

J. ŚRODKI PRZECIWWIRUSOWE (*antivirotica*)¹

Ogólna charakterystyka wirusów. Ciało wirusa zbudowane jest głównie z białek i kwasu nukleinowego. Białkowe podjednostki (kapsomery) tworzące osłonkę (kapsyd) genomu wirusa, czyli jego kwasu nukleinowego, stanowią antygen właściwy dla danego wirusa. Z kolei kwas nukleinowy jest nosicielem genetycznej informacji i odgrywa zasadniczą rolę w procesie rozmnażania wirusów.

Wirusy są patogennymi zarazkami zawierającymi tylko jeden typ kwasu nukleinowego — RNA albo DNA (RNA—wirusy, DNA—wirusy). Taki niekompletny garnitur genetyczny uniemożliwia samodzielne ich rozmnażanie. W dodatku wirusy nie dysponują własnymi enzymami albo co najwyżej mają je w bardzo ograniczonej ilości. Nie będąc samodzielnie biochemicznie, nie wykazują też własnej przemiany materii. Do rozmnażania wirusów niezbędny jest ich kontakt z żywą komórką, z jej układami enzymatycznymi i metabolizmem. Wirus wykorzystuje komórkowe struktury chemiczne do budowy własnego ciała. Procesy metaboliczne oraz budowa mikrocząsteczek w zakażonej wirusem komórce ule-

¹ W rozdziale tym (str. 164) opisano także środki przeciw chlamydiom, a to ze względu na to, że zarazki te — zaliczane zresztą dawniej do wirusów — pod wieloma względami (np. niezdolność do rozmnażania się na pożywkach bakteryjnych) bardziej przypominają wirusy niż bakterie.

gają zmianie w porównaniu ze zdrową komórką. Infekcja inicjuje powstawanie nowych enzymów. Ten sposób rozmnażania wirusów bardzo utrudnia poszukiwanie środków wybiórczo na nie działających, które jednocześnie byłyby nieszkodliwe dla organizmu zwierzęcego.

Rozmnażanie zapoczątkowuje elektrostyczna adsorpcja wirusów (wirionów) na komórce zwierzęcej. Następnie dochodzi do wnikania wirusa w głąb komórki. Odbywa się to w sposób zbliżony do pinocytozy, przy czym kwas nukleinowy (genom wirusowy) zostaje odpłaszczony, czyli uwolniony z białkowej osłonki (dekapsydacja wirusa), i przemieszcza się w głąb cytoplazmy lub jądra komórkowego. Jest to moment, w którym nie można wykryć obecności wirusa w komórce.

Następnym etapem jest replikacja kwasu nukleinowego i białka wirusowego, odbywająca się za pomocą układu enzymatycznego i polisomów (zespołu rybosomów) komórki zwierzęcia. Tym strukturom genom wirusowy przekazuje własną informację genetyczną drogą transkrypcji z DNA lub RNA/na mRNA i drogą translacji z mRNA na tworzące się białka. Genom wirusowy jest matrycą dla powstających nowych drobin DNA lub RNA. Jednocześnie genom DNA, przy udziale enzymów wirusowych, wytwarza mRNA odpowiedzialny za kodowanie syntezy białek wirusowych w polisomach komórki. Genom zaś RNA sam spełnia rolę mRNA przy kodowaniu białek wirusowych w polisomach. Najpierw powstają tzw. białka wczesne, będące enzymami (syntetazy i polimerazy) koniecznymi do powielania wirusowego kwasu nukleinowego, oraz enzymy hamujące syntezę własnych struktur komórki żywiciela, później tworzą się białka kapsomerów, z których zbudowany jest kapsyd i inne enzymy, tzw. białka późne.

Dojrzewanie wirionu polega na łączeniu się namnożonego kwasu nukleinowego (genomu) z kapsomerami białkowymi. W ten sposób powstaje ciało potomnych zarazków, gotowych do opuszczenia komórki i rozprzestrzenienia infekcji. Jedne wirusy, jak wirus grypy, opuszczają komórkę gospodarza nie uszkadzając jej, inne, jak wirus *polio*, niszczą jej strukturę działając cytolitycznie. Podobnie jest w przypadku bakteriofagów — wirusów, które rozmnażają się we wnętrzu komórek bakteryjnych. Błona komórkowa pęka uszkodzona przez hydrolazy uwolnione z lizosomów.

Sposoby zwalczania wirusów. Poszukiwanie środków przeciwwirusowych podąża dwiema drogami. Pierwsza oparta jest na metodach działających na organizm zwierzęcia (człowieka). Wchodzą tutaj w rachubę: sposoby zwiększenia nieswoistej odporności oraz swoistego uodpornienia surowicami i szczepionkami, metody tłumienia odczynów zapalnych i alergicznych (miejscowych i ogólnych) wywoływanych przez wirusy, oraz sposoby przyspieszania odnowy zniszczonych tkanek (leczenie objawowe), a także niszczenia podłoża rozwoju wirusów. Druga droga polega na oddziaływaniu na wirusy w celu zahamowania ich rozmnażania (leczenie przyczynowe).

O ile pierwsze z wymienionych metod dają pewne konkretne osiągnięcia, o tyle w zakresie bezpośredniego oddziaływania na wirusy uzyskano dotychczas niewielkie rezultaty. Teoretycznie można by to osiągać przez: a) inaktywację wirusów w przestrzeniach pozakomórkowych i we krwi; b) przeciwdziałanie adsorpcji lub wnikaniu wirusów w głąb komórki; c) hamowanie procesów związanych bezpośrednio z rozmnażaniem się wirusów, jak hamowanie procesu odpłaszczania (dekapsydacji), czyli uwalniania genomu, oraz przez blokadę syntezy białek i kwasów nukleinowych. Niestety nie wykryto dotąd żadnego leku, który by w sposób wybiórczy działał na wirusy w przestrzeniach pozakomórkowych i równocześnie nie uszkadzał komórek gospodarza. Syntetyczne peptydy polilizynowe wykazują pewne, jednak nie w pełni zadowalające, działanie na znajdujące się pozakomórkowo wirusy grypy, rzekomego pomoru drobiu i zapalenia oskrzeli kur. To samo dotyczy niektórych barwników (proflawina, czerwień obojętna) ułatwiających fotodynamiczną inaktywację wirusa opryszczki. Ponadto z leków przeciwzapalnych — kwas mefenamowy i indometacyna wywierają nieznaczny wpływ na pozakomórkowy wirus *Herpes simplex*. Również nikłe są możliwości terapii, jeśli chodzi o pozostałe punkty uchwytu działania leków na wirusy.

Adsorpcję wirusów na powierzchni komórki atakowanego organizmu utrudniają czynniki hamujące ruchy Browna (obniżenie temperatury) oraz czynniki blokujące receptory dla wirionów adsorbujących się na błonie komórkowej. Również związki zmniejszające przepuszczalność błony mogą utrudniać tak adsorpcję, jak i wnikanie wirusa w głąb komórki. Tak właśnie ma działać kwas amino-p-metoksylfenylometanosulfonowy (AMPS), amantadyna, salicylany, kwasy fenamowe. Amantadyna m. in. hamuje penetrację wirusa pomoru klasycznego drobiu, a także jego odpłaszczanie w hodowlach komórek zarodka kurzego, co opóźnia pojawianie się hemaglutyniny i wirusa zakaźnego.

Uwalnianie się wirusa z komórki można utrudnić lub zahamować za pomocą tych samych związków, obok których wymieniany jest ponadto niklozamid (str. 140).

Dekapsydację wirusa (*in vitro*) hamują antybiotyki upośledzające transkrypcję z DNA do mRNA komórki, jak aktynomycyna D. Podobnie działają i inne antybiotyki będące inhibitorami syntezy białek (puromycyna). Nie mają one jednakże żadnego znaczenia leczniczego. Replikację wirusowego kwasu rybonukleinowego hamują niektóre pochodne guanidyny, jak moroksydyna (Moroxydine*, Influmin^o). Kliniczne badania nie dostarczyły jednakże przekonujących dowodów na skuteczność tego leku u ludzi. Brak jest również dowodów gwarantujących pełne bezpieczeństwo jego stosowania. W zapobieganiu ospie — we wczesnych stadiach rozwoju tej choroby — podaje się metisazon (Marboran) z grupy tiosemikarbazonów. Wirusostatycznie przez hamowanie syntezy RNA, DNA i syntezy białka wirusa (bez wpływu na białka komórki)

działa **rybawiryna** (Ribavirin*, Virazole) — syntetyczny nukleozyd stosowany u ludzi w żółtaczce zakaźnej.

Środkiem przeciw wirusom opryszczki, adenowirusom, arbowirusom i miksowirusom jest kompleksowy związek inozyny i dimetyloaminoizopropanolu — **Methisoprinol*** (Isopricosine). Podnosi on oporność rybosomów i polirybosomów na obcą informację genetyczną, hamując jednocześnie rozmnażanie DNA i RNA wirusa w ustroju. Opryszczkowe zapalenie rogówki leczy się za pomocą **2'-dezoksy-5-jodourydyny** (Idoxuridine*, IDU, Kerecid), który hamuje replikację DNA, gdyż jest analogiem tymidyny (nie działa na wirusy rybonukleinowe). Podobne działanie i zastosowanie ma nukleozyd purynowy 9β — D-arabinozofurazyloadenina (Vidarabinc*).

Wśród czynników hamujących rozmnażanie wirusów, na szczególną uwagę zasługują związki indukujące powstawanie **interferonu**, białka niskocząsteczkowego powstającego w zakażonym ustroju, mającego zdolność uodpornienia komórek przeciw inwazji wirusowej. Interferon prawdopodobnie hamuje aktywność polimerazy RNA-zależnej, którą wirus wnosi do komórki, albo działając na rybosomy czyni je niezdolnymi do prawidłowego odczytania wirusowego RNA, co prowadzi do powstania innego białka. Interferon pojawia się w ustroju po upływie 24 godzin od zakażenia, a przeciwciała swoiste dopiero po 2 tygodniach. Interferon nie ma cech przeciwciała, co oznacza, że odporność warunkowana obecnością tego czynnika nie obejmuje wyłącznie wirusa, który indukował jego biosyntezę, lecz rozciąga się również na inne wirusy. Przeciwwirusowe działanie interferonu jest natomiast swoiste gatunkowo, tzn. że jest najsilniejsze u zwierząt tego gatunku, którego przedstawiciel służył do wyprodukowania interferonu. Interferon podany w iniekcji wydalany jest bardzo szybko z organizmu. Okres półtrwania u królika wynosi zaledwie 11 minut. Z tego powodu lecznicze wstrzykiwanie interferonu mija się z celem, a praktyczne znaczenie mają środki zdolne do pobudzenia biosyntezy interferonu.

Zdolność pobudzania procesów interferonotwórczych wykazują: mikroorganizmy (wirusy aktywne i nieaktywne, ricketcje, a także inne bakterie żywe i zabite, pierwotniaki); endotoksyny bakteryjne — takie antybiotyki, jak statolon, helenina, a przede wszystkim **cykloheksymid** (Cicloheximide*, Naramycin, Actidion); następnie kwasy rybonukleinowe zwierzęce i roślinne; preparaty mitogenne (strep-tolizyna, fitohemaglutynina); związki syntetyczne wielkocząsteczkowe, jak kopolimery anionowe (bezwodnik kwasu maleinowego z eterem winylu, kopolimer piranu), polikationy (polietylenoaminy z pentachloropirydyną) oraz związki małowcząsteczkowe — pochodne fluorenomu (tiloron i jego analogi), pochodne akrydyny (akranil, atebryna).

Wiele z wymienionych tu związków stosowanych w schorzeniach prowokowanych wirusem ospy u zwierząt wykazało zdolność podwyższania

miana interferonu w surowicy krwi, dzięki czemu przebieg choroby był łagodniejszy.

Lekiem, który uzyskał weryfikację kliniczną, jest tiloron (Tilorone* — dwuchlorowodorek 2,7-bis-(2-dimetyloamino-etoksy)-fluorenonu-9; ze względu na toksyczność jest stosowany zewnętrznie. Induktorów interferonu nietoksycznych nie ma jeszcze wśród leków przeciwwirusowych.

Środki przeciw chlamydiom. Chlamydie (bedsonie) są to wewnątrzkomórkowe bakterie o niektórych cechach wirusów. Drobnoustroje te zajmują właściwie pośrednie miejsce między bakteriami a wirusami, chociaż w VIII wydaniu systematyki Bergey'a (1974) zaliczono je do bakterii (18 grupa — riketsje). Od bakterii różnią się głównie tym, że nie potrafią rozmnażać się w środowisku bezkomórkowym, lecz tylko wewnątrzkomórkowo lub w obecności żywych komórek. Jednak sam proces rozmnażania zachodzący w drodze podziału oraz posiadanie zarówno DNA, jak i RNA oddala je od wirusów, a upodabnia do bakterii. Chlamydie stanowią czynnik etiologiczny wielu chorób, np. *Chlamydia psittaci* (choroba papug i człowieka), *Chl. ornithosis* (choroba gołębi, ptaków niepapugowatych i człowieka) oraz chlamydie wywołujące zapalenie płuc u myszy, kotów, bydła, owiec i kóz, zapalenie mózgu u bydła, enzootyczne ronienie owiec, ronienie klaczy, zapalenie gałki ocznej u bydła i owiec.

Ornitozę można zwalczać antybiotykami o szerokim spektrum działania, a więc stosując chloramfenikol, chlorotetracyklinę, oksytetracyklinę, tetracyklinę, także w połączeniu z makrolidami — oleandomycyną lub spiramycyną. Sulfonamidy nie działają na chlamydie.

Miejsce pośrednie pomiędzy chlamydiami i właściwymi riketsjami zajmuje *Coxiella burnetti* wywołująca gorączkę owiec i ludzi. Zarazki te podobnie jak bedsonie są wrażliwe na antybiotyki.

W ostatnich latach wyodrębniono wirusy niekonwencjonalne, różniące się od dotychczas znanych pod różnymi względami, oraz wiroidy. Nie rozstrzygnięto jeszcze, czy obydwie te czynniki zakaźne są formami odrębnymi czy identycznymi. Pierwsze wywołują trzęsawkę (scrapie) u owiec i kóz oraz encefalopatię (TME) u norek; drugie są dotąd znane jako czynniki zakaźne roślin. Wiroid jest wolnym RNA o masie cząsteczkowej 20-krotnie mniejszej od masy kwasów nukleinowych najmniejszych z wirusów. Na razie nie jest jeszcze znane specyficzne działanie chemioterapeutyczne na te czynniki zakaźne.

