

HCV – zabawa w chowanego

HCV, wywołujący wirusowe zapalenie wątroby typu C, jest bardzo dobrze przystosowany do współżycia z gospodarzem...

... w myśl zasady, że lepiej żyć w organizmie żywiciela długo niż krótko – twierdzi dr hab. **Anna Boguszewska-Chachulska**, od lat zajmująca się tym wirusem. Dokładnie nie wiadomo, ile osób jest zakażonych, ponieważ w ciągu pierwszych 15-20 lat HCV nie wywołuje niemal żadnych objawów. Osoba zakażona nie wie, że jest chora, dlatego eksperci WHO uważają wzw C za jedno z największych zagrożeń epidemiologicznych świata.

Nie tylko wątroba

HCV jest wirusem o genomie zbudowanym z kwasu rybonukleinowego – RNA, z rodziny *Flaviviridae*. Znanych jest jego 6 głównych genotypów i ponad 50 podtypów. Oprócz tego, ponieważ podczas kopiowania RNA HCV nie ma możliwości korygowania błędów, w zarażonym organizmie powstają nowe formy, wymykające się kontroli układu immunologicznego gospodarza.

W pierwszej kolejności HCV atakuje komórki wątroby (hepatocyty), choć jego obecność stwierdza się także w niektórych komórkach krwi i dendrytycznych. Są również doniesienia o możliwości jego namnażania się (lub „schowania”) m.in. w komórkach tarczycy, trzustki, nerek, układu nerwowego i skóry.

Jedynymi naturalnymi żywicielami HCV są ludzie i szympansy, co utrudnia opracowywanie leków.

Białko NS3 – dwa w jednym

W cyklu życiowym HCV bierze udział kilka enzymów, m.in. ● proteazy, rozcinające pierwotną poliproteinę na białka ● helikaza, rozplatająca (rozwijająca) dwuniciowe struktury RNA tak, by genom wirusa mógł być powielony, i ● polimeraza, niezbędna do kopiowania RNA. Wśród nich jest NS3, składający się z dwóch fragmentów – jeden pełni rolę proteazy a drugi helikazy. Uniemożliwienie któregoś z nich uniemożliwia replikację wirusa. Polscy naukowcy, pod kierownictwem dr hab. Boguszewskiej-Chachulskiej poszukują inhibitorów helikazy. Trzeba jednak liczyć się z tym, że zahamowanie replikacji nie gwarantuje całkowitego



Struktura helikazy NS3 wirusa HCV

wyeliminowania wirusa, gdyż dzięki łatwości powstawania nowych, zmutowanych form przystosowuje się on do zmienionych, wręcz ekstremalnych warunków i znowu może się namnażać. Poziom wirusa w organizmie obniża się jednak na tyle, że zakażony może w miarę normalnie żyć.

Inhibicja helikazy

Nad otrzymaniem inhibitorów helikazy HCV pracują wspólnie: biolodzy, chemicy, biofizycy, m.in. z Instytutu Biochemii i Biofizyki PAN, Instytutu Biotechnologii i Antybiotyków, Politechniki Warszawskiej, Instytutu Biologii Molekularnej i Genetyki w Kijowie oraz Uniwersytetu Wiedeńskiego.

Przebadano już kilkaset związków, z których polscy badacze wyselekcjonowali kilka najaktywniejszych i najmniej toksycznych dla komórek ludzkich, o różnym mechanizmie działania. Są to m.in.: pochodne piperydynowe i piperazynowe tropolony, heterocykliczne karboksyamidami, antybiotyki antracyklinowe. Wydaje się, że najskuteczniejsze jako leki mogą być pochodne antybiotyków antracyklinowych i cyklicznych karboksamidów.

W fazie badań klinicznych jest telaprewir i boceprewir, hamujące aktywność proteazy. Już teraz wiadomo, że podane trójskładnikowo (z interferonem i rybawiryną) są skuteczne, jednak nie wiadomo czy u każdego chorego i na jak długo. Może się zdarzyć, jak przy dotychczas stosowanym leczeniu, że u już wyleczonego chorego po kilku miesiącach a nawet latach „schowany” wirus się uaktywni...

Bezpieczeństwo badań

Ponieważ HCV słabo namnaża się w ludzkich, zdrowych hepatocytach, większość obserwacji wykonano na liniach zmodyfikowanych ludzkich komórek nowotworu wątroby. Działanie inhibitorów sprawdzano na otrzymanych za pomocą inżynierii genetycznej replikonach HCV. Są to, mówiąc w uproszczeniu, wirusy HCV pozbawione zdolności infekcyjnych.

Bezpieczeństwo badań zwiększa także fluorescencyjny test, umożliwiający mierzenie aktywności helikazy HCV i sprawdzenie działania jej inhibitorów, opracowany przez dr hab. Boguszewską-Chachulską i jej współpracowników.

Test fluorescencyjny polega na dołączeniu do substratu helikazy – dwuniciowej cząsteczki kwasu nukleinowego – fluoroforu (po wzbudzeniu określonej długości falą światła) i tzw. wygaszacza, który znalazłszy się w pobliżu fluoroforu uniemożliwia jego świecenie. Jeśli cząsteczka się rozpadnie (rozplecie) wtedy jedna jej część (z fluoroforem) świeci i wiemy, że helikaza była aktywna. Gdy po dodaniu inhibitora próbka nie świeci to znaczy, że inhibicja była dostatecznie silna, by zahamować aktywność helikazy, a więc potencjalnie także replikację wirusa, a o to właśnie chodziło...

Test fluorescencyjny jest czuły, bardzo szybki (wynik po ok. 1,5 godz.), wydajny (równocześnie można oznaczyć nawet 384 próbki), dokładny, umożliwiający badanie inhibitorów również innych helikaz i – co ważne – bezpieczny.

Co dalej

Wyselekcjonowane inhibitory, dotychczas testowane na replikonach, muszą być teraz sprawdzone na pełnym infekcyjnym wirusie w laboratorium o najwyższym stopniu bezpieczeństwa. Te badania będą wykonane w NIZP-PZH w Warszawie, dzięki uzyskanemu wspólnie grantowi badawczemu. W dalszych badaniach, oprócz wcześniej wymienionych instytucji, będzie uczestniczyć Genomed, prywatna firma specjalizująca się m.in. w syntezie i sekwencjonowaniu DNA, której współzałożycielką jest dr hab. Anna Boguszewska-Chachulska. Droga do leku jeszcze daleka, ale szanse i nadzieja dla chorych są...

DANUTA KALIŃSKA