

ББК 28.074  
Б72

***Рисунки автора***

**Бобкова М.Р.**  
Б72 Латентность ВИЧ. – М.: Человек, 2021. – 228 с., ил.  
ISBN 978-5-906132-57-4

Книга посвящена актуальной проблеме излечения ВИЧ-инфекции и предназначена для врачей всех медицинских специальностей, связанных с диагностикой, мониторингом и лечением ВИЧ-инфекции, а также для студентов и всех, кто хочет расширить свои представления об этом инфекционном заболевании.

В тексте содержится большое количество авторских цветных иллюстраций, а также перечень литературы, рекомендуемой для самостоятельного чтения.

**ББК 28.074**

**ISBN 978-5-906132-57-4**

© Бобкова М.Р., 2020  
© Издательство «Человек»,  
издание, оформление, 2021

## Содержание

<b>I. Биологические основы латентности ВИЧ</b>	<b>9</b>
Патогенез ВИЧ-инфекции	9
Заражение и ранние события ВИЧ-инфекции	9
Вирусологический синапс	11
Острая ВИЧ-инфекция	12
Активация иммунной системы при ВИЧ-инфекции	14
Хроническая ВИЧ-инфекция	17
Формирование резервуаров ВИЧ	19
Размножение ВИЧ в клетке	19
Структура вириона ВИЧ	20
Геном ВИЧ	21
Структурные белки ВИЧ	22
Gag	22
Предшественник Gag-Pol	22
PR	22
RT	22
IN	22
Env	23
Жизненный цикл ВИЧ	23
Интеграция ВИЧ	24
Неинтегрированные формы кДНК	24
Формирование PIC в цитоплазме клетки	25
3'-процессинг кДНК	26
Транслокация PIC в ядро клетки	27
Поиск участка интеграции кДНК	28
Транскрипция провирусной ДНК ВИЧ	30
Роль архитектуры хроматина	30
Собственно транскрипция провируса ВИЧ	31
Белок Tat	33
Ориентация провируса и транскрипционная интерференция	34
Посттранскрипционная модификация мРНК ВИЧ	36
Сплайсинг и трансляция	37
Сплайсинг РНК ВИЧ	37
Синтез вирусных белков и сборка вирионов	39
Сборка и отпочковывание новых вирионов	42
Клеточные и вирусные механизмы персистенции ВИЧ	44
Эпигенетические факторы клеточной латентности ВИЧ	45
Ремоделирование хроматина и модификации гистонов	45
Метилирование ДНК	47
МикроРНК и антисмысловые РНК	48
Неэпигенетические факторы персистенции ВИЧ	51
Клеточные факторы транскрипции	51
Секвестрация Р-TEFb	51

Другие факторы транскрипции .....	52
Вирусные факторы транскрипции .....	53
Рекомендованная литература.....	56
<b>II. Резервуары и АРТ .....</b>	<b>57</b>
Антиретровирусная терапия .....	57
Механизмы действия антиретровирусных препаратов .....	57
Ингибиторы проникновения .....	58
Ингибиторы обратной транскриптазы .....	60
Ингибиторы интегразы .....	61
Ингибиторы протеазы.....	62
Возможности и ограничения современной АРТ .....	62
Динамика популяции ВИЧ в ходе АРТ .....	64
Латентность или остаточная репликация? .....	66
Клеточные резервуары ВИЧ.....	71
Покоящиеся CD4+ Т-клетки .....	73
Формирование CD4+ Т-клеточных резервуаров .....	74
Макрофаги .....	76
Микроглия .....	80
Другие клетки – потенциальные резервуары ВИЧ.....	82
АРТ и резервуары .....	83
Начало формирования резервуаров ВИЧ .....	84
Раннее начало АРТ снижает объем резервуаров ВИЧ .....	86
Хроническая инфекция и резервуары .....	87
Пролиферация Т-клеток и клональная экспансия .....	88
Факторы, влияющие на объем резервуаров.....	91
Изменчивость ВИЧ и резервуары .....	92
Лекарственная устойчивость и «архивация» резистентных вирусов.....	93
Отмена АРТ и резервуары .....	94
Ингибиторы интегразы ВИЧ и резервуары .....	97
Анатомические резервуары ВИЧ .....	100
Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) .....	101
Лимфоидная ткань .....	102
Урогенитальный тракт .....	104
ЦНС .....	105
Подходы к решению проблемы санктуариев .....	107
Рекомендованная литература .....	110
<b>III. Методы анализа популяции латентного ВИЧ .....</b>	<b>111</b>
Способы измерения объема резервуаров ВИЧ .....	112
Quantitative Viral Outgrowth Assay (QVOA) .....	112
Молекулярные методы .....	115
ДНК ВИЧ в клетке .....	115
Alu-gag PCR.....	117
Методы индукции вирусной РНК .....	119
TILDA .....	121

Транскрипционно- и трансляционно-компетентные вирусы .....	123
Тотальная ДНК для оценки объема резервуаров .....	125
Клеточные маркеры латентных резервуаров ВИЧ.....	126
Модели для изучения латентности ВИЧ .....	126
Клеточные линии <i>in vitro</i> .....	127
Активированные Т-клетки .....	128
Покоящиеся клетки.....	129
Гуманизированные мыши .....	130
Обезьяны (non-human primates) .....	134
«Элитные контроллеры» .....	138
Механизмы контроля репликации ВИЧ у ЕС .....	140
Резервуары ВИЧ у элитных контроллеров .....	142
Рекомендованная литература .....	145

#### IV. Подходы к эрадикации и функциональному излечению

<b>ВИЧ-инфекции</b> .....	146
Эрадикация и функциональное излечение.....	146
Трансплантация стволовых клеток .....	147
Генная терапия .....	153
Инструменты генетического редактирования.....	154
Генная терапия в лечении ВИЧ-инфекции .....	158
Манипуляции с CCR5.....	158
Провирусная ДНК ВИЧ – мишень генной терапии .....	160
Другие мишени генной терапии ВИЧ-инфекции.....	162
Раннее начало лечения .....	164
Посттерапевтический контроль .....	168
Основные терапевтические стратегии .....	172
Стратегии shock-and-kill .....	173
Фармакологические подходы: LRAs .....	173
Цитокины и рецепторы .....	174
Гистоновые деацетилазы.....	177
Гистоновые и ДНК-метилазы .....	179
Агонисты протеинкиназы С .....	179
BET-ингибиторы .....	180
Другие потенциальные LRAs .....	180
Иммунологические подходы .....	183
Терапевтическая вакцина .....	183
Стимуляция CTL-ответа .....	183
DC-вакцина .....	186
Адоптивная иммунотерапия .....	189
Химерные антигенные рецепторы.....	189
Широко нейтрализующие антитела.....	191
Клеточные эффекты антител.....	193
Immune checkpoints inhibitors .....	195
Усиление апоптоза .....	197
Стратегии block-and-lock .....	200

Вирусные белки – объекты block-and-lock .....	201
Didehydro-Cortistatin A (dCA) .....	201
Tat-транс-доминантные негативные белки и Nullbasic.....	203
Ингибирование инициации и элонгации транскрипции .....	203
Гибридный белок HEXIM1-Tat .....	203
Triptolide .....	204
Ингибиторы HSP90 .....	204
Ингибиторы FACT .....	204
Модуляторы BRD4 .....	204
Ингибиторы mTOR .....	205
LEDGINS .....	205
PHK-индуцированный эпигенетический silencing .....	206
Иммунологические подходы в стратегии block-and-lock .....	208
Рекомендованная литература .....	211

<b>V. Организация клинических исследований резервуаров ВИЧ .....</b>	<b>213</b>
Аналитическое прерывание АРТ .....	213
Риски аналитического прерывания АРТ .....	213
Этические вопросы.....	215
Вопросы терминологии .....	215
Информированное согласие .....	216
Группа плацебо .....	217
Дизайн испытаний, включающих АТІ .....	218
Критерии включения.....	218
Критерии исключения.....	219
End-points и критерии возобновления АРТ .....	220
Мониторинг в периоде АТІ .....	223
Посттерапевтические контроллеры и АТІ.....	225
Рекомендованная литература .....	227