Egy kemokin-antagonista szer gátolja a HIV szaporodását

Cikk: **Arenzano-Seisdelos F. és mtsai - Nature 383, 400, 1996**

A legújabb felfedezések, amelyek szerint a különböző kemokin-receptorok a HIV-1 CD4+ sejtekbe való bejutásának esszenciális kofaktorai [1–3]...] jelentős mértékben megváltoztatták a HIV fertőzés mechanizmusával alkotott korábbi nézeteinket. A CC-kemokinek közé tartozó RANTES, MIP-1 és MIP-1 a CC-R5 receptorokkal való kölcsönhatás útján gátolják a macrophagok és lymphocyták fertőzését a macrophag-tropikus HIV izolátumokkal. A CXC kemokin SDF-1 pedig - melyről legújabban igazolták, hogy a CXCR4 (korábbi nevei: fusin vagy LESTR) receptor természetes ligandja - a T sejt tropikus HIV izolátumokkal történő HIV infekciót képes meggátolni.

E megfigyelések szerint a kemokinek vagy ezek származékai felhasználhatók lehetnek a HIV fertőzöttek kezelésében. A kemokinek terápiás alkalmazását azonban megnehezítheti az, hogy ezek az anyagok kemotaktikus hatásának a leukocyták, és aktiválják is őket a sejteket. Ezért szerzők, egy francia-kanadai-svájci munkacsoport tagjai, a CC kemokin RANTES egy olyan változatát állították elő, amelynek nem kemotaktikus, sem leukocyta aktiválói hatása nincsen. A származékot szintetikus úton állították elő olymódon, hogy az N-terminális első négy aminosavat kihagyták. Az új RANTES-analógot ennek megfelelően RANTES(9-68)-nak nevezték el. Igazolták, hogy a RANTES(9-68), az eredeti kemokinhoz hasonlóan erősen gátolja a PTA-al aktivált perifériás vér mononuclearis sejtek fertőzését a macrophag-tropikus YU-2 HIV-1 törzzsel, de nem befolyásolja a T-sejt tropikus LAI izolátummal való fertőzésüket. A 90%-os gátláshoz magyobb mennyiség (30-300 nM) kellett a RANTES származékból, mint a RANTES-ból (3-30 nM), ennek valószínűleg az az oka, hogy az előbbinek kisebb az affinitása a kemokin-receptorokhoz, mint az utóbbinak.

Különböző kísérleti feltételezésekben, különböző donorok sejtjeit használva észlelték ugyan variabilitást a gátló hatásban, de egy alkalommal sem tapasztalták azt, hogy akár a RANTES, akár a RANTES(9-68) fokozta volna a macrophag-tropikus HIV törzsek replikációját az emberi macrophag sejtkultúrákban.

Szerzők eredményei szerint tehát egy kemokin szerkezeti módosításával előállítható egy olyan származék, amely bár elveszti kemotaktikus és leukocyta aktiváló képességét, hatékonyan képes a kemokinreceptorokhoz kötődni, és így gátolni képes a HIV fertőzést is. E megfigyelés szerint a receptorokon keresztül történő jeltovábbítás és a sejt-aktiváció valószínűleg nem szükséges a HIV gátló hatáshoz, ehhez a receptorok blokkolása elégséges lehet. Mivel kemokin-agonista hatásuk nincs, a CC és

CXC kemokin-antagonisták valószínűleg nem gyulladás-keltők (e hatásuk korlátozná terápiás felhasználhatóságukat). Jelen eredmények igérvetesek és ezek alapján érdemesnek látszik hasonló kemokin-származékok potenciális HIV gátlószerekként való előállítása.