A HIV-1 Tat és gp120 szenzitizálja a T sejteket a CD95 által mediált apoptosis iránt

Cikk: Westerndorp M.O. és mtsai. - Nature, 375, 497, 1995.

A CD4+ sejtek számának fokozatos csökkenése, mely a HIV-fertőzés progressziójának legjellemzőbb markere, a legújabb vizsgálatok szerint elsősorban a sejtek apoptosis (programozott sejthalál) útján való gyorsabb pusztulásának tulajdonítható. Azonban ma sem ismerjük pontosan ennek a fokozott apoptosisnak a molekuláris mechanizmusát. A korábbi vizsgálatok alapján valószínűnek látszik, hogy a HIV-1 két proteinje, a Tat és a gp120 is részt vesz ebben a folyamatban. A T sejt receptorok stimulálása is apoptosishoz vezet. A legújabb kísérleti eredmények alapján ebben exszenciális szerepet játszik a CD95-ös jelzett, a T sejtek felszínén is megtalálható APO-1/Fas receptor.

Szerzők azt vizsgálták, hogy a HIV-1 Tat fehérjéje hogyan befolyásolja a T-sejt receptorok anti-CD3 antitestekkel való stimulálását követő apoptosist.(A CD3 fehérje aminosavláncai a T sejt receptor részét képezik) A Tat már igen alacsony, nanogrammos koncentrációban is jelentősen megnövelte az anti-CD3 okozta apoptosist mind sejtvonalakon, mind pedig a perifériás vérből származó aktivált T sejteken. Ha az aktivált T sejteket CD4+ és CD8+ frakciókra választották szét az anti-CD3 és a Tat hozzáadása előtt, a Tat apoptosist fokozó hatása mindkét frakcióban érvényesült. Mivel a HIV-fertőzöttekben a CD4+ sejtek száma csökken, a CD8+ sejtjeivel azonban nem, a szerzők a továbbiakban azt vizsgálták, hogy a Tat befolyásolja-e azokat az ugyancsak apoptosishoz vezető folyamatokat is, amelyek elsősorban a CD4+ sejtekben mennek végbe. Ebből a célból perifériás vér mononuclearis sejtjein anti-CD4 ill. rekombináns HIV-1 gp120 segítségével keresztkötötték és így stimulálták a CD4 receptorokat. Egyes kísérletekben a T sejt receptorokhoz kötődó és a T sejteket erősen aktiváló staphylococcus enterotoxin szuper-antigénit is adtak a rendszerhez. Ilyen körülmények között az 1 ng/ml koncentrációban adott Tat fehérje elsősorban a CD4+ sejtek apoptosisnal történő pusztulását fokozta.

A következő kísérletben szerzők azt vizsgálták, hogy milyen mechanizmus útján fejti ki a Tat apoptosist fokozó hatását. Bizonyították, hogy a Tat jelenlétében mind az anti-CD3, mind pedig az anti-CD4 által stimulált T sejtekben fokozódott a CD95, az apoptosisban exszenciális szerepet játszó receptor expressziója. Továbbá a Tat fehérje apoptosist növelő hatását jelentősen gátolni lehetett anti-CD95 antitest segítségével. Ezek az eredmények arra mutatnak, hogy a Tat elsősorban a CD95 expresszió fokozása útján fejti ki a stimulált T sejtek apoptosisát növelő hatását.

Egy következő kísérletben már az in vivo viszonyokat igyekeztek a szerzők modellezni. A H9 jelzésű T sejtvonalat úgy fertőzték HIV-vel, hogy az aktívan vírust termelő sejtek arányszáma 0,8-3,0% között legyen. Anti-CD3 hozzáadása után a sejtek 15%-a apoptosis révén elpusztult, tehát az ilyen úton elpusztult sejtek mennyisége a produktívan fertőzöttekét 4-10-szeresen meghaladta. E kísérletben is jelentős mértékben gátolni lehetett az apoptosist anti-CD95 és anti-Tat antitestek segítségével.

Végül arra a kérdésre keresték a szerzők választ, hogy in vivo létrejöhet-e olyan Tat koncentráció, amely kísérleti rendszerükben fokozta a T sejtek stimulációja által okozott apoptosist. Igazolták, hogy a 33 vizsgált HIV-szeropozitív egyénből származó szérummintа közül 12-ben ugyanolyan Tat koncentráció volt jelen, mint amilyent a fertőzött H9 sejtek felülúszójában lehetett mérni. Ez az adat alátámasztja Ensoli és mtsai (Nature 371, 674, 1995) legújabb eredményét, mely szerint a HIV-szeropozitív egyének nem-fertőzött sejtjeinek egy részében is kimutatható a Tat fehérje. Különösen magas Tat és gp120 koncentráció várható a HIV-fertőzöttek nyirokcsomóiban, ahol a legnagyobb mennyiségben találhatók meg a produktívan fertőzött sejtek.

Szerzők adatai igazolják, hogy a Tat fehérje - a CD95 apoptosis receptor expressziójának növelése révén - jelentős mértékben képes fokozni a T sejt, vagy CD4 receptoraikon keresztül stimulált CD4+ sejtek apo-ptosisát. A Tat hatása a HIV-vel nem fertőzött sejte-kre is érvényesül. E folyamat valószínűleg közremű-ködik a HIV-fertőzöttek CD95 receptort is hordozó CD4+ sejtjeinek fokozatos depletációjában. E folyamat részleteinek további tisztázása és a CD95 mediált apoptosis esetleges

gátlószereinek megtalálása újabb terápiás lehetőségeket kínál HIV-fertőzésben.