

Abstrakt

V současnosti dostupná antiretrovirotika efektivně potlačují replikaci HIV-1 a blokují progresi onemocnění. Virus však není možné eliminovat z organismu, neboť HIV-1 integrovaný do genomu není existujícími antiretrovirotiky ovlivňován. Aktivně se proto vyvíjejí nové látky schopné reaktivovat provirus a zlikvidovat latentní rezervoár, tzv. terapie "shock and kill". Normosang (hem arginát; HA) je preparát obsahující lidský hemin využívaný k léčbě akutní porfyrie. Hem je fyziologicky degradován hem oxygenasami na železo (Fe^{2+}), oxid uhelnatý (CO) a biliverdin, který je dále přeměňován biliverdin reduktasou na bilirubin.

V této práci jsme prokázali, že HA inhibuje replikaci HIV-1 při akutní infekci, což bylo doprovázeno inhibicí reversní transkripce. Naproti tomu HA působil synergicky s forbol myristyl acetátem (PMA) a reaktivoval HIV-1 provirus v buňkách ACH-2 a HIV-1 „minivirus“ v klonech buněk Jurkat A2 a H12. HIV-1 „minivirus“ byl reaktivován i samotným HA. Dále jsme studovali efekty degradačních produktů hemu na reaktivaci latentního HIV-1 přidaných jednotlivě. K tvorbě Fe^{2+} jsme využili askorbát, jehož přidání zvyšovalo expresi HIV-1 proviru i „miniviru“. Další dva degradační produkty hemu, CO a bilirubin, expresi proviru inhibovaly. Antioxidans N-acetylcystein stejně jako chelátor železa desferrioxamin inhibovaly reaktivaci HIV-1 proviru stimulovanou samotným PMA nebo jeho kombinací s HA či askorbátem, což naznačuje, že efekty HA byly zprostředkovány redoxním stresem indukovaným hemem či železem. Navíc efektivní koncentrace HA neovlivnily aktivaci T-buněčné linie pomocí PMA ani neindukovaly aktivaci nestimulovaných buněk. Synergické působení HA a PMA na expresi HIV-1 se nám podařilo prokázat i v periferních mononukleárech HIV-infikovaných pacientů s antiretrovirovou terapií při kultivaci *ex vivo*. Tyto výsledky naznačují nový směr v reaktivaci latentního proviru a v terapii HIV infekce.

Klíčová slova: HIV-1, latence, reaktivace, hem arginát, železo, CO, bilirubin, askorbát, redoxní stres, reaktivace latentní infekce, terapeutická reaktivace.