. Кроме того, X4-тропные штаммы почти всегда присутствуют в составе смешанной популяции вирусов, состоящих из X4 и R5-тропных вирусов; чистая популяция X4-тропных вирусов встречается редко. Смена тропизма обычно сопровождается прогрессированием заболевания [11,12]. Пока до конца не ясно, почему это происходит через несколько лет от момента заражения, поскольку для смены тропизма требуется всего несколько точечных мутаций. Возможно, это объясняется тем, что Х4-тропные вирусы характеризуются существенно большей вирулентностью.

R5-тропные штаммы ВИЧ обнаруживаются у 80-90 % пациентов не получавших АРТ, и у 50-55%, получавших АРТ. Поэтому применение препаратов, блокирующих взаимодействие ВИЧ-1 и ко-рецептора CCR5, представляется достаточно перспективным в лечении ВИЧ-инфекции, так как может предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания [13-17].

Блокаторы CCR5-корецепторов целесообразно применять на более ранних стадиях ВИЧ-1 инфекции, поскольку у пациентов, которым требуется резервная терапия, обычно преобладают Х4-тропные вирусы [18-20].

Учитывая, что CCR5-блокаторы эффективны только в случае преобладания в организме ВИЧ-инфицированного пациента R5-тропных вирусов и смена тропизма к ко-рецептору происходит в неопределенный момент, то перед началом лечения этими препаратами следует обязательно определять тропизм вируса к ко-рецептору [25-27]. Определение тропизма вируса перед началом лечения позволяет избежать ненужных затрат и дополнительных рисков для пациентов.

**Литература:**

1. А.М.Дащук с соавт. ВИЧ/СПИД инфекция. Х., «С.А.М.»Б 2013. – 366с

2. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropicHIV-1. Science1996; 272: 1955–1958.

3. Deng H, Liu R, Ellmeier W, et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature1996; 381: 661–666.

4. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 1996; 85: 1149–1158.

5. Cocchi F, DeVico AL, Garzino-Demo A, Arya S, Gallo RC, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1a, and MIP-1. as the major HIV-suppressive

factors produced by CD8+ T cells. Science1995, 270: 1811–1815.

6. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE, Berger EA. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G protein-coupled receptor.Science1996, 272: 872–877.

7. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996; 273: 1856–1862.

8. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell1996; 86: 367–377.

9. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine

receptor gene. Nature1996; 382: 722–725.

10. Dean M, Carrington M, Winkler C, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Science 1996; 273: 1856–1862.

11. Connor RI, Sheridan KE, Ceradini D, Choe S, Landau NR. Change in coreceptor use coreceptor use correlates with disease progression in HIV-1—infected individuals. J Exp Med1997, 185: 621–628.

12. Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokinemediated suppression. Nat Med.1997, 3: 1259–1265.

13. Hutter G, Nowak D, Mossner M, et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med2009, 360: 692–698

14. Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell1996; 86: 367–377.

15. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. Nature 1996; 382: 722–725.

16. Scarlatti G, Tresoldi E, Bjorndal A, et al. In vivo evolution of HIV-1 co-receptor usage and sensitivity to chemokinemediated suppression. Nat Med1997, 3: 1259–1265.

17. Moyle GJ, Wildfire A, Mandalia S, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. J Infect Dis2005,191: 866–872.

18. Hardy D, Reynes J, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE Studies. Abstract 792, 15th CROI 2008, Boston.

19. Jubb B, Lewis M, Simpson P et al. CCR5-tropic resistance to maraviroc is uncommon even among patients on functional maraviroc monotherapy or with ongoing low-level replication. Abstract 639, 16th CROI 2009 Montreal.

20. Lanzafame M, Lattuada E, Vento S. Maraviroc and CD4+ cell count recovery in patients with virologic suppression and blunted CD4+ cell response.AIDS 2009, 23: 869.

20.Lewis M, Mori J, Simpson P, et al. Changes in V3 loop sequence associated with failure of maraviroc treatment in patients enrolled in the MOTIVATE 1 and 2 Trials. Abstract 871, 15th CROI 2008, Boston.

21. Poveda E, Seclen E, Gonzalez Mdel M, et al. Design and validation of new genotypic tools for easy and reliable estimation of HIV tropism before using CCR5 antagonists. J AntimicrobChemother 2009, 63: 1006–1010.

22. Sierra S, Kaiser R, Thielen A, Lengauer T. Genotypic coreceptor analysis. Eur J Med Res2007, 12: 453–462. Review.

23. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week resultsfrom the MERIT study. 4. *HIV Clin Trials* 2010, 11: 125–132.

24. Soulie C, Fourati S, Lambert-Niclot S, et al. Factors associated with proviral DNA HIV-1 tropism in antiretroviral therapy-treated patients with fully suppressed plasma HIV viral load: implications for the clinical use of CCR5 antagonists. J Antimicrob Chemother2010, 65: 749–751.

25. Stepanyuk O, Chiang TS, Dever LL, et al. Impact of adding maraviroc to antiretroviral regimens in patients with full viral suppression but impaired CD4 recovery. AIDS2009, 23: 1911–1913.

26. Su Z, Reeves JD, Krambrink A, et al. Response to vicriviroc (VCV) in HIV-infected treatment-experienced subjects using an enhanced Trofile HIV co-receptor tropism assay: reanalysis of ACTG 5211 results. Abstract H-895, 48th Annual ICAAC/IDSA 2008, Washington.

27. Westby M, Smith-Burchnell C, Mori J, et al. Reduced maximal inhibition in phenotypic susceptibility assays indicates that viral strains resistant to the CCR5 antagonist maraviroc utilize inhibitor-bound receptor for entry. J Virol.2007; 81: 2359–2371.

**РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО ВІЛ. ПЕРСПЕКТИВА ЛІКУВАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ.**

*Чернікова Л.І.*

*Харьковский національний медичний університет*

 Для проникнення в клітину-мішень ВІЛ використовує не тільки рецептори CD4 +, а й «ко-рецептори». Генетичні зміни, які впливають на рівень хемокінів, можуть впливати на сприйнятливість до ВІЛ-інфекції або швидкість прогресування захворювання. Тому застосування препаратів, що блокують взаємодію ВІЛ-1 і корецептора CCR5 є досить перспективним в лікуванні ВІЛ-інфекції, оскільки може запобігти або уповільнити прогресування захворювання.

*Ключові слова: хемокінові рецептори, генетичні мутації, лікування, ВІЛ-інфекція*

**RESISTANCE TO HIV. PROSPECTS FOR THE TREATMENT** **OF HIV INFECTION.**

*L.I.Chernikova*

*Charkiv national medical university*

For penetration into the target cell HIV uses not only HIV receptor CD4 +, but also "co-receptors." Genetic mutations that affect the level of chemokines may influence susceptibility to HIV infection or the rate of disease progression. . Therefore, the use of drugs which block the interaction of HIV-1 co-receptor CCR5 seems quite promising in the treatment of HIV infection because it can prevent or slow the progression of the disease.

*Keywords: chemokine receptors, genetic mutations, treatment, HIV infection.*