

Antiretrovirová terapie

Detailnější objasnění replikace HIV v hostitelské buňce umožnilo vývoj léčiv, která blokují různé fáze životního cyklu viru nebo některé receptory na jejím povrchu. Princip antiretrovirové terapie (antiretroviral therapy, ART) spočívá v kombinaci několika antiretrovirotik, jejichž cílovými vazebnými místy jsou strategické virové enzymy v různých fázích syntézy nových virionů. Antiretrovirotika blokují produkci nových virionů a šíření infekce na další buňky. Při účinné ART je v periferní krvi nedetekovatelný počet kopií RNA HIV-1 (tzv. virová nálož), čímž je dosaženo virové suprese, která je v současné době definována počtem kopií RNA HIV-1 pod limitem detekce standardních PCR testů s cut-off hodnotou 20–50 kopií/ml (2). Tato léčebná strategie významně prodloužila a zkvalitnila život lidí žijících s HIV (people living with HIV, PLWH), zachránila a stále zachraňuje miliony infikovaných.

Moderní strategií ART lze dosáhnout vysokého stupně virové suprese, v jistém smyslu kontroly a stabilizace infekce a prakticky eliminovat infekční komplikace související s HIV a progredujícím imunodeficitem. Takový stav vede nejen k prodloužení kvalitního života, ale také k posunu paradigmatu od nevyhnutelných smrtelných infekčních komplikací ve fázi AIDS k riziku komplikací zcela srovnatelných se stárnoucí všeobecnou populací (3, 4).

Podle posledních dat Světové zdravotnické organizace žilo v roce 2021 na celém světě asi 38,4 milionů lidí s HIV. Počet nově infikovaných při srovnání s vrcholem v roce 1998 klesl o 40 %. Mortalita v důsledku AIDS při srovnání s rokem 2004, kdy byla zaznamenána její nejvyšší hodnota, klesla o 60 % (3). Modelové studie ukazují, že v roce 2030 bude více než 73 % PLWH starších než 50 let, více než 3 komorbidity bude mít 28 % pacientů a kromě ART bude užívat jinou medikaci 54 % infikovaných (5).

Homeostáza při virové supresi

Primární replikace HIV probíhá v CD4+ T lymfocytech, jejichž progresivní úbytek je základní imunologickou charakteristikou nemoci (6). Ve floridní fázi dochází k intenzivní imunitní aktivaci, která je determinována expanzí a aktivací buněčného kompartmentu CD8+ T lymfocytů a znaky aktivace na povrchu monocytů a makrofágů (1).

Imunitní aktivace je patofyziologicky spjata se zánětem a protrombotickým stavem s masivním uvolněním prozánětlivých cytokinů (IFN- α , IFN- γ , tumor nekrotizujícího faktoru, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-15), C-reaktivního proteinu, cystatinu C, elevací fibrinogenu, D dimerů, von Willebrandova faktoru, tkáňového faktoru a dalších markerů zánětu a hemostázy (5). Metabolické změny jsou vyjádřeny poklesem lipoproteinů o vysoké hustotě (high density lipoproteins, HDL) a apo A-1, snížením clearance lipoproteinů o nízké hustotě (low density lipoproteins, LDL) a zvýšením hladiny triglyceridů, jejichž clearance je snížena zejména v pokročilém stadiu AIDS (6). Cirkulující HDL částice jsou v prozánětlivých stavech méně ateroprotektivní a klesá jejich schopnost ovlivnit buněčný eflux cholesterolu. Tyto a další charakteristiky jsou typické pro neléčené PLWH s intenzivní virovou replikací a vysokým počtem kopií RNA HIV-1 v periferní krvi.

Po zahájení ART nastává inhibice a suprese virové replikace, která je nedetekovatelná v periferní krvi, postupná obnova CD4+ bu-

něčného kompartmentu a regenerace imunitních funkcí. Původní vysoce nepříznivá prognóza se mění a minimalizuje riziko klinického rozvoje AIDS. Virová replikace klesá, nicméně nedochází ke kompletní normalizaci imunitní aktivity, známek zánětu a protrombotického stavu. Úplná normalizace nenastává ani po letech velmi supresivní ART. Homeostáza, které je dosaženo při virové supresi u PLWH léčených ART, není ekvivalentní homeostáze u neinfikovaných zdravých jedinců (2, 5).

Perzistující imunitní aktivace

Reziduální produkce RNA HIV-1 a virových proteinů infikovanými buňkami v buněčných rezervoárech přetrvává i při virové supresi, aktivuje vrozenou i získanou imunitu, zánět, stimuluje prokoagulační a protrombotickou aktivitu a je považována za hlavní příčinu perzistence imunitní aktivity a systémového zánětu, včetně dysfunkce endotelu (7). Sekrece prozánětlivých cytokinů narušuje fyziologickou stimulaci endoteliálních progenitorových buněk z kostní dřeně a na povrchu buněk cévního endotelu, v různých orgánech zvyšuje expresi adhezivních molekul (např. ICAM-1, VCAM-1, P-selektin, E-selektin). Dochází k poškození cévního endotelu a jeho dysfunkci, která v dlouhodobém horizontu vyústí v klinickou manifestaci zánětlivých stavů kardiovaskulárního i nekardiovaskulárního charakteru (8).

Buněčný rezervoár infikovaných buněk má velmi rozsáhlou anatomickou lokaci. Kromě kompartmentu krevních elementů, který obsahuje pouze 2 % všech lymfocytů v lidském těle, které mohou být infikovány HIV, se nachází v lymfatických uzlinách, slezině, lymfoidní tkáni střeva, mozku, játrech, genitálním traktu, plicích, ledvinách a patrně i jiných orgánech (9). Významná role je připisována rovněž tukové tkáni, která je vysoce senzitivní k HIV a reprezentuje velký rezervoár infikovaných buněk. Virové proteiny, které jsou v těchto buňkách derivovány ve vysoké koncentraci, ovlivňují metabolismus adipocytů i expresi genů transkripčních faktorů PPAR- γ , regulujících imunitní odpověď, zánět a následný vznik metabolických abnormalit (10).

Neméně významný vliv na charakter odpovědi má lymfocytopenie a dysbalance homeostázy lymfocytů, mikrobiální translokace ze střevního lumen do systémového oběhu, alterace střevní mikrobioty a velmi pravděpodobně také koinfekce jinými infekčními agens (1).

Složitosť vzájemných interakcí je na různých úrovních ovlivněna sekundárním nežádoucím účinkem antiretrovirotik. V prostředí některých antiretrovirotik byla prokázána inhibice antioxidantních enzymů, což podporuje akumulaci reaktivních forem kyslíku (reactive oxygen species, ROS) a následnou expresi senescentního buněčného fenotypu, včetně buněk endotelu. Prokázán byl vliv virových proteinů gp 120, Tat a Nef HIV-1, které jsou derivovány při supresivní ART, na vyšší expresi E-selektinu a adhezivních molekul, ROS, indukci apoptózy a akceleraci endotelové dysfunkce. V současné době začíná převládat názor, že produkce ROS je primární faktor, který spustí v buňce kaskádu reakcí, která vede k expresi fenotypu imunosenescence. Jestliže tento proces není pouze regulační – tranzientní, ale je ireverzibilní, nejspíše v důsledku dysfunkce imunitního systému, perzistující senescentní buňky iniciují vznik patofyziologických reakcí, které vyústí vznikem a akcelerací na věku závislých onemocnění (11).