



A macacus majmok SIV-fertőzésének megelőzése (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine-el

Cikk: Tsai C-C. és mtsai. - Science, 270, 1197, 1995.

Az azidokész nucleoside phosphonate analógok a nucleoside termékeket mérgező transzferázi (RT) inhibítorok által letartóztatják. Az eddigi humánál nucleoside RT inhibitorok, pl. az AZT csak olyan sejtben képesek vírusgátló hatással kifejteni, amelyek képesek a vagyletételek fúzióját elindítani. Ezért előfeltétel a nucleoside phosphonate analógok előzetes aktiválása nem sejt-specifikus, ezért időnként fertőzött sejtekben is képesek a retrovírusok szaporodását gátolni. E vegyületek sejtekben az (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (PMPT) is vírus letartóztatása a HIV-1 és a SIV kórokozó gátlóanyagok között. Ezekben az eredményekben az alapul szolgáló adatak azt mutatják, hogy a PMPTa kiváló sejt-specifikus letartóztatja a SIV fertőzés szaporodását.

A kísérletek 25, korábban más vizsgálataiban még nem humánul letartóztatott macacus majmokban (Macaca fascicularis) végeztek. Minden állatot 102 infekciós dózis SIVmac-val oltották be. A PMPTa 1 naponta egyszer adták intracutan, 20 vagy 30 mg/tevékenység dózisban 4 héten keresztül. Az állatokat 5 csoportba osztották, ebből 4 benn végeztek PMPTa kezelést, míg az ötödik, kontroll-csoport 10 állata fertőzőleg eloldottak kapott naponta subcutan a fertőzés előtti 48 órától kezdve. A kezelő majmok első csoportját (n=5) 20 mg/kg PMPTa-val kezelték a SIV inokuláció előtti 48 órától kezdve. A 2-4. csoportot állatok 30 mg/kg dózisban kapják a szert, a 2. csoportban (n=10) 48 órától a vírusfertőzés előtti, a 3. csoportban (n=5) 4 órától, a 4. csoportban (n=5) pedig 24 órától a SIV inokuláció után kezelték el a kezelést.

Eredmények
A kontroll-csoport mind a 10 állata a vírus kezelték után 7 hetet utánamintáztak, és a vírusminta a teljes, több, mint egyharmad (3/6) betegei vizsgálatát pozitívra értékelte. Mind a nyolcas, mind a nyolcasban azonnali SIV-megsejtje megsejtje volt az állatokban. A SIV-specifikus antitestek már a 3. heten kimutathatók voltak, és pozitívabban az egész vizsgálati periódus folyamán. Az ágyéki nyirokcsomókból vett valamennyi biopszia mintában igazolni lehetett a SIV jelenlétét, továbbá, PCR-móddal az immunreakciókhoz tartozó markerok megjelenését is. Az állatokban átlagosan 1000000, kevesebb, és a 25000. het követi egyidejűleg megsejtjeletet volt észlelhető.

A kontroll-állatokkal ellentétben, a PMPTa-val kezelt egyik állatcsoportban nem kimutathatót be SIV infekció a vírusinokuláció után, míg abban az 5 majokban nem, akiknél az inokuláció után csak 24 órától kezelték el a PMPTa-kezelést. A vírus nem volt észlelhető sem a plazmából, sem a fehérvérsejtekben, és SIV-DNS az egész vizsgálati során nem volt az állatok vér-mammariszekre sejtjeiben detektálható. A nyirokcsomó biopszia mintáiban sem volt jelen a SIV. Egyetlen PMPTa-kezelő állatban, egyetlen állatban sem tudták SIV-specifikus antitesteket kimutatni. A PMPTa-kezelés nem volt sem klinikai, sem laboratóriumi mutatóval igazolható megfigyelés. Valamennyi majmok egészséges volt az egész vizsgálati periódus során. Az inokuláció után 40. heten két állatot vizsgálati céljából felöltözték, az eredmény mintákban sem lehetett a sejt-specifikus eljárással sem kimutatni a SIV-t.

Megbeszélés
Az eredmények arra mutatnak, hogy a PMPTa az állatok 100 %-ában meg tudta előzni a SIV fertőzés kifizetését, ha a vírus inokulációja után vagy az inokuláció után 24 órán belül megkezdte a kezelést. Ezek az eredmények lényegesen jobbák, mint azok, amelyeket korábban egyenesen a macákban más szerrel kaptak. Például egy másik azidokész nucleoside phosphonate analóg, a 9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine (PMPT) alkalmazása csak az állatok 82%-ában volt hatásos, és az inokuláció után 7 órától előzetes PMPT-kezelés pedig csak 55 majokban volt hat a SIV-ellenes. Más research eredmények kapják az AZT-tól, vagy 100 mg/tevékenység dózisban is csak 55 állatban megsejtje volt pozitívra letartóztat, az egyetlen olyan állatban, az egyetlen csak 4 órától az inokuláció után kezelték el AZT-tal kezelt. Mind a PMPT, mind az AZT kezelte szerte terjedő megfigyelésekkel letartóztatott, és kemény-igazolt eredmények közöttük. Ezek a PMPTa-kezelés hatékonyabb a SIV-ellenes megelőzésben, és egyidejűleg korlátozott toxikus, mint a PMPT vagy az AZT. Szorok jelentőse az vizsgálat, hogy melyik az a legkisebb dózis a vírusinokuláció után, amikor a PMPTa még meg tudja előzni a majmokban a SIV fertőzést.

A HIV-kezelés után AZT-vel együtt profilaktikus kezelést szűken ellenőrzött gyakorlat, mely számos klinikai vizsgálatot be mutat eredményeként. Jelen vizsgálat arra mutat, hogy a PMPTa lényegesen hatékonyabb mint lehet az egyidejűleg dózistól és más, a HIV-fertőzések előfordulását követi azonnali megfigyeléssel megelőzésben, mint az AZT. Ezenkívül a PMPTa legkorábban szűken letartóztat a más HIV-fertőzések aktiválása közöttük, mely lehet a kombinációs terápia protokolljában.