

Vírusellenes szerek

Készítette hidasi Nóra: Gruiz Katalin
Környezeti mikrobiológia és biotechnológia
c. előadásához

Vírusok

- **Sejtes szerveződés nélküli szubmikroszkópikus obligát sejtparaziták.**
- **Örökítő anyag: Egyszálú/kétszálú, lineáris/cirkuláris, RNS/DNS**
- **Saját anyagcserével nem rendelkeznek.**
- **Replikációjukhoz a gazdasejt fehérje- és nukleinsav-szintetizáló képességét használják fel.**

Vírusok elleni védekezés

Nehéz a vírusok elleni küzdelem:

- **Primitív de ellenálló szerkezetük miatt nehezen megfoghatóak.**
- **Genomjuk a gazdáéval rokon, az RNS-vírusok nukleinsav-szintézisét leszámítva önálló jellegzetes biokémiai folyamataik nincsenek.**
- **Obligát intracelluláris paraziták → a vírusfertőzött sejteket kellene a gyógyszernek megkülönböztetnie a nem fertőzöttektől → nehezen megvalósítható**

Vírusellenes eljárások osztályozása

- **MEGELŐZÉS** (profilaxis) pl: védőoltások
- **GYÓGYÍTÁS** (terápia) pl: gyógyszeres kezelés

A megelőzés és a terápia nem választható el élesen egymástól → passzív védőoltások

Külön tárgyaljuk a növény-, állat- illetve az embervírusok elleni védekezési módszereket.

Növényvírusokkal szembeni preventív eljárások

- Vírusmentes szaporítóanyagok használata
- Fertőzési források (gyomnövények), a vírusátvitelben szerepet játszó vektorok elpusztítása
- A karantén rendszabályok betartása

BIOTECHNOLÓGIAI MÓDSZEREK:

- Köpenyfehérjéjével
- Szatellit RNS-sel
- Értelmetlen (antiszensz) nukleinsavval
- Defekív interferáló molekulákkal

kialakított indukált rezisztencia

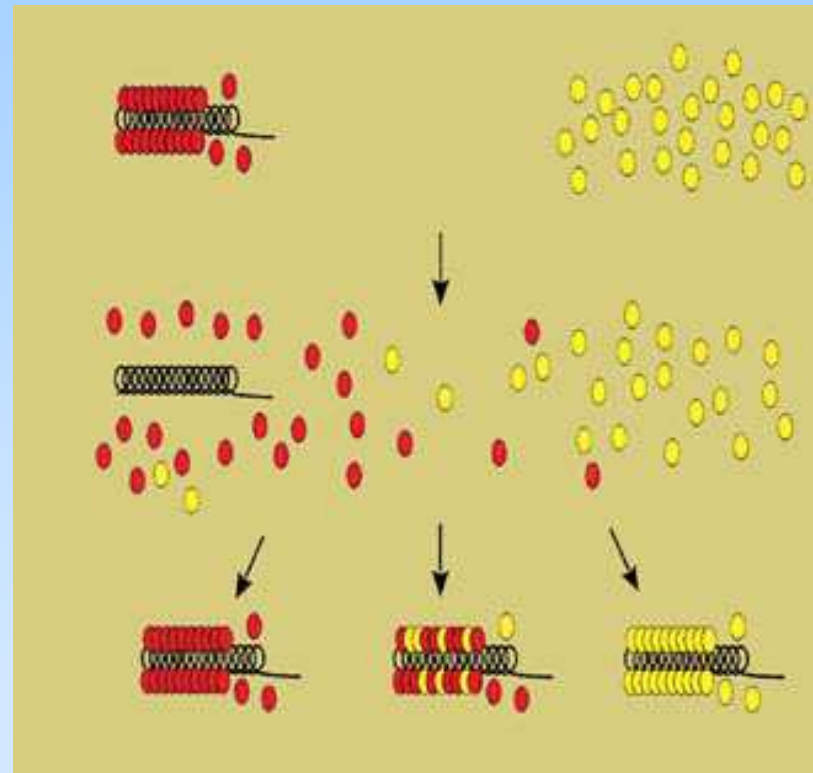
Köpenyfehérjéggel kialakított rezisztencia (*coat protein mediated resistance*)

- **Keresztvédetség:** gyenge v. mesterségesen legyengített (hőkezelés, formailnos kezelés, kémiai mutagenézis), attenuált vírustörzzsel alakítható ki → ellenállóság a felülfertőző vad vírustörzzsel szemben → **NAGY A KOCKÁZAT** (a legyengített vírustörzs más gazdanövényre átkerülve megbetegítheti azt)
- **Új technológia:** A rezisztenciát a növényi genomba épített köpenyfehérjén váltja ki → fertőzés korai eseményeinek gátlása
- **Gátlási mechanizmusok:**
 - A köpenyfehérjétől megszabadult nukleinsav a termelődött köpenyfehérjével enkapszidálódik.
 - A köpenyfehérje a vírus nukleinsav-replikációját gátolja.
 - A köpenyfehérje blokkolja a receptorokat, melyekhez a vírus kötődik.

Az eljárás kockázatai

- Hetero- v. transzenkapszidáció
- Rekombináció
- Szinergizmus

A fölvetődő kockázati tényezők közül egyik sem jár nagyobb veszéllyel, mint a természetben lejátszódó folyamat.



Szatellit RNS-sel kialakított rezisztencia

SZATELLIT RNS-ek: olyan kisméretű molekulák, melyek egyes vírustörzsekkel együtt fertőznek

- Csak helper vírus jelenlétében replikálódnak. A helper vírussal közösen enkapszidálódnak.
- Az RNS nem mutat homológiát a a segítő vírus genomjával. Fehérjét nem kódol.
- Módosítják (erősítik v. gyengítik) a segítő vírus ált. okozott tüneteket.
- **KOCKÁZAT:** A tünetek súlyosbodhatnak (a gyenge és a súlyos tüneteket okozó kombinációk gyakran csak néhány nukleotidban különböznek egymástól), új, virulensebb törzs keletkezhet

Antiszensz vírusszekvenciákkal kialakított rezisztencia

- RNS-genomú vírus cDNS klónjait a növény genomjába integrálják a promóter mögé, negatív orientációban.
- Az antiszensz transzgénekről keletkező transzkriptumok hibridizálnak a citoplazmában a vírus RNS-ekkel (szekvencia-komplementaritás) → blokkolja az RNS működését

Defektív interferáló RNS-ekkel kialakított rezisztencia

DEFEKTÍV INTERFERÁLÓ RNS: A vírusgenom deléciós származéka

- Csak helper vírus jelenlétében replikálódnak, akárcsak a szatellit RNS-ek.
- Nukleotidsorrendjük szinte teljes egészében megegyezik a vírusgenom egyes szakaszaival.
- Ált. gyengített betegségtünetet okoznak a gazdanövényen.

Növényvírusokkal szembeni terápiai eljárások

- **Hőterápia**
- **Kemoterápia:** Az *in vivo* kemoterapikumok nem csak a kórokozót, hanem a gazdasejtet is károsítják.
- **Vírusellenes szerek:** *Ribavirin, Tiazofurin, Pyrazofurin* → burgonya X-vírus, burgonya S-vírus szaporodásának gátlása
merisztéma kultúrákban

Ember- és állatpatogén vírusokkal szembeni preventív eljárások

A gerincesekben a vírusfertőzésre immunreakció lép fel.

- A vírus terjedésének megakadályozása (fertőtlenítő rendszabályok betartása, vektorok elleni védekezés, az emberre veszélyes állati gazdák eliminálása)
- Védőoltás
- Interferonos kezelés
- A karantén-rendszabályok betartása

Aktív immunizálás

- Attenuált élő kórokozót (pl.: MMR-oltás),
- (ált. formalinnal) elölt kórokozót (pl.: influenza, veszettség ellen),
- annak biz. alkotórészét (alegység-vakcinák, a kórokozó tisztított antigénjét tartalmazzák, rekombináns technika: HBsAg génjét pékélesztőbe ültetve HBV elleni oltóanyag termeltethető)

a szervezetbe juttatjuk.

- A szervezet immunrendszerét készítjük specifikus ellenanyagok termelésére.
- Hátrány: az immunválasz kialakulása nem azonnali
- Az immunválasz a kórokozó bizonyos antigénjeire specifikus. Ha az antigén megváltozik, a korábbi védőoltás nem nyújt védelmet az új antigént tartalmazó vírussal szemben.

Passzív védőoltás

- Kész antitesteket juttatunk a szervezetbe.
- Lehet a **terápia** vagy a **megelőzés** eszköze.
- Csak **néhány hétig** nyújt **védelmet**. Ezt az alkalmazott IgG molekulák felezési ideje határozza meg. Szükség esetén az oltás ismételhető.
- A beadás után a **hatás azonnal** jelentkezik, szemben az aktív oltásokkal.
- Lehet **heterológ** (állati eredetű) v. **homológ** (humán eredetű) immunsavókat alkalmazni.
 - **Heterológ is.:** *ló, szarvasmarha, birka immunizálása majd elvéreztetése → zoonózisokat terjeszthetnek*
 - **Homológ is.:** *egészséges emberek vérplazmájából alkoholos kicsapással készülnek a humán immunoglobulinok (γ-globulinok)*

Gamma-globulinok

Normál γ -globulinok

- +/- 1000 donor kevert vérplazmájából készülnek.
- Tartalmazzák azokat a kórokozók elleni anyagokat, melyekkel a populáció folyamatosan fertőződik v. ellenük aktív immunizálásban részesül.
- *Pl.: hepatitis-A, kanyaró, rubeola, bárányhimlő ellen*

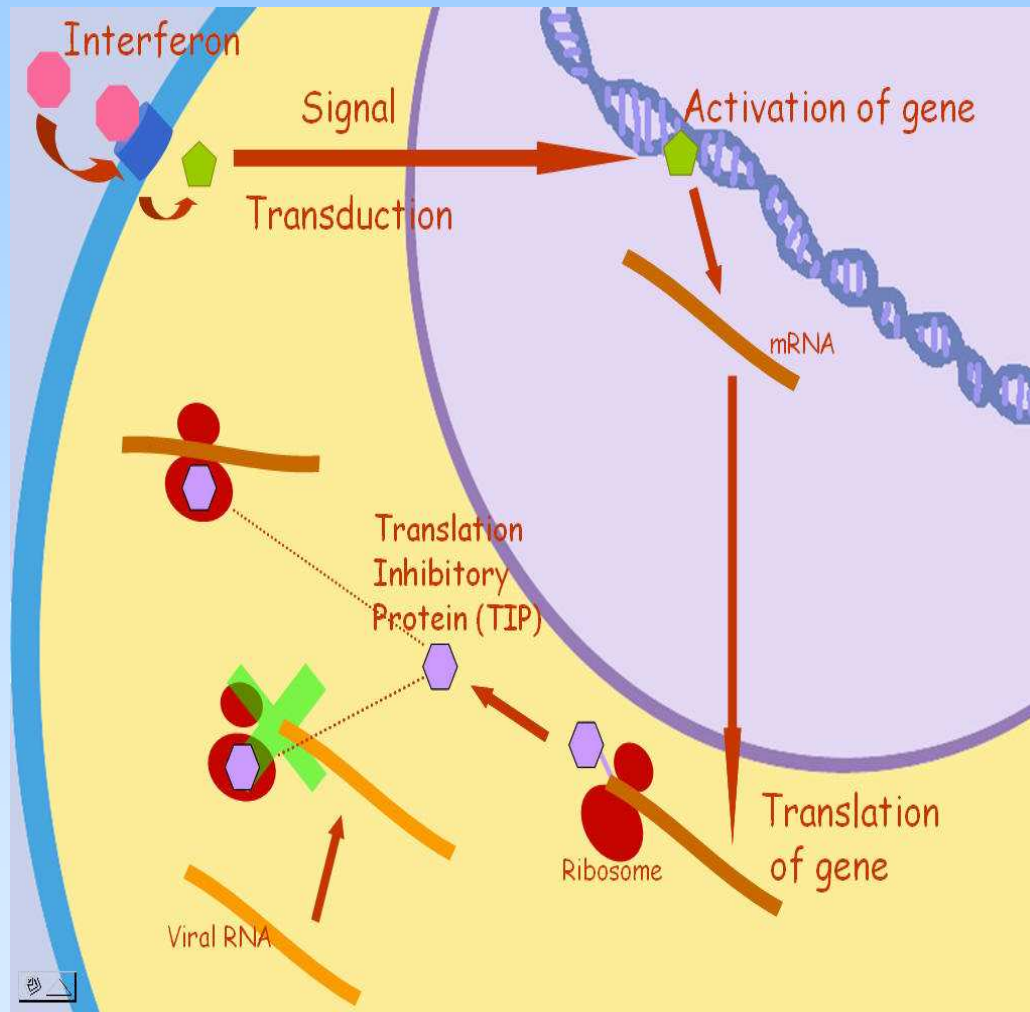
Specifikus γ -globulinok

- Adott kórokozóval szemben az átlagosnál több ellenanyagot tart..
- Mesterségesen immunizált, a betegséget a közelmúltban átvészelt v. lábadozó emberek véréből állítják elő.
- *Pl.: hepatitis-B-immunglobulin, VZIG (varicella-zoster-immunglobulin)*

Interferonos kezelés

- INTERFERONOK: Vírusszaporodást gátló fehérjék, melyet sejtjeink vírusfertőzés hatására termelnek. A védelem mellett hírvivőként kijutnak az intercelluláris térbe, más sejteket is interferontermelésre ösztönözve
- Három fő osztályuk:
 - α -interferon \rightarrow A természetes ölü limfociták termelik (NK-sejtek).
 - β -interferon \rightarrow A fibroblasztok és a hámsejtek termelik.
 - γ -interferon \rightarrow Az aktivált T-limfociták termelik.
- Daganatot előidéző vírusok ellen használják.
- Természetes interferonok \rightarrow nehéz nagy mennyiségben termelni őket, rekombináns DNS technikával term. ✓

Az interferonok antivirális hatásának lehetséges mechanizmusai



- Az IFN-ok ribonukleáz-termelést indukálnak, mely lebontja a vírusról készült mRNS-eket.
- Az IFN-ok a riboszómák megváltoztatásával akadályozzák a fehérjeszintézist.

Ember- és állatpatogén vírusokkal szembeni terápiás eljárások

Kemoterapikumok

- **Penetrációt gátló szerek** (a virion sejtfelszínhez kötődésének, bejutásának gátlása)
Pl.: *Amantidin* (ciklikus amin) → az influenza-A-vírusok penetrációjára hatnak specifikusan
fertőzést megelőzően, lappangó stádiumban ✓
- **Transzlációt gátló szerek**
Pl.: *Marboran* (első vírusellenes kemoterapikum) → herpeszvírusok ellen
- **Nukleinsav-szintézist gátló szerek**
Pl.: *Virazol* → kísérleti állatokban herpeszvírusok, influenzavírusok ellen