



НАДЕЖДА НА СПАСЕНИЕ ОТ СПИДА?

Наконец-то появился проблеск надежды на возможность создания эффективных средств борьбы с чумой XX века – вирусом иммунодефицита человека. Реальный путь к защите от вирусной инфекции и далее к терапии вызываемого им иммунодефицита – результат исследований механизмов взаимодействия вируса с клетками человека, ставших возможными благодаря успехам в картировании и секвенировании генома человека.

Статья в "Science" от 27 сентября 1996 г. посвящена этому многообещающему открытию [1] (краткий комментарий к этой работе см. [2]).

Подход авторов статьи (и не только их, но эта группа преуспела больше других) основывался на достаточно простом соображении: в каждой эпидемии находятся индивидуумы, устойчивые к инфекции (это вселяет надежду, что человечество никогда не вымрет от эпидемий; впрочем, у него есть множество других способов вымирания, которые оно непрестанно пытается осуществить).

Эпидемиологические исследования показывают, что смертность от инфекций в значительной степени зависит от генетических факторов. Ранее несколько групп исследователей продемонстрировали, что, хотя вирус иммунодефицита более изощрен по сравнению с другими инфекционными агентами в способности избегать уничтожения иммунной системой, тем не менее особенности некоторых аллелей главного комплекса гистосовместимости человека коррелируют с замедленным развитием заболевания.

Недавно была выявлена значительно более сильно выраженная зависимость опасности заражения ВИЧ от генетических факторов. Первые свидетельства возможной устойчивости к инфекции представила группа исследователей из Aaron Diamond AIDS Research Center в Нью-Йорке. Они обнаружили двух индивидуумов, которые неоднократно подвергались контакту с вирусом, но не были инфицированы (см. выпуск "Science" от 19 июля, р. 302). Такая устойчивость могла быть следствием того, что оба аллеля гена, кодирующего какие-то факторы, способствующие проникновению вируса в клетку, были дефектны. Действительно, недавно было показано, что один из рецепторов цитокинов, фузин, действует совместно с основным рецептором CD4, посредством которого вирус проникает в клетку, и, таким образом, является корецептором, необходимым для про-

никновения вируса. Было обнаружено, кроме того, что три хемокина (RANTES, MIP-1 и MIP-2) действуют как природные супрессоры вируса иммунодефицита. Далее было показано, что еще один корецептор проникновения вируса, обозначенный CCR5 или CKR5, служит общим рецептором для всех трех указанных выше хемокинов. Другие рецепторы цитокинов также могут служить в качестве корецепторов некоторых штаммов вируса для их проникновения в клетки.

Авторы обсуждаемой работы идентифицировали гены, кодирующие фузин и CCR5/CKR5-рецепторы соответственно на хромосомах 2q21 и 3p21, используя современную технику, основанную на ПЦР-амплификации ДНК из радиационных клеточных гибридов, содержащих фрагменты определенных хромосом человека в клетках грызуна. Было показано что у 10% представителей европеоидной популяции в США обнаруживается делеция 32 п. о. в гене *CKR5*.

Найдено, что 17 из 1955 исследованных индивидуумов из группы высокого риска были гомозиготны по этому аллелю. Они неоднократно имели возможность заразиться и тем не менее не были носителями ВИЧ. Оказалось также, что у индивидуумов, гетерозиготных по этому аллелю, болезнь развивалась медленнее, чем у тех, у которых этот аллель отсутствовал вообще. Частота этой мутации, например, была значительно выше у тех, кто прожил после инфекции более 10 лет.

Авторы статьи предлагают несколько вариантов использования полученных результатов для борьбы с инфекцией ВИЧ: 1) можно предотвратить заражение вирусом, блокируя рецепторы, общие для вируса и хемокинов (следует иметь в виду, что CCR5/CKR5 – наиболее важный корецептор); в качестве блокаторов корецептора можно использовать фрагменты вирусного белка Env оболочки; 2) возможна пересадка костного мозга от доноров, гомозиготных по делеции; 3) можно думать также о генно-терапевтических подходах, направленных на подавление экспрессии гена корецептора или на его направленную делецию.

Интересно, что частота упомянутой мутации у представителей европеоидной популяции значительно выше, чем у африканцев: по одним данным, она наблюдается у 11% исследованных лиц европеоидной расы и у 1.7% американцев африканского происхождения, а по другим – у 17% из

704 представителей европеоидной расы и ни у одного из 124 выходцев из Центральной и Западной Африки. Это может означать, что делеция имеет сравнительно недавнее эволюционное происхождение – после разделения черной и белой рас, которое произошло около 150000–200000 лет назад. Ее преобладание у белой расы, по-видимому, имеет исторические причины: например, возможно, что она подвергалась массивной инфекции каким-то вирусом, который также использовал *CKR5* как рецептор или корецептор. Подобная селекция для других генов хорошо известна. Наиболее яркий пример дает распространен-

ность серповидно-клеточной анемии в районах, где свирепствует малярия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dean M. et al.* Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the *CKR5* Structural Gene // *Science*. 1996. V. 273. P. 1856–1862.
2. *Cohen J.* Receptor Mutations Help Slow Disease Progression // *Science*. 1996. V. 273. P. 1797.

Е. Д. Свердлов

Сдано в набор 31.10.96 г.

Подписано к печати 09.01.97 г.

Формат бумаги 60 × 88¹/₈

Офсетная печать

Усл. печ. л. 10.0

Усл. кр.-отт. 3.9 тыс.

Уч.-изд. л. 10.5

Бум. л. 5.0

Тираж 373 экз.

Зак. 1033