

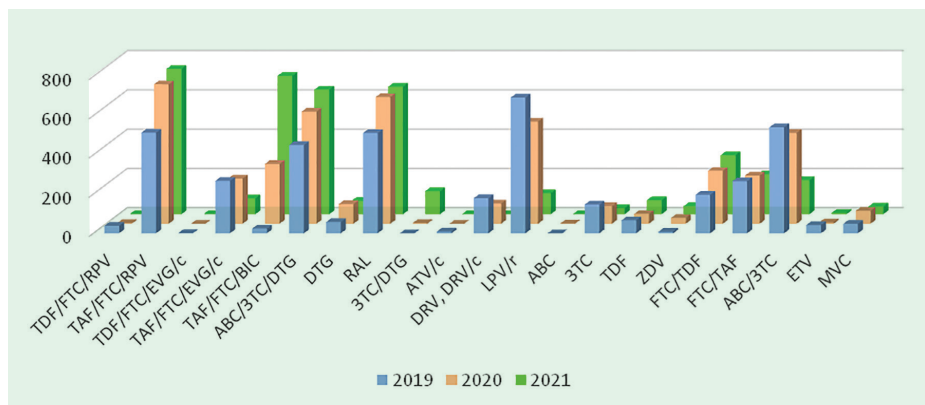
ciace (20, 21). Buněčný rezervoár má velmi rozsáhlou anatomickou lokaci. Kromě kompartmentu krevních elementů, který obsahuje pouze 2 % všech lymfocytů v lidském těle, které mohou být infikovány HIV (9), se nachází v lymfatických uzlinách, slezině, lymfoidní tkáni střeva (gut-associated lymphoid tissue, GALT), mozku, játrech, genitálním traktu, plicích, ledvinách a patrně i jiných orgánech (1, 8, 16, 20).

Velikost rezervoárů je determinována stadiem infekce HIV, délkou trvání infekce a dobou zahájení ART (13, 14). **Co nejdříve zahájená ART** je dosud jediným a nejlepším způsobem, jak minimalizovat rozsah latentně infikovaných buněk. Časná ART dokáže suprimovat HIV v periferní krvi na nedetekovatelnou úroveň, nedokáže však inhibovat virovou transkripční aktivitu v GALT, uzlinách a dalších orgánech. GALT reprezentuje 70 % hmotnosti imunitního systému a nejrozsáhlejší část lymfatické tkáně lidského těla. Je současně největším rezervoárem CD4+ lymfocytů, který je minimálně ovlivnitelný časnou ART a má klíčovou roli v perzistenci latentně infikovaných buněk. Podle modelů na nehumánních primátech je bez léčby antiretrovirotiky infikováno HIV 62,3 % jeho buněk. Na rozdíl od jiné lymfatické tkáně počet infikovaných buněk v GALT při ART neklesá a dosahuje až 98 %. Právě v GALT byla při plně supresivní ART, která je u PLWH prokazována v periferní krvi, opakovaně zjištěna signifikantně nižší koncentrace antiretrovirotik (8).

Jak ukázaly studie, intenzifikace léčby současnými AR režimy není efektivní (13, 14). **Konvenční chemické molekuly** léčiv mají obdobnou schopnost pouze limitované buněčné penetrace a různé tkáně vykazují různou míru penetrace léčiv (11). Rezervoár latentně infikovaných buněk tvoří mnohočetné buněčné typy a tkáňové kompartmenty, které jsou patrně zdrojem virové reaktivace a **rebound virémie**, nastávající během 2–3 týdnů při poklesu supresivního tlaku ART či přerušení léčby (2, 8, 15, 17). Tyto anatomické bariéry se stávají bariérou efektivní léčby a možné eradikace infekce HIV (9, 8, 16).

Replikace HIV a jeho buněčná latence je patofyziologicky velmi komplexní proces. Byly vymezeny dvě základní strategie budoucího vývoje **terapeutické intervence – sterili-**

Graf 1. Počet balení léčiv v letech 2019–2021 v HIV centru FN Brno



ABC – abacavir, ATV – atazanavir, BIC – bictegravir, c – cobicistat, DTG – dolutegravir, DRV – darunavir, ETV – etravirin, EVG – elvitegravir, FTC – emtricitabin, LPV – lopinavir, MVC – maravirok, r – ritonavir, RAL – raltegravir, RPV – rilpivirin, TAF – tenofovir alafenamid fumarát, TDF – tenofovir disoproxil fumarát, ZDV – zidovudin, 3TC – lamivudin

zační a funkční. Ideálním cílem sterilizační léčby je dosažení eliminace aktivních i latentních virových agens z lidského organismu. Cílem funkční léčby je navození dlouhodobé remise jako důsledku silné hostitelovy obranné reakce, zprostředkované imunitními mechanismy, i když kompetentní virové agens nadále zůstává v organismu. Aktuální těžiště výzkumu a vývoje budoucí léčby infekce HIV je zaměřeno na několik typů jak sterilizačních, tak funkčních terapeutických intervencí. Funkční léčba se v současné době jeví jako cíl realističtější a dříve dosažitelný (1, 17, 22).

Antiretrovirotika ve formě nanočástic

Nanočástice jsou pevné a koloidní částice o velikosti 10 nm až méně než 1 000 nm. Pro aplikaci v medicíně je doporučena velikost menší než 200 nm. Hlavní komponentou jsou prodrug léčiva na biokompatibilních nosičích v různých prostorových konformacích a formách (polymery, nanokapsuly, liposomy, dendrimery, micely), pro které je charakteristický velký povrch v poměru k objemu. Léčiva vykazují vyšší biologickou dostupnost s lepší distribucí a průnikem do variabilních tkáňových kompartmentů, konstantní uvolňování, delší biologický poločas a nižší toxicitu (23, 24). Tyto vlastnosti umožňují delší intervaly mezi jednotlivými terapeutickými dávkami, redukci terapeutické dávky a snížení rizika dlouhodobé toxicity. Následně se očekává vyšší adherence pacientů k léčbě a nižší vznik rezistence (24, 25). Nanočástice mají do určité míry odlišný metabolismus od

konvenčních molekul, proto je snížení rizika dlouhodobé toxicity zatím předpokladem spíše hypotetickým a jsou nezbytné další studie (16, 25).

Dlouhodobě působící pomalu uvolňovaná ART (long-acting slow effective release antiretroviral therapy, LASER ART) představuje nejmodernější formu modifikace léčiv (22, 26). Zatímco klasické molekuly antiretrovirotik proniknou do aktivovaných a částečně aktivovaných CD4+ lymfocytů s relativně krátkým poločasem maximálně v řádu několika málo týdnů, LASER ART proniká i do **CD4+ lymfocytů s dlouhým až extrémně dlouhým poločasem** několik desítek týdnů až let a má významně lepší penetraci do infikovaných buněk v heterogenních rezervoárech. Do buňky se dostane více než 80 % látky, která je postupně uvolňována a metabolizována na nativní aktivní látku (27).

Podle americké státní instituce Department of Health and Human Services (DHHS) je jako **„dlouhodobě působící“** definováno jakékoli léčivo, které je aplikováno v intervalu jedenkrát týdně nebo delším (5). V této modifikaci jsou s různým efektem testovány nové generace většiny stávajících antiretrovirotik – lopinavir, ritonavir, saquinavir, tenofovir, stavudin, efavirenz, rilpivirin a další (26, 28) a jsou vyvíjena léčiva úplně nová v aplikační formě parenterální, orální, inhalační i topické (5, 23, 24).

První LASER ART v klinické praxi je dvojkombinace **InSTI cabotegraviru (CAB)** a **NNRTI rilpivirinu (RPV)**. CAB je strukturálně podobný dolutegraviru, má velmi silný supresivní efekt na HIV a vysokou genetickou bariéru ke vzniku rezistence. RPV je nejsil-