

lační T lymfocyty, buňky s funkcí přirozených zabíječů (natural killer, NK) a zřejmě další buněčné subpopulace (12, 40). BNabs mají relativně málo nežádoucích účinků a technologicky je možné upravovat jejich molekuly za účelem modifikace různých vlastností (2, 38, 42). Žádná bNAb není účinná na absolutně všechny sérotypy HIV (17, 37). Určitým rizikem je relativně rychlý vznik **rezistence**. Pokud jsou bNabs aplikovány v monoterapii, dochází k silnému selektivnímu tlaku na minoritní preexistující virové varianty, které unikají neutralizaci a jsou zdrojem následného vzniku rezistentní virové populace (2, 15, 28, 37). Tomu lze do značné míry zabránit podáním směsi (koktejlu) alespoň dvou bNabs, které vykazují vysokou míru komplementárního spektra aktivity, což současně umožňuje podání nižší celkové dávky (17, 38, 40). Cílem takové intervence je depotní forma směsi bNabs, která by byla aplikována v subkutánní formě v intervalu 3–6 měsíců (28). Dlouhý poločas bNabs by také eliminoval každodenní nutnost užívání standardní ART a přispěl by ke snížení stigmatizace PLWH a zvýšení compliance (3, 31).

Stěžejním mechanismem účinku bNabs je vazba a inaktivace některých strategických struktur HIV (37, 38). Jedna z možností je přímá **vazba protilátky na vnímatelné epitopy** povrchového gp120 a transmembránového gp41 HIV. Tato vazba mění konformaci, inaktivuje vazebné místo na zevním obalu viru a zabrání vstupu viru do hostitelské buňky (2, 28, 29).

Rozpoznání specifických epitopů a jejich konformací neutralizačními bNabs je cesta pro vývoj **terapeutických vakcín**, které aktivují specifickou imunitní odpověď a indukují tvorbu protilátek podobných bNabs (29, 38, 40). Vakcín by byla stimulována specifická odpověď protilátková a ideálně i buněčná, která stabilně udrží virovou supresi a nedetekovatelnou virémii v plazmě. Takto navozená silná virová suprese by eliminovala potřebu další suprese antiretrovirotiky a v současné době naplňuje představu vrcholu léčby HIV (8). Uvedený model je do určité míry podobný imunologické reakci u dlouhodobých **non-progresorů neboli elitních kontrolorů HIV**, kteří představují maximálně 5–10% PLWH (17, 38). Tito jedinci dlouhodobě spontánně

bez nutnosti ART udržují počet CD4+ lymfocytů vyšší než 500 bb/μl, nedetekovatelný nebo minimální počet kopií RNA HIV-1/ml plazmy a generují silné neutralizační protilátky proti řadě cirkulujících sérotypů HIV. U většiny z nich však časem dochází k oslabení a vyčerpání přirozené suprese a propuknutí virové replikace (18).

Další alternativou je vazba protilátky na extracelulární doménu CD4 na povrchu buňky po vazbě s virovým receptorem gp120 (inhibice fáze po připevnění CD4) a následná inhibice fúze HIV a hostitelské buňky. Takovou aktivitu vykazuje **ibalizumab (IBA)**, první rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka anti-CD4 v klinické praxi, která byla schválena FDA v r. 2018. IBA je aplikován v intravenózní infuzi v intervalu 1× za 2 týdny se základním AR režimem. Při monoterapii IBA, stejně jako u ostatních antiretrovirotik, dochází k rychlému rozvoji rezistence (5, 29, 38, 40). Indikace je omezena na pacienty s virologickým selháním na jiných AR režimech a multirezistencí v rámci tzv. záchranné terapie (5, 43). V současné době probíhá 8 oficiálních klinických studií, které sledují optimální dávku léčiva při různých intervalech podání, v aplikační formě intravenózní i subkutánní (31).

Další humanizovanou monoklonální protilátkou je **leronlimab**, který zatím není schválen FDA. Leronlimab se váže s vysokou afinitou k extracelulárnímu chemokinovému receptoru CCR5 na povrchu buňky a interferuje se závěrečnou fází vazby HIV. Leronlimab má synergický efekt s maravirokem a je účinný i na kmény rezistentní k maraviroku (44). Momentálně jsou aktivní čtyři studie 2. a 3. fáze klinického hodnocení. Účinek leronlimabu je studován také u jiných klinických stavů, jako například u karcinomu prsu, metastatického kolorektálního karcinomu, nealkoholické steatohepatitidy, reakce štěpu proti hostiteli a koronavirového onemocnění 2019 (31, 44).

Různé technologické přístupy s využitím bNabs cílí na stimulaci komponent **vrozené i získané imunity**. Testována je například vazba protilátky na virem infikovanou buňku a následná aktivace komponent imunitního systému, které zahájí proces její buněčné apoptózy (29, 38, 40) nebo stimulaci efektivnější CD8+ T buněčné odpovědi (39).

Databáze klinických studií uvádí 20 aktivních studií bNabs v různých fázích klinického hodnocení, které sledují jejich vliv na virologické i imunologické parametry při infekci HIV (31).

Řada studií ukazuje, že bNabs jsou schopny neutralizovat virus, likvidovat infikované buňky, zmenšit velikost rezervoárů, inhibovat mezibuněčný přenos HIV, zvýšit clearance volného viru a snížit plazmatickou virémii (2, 40, 42). Časně podání bNabs, obdobně jako časná ART, snižuje tvorbu latentních rezervoárů a po aplikaci bNabs byl prokázán pokles množství provirové DNA v lymfatických uzlinách a GALT (8).

BNabs otevřely možnosti pro prevenci HIV, pasivní imunizaci (18), tzv. „léčbu bez antivirotik“ a eradikaci HIV (39). Protilátky a jejich deriváty proti různým strategickým strukturám HIV budou zřejmě **stěžejní komponentou budoucích léčebných režimů** nejspíše **v kombinaci s dalšími metodami**, jako je LASER ART a další (2, 8, 17, 38, 40). Klíčovým problémem je nadále velká genetická variabilita HIV a ne zcela jasně definované imunogenní faktory a reakce hostitele, nezbytné pro funkční uplatnění bNabs (29, 38, 40). Je třeba zmínit, že biologická léčba spočívající v dlouhodobém podávání protilátek hypoteticky snižuje riziko dlouhodobé toxicity klasické ART, na druhou stranu není zbavena rizik vyplývajících z jejich biologických vlastností, která dosud v mnoha případech nebyla přesně identifikována ani řešena (44).

Buněčná a genová terapie

Velmi realistickou vizí se stává buněčná a genová terapie dědičných i infekčních nemocí, včetně úplné clearance HIV z lidského organismu (1, 19). Možnost eliminace HIV ukázal případ „berlínského pacienta“ s infekcí HIV, který byl léčen pro akutní myeloidní leukemii. Tomuto pacientovi byly **transplantovány kmenové buňky** od dárce homozygotního pro mutaci chemokinového receptoru CCR5-Δ32 (8, 45, 46). CCR5 protein je lokalizován na zevním obalu CD4+ lymfocytů a v kooperaci s CD4 vazebným místem zahájí fúzi virového obalu M (neboli R5) tropního kmene HIV-1 s povrchovým obalem hostitelské buňky. Asi 1% světové populace je nositelem genetické mutace Δ32 genu, kódujícího CCR5 protein. Homozygoti jsou