

# HIV 現有與未來 可能的藥物發展

g944279 黃建翔

Acquired immune deficiency syndrome ( AIDS ) 自從在 1981 年被報導之後，一直是個人類無法完全治療的疾病，本次作業將會討論 Human immunodeficiency virus (HIV) 在現有藥物治療下能夠逃脫的機制，與可能發展的藥物研發。

## HIV 不易治療的理由

病毒 (Virus) 不同於細菌，其中有很大一點的差別就是細菌還可以找到某一些抗生素，可以將特定的菌種殺死，但病毒卻無法用藥物來殺死，只能靠人體自己產的免疫力去抵抗。而 HIV，卻是侵入了人體的免疫系統，破壞了唯一能夠殺死病毒的機制，於是，沒有了免疫系統的個體會暴露在各式各樣的病源體下，毫無抵抗能力，最後死於其他病症。

HIV 為一種 retrovirus，反轉錄病毒，在侵入細胞後會將病毒本身所帶有的 RNA 以反轉錄酶轉成 DNA，插入人類的 genome DNA 中，進入潛伏期，等待適當時機再行複製。與一般病毒不同的是，HIV 的潛伏期很長，可達到 44 個月，在潛伏期當中的病毒幾乎是不可能殺死的，這是 HIV 不易殺死的原因之一。

另外一點，反轉錄病毒的突變率很高，主要有兩個階段會產生突變，一為反轉時 RNA 變成 DNA 這個階段，另外一點則是在從 DNA 轉錄成 RNA 要變成病毒的時候，在 HIV 的 life cycle 中，這兩個轉錄時沒有 proofreading 的功能，很容易產生突變，也就是如此，有很大的機率會產生抗藥性，所以在藥物治療上有相當程度的困難。

而人體本身是可以對抗 HIV 病毒的，根據研究發現，HIV 的宿主 CD4 細胞，也是跟 HIV 的在人體內的量互相拮抗，CD4 細胞的量越高，HIV 的量越少，反之亦然。在人體一開始感染 HIV 時 CD4 細胞會快速下降，不過引發免疫反應後就慢慢回升，此時 HIV 就降至一個很低的量，但是由於會潛伏在人體 DNA 內，所以不會被完全清除。等到 HIV 在潛伏期中慢慢累積突變，突變至人體免疫系統對他不起反應，或是 HIV 能夠自制人體產生的免疫反應時，HIV 就不再被抑制，於是大量增生，造成免疫系統癱瘓，也就是後來致死的原因。故，感染了 HIV 若是能夠保持高量的 CD4 細胞，也就是讓身體維持在健康的狀態，是能夠減緩發病時間的。

## HIV 治療藥物

以下是目前可用來治療 HIV 的藥物以及藥物種類列表：

種類	Nucleoside Analogs	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	Nucleotide Analogue	Protease Inhibitors
藥物	zidovudine/ <i>Retrovir</i> (AZT, ZDV)	nevirapine/ <i>Viramune</i> (NVP)	tenofovir DF/ <i>Viread</i> (TDF)	indinavir/ <i>Crixivan</i>
	didanosine/ <i>Videx, Videx EC</i> (ddI)	delavirdine/ <i>Rescriptor</i> (DLV)		ritonavir/ <i>Norvir</i>
	zalcitabine/ <i>HIVID</i> (ddC)	efavirenz/ <i>Sustiva</i> (EFV)		saquinavir/ <i>Invirase, Fortovase</i>
	stavudine/ <i>Zerit</i> (d4T)			nelfinavir/ <i>Viracept</i>
	lamivudine/ <i>Epivir</i> (3TC)			amprenavir/ <i>Agenerase</i>
	abacavir/ <i>Ziagen</i> (ABC)			lopinavir/ritonavir, <i>Kaletra</i>

由此可見，目前的 HIV 藥物大致可分兩種，一種是反轉錄酵素抑制藥物 (Nucleoside Analogs, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, Nucleotide Analogue)，另一種為病毒 protease 的抑制藥物。

現有 HIV 反轉錄酵素抑制藥物中最有名的應屬 AZT (zidovudine)，但是為什麼這類藥物還是不能夠有效治療呢？原因還是病毒突變太快，抗藥性產生的太快，以致最後失去作用，甚至連最常用的 AZT 本身，也不是最能抑制反轉錄酵素的藥物，而是最能夠接受突變的反轉錄抑制藥物。同樣的事情也發生在 protease 抑制藥物上面，不論如何製造新藥，病毒總是會有些許可存活下來的突變種，而這些突變種就會取代原本病毒的位置，所以對病人來講，前後是沒有什麼差別的。所以在藥物上，很難找到根治的方法。

近來有發現有一類族群的人對 HIV 病毒免疫，是因為他們 T-cell 上的 chemokine receptor 有突變，可能造成 HIV 病毒無法入侵的原因。不過有另一類的人長期在 HIV 的感染下卻不會進入 AIDS，原因不明，仍要研究。

## HIV life cycle

在開始討論其他可能發展藥物的途徑前，先要來了解 HIV 的生活史。註明星

號處後面會加以討論。

HIV 進入人體以後，首先會以 gp120 與 CD4 上的 receptor 結合 \*1，然後由 gp41 帶入細胞 \*2，然後病毒將 RNA 與反轉錄酵素釋放出來，開始反轉錄 RNA 成 DNA \*3，然後經由 integrase 的作用將此段反轉錄的 DNA 插入人體的 DNA 中 \*4。當病毒 DNA 插入人體 DNA 後，可能會進入一段非常長的潛伏期，長達 44 個月。在這段期間中，病毒對藥物是免疫的 \*5。當病毒要開始活化時，首先是人體的 NFkB 會去結合病毒 DNA 的 LTR \*6，然後轉錄出病毒的 mRNA，此時轉錄出來的 mRNA 量不會很多，大部份會 splice 成為病毒本身的 transcription activator 如 Tat \*7 與 Rev \*8。此 transcription activator 會回去大量生產 mRNA，在大量生產下，有的 mRNA 會被 splice 成其他的病毒蛋白，如外套膜、protease 等 \*9，之後 protease 會裁剪其他病毒蛋白成為合適的片斷，然後這些蛋白會組成病毒，最後出細胞膜成為新的病毒。

### 現有的藥物發展

1. gp120 會與 CD4 receptor 結合，這裡或許可以改變 gp120 的結構或是 receptor 的結構來抑制 HIV 擴散，這裡還在研發藥物。如果這裡的藥物研發出來，可望會比反轉錄酵素抑制藥物與病毒 protease 的抑制藥物還要有效，因為這裡作用的地點是在細胞外，而非前兩者在細胞內，少了需要吸收的過程，可以比前兩者達到較好的效果。又，如果改變 gp120 的結構研發不成功，可以考慮改變 CD4 receptor 的結構，這樣或許會跟前面所提到的突變族群一樣，但在此之前，要先排除前面突變族群本身所帶的遺傳疾病。
2. gp41 雖然可以當作藥物目標，但是預期效果不會很好，就像 Adamantanes 在對抗流感一樣，作用地點在細胞內，加上會突變的因素，所以不建議往此方面發展。
3. 反轉錄酵素之所以會成為很多藥物研究的目標，是由於這個酵素有別於人體的其他酵素，是一個就算抑制了也不會影響其他人體正常功能的目標，但在這麼多的藥物研發出來後，發現還是敵不過天擇加上突變的力量，只能治標不能治本。
4. Integrase 的抑制藥物正在研發，目前可能的藥物有 Merck 的 L-000870810，不過很可惜的，目前這個藥對肝與腎臟會造成影響，所以還在研發當中。
5. 個人認為，要完全根治 HIV，必須從這段潛伏期下手，詳情請見後面個人想法。
6. 想過對 NFkB 下手做 inhibitor，但是此 transcription factor 對人體很重

要，最好不要亂來。

7. Tat 是一個病毒基因，在人體內沒有，故很可能做成藥物目標，但是在之前 Roche 的研究中，的確是做出 Tat inhibitor，但是卻不能在病人中使用，原因目前還不知道。
8. Rev 同上，目前很多人在研究發展藥物，可以查到的有 Proflavine，CRM1 inhibitor，pipeline…等，許多種藥物，但是似乎還沒有藥物能夠上市。
9. protease inhibitor 目前已有藥物可供使用，但還不能達到完全根治 HIV 的效果，原因前面討論過了。
10. 何大一的雞尾酒療法是將許多藥物合在一起使用，或許可以降低病毒抗藥性產生的機會，但是目前還是失敗了。

### 個人想法

個人認為，在發展藥物的過程中，只是想要阻止病毒複製是沒有很大成效的，因為潛伏期的病毒 DNA 永遠不會消失，大家殺來殺去只能殺死它產生出來的分身。如果說要使用一種藥使用到潛伏期消失為止，那需要到 44 月或者更多，抗藥性早已產生，最後還是會沒有效用。故，個人認為**真正需要研究的是要如何去殺死或者是活化潛伏期的 DNA，或者是被寄生的 T-cell**，然後搭配兩三種有效抑制病毒複製的藥物，如此一來，在大量撲殺且沒有殘存潛伏期病毒的情況下，才可能達到根治的效果。

以下是一些個人想法，沒有實質的理論與實驗數據。

1. 尋找可能的 chemical 或者是 condition 可以誘發潛伏期的病毒 DNA。搭配其他現有藥物使用。
2. 製作可與病毒 DNA 結合的 protein，且與誘發細胞死亡的 protein 有關。在與病毒 DNA 結合後，此 protein 會改變，誘發細胞 apoptosis 或者是任何可以殺死細胞的過程。如此一來，使用此藥物可以殺死被寄生細胞，根絕原因。
3. 同上製作可與病毒 DNA 結合的 protein，但是效果是將此段 DNA 切除或是永久 inactivate。
4. 尋求可以一次殺死所有 T-cell 的藥物，不一定要專門對付病毒的，然後將病人完全隔離在無菌房，直到病人新的免疫 T-cell 成長出來。此方法有點異想天開，也太難實行，但在理論上是行的通的，只是做起來太難。
5. 與病毒共存：就像那突變的族群，CD4-receptor 有突變以致對病毒有免疫力，此藥物是改變 CD4-receptor，故病人會有其他疾病的產生，但是

免於變成 AIDS。

以上幾點是個人想法，也是此篇報告的重點，或許永遠不可能實行，但這也算我目前對 AIDS 的一些想法的紀錄。

## Reference

Immunobiology 6<sup>th</sup> Janeway, Travers, Walport, Shlomchik

Virus dynamics and drug therapy. Proc natl. Acad. Sci. USA  
1997, 94:6971-6976

Viral dynamics in HIV-1 infection. Cell 1998, 93:665-671

Reconstitution of CD4+ T lymphocytes in HIV-infected individuals  
following antiretroviral therapy. Curr. Opin. Immunol.  
2001, 13:483-488

Recombination leads to the rapid emergence of HIV 1 dually resistant  
mutants under selective drug pressure. Proc natl. Acad. Sci. USA  
1996, 93:6106-6111.

Pre-existence and emergence of drug resistance in HIV-1 infection.

[http://www.hopkins-aids.edu/hiv\\_lifecycle/hivcycle\\_txt.html](http://www.hopkins-aids.edu/hiv_lifecycle/hivcycle_txt.html)

[http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental\\_drugs/032805\\_a.html](http://www.hivandhepatitis.com/recent/experimental_drugs/032805_a.html)

<http://www.aidsnews.org/2005/02/tat-inhibitor.html>