

Vývoj vakcíny proti HIV založený na zlepšení získané imunity (HIV Vaccine Development – Improving on Natural Imunity)

Margaret I. Johnston, Anthony S. Fauci
New England Journal of Medicine, Vol. 365, September 8, 2001, s. 873-5
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Ač se do jisté míry osvědčila řada různých metod prevence nákazy virem lidského imunodeficitu (HIV), všeobecně se uznává, že teprve bezpečná a účinná vakcína proti HIV bude rozhodující složkou prevence, kontroly a konečného řešení světové pandemie AIDS. Téměř u všech významných patogenů, vůči nimž byly vyvinuty účinné vakcíny (viry varioly, spalniček a polioviry), se uplatnila uměle získaná imunita : imunitní odpověď definitivně vypudí patogena z těla a zaručuje dlouhodobou ochranu před reinfekcí. Náš imunitní systém je tak důkazem, že může navodit ochranou reakci. To se stalo principem vakcinologie : nejlepší způsob jak vyrobit účinnou vakcínu je připravit její model, který napodobí infekci a vyvolá reakce podobné reakcím při získávání imunity.

Bohužel, tento postup nelze užít při infekci HIV. Již od poloviny 80. let 20. století víme, že přirozeně existující imunita proti HIV je zcela nepostačující. Tato „přirozená“ imunitní odpověď, která by mohla dostatečně kontrolovat infekci HIV, vůbec nevzniká, nebo jen velmi vzácně, je příliš slabá, nebo nastupuje příliš pozdě. Podstatou skutečně účinné HIV vakcíny musí být u očkovanice vyvolání odpovědi, která se bude od přirozené imunity lišit kvalitativně, kvantitativně, nebo obojím způsobem, tedy vyvolání jakési „nepřirozené imunity“.

I když se v poslední době ukázalo, že jedna z kandidátních HIV-vakcín může poskytnout slabou ochranu, nevyvolává ani protilátky se širší schopností neutralizace, ani cytotoxické T-buňky široce reagující proti HIV. Toto zjištění vedlo k představě, že nevýrazná ochrana proti infekci HIV může být zprostředkována mechanismy jinými než neutralizací, například na protilátkách závislou buňkami zprostředkovanou cytotoxicitou, na protilátkách závislou buňkami zprostředkovanou inhibicí viru, nebo jinými reakcemi klasicky nespojovanými s účinností vakcín.

Neutralizační protilátky vznikající během nákazy HIV jsou převážně zaměřeny vůči exponovaným, vysoce měnlivým úsekům obalového proteinu viru HIV. Protilátky zjištěné v časně fázi infekce HIV specificky působí proti kmenu HIV který infekci vyvolal, ale který se také rychle mění, aby unikl rozpoznání. Naopak, protilátky neutralizující široké spektrum kmenů HIV jsou zaměřeny vůči málo se měnícím (konzervativním) úsekům virového obalu, který

umožňuje vniknutí viru do buněk hostitele. Naneštěstí jsou tyto konzervativní úseky jen špatně přístupné, překryté glykosidy, jsou částečně vnořeny do obalu viru nebo i jinak jsou chráněny před odhalením imunitním systémem. Proto v séru akutně infikovaných osob jsou široce reagující neutralizační protilátky zřídka prokázány. Když se objeví dochází k jejich průkazu nejméně po 1-2 rocích od vzniku nákazy a jejich nález není považován za klinicky důležitý.

Závažným úkolem výzkumníků, pracujících na vývoji vakcíny proti AIDS, je navrhnout takové vakcíny, které vyvolají tyto neobvyklé imunitní reakce. Nové pracovní postupy při studiu široce reagujících neutralizačních protilátek mají pomoci připravit vakcíny, které by mohly tyto protilátky vyvolávat. Donedávna se předpokládalo, že tělo není schopné produkovat takové protilátky. Bylo zjištěno jen několik monoklonálních protilátek schopných široké neutralizace a jen vzácně je produkovaly B-buňky osob infikovaných virem HIV. Ale při použití extrémně citlivého skrínungu klonů B-buněk od HIV infikovaných osob, při urychleném klonování jejich genů pro imunoglobuliny a při určení získaných monoklonálních protilátek je zřejmé, že u řady pacientů skutečně vznikají široce neutralizující protilátky. Bohužel k tomu dochází až v době persistující infekce. Metoda hledání mezi desítkami milionů klonů B-buněk těch, které jsou specifické pro obal viru HIV, umožnila výzkumníkům izolovat další monoklonální, široce neutralizující protilátky a přesně zjistit jejich cílová místa na obalu viru HIV.

V poslední době se výzkum koncentruje na poznatky o krystalografické stavbě a o utváření obalového epitopu HIV s cílem odhalit vazebné místo široce reagujících neutralizačních monoklonálních protilátek k vývoji vakcíny, která by účinně prezentovala imunitnímu systému epitop v jeho odpovídající podobě. Krystalografické studie zjistily, že široce reagující neutralizační protilátky i jiné než neutralizační protilátky se mohou vázat na stejnou konzervativní oblast obalu HIV, a to jen málo odlišnými způsoby. Rozhodující tedy může být zjištění, jak dochází k přesné replikaci trojrozměrného uspořádání epitopu, který je ve vazebném místě obalu HIV. Jednou ze studovaných metod je štěpení hledaného epitopu až na exponované části rozpustné, nebo na membránu vázané bílkoviny.

Produkce protilátek s vysokou vazebnou schopností ke konzervativním oblastem obalu HIV se však ukazuje být mnohem komplexnější než pouhá prezentace potřebného epitopu imunitnímu systému. Všechny potentní, široce reagující neutralizační protilátky, které byly dosud popsány, mají jednu, nebo několik neobvyklých strukturálních změn, které mohou být vyvolány jen následkem letité chronické infekce HIV a expozice antigenu viru. Tyto změny struktury asi vznikají během evoluce viru. Označují se jako „somatická hypermutace“, která je důsledkem dlouhodobého ovlivňování B-buňkami, produkujícími protilátky se stoupající schopností vazby. Není známo, zda tyto B-buňky také musí projít dlouhou evolucí než začnou tvořit široce reagující neutralizační protilátky proti HIV. Pokud tomu tak je, může to být velkým

problémem pro vývoj HIV vakcíny. Výzkumníci nyní studují jednotlivé části procesu evoluce aby objasnili, jak dochází k vývoji B-buněk, zaměřených na tvorbu široce reagujících neutralizačních protilátek a aby připravili vakcíny, které by tento vývoj urychlily.

Takže už víme, že tělo je skutečně schopné produkovat účinné, široce neutralizující protilátky. Neumí je však tvořit rychle, nebo v potřebném množství. Optimisticky předpokládáme, že pokroky moderní medicíny nám umožní vyvinout HIV vakcíny, které navodí účinné imunitní reakce, lepší než má přirozená imunita, které zabrání infekci HIV.

5 citací, kopie u překladatele

Poznámka překladatele

Text tohoto zajímavého sdělení byl oříškem pro překladatele a nebude snadný ani pro pochopení čtenářem. Za pomoc při překladu jsem vděčný prof. MUDr. M. Votavovi, CSc. Zpráv o vakcínách proti infekci HIV se už vyrojilo nemálo a snad žádná jiná vakcína není dnes tak žádoucí, jako právě tato. Domnívám se, že článek umožňuje aspoň nahlédnout pod pokličku moderních postupů vývoje vakcín, založených na až detailním studiu struktury a interakce antigenu s protilátkami. Autoři neplývají nadměrným optimismem ani tvrzeními o brzké výrobě skutečně účinné vakcíny.

Nemohu se však ubránit pochybnostem, zda existence vakcíny skutečně povede ke konci pandemie AIDS.