

Virostatická léčba včera a dnes: Zatím proti virům vedeme na body

Viry spolu s patogenními bakteriemi měnily historii lidstva, ničily kvetoucí města a říše, rozhodovaly o výsledcích válek a po tisíciletí byly jednou z nejčastějších příčin smrti. Stejně tak ale platí, že léky s antiinfekčním účinkem (antibiotika, antimykotika, antiparazitika a virostatika) patří vedle očkování k největším úspěchům lidského rozumu vůbec. V příběhu tohoto úspěchu hráli důležitou roli i čeští vědci – o dvou z nich blíže v kulérové příloze na str. LXXV–LXXVI tohoto čísla *Živy*.

Když Edward Jenner koncem 18. století objevil očkování, byl to první významný úspěch v boji lidstva proti těmto zabijákům. Užívání léků proti infekčním chorobám má však mnohem starší tradici. Prvním a několik staletí také jediným opravdu účinným antiinfekčním lékem byl chinin, prostředek proti malárii způsobované parazitem *Plasmodium falciparum*. Před první světovou válkou začal být používán salvarsan proti syfilidě, v 30. letech se objevila antibakteriální chemoterapeutika (sulfonamidy), během druhé světové války a hlavně po ní nastala „doba antibiotická“. Éra virostatik naproti tomu začala relativně nedávno – nejstarší schválené virostatikum, acyklovir, přišlo na trh v r. 1981, účinné přípravky proti viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) se začaly objevovat během 90. let a opravdový boom probíhá právě nyní, kdy se nové léky proti virové hepatitidě typu C objevují doslova jako na běžícím pásu (viz také Vesmír 2019, 5: 303–305).

Virostatika mají tak proti antibiotikům více než půl století zpoždění. Tento odstup vlastně historicky kopíruje odstup mezi rozvojem bakteriologie v 60. letech 19. století, tedy od doby Roberta Kocha a Louise Pasteura, a virologie – Peyton Rous pozoroval retroviry v r. 1911, aniž by ovšem přesně věděl, co vlastně objevil. Na rozdíl od jiných měl to štěstí, že se světové slávy a po 55 letech i Nobelovy ceny nakonec dožil.

Skutečnost, že viry byly objeveny až dlouho po bakteriích, vůbec není náhoda a má řadu příčin. Tou triviální jsou velmi malé rozměry virů – stokrát menší oproti typické bakterii, takže nebyvají zpravidla vidět v běžných optických mikroskopech. Před objevem elektronových mikroskopů mohly být pozorovány a prokazovány jen nepřímou, a to s využitím poměrně pokročilých metod imunologie nebo buněčné biologie. Navíc se viry často jen obtížně kultivují v laboratoři.

Špatná zpráva zabalená do bílkoviny

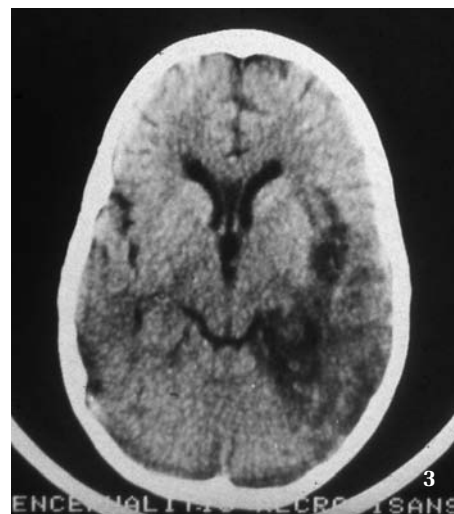
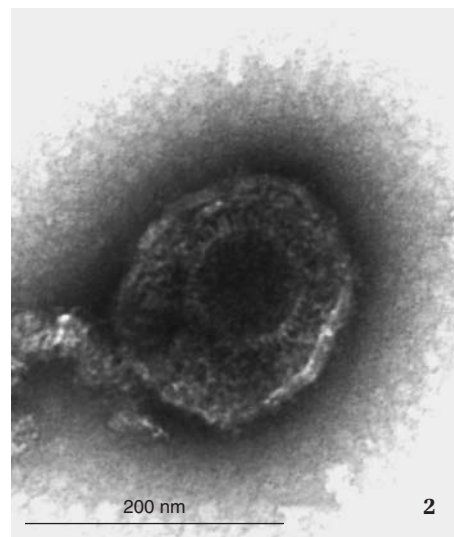
Nositel Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu Sir Peter Brian Medawar (blíže o něm např. v *Živě* 2019, 1: I–III) popsal viry okřídleným bonmotem jako „špatnou

zprávu zabalenou do bílkoviny“. Vlastně jde o velmi dobrou definici: viry jsou části genetické informace ve formě DNA nebo RNA, obalené proteinovým obalem s několika klíčovými replikačními enzymy (rostlinné viroidy, případně priony, viz *Živa* 2002, 2: 50–52, které se mezi viry také někdy zařazují, zde pro jednoduchost vynecháme). Analogie s počítačovými viry je až překvapivě přesná. Počítačové i „skutečné“ viry jsou v podstatě replikující se informace, které napadnou nějaký jiný systém (počítač nebo buňku), využijí jeho vlastních replikačních mechanismů (operačního systému), vytvářejí své kopie a pak napadají další organismy (počítače), přičemž svého hostitele více nebo méně poničí. Z toho plyne problém, opět společný počítačovým i biologickým virům – jak je zničit, aniž poškodíme hostitele (organismus nebo počítač)? Jak vědí čtenáři Bohumila Hrabala a zákazníci chemických čistíren, „některé skvrny nelze vyčistit bez porušení podstaty látky.“ Spousta z nás zjistila, že se viru z operačního systému nedá zbavit bez kompletního přestavování a ztráty všech dat, což je jak pro počítač, tak pro jeho uživatele stav blízký klinické smrti organismu.

Mezi biology stále trvá živý spor, jestli virus je, nebo není živý. Nejde jen o zajímavý filozofický problém (autoři tohoto článku se kloní spíše k modelu, že viry v pravém slova smyslu živé nejsou), ale také praktický. Jak zabít něco, co není živé?

Hledání magické kulky

Německý chemik a lékař Paul Ehrlich definoval svého času ideální lék jako magickou kulku (v literatuře známou jako magic bullet – on sám tomu však říkal Zauberkugel, jsme v r. 1900 ve Frankfurtu nad Mohanem), která zničí patogen, aniž by poškodila napadený organismus. To je dost těžké i u bakterií, a to pracujeme s prokaryoty, jež napadají lidské (eukaryotní) buňky, vzájemně se lišící vším možným od buněčné membrány přes existenci buněčného jádra až po strukturu ribozomů. Vyrobit takovou Zauberkugel pro virus, který napadá jako intracelulární parazit lidskou buňku, nese



si s sebou jen několik zcela nezbytných replikačních enzymů a většinu svého replikačního cyklu se skrývá uvnitř napadené buňky, případně přímo v jejím jádře, vypadalo dlouho jako zcela nemožné. Přestože několik protivirových léků bylo objeveno a schváleno k použití už v druhé polovině 20. století, jako idoxuridin v 50. letech. První virostatikum, o němž se má za to, že bylo objeveno racionálním návrhem, byl zmíněný acyklovir, schválený k použití až v r. 1981.

Herpesviry a první virostatika

Čemu dnes říkáme racionální vývoj virostatik, by nebylo možné bez pionýrské práce americké biochemičky a farmakoložky Gertrudy Elionové, která objevila první acyklické analogy nukleotidů, používané jako léky proti infekcím herpesviry.

1 až 3 Dvě formy téže infekce

a jejich společný původce.

Opar rtu je záležitost spíše nepříjemná než nebezpečná (obr. 1). Jde o reaktivaci latentní infekce virem herpes simplex 1 (HSV-1). Včasné podání virostatika, obvykle lokálně ve formě krému, může zmírnit příznaky a zkrátit dobu jejich trvání. V latentním stavu je HSV-1 ukryt v gangliu trojklaného nervu a k reaktivaci dochází vlivem oslabení imunity (2). Na snímku provedeném počítačovou tomografií je v pravé polovině mozku rozsáhlé ložisko nekrózy, způsobené HSV-1 (3). Herpetická hemoragicko-nekrotická encefalitida je naštěstí vzácné, ale velmi těžké onemocnění ohrožující život. Včasné nitrožilní podání vysokých dávek virostatika je rozhodující pro přežití pacienta a prevenci vzniku trvalých psychomotorických následků. Snímky: z archivu autorů (obr. 1), D. Krsek, Národní referenční laboratoř pro průkaz infekčních agens elektronovou mikroskopií, Státní zdravotní ústav (2), a z archivu Radiodiagnostické kliniky Nemocnice Na Bulovce (3)

4 Pásový opar v oblasti mezižeberního nervu je způsoben reaktivací latentní infekce virem varicella-zoster. Tento virus po prodělání planých neštovic setrvává v nervových gangliích a k jeho reaktivaci většinou dojde snížením imunity. Výsev kožních projevů pásového oparu je provázen intenzivní bolestí. Včasné podání virostatika může přispět ke zmírnění příznaků a zkrátit dobu trvání onemocnění. Foto z archivu Kliniky infekčních nemocí 3. LF UK v Praze a AIDS Centra Nemocnice Na Bulovce

Príslušníci čeledi Herpesviridae představují medicínsky velmi významnou skupinu DNA virů. U lidí jich bylo popsáno 8 – herpes simplex 1 a 2 (HSV-1 a HSV-2), virus varicella-zoster (VZV), lidský cytomegalický virus (CMV), virus Epstein-Barrův (EBV) způsobující většinu případů infekční mononukleózy, ale také některé nádory, lidský herpetický virus 6 (HHV-6) spojený s tzv. šestou nemocí, a lidský herpetický virus 8 (HHV-8), který je považován za původce nádorového onemocnění – Kaposiho sarkom, o němž ještě uslyšíme v souvislosti s infekcí HIV.

Typickou vlastností těchto DNA virů je ustanovení celoživotní latentní perzistence, která následuje po primární infekci (primární infekci). Virus nejprve organismus nakazí a buď je imunitním systémem odstraněn, nebo zůstává v organismu přítomen (perzistuje). Z tohoto latentního stavu mohou být viry reaktivovány, k čemuž obvykle dochází v souvislosti s třeba i krátkodobým výpadkem obranyschopnosti organismu. Příkladem většinou bezpříznakové primární infekce je u herpetických virů nákaza HSV-1. Reaktivace se projeví jako banální opar rtu, může ale také vést k rozvoji těžkého, život ohrožujícího zánětu mozku (obr. 1 až 3). Naopak primární infekce VZV zpravidla probíhá se symptomy (plané neštovice) a typickým projevem reaktivace latentní infekce tímto virem je známý pásový opar (obr. 4).

První účinná virostatika blokuji replikaci herpesvirů byla objevena vlastně jako vedlejší produkt celoživotní snahy G. Eliona



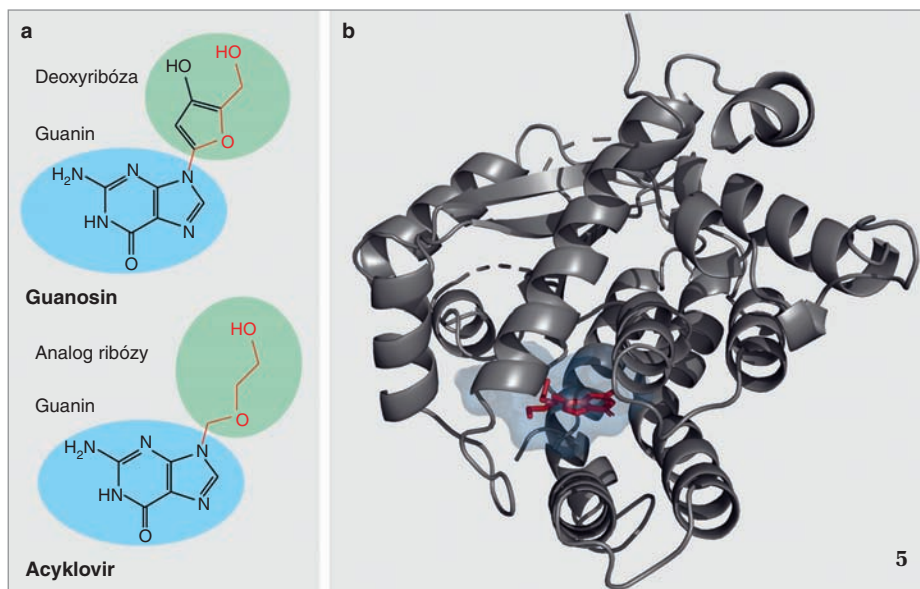
nové o nalezení léku proti rakovině, která zabila jejího dědečka. Tato nesmírně talentovaná žena sice nedokončila doktorské studium, ale na konci kariéry získala přes 25 čestných doktorátů a Nobelovu cenu za fyziologii nebo medicínu (1988). Pod vedením geniálního chemika a lékaře George Hitchingse v laboratořích firmy Burroughs Wellcome začala už v 30. letech 20. století pracovat na chemii nukleosidů, stavebních složek nukleových kyselin. Spolu s Hitchingsem zjistili, že pokud předloží bakteriím nebo nádorovým buňkám tyto stavební kameny pozměněné, bakterie ani viry pak už nedokážou vytvářet svou DNA. Po mnoha letech práce připravil tým pod vedením G. Elionové zajímavý analog purinu – chemicky 9-(2-hydroxyetoxymetyl)guanin, známý pod jménem acyklovir, který účinně blokuje replikaci DNA virů, hlavně herpesvirů. DNA polymeráza rozeznává trifosfát acykloviru, jako by šlo o přirozený nukleosid guanosin, zabuduje ho do nově připravované dvoušroubovice virové DNA, a tím její další růst zastaví (obr. 5a). Acykloviru totiž chybí klíčová hydroxylová skupina, přes níž je fosfodiesterovou vazbou enzymaticky připojen další nukleotid rostoucího řetězce DNA. Přesně tak působí inhibitory replikace HIV, o kterých bude řeč za chvíli.

Zdálo by se, že taková molekula musí blokovat růst každé DNA, nejen té virové, a tudíž musí být velmi toxická. Naštěstí Elionová se svým týmem objevila trik, který dělá z acykloviru protivirovou magicou kulku. Aby se jakýkoli nukleosid mohl

zabudovat do řetězce DNA, musí být nejprve přeměněn na trifosfát – enzymy zvané kinázy k němu připojí tři fosfátové skupiny. Připojení první skupiny je přitom tím krokem, který celý proces limituje. Herpesviry potřebují spoustu trifosfátů nukleosidů, protože vytvářejí hodně DNA, proto si z ekonomických důvodů nesou takovou kinázu do nakažené buňky s sebou. Kinázy přítomné v lidských buňkách rozpoznávají acyklovir mnohem méně ochotně než virová kináza, a navíc neinfikované lidské buňky mají zpravidla výrazně menší spotřebu nukleosidů než virem napadená buňka – proto je acyklovir pro lidské buňky jen málo toxický. Acyklovir je virovou kinázou fosforylován mnohem rychleji než buněčné nukleosidy, virus si tak chystá sám pro sebe oprátku (viz obr. 5b, vazba acykloviru do aktivního místa thymidinkinázy z herpesviru 1). P. Ehrlich by měl radost.

Díky Elionové a jejím následovníkům máme v současné době k dispozici virostatika proti čtyřem herpetickým virům – HSV-1, HSV-2, VZV a CMV. V léčbě onemocnění, která jsou způsobována prvními třemi viry, se vedle acykloviru používá penciklovir, famciklovir a brivudin. Acyklovir a jemu příbuzné nukleosidy bývají dobře tolerovány a pacientům většinou nezpůsobují závažné nežádoucí účinky. Poněkud odlišná je však situace s léčbou infekcí CMV (obr. 6). Lékem volby je zde ganciklovir, který se musí používat v dávkách, v nichž je ve srovnání s acyklovirem již poměrně toxický. Infekce kmeny CMV rezistentními na ganciklovir se léčí virostatiky

5 Srovnání struktury guanosinu – jednoho ze čtyř základních stavebních kamenů DNA a virostatika acykloviru (a). Acyklovir, stejně jako guanosin, musí být v buňce fosforylován, aby mohl být zabudován do rostoucího řetězce DNA. Ve své struktuře má vyznačený analog cukerného zbytku (ribózy, červeně), kterému ale chybí druhá hydroxylová skupina, jež by mohla být dále fosforylována, a proto nemůže být řetězec DNA po zabudování acykloviru dále prodlužován. Struktura komplexu acykloviru s thymidinkinázou HSV-1 (b) získaná pomocí rentgenové difrakce (<http://www.rcsb.org/structure/2ki5>)



foskarnetem nebo cidofovirem (tuto molekulu syntetizoval A. Holý, viz zmiňovaný článek v kuléru této Živy). Uvedené přípravky rovněž inhibují virovou polymerázu DNA, ale foskarnet to dělá jiným mechanismem a cidofovir si s sebou první fosfátovou skupinu nese sám, takže virovou thymidinkinázu nepotřebuje. Bohužel jejich vyšší účinnost proti CMV je spojena se značnou toxicitou, která postihuje především ledviny.

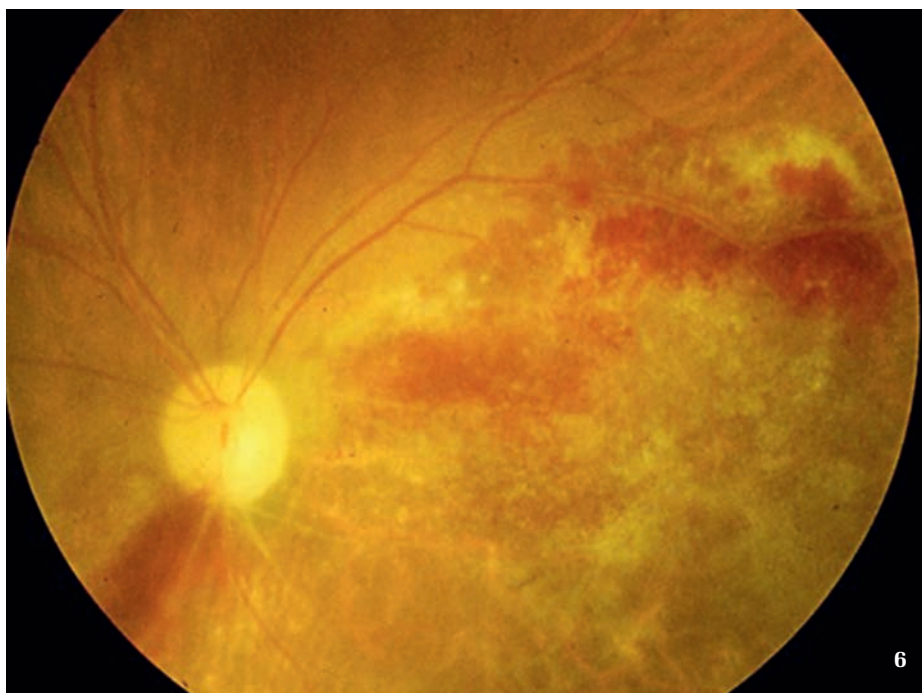
Celkové podávání virostatik se v léčbě infekcí herpetickými viry používá především u imunosuprimovaných pacientů (tedy pacientů s oslabenou imunitou), kdy často hrozí těžký, nezřídka smrtelný průběh infekce. Jeden z autorů si velmi dobře pamatuje, jakým zázrakem byl příchod acykloviru pro osud dětí s onkologickými onemocněními, pro něž obvyčejné plané neštovice znamenaly smrtelnou hrozbu. U imunokompetentních jedinců je celkové použití virostatik obvykle vyhrazeno pro případy s těžkým průběhem, jinak se nechává vypořádání s infekcí na imunitním systému nemocného. Všechna zatím dostupná protitherpetická virostatika účinkují pouze na replikující se virus, a protože v rámci reaktivace latentní virové infekce je virus „probuzen“ jen v části populace hostitelských buněk, vede podávání těchto virostatik k potlačení projevů replikace virů, ale nedokáže definitivně zamezit infekci z latentního rezervoáru.

Bohužel stále chybí účinné a dostatečně netoxické virostatikum proti EBV a HHV-8. Jeho použití by pravděpodobně mohlo zlepšit výsledky léčby nádorových onemocnění vznikajících onkogenním působením těchto virů, jako např. Kaposiho sarkom (obr. 7) nebo lymfomy způsobované EBV (obr. 8).

Curriculum vitae patogenu

Acyklovir tedy ukázal cestu k racionálnímu návrhu specifických virostatik. Jak mohou být virostatika důležitá, se však projevilo až o desetiletí později v souvislosti s hrozbou AIDS. Klíčem k nalezení kouzelné kulky proti syndromu získané imunitní nedostatečnosti (AIDS, viz dále v textu) se stalo detailní pochopení replikačního cyklu viru, který nemoc způsobuje. Protože léky proti HIV stály u zrodu moderních přístupů k vývoji virostatik, příběhem vývoje léků proti AIDS se zde budeme zabývat podrobněji.

Životní cyklus viru HIV znázorňuje obr. 9. Pojdme si výsledek asi 20 let práce stovek virologů a biochemiků shrnout ve dvou odstavcích. Virová částice nejprve nasedá na receptor na povrchu buněk. Ve skutečnosti potřebuje receptory dva – vždy jde o transmembránový protein CD4, ale navíc je pro vstup viru do buňky zapotřebí ještě jedna molekula, koreceptor, a to buď chemokinový receptor CCR5, nebo receptor CXCR4. Po nasednutí dochází ke splynutí plazmatické membrány viru a hostitelské buňky, virus se dostává do cytoplazmy a rozbaluje se. V této fázi začíná přepis genetické informace viru (v tomto případě RNA) pomocí RNA-dependentní DNA polymerázy (reverzní transkriptázy) do provirové DNA. Spolu s dalšími proteinovými komponentami (včetně nukleokapsidového a matrixového proteinu a virové integrázy,



kteří si virus přinesl s sebou do napadené buňky, a několika buněčných proteinů) provirová DNA vytváří multiproteinový preintegrační komplex, jenž prochází jaderným pórem do buněčného jádra. Tím se dostává k chromozomu infikované buňky a zde se uplatňuje aktivita dalšího enzymu, který si virus přináší s sebou – virové integrázy. Integráza naštěpí provirovou DNA i hostitelský chromozom a katalyzuje ligaci (spojení) provirové DNA do takto naštěpené chromozomální DNA. Provirová DNA se stává součástí DNA infikované buňky, čímž končí raná fáze životního cyklu retroviru. Od tohoto bodu dále se virus spoléhá výhradně na replikační mechanismy napadené buňky. Buněčné DNA-dependentní RNA polymerázy přepíší jeho DNA do RNA, která je sestřižena a transportována zpět do cytoplazmy, nasedá na ribozom a je přepisována do virových polyproteinů. Ty jsou transportovány buněčným systémem ESCORT na plazmatickou membránu, kde se skládá nová virová částice, jež pak opouští buňku. Během pučení viru a krátce po něm dochází k poslednímu ději nezbytnému pro vznik zralé virové částice – finálnímu sestřihu virových polyproteinů virovou proteázou, ta se při vzniku virové částice aktivuje uvnitř polyproteinu, jehož je součástí, a rozštěpí zbytek polyproteinů na finální virové strukturní proteiny a enzymy. Tento děj je spojen s výraznou morfologickou změnou, dobře pozorovatelnou v elektronovém mikroskopu, vedoucí k plně infekční, zralé virové částici.

Cíle terapeutického zásahu u HIV – vstup viru do buňky

Všechny právě popsané kroky životního cyklu HIV se mohou stát a staly se cílem kouzelné kulky, která může zastavit virovou replikaci, aniž by poškodila napadený organismus. Především vstup viru do buňky – molekula, která by specificky zabránila interakci buněčných receptorů s povrchovými glykoproteiny viru, by byla dokonalým virostatikem. Problém je v tom, že povrchové glykoproteiny virového oba-

6 Oční pozadí HIV pozitivního pacienta s cytomegalovirovým zánětem sítnice. Onemocnění se vyskytuje při závažné poruše imunity a může vést až ke slepotě. Jedinou šancí, jak proces zastavit a zachovat alespoň zbytky zraku, je včasné zahájení virostatické léčby, v tomto případě ganciklovirem. Žlutavá barva odpovídá zónám nekrózy sítnice, červeně místa krvácení. V angličtině jsou změny na očním pozadí poeticky nazývány cottage cheese and catchup spots. Foto J. Hynie, Oční oddělení Nemocnice Na Bulovce

7 a 8 Kaposiho sarkom je nádorové onemocnění postihující zvláště často mužské pacienty s AIDS (obr. 7). Původcem je s největší pravděpodobností osmý lidský herpetický virus (HHV-8). Léčba je v současné době především cytostatická, ale pro úspěch terapie je stejně významné dosažení zlepšení imunity pomocí anti-retrovirové terapie. Kdyby se podařilo vyvinout virostatikum dostatečně účinné proti HHV-8, znamenalo by to zřejmě další zlepšení prognózy nemocných. Lymfom mozku (8) je nádor postihující zejména HIV pozitivní pacienty ve stadiu hlubokého imunodeficitu – na snímku rozsáhlé nádorové ložisko vpravo. Při vzniku tohoto nádoru hraje významnou roli reaktivace latentní infekce virem Epstein-Barr (EBV). Prognóza tohoto velmi maligního tumoru je dnes jednoznačně nepříznivá. Objev virostatika proti EBV by ji možná alespoň u některých případů mohl zlepšit. Foto z archivu Radiodiagnostické kliniky Nemocnice Na Bulovce (obr. 8)

9 Životní cyklus viru HIV. Blíže v textu

lu jsou velmi variabilní, a je tedy nesmírně obtížné najít jedinou molekulu schopnou zablokovat tuto interakci pro všechny varianty viru. Medicinální chemici jdou dvěma cestami: jednak hledají dostatečně univerzální protilátky, aby mohly neutralizovat širokou paletu povrchových glykoproteinů různých variant viru, jednak se pokoušejí synteticky připravit malé molekuly, které by se vázaly do vazebného mís-

ta pro virové glykoproteiny na povrchových receptorech, a tím této interakci bránily. V současnosti je ke klinickému použití schválen jediný lék fungující na tomto principu – maraviroc, malá molekula blokující interakci virového glykoproteinu gp41 s povrchovým receptorem buňky. Přestože jde o malou molekulu, je špatně rozpustná a nemá dobré farmakokinetické vlastnosti, a proto se musí podávat parenterálně (do žíly). Navíc si vůči ní virus rychle vyvine rezistenci. Z těchto důvodů se v klinické praxi maraviroc příliš neujal a používá se spíše výjimečně, prakticky výhradně u pacientů s multirezistencí, kdy nelze použít většinu ostatních antiretrovirotik.

Existuje ještě jeden antiretrovirový přípravek s těžko vyslovitelným jménem enfuvirtid, jenž blokuje druhou fázi vstupu viru do buňky – fúzi viru s hostitelskou buňkou. Jeho nevýhodou je, že jde o peptid, který nelze podávat ústy, protože by došlo k jeho rozložení kyselou žaludeční šťávou. Enfuvirtid tak musí být aplikován injekčně, podobně jako např. inzulin, a navíc mezi jeho nežádoucí účinky patří intenzivní bolestivost v místě vpichu. K tomu všemu je nejdražším antiretrovirovým lékem vůbec, a tak není divu, že není populární ani mezi nemocnými, ani mezi lékaři, kteří musejí pacienty složitě učit, jak lék aplikovat. Enfuvirtid se v současné době používá výhradně k léčbě pacientů, u nichž kvůli rezistenci zbývá velmi omezený výběr ostatních antiretrovirotik. Je tak příkladem, že ne vždy se musí drahý vývoj léku vyplatit.

Reverzní transkriptáza aneb Virus narušuje dogma

Dalším krokem životního cyklu viru, který od začátku lákal pozornost chemiků, byla reverzní transkriptáza – pozoruhodný enzym schopný vytvářet vlákna DNA podle předlohy RNA, čímž porušuje centrální

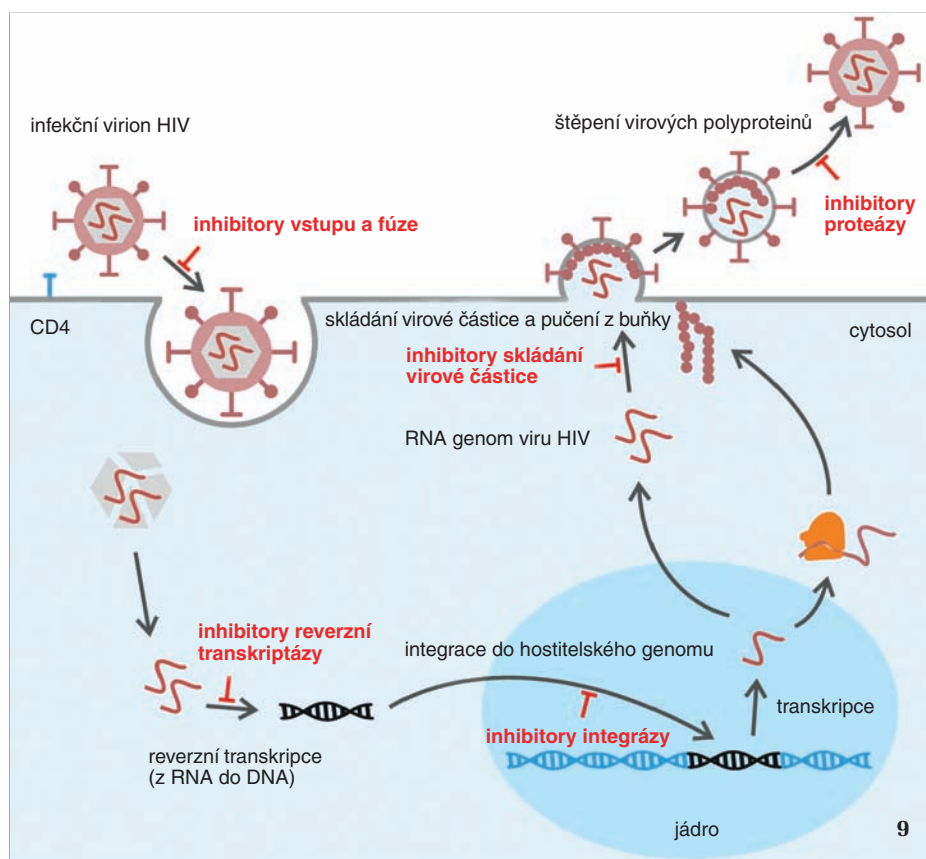


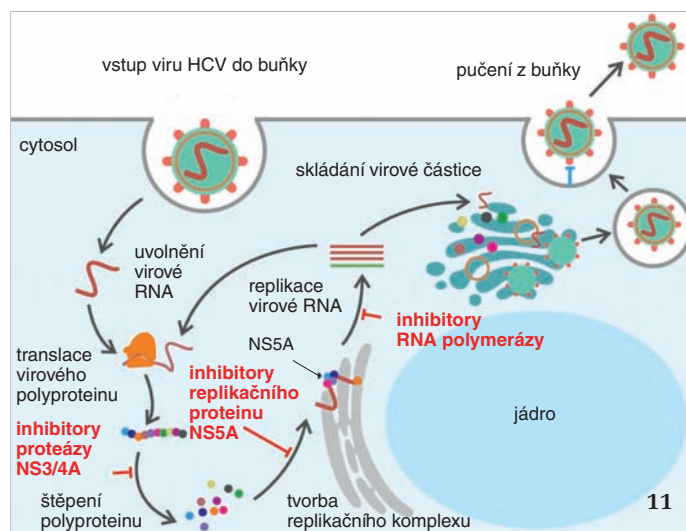
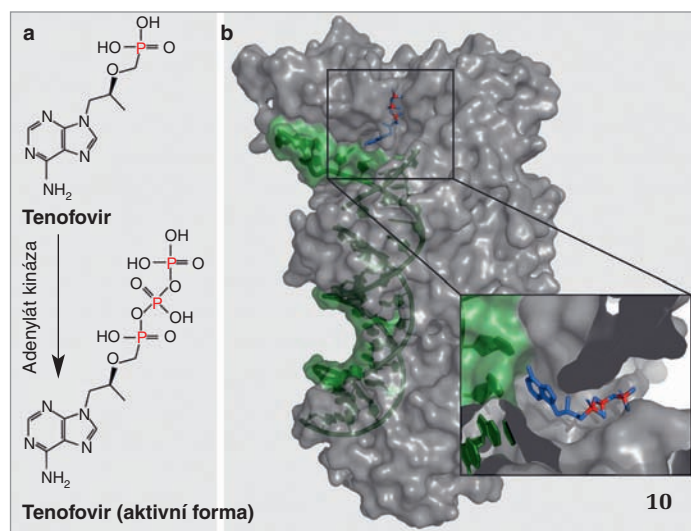
dogma molekulární biologie čili učebnicový poznatek postulovaný Jamesem Watsonem a Francisem Crickem, že informace při replikaci živé hmoty postupují od DNA přes RNA k proteinu. Už od 60. let minulého

století vrtalo virologům hlavou, jak je možné, že některé RNA viry mají dlouhou dobu latence a kam se během té doby jejich geny podějí. Američané David Baltimore a Howard Temin a nezávisle na nich také český retrovirolog Jan Svoboda zjistili, že se genetická informace retrovirů ukládá v DNA napadené buňky, a později objevili i enzym, který je za tento zpětný přepis zodpovědný, reverzní transkriptázu (podrobněji v Živě 2017, 3: LXVI–LXIX; Nobelovu cenu za to v r. 1975 dostali pouze Temin a Baltimore, Svoboda ze země za železnou oponou oceněn nebyl; oběma nobelistům slouží ke cti, že Svobodovy zásluhy vždy zdůrazňovali). Jde o klíčový replikační enzym viru – bez jeho aktivity žádná provirová DNA nevznikne a virus se do jádra buňky nikdy nedostane. Navíc se dlouho myslelo, že tak výstřední enzym se v lidských buňkách vůbec nevyskytuje – to z něj udělalo ideální cíl zásahu Ehrlichovy Zauberkugel v retrovirech. Až velké genomové projekty sekvenování lidského genomu v první dekádě našeho století ukázaly překvapivou skutečnost, že reverzní transkriptáza je vůbec nejčastější enzymovou sekvencí, s níž se v lidském genomu setkáváme. To ale Temin, Svoboda ani Baltimore v době, kdy na objevu reverzní transkriptázy pracovali, nemohli vědět.

Cíl terapeutického zásahu bychom měli. Co ale chybělo, byla choroba, kterou bychom potřebovali léčit. Slepíci sarkomy, na nichž Peyton Rous první retroviry objevil, nevypadaly jako klíčový lékařský problém lidstva. Brzy se ukázalo, že retroviry působí nádory zejména u kuřat, lidské nádorové bujení má složitější příčiny, a o pomníky před druběžárnami žádný chemik nestál. Vypadalo to, že se z retrovirologie stane zajímavá, ale trochu odlehlá oblast biologického výzkumu. O malém významu, který svého času byl retrovirům přisuzován, svědčí třeba to, že v učebnici lékařské virologie od Dionýze Blaškoviče z r. 1978 (pouhé tři roky před příchodem pandemie AIDS) byly ze 476 stran textu věnovány problematice retrovirů jen necelé čtyři strany.

Pak se ale situace dramaticky změnila – objevil se AIDS. Začátkem 80. let 20. století se v severní Kalifornii mezi mladými muži objevovaly dříve vzácné choroby jako Kaposiho sarkom nebo pneumocystový zápal plic, dříve známé jen u velmi starých osob nebo lidí s výrazně oslabenou imunitou – odtud AIDS, Acquired Immunodeficiency Syndrome neboli syndrom získané imunitní nedostatečnosti (získané je kódové slovo pro „infekční“, syndrom je kódové slovo pro „nemáme potuchy, co to způsobuje“; blíže v Živě 2003, 3: 98–100). Záhy se ukázalo, že příčinou onemocnění je nový retrovirus, který byl nezávisle identifikován v Paříži a ve Washingtonu a po letech sporů byl nazván Human Immunodeficiency Virus (HIV), virus lidské imunitní nedostatečnosti. Choroba se rychle šířila po Spojených státech amerických, západní Evropě i ve zbytku světa (dodatečně se ukázalo, že infekce pochází se střední Afriky, do Ameriky se dostala už před desetiletími přes Karibik, a subsaharská Afrika je tak promožena podstatně více než zbytek světa). Nemocných a mrtvých rychle přibývalo a ze studia retrovirů se stal prvořadý biomedicínský úkol, do něhož





byly z veřejného i soukromého sektoru investovány miliardy dolarů.

První skupinou protiretrovirových léků schválených pro klinické použití byly tedy celkem přirozeně nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy. Jsou stejně jako acyklovir založeny na poměrně jednoduchém principu záměny přirozeného substrátu enzymu jeho syntetickým analogem, který se do něj váže stejně (nebo ještě lépe) jako substrát, ale nemůže být chemicky přeměněn. Do této skupiny virostatik patří i tenofovir (obr. 10) Antonína Holého, o vývoji a fenomenálním úspěchu píšeme v článku zmiňovaném v úvodu.

Druhou skupinou inhibitorů reverzní transkriptázy jsou nenukleosidové inhibitory, které se nevážou do aktivního místa enzymu a svou strukturou už nukleosidy v ničem nepřipomínají. Tím, že se navážou na molekulu enzymu, změni její strukturu tak, že už nedokáže vázat a přeměňovat svůj substrát. Kombinace nukleosidových a nenukleosidových inhibitorů je velice účinná a je mnohem méně pravděpodobné, že u viru dojde k hromadění mutací, které by zajistily rezistenci vůči těmto látkám, ve dvou segmentech jednoho enzymu zároveň.

V současné době se z nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy užívají v praxi především emtricitabin (FTC) a Holého tenofovir (TDF), v menší míře lamivudin (3TC), abacavir (ABC) a omezeně stále i nejstarší antiretrovirotikum zidovudin (AZT). Oba první zmíněné přípravky – FTC a TDF – bývají podávány v rámci kombinované antiretrovirové léčby jako tzv. nukleosidová páteř terapie a jsou dobře tolerovány. Jako třetí se do kombinace obvykle přidává inhibitor HIV integrázy nebo proteázy (viz níže). Přídavnou hodnotou těchto dvou přípravků je jejich společná aktivita proti viru hepatitidy B (HBV) umožňující simultánní léčbu koinfekce HIV s HBV, která je vzhledem k podobné epidemiologii těchto dvou virových infekcí velmi častá. Podávání nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy ustoupilo, alespoň u pacientů zahajujících léčbu, v poslední době poněkud do pozadí.

Inhibitory virové integrázy, skládání virové částice a virové proteázy
V životním cyklu retroviru následuje integrace do hostitelského genomu. Představuje poslední krok rané fáze cyklu, pro který

si potřebné komponenty mateřská virová částice přinesla do napadené buňky s sebou. Integráza z HIV byla a je noční můrou chemiků – obtížně se připravuje jako rekombinantní protein a ještě hůře se rozpouští, takže se nikdy, přes všechno úsilí a investované miliony dolarů, nepovedlo připravit její krystaly a vyřešit strukturu rentgenovou difrakcí. Jako další problém přistupuje, že jde o enzym promiskuitní, bez jasné substrátové specifity (štěpí hostitelskou DNA dosti náhodně), takže je pro chemika obtížné návrh inhibitoru o něco oprávnit. Přes tyto potíže se podařilo připravit několik inhibitorů integrázy, které patří k neaktivnějším antiretrovirotikům vůbec a tvoří důležitou součást našeho protivirového arzenálu.

Další krok životního cyklu HIV, jenž lze zablockovat zásahem zvenčí, je skládání virové částice. Na první pohled to nevypadá jako dobrý nápad – na jejím složení se podílí asi dva tisíce molekul strukturních proteinů. Základní poučka medicínské chemie zní blokovat patogenní procesy co nejdříve, v okamžiku jejich vzniku nebo na regulačních křižovatkách, kdy se dá ještě blokováním klíčového enzymu nebo regulačního prvku celý proces zastavit celkem lacino. Inhibitory vstupu nebo reverzní transkriptázy tento princip splňují. Skládání virové částice se děje až pozdě, účastní se ho tisíce proteinů a není tam žádný enzym, který by bylo snadné zablockovat a další děj tak zastavit. Přesto se po letech úsilí podařilo vědcům z Gilead Sciences ve Foster City u San Franciska najít mimořádně aktivní látku blokující vznik virové částice a tím i replikaci viru v pikomolárních koncentracích (pikomolární znamená číslo s 11 nulami za desetinnou čárkou!, tedy 10^{-12}). Problém však byl, že tato látka byla extrémně nerozpustná a nepodařilo se najít mechanismus, jak ji dostat do orálně dostupné formy (jak z ní udělat pilulku). Nakonec se v Gilead Sciences rozhodli využít této nevýhody a aplikovat molekulu ve formě injekční a podkožně podávané preparátu. Především výsledky jsou fascinující. Tento lék (v kombinaci se dvěma dalšími) umožňuje aplikaci jednou za tři měsíce a má tak vysokou aktivitu, že po celou dobu je replikace HIV zcela potlačena. Sloučenina GS-6207 prošla prvním cyklem klinického testování a zdá se, že může mít revoluční vliv na způsob léčby HIV –

a možná i na další chronické virové infekce (jako třeba hepatitidu B).

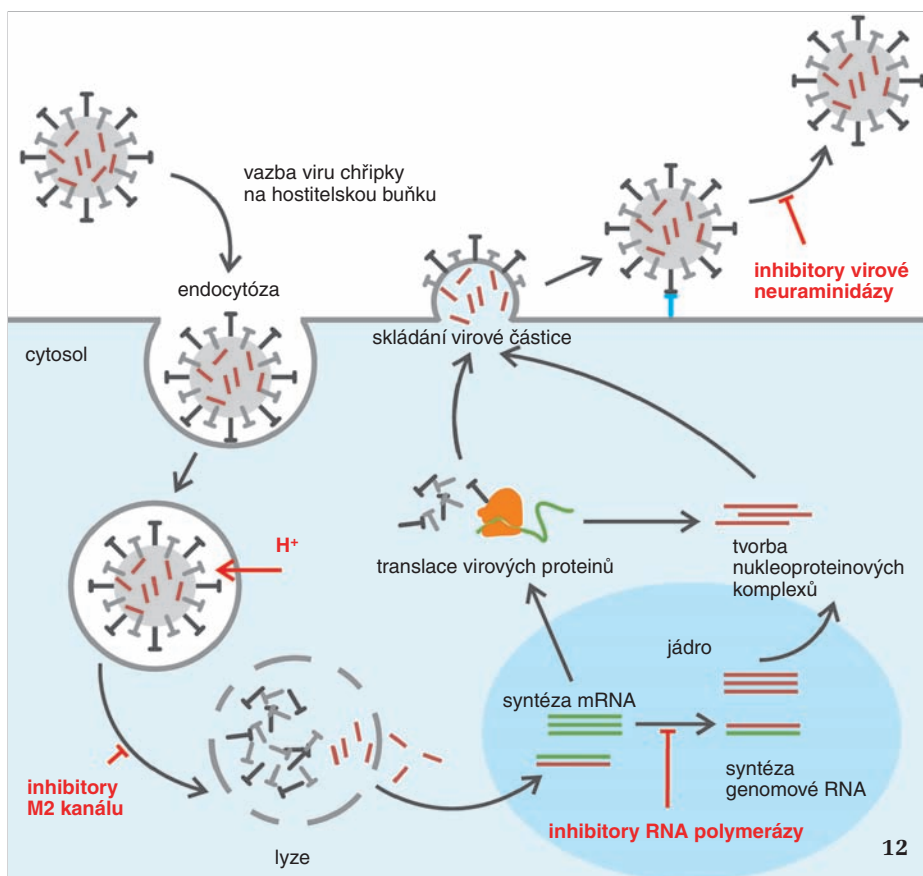
Poslední krok životního cyklu blokovaný antiviroty je konečná maturace retroviru v okamžiku jeho pučení z hostitelské buňky. Tento děj katalyzuje virová proteáza, vzdáleně příbuzná pepsinu, který v našem žaludku štěpí bílkoviny obsažené v nedělním řízku. Specifita proteázy z HIV je mnohem přísnější než pepsinu, štěpí virový polyprotein na 9 přesně stanovených místech za vzniku replikačních enzymů a strukturních proteinů. Tato malá proteáza (vlastně vůbec nejmenší, kterou známe) působí jako molekulární nůžky, schopné precizním střihem virových polyproteinů vytvořit finální zralou virovou částici. Při návrhu inhibitorů virové proteázy řešili chemici hlavně problém specifity – v lidském organismu je přes 500 proteáz, mnoho z nich je pro organismus zcela nezbytných a jejich inhibice by mohla mít vážné vedlejší účinky. Naštěstí se podařilo najít dost selektivní molekuly blokující virový enzym, aniž mají významnější vliv na jeho lidské příbuzenstvo. V současnosti máme k dispozici 9 schválených inhibitorů virové proteázy, které v kombinaci s ostatními právě popsanými virostatiky vytvářejí opravdu mocnou výzbroj proti smrtelnému nebezpečí, jaké HIV představuje (o virové proteáze z HIV více v Živě 2003, 5: 197–199).

Léčba HIV včera a dnes

Kde jsme tedy v léčbě infekce HIV dnes, po více než 30 letech zkušeností s antiretrovirovou léčbou? V první polovině 80. let nepřežívali po stanovení diagnózy AIDS pacienti déle než půl roku. Po zavedení prvního antiretrovirotika AZT (na jehož vývoji se rovněž podílela G. Elionová) v r. 1987 do klinické praxe se doba přežití nemocných prodloužila přibližně o jeden rok. Tehdy jsme netušili, že podávání samotného inhibitoru reverzní transkriptázy nemá šanci na dlouhodobější úspěch – virus si snadno dokázal vytvořit rezistenci a léčba rychle selhala. Navíc byl tehdy AZT, ve snaze zajistit co nejsilnější účinek, podáván v příliš vysokých dávkách a pacienti trpěli závažnými nežádoucími účinky. Situace vznikla mimo jiné proto, že pod tlakem nemocných i veřejného mínění byl AZT povolen ke klinickému používání ještě před dokončením standardního klinického zkoušení. Bylo to tehdy asi nutné,

10 Chemická struktura tenofoviru a jeho aktivní, plně fosforylované formy (a). Tenofovir se podává pacientům jako neaktivní derivát (prodrug), je aktivován až po průchodu buněčnou membránou. Zároveň je enzymy – kinázami rychle fosforylován za vzniku trifosfátu, který se zabudovává do nově rostoucí molekuly DNA. Protože ale nemá hydroxylovou skupinu na 3' konci řetězce, další růst DNA se zastaví. Struktura komplexu plně fosforylovaného tenofoviru (b) s reverzní transkriptázou HIV-1 a DNA získaná rentgenovou difrakcí (<http://www.rcsb.org/structure/1T05>) **11 a 12** Životní cykly viru lidské hepatitidy typu C (HCV, obr. 11) a viru chřipky (12) a místa zásahu virostatik. Všechny orig. V. Trefjačenko

ale postup ilustruje podmínky, za kterých jsme se učili léčit infekci HIV doslova za pochodu. První zásadní průlom do osudu nemocných přinesly v polovině 90. let inhibitory proteázy a s nimi zavedení konceptu kombinované terapie, kdy společně podáváme tři molekuly ze dvou skupin. Díky kombinované terapii, která se skládala z užívání inhibitoru proteázy spolu se dvěma nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, dramaticky poklesla úmrtnost na AIDS tak, že se tato rychle smrtící infekce změnila v chronické onemocnění, které sice zatím neumíme definitivně vyléčit, ale jehož průběh dokážeme přinejmenším dlouhodobě efektivně stabilizovat a významně prodloužit život pacienta. V současnosti mezi experty panuje přesvědčení, že při správně prováděné antiretrovirové terapii nemusí HIV infekce pacientům zkrátit život a ani vedlejší účinky léčby nejsou zdaleka tak nebezpečné, jako tomu bylo u první generace antiretrovirotik. Lidé s HIV tak mají velkou šanci, aby se při zachované pracovní schopnosti a dobré kvalitě života dožili jim příslušné průměrné délky života. Kromě individuálního významu antiretrovirové léčby existuje ještě jeden přínos, a to epidemiologický. Dnes také víme, že při maximálním potlačení virové replikace, kdy u léčeného pacienta není virus detekovatelný v krvi (nulová virová nálož), nešíří tento jedinec virus dále ani při nechráněném sexuálním styku. Znamená to, že kdyby podstupovali léčbu všichni HIV pozitivní lidé a byla u nich dosažena nulová virová nálož, další šíření HIV by se zastavilo a bylo by možné dosáhnout eliminace HIV z populace. Světová zdravotnická organizace (WHO) přišla již před několika lety s konceptem 90–90–90 do r. 2020. Znamená to, že kdybychom znali alespoň 90 % všech nakažených, z nich 90 % by užívalo léky a z nich 90 % dosáhlo maximální suprese virové replikace, přestal by se HIV světem dále šířit. Zní to nadějně, ale problém je jako obvykle v penězích a dobré vůli zainteresovaných. Zaprvé nevíme, kolik vlastně přesně žije ve světě HIV pozitivních lidí, kteří dosud nebyli diagnostikováni – např. v České republice, tedy v zemi s velmi malým výskytem HIV, známe jen asi 75 % všech nakažených, a v Africe, kde žije kolem 25 milionů osob infikovaných HIV, bude procento nediodiagnostikovaných jistě vyšší. Druhým pro-



blémem je dostupnost léčby, která zůstává i přes příchod generických léků stále relativně drahá. Odhaduje se, že celosvětově užívá antiretrovirotika jen asi 60 % všech nakažených. Ve světle těchto skutečností nevypadají snahy WHO dosáhnout uvedeného cíle v r. 2020 příliš optimisticky.

Vývoj virostatik proti HIV jako návod a testovací polygon

Věnovali jsme se trochu podrobněji vývoji virostatik proti HIV jednak proto, že AIDS byl a je smrtelnou chorobou, která před 30 lety otrásla přesvědčením západního světa, že moderní medicína se definitivně vypořádala s infekčními chorobami a posledním nevyřešeným problémem lidského zdraví zůstanou nádorové choroby a snad Parkinsonova a Alzheimerova choroba. Z druhé, všechny zkušenosti, nápady a přístupy, draze zaplacené během zvládání infekce HIV, byly využity při vývoji virostatik proti dalším virovým chorobám. První přišel na řadu virus lidské hepatitidy C.

Hepatitida C – last viral bonanza

Virem lidské hepatitidy typu C (HCV) je infikováno celosvětově asi 80 milionů lidí. Ve většině případů infekce proběhne bez příznaků (jen kolem 20 % nakažených pozoruje typickou „žloutenku“, žloutnutí kůže a bělma), ale až 70 % případů přechází do chronické infekce a z nich se u 30 % po letech vyvine jaterní cirhóza nebo karcinom.

Výhlídky pacientů s chronickou hepatitidou C ještě v minulém desetiletí nebyly příliš optimistické. K dispozici jsme měli jen léčbu kombinací nukleosidového analogu ribavirinu s interferonem, který si pacient musel dlouhé týdny až měsíce sám injekčně aplikovat. Tato terapie byla úspěšná maximálně v 55 % případů, a navíc zatížena tak častým výskytem závažných

nežádoucích účinků, že kvůli nim mnoho nemocných nedokázalo kúru ani dokončit. Jedinou nadějí pro ty, u nichž se léčba kombinací ribavirinu s interferonem nezdařila, se pak mnohdy stala transplantace jater, které se však ani nemuseli dožít. Navíc i při zdařilé transplantaci hrozilo poměrně vysoké riziko přechodu infekce na štěp. Takový člověk se po několika letech dostával do stejné, či dokonce horší situace. Výjimkou nebyly ani opakované transplantace, stále s víceméně stejnými vyhlídkami.

Po úspěchu vývoje léků proti HIV se ale situace změnila – o HCV se mluvilo jako o „last viral bonanza“, posledním „zlato-nosném“ viru, jehož zvládnutí může přinést lékařský i ekonomický úspěch. Klíčem bylo opět jasné pochopení životního cyklu viru (obr. 11). Zahrnuje většinu kroků, které jsme detailně popisovali v případě HIV: virus se uchytl na povrchu hostitelské buňky (v tomto případě jaterní, hepatocytu), endocytózou přechází do cytoplazmy, avšak na rozdíl od HIV u něj neprobíhá reverzní transkripce a virová nukleová kyselina nikdy neproniká do buněčného jádra. Virové enzymy poslušně následují centrální dogma molekulární biologie a přepisují svou RNA na ribozomu do dlouhého polypeptidu, který se rovnou štěpí virovými proteázami (HCV má hned dvě, NS2 a NS3/4A) na finální strukturní proteiny a replikační enzymy. Z nich je nejdůležitější RNA-dependentní RNA polymeráza, vytvářející novou virovou RNA. V tomto procesu hraje významnou roli další virové proteiny, včetně NS5A. Nově vzniklé proteiny a genomová RNA jsou transportovány na plazmatickou membránu, tvoří novou virovou částici a nakonec opouštějí buňku. Zní to povědomě, že? Farmaceutickým firmám se to také zdálo povědomé, a tak se týmy chemiků, virologů a lékařů už během 90. let

pustily s čerstvě nabytými zkušenostmi z vývoje léků proti HIV do dalšího cíle. Všichni věděli, jak na to, protože vývoj léků proti HIV jasně ukázal správnou strategii.

První významné zlepšení výsledků léčby přinesly počátkem tohoto desetiletí inhibitory NS3/4A proteázy – boceprevir a telaprevir. Podávání těchto přípravků v kombinaci s interferonem a ribavirinem sice zvýšilo účinnost léčby až k 80 %, problémem ale zůstal častý výskyt závažných nežádoucích účinků.

Zásadní zlepšení prognózy pacientů s chronickou hepatitidou C přineslo až zavedení virostatik nové generace, jež účinkují na dalších místech replikačního cyklu viru. Klíčovou roli zde hraje inhibitor NS5B polymerázy sofosbuvir, který byl ke klinickému používání povolen v r. 2013. Pozoruhodný příběh vývoje sofosbuviru, zatím neúčinnějšího (a nesmírně komerčně úspěšného) inhibitoru RNA polymerázy HCV, popisujeme jinde (Vesmír 2019, 5).

Dalšími novými virostatiky, která interferují s virovým proteinem NS5A, jsou daclatasvir, ledipasvir a velpatasvir. Základem většiny léčebných režimů bývá kombinace sofosbuviru s některým inhibitorem proteinu NS5A nebo proteázy NS3/4A. Úspěšnost léčby těmito kombinacemi dosahuje více než 90 % a v naprosté většině případů dochází k trvalé eradikaci viru z organismu, což znamená definitivní vyléčení záluďné a nebezpečné choroby.

Další virová choroba, proti níž jsou nukleosidové analogy účinné, je virová hepatitida B. Tímto onemocněním, způsobeným DNA virem z čeledi Hepadnaviridae, je v současné době na světě infikováno kolem 300 milionů lidí. U většiny z nich se s infekcí vypořádá imunitní systém, ale u 5 % pacientů infekce přechází do chronického stadia s možnou progresí do cirhózy a rakoviny jater. Některá analoga nukleosidů včetně tenofoviru jsou kromě HIV také vysoce účinná proti původci hepatitidy B a běžně se u léčbě chronické formy tohoto onemocnění používají. Mohou s výhodou sloužit k současné léčbě koinfekce HIV s HBV, která je kvůli podobné epidemiologii těchto dvou virových infekcí hodně častá. Všechny tyto tři přípravky byly původně vyvinuty a schváleny k léčbě HIV a zjištění, že je lze použít k léčbě jiné infekce, kterou je dokonce nakaženo desetkrát více lidí než HIV, muselo být pro jejich výrobce zprávou z říše snů. V procesu klinického zkoušení takových léků lze totiž přeskočit celou úvodní fázi bezpečnostních testů a soustředit se pouze na etapu zkoumání účinnosti. To znamená velkou úsporu času a peněz a také velký prospěch pro pacienta.

Na řadě je chřipka

Chřipka – notoricky známá akutní respirační infekce, kterou každý z nás již několikrát prodělal a o níž koluje tolik omylů a mýtů jako snad o žádné jiné infekci. Sezonní chřipka k nám přichází každoročně s počátkem podzimu a do jara plní stránky novin pesimistickými vyhlídkami, co ještě může letošní epidemie natropit. Na druhou stranu se po konci každoroční epidemie objevují samozvaní „experti“, kteří význam chřipky obvykle bagatelizují.

Původci chřipky jsou dva RNA viry z čeledi Orthomyxoviridae – virus chřipky A

a virus chřipky B. Oba jsou evolučně plastické a trvale mění své vlastnosti, přičemž změny mohou probíhat dvojím způsobem. Prvním je genetický drift, představující postupné částečné změny viru následkem bodových mutací virového genomu – tyto mutace umožňují, aby se v další sezoně úspěšně šířil i v populaci, kde část jedinců získala díky prodělání chřipky v minulé sezoně imunitu proti předchozí variantě viru; proto je také nutno na každou sezonu připravovat novou očkovací látku. Druhým typem změny je genetický shift – vlastně skoková rekombinace virového genomu, kdy jednou za několik roků až desítek let dochází k zásadní změně antigenních vlastností viru. Pozměněný virus může být pak zodpovědný za vznik celosvětové pandemie, protože proti zcela nové antigenní variantě je naprostá většina populace zcela neimunní (Živa 2012, 1: 2–4).

V každoroční epidemii, která u nás zpravidla trvá od listopadu do března, onemocní kolem 5–10 % populace. Tak vysoký výskyt infekčního onemocnění vede ke značným ekonomickým ztrátám a navíc je chřipka každým rokem zodpovědná přibližně za 2–3 % všech úmrtí, tedy dvou až tří tisíc lidí. V pandemii způsobené novým shiftem chřipkového viru však může během několika měsíců postupně onemocnět až polovina celosvětové populace, s adekvátně závažnými následky.

Potíž je, že přes všechnen pokrok biomedicíny stále nedokážeme spolehlivě předpovědět, jak bude v příštím půlroce virus „driftovat“ a jak závažně tedy bude v nadcházející sezoně chřipka probíhat. A předvídaní příchodu nového pandemického „shiftu“ chřipkového viru je i dnes v podstatě na úrovni věštění z křišťálové koule.

Při chřipce jsou akutním zánětem postiženy především sliznice horních cest dýchacích a onemocnění se projevuje hlavně horečkou provázenou intenzivním kašlem. I přes nepřijemné příznaky většinou není chřipka pro zdravého imunokompetentního člověka příliš nebezpečná. Doporučuje se proto léčba jen symptomaticky – klidem na lůžku, dostatečným přísunem tekutin a podáváním léků proti horečce a kašli. Jinak je to ale u seniorů a těch, kteří trpí chronickými srdečními či plicními onemocněními nebo obezitou. U nich může chřipka nebezpečně zhoršit stávající onemocnění a také výskyt závažných komplikací, především zápalu plic, se v této populační skupině výrazně zvyšuje. Virostatická léčba chřipky je proto velice potřebná.

Jednotlivé kroky životního cyklu viru chřipky shrnuje obr. 12. Virus vstupuje do buňky endocytózou a v endozomu se dostává do cytosolu. Zde se po poklesu pH virus za účasti kanálů M2 rozbaluje a virová RNA je ve formě ribonukleoproteinu transportována do buněčného jádra. V něm se přepisuje RNA polymerázou a produkt transkripce je transportován do cytoplazmy, kde se RNA přepisuje na virové proteiny. Ty vytvářejí novou virovou částici, opouštějící buňku. V procesu hraje důležitou roli virový enzym neuraminidáza, která odštěpuje z plazmatické membrány zbytky kyseliny sialové a umožňuje tak nově vzniklé virové částici buňku opustit.

V současné době jsou ve světě i u nás běžně k dispozici inhibitory neuraminidázy

oseltamivir a zanamivir, jež jsou lidským organismem dobře tolerovány a uspokojivě odolávají rozvoji rezistence. Druhým typem virostatik, schváleným ke klinickému použití, se staly inhibitory iontového kanálu M2 amantadin a rimantadin. V klinické praxi se ale již nepoužívají kvůli značné toxicitě a rychlému rozvoji rezistence, která se objevovala často již v průběhu léčebné kúry.

U všech patogenních virů je hlavním cílem terapeutického zásahu replikace virového genetického materiálu a není důvod, proč by měl právě virus chřipky představovat výjimku. Hlavním replikačním enzymem viru chřipky je RNA polymeráza. Skládá se ze tří podjednotek – vlastní polymerázy a dvou proteinů (RNA vazebného proteinu a endonukleázy), které mimořádně záluďným způsobem okrádají buněčné molekuly RNA o jejich koncovou část (5' čepička) a využívají ji k přepisu vlastní RNA na virové proteiny.

Na podzim 2018 byl ke klinickému použití v USA schválen inhibitor endonukleázy baloxavir. Podává se v jediné dávce a jeho aktivita vypadá velice slibně. V Japonsku byl skoro současně schválen inhibitor virové RNA polymerázy favipiravir. Ten je (podobně jako jiné inhibitory polymeráz, o kterých byla řeč) aktivní až po přeměně na trifosfát. Zdá se, že má zcela unikátní mechanismus účinku – přítomnost favipiraviru vede k zavedení tolika chyb do nově přepsaných molekul RNA, že je to neslučitelné s funkcí virových proteinů. Obě nová virostatika by mohla znamenat přínos v léčbě chřipky způsobené kmeny rezistentními na inhibitory neuraminidázy.

Vývoj dalších virostatik proti chřipce bude jistě následovat, ale je třeba zdůraznit, že by virostatická léčba chřipky měla tvořit jen doplňkové opatření ke snižování nemoci i úmrtnosti na toto onemocnění. Základním nástrojem předcházení chřipce a jejím komplikacím zatím je a zřejmě i zůstane pravidelné očkování.

Několik zpráv na závěr

Máme (jako obvykle) dobrou i špatnou zprávu. Ta dobrá je, že medicínální chemie za posledních 40 let dokázala vyvinout desítky účinných sloučenin, splňujících požadavek P. Ehrlicha na „magickou kulku“, které pomohly zastavit světovou pandemii AIDS a slibují ochránit lidstvo před epidemiemi virových chorob, jako je chřipka, virové hepatitidy nebo virus Ebola. Špatnou zprávou je, že virové choroby s námi zůstanou i nadále, protože viry se dokážou měnit skoro tak rychle, jak chemici zvládnou vyvíjet nová virostatika. Výsledek dostihu je otevřený, ale díky vědě v něm máme slušnou šanci.

Celá jména autorů článku – Jan Konvalinka, Vjačeslav Tretjačenko, Ladislav Machala

Práce autorů na vývoji potenciálních virostatik a studiu virové rezistence je podporována projektem InterBioMed LO 1302 Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy ČR.

Doporučenou a použitou literaturu uvádíme na webové stránce Živy.