

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-115-125>



Текущие тенденции и будущее генно-клеточной иммунотерапии в лечении ВИЧ-инфекции

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде, А.А. Оганнисян

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1

Контакты: Александр Павлович Фаенко a.faenko@mknc.ru

Несмотря на значительные достижения в области антиретровирусной терапии, резервуары вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) продолжают сохраняться даже у пациентов, получающих комбинированную терапию. В последние годы наблюдаются обнадеживающие результаты в лечении ВИЧ, включая 2 случая функционального излечения, известные как «Берлинский пациент» и «Лондонский пациент», которые получили аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток от доноров с мутацией CCR5Δ32. Эти случаи подчеркивают важность генетически модифицированных стволовых клеток для достижения ВИЧ-устойчивости. Разработка методов редактирования генома, таких как CRISPR/Cas9, открывает новые горизонты в создании целевой терапии, направленной на удаление вируса из инфицированных клеток. Результаты исследований также показывают перспективы в применении клеточной иммунотерапии, включая Т-клетки с химерными антигенными рецепторами и естественные киллеры, которые могут улучшить контроль над ВИЧ благодаря способности распознавать и уничтожать инфицированные клетки. В свете этих достижений исследования в области генной терапии, нацеленной на коректоры, а также новые подходы, такие как методы активации и элиминации вируса, представляют собой важные шаги в стремлении к функциональному излечению ВИЧ.

В обзоре рассматривается прогресс в области генетических манипуляций, иммунотерапии и адаптации схем кондиционирования для разработки эффективных стратегий лечения ВИЧ у широкого круга пациентов.

Ключевые слова: ВИЧ, клеточная терапия, CAR-T, CAR-NK, CCR5

Для цитирования: Фаенко А.П., Дудина Г.А., Мабудзаде Ч.К., Оганнисян А.А. Текущие тенденции и будущее генно-клеточной иммунотерапии в лечении ВИЧ-инфекции. Онкогематология 2025;20(2):115–25.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-115-125>

Current trends and future of gene-cell immunotherapy in the treatment of HIV infection

A.P. Faenko, G.A. Dudina, Ch.K. Mabudzade, A.A. Ogannisyan

Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

Contacts: Aleksandr Pavlovich Faenko a.faenko@mknc.ru

Despite significant advancements in antiretroviral therapy, HIV viral reservoirs continue to persist even in patients receiving combination therapy. In recent years, promising results have emerged in HIV treatment, including two cases of functional cure known as the “Berlin patient” and the “London patient”, both of whom received allogeneic hematopoietic stem cell transplants from donors with the CCR5Δ32 mutation. These cases underscore the importance of genetically modified stem cells in achieving resistance to HIV. The development of genome editing methods, such as CRISPR/Cas9, opens new horizons for creating targeted therapies aimed at eliminating the virus from infected cells. Research also shows promise in the application of cell immunotherapy, including CAR T-cells and NK cells, which may enhance control over HIV due to their ability to recognize and destroy infected cells. In light of these achievements, research in gene therapy targeting co-receptors, as well as new approaches such as virus activation and elimination methods, represents critical steps toward achieving a functional cure for HIV.

This review discusses progress in genetic manipulation, immunotherapy, and the adaptation of conditioning regimens to develop effective treatment strategies for a broad range of HIV patients.

Keywords: HIV, cell immunotherapy, CAR-T, CAR-NK, CCR5

For citation: Faenko A.P., Dudina G.A., Mabudzade Ch.K., Ogannisyan A.A. Current trends and future of gene-cell immunotherapy in the treatment of HIV infection. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2025;20(2):115–25. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-115-125>

Введение

В последние годы заболеваемость ВИЧ-инфекцией демонстрирует тенденцию к снижению. К концу 2023 г. показатель пораженности ВИЧ в России составил 817,6 случая на 100 тыс. человек. Также в 2023 г. значительно увеличился охват населения тестированием на ВИЧ: обследование прошли 48 914 663 человека, что составляет 33,4 % от общего населения страны. При этом количество вновь выявленных случаев также постепенно сокращается [1].

Это стало возможным благодаря активному развитию системы здравоохранения в области диагностики ВИЧ-инфекции, а также широкому внедрению антиретровирусной терапии (АРТ). Значительную роль сыграли программы информирования населения, направленные на повышение осведомленности о путях передачи ВИЧ и методах защиты. Работа в рамках профилактики включала не только разъяснительную деятельность, но и расширение доступа к тестированию и лечению, что позволило снизить скорость распространения инфекции и улучшить качество жизни людей с ВИЧ-положительным статусом [2].

Современные антиретровирусные препараты обеспечивают воздействие на различные стадии репликации ВИЧ, что привело к значительному снижению уровня виремии до недетектируемых показателей стандартными методами [2]. Это позволило повысить продолжительность жизни пациентов с ВИЧ до уровней, сопоставимых с таковыми у людей без ВИЧ. Однако постоянный прием препаратов остается критически важным для предотвращения рецидивов инфекции. Одной из ключевых причин рецидива является наличие латентных резервуаров вируса в организме, которые сохраняют вирус в неактивной форме, что делает полную эрадикацию ВИЧ исключительно за счет АРТ невозможной [3].

Кроме того, терапия сопряжена с проблемами токсичности. Пролонгированное использование антиретровирусных препаратов может вызывать серьезные побочные эффекты, такие как нефротоксичность, гепатотоксичность и сердечно-сосудистые осложнения [4, 5]. Это ограничивает долгосрочную безопасность АРТ и повышает риск развития других хронических заболеваний у пациентов, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на их качестве жизни.

В связи с этим перед исследователями и практикующими врачами стоит важная задача разработки новых терапевтических стратегий, способных преодолеть существующие ограничения АРТ и обеспечить более эффективный контроль над ВИЧ-инфекцией с перспективой достижения полного излечения. Одним из наиболее многообещающих направлений является

клеточная иммунотерапия. Этот метод, зарекомендовавший себя в лечении ряда онкологических заболеваний, активно изучается для применения при ВИЧ [6, 7]. Проводятся как доклинические, так и клинические исследования, направленные на использование клеточных технологий как для борьбы с ВИЧ-инфекцией, так и для лечения сопутствующих патологий у пациентов с ВИЧ.

Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека принадлежит к семейству *Retroviridae*, роду *Lentivirus*, впервые был выделен и описан в 1983 г. [8]. Геном вируса представлен 2 одноцепочечными молекулами РНК, а также содержит ферменты, необходимые для его репликации, включая обратную транскриптазу, интегразу и протеазу. Белки и гликопротеины (gp41 и gp120), составляющие оболочку вируса, играют ключевую роль в его проникновении в клетки-хозяева. Зрелая форма ВИЧ представляет собой сферический вирион диаметром около 120 нм, покрытый липидной мембраной [9]. Выделено 2 типа ВИЧ: ВИЧ-1 обладает более высокой вирулентностью, легче передается и является основным возбудителем большинства случаев ВИЧ-инфекции по всему миру; ВИЧ-2 встречается преимущественно в странах Западной Африки [10].

Путь передачи ВИЧ связан с попаданием вируса на слизистые оболочки или внедрением через повреждения кожных покровов. Передача возможна через биологические жидкости инфицированного индивида, включая кровь, предэякулят, сперму, вагинальный секрет и грудное молоко. В то же время ВИЧ демонстрирует относительно низкую устойчивость во внешней среде. Нагревание вируса до 56 °С в течение 30 мин приводит к снижению его инфекционного титра в 100 раз, в то время как при температуре 70–80 °С инактивирование происходит за 10 мин. Кроме того, через 1 мин ВИЧ инактивируется под действием 70 % этилового спирта, 0,5 % раствора гипохлорита натрия, 1 % раствора глутаральдегида и 6 % перекиси водорода [11].

Основной клеточной мишенью ВИЧ являются CD4⁺-Т-хелперы (рис. 1), однако вирус поражает и другие клетки иммунной системы, включая макрофаги, дендритные клетки и отдельные типы Т-лимфоцитов, которые также служат резервуарами для вируса [9]. Взаимодействие вируса с этими клетками не только ослабляет их защитную функцию, но и способствует дальнейшему распространению инфекции в организме. Такой широкий спектр инфицируемых клеток усложняет полное удаление вируса и поддерживает его длительное латентное присутствие в организме, что является важным фактором при разработке стратегий лечения.

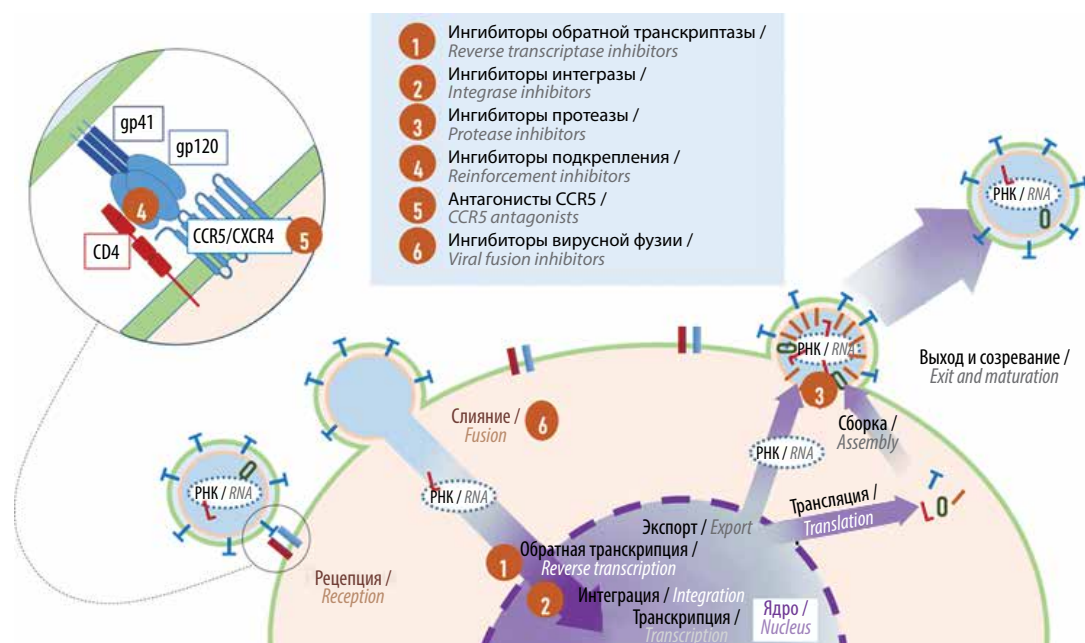


Рис. 1. Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека с указанием точек приложения антиретровирусной терапии
Fig. 1. Human immunodeficiency virus life cycle with antiretroviral therapy target sites

Антиретровирусная терапия представляет собой пожизненный режим лечения, состоящий из комбинаций 3–4 препаратов, направленных на подавление репликации вируса и предотвращение прогрессирования инфекции до стадии синдрома приобретенного иммунодефицита [2]. В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) одобрены 7 классов антиретровирусных препаратов, в общей сложности более 40 наименований, классифицированных по типу воздействия на вирус [9]. К 1-му классу относятся ингибиторы

нуклеозидной обратной транскриптазы, такие как зидовудин, ламивудин и тенофовир. Второй класс включает ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (эфавиренз, доравирин, этравирин). К ингибиторам протеазы 3-го класса относятся дарунавир, ритонавир и атазанавир. Четвертый класс – ингибиторы интегразы, такие как каботегравир, долутегравир и ралтегравир. Пятый класс включает ингибиторы прикрепления (фостемсавир, ибализумаб); антагонисты CCR5 (маравирок) составляют 6-й класс, а ингибиторы вирусной фузии, включая энфувиртид, образуют 7-й класс (табл. 1).

Таблица 1. Классы антиретровирусных препаратов с примерами, одобренные к применению Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США [9]

Table 1. Classes of FDA-approved antiretroviral drugs with examples [9]

Класс Class	Препараты Medications
Ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Зидовудин, ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин Zidovudine, lamivudine, tenofovir, emtricitabine
Ингибиторы ненуклеозидной обратной транскриптазы Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Эфавиренз, доравирин, этравирин, рилпивирин Efavirenz, doravirine, etravirine, rilpivirine
Ингибиторы протеазы Protease inhibitors	Дарунавир, ритонавир, атазанавир Darunavir, ritonavir, atazanavir
Ингибиторы интегразы Integrase inhibitors	Каботегравир, долутегравир, ралтегравир Cabotegravir, dolutegravir, raltegravir
Ингибиторы прикрепления Attachment inhibitors	Фостемсавир, ибализумаб Fostemsavir, ibalizumab
Антагонисты CCR5 CCR5 antagonists	Маравирок Maraviroc
Ингибиторы вирусной фузии Fusion inhibitors	Энфувиртид Enfuvirtide

Клеточная иммунотерапия представляет собой биологический подход к лечению, основанный на модификации, активации или увеличении числа иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты, естественные киллеры (НК), или гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для повышения их способности распознавать и уничтожать патологические клетки или инфекционные агенты в организме либо быть нечувствительными к проникновению ВИЧ.

Применение данного метода в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов представляет особый научный интерес, поскольку может рассматриваться как потенциальная альтернатива АРТ. Кроме того, клеточная иммунотерапия предлагает перспективы для ликвидации латентных резервуаров вируса, которые остаются недоступными для стандартных методов лечения. Результаты таких исследований открывают возможности для разработки стратегий полной эрадикации ВИЧ, что может революционизировать подход к лечению хронической ВИЧ-инфекции и сделать возможным долгосрочное ремиссионное состояние без необходимости в постоянном применении АРТ.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из ведущих методов среди инновационных подходов к терапии ВИЧ-1, открывая возможности для длительной ремиссии или функционального излечения. Этот метод предусматривает введение стволовых клеток, способных дифференцироваться в различные клеточные линии крови, восстанавливая нормальный гемопоэз у пациентов с заболеваниями крови, такими как лейкомия и лимфома, а также при некоторых формах иммунодефицита. В отношении ВИЧ-1 ТГСК предлагает уникальный способ замены иммунной системы пациента на донорские клетки, устойчивые к вирусу благодаря мутациям, таким как CCR5Δ32.

CCR5-тропные вирусы преобладают в большинстве вирусных штаммов, выделенных из организма человека по всему миру, и обычно выявляются на ранних стадиях ВИЧ-инфекции. В свою очередь, CXCR4-тропные вирусы встречаются реже и, как правило, обнаруживаются на более поздних стадиях заболевания [12]. Мутация CCR5Δ32 представляет собой делецию 3 2-й пары оснований после 185-й аминокислотной позиции, что приводит к образованию укороченного и нефункционального рецептора CCR5. Индивиды с гомозиготной мутацией CCR5Δ32 (CCR5 delta32/delta32) демонстрируют устойчивость к ВИЧ-инфекции, вызванной CCR5-тропными вирусами, а у носителей гетерозиготных мутаций отмечается снижение прогрессирования синдрома приобретенного иммунодефицита [13, 14].

Аллогенная ТГСК от донора с гомозиготной мутацией CCR5Δ32 впервые была реализована G. Hütter

и соавт. у «Берлинского пациента» Тимоти Рэй Брауна, 40-летнего мужчины с ВИЧ и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) [15]. ВИЧ-инфекция у него была диагностирована более чем за 10 лет до дебюта ОМЛ, и пациент получал АРТ, поддерживая число CD4-Т-лимфоцитов на уровне 415 кл/мм³ с неопределяемой вирусной нагрузкой. Лечение ОМЛ включало индукционную и консолидирующую химиотерапию, но после 1-й индукционной фазы, сопровождавшейся токсическими повреждениями печени и почек, АРТ была временно приостановлена, что привело к возобновлению вирусной репликации. Терапия была возобновлена немедленно до достижения стабильного уровня вирусной нагрузки, и через 3 мес РНК ВИЧ-1 снова не обнаруживалась. Еще через 7 мес после диагностики ОМЛ рецидивировал, и пациенту провели аллогенную трансплантацию стволовых клеток от HLA-идентичного донора с мутацией CCR5Δ32. Трансплантат включал $2,3 \times 10^6$ CD34⁺-клеток/кг. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала циклоспорин и антилимфоцитарный глобулин, а АРТ была возобновлена перед трансплантацией. Приживление клеток произошло на 13-й день, а острый кожный синдром РТПХ I степени был успешно контролирован корректировкой дозировки циклоспорина. Через 332 дня произошел рецидив ОМЛ и была проведена повторная трансплантация с применением цитарабина, гемтузамаба и однократной дозы облучения всего тела (200 кГр), которая привела к полной ремиссии ОМЛ и ВИЧ после полной отмены АРТ, сохранявшейся на 20-й месяц наблюдения.

В 2019 г. описан 2-й случай успешного лечения ВИЧ — «Лондонский пациент» [16]. После аллогенной ТГСК от донора с гомозиготной мутацией CCR5Δ32 и терапии лимфомы Ходжкина у пациента наступила ремиссия ВИЧ-1. Зафиксирована легкая форма кишечной реакции РТПХ. АРТ была прекращена через 16 мес после трансплантации. Ремиссия ВИЧ-1 сохранялась на протяжении следующих 18 мес. В течение этого времени вирусная РНК ВИЧ-1 в плазме крови не выявлялась при концентрации <1 копии/мл, также не обнаружена ДНК ВИЧ-1 в периферических CD4-Т-лимфоцитах. При количественном анализе периферических CD4-Т-лимфоцитов не выявлено признаков реактивации вируса [16]. У пациента на протяжении 30 мес отмечалась ремиссия ВИЧ-1 без обнаружения признаков репликации вируса в крови, спинномозговой жидкости, тканях кишечника и лимфоидной системе, при этом донорский химеризм в периферических Т-клетках сохранялся на уровне 99 % [17].

На середину 2024 г. зафиксировано 5 случаев длительного излечения от ВИЧ у пациентов, перенесших аллогенную ТГСК от доноров с гомозиготной мутацией CCR5Δ32. Недавно к ним добавился 6-й — «Женевский пациент», который также демонстрирует длительную ремиссию ВИЧ-1 после аллогенной ТГСК [18]. Это 53-летний мужчина, живущий в Швейцарии, у которого ВИЧ-1 был диагностирован в 1990 г., а в 2018 г. ему

поставили диагноз «миелоидная саркома», после чего была проведена ТГСК от донора с CCR5 дикого типа. На протяжении 32 мес после прекращения АРТ вирусная нагрузка в плазме крови оставалась неопределяемой. В этот период пациент продолжал лечение руксолитинибом для контроля хронической РТПХ. Хотя в CD4⁺-Т-клетках периодически обнаруживались низкие уровни провирусной ДНК, включая дефектные фрагменты, интактный вирус не выявлен. При этом CD4⁺-клетки оставались восприимчивыми к ВИЧ-1 в условиях *in vitro*. Снижение уровня антител к ВИЧ и отсутствие реакций ВИЧ-специфических Т-клеток указывают на отсутствие рецидива вируса после прекращения АРТ. Данные результаты подчеркивают возможность достижения ремиссии ВИЧ в контексте аллогенной ТГСК с CCR5 дикого типа.

Механизмы ремиссии ВИЧ-1 после ТГСК с мутацией CCR5Δ32 включают полную замену иммунной системы реципиента донорскими клетками, которые обладают устойчивостью к проникновению вируса, а также способны уничтожать инфицированные ВИЧ клетки [19]. Важную роль в этом играет РТПХ, при которой донорские иммунные клетки атакуют ВИЧ-инфицированные клетки. Режимы кондиционирования перед ТГСК, включающие химиотерапию и/или облучение, способствуют уничтожению как злокачественных, так и инфицированных клеток, снижая резервуар ВИЧ-1 и вирусную нагрузку [20].

Несмотря на обнадеживающие результаты отдельных случаев, ТГСК при ВИЧ связана с серьезными проблемами и рисками. Высокая заболеваемость и смертность, а также осложнения, такие как инфекции, органная дисфункция и РТПХ, представляют угрозу для здоровья пациентов [21]. Хотя РТПХ может помочь в ликвидации ВИЧ, ее управление требует длительного применения иммуносупрессивной терапии, что увеличивает риск инфекций и других осложнений. Это усложняет уход за пациентами и подчеркивает необходимость персонализированных лечебных подходов [22]. Так, использование ТГСК при ВИЧ направлено главным образом на лечение основного онкологического заболевания. Помимо этого, ключевым ограничением является доступность доноров с мутацией CCR5Δ32, встречающейся преимущественно у коренных жителей севера Европы, что затрудняет поиск совместимых доноров для этнически разнообразных групп.

Современные исследователи фокусируются на разработке альтернативных режимов кондиционирования, направленных на снижение токсичности, связанной с традиционными миелоаблативными методами [23]. Немиелоаблативные и режимы с пониженной интенсивностью исследуются для достижения достаточного приживления донорских клеток при одновременном уменьшении заболеваемости и смертности, связанных с трансплантацией [21]. Комбинированные подходы, включающие препараты для активации латентности и ингибиторы контрольных точек иммунитета, также

находятся в центре внимания для улучшения очистки латентных резервуаров ВИЧ-1 и достижения устойчивой ремиссии после трансплантации [22].

Перспективы ТГСК для лечения ВИЧ требуют расширения донорского пула через международное сотрудничество и оптимизацию методов редактирования генов для создания клеток, устойчивых к ВИЧ [24]. Персонализация режимов кондиционирования и посттрансплантационного ухода на основе индивидуальных характеристик пациентов и факторов заболевания будет иметь ключевое значение для улучшения результатов лечения и снижения осложнений, связанных с ТГСК [21]. Необходимы крупномасштабные клинические испытания для систематической оценки эффективности, безопасности и долгосрочной устойчивости ТГСК при ВИЧ-1 в различных группах пациентов, что позволит разработать надежные рекомендации для клинической практики и способствовать широкому внедрению этого потенциально революционного терапевтического подхода.

Генная терапия

Результаты исследований генной терапии, направленных на элиминацию CCR5 в ГСК, предлагают перспективный подход к восстановлению иммунной системы и защите от ВИЧ. Методы редактирования генов, такие как цинковая пальцевая нуклеаза (ZFN), эффекторная нуклеаза (TALEN) и технология CRISPR/Cas9, позволяют точно модифицировать геном для нокаута CCR5 в CD4⁺-Т-клетках и ГСК, открывая путь к возможной элиминации вируса у ВИЧ-инфицированных пациентов [25–27].

В предварительном исследовании ZFN-модифицированные CD4⁺-Т-клетки с нарушенным CCR5 были пересажены мышам NOD/SCID/IL2Rgamma с нулевым уровнем (NSG) [28]. Через 50 дней после инфицирования ВИЧ-1 у 8 из 10 мышей более 50 % CD4⁺-Т-клеток содержали мутированный CCR5, что сопровождалось снижением виремии и увеличением числа CD4⁺-Т-клеток в крови по сравнению с мышами, которым трансплантировали немодифицированные клетки [28]. Введение ZFN-модифицированных ГСК мышам привело к отсутствию РНК ВИЧ-1 в кишечных лимфоидных тканях через 10–12 нед после инфицирования [29]. Однако цитотоксичность ZFN, которая была связана с апоптозом клеток за счет перекрестного редактирования гена CCR2, ограничивала клиническое применение [28]. Для снижения нецелевых эффектов ZFN стали применяться ретровирусные векторы, такие как аденовирусные системы [25]. Хотя лентивирусные векторы демонстрируют высокую эффективность в разрушении целевых генов в клеточных линиях и первичных клетках, пенистые вирусные векторы обладают меньшей генотоксичностью и менее вероятно активируют соседние гены [30].

В ряде клинических испытаний продемонстрированы безопасность и перспективность ZFN-терапии

для разрушения CCR5 в CD4⁺-Т-клетках и CD34⁺ ГСК. В завершённом исследовании фазы I использование аутологичных CD4⁺-Т-клеток с CCR5 ZFN привело к значительному снижению потерь CD4⁺-Т-клеток по сравнению с немодифицированными клетками, а у четверти пациентов после прекращения терапии РНК ВИЧ стала необнаруживаемой [21]. Эти данные подтверждают безопасность и эффективность ZFN-модификации, хотя малый размер выборки ограничивает выводы. Результаты продолжающихся исследований должны предоставить новые данные для разработки стратегий лечения [31].

TALENs, подобно ZFN, используют неспецифическую нуклеазу FokI, соединённую с ДНК-связывающим доменом [26]. TALENs демонстрируют эффективность редактирования CCR5, сопоставимую с ZFN, с минимальной нецелевой активностью в локусе CCR2 и без влияния на клеточный цикл [32]. Благодаря значительно меньшей цитотоксичности TALENs могут рассматриваться как предпочтительная альтернатива ZFN.

Культивирование клеток с TALEN показало >50 % эффективность расщепления для воспроизведения мутации CCR5Δ32 в CD4⁺-клетках без селекции; рекомбинация CCR5 на CCR5Δ32 произошла в 8,8 % клеток-мишеней, устойчивых к ВИЧ [33]. Это открывает перспективы для использования TALEN в создании сайт-специфических гомозиготных делеций в геномах млекопитающих. После переноса матричной РНК TALEN в CD4⁺-Т-клетки разрушение аллелей CCR5 достигло 90 % без наличия нецелевой активности и клетки нормально пролиферировали, что прокладывает путь для клинического применения CD34⁺ ГСК [34].

Система CRISPR/Cas9 представляет собой современный инструмент для редактирования генома, использующий заранее разработанную последовательность направляющей РНК для точной идентификации мишеней в геноме [27]. Она обеспечивает в 4,8 раза большую эффективность редактирования по сравнению с TALEN при нацеливании на тот же участок гена CCR5 [35]. Благодаря высокой точности, эффективности и сниженным затратам CRISPR/Cas9 превосходит методы редактирования, основанные на ZFN и TALEN, вызывая значительный интерес в научном сообществе.

Ф. Теке и соавт. использовали CRISPR/Cas9 в сочетании с технологией PiggyBac для создания CD34⁺ ГСК, генетически модифицированных для сопротивления вирусам, тропным к CCR5 и частично к CCR5/CXCR4 [36]. После трансплантации модифицированных ГСК мышам NSG подтверждены делеции CCR5 с помощью полимеразной цепной реакции. Сочетание CRISPR/Cas9 с двойной направляющей РНК обеспечивало биаллельную инактивацию CCR5 на уровне 42 %, при этом число нецелевых мутаций составило около 0,6 % [37]. Человеческие CD4⁺-Т-клетки, подвергнутые воздействию ВИЧ-1, сохраняли стабильность, а уровень вирусной РНК снижался по сравнению с контрольными мышами, что указывает на успешное создание

CCR5-аблационных CD4⁺-клеток, обеспечивающих устойчивость к ВИЧ-1 *in vivo* [38].

В недавнем клиническом исследовании оценены целесообразность и безопасность трансплантации ГСК, модифицированных CRISPR/Cas9 с CCR5-мутацией, у ВИЧ-инфицированных пациентов с острым лимфобластным лейкозом [39]. Пациенты получили ТГСК после кондиционирования циклофосфамидом и анти-тимоцитарным глобулином, при этом наблюдалась полная ремиссия острого лимфобластного лейкоза. Однако эффективность редактирования генов составила лишь 17,8 % до ТГСК, а частота CCR5-редактированных клеток колебалась от 5,20 до 8,28 % после ТГСК. Доля CCR5-редактированных CD4⁺ (около 2 %) и CD8⁺ (около 1 %) клеток в периферической крови была значительно ниже, что не позволяло достичь излечения от ВИЧ. Механизмы низкой выживаемости модифицированных клеток остаются неясными и требуют дальнейшего исследования. Для повышения эффективности CRISPR/Cas9-опосредованной аблации CCR5 в ГСК необходимы последующие высококачественные исследования.

Гомозиготность по CCR5Δ32 не обеспечивает полной защиты от ВИЧ, поскольку зарегистрированы случаи инфицирования у лиц с генотипом CCR5Δ32/Δ32 вирусами Х4 или R5Х4 [40]. Одна из перспективных стратегий включает редактирование генома или подавление CXCR4, что позволяет применять аналогичные методы генной терапии, использованные для CCR5.

Результаты исследований показали, что ZFNs эффективно разрушают как CCR5, так и CXCR4 в CD4⁺-Т-клетках человека. Эти корецепторные отрицательные клетки обладают способностью к нормальному размножению и обеспечивают защиту от ВИЧ-1, использующих CCR5 и CXCR4 как *in vitro*, так и *in vivo* [40]. В то же время редактирование CCR5 и CXCR4 с помощью CRISPR/Cas9 демонстрирует высокую эффективность защиты от этих штаммов в клеточных линиях CD4⁺, достигая 55 % для CCR5 и 36 % для CXCR4 [41]. Побочные эффекты остаются незначительными, генотоксичность отсутствует, и размножение клеток происходит без отклонений [42].

Однако CXCR4 играет ключевую роль в функционировании многих тканей, включая кроветворную, иммунную и нервную системы [43]. Он необходим для поддержания ГСК, и его дефицит может нарушить миграцию и движение этих клеток [44]. Поэтому прямая генная терапия для CXCR4 может быть проблематичной. Интересным подходом является сочетание CRISPR/Cas9 с технологией транспозонов PiggyBac, позволяющее создать мутант P191A, который не вызывает побочных эффектов и избыточной ДНК. Замена CXCR4 на мутацию P191A снизила репликацию ВИЧ-1 на 59,2 % [45].

В ходе исследований генной терапии были предприняты попытки восстановления ДНК с интегрированным ВИЧ [46]. Использование механизма негомологичного

соединения концов для восстановления поврежденной ДНК приводит к вставкам и удалениям (инделам), часто нарушающим ее функциональность. Результаты исследований на основе ВИЧ-1 показали, что многие из этих инделов являются летальными для вируса, но некоторые приводят к образованию репликативно-компетентных вирусов, устойчивых к Cas9/sgRNA [46]. Неожиданный вклад Cas9 в развитие вирусной резистентности объясняется тем, что некоторые инделы, не влияющие на репликацию, становятся невосприимчивыми к sgRNA из-за изменений в последовательности ДНК-мишени. Это наблюдение подчеркивает 2 противоположных эффекта действия Cas9/sgRNA: инактивацию ВИЧ-1 и ускорение его репликации, что ограничивает применение этого подхода в терапии ВИЧ-1 [47].

Химерный антигенный рецептор

Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T) значительно изменила подходы к иммунотерапии, продемонстрировав успешные клинические результаты, что привело к одобрению 4 CAR-T-клеточных препаратов для лечения рефрактерных В-клеточных злокачественных опухолей и дополнительно 2 препаратов для множественной миеломы со стороны FDA и EMA (European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным средствам). CAR-T-клетки, как правило, представляют собой аутологичные Т-лимфоциты, выделенные у пациента методом афереза, которые затем модифицируются для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR). Структура CAR состоит из внеклеточного домена, распознающего антиген, полученного из антитела, трансмембранного домена или шарнира, а также внутриклеточных костимулирующих и сигнальных доменов, активирующих Т-клетку. После генетической модификации Т-клетки культивируются и вводятся обратно пациенту, где они способны распознавать и уничтожать опухолевые клетки, экспрессирующие целевой антиген.

J.S. Abramson и соавт. описали 2 пациентов с ВИЧ и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, которые успешно получили лечение с использованием анти-CD19 CAR-T-клеточной терапии аxicabtagene ciloleucel (Yescarta), созданной из их собственных аутологичных Т-клеток [48]. Один из пациентов на момент получения клеточного продукта имел вирусную нагрузку ВИЧ в 67 копий/мл в связи с нерегулярным применением АРТ и уровень CD4-клеток 52 кл/мм^3 , а абсолютное число лимфоцитов составляло 450 кл/мм^3 . У него развились синдром высвобождения цитокинов II степени на 7-й день и неврологическая токсичность III степени на 9-й день, однако оба осложнения были успешно купированы и через год у пациента сохранялась ремиссия диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. У 2-го пациента с EBV-положительной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой вирусная нагрузка ВИЧ не выявлена

на фоне проведения АРТ и введение CAR-T-клеток не сопровождалось побочными эффектами. Он также оставался в ремиссии на момент окончания исследования. Данные случаи демонстрируют, что: 1) CAR-T-клеточные продукты могут быть успешно созданы у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРТ; 2) CAR-T-клетки могут безопасно вводиться одновременно с АРТ; 3) CAR-T-клетки могут вызывать длительную ремиссию у пациентов с рефрактерной ВИЧ-ассоциированной В-клеточной лимфомой.

Результаты клинических исследований CAR-T-клеток 1-го поколения, направленных против ВИЧ с использованием внеклеточного домена CD4 для связывания с гликопротеином оболочки (Env) ВИЧ, продемонстрировали их долгосрочную безопасность и стабильность у пациентов с ВИЧ, но ограниченную эффективность в контроле инфекции [49]. Это может быть связано с низкой активностью этих клеток, так как они имели только 1 домен, направленный против ВИЧ, и сигнальный мотив TCR ζ (сигнал 1), но не имели костимулирующего домена (сигнал 2), что снижало их эффективность, а также с повышенной восприимчивостью к ВИЧ из-за экспрессии CD4 и CCR5 [50]. Современные CAR-T-клетки 2-го поколения, сконструированные с мультитаргетными рецепторами, нацеленными на Env ВИЧ и дополненные костимулирующими доменами, разработаны для преодоления этих ограничений [50]. Эти новые подходы распознают консервативные участки гликопротеина Env ВИЧ-1, предотвращают иммунные уклонения вируса и усиливают устойчивость CAR-T-клеток к ВИЧ-инфекции, повышая их цитотоксическую активность в отношении инфицированных клеток.

Ключевую роль в излечении ВИЧ играет устранение латентного резервуара вируса, который в основном представлен CD4⁺-Т-клетками памяти. Этот резервуар сохраняется благодаря клональной экспансии клеток, содержащих интактный провирус, и продолжающейся низкоуровневой инфекции, несмотря на эффективную АРТ [51]. Клетки миелоидного происхождения, такие как моноциты, также участвуют в сохранении вируса, поскольку они устойчивы к цитотоксическому воздействию, способны мигрировать в труднодоступные для CD8⁺-Т-клеток ткани и могут дифференцироваться в долгоживущие макрофаги с потенциалом самообновления, что способствует возобновлению инфекции после прекращения АРТ [52]. Уничтожение этих клеточных популяций или их реактивация в латентной фазе является важным аспектом разработки новых методов лечения ВИЧ.

K. Anthony-Gonda и соавт. описали лентивирусный вектор на основе ВИЧ-1, кодирующий 2 анти-ВИЧ CAR-молекулы (D13 = mD1.22-CAR и m36.4-CAR), названный duoCAR [53]. Этот вектор нацелен на 2 консервативных эпитопа гликопротеина gp120 Env ВИЧ-1, участвующих в связывании с CD4 (mD1.22-CAR) и корецептором (m36.4-CAR). Первичная трансдукция Т-клеток вирусом D13 LV обеспечила широкую

и эффективную активность против ВИЧ, что позволило уничтожать ВИЧ-инфицированные клетки у гуманизированных мышей. В последующем исследовании разработан клинически оптимизированный D13 duoCAR LV, который показал способность генерировать анти-ВИЧ duoCAR T-клетки с высокой эффективностью *in vitro* в уничтожении инфицированных моноцитов и CD4⁺-Т-клеток, а также *in vivo* — с миграцией к очагам ВИЧ-инфекции в селезенке и подавлением вируса [54]. В приведенных исследованиях новаторских препаратов представлены значимые клинические данные, основанные на предыдущих экспериментах *in vitro* и *in vivo* и приведшие к началу 1-го клинического исследования I/IIa фазы, которое направлено на оценку безопасности и терапевтической эффективности использования duoCAR T-клеток против ВИЧ-инфекции у живущих с ней пациентов [55].

По мнению ряда авторов, НК-клетки могут стать значимым ресурсом для повышения эффективности терапии ВИЧ-1 благодаря их ключевой роли в противовирусной защите и способности преодолевать ограничения, присущие Т-клеточным подходам [56–58]. Обладая уникальными свойствами и высокой реактивностью, популяции памяти НК-клеток рассматриваются как перспективные кандидаты для разработки иммунотерапии, способной улучшить контроль над ВИЧ-1. Более того, НК-клетки предлагают альтернативу Т-клеткам в создании CAR-конструктов: например, аллогенные НК-клетки несут минимальный риск индуцирования РТПХ, что делает их пригодными для масштабируемого и экономически доступного иммунотерапевтического подхода [59]. Кроме того, CAR-НК-клетки не вызывают нейротоксичности или синдрома высвобождения цитокинов и сохраняют естественную способность распознавать и уничтожать клетки-мишени через рецепторы, кодируемые зародышевой линией, тем самым снижая риск потери иммуноконтроля даже при мутациях и альтернативном сплайсинге, способных приводить к устойчивости к CAR [59].

Для прицельного уничтожения CD4⁺-Т-клеток, инфицированных ВИЧ-1, созданы НК-клетки с CD4ζ CAR, связывающим gp120 ВИЧ-1 и передающим сигнал через домен CD3ζ. Хотя эти клетки показали способность подавлять репликацию ВИЧ-1 *in vitro*, их эффективность *in vivo* ограничена, вероятно, из-за недостатка костимулирующей поддержки [60]. Добавление костимулирующего домена 4-1BB значительно увеличивает эффективность CAR-НК-клеток против лейкозных клеток, а также повышает цитотоксичность НК-клеток, экспрессирующих CAR [61]. Интеграция сигнального адаптерного белка DAP12, ассоциированного с активирующими рецепторами НК-клеток, такими как NKG2C и KIR3DS1, в отличие от CD3ζ, также значительно улучшает цитолитическую активность CAR-НК-клеток, нацеленных на антиген стволовых клеток предстательной железы. Специфическая цитотоксичность этих CAR-НК-клеток дополнительно

усиливается за счет несовпадений KIR-HLA, что приводит к усилению их эффективности в уничтожении клеток-мишеней [62].

Новые подходы включают универсальные CAR-НК-клетки, разработанные R.M. Lim и соавт., которые распознают 2,4-динитрофенил (DNP) и могут быть направлены на различные эпитопы gp160 ВИЧ-1 через антитела, конъюгированные с DNP [58]. Ограничением данного универсального подхода является то, что до 1 % человеческих антител могут естественно распознавать DNP, создавая потенциальную конкуренцию за связывание с DNP-конъюгированными адаптерами для CAR-НК-клеток, нацеленных на DNP [56]. Одним из путей преодоления этого ограничения является разработка CAR-антител с более высоким сродством к DNP, что может улучшить их взаимодействие с DNP-связывающими адаптерами [58]. В дальнейших исследованиях необходимо сосредоточиться на подтверждении *in vivo* эффективности и безопасности конструкции, а также оптимизации универсальных CAR-НК-клеток путем включения костимулирующих или НК-специфичных сигнальных доменов, таких как комплекс KIR3DS1/DAP12 [63].

Заключение

Антиретровирусная терапия эффективно подавляет виремию ВИЧ-1, однако не устраняет вирус из организма. Латентные вирусные резервуары, сохраняясь в долгоживущих покоящихся CD4⁺-Т-клетках, остаются основным препятствием для излечения, обеспечивая возобновление вирусной нагрузки в случае прекращения АРТ. Это обуславливает необходимость пожизненного соблюдения режима терапии, сопровождающегося рисками долгосрочной токсичности. Кроме того, вирус герпеса человека 5-го типа играет роль в прогрессировании ВИЧ-1-инфекции, ассоциируясь с хроническим воспалением, снижением иммунной функции и ускоренным старением иммунной системы. Таким образом, лица с ВИЧ имеют повышенный риск сопутствующих заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии и онкологические процессы, что подчеркивает необходимость разработки терапий, направленных как на борьбу с ВИЧ-1, так и на улучшение общего состояния здоровья пациентов.

Хотя идеальной целью является полное излечение, сложность ликвидации репликативно-компетентного вируса сместила внимание на стратегии, обеспечивающие функциональное излечение, т. е. подавление вируса до неопределяемого уровня без необходимости постоянной АРТ. Подход «бей и беги» предлагает активировать латентные ВИЧ-1-инфицированные клетки, делая их мишенью для иммунного уничтожения в условиях АРТ. Однако реактивация вируса лишь увеличивает уровень его РНК в клетках, не снижая размер резервуара. Более того, дефицит и дисфункция Т-клеток, а также присутствие мутантных вирусов, ускользающих от иммунного надзора, ограничивают эффективность

данной стратегии, что подчеркивает необходимость ее дальнейшей оптимизации.

Современные подходы к лечению ВИЧ, включая клеточную иммунотерапию с CAR-T- и НК-клетками, а также ТГСК и генные технологии на основе CRISPR/Cas9, представляют собой важный шаг в направлении улучшения результатов терапии и достижения более устойчивого контроля над инфекцией. Обсужденные клинические случаи, где CAR-T-клетки продемонстрировали эффективность у пациентов с ВИЧ и ассоциированными злокачественными опухолями, подчеркивают возможность успешного применения данной терапии даже в условиях активной вирусной нагрузки и сопутствующей АРТ.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ВИЧ, особенно в сочетании с мутацией CCR5Δ32, также демонстрирует многообещающие результаты. Этот подход продемонстрировал потенциал излечения у некоторых пациентов, таких как «Берлинский пациент» и «Лондонский пациент», ставя тем самым вопросы о возможности использования стволовых клеток для достижения ремиссии у широкой популяции людей с ВИЧ. Однако ТГСК является инвазивной процедурой с высоким риском осложнений и требует дальнейших исследований для оценки ее долгосрочной безопасности и эффективности.

В дополнение к этим подходам технологии редактирования генома, такие как CRISPR/Cas9, предлагают новые возможности для прямого устранения вирусной ДНК из генома инфицированных клеток. Результаты исследований показывают, что CRISPR/Cas9 может эффективно и целенаправленно нацеливаться на провирус ВИЧ, позволяя потенциально излечивать клетки от инфекции. Это открывает новые горизонты в разработке терапий, которые могут быть использованы как самостоятельно, так и в комбинации с другими методами, такими как CAR-T-клеточная терапия и антиретровирусные препараты.

Несмотря на положительные результаты применения CAR-T-клеток, возникшие побочные эффекты, такие как синдром высвобождения цитокинов и неврологическая токсичность, требуют дальнейшего изучения и оптимизации терапевтических подходов. Перспективные разработки CAR-T-клеток 2-го поколения, направленные на улучшение цитотоксической активности и преодоление ограничений предыдущих моделей, показывают обнадеживающие результаты в экспериментальных исследованиях и клинических испытаниях.

Ключевым аспектом успешного лечения ВИЧ является устранение латентных резервуаров вируса, что подразумевает необходимость разработки новых стратегий, направленных на CD4⁺-Т-клетки памяти и миелоидные клетки, способствующие сохранению инфекции. В этом контексте лентивирусные векторы, такие как duoCAR, представляют собой инновационные инструменты, способные обеспечить специфическую и эффективную атаку на ВИЧ-инфицированные клетки.

Также следует отметить потенциал НК-клеток в контексте противовирусной терапии. Их уникальные свойства, способность к быстрому реагированию и низкий риск возникновения РТПХ делают их перспективными кандидатами для создания безопасных и эффективных методов иммунотерапии. Результаты дальнейших исследований, направленных на оптимизацию CAR-НК-клеток с добавлением костимулирующих доменов и адаптерных белков, могут значительно повысить их эффективность в уничтожении ВИЧ-инфицированных клеток.

Применение АРТ в сочетании с клеточной иммунотерапией на основе ТГСК и технологий редактирования генома открывает новые горизонты в лечении ВИЧ, обеспечивая более глубокую ремиссию и возможность излечения. Однако для реализации этих перспектив необходимо дальнейшее исследование механизмов действия, безопасности и долгосрочных результатов применения этих терапий.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году». 2024. Доступно по: https://www.rosпотребнадzor.ru/upload/iblock/fbc/sd3prfzlc9c2r4xbmsb7o3us38nrvpk/Gosudarstvennyy-doklad-_O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2023-godu.pdf State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in Russian Federation in 2023". 2024. Available at: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>. (In Russ.).
2. Адгамов Р.Р., Антонова А.А., Огаркова Д.А. и др. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации: современные тенденции диагностики. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии 2024;16(1):45–59. DOI: 10.22328/2077-9828-2024-16-1-45-59
Adgamon R.R., Antonova A.A., Ogarkova D.A. et al. HIV-infection in the Russian Federation: current diagnostic trends. VICH-infektsiya i immunosupressii = HIV Infection and Immunosuppressive Disorders 2024;16(1):45–59. (In Russ.). DOI: 10.22328/2077-9828-2024-16-1-45-59
3. Bongiovanni M., Casana M., Tincati C., d'Arminio Monforte A. Treatment interruptions in HIV-infected subjects. J Antimicrob Chemother 2006;58(3):502–5. DOI: 10.1093/jac/dkl268
4. Wearne N., Davidson B., Blockman M. et al. HIV, drugs and the kidney. Drugs Context 2020;9:2019-11-1. DOI: 10.7573/dic.2019-11-1
5. Nachega J.B., Hsu A.J., Uthman O.A. et al. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. AIDS 2012;26(1):39–53. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835584ea
6. Павлова А.А., Масчан М.А., Пономарев В.Б. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы. Онкогематология 2017;12(1):17–32. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32
Pavlova A.A., Maschan M.A., Ponomarev V.B. Adaptive immunotherapy with genetically modified T-lymphocytes

- expressing chimeric antigenic receptors. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2017;12(1):17–32. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-17-32
7. Zhang Y., Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 2020;17(8):807–21. DOI: 10.1038/s41423-020-0488-6
8. Barré-Sinoussi F., Chermann J.C., Rey F. et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983;220(4599):868–71. DOI: 10.1126/science.6189183
9. Van Heuvel Y., Schatz S., Rosengarten J.F., Stitz J. Infectious RNA: human immunodeficiency virus (HIV) biology, therapeutic intervention, and the quest for a vaccine. *Toxins (Basel)* 2022;14(2):138. DOI: 10.3390/toxins14020138
10. Reeves J.D., Doms R.W. Human immunodeficiency virus type 2. *J Gen Virol* 2002;83(6):1253–65. DOI: 10.1099/0022-1317-83-6-1253
11. Пархоменко Ю.Г., Зюзя Ю.Р., Мазус А.И. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: Литтерра, 2016. 168 с. Parkhomenko Yu.G., Zyuzya Yu.R., Mazus A.I. Morphological aspects of HIV infection. Moscow: Litterra, 2016. 168 p. (In Russ.).
12. Allers K., Schneider T. CCR5Δ32 mutation and HIV infection: basis for curative HIV therapy. *Current Opin Virol* 2015;14:24–9. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.06.007
13. Liu R., Paxton W.A., Choe S. et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86(3):367–77. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80110-5
14. Walli R., Reinhart B., Luckow B. et al. HIV-1-infected long-term slow progressors heterozygous for delta32-CCR5 show significantly lower plasma viral load than wild-type slow progressors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(3):229–33. DOI: 10.1097/00042560-199807010-00005
15. Hütter G., Nowak D., Mossner M. et al. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2009;360(7):692–8. DOI: 10.1056/NEJMoa0802905
16. Gupta R.K., Abdul-Jawad S., McCoy L.E. et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019;568(7751):244–8. DOI: 10.1038/s41586-019-1027-4
17. Gupta R.K., Peppas D., Hill A.L. et al. Evidence for HIV-1 cure after CCR5Δ32/Δ32 allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation 30 months post analytical treatment interruption: a case report. *Lancet HIV* 2020;7(5):340–7. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30069-2
18. Sáez-Cirión A., Mamez A.C., Avettand-Fenoel V. et al. Sustained HIV remission after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with wild-type CCR5 donor cells. *Nat Med* 2024;30(12):3544–54. DOI: 10.1038/s41591-024-03277-z
19. Kordelas L., Verheyen J., Beelen D.W. et al. Shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 Delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014;371(9):880–2. DOI: 10.1056/NEJMc1405805
20. Henrich T.J., Hanhauser E., Marty F.M. et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. *Ann Intern Med* 2014;161(5):319–27. DOI: 10.7326/M14-1027
21. Tebas P., Stein D., Tang W.W. et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014;370(10):901–10. DOI: 10.1056/NEJMoa1300662
22. Kiem H.P., Jerome K.R., Deeks S.G., McCune J.M. Hematopoietic-stem-cell-based gene therapy for HIV disease. *Cell Stem Cell* 2012;10(2):137–47. DOI: 10.1016/j.stem.2011.12.015
23. Yükl S.A., Boritz E., Busch M. et al. Challenges in detecting HIV persistence during potentially curative interventions: a study of the Berlin patient. *PLoS Pathog* 2013;9(5):e1003347. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003347
24. Symons J., Chopra A., Malatinkova E. et al. HIV integration sites in latently infected cell lines: evidence of ongoing replication [published correction appears in *Retrovirology* 2017;14(1):23]. *Retrovirology* 2017;14(1):2. DOI: 10.1186/s12977-016-0325-2
25. Ji H., Lu P., Liu B. et al. Zinc-finger nucleases induced by HIV-1 tat excise HIV-1 from the host genome in infected and latently infected cells. *Mol Ther Nucleic Acids* 2018;12:67–74. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.04.014
26. Joung J.K., Sander J.D. TALENs: a widely applicable technology for targeted genome editing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013;14(1):49–55. DOI: 10.1038/nrm3486
27. Dash P.K., Kaminski R., Bella R. et al. Sequential LASER ART and CRISPR treatments eliminate HIV-1 in a subset of infected humanized mice. *Nat Commun* 2019;10(1):2753. DOI: 10.1038/s41467-019-10366-y
28. Perez E.E., Wang J., Miller J.C. et al. Establishment of HIV-1 resistance in CD4⁺ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotechnol* 2008;26(7):808–16. DOI: 10.1038/nbt1410
29. Holt N., Wang J., Kim K. et al. Human hematopoietic stem/progenitor cells modified by zinc-finger nucleases targeted to CCR5 control HIV-1 *in vivo*. *Nat Biotechnol* 2010;28(8):839–47. DOI: 10.1038/nbt.1663
30. Cai Y., Bak R.O., Mikkelsen J.G. Targeted genome editing by lentiviral protein transduction of zinc-finger and TAL-effector nucleases. *Elife* 2014;3:e01911. DOI: 10.7554/eLife.01911
31. ClinicalTrials.gov (NCT02500849). Safety study of zinc finger nuclease CCR5-modified hematopoietic stem/progenitor cells in HIV-1 infected patients. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02500849?intr=NCT02500849&rank=1>
32. Mussolino C., Alzubi J., Fine E.J. et al. TALENs facilitate targeted genome editing in human cells with high specificity and low cytotoxicity. *Nucleic Acids Res* 2014;42(10):6762–73. DOI: 10.1093/nar/gku305
33. Yu A.Q., Ding Y., Lu Z.Y. et al. TALENs-mediated homozygous CCR5Δ32 mutations endow CD4⁺ U87 cells with resistance against HIV-1 infection. *Mol Med Rep* 2018;17(1):243–9. DOI: 10.3892/mmr.2017.7889
34. Romito M., Juillerat A., Kok Y.L. et al. Preclinical evaluation of a novel TALEN targeting CCR5 confirms efficacy and safety in conferring resistance to HIV-1 infection. *Biotechnol J* 2021;16(1):e2000023. DOI: 10.1002/biot.202000023
35. Nerys-Junior A., Braga-Dias L.P., Pezzuto P. et al. Comparison of the editing patterns and editing efficiencies of TALEN and CRISPR-Cas9 when targeting the human CCR5 gene. *Genet Mol Biol* 2018;41(1):167–79. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0065
36. Teque F., Ye L., Xie F. et al. Genetically-edited induced pluripotent stem cells derived from HIV-1-infected patients on therapy can give rise to immune cells resistant to HIV-1 infection. *AIDS* 2020;34(8):1141–9. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002539
37. Mandal P.K., Ferreira L.M., Collins R. et al. Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell* 2014;15(5):643–52. DOI: 10.1016/j.stem.2014.10.004
38. Xu L., Yang H., Gao Y. et al. CRISPR/Cas9-mediated CCR5 ablation in human hematopoietic stem/progenitor cells confers HIV-1 resistance *in vivo*. *Mol Ther* 2017;25(8):1782–9. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.04.027
39. Xu L., Wang J., Liu Y. et al. CRISPR-edited stem cells in a patient with HIV and acute lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381(13):1240–7. DOI: 10.1056/NEJMoa1817426
40. Didigu C.A., Wilen C.B., Wang J. et al. Simultaneous zinc-finger nuclease editing of the HIV coreceptors ccr5 and cxcr4 protects CD4⁺ T cells from HIV-1 infection. *Blood* 2014;123(1):61–9. DOI: 10.1182/blood-2013-08-521229
41. Yu S., Yao Y., Xiao H. et al. Simultaneous knockout of CXCR4 and CCR5 genes in CD4⁺ T cells via CRISPR/Cas9 confers resistance to both X4- and R5-tropic human immunodeficiency virus type 1 infection. *Hum Gene Ther* 2018;29(1):51–67. DOI: 10.1089/hum.2017.032
42. Liu Z., Chen S., Jin X. et al. Genome editing of the HIV co-receptors CCR5 and CXCR4 by CRISPR-Cas9 protects CD4⁺ T cells from HIV-1 infection. *Cell Biosci* 2017;7:47. DOI: 10.1186/s13578-017-0174-2

43. Ma Q., Jones D., Borghesani P.R. et al. Impaired B-lymphopoiesis, myelopoiesis, and derailed cerebellar neuron migration in CXCR4- and SDF-1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(16):9448–53. DOI: 10.1073/pnas.95.16.9448
44. Dar A., Kollet O., Lapidot T. Mutual, reciprocal SDF-1/CXCR4 interactions between hematopoietic and bone marrow stromal cells regulate human stem cell migration and development in NOD/SCID chimeric mice. *Exp Hematol* 2006;34(8):967–75. DOI: 10.1016/j.exphem.2006.04.002
45. Liu Y., Zhou J., Pan J.A. et al. A novel approach to block HIV-1 coreceptor CXCR4 in non-toxic manner. *Mol Biotechnol* 2014;56(10):890–902. DOI: 10.1007/s12033-014-9768-7
46. Wang Z., Pan Q., Gendron P. et al. CRISPR/Cas9-derived mutations both inhibit HIV-1 replication and accelerate viral escape. *Cell Rep* 2016;15(3):481–9. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.042
47. Kitawi R., Ledger S., Kelleher A.D., Ahlenstiel C.L. Advances in HIV gene therapy. *Int J Mol Sci* 2024;25(5):2771. DOI: 10.3390/ijms25052771
48. Abramson J.S., Irwin K.E., Frigault M.J. et al. Successful anti-CD19 CAR T-cell therapy in HIV-infected patients with refractory high-grade B-cell lymphoma. *Cancer* 2019;125(21):3692–8. DOI: 10.1002/cncr.32411
49. Scholler J., Brady T.L., Binder-Scholl G. et al. Decade-long safety and function of retroviral-modified chimeric antigen receptor T cells. *Sci Transl Med* 2012;4(132):132ra53. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003761
50. Liu L., Patel B., Ghanem M.H. et al. Novel CD4-based bispecific chimeric antigen receptor designed for enhanced anti-HIV potency and absence of HIV entry receptor activity. *J Virol* 2015;89(13):6685–94. DOI: 10.1128/JVI.00474-15
51. Neideman J., Luo X., Frouard J. et al. Phenotypic analysis of the unstimulated *in vivo* HIV CD4 T cell reservoir. *Elife* 2020;9:e60933. DOI: 10.7554/eLife.60933
52. Connick E., Mattila T., Folkvord J.M. et al. CTL fail to accumulate at sites of HIV-1 replication in lymphoid tissue. *J Immunol* 2007;178(11):6975–83. DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.6975
53. Anthony-Gonda K., Bardhi A., Ray A. et al. Multispecific anti-HIV duoCAR-T cells display broad *in vitro* antiviral activity and potent *in vivo* elimination of HIV-infected cells in a humanized mouse model. *Sci Transl Med* 2019;11(504):eaav5685. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav5685
54. Anthony-Gonda K., Ray A., Su H. et al. *In vivo* killing of primary HIV-infected cells by peripheral-injected early memory-enriched anti-HIV duoCAR T cells. *JCI Insight* 2022;7(21):e161698. DOI: 10.1172/jci.insight.161698
55. ClinicalTrials.gov (NCT04648046). CAR-T cells for HIV infection. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04648046?cond=HIV&term=CAR%20T%20cells&limit=25&page=1&rank=5#publications>
56. Anderko R.R., Mailliard R.B. Mapping the interplay between NK cells and HIV: therapeutic implications. *J Leukoc Biol* 2023;113(2):109–38. DOI: 10.1093/jleuko/qiac007
57. Perera Molligoda Arachchige A.S. NK cell-based therapies for HIV infection: investigating current advances and future possibilities. *J Leukoc Biol* 2022;111(4):921–31. DOI: 10.1002/JLB.5RU0821-412RR
58. Lim R.M., Rong L., Zhen A., Xie J. A universal CAR-NK cell targeting various epitopes of HIV-1 gp160. *ACS Chem Biol* 2020;15(8):2299–310. DOI: 10.1021/acschembio.0c00537
59. Mehta R.S., Randolph B., Daher M., Rezvani K. NK cell therapy for hematologic malignancies. *Int J Hematol* 2018;107(3):262–70. DOI: 10.1007/s12185-018-2407-5
60. Abate-Daga D., Davila M.L. CAR models: next-generation CAR modifications for enhanced T-cell function. *Mol Ther Oncolytics* 2016;3:16014. DOI: 10.1038/mto.2016.14
61. Imai C., Iwamoto S., Campana D. Genetic modification of primary natural killer cells overcomes inhibitory signals and induces specific killing of leukemic cells. *Blood* 2005;106(1):376–83. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4797
62. Töpfer K., Cartellieri M., Michen S. et al. DAP12-based activating chimeric antigen receptor for NK cell tumor immunotherapy. *J Immunol* 2015;194(7):3201–12. DOI: 10.4049/jimmunol.1400330
63. Carr W.H., Rosen D.B., Arase H. et al. Cutting Edge: KIR3DS1, a gene implicated in resistance to progression to AIDS, encodes a DAP12-associated receptor expressed on NK cells that triggers NK cell activation. *J Immunol* 2007;178(2):647–51. DOI: 10.4049/jimmunol.178.2.647

Вклад авторов

А.П. Фаенко, Г.А. Дудина, Ч.К. Мабудзаде, А.А. Оганнисян: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание и окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

A.P. Faenko, G.A. Dudina, Ch.K. Mabudzade, A.A. Ogannisyan: research design development, review of publications on the article topic, provision of materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.П. Фаенко / A.P. Faenko: <https://orcid.org/0000-0001-6158-233X>
 Г.А. Дудина / G.A. Dudina: <https://orcid.org/0000-0001-9673-1067>
 Ч.К. Мабудзаде / Ch.K. Mabudzade: <https://orcid.org/0000-0002-2789-4791>
 А.А. Оганнисян / A.A. Ogannisyan: <https://orcid.org/0009-0006-9816-1858>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.