

ΙΟΛΟΓΙΑ**ΝΕΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΓΙΑ ΤΟ AIDS**

Δ.Α. Σπαντίδης,^{1,2} Β. Ζουμπουρλής,¹ Χ. Τσατσάνης¹

Μέχρι πρόσφατα, η απλότητα και η μορφολογική σταθερότητα φαινόταν να είναι ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά γνωρίσματα των ρετρο-ιών. Οι περισσότεροι ρετρο-ιοί αναπτύσσονται, φέροντας λίγα μόνο πλαίσια ανάγνωσης στο γονιδίωμά τους, προορισμένα όλα για την παραγωγή των κύριων συστατικών του ιού: πυρηνικές πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες εξωτερικού περιβλήματος (ελύτρου) και καταλυτικές πρωτεΐνες (αντίστροφη μεταγραφάση, ενσωματάση και πρωτεάση) του ιού. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, εκτεταμένη μελέτη των ιών HIV-1 και HIV-2 έχει αποκαλύψει απροσδόκητη πολυπλοκότητα και μεταβλητότητα στις ρυθμιστικές λειτουργίες τους, που τείνει να αναθεωρήσει τη μέχρι σήμερα άποψη για τον κύκλο ζωής των ρετρο-ιών.

Οι κυτταροπαθολογικές επιδράσεις του HIV-1 μέσω της μόλυνσης των CD4 T-λεμφοκυττάρων οδηγούν στη σταδιακή εξάντληση της απαραίτητης αυτής υπο-ομάδας λεμφοκυττάρων. Πέρα από αυτή τη θανατηφόρο ανοσοανεπάρκεια, ο HIV-1 έχει συνδεθεί κλινικά με μεγάλο φάσμα κλινικών διεργασιών που περιλαμβάνουν το σάρκωμα Kaposi, τη σταδιακή καταστροφή του κεντρικού νευρικού συστήματος και το κακόηθες non-Hodgkin B-κυτταρικό λέμφωμα. Ο επιτυχής σχεδιασμός αποτελεσματικών θεραπειών που θα αποτρέπουν ή θα ελέγχουν τη μόλυνση από τον HIV-1 θα εξαρτάται κυρίως από μια πιο πλήρη κατανόηση της μοριακής βιολογίας και της βιοχημείας του ιού.

Ο κύκλος ζωής του HIV-1 ξεκινά με τη μετατροπή του γενώματος RNA σε δίκλωνο DNA μέσω της αντίστροφης μεταγραφάσης και την ενσωμάτωσή του στο γένωμα του κυττάρου ξενιστή με τη βοήθεια της ενσωματάσης. Το RNA του ιού ξαναεμφανίζεται από μεταγραφική ενεργοποίηση του HIV-1 προ-ιού μέσω της 5' επαναλαμβανόμενης τελικής αλληλουχίας (LTR). Η έναρξη αυτής της διαδικασίας φαίνεται να απαιτεί «ενεργοποιημένο» περιβάλλον στα T-λεμφοκύτταρα και την παρουσία διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων του κυττάρου ξενιστή που επάγονται από τον ιό. Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση αυτή ενισχύεται σημαντικά από τη δράση του προϊόντος του γονιδίου tat. Ένας άλλος ρυθμιστής του ιού είναι το γονίδιο rev, που στη συνέχεια επάγει την έκφραση των δομικών πρωτεϊνών του ιού, ώστε να συγκροτηθούν τα, μολυσματικά πλέον, σωματίδια του ιού.¹⁻³

Ένα από τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του HIV-1 είναι το ασυνήθιστα πολύπλοκο γένωμά του. Έτσι, το γένωμα του HIV-1 περιλαμβάνει τουλάχιστον 9 γονίδια. Σε αυτά συγκαταλέγονται όχι μόνο τα κοινά με άλλους ιούς γονίδια gag, pol και env, αλλά και γονίδια που μετέχουν στη ρύθμιση της αντιγραφής του ιού (tat, rev και nef) και ένα γονίδιο με όχι σαφώς καθορισμένη μέχρι σήμερα λειτουργία, το vpr. Αυτά τα γονιδιακά προϊόντα μεταφράζονται από RNA που υπόκειται διαφορικό μάτισμα (splicing). Στα άκρα του γενώματος, βρίσκεται η αλληλουχία LTR, η οποία δρα ρυθμιστικά στη μεταγραφή του ιού. Η αλληλουχία αυτή ενεργοποιείται από πολλά σήματα ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων και έτσι με μια τέτοια αλληλεπίδραση δύναται να συνεισφέρει σημαντικά στη μετάβαση του ιού από τη λανθάνουσα φάση στη μολυσματική.¹⁻³

¹ Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα

² Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο

Ουσίες που έχει δείχθει ότι ενεργοποιούν τον ιό μέσω της αλληλουχίας LTR είναι διάφορα μιτογόνα, όπως οι φορβολικοί εστέρες και η φυτοαιμαγλουτινίνη, καθώς και διάφορες κυτοκίνες, όπως η ΤΜF-α και η ιντερλευκίνη-1. Γενετική ανάλυση της αλληλουχίας αυτής έχει αποκαλύψει την παρουσία σημείων πρόσδεσης ποικίλων ευκαρυωτικών μεταγραφικών παραγόντων καθώς και ομολογίες με ρυθμιστικές περιοχές άλλων ευκαρυωτικών γονιδίων. Έτσι, εντοπίσθηκε μια κανονική περιοχή TATAbox 27bp πριν από το σημείο έναρξης της μεταγραφής. Τρεις διαδοχικές SP-1 περιοχές βρίσκονται ανάμεσα στα νουκλεοτίδια -77 και -46, σε καθεμιά από τις οποίες προσδένεται ένας μεταγραφικός παράγοντας SP-1. Μετάλλαξη αυτών των περιοχών οδηγεί στη σταδιακή απώλεια της ενεργότητας της LTR *in vitro* και *in vivo*. Ένας επταυζητής kB όμοιος αυτού του γονιδίου της κάππα ελαφράς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών εδρεύει επίσης στην LTR. Πέρα από τις ενισχυτικές ιδιότητες του kB, η αλληλουχία LTR περιλαμβάνει και μια περιοχή πρόσδεσης για έναν πυρηνικό παράγοντα ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων (NFAT-1) που βρίσκεται σε μια περιοχή με ομολογία με το γονίδιο της ιντερλευκίνης-2. Τέλος, έχει αποκαλυφθεί στην περιοχή LTR η παρουσία ενός στοιχείου αρνητικής ρύθμισης (negative regulatory element), απουσία του οποίου ενισχύεται η δράση της LTR.¹⁻³

Τρέχουσες μελέτες για τον HIV

Σε μεγάλο αριθμό εργαστηρίων στον κόσμο επιβεβαιώνονται οι αλληλουχίες των νουκλεοτιδίων του HIV με την απομόνωση νέων στελεχών του ιού σε διαφορετικούς χρόνους, ασθενείς, όργανα του σώματος και γεωγραφικές περιοχές. Οι μελέτες καλύπτουν τους HIV-1, που είναι και ο πιο κοινός τύπος του HIV, και HIV-2, μια ποικιλία που βρέθηκε σε διάφορες περιοχές της Δυτικής Αφρικής.

Ευρεία ποικιλία τεχνικών χρησιμοποιείται σε αυτές τις μελέτες. Ιδιαίτερως μία, γνωστή ως αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR), αποδεικνύεται ότι είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Επιτρέπει να αναπαραχθούν (μεγεθυνθούν) ελάχιστες ποσότητες του γενετικού υλικού του ιού (είτε RNA είτε DNA) έτσι που να είναι διαθέσιμες μεγαλύτερες ποσότητες για τη μελέτη με κοινές μεθόδους. Αυτή η τεχνική έχει μόνο πρόσφατα εφαρμοσθεί στον HIV και ακόμη βρίσκεται στο δοκιμαστικό στάδιο.

Η έρευνα που αφορά το χαρακτηριστικό του ιού βρίσκεται σήμερα σε μια φάση συσσώρευσης σημαντικού ποσού πληροφοριών και γίνονται προσπάθειες για να κατανοηθεί η σπουδαιότητά τους, τόσο όσον αφορά την παθολογία του, όσο και την ανάπτυξη εμβολίου. Η εφαρμογή των μοριακών μεθόδων χαρακτηρισμού του ιού παρέχει ένα δεσμό για τις επιδημιολογικές μελέτες με την απομόνωση και το χαρακτηρισμό των στελεχών του HIV από όλα τα μέρη του κόσμου καθώς και με τη συλλογή ορού και άλλων δειγμάτων από ασθενείς, ώστε να χρησιμοποιηθούν σε μελλοντικές έρευνες.

Ο χαρακτηρισμός θα περιλαμβάνει καθορισμό των γενετικών αλληλουχιών διαφορετικών στελεχών για να μελετηθούν οι βιολογικές τους ιδιότητες *in vitro* και να εκτιμηθούν οι ανοσο-ανταποκρίσεις που δημιουργούν.

Ένας άλλος τρόπος για τη μελέτη του ιού είναι να μελετηθούν χωριστά τα συστατικά του σωματιδίου του ιού και η λειτουργία τους. Τα κύρια δομικά συστατικά του HIV είναι:

1. Πρωτεΐνες του εσωτερικού περιβλήματος, που παράγονται από το γονίδιο gag, οι οποίες αποτελούν την κύρια εσωτερική δομή του ιού. Η περισσότερο μελετημένη από αυτές είναι η πρωτεΐνη p24.

2. Γλυκοπρωτεΐνες του εξωτερικού περιβλήματος που παράγονται από το γονίδιο *env*, οι οποίες καλύπτουν την επιφάνεια του ιού και παίζουν σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ του ιού και του κυττάρου ξενιστή. Οι γλυκοπρωτεΐνες του εξωτερικού περιβλήματος του HIV, γνωστές ως *gp160*, *gp120* και *gp41*, επίσης εμφανίζονται στην επιφάνεια των μολυσμένων κυττάρων και δύναται να παίζουν ρόλο στη μετάδοση της μόλυνσης από κύτταρο σε κύτταρο και στην ανάπτυξη της ασθένειας.
3. Ένζυμα που παράγονται από το γονίδιο *pol*, που καταλύει έναν αριθμό από βιοχημικές αντιδράσεις στον κύκλο ζωής του ιού. Τα γνωστά ένζυμα είναι η αντίστροφη μεταγραφή (ER), η πρωτεάση, η ενδονουκλεάση και η ριβονουκλεάση H και είναι πιθανοί στόχοι για φάρμακα έναντι του ιού.

Επιπλέον, μελετάται ένας αριθμός από μικρές πρωτεΐνες, γνωστές ως ρυθμιστικές πρωτεΐνες, που παίζουν ρόλο στον έλεγχο και το συντονισμό των γεγονότων του κύκλου ζωής του ιού. Ρυθμιστικές πρωτεΐνες παράγονται από γονίδια που ονομάζονται *tat*, *vpr* και *nef*. Αυτές, καθώς και οι πρωτεΐνες που αναφέρθηκαν παραπάνω, μελετώνται με τη χρήση τεχνικών μοριακής βιολογίας, για να αναλυθεί η λειτουργία τους και ο μηχανισμός δράσης τους, με σκοπό να ορισθούν οι πιθανοί στόχοι της δράσης των φαρμάκων έναντι του ιού.

Μια σημαντική τεχνική για τη μελέτη της δομής των συστατικών του ιού είναι η κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ. Η αξία δομικών δεδομένων που αφορούν πρωτεΐνες του HIV είναι ότι δύναται να χρησιμοποιηθούν στο σχεδιασμό μορίων, τα οποία να έχουν δράση έναντι του ιού, ώστε να έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα.

Ένας περιοριστικός παράγοντας για τους κρυσταλλογράφους είναι η διαθεσιμότητα σχετικά μεγάλης ποσότητας καθαρών πρωτεϊνών HIV, που απαιτούνται για την παρασκευή των κρυστάλλων. Παρόλο που η κατάσταση είναι τώρα κάπως καλύτερη και αρκετό υλικό είναι διαθέσιμο, οι πρωτεΐνες του HIV παρουσιάζουν δυσκολία στο να κρυσταλλωθούν.

Είναι γνωστό ότι πολλοί άνθρωποι μολυσμένοι με τον HIV παραμένουν σε καλή κατάσταση για μερικά χρόνια. Κατά το στάδιο της μόλυνσης, ο ιός παραμένει λανθάνων στα λεμφοκύτταρα και πιθανώς σε άλλα σημεία στο σώμα για μερικά έτη. Αυτή η λανθάνουσα κατάσταση διατηρείται μέσω μιας σύνθετης αλληλεπίδρασης ρυθμιστικών στοιχείων. Ομοίως, εάν διαταραχθεί αυτή η ισορροπία, θα προκληθεί έναρξη της διαδικασίας αναπαραγωγής του ιού καθώς και παθολογικές αλλαγές. Μελέτη της ρυθμιστικής διαδικασίας θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει στην ανάπτυξη θεραπειών που να διατηρούν τη λανθάνουσα κατάσταση και να επιβραδύνουν την εμφάνιση της ασθένειας επ' αόριστον.

Μια σημαντική αρχή στη βιολογία είναι ότι η πλήρης κατανόηση ενός συστήματος δεν δύναται να επιτευχθεί απλώς μελετώντας τα επιμέρους τμήματά του. Στην περίπτωση του HIV, αυτό σημαίνει ότι υπάρχει ανάγκη να μελετηθεί η διαδικασία της μόλυνσης στους ανθρώπους και, σε ένα ενδιάμεσο στάδιο της οργάνωσης, η αλληλεπίδραση του ιού με τα κύτταρα σε καλλιέργεια κυττάρων στο εργαστήριο. Μελέτες όπως οι ανωτέρω απαιτούνται, για να αντιληφθούμε πληρέστερα τη λειτουργία των συστατικών του ιού. Επίσης, παρέχουν μια γέφυρα μεταξύ των μελετών που αφορούν τα στελέχη του ιού από τη μια μεριά και την ανοσολογική έρευνα που περιγράφεται παρακάτω από την άλλη. Οι ερωτήσεις που πρέπει να τεθούν είναι:

1. Γιατί μερικά στελέχη ιών έχουν μεγαλύτερο παθολογικό αποτέλεσμα στα κύτταρα σε μια καλλιέργεια στο εργαστήριο από ό,τι σε άλλες;
2. Πόσοι διαφορετικοί κυτταρικοί τύποι δύναται να μολυνθούν με τον HIV;
3. Ποιοι μηχανισμοί ενεργοποιούνται κατά την είσοδο του HIV στα κύτταρα;

4. Υπάρχουν άλλοι υποδοχείς, εκτός από το γνωστό CD4, που να παίζουν ρόλο στην είσοδο του HIV σε μερικά κύτταρα;

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε πολλά από τα δεδομένα που προκύπτουν. Για παράδειγμα, εάν ο ιός που απομονώθηκε από έναν συγκεκριμένο ασθενή είναι πολύ μολυσματικός στο εργαστήριο, σημαίνει άσχημη πρόγνωση για τον ασθενή ή ότι έχει επιλεγεί κατά τη διάρκεια της καλλιέργειας στο εργαστήριο;

Οι ανοσιακές ανταποκρίσεις στη μόλυνση του HIV απαιτούν ειδική προσοχή, επειδή, σε αντίθεση με άλλες μολύνσεις από ιούς που έχουν μελετηθεί με λεπτομέρεια στο παρελθόν, τα κύτταρα του οργανισμού τα οποία έχουν μολυνθεί με τον HIV, γνωστά ως βοηθητικά λεμφοκύτταρα, είναι μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος, που συνήθως αποτελεί μηχανισμό άμυνας έναντι της μόλυνσης. Τα εμβόλια δρουν μιμούμενα τη μόλυνση και γι' αυτό διεγείρουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο θα ενεργοποιηθεί ταχέως, εάν και όταν εκτεθεί στη γνήσια μόλυνση. Ωστόσο, στη μόλυνση με HIV, διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος θα ήταν δυνατόν να ενθαρρύνει την αντιγραφή του ιού και να εντείνει την ασθένεια. Η μελέτη των φυσικών ανοσοποιητικών ανταποκρίσεων στον HIV είναι, ωστόσο, ουσιαστική προϋπόθεση για την ανάπτυξη του εμβολίου και θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει σε περισσότερες άμεσες εφαρμογές στη θεραπεία των ασθενών με μόλυνση με HIV.

Υπάρχουν δύο τύποι ανοσο-ανταπόκρισης που μεσολαβούν από λεμφοκύτταρα: αυτές που καλούνται ανταποκρίσεις που μεσολαβούν από τα T-λεμφοκύτταρα και η παραγωγή αντισωμάτων από τα B-λεμφοκύτταρα. Τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που είναι ικανές να προσδένονται ειδικά σε ξένες πρωτεΐνες που έχουν εισέλθει στην κυκλοφορία και να τις μετατρέπουν σε αβλαβείς. Τα αντισώματα, τα οποία αναγνωρίζουν τις περισσότερες από τις πρωτεΐνες του HIV, παράγονται σε κάποιο στάδιο κατά τη μόλυνση. Εφόσον το πρότυπο των αντισωμάτων που είναι παρόν στο αίμα σε οποιοδήποτε χρόνο ποικίλλει, είναι αναγκαίο να μελετηθεί μεγάλος αριθμός ασθενών καθ' όλη την πορεία της μόλυνσης, για να αντιληφθούμε τι συμβαίνει και να κατανοήσουμε τη σημασία των αλλαγών που λαμβάνουν χώρα. Μερικά επαναλαμβανόμενα γνωρίσματα προκύπτουν. Το αντίσωμα στην κύρια πρωτεΐνη p24 του εσωτερικού περιβλήματος παρעυρίσκεται κατά την πρώιμη λοίμωξη, αλλά εξαφανίζεται στην προχωρημένη ασθένεια. Ανοσιακές ανταποκρίσεις στις γλυκοπρωτεΐνες του εξωτερικού περιβλήματος, τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες και την αντίστροφη μεταγραφή δεν φαίνεται να σχετίζονται με την κατάσταση της ασθένειας με οποιοδήποτε πειστικό τρόπο. Έτσι, μόνο αντισώματα έναντι των γλυκοπρωτεϊνών του εξωτερικού περιβλήματος έχει βεβαιωθεί ότι έχουν εξουδετερωτικές ικανότητες *in vitro*: δηλαδή να είναι ικανές να αδρανοποιούν ή να ελαττώνουν το αποτέλεσμα των ιών στην κυτταροκαλλιέργεια. Η σπουδαιότητα του φαινομένου της εξουδετέρωσης για έναν ασθενή δεν είναι αντιληπτή και συνεχίζει να αποτελεί αντικείμενο διεθνούς συζήτησης. Ελπίζεται ότι μελέτες σε πρότυπα συστήματα ζώων θα οδηγήσουν σε ευρύτερη αντίληψη των ανοσιακών μηχανισμών και των τύπων των ανταποκρίσεων (μέσω κυττάρων και αντισωμάτων) που θα χρειασθεί να παραγάγει ένα επιτυχημένο εμβόλιο.

Άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος – όπως τα μακροφάγα, τα μονοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα – είναι επίσης ευαίσθητα στη λοίμωξη με HIV στο εργαστήριο, αν και η έκταση με την οποία αυτό συμβαίνει *in vivo* είναι αβέβαιη. Αυτά μελετώνται με σκοπό να ανακαλυφθεί ο ρόλος τους στην παθογένεια του HIV, για να καθορισθεί τι υποδοχείς χρησιμοποιούνται στα κύτταρα για την είσοδο του ιού και τελικά να εξετασθούν οι εφαρμογές των αποτελεσμάτων για την ανάπτυξη εμβολίων. Αυτά σχετίζονται στενά με τις βιολογικές μελέτες των ως άνω κυττάρων.

Έρευνες στο εργαστήριό μας

Αυξημένη έκφραση των ογκογονιδίων έχει αναφερθεί σε μεγάλη ποικιλία όγκων του ανθρώπου και έχει συσχετισθεί με πολλές κλινικές παραμέτρους.⁴ Η έκφραση των ογκογονιδίων *ras*, *c-myc* και *c-erbB-2* έχει μελετηθεί στο μεσογειακό σάρκωμα Kaposi· ορισμένοι άλλοι όγκοι έχει αναφερθεί επίσης ότι εμφανίζονται συχνά στους ασθενείς με AIDS και πιστεύεται ότι τα ογκογονίδια συμμετέχουν ενεργά σε αυτή τη διαδικασία. Η αλληλεπίδραση, όμως, μεταξύ των ογκογονιδίων και του ιού του AIDS δεν είναι γνωστή.

Είναι γνωστό ότι τα γονίδια *ras* και οι φορβολικοί εστέρες (TPA) συνεργάζονται στον κυτταρικό μετασχηματισμό *in vitro* και *in vivo* και ότι ο προαγωγέας του γονιδίου *H-ras1* του ανθρώπου ανταποκρίνεται στους TPA. Με μελέτες μας, δείξαμε ότι η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη p21 του ογκογονιδίου T24 *H-ras1* διεγείρει τη γονιδιακή έκφραση μέσω των αλληλουχιών LTR του HIV-1.⁶ Γνωρίζουμε όμως ότι το T24 *H-ras1* πυροδοτεί την έκφραση δύο άλλων γονιδίων, των *fos* και *jun*, που τα προϊόντα τους δομούν ετεροδιμερή, τα οποία συνδέονται σε TPA ανταποκρινόμενες/AP-1 αλληλουχίες πρόσδεσης. Αυτό δύναται να έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς με καρκίνο που οφείλεται στην υπερέκφραση του *ras* να είναι περισσότερο επιρρεπείς στις βιολογικές συνέπειες του HIV-1.⁶

Έχουν περιγραφεί διάφορα ρυθμιστικά στοιχεία στο LTR του HIV-1. Ανάμεσά τους ένα ρυθμιστικό στοιχείο που δρα *trans*, μια περιοχή με ιδιότητες επαυξητή και με θέσεις σύνδεσης των μεταγραφικών παραγόντων Sp1 και NFκB, ένα στοιχείο που ανταποκρίνεται στους φορβολικούς εστέρες καθώς και ένα αρνητικό ρυθμιστικό στοιχείο. Τα γλυκοκορτικοειδή είναι γνωστά για το ευρύ φάσμα δράσεων που έχουν, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της έκφρασης ορισμένων κυτταρικών γονιδίων· ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν ότι τα κορτικοστεροειδή παίζουν ρόλο στη ρύθμιση της έκφρασης και της απελευθέρωσης του ιού. Η επαγωγή αυτή της αναπαραγωγής του ιού από τις ορμόνες και από άλλους παράγοντες πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από τη χρήση τους σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα, που στοχεύουν στην αντιμετώπιση λοιμώξεων με ιούς ή άλλων ασθενειών παρουσία λοίμωξης από ιό. Πρόσφατες μελέτες στο εργαστήριό μας έχουν δείξει την ύπαρξη αλληλουχιών GRE στην LTR του ιού,⁷ που ανταποκρίνονται στα στεροειδή και στους παράγοντες ανάπτυξης.⁸

Τα αντικαρκινικά φάρμακα *cis*-πλατίνη και αδριαμυκίνη χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αρκετών όγκων του ανθρώπου. Αν και το ακριβές σημείο δράσης των δύο αυτών φαρμάκων δεν είναι γνωστό, φαίνεται πως η αλληλεπίδραση με το DNA παίζει σημαντικό ρόλο.

Πρόσφατες μελέτες στο εργαστήριό μας έδειξαν ότι τα ως άνω φάρμακα αλληλεπιδρούν με την αλληλουχία LTR του HIV-1.⁹⁻¹¹ Μία πιθανή εξήγηση για τη δράση της *cis*-πλατίνης και της αδριαμυκίνης είναι ότι συνδέονται σε ρυθμιστικές αλληλουχίες LTR του HIV που δρουν *cis* και εμποδίζουν την πρόσδεση πρωτεϊνών που ρυθμίζουν αρνητικά την έκφραση του ιού. Η επαγωγή της LTR του HIV με τη βοήθεια αυτών των φαρμάκων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από τη χρήση τους σε θεραπευτικά σχήματα, που στοχεύουν στην αντιμετώπιση όγκων σε ασθενείς με AIDS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McCune JM. HIV-1: the infective process in vivo. *Cell* 1991, 64:351 – 363
2. Green W.C. Regulation of HIV-1 expression. *Ann Rev Immunol* 1990, 8:453 – 475
3. Cullen BR, Green WC. Regulatory pathways governing HIV-1 replication. *Cell* 1989, 58:423 – 426
4. Spandidos DA, Anderson MLM. Oncogenes and onco-suppressor genes: their involvement in cancer. *J Pathol* 1989, 157:1 – 10
5. Spandidos DA, Kaloterakis A, Yiagnisis M, Varatsos A, Field JK. Ras, c-myc and c-erbB-2 oncoprotein expression of AP-1 activity in human breast tumors as compared to normal adjacent tissue. *Anticancer Res* 1990, 10:1711 – 1713
6. Spandidos DA, Yiagnisis M, Pintzas A. Human immunodeficiency virus long terminal repeat responds to transformation by the mutant T24 H-ras oncogene and it contains multiple AP-1 binding/TPA inducible consensus sequence elements. *Anticancer Res* 1989, 9:383 – 386
7. Katsanakis CD, Sekeris CE, Spandidos DA. The human immunodeficiency virus long terminal repeat contains sequences showing partial homology to glucocorticoid responsive elements. *Anticancer Res* 1991, 11:381 – 384
8. Spandidos DA, Zoumpourlis V, Kotsinas A, Tsiriyotis C, Sekeris CE. Response of human immunodeficiency virus long terminal repeat to growth factors and hormones. *Anticancer Res* 1990, 10:1241 – 1246
9. Spandidos DA, Zoumpourlis V, Kotsinas A, Maurer HR, Patsilnakos P. Transcriptional activation of the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequences by cis-platin. *Genet Anal Techn Appl* 1990, 7:138 – 141
10. Zoumpourlis V, Patsilnakos P, Kotsinas A, Maurer HR, Lenas P, Spandidos DA. Cis-platin stimulates expression of the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequences in human fibroblasts. *Anti-Cancer Drugs* 1990, 1:55 – 58
11. Zoumpourlis V, Kerr DJ, Spandidos DA. Doxorubicin stimulates transcription from the human immunodeficiency virus long terminal repeat sequences. *Cancer* (υπό δημοσίευση)