



Profilaktyka i terapia zakażeń wirusowych

Magdalena Figlerowicz¹, Marek Figlerowicz²

¹Klinika Obserwacyjno-Zakaźna, Akademia Medyczna, Poznań

²Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk, Poznań

Viral infections – prevention and therapy

Summary

Despite extensive biomedical studies conducted during over the last decades, viral infectious diseases remain one of the most serious world health problems. At the moment, one can distinguish three major ways of their prevention or treatment: immunisation, chemotherapy and immunomodulation. This article presents a broad spectrum of both widely used and presently developed methods of fighting viral infections.

Key words:

viral infection, immunisation, chemotherapy, immunomodulation.

1. Wstęp

Pomimo obserwowanego obecnie niezwykle szybkiego rozwoju nauk medycznych znane od setek lat choroby zakaźne nadal stanowią jeden z najpoważniejszych problemów, będąc w skali światowej najczęstszą przyczyną zgonów. Powszechnie wiadomo, że choroby te wywoływane są przez bardzo różne czynniki infekcyjne, takie jak: bakterie, grzyby, pasożyty, priony, a także wirusy, którym poświęcona została ta praca.

Teoretycznie, podczas całego naszego życia wirus ma tylko jeden raz szansę, by skutecznie nas zaatakować. Początkowo, wirus próbuje pokonać bariery odporności nieswoistej. Następnie rozpoznaje odpowiednie receptory znajdujące się na powierzchni komórek wrażliwych i wnika do ich wnętrza. Wyko-

Adres do korespondencji

Magdalena Figlerowicz,
Klinika
Obserwacyjno-Zakaźna,
Akademia Medyczna,
ul. Szpitalna 27/33,
60-572 Poznań.

rzystując kodowane przez siebie białka oraz liczne białka gospodarza, wirus powie-la swoje cząstki, które następnie opuszczają komórki. W tym okresie rozwój infekcji hamowany jest dzięki mechanizmom odporności komórkowej (1). Po kilku dniach od momentu zakażenia, uruchomiona zostaje również odpowiedź humoralna i związana z nią produkcja przeciwciał (2). Jeśli obrona organizmu jest skuteczna, wówczas wirusy zostają wyeliminowane. Przed kolejnym zakażeniem tymi samymi drobnoustrojami, organizm chroniony jest obecnością swoistych przeciwciał (2,3).

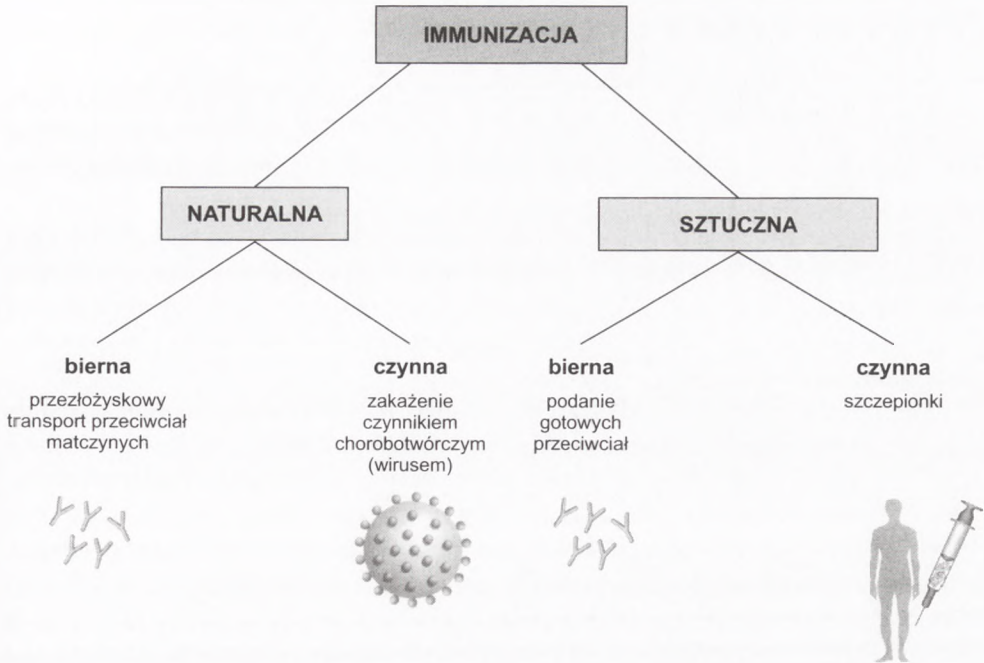
W praktyce następstwa wniknięcia wirusa do organizmu zależą od wielu czynników m.in. od dawki i właściwości biologicznych wirusa, drogi zakażenia, stopnia uszkodzenia czynności fizjologicznych zakażonych komórek, sprawności nieswoistych i swoistych mechanizmów odporności zaatakowanego organizmu. W rezultacie zakażenie wirusowe może przybrać postać miejscową czy ogólną, ostrą lub przewlekłą, objawową albo też bezobjawową.

Wraz z ciągłym wzrostem naszej wiedzy na temat wirusów oraz relacji pomiędzy wirusem a zainfekowanym organizmem, tworzone są coraz to nowe metody przeciwdziałania zakażeniom wirusowym. Najogólniej, wyróżnić możemy ich trzy podstawowe typy: immunizację, chemioterapię i immunomodulację.

2. Immunizacja

Immunizacja polega na wykorzystaniu naturalnych zdolności organizmu do swojej obrony przed infekcją. W rezultacie immunizacji w organizmie pojawiają się specyficzne przeciwciała, które w sposób selektywny chronią przed inwazją zewnętrznych czynników chorobotwórczych. W zależności od sposobu w jaki indukowana została odpowiedź immunologiczna mówimy o immunizacji naturalnej lub sztucznej (4) (rys. 1). Immunizację naturalną podzielić można na bierną oraz czynną. Pierwsza jest krótkotrwała i dotyczy jedynie niemowląt, polega bowiem na przełożyskowym transporcie przeciwciał matczynych (5,6), podczas gdy druga to nic innego, jak zakażenie czynnikiem chorobotwórczym. Zasadniczą zaletą immunizacji naturalnej, czynnej jest to, że wywołuje ona trwałą, bo utrzymującą się całe życie odporność. Podstawową wadą, jest natomiast to, że wiąże się z koniecznością przebycia choroby.

Zdecydowanie bezpieczniejszą metodą jest immunizacja sztuczna. Także i ją prowadzić można na dwa sposoby, albo przez podanie gotowych przeciwciał (wówczas mówimy o immunizacji sztucznej, biernej) lub przez szczepienie, czyli podanie odpowiednio spreparowanego wirusa, bądź jego fragmentu (wówczas mówimy o immunizacji sztucznej czynnej).



Rys. 1. Różne sposoby immunizacji.

2.1. Immunizacja sztuczna, bierna

Polega ona na wprowadzeniu do organizmu gotowych przeciwciał (immunoglobulin) pochodzących od homo- lub heterologicznego gatunkowo osobnika (7,8). Najczęściej stosowanym preparatem jest frakcja białkowa osocza krwi ludzkiej zawierająca większość przeciwciał obecnych w krwi zdrowych, dorosłych ludzi, (preparat ten otrzymuje się z łożysk lub osocza). Podanie immunoglobulin wspiera odporność typu humoralnego, może być zatem skuteczne jedynie, wówczas gdy wirus nie przeniknął jeszcze do wnętrza komórki. W praktyce klinicznej, ten rodzaj immunizacji stosuje się w profilaktyce niektórych chorób zakaźnych (np. w sytuacji gdy istnieje podejrzenie, że doszło do zakażenia wirusem wścieklizny) czy w ostrych stanach chorobowych szczególnie u osób z upośledzoną odpornością.

Jednakże ze względu na stosunkowo krótki czas działania, trudności z przygotowaniem odpowiednich preparatów spełniających wymogi farmaceutyczne, ryzyko wystąpienia poważnych objawów ubocznych (np. reakcje alergiczne na obce białko czy ryzyko przeniesienia innych zakażeń) oraz wysokie koszty, immunizacja bierna nie jest powszechnie stosowaną metodą zwalczania zakażeń wirusowych. O wiele skuteczniejszym, a zarazem prostszym środkiem są szczepionki.

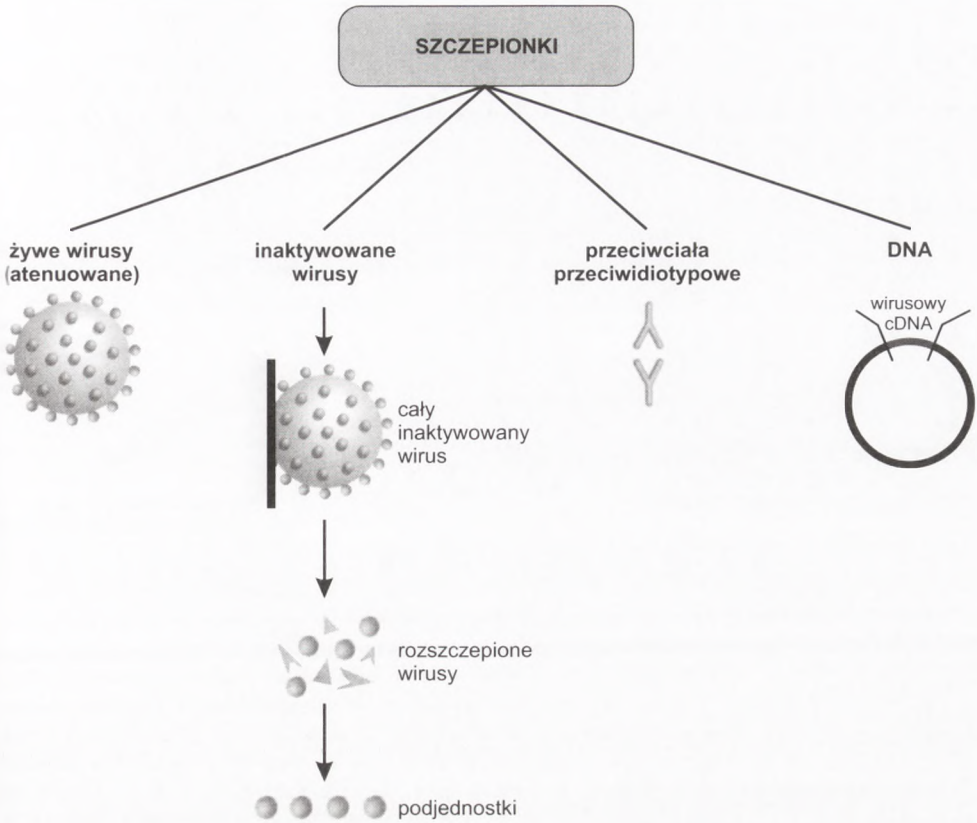
2.2. Immunizacja sztuczna, czynna

Historia szczepień zapoczątkowana została już przed setkami lat. Rzymski uczyony Pliniusz Starszy (23-79 r. n.e.) dowodził, że wątroby psów chorych na wściekliwość zawierają lekarstwo, chroniące przed tą chorobą. W XVI w. lekarze azjatyccy uodparniali dzieci przeciw ospie prawdziwej używając strupów pobranych od chorych. Wcierano je w skórę albo podawano drogą wziewną. Metoda ta nie była jednak zbyt skuteczna, dodatkowo wiele dzieci ulegało zakażeniu i zapadło na ospę. Prawdziwy przełom nastąpił dopiero w 1796 r., kiedy to brytyjski lekarz króla Edwarda Jenner stwierdził, że wirus ospy krów może być zastosowany do skutecznego i bezpiecznego szczepienia ludzi.

Jednakże dopiero na początku XX w. techniki wytwarzania szczepionek zostały istotnie udoskonalone, dzięki opracowaniu wydajnych metod hodowli i izolacji drobnoustrojów. Oczywiście zaowocowało to otrzymaniem wielu nowych szczepionek przeciwwirusowych i umożliwiło wprowadzenie powszechnych szczepień ochronnych. Do największych sukcesów związanych z podjętymi wówczas działaniami należy wyeliminowanie ospy prawdziwej (9) oraz znaczne ograniczenie choroby Heinego-Medina (10). Pierwsze szczepionki zawierały niewielką liczbę osłabionych wirusów. Podawano je zwykle drogą iniekcji wyjątek stanowi doustna szczepionka Sabina i Koprowskiego przeciw wirusowi polio (11). Otrzymywanie szczepionek tego typu nie jest jednak możliwe w przypadku wszystkich czynników chorobotwórczych, ze względu na trudności z uzyskaniem hodowli lub zbyt duże koszty. Dopiero osiągnięcia ostatnich dwudziestu lat wyraźnie ożywiły tę dziedzinę badań naukowych przynosząc nadzieję na znaczne ograniczenie chorób zakaźnych.

Wytwarzane obecnie szczepionki przeciwwirusowe podzielić można na cztery podstawowe typy, tj. szczepionki zawierające żywe wirusy, szczepionki zawierające inaktywowane wirusy lub ich fragmenty, szczepionki zawierające tzw. przeciwciała przeciwdiotypowe oraz szczepionki DNA (rys. 2).

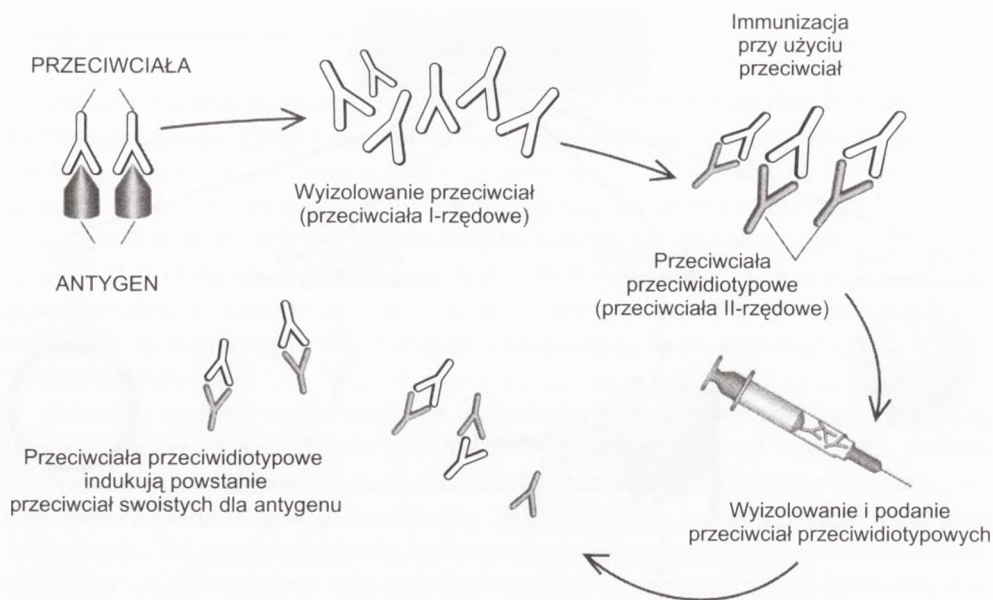
Do pierwszej grupy należą wspomniane już wcześniej szczepionki otrzymane przez Jennera, czy Sabina i Koprowskiego (10) oraz szczepionki przeciw odrze, śwince i różyczce. Warunkiem ich otrzymania jest posiadanie hodowli wirusów oraz opracowanie odpowiedniej metody ich atenuacji. Podstawowym zagrożeniem jakie niesie z sobą stosowanie preparatów zawierających osłabione, lecz nadal żywe wirusy są zakażenia poszczepienne (10). Mogą one wystąpić zarówno u osób poddanych szczepieniu, jak i u tych, które się z nimi skontaktowały. Drugą grupę stanowią szczepionki zawierające inaktywowane wirusy bądź ich fragmenty, np. szczepionka Salka – domięśniowa przeciw polio (12,13), szczepionka przeciw wirusowi grypy (14) czy szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B (15-17). Rolę czynników immunogennych mogą w nich pełnić bardzo różne cząsteczki. Najczęściej stosowanymi są pozbawione aktywności biologicznej wirusy (12,13), cząstki wirusopodobne (np. puste kapsydy) (18,19) lub rozszczepione wirusy czy tylko ich fragmenty (15-17). Dzięki wykorzystaniu nowoczesnych metod biotechnologicznych



Rys. 2. Podstawowe rodzaje szczepionek przeciwvirusowych.

coraz częściej naturalne białka wirusowe zastępowane są przez analogi otrzymane na drodze ekspresji w hodowlach komórkowych (zarówno komórek prokariotycznych (20-22) jak i eukariotycznych (23-25) – tzw. białka rekombinowane), w roślinach transgenicznym (26) lub też na drodze syntezy chemicznej (27,28).

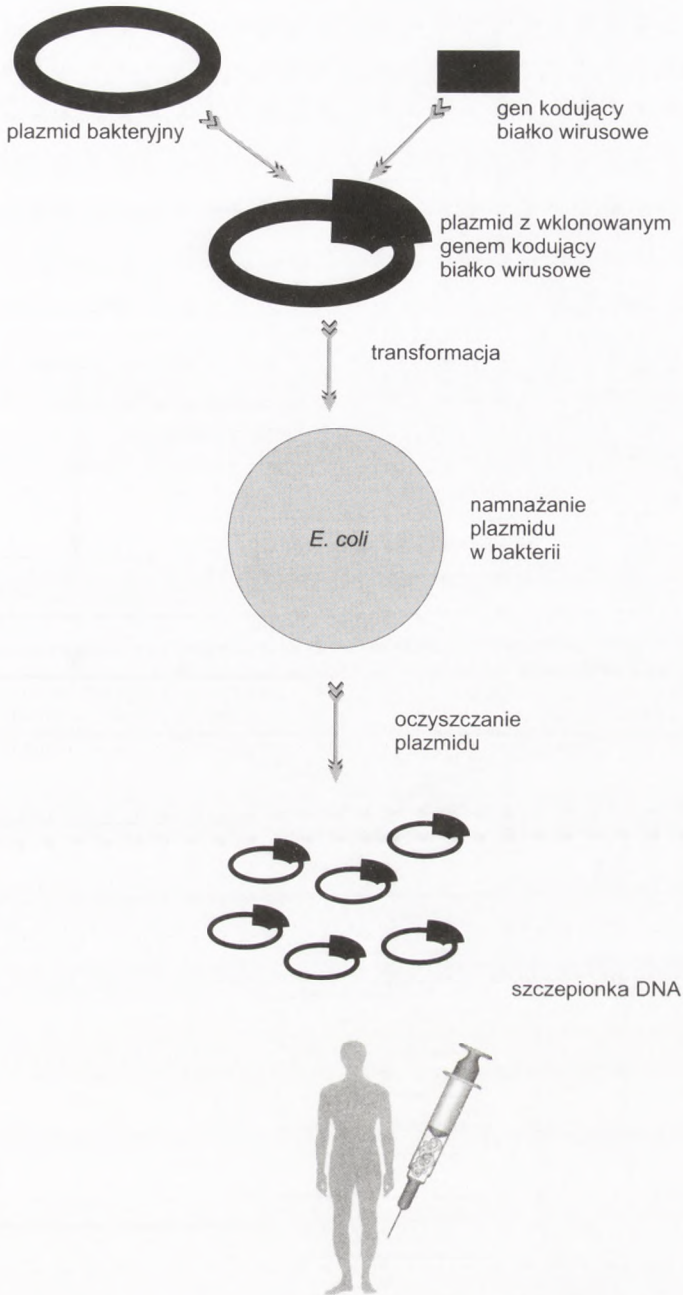
Kolejną grupę stanowią szczepionki zawierające przeciwciała przeciwiodytypowe zwane szczepionkami przeciwiodytypowymi. Strategia wykorzystana do ich otrzymania przedstawiona została schematycznie na rysunku 3. Wiadomo, że szczepienie lub infekcja powoduje powstanie przeciwciał (przeciwciała I-rzędowe), których fragment zmienny (Fab) odpowiedzialny jest za wiązanie antygenów. Rejon Fab bezpośrednio zaangażowany w specyficzne wiązanie z białkiem wirusowym nazywamy idiotypem (stanowi on odwrócony obraz, rodzaj negatywu przyłączonego białka). Jeżeli zatem użyć przeciwciał I-rzędowych jako czynników immunizujących, wówczas idiotypy skierowanych przeciwko nim przeciwciał (przeciwciała II-rzędowe) powinny mieć strukturę antygeny. Przeciwciała II-rzędowe mogą być zatem zastoso-



Rys. 3. Otrzymywanie szczepionek przeciwiidiotypowych. W celu uzyskania szczepionki przeciwiidiotypowej, przeciwciała swoiste dla danego antygeny (przeciwciała I-rzędowe – białe) zostają wyizolowane, a następnie użyte jako czynnik immunizujący. W rezultacie wytworzone zostają tzw. przeciwciała przeciwiidiotypowe (przeciwciała II-rzędowe – szare), których fragment zmienny (Fab) posiada analogiczną strukturę jak antygen. Przeciwciała przeciwiidiotypowe mogą być zatem użyte jako szczepionka indukująca powstanie przeciwciał specyficznych dla antygeny (przeciwciał I-rzędowych).

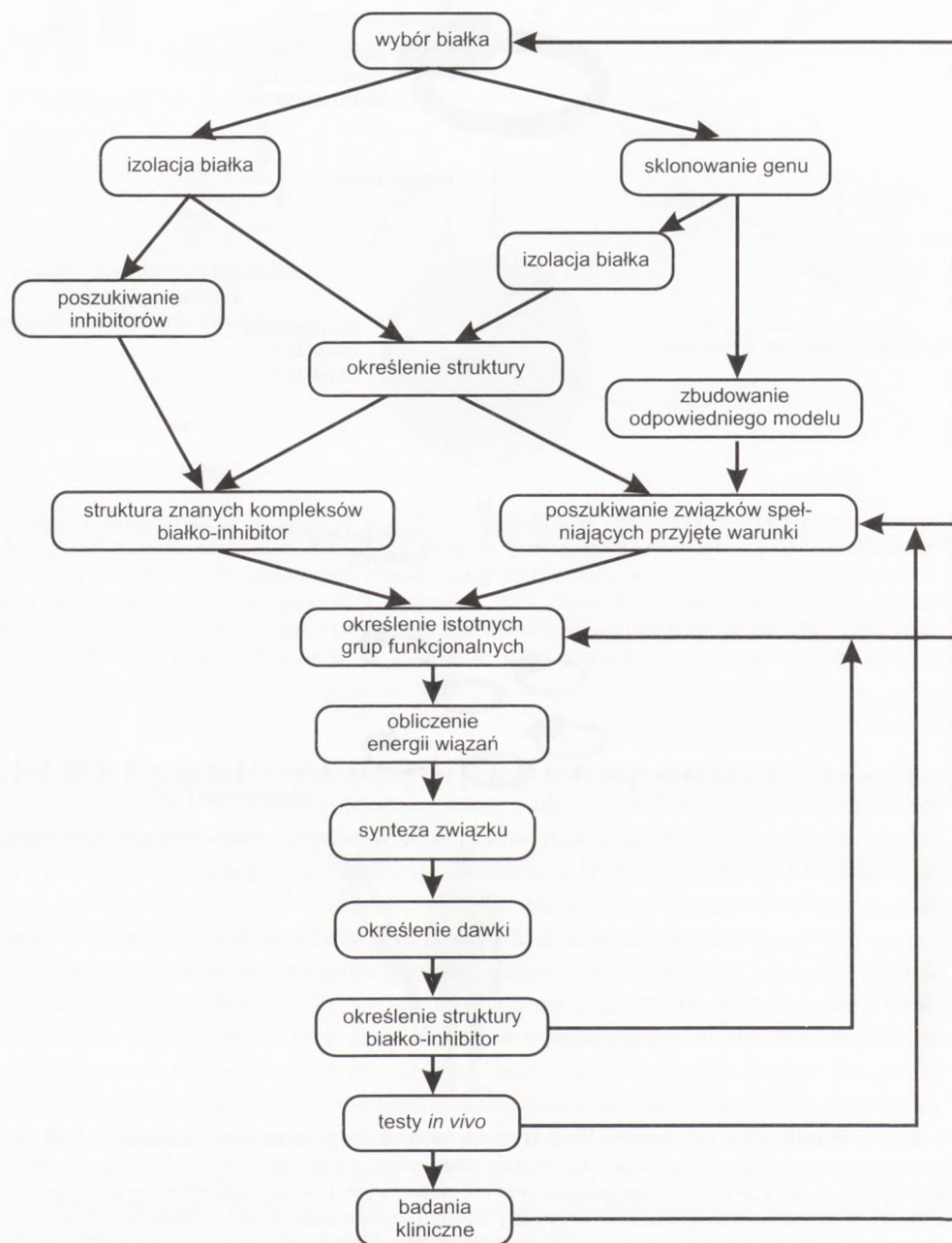
wane jako szczepionka indukująca odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko antygenom wirusowym. Stosując takie podejście indukowano odpowiedź immunologiczną przeciwko reowirusom, wirusowi polio, wirusowi wściekliczyny wirusowi Coxsackie czy antygenowi S wirusa zapalenia wątroby typu B (29-32). Obserwowany poziom przeciwciał był jednak wyraźnie niższy jak w przypadku zastosowania inaktywowanych wirusów czy pojedynczych białek wirusowych.

W prowadzonych w ostatnich latach badaniach wykazano, że jako szczepionki można użyć także DNA (rys. 4) (33,34). Okazało się bowiem, że wyizolowane z drobnoustrojów chorobotwórczych geny mogą być wprowadzone na drodze rekombinacji do komórek innego organizmu. Jeśli jest nim organizm, który ma być chroniony przed zakażeniem mówimy o szczepionkach genetycznych. Dostarczają one do komórek gospodarza materiał genetyczny, a zatem DNA kodujący białko wirusowe oraz odpowiednio dobrane sekwencje regulatorowe DNA, zapewniające efektywną ekspresję antygeny. Pojawienie się w komórkach transformowanego organizmu obcego białka stymuluje odpowiedź immunologiczną.



Rys. 4. Otrzymywanie szczepionek DNA. Procedura umożliwiająca otrzymanie szczepionki DNA jest stosunkowo prosta. Wybrany gen wirusowy zostaje sklonowany, a następnie wprowadzony do plazmidu bakteryjnego (wraz z odpowiednimi sekwencjami promotorowymi umożliwiającymi ekspresję genu wirusowego w komórkach gospodarza). Otrzymany plazmid zostaje namnożony w bakterii wyizolowany i oczyszczony. W tej formie może zostać zastosowany jako szczepionka.

Początkowe sukcesy związane z otrzymywaniem i wprowadzaniem szczepionek pozwalały przypuszczać, że będą one skuteczne w przypadku każdego drobno-ustroju. Pogląd ten został jednak szybko zweryfikowany. Niezwykła zmienność nie-



których wirusów sprawia bowiem, że wywołana przez szczepionkę odpowiedź immunologiczna może być całkowicie nieskuteczna. Zadano sobie wówczas pytanie, jakie są granice zmienności kodowanych przez wirusy białek. Te ostatnie muszą przecież posiadać niezmiennie elementy, umożliwiające im prawidłowe funkcjonowanie. Zgodnie z takim założeniem podjęto próby otrzymania szczepionek indukujących powstawanie przeciwciał specyficznych dla zachowawczych domen białek wirusowych. Jednak i takie podejście nie zawsze kończyło się sukcesem. Obserwowaną nieskuteczność szczepionek tłumaczy zaproponowana wówczas hipoteza kanyonów. Zakłada się w niej, że istotne dla funkcjonowania wirusa domeny ukryte są w głębokich bruzdach znajdujących się na powierzchni białek. Dzięki takiemu usytuowaniu mogą one być całkowicie niedostępne dla specyficznych przeciwciał. Przeprowadzone badania strukturalne, jak się wydaje, potwierdzają tę hipotezę (35).

3. Chemioterapia

Problemy z uzyskaniem szczepionek, skłoniły badaczy do poszukiwania innych metod walki z wirusami. Powstała wówczas idea zastosowania stosunkowo prostych związków chemicznych, które mogłyby inhibować podstawowe funkcje życiowe wirusów (36). Początkowo poszukiwania tego typu związków prowadzone były metodą prób i błędów. Wraz jednak ze wzrostem dostępnych danych na temat budowy i właściwości białek wirusowych zaczęto coraz częściej mówić o modnej obecnie metodzie projektowania leków. Główne jej założenia w sposób schematyczny przedstawione zostały na rysunku 5.

Prowadzone badania mają najczęściej na celu znalezienie stosunkowo prostych związków chemicznych hamujących aktywność wirusowych polimeraz (37,38) oraz proteaz (39,40). Otrzymane dotychczas leki zaburzające pracę polimeraz wirusowych podzielić można na dwie zasadnicze grupy: inhibitory syntezy DNA lub RNA (37,41) oraz inhibitory polimeraz (38). Pierwszą stanowią pochodne nukleozydowe (np. AZT czy acyklovir) zatrzymujące syntezę DNA. Polimeraza rozpoznaje je jako substrat (zwykle nukleotyd) i włącza do nowo syntetyzowanej nici potomnej. Ich bu-

Rys. 5. Schematyczny opis metody projektowania leków przeciwwirusowych. Pierwszy wstępny etap polega na wybraniu odpowiedniego obiektu badań, tj. białka, przeciwko któremu skierowany ma być lek. Następnie należy jak najlepiej scharakteryzować właściwości fizykochemiczne i biochemiczne wybranego białka wirusowego. Ten etap badań obejmuje takie zadania jak: sklonowanie genu białka, izolacja białka z zakażonej tkanki, ekspresja białka w komórkach prokariotycznych lub eukariotycznych, określenie struktury białka. W kolejnym etapie poszukiwane są proste związki chemiczne mogące pełnić funkcję inhibitora. Następnie stosując metodę modelowania komputerowego wybiera się te, najlepiej spełniające przyjęte warunki. W końcowej fazie badań aktywność przeciwwirusowa wyselekcjonowanych w ten sposób związków testowana jest *in vitro*, a następnie *in vivo*.

dowa uniemożliwia jednak dalsze wydłużanie cząsteczki, czyli przyłączanie kolejnych nukleotydów (37,41).

Drugą grupę stanowią związki nie będące pochodnymi nukleozydowymi, czyli nie będące substratami w reakcji polimeryzacji kwasów nukleinowych. Są one projektowane tak, by mogły specyficznie wiązać się z centrum katalitycznym polimerazy i w ten sposób hamować jej aktywność (np. newirapina, efawirenz) (38).

Kolejnym celem poszukiwań są inhibitory proteaz wirusowych. Działanie tych enzymów jest bezwzględnie konieczne, gdy produktem translacji wirusowego mRNA jest poliproteina, która dopiero w wyniku specyficznych cięć przekształca się w aktywne białka. W ostatnich latach zidentyfikowano wiele związków efektywnie blokujących aktywność wirusowych proteaz, a szczególnie proteazy HIV (np. saquinawir, nelfinawir) (39).

Od niedawna pewną konkurencją dla wspomnianej wcześniej metody projektowania leków stała się ich selekcja. Tą drogą otrzymuje się m.in. tzw. oligorybonukleotydowe inhibitory polimerazy (42). Wiadomo, że wirusowe polimerazy wybiórczo namnażają własne cząsteczki genomowe, gdyż posiadają zdolność ich specyficznego rozpoznawania i wiązania. Zastosowano zatem metodę selekcji *in vitro* (SELEX – Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment) (43), do otrzymania krótkich oligorybonukleotydów wiążących się silniej z replikazami niż cząsteczki genomowe. W ten sposób inhibitory oligorybonukleotydowe uniemożliwiają rozpoczęcie procesu replikacji (42). Stosując metodę selekcji *in vitro* otrzymuje się także niewielkie cząsteczki RNA zwane rybozymami, które posiadają zdolność selektywnego cięcia genomowych cząsteczek RNA wirusa (44-48).

4. Immunomodulacja

Immunomodulację określić można jako działanie zmierzające do aktywacji układu odpornościowego w celu wzmocnienia reakcji organizmu na zakażenie. Jej zastosowanie w terapii przeciwwirusowej stało się możliwe dzięki odkryciu cytokin (49). Są to niewielkie polipeptydy lub glikoproteiny (o masie cząsteczkowej zazwyczaj mniejszej od 30 kD) pełniące w organizmie rolę czynników kierujących zachowaniem komórek (49,50). Cytokiny stanowią bardzo różnorodną grupę cząsteczek wykazujących pewne podobieństwo do hormonów czy czynników wzrostu (51-54). Z punktu widzenia wirusologa szczególnie ważne są cytokiny indukujące, czy wspomagające działanie układu odpornościowego (55). Najlepiej poznanymi i praktycznie stosowanymi przedstawicielami tej grupy są interferony (55-57). Obecnie wyróżnia się ich dwie podstawowe klasy: interferon typu I (IFN- α/β) oraz interferon typu II (IFN- γ). IFN α/β dodatkowo podzielić można na cztery podgrupy: IFN- α , IFN- β , IFN- ω i IFN- τ , z których każda ulega specyficznej ekspresji. W organizmie człowieka w komórkach nie należących do układu krwiotwórczego wytwarzany jest IFN- β , natomiast w komórkach układu krwiotwórczego IFN- α , IFN- ω oraz w różnych ilościach

IFN- β (55,58). Podstawowe informacje dotyczące aktywności biologicznej obu typów interferonu przedstawione zostały w tabeli 1.

Tabela 1

Aktywność biologiczna interferonu typu I (IFN- α/β) i typu II (IFN- γ)

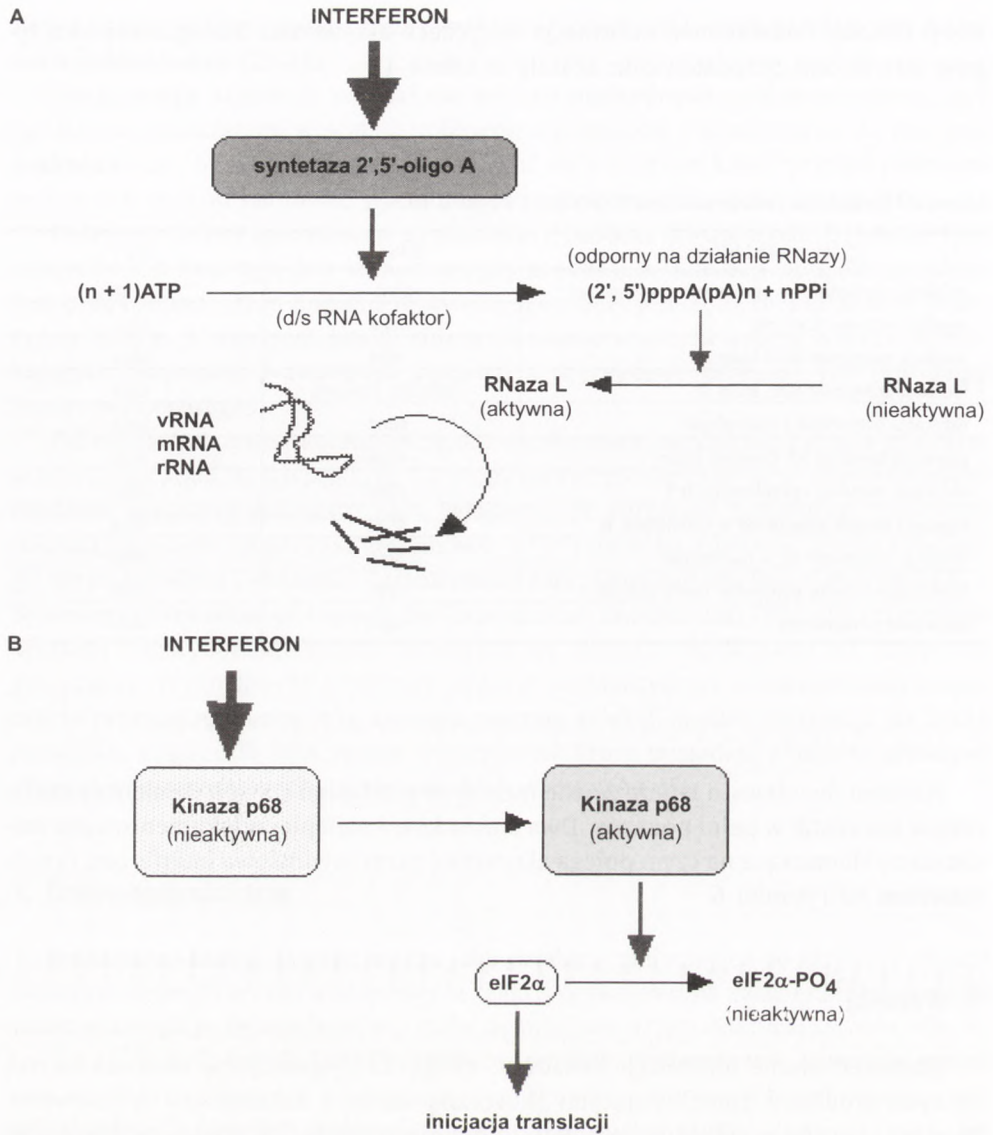
Aktywność biologiczna	IFN- α/β	IFN- γ
indukcja mechanizmów obrony przeciwwirusowej	silna	silna
regulacja wzrostu komórek	silna	silna
indukcja antygenów MHC klasy I	silna	silna
indukcja antygenów MHC klasy II	slaba lub zmienna	silna
aktywacja monocytów i makrofagów	silna	silna
aktywacja komórek NK (<i>natural killer</i>)	silna	silna
aktywacja komórek cytotoksycznych T	silna	silna
regulacja syntezy przeciwciał w komórkach B	silna	silna
indukcja receptorów Fc w monocytach	brak	silna
hamowanie wzrostu patogenów niewirusowych	brak	silna
aktywność pirogeniczna	silna	silna

Pomimo dwudziestu lat niezwykle intensywnych badań sposób działania interferonów nie został w pełni poznany. Dwa stosunkowo najlepiej udokumentowane mechanizmy tłumaczące na czym polega aktywność przeciwwirusowa interferonu przedstawiono na rysunku 6.

5. Wnioski

Zaprezentowane informacje świadczyć mogą, że dysponujemy wieloma bardzo różnymi środkami umożliwiającymi skuteczną walkę z zakażeniami wirusowymi. Niestety znaczna część opisanych rezultatów nie znalazła, jak dotąd, praktycznego zastosowania, a jedynie niektóre z nowo odkrytych preparatów przeciwwirusowych doczekały się badań klinicznych. Podsumowując, chcielibyśmy zatem krótko przedstawić na co w praktyce możemy liczyć chcąc zabezpieczyć się przed zakażeniem lub poddać terapii podczas infekcji wirusowej.

Obecnie profilaktyka zakażeń wirusowych polega na stosowaniu szczepionek (patrz tab. 2) oraz przesiewowych badań osób należących do grup szczególnego ryzyka. Mamy zatem coraz mniejsze problemy z takimi chorobami jak: Heinego-Medina odra czy różyczka, w przypadku których obowiązują powszechne szczepienia ochronne. Dostępne są również szczepionki przeciwko wirusom wywołującym świni-



Rys. 6. Przykłady indukowanych przez interferon mechanizmów obronnych ograniczających infekcję wirusową na drodze degradacji RNA (A) oraz hamowania translacji (B). A. Pojawienie się interferonu indukuje syntezę polimerazy katalizującej powstawanie 2',5'-oligo A (krótki fragment RNA zbudowany z samych tylko reszt adenylowych połączonych nietypowymi wiązaniami fosfodiesterowymi 2',5' – zwykle w RNA występują wiązania 3',5'). 2',5'-oligo A aktywuje rybonukleazę L (RNaza L). Enzym ten degradowuje zawarty w cytoplazmie RNA w tym także cząsteczki genomowe (RNA wirusów) i mRNA wirusa. B. Pojawienie się interferonu aktywuje kinazę p68, która fosforyluje czynnik inicjujący translację (eIF2α) powodując jego dezaktywację. Zahamowanie procesu translacji uniemożliwia syntezę białek w tym także białek wirusowych.

kę, zapalenie wątroby typu A i B, czy grypę. Największą trudność stanowi profilaktyka i leczenie zakażeń wywołanych przez HIV (ludzki wirus upośledzenia odporności) i HCV (wirus zapalenia wątroby typu C), w przypadku których nie udało się dotąd otrzymać skutecznych szczepionek.

Tabela 2

Stosowane w Polsce szczepionki przeciwwirusowe

Szczepionka	
przeciw	typ
wirusowemu zapaleniu wątroby typu B*	szczepionka domięśniowa; antygen HBs produkowany metodą rekombinacji genetycznej
<i>poliomyelitis</i> *	1) szczepionka doustna; zawierająca żywe, atenuowane wirusy <i>polio</i> typ 1, 2, 3 2) szczepionka podskórna lub domięśniowa; zawierająca zabite, inaktywowane wirusy <i>polio</i> typ 1, 2, 3
odrze*	szczepionka podskórna; zawierająca żywe, atenuowane wirusy odry, namnożone w hodowli tkankowej fibroblastów zarodków kurzych
różyczka**	szczepionka podskórna; zawierająca żywe atenuowane wirusy różyczki namnożone w hodowli ludzkich komórek diploidalnych
wirusowemu zapaleniu wątroby typu A	szczepionka domięśniowa; zawierająca inaktywowane wirusy zapalenia wątroby typu A
odrze, śwince, różyczka	szczepionka podskórna; zawierająca żywe, atenuowane wirusy odry i świnki namnożone w hodowli komórek zarodka kurzego oraz żywe atenuowane wirusy różyczki namnożone w hodowli ludzkich komórek diploidalnych
świnke	szczepionka podskórna; zawierająca żywe, atenuowane wirusy świnki namnożone w hodowli komórek zarodka kurzego
grypę	szczepionki domięśniowe; 1) zawierające rozszczepione wiriony 2) podjednostkowe
kleszczowemu zapaleniu mózgu	szczepionka domięśniowa lub podskórna; zawierająca inaktywowane wirusy kleszczowego zapalenia mózgu
wściekliznie (tylko u osób zagrożonych zachorowaniem)	szczepionka podskórna zawierająca inaktywowane wirusy
żółte gorączce (tylko dla osób wyjeżdżających do krajów tropikalnych)	szczepionka podskórna; zawierająca żywe, atenuowane wirusy żółtej gorączki w zawieszynie tkanki zarodków kurzych

* – szczepionka zawarta w obowiązkowym kalendarzu szczepień dzieci i młodzieży w Polsce,

** – szczepionka zawarta w obowiązkowym kalendarzu szczepień dzieci i młodzieży w Polsce – tylko dla dziewcząt.

Niezwykła zmienność genetyczna tych wirusów sprawia, że nie dysponujemy również odpowiednimi środkami farmakologicznymi umożliwiającymi efektywne ich zwalczanie. Stosowane preparaty przeciwwirusowe zebrane zostały w tabeli 3. Z zamieszczonych danych wynika, że skuteczne leczenie chorób wirusowych możliwe jest jedynie w przypadku zakażeń wywołanych przez niektóre wirusy typu DNA (np. wirusy typu *Herpes*). Ze względu na prowadzone w latach dziewięćdziesiątych szczególnie intensywne badania HIV znaleziono szereg środków hamujących rozwój tego wirusa. Z praktyki klinicznej wynika jednak, że żaden z tych leków nie jest wystarczająco skuteczny. HIV potrzebuje bowiem zaledwie kilku miesięcy, by wytworzyć szczerp odporny na stosowany preparat. Przez długi czas jedyną szansą na podniesienie efektywności leczenia AIDS było równoczesne stosowanie wielu środków farmakologicznych. W ostatnich latach udało się jednak przeprowadzić szczegółową analizę wpływu poszczególnych preparatów stosowanych w terapii AIDS na zmienność genetyczną HIV (59). Umożliwiła ona identyfikację wielu mutacji sprawiających, że wirus staje się odporny na dany lek. Na podstawie uzyskanych informacji próbuje się obecnie stworzyć nową metodę leczenia choroby. Stosowane wcześniej mieszanki wielu preparatów („koktajle”), zastąpić mają pojedyncze leki. W trakcie terapii prowadzona jest ciągła analiza zmian zachodzących w genomie HIV. Pojawienie się niepożądanego mutacji stanowi sygnał do zmiany preparatu. Przedstawiona tu w wielkim skrócie metoda jest jednak bardzo droga, gdyż wymaga stosowania skomplikowanych metod umożliwiających stałe monitorowanie procesu ewolucji wirusa w organizmie chorego.

Tabela 3

Stosowane obecnie preparaty przeciwwirusowe

Lek	Wirus	Działanie
1	2	3
acyklowir	HSV, VZV	inhibitor syntezy DNA
gancyklowir	CMV, odporne na acyclovir szczepy HSV i VZV	inhibitor syntezy DNA
vidarabina	HSV i VZV	inhibitor polimerazy DNA
idoxuridyna, trifluorotymidyna	wywołane HSV zapalenia spojówek	wprowadzony do wirusowego DNA zaburza proces transkrypcji lub translacji
foscarnet	CMV, HSV i VZV	inhibitor polimerazy DNA
amantadynyne	wirus grypy	blokuje kanały jonowe
rymantadynyne	wirus grypy	blokuje kanały jonowe
rybawiryna	wirus RS, HCV	zwiększa częstość mutacji wirusa*
zydowudyna	HIV	inhibitor syntezy DNA
didanozyna	HIV	inhibitor syntezy DNA
stawudyna	HIV	inhibitor syntezy DNA
zalcytabina	HIV	inhibitor syntezy DNA
lamiwudyna	HIV, HCV	inhibitor syntezy DNA
newirapina	HIV	inhibitor odwrotnej transkryptazy

1	2	3
efawirenz	HIV	inhibitor odwrotnej transkryptazy
ritonawir	HIV	inhibitor proteazy
indinawir	HIV	inhibitor proteazy
nelfinawir	HIV	inhibitor proteazy
saquinawir	HIV	inhibitor proteazy
interferon- α	HBV, HCV, HPV	złożone

* Według najnowszych doniesień wirusowe polimerazy wykorzystują rybawirynę jako substytut nukleotydu, przez co jest ona włączana do genomowych cząsteczek RNA. Struktura tego związku sprawia jednak, że nie dochodzi do tworzenia specyficznych par zasad typu Watsona-Cricka. Obecność rybawiryny powoduje, że w kolejnych cyklach replikacyjnych w jej miejsce wprowadzany jest dowolny nukleotyd (A,C,G lub U). W ten sposób powstaje dodatkowy czynnik gwałtownie zwiększający, i tak charakterystyczną dla wirusów, niezwykłą zmienność genetyczną. W rezultacie większość nowo powstałych cząsteczek wirusowych posiada znaczną ilość mutacji przez co tracą one zdolność do zainicjowania infekcji.

Wyjaśnienia skrótów: HSV – wirus opryszczki zwykłej, VZV – wirus ospy wietrznej – półpaśca, CMV – wirus cytomegalii, HCV – wirus zapalenia wątroby typu C, HIV – ludzki wirus upośledzenia odporności, HBV – wirus zapalenia wątroby typu B, HPV – wirus brodawczaka.

Praca powstała w ramach realizacji grantu KBN 6 PO5A 054 21.

Literatura

- Murphy B. R., Chanock R. M., (1996), *Fields Virology*, 3rd ed., Eds. Fields B. N., Knipe D. M., Howley P. M., et al., 1, 468-470, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
- Murphy B. R., Chanock R. M., (1996), *Fields Virology*, 3rd ed., Eds. Fields B. N., Knipe D. M., Howley P. M., et al., 1, 470-473, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
- Mester J. C., Rouse B. T., (1991), *Rev Infect Dis.*, 13, 635-945.
- Chapel H., Macney M., (1993), *Essential of Clinical Immunology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Jakóbiński M., (1995), *Immunologia*, pod red. Jakóbiński M., 383-384, PWN, Warszawa.
- Murphy B. R., Alling D. W., Snyder M. H., (1986), *J. Clin. Microbiol.*, 24, 894-898.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Report of the Committee of Infectious Diseases, (1994), 23rd ed., Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
- American Academy of Pediatrics: Recommended Timing of Routine Measels Immunization of Children Who Have Received Immune Globulin preparations, *Pediatrics*, (1994), 93, 682.
- Fenner F., Henderson D. A., Arita I., Jezek Z., Ladny I. D., (1988), *Smallpox and its eradication*, Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Sabin A. B., (1985), *J. Infect. Dis.*, 151, 420-436.
- Sabin A. B., (1957), *JAMA*, 164, 1216-1223.
- Horstmann D. M., (1979), *Rev. Infect. Dis.*, 1, 502-516.
- Horstmann D. M., (1982), *J. Infect. Dis.*, 146, 540-551.
- Baez M., Palese P., Kilbourne E. D., (1980), *J. Infect. Dis.*, 141, 362-369.
- Andre F. E., D'Hondt E., Delem A., Safary A., (1992), *Vaccine*, 10, 160-168.
- Krugman S., (1982), *JAMA*, 247, 2012-2015.
- Szmuness W., Stevens C. E., Harley H. J., Zang E. A., Oleszko W. R., William D. C., Sadovsky R., Morrison J. M., Kellner A., (1980), *N. Engl. J. Med.*, 303, 833-841.
- Dong J., Hunter E., (1993), *Virology*, 194, 192-199.

19. Gonzalez S. A., Affranchino J. L., Gelderblom H. R., Burny A., (1993), *Virology*, 194, 548-556.
20. Kleid D. G., Yansura D., Small B., Dowbenko D., Moore D. M., Grubman M. J., McKercher P. D., Morgan D. O., Robertson B. H., Bachrach H. L., (1981), *Science*, 214, 1125-1129.
21. Lin Y-L., Borenstein L. A., Ahmed R., Wettstein F. Q., (1993), *J. Virol.*, 67, 4154-4162.
22. van Drunen Little-van den Hurk S., Parker M. D., Massie B., et al., (1993), *Vaccine*, 11, 25-35.
23. Lasky L. A., Dowbenko D., Simonsen C., Berman P. W., (1984), *Modern approaches to vaccines*, Eds. Lerner R. A., Chanock R. M., 189-194, Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory.
24. Imamura, T. Araki M., Miyanochara A., Nakao J., Yonemura H., Ohtomo N., Matsubara K., (1987), *J. Virol.*, 61, 3543-3549.
25. Luckow V. A., Summers M. D., (1988), *Biotechnology*, 6, 47-55.
26. Kapusta J., Modelska A., Figlerowicz M., Pniewski T., Letellier M., Lisowa O., Yusibov V., Koprowski H., Plucienniczak A., Legocki A. B., (1999), *FASEB J*, 13, 1796-1799.
27. Bittle J. L., Houghten R. A., Alexander H., Shinnick T. M., Sutcliffe J. G., Lerner R. A., Rowlands D. J., Brown F., (1982), *Nature*, 298, 30-33.
28. Langbeheim H., Arnon R., Sela M., (1976), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 4636-4640.
29. Gaulton G. N., Sharpe A. H., Chang D. W., Fields B. N., Greene M. I., (1986), *J. Immunol.*, 137, 2930-2936.
30. McClintock P. R., Prabhakar B. S., Notkins A. L., (1986), *Virology*, 150, 352-360.
31. Reagan K. J., Wunner W. H., Wiktor T. J., Koprowski H., (1983), *J. Virol.*, 48, 660-666.
32. Uytdehaag F. G. C. M., Osterhaus A. D. M. E., (1985), *J. Immunol.*, 134, 1225-1229.
33. Tang D-C., DeVit M., Johnston S. A., (1992), *Science*, 356, 152-154.
34. Wolff J. A., Malone R. W., Williams P., Chong W., Acsadi G., Jani A., (1990), *Science*, 247, 1465-1468.
35. Rossmann M. G., Rueckert R. R., (1987), *Microbiol Sci.*, 4, 206-214.
36. Air G. M., Luo M., (1997), *Structural biology of viruses*, 411-431, Oxford Univ. Press.
37. Prisbe E. J., Chen M. S., (1996), *Methods in Enzymol.*, 275, 425-439.
38. Tucker T. J., Lumma W. C., Culberson J. C., (1996), *Methods in Enzymol.*, 275, 440-471.
39. Hoge C. N., Straatsma T. P., McCammon J. A., Wlodawer A., (1997), *Structural biology of viruses*, Oxford Univ. Press, 451-473.
40. Lam P. Y. S., Jadhav P. K., Eyer mann C. J., Hodge C. N., Ru Y., Bacheler L. T., Meek J. L., Otto M. J., Rayner M. M., Wong Y. N., (1994), *Science*, 263, 380-384.
41. Drach D. J. (1984), *Targets for the design of antiviral drugs*, Eds. DeClercq E., Walker R. T., Plenum Press, New York.
42. Chen H., Brown D., Gold L., (1996), *Methods in Enzymol.*, 275, 503-522.
43. Ellington S., Szostak J., (1990), *Nature*, 346, 818-820.
44. Uhlenback O. C., (1987), *Nature*, 328, 596-600.
45. Sarver N., Cantin E. M., Chang P. S., Zaia J. A., Ladne P. A., Stephens D. A., Rossi J. J., (1990), *Science*, 247, 1222-1225.
46. Yu M., Ojwang J., Yamada O., et al., (1993), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 6340-6344.
47. Dropulich B., Lin N. H., Martin M. A., Jeang K-T., (1992), *J. Virol.*, 66, 1432-1441.
48. Ojwang J. O., Hempel A., Looney D. J., Wong-Staal F., Rappaport J., (1992), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 10802-10806.
49. Vilcek J., Le J., (1994), *The cytokine handbook*, 2nd ed., Ed. Thomson A. W., 1-19, Academic Press, London.
50. Vilcek J., Sen G. C., (1996), *Fields Virology*, 3rd ed., Eds. Fields B. N., Knipe D. M., Howley P. M., et al., 1, 375-399, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.
51. Bazan J. F., (1989), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 164, 788-795.
52. Chong K. L., Feng L., Schappert K., Meurs E., Donahue T. F., Friesen J. D., Hovanessian A. G., Williams B. R., (1992), *EMBO J.*, 11, 1553-1562.
53. Ruff-Jamison S., Chen K., Cohen S., (1993), *Science*, 261, 1733-1736.
54. Sadowski H. B., Shuai K., Darnell J. E., Gilman M. Z., (1993), *Science*, 261, 1739-1744.
55. Campbell I. L., (1991), *Curr. Opin. Immunol.*, 3, 486-491.
56. de Maeyer E., de Maeyer-Guignard J., (1988), *Interferons and other regulatory cytokines*, John Wiley and Sons, New York.

57. Finter N. B., Oldham R. K., (1985), *Interferon: In vivo and clinical studies*, vol. 4, Elsevier, Amsterdam.
58. Havell E. A., Hayes T. G., Vilcek J., (1978), *Virology*, 89, 330-334.
59. Oxford J. S., Al-Jabri A. A., Stein C. A., Levantis P., (1996), *Methods in Enzymol.*, 275, 555-600.