

درمان داروئی در بیماریهای ویروسی

از: دکتر اشرف محمدی- عضو هیات علمی مؤسسه رازی

خلاصه:

در طول دو دهه گذشته، گردآوری اطلاعات، این امر را ممکن ساخته است که داروهای ضد ویروسی مناسب که در امر تکثیر ویروسها تداخل می کنند شناسائی شوند. این داروها موجب دگرگونی درمانی در چندین بیماری را فراهم نموده اند. کمتر از يك دهه گذشته يك نوزاد آلوده به عفونت هرپس سیمپلکس و یا يك فرد بالغ آلوده به آنسفالیت هرپسی فقط ۳۰-۲۰ درصد شانس زنده ماندن را داشتند. امروزه درمان به موقع و مؤثر این شانس را در حدود بیشتر از دوبرابر افزایش داده است. از موفقیت های چشمگیر در پیشرفت داروسازی، ساخته شدن ترکیب آسیکلوویر است که امروزه در سطح وسیعی برای معالجه عفونتهای هرپس سیمپلکس تناسلی به کار می رود. دو ترکیب آماتادین و ایماتادین مؤلفه هایی هستند که قبل از ظهور پیشرفتهای اخیر در درمان علیه ویروسها وجود داشته و موجب تسریع در درمان بیماری آنفلوآنزا می گردند. ریباویرین يك آنالوگ گوانوزینی است که سرپوش دار شدن RNA قاصد ویروسی و همین طور تولید پروتئین های ویروسی را مانع می شود. مصرف استنشاقی آن می تواند بر روی ویروس سینسیتال تنفسی تأثیر گذارد. شناخت اترفرونها، استفاده بالینی از آنها بدون ستنز داروهای طبق مشخصات آنها نیز باعث پیشرفت در درمان ضد ویروسی شده است. امروزه دانشمندان در حال مروری بر تجارب گذشته هستند تا بتوانند بر مقابله جدید مطرح شده یعنی تهیه دارویی برای درمان ایدز فائق آیند.

مقدمه:

و در نتیجه تهیه موادی که بتوانند به طور اختصاصی در روی آنها اثر نمایند، آسان شده است. برعکس باکتریها، ویروسها به علت ساختمان ساده خود به تنهایی و خارج از سلول میزبان قادر به حیات و تکثیر نبوده و اجباراً از ریبوزوم و سایر ارگانلهای داخل سلولی جهت ساختن پروتئین و مواد ژنتیکی جدید استفاده می نمایند و به این دلیل چرخه تکثیر آنها به میزان بسیار زیادی بستگی به سلول میزبان دارد. آنها اشکال بیوشیمیائی يك شکل و واحدی را برای حمله انتخابی خود ارائه می کنند. در حقیقت تا سال ۱۹۶۰ مکانیسم عمل ویروسها و مکانیسم عمل سلولها به خوبی شناخته نشده بود تا بتوان به وسیله دارو مکانیسم عمل ویروسی را از بین برد بدون آنکه به اعمال فیزیولوژیک سلول آسیبی وارد آید. در مقابل استراتژی اصلی برای کنترل عفونتهای ویروسی تهیه واکسنهایی بود (و هنوز هم به طور وسیع معمول است)

کشف پنی سیلین در سال ۱۹۴۱ بصورت اسلحه ای قوی در مقابل عفونتهای باکتریائی باعث دگرگونی عظیمی در علم پزشکی شد و حال آنکه حتی تا پیش از ۴۰ سال بعد هیچ دارویی برای درمان عفونتهای ویروسی وجود نداشت، علت آن، که در ظاهر درست و در حقیقت بی معنی است، ساده بودن ویروسها عنوان شده است. دارویی که يك عامل بیماری را را بدون ایجاد مسمومیت در بیمار از بین می برد باید قادر به تمیز دادن عامل بیماری را از سلول میزبان باشد. از آنجایی که باکتریها ارگانیسمهای نسبتاً پیچیده ای هستند، اختلافات متابولیکی زیادی بین آنها و سلولهای پستانداران وجود دارد و همچنین قادرند در خارج از سلول میزبانشان به حیات خود ادامه دهند، به علاوه خصوصیات فیزیولوژیکی آنها کاملاً شناخته شده است

که این واکسنها مستقیماً به ویروس حمله نموده بلکه با تحریک سیستم ایمنی قبل از عفونت ویروسی می تواند جلوی گسترش بیماری را بگیرد.

در طی بیست سال اخیر، دانش بشر در مورد مکانیسم تزايد و تکثیر و رشد ویروسها افزایش یافته و به دنبال آن ترکیباتی را پیدا نموده اند که بتوانند از اعمال تکثیر ویروس جلوگیری نمایند. تست های آزمایشگاهی همراه با آزمایشات دقیق کلینیکی، تأثیر تعداد معدودی از این ترکیبات ضد ویروسی را تأیید می کند.

داروهای ویروسی جدید باعث دگرگونی درمانی چند بیماری ویروسی شده اند. در کمتر از يك دهه گذشته، يك نوزاد آلوده به عفونت گسترده با ویروس تبخال (هرپس سیمپلکس) و یا يك فرد بالغ مبتلا به آنسفالیت هرپسی (تورم مغز ناشی از هرپس ویروس) فقط ۳۰-۲۰ درصد شانس زنده ماندن را داشتند.

امروزه با درمان به موقع و تهاجمی توانسته اند در مورد هر يك از دو بیماری فوق الذکر این شانس را تا حدود بیش از دوبرابر افزایش دهند.

محققین در حال حاضر مشغول مرور بر تجربیات ۲۰ سال گذشته هستند تا بتوانند بدین طریق به مقابله جدید مطرح شده یعنی ابداع دارویی برای درمان بیماری ایدز (سندرم نقص ایمنی اکتسابی) بیماری ویروسی کشنده ای که برای اولین بار در سال ۱۹۸۱ تشخیص داده شد، بپردازند.

روند پیدایش عفونت

در جهت کوشش در درمان عفونت های ویروسی باید راههای مختلف مقابله ویروس با سلول میزبان مد نظر قرار گیرد. هر ویروسی که يك سلول را آلوده می کند ابتدا به غشاء سطحی آن اتصال یافته سپس به داخل سلول نفوذ کرده و پوشش خود را از دست می دهد. مواد ژنتیکی که ممکن است به صورت مولکولهای يك یا دو رشته ای از DNA یا RNA باشند حامل ژنهایی هستند که آنزیمهای خاص و یا پروتئینهای ساختمانی را که ویروس در جریان مقابله با سلول و تکثیر خود نیاز دارد تولید می کنند. ماشین بیوشیمیائی میزبان این ژنها را در طول مراحل بعدی چرخه تکثیر ویروس بیان می کند. و در این مرحله است که نوع عفونت بارز بیماری ظهور می یابد. يك عفونت لیتیک که مختص بسیاری از ویروسهای واجد DNA یا RNA مشتمل بر ویروسهای عامل سرماخوردگی و فلج اطفال، ویروس سلول میزبان را وادار به ساختن مواد ژنتیکی و پروتئینهای مورد نیاز خود می کند. به دنبال آن تعداد زیادی از ویروسهای جدید شکل گرفته و سلول آلوده لیز شده و در نتیجه ترکیدن آن ذرات ویروس آزاد می شوند (شکل شماره ۱-ا). عفونتهای لیتیک اغلب در سلول آسیب پذیر به سرعت گسترش یافته و باعث تحریف آنها در مراحل اولیه بیماری می شود. بنابر این درمان مؤثر علیه اغلب عفونتهای لیتیک باید خیلی زود شروع شود و این امر مستلزم تشخیص سریع و انتخاب داروی مؤثر بر آن می باشد.

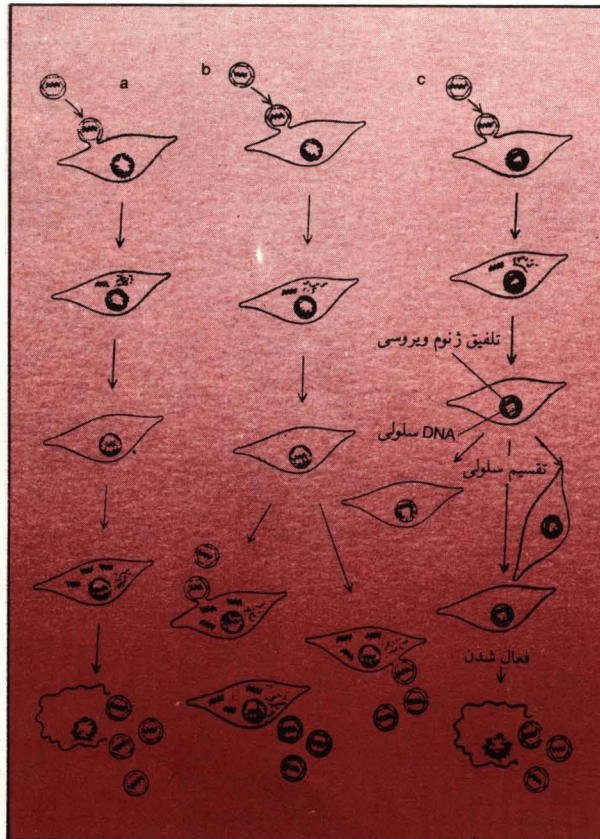
تکثیر ویروس در نوع دیگری از عفونتهای ویروسی،

نمونه‌ای از يك داروی ضد ویروسی (آسیکلوویر)

از موفقیت‌های چشمگیر در امر داروسازی، ساخته شدن داروی آسیکلوویر است، دارویی که اختصاصاً از تجمع و تکثیر بعضی از ویروس‌های گروه هریس جلوگیری می‌کند. از نظر ساختمان مولکولی این دارو يك آنالوگ نوکلئوسیدی است (شکل شماره ۲) و

عفونت‌های بادوام (پایدار) (شکل ۱- b) همیشه منجر به از بین رفتن سلول عفونی نمی‌شود و در يك عفونت پایدار، پارتیکل‌های جدید ویروس اغلب به‌طور تدریجی آزاد شده، سلول به‌طور دست نخورده باقی مانده و تقسیمات خود را ادامه می‌دهد. اگرچه اعمال آن ممکن است تحت تغییراتی که شناخت آنها مستلزم صرف وقت است قرار گیرند.

عفونت‌های پایدار به شکل دیگری که در طی آن عده‌ای از سلول‌های میزبان دچار عفونت لیتیک و عده دیگری بدون تأثیر از آن هستند، نیز بروز می‌کند. در هر صورت عفونت ماه‌ها و یا سال‌ها بدون علامت مشخصی از بیماری ادامه می‌یابد. برای مثال ویروس هپاتیت B می‌تواند باعث عفونت‌هایی شود که برای مدت نامحدودی باقی مانده و فقط در بعضی مواقع منجر به اثراتی در کبد مانند سرطان و یا التهاب عروق می‌شود. ویروس‌های لوسمی انسان و ویروس عامل ایدز (HIV) همچنین ممکن است باعث بروز نشانه‌هایی شوند که فقط بعد از گذشتن مدت طولانی از عفونت پایدار می‌توانند قابل مشاهده باشند. در دو نوع عفونت‌های لیتیک و پایدار، تزاید ویروس تحت يك سری مراحل مختلف انجام می‌پذیرد و داروی ضد ویروسی که برای این نوع بیماری‌ها به‌کار برده می‌شود، دارویی است که باعث قطع یکی از این مراحل می‌گردد. نوع سومی از عفونت ویروسی وجود دارد که به نام عفونت مخفی (Latent Infection) نامیده می‌شود. در این نوع عفونت ویروس نمی‌تواند همانند خود را تولید نماید و فعالیت‌های بیوشیمیایی مربوطه وجود ندارد و در حقیقت تشخیص این نوع عفونت‌های ویروسی مشکل می‌باشد، زیرا باعث مرگ سلول و یا پیدایش پارتیکل جدید ویروسی نمی‌گردد. بنابر این شانس استفاده از داروهای ویروسی فوق‌الذکر که در روند تکثیر ویروس می‌تواند اختلال ایجاد نماید، در این نوع ویروس‌ها وجود ندارد. در این نوع عفونت‌ها، اجزاء ژنتیکی ویروس می‌تواند با کروموزوم‌های سلول ترکیب شوند. در اثناء تقسیم سلول ژن‌های ویروس با ژن‌های سلول ترکیب شده، در کنار هم شروع به تکثیر نموده و به سلول‌های دختر انتقال می‌یابند. تحت شرایط خاصی ویروس‌های پنهان چند سلول آلوده دوباره شروع به فعالیت نموده و يك عفونت فعال را به‌وجود می‌آورند. تنوع دوره‌های پنهان و فعال از خصوصیات بسیاری از ویروس‌های تبخال‌زا مانند هریس سیمپلکس (عامل يك سری بیماری‌های عفونی شامل تبخال حاصله در اثر سرماخوردگی و هریس‌های تناسلی)، واریسلا زوستر (عامل بیماری آبله مرغان و زونا)، سیتومگالو ویروس و ویروس اِشْتاین بار می‌باشد. داروهای ضد ویروسی که تا این تاریخ تهیه شده‌اند، فقط زمانی می‌توانند مؤثر واقع شوند که این ویروس‌ها در حال تکثیر باشند. تأثیر داروهای بر ویروس‌های مخفی کار را به جایی می‌رساند که می‌تواند مواد ژنتیکی ویروس را از مواد ژنتیکی میزبان که در آن محیط پراکنده‌اند متمایز ساخته و سپس آنها را از میان ببرد. البته اقدام به این امر مستلزم پیشرفته‌ها و موفقیت‌های آتی است.



ضد سرطانی معرفی شدند و این گونه حدس زده می‌شد که آنالوگ‌های مذکور این قدرت را دارند که تولید DNA را به هنگام تقسیم سریع سلول‌های سرطان‌زا مهار و یا کند کند.

تا دهه ۱۹۶۰ مشخص شده بود که بعضی از ویروس‌ها قادرند سنتز سریع DNA در سلول‌های آلوده را شروع نمایند و بسیاری از آنالوگ‌های نوکلئوسید به‌عنوان داروی ضد ویروسی مورد آزمایش قرار گرفتند.

شکل شماره ۱- ویروس‌ها و سلول‌های میزبان بسته به نوع ویروس و نوع سلول اعمال متفاوتی را انجام می‌دهند. يك عفونت لیتیکی (a) منتهی به مرگ سلول آلوده می‌شود. پس از آنکه ویروس عفونت‌زا پوشش پروتئینی خود را از دست داد، ماده ژنتیکی آن دستگاه بیوشیمی سلول را وادار به ساختن پروتئین جدید و مواد ژنتیکی می‌نماید. که بعداً این مواد طی مراحل بسته‌بندی شده و ویروسی جدیدالولاده تولید می‌گردد. همینکه فرات رها می‌شوند سلول میزبان می‌میرد. (b): در يك عفونت مداوم و پایدار تکثیر ویروسی ادامه می‌یابد ولی ممکن است هنوز سلول زنده مانده و افزایش یابد و در عین حال به آزاد کردن ویروس نیز بپردازد. (c): در يك عفونت مخفی و پنهان، تکثیر ویروس بحالت تعلیق در می‌آید. در این حال ژنوم ویروس ممکن است با کروموزوم‌های خود سلول ادغام شده و در مسیر تقسیم سلولی، به سلول‌های نسل بعد انتقال یابد و در تحت بعضی از شرایط يك ویروس مخفی ممکن است در بعضی از سلول‌های آلوده، مجدداً بصورت فعال درآمده و بیماری بارز گردد.

آسیکلوویر که یکی از آنالوگ‌های نوکلئوسید گوانوزینی است در شمار داروهای بود که نتایج اولیه آن امیدوارکننده بود. به‌زودی مشخص شد که آسیکلوویر دارای اثر ضد ویروسی اختصاصی می‌باشد. سنتز DNA توسط گروه خاصی از هریس ویروس‌ها ثابت شده است که نسبت به آسیکلوویر حساس می‌باشند و حال آنکه اثر این دارو بر روی سنتز DNA سلول نرمال محدود می‌باشد. داروی مذکور حساس بوده، ضمن اینکه خود آسیکلوویر در سلول‌های طبیعی نیز اثر ناچیزی روی DNA دارد.

داروی مزبور جهت فعال شدن و تأثیر بر DNA ویروس احتیاج به سه گروه فسفات دارد بنابر این هر نوکلئوسید قبل از دخالت و تأثیر بر DNA سلولی باید سه‌بار فسفریله شود که در هر دفعه فسفریلاسیون آنزیمی به‌نام کیناز دخالت دارد. نقش این آنزیم در سلول در حقیقت انتقال عناصر فسفات از يك مولکول

همانطور که می‌دانیم هر نوکلئوسید شامل یکی از بازهای چهارگانه بوده که با يك قند پنج کربنه اتصال دارد، علاوه بر آن حاوی يك قلیا و یا مشتقی از آن و يك قند و یا گروه شبیه به قند می‌باشد.

در طی دوره سنتز DNA، تری فسفات‌های آزاد و نوکلئوسید (نوکلئوسید حامل سه گروه فسفات می‌باشد) با انتهای زنجیره DNA واکنش نشان می‌دهد. در جریان این واکنش که به وسیله آنزیم پلی‌مراز DNA اعمال می‌گردد، يك گروه هیدوکسیل (OH) که در انتهای زنجیره در حلقه قندی (در وضعیت ۳) قرار دارد قادر است بین خود و گروه فسفات‌ها يك حلقه ارتباطی را در وضعیت ۵. و در روی تری فسفات نوکلئوسیدی در محل ورود به‌وجود آورد. به دنبال این عمل دو فسفات دیگر آزاد گشته و يك نوکلئوتید يك نوکلئوسید که حامل يك فسفات می‌باشد را به زنجیره DNA اضافه می‌کند. اولین بار آنالوگ‌های نوکلئوسیدی به‌عنوان داروهای

حیوانی چنین به نظر می رسد که میوتانت های تیمیدین کیناز از سویه های غیر میوتانت کمتر پاتوژنیک بوده ولذا آن طور که انتظار می رود نمی توانند يك عفونت مخفی را به وجود آورند. مقاومت ذکر شده همچنین می تواند از راه موتاسیون در (DNA polymerase) پلیمراز DNA ویروسی ناشی شود که در این رابطه بیانگر این حقیقت است که سویه های مقاوم فوق الذکر (برخلاف میوتانت تیمیدین کیناز) ممکن است همانند ویروس حساس

مختلف (پیوند عضو، بیماریهای مختلف) دچار آسیب شده است می توان گهگاهی به عنوان پروفیلکتیک برای جلوگیری از بروز عفونتهای هرپس سیمپلکس و واریسلا زوستر استفاده کرد. در این نوع بیماران دارو می تواند از فعال شدن مجدد ویروس در مبتلایان به نوع مخفی ویروس هرپس جلوگیری نماید. آسیکلوویر در آنسفالیت حاصله در اثر ویروس هرپس مؤثر بوده و تا اندازه زیادی این دارو از مرگ و میر حاصله از ویروس

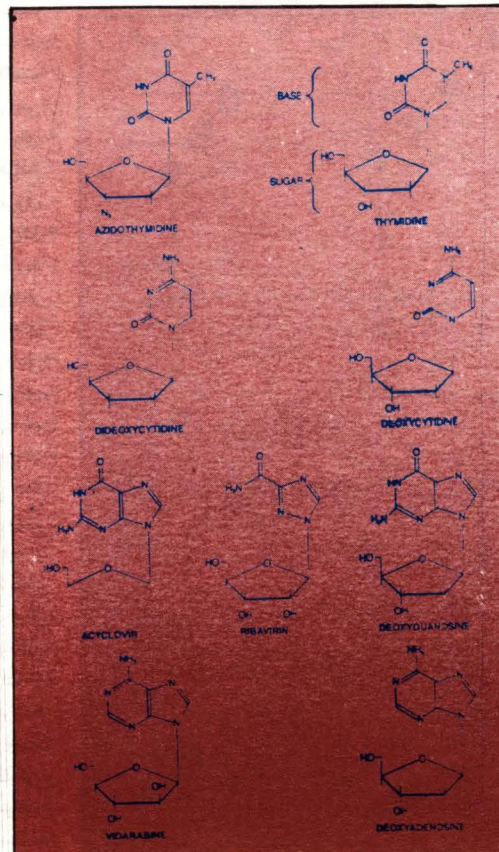
به مولکول دیگر می باشد. در مراحل تشکیل دیفسفات و تریفسفات، کینازهای سلولی دخالت دارند اما در نخستین مرحله یعنی تبدیل آسیکلوویر به مونوفسفات آسیکلوویر آنزیمی به نام کیناز تیمیدین که فقط در سلولهای عفونی یافت می شوند، دخالت دارد. بنابر این می توان گفت که اگرچه در میان سلولهای غیر عفونی يك آنزیم سلولی قادر است تا حدودی آسیکلوویر را فسفریله کند ولی مقدار تریفسفات آسیکلوویر حاصل از آن به مراتب کمتر از مقداری است که در سلولهای عفونی تشکیل می شود. پس می توان گفت که این دارو اساساً در سلولهای آلوده فعال می شود. داروی مذکور همچنین قادر است ضمن تأثیر بر سنتز DNA ویروسی آن را نیز تفکیک کند بدین صورت که به علت شباهت نام دارو به يك نوکلئوتید، DNA پلیمراز می تواند با آسیکلوویر فعال شده (سه فسفره) ترکیب شود و يك واحد مونوفسفات آسیکلوویر را به زنجیره DNA در حال رشد اضافه کند که به دنبال آن دو فسفات دیگر آزاد می گردند. مونوفسفات آسیکلوویر به وجود آمده برخلاف نوکلئوتیدهای واقعی مانند يك عضو هیدروکسیل سه ظرفیتی است که در انتهای زنجیره DNA تشکیل گشته و هیچ نقطه ای را برای اتصال حلقه ارتباطی بعدی به وجود نمی آورد و در نتیجه همین که مونوفسفات آسیکلوویر ترکیب شد، رشد زنجیره DNA متوقف می گردد. میل ترکیبی مخصوص دارو برای آنزیمهای ویروسی باعث می شود که دارو با درصد کمی مسمومیت زایی برای سلول میزبان قادر باشد اثر ضد ویروسی قوی خود را به نمایش گذارد بدین شکل در حالتی که يك DNA پلیمراز به طور موقت با زنجیره در حال رشد DNA متصل می شود، مونوفسفات آسیکلوویر قادر است این ارتباط را دائمی سازد. در نتیجه پلیمراز ویروسی به طور ثابت با نوکلئوتید مصنوعی فریبده که خود به DNA اضافه کرده، مرتبط می گردد. و به دنبال آن رشد زنجیره ویروسی و نیز فایده رسانی پلیمراز ویروسی خاتمه می یابد.

موارد استفاده دارو

- استفاده در درمان عفونت هرپس سیمپلکس تناسلی در سطح گسترده که در این رابطه دوره عفونت لیتیک (بروز عفونت اولیه) بهترین دوره تجویز داروی مذکور است.

- معالجه با داروی فوق به صورت تزریق داخل رگی، پماد و یا از طریق دهان باعث تخفیف یافتن علائم بیماری، کاهش مقدار ویروسهای عفونت زای موجود در زخمها و تسریع در امر بهبودی می شود. این دارو در درمان و یا کاهش بشورات در عفونتهای مجدد تأثیری ندارد و تجویز خوراکی دارو به مدت طولانی تا اندازه ای علائم بیماری را تعدیل نموده، منتها به علت سمیت دارو، تجویز طولانی آن منطقی به نظر نمی رسد.

- داروی فوق جهت معالجه عفونتهای ناشی از ویروس واریسلا-زوستر مؤثر است.
- در بیمارانی که سیستم ایمنی بدنشان به دلایل



شکل شماره ۲- آنالوگهای نوکلئوسیدی : طبقه ای از داروهای ترکیبی هستند که وجه تسمیه و اثرات ضد ویروسی خود را مدیون شباهت خود با نوکلئوسیدها (پیش سازهای شیمیایی RNA و DNA) می دانند. در این تصویر انواع آنالوگهای نوکلئوسیدی که در حال حاضر برای درمان عفونت های ویروسی تجویز می شوند و یا همچنان تحت آزمایش بالینی هستند نشان داده شده اند. در پهلوی هر آنالوگ، نوکلئوسید مربوطه نشان داده شده است و يك نوکلئوسید از يك باز، يك و یا دو حلقه ای تشکیل شده است که به يك قند پنج کربنه مرتبط گردیده است. يك آنالوگ از لحاظ بزرگی یا کوچکی باز و یا قند موجود در آن با نوکلئوسید فرق دارد. آنزیمی که معمولاً در جریان تکثیر ویروسی روی نوکلئوسید اثر می گذارد می تواند با آنالوگ نیز پیوند بخورد. بهر حال به دلیل اختلاف و تفاوت بین آنالوگ و نوکلئوسید این عمل پیوند بین آندو می تواند آنزیم را از توش و توان انداخته و در نتیجه فرآیند مولکولی را که برای تکثیر ویروس حیاتی است قطع کند. برخی آنالوگهای نوکلئوسیدی جنبه های دیگری نیز دارند که بر میزان اثرگذاری ضد ویروسی و اختصاصات دارویی آن می افزایند.

در برابر دارو تا اندازه ای پاتوژنیک باشند. این یافته های علمی بیانگر این واقعیت است که تجویز دائمی و طولی المدت آسیکلوویر به عنوان يك پروفیلکتیک و یا تجویز درجهت دفع عفونتهای جزئی می تواند باعث به وجود آمدن سویه های ویروسی پاتوژنیک و مقاوم در مقابل دارو شود. در ارتباط با میوتانت های مقاوم در برابر داروی آسیکلوویر و همچنین در مورد سایر اعضا خانواده ویروسهای هرپس مثل سیتومگالو ویروس و ویروس ایشیتاین بار (که می گویند ژن مخصوص کیناز تیمیدین را انتقال نمی دهد، ولذا نسبتاً در مقابل دارو غیر حساس است)، استراتژی دیگری موجود است. يك آنالوگ نوکلئوتید تازه سنتز شده مانند (دی هیدروکسی- پروپوکسی متیل گوانین) DHPGC می تواند در مقابل ویروسهای فوق الذکر فعالیت زیادی را در لوله آزمایش و در داخل بدن بیمار نشان دهد. البته هنوز مکانیسم

فوق جلوگیری می نماید. رواج یافتن میوتانت های مقاوم به دارو احتمالاً از مسائلی خواهد بود که داروی آسیکلوویر در آینده با آن مواجه می شود. بدون شك می توان در يك آزمایشگاه میوتانت های ویروس هرپس مقاوم به دارو را با تکثیر کردن این ویروس در حضور آسیکلوویر تولید کرد. سویه های مقاوم نیز از بیماران جدا شده اند. مقاومت در برابر داروی آسیکلوویر می تواند منشاء های ژنتیکی متعددی داشته باشد. یکی از آنها موتاسیون است که ژن تیمیدین کیناز ویروسی غیر فعال می شود. از طرف دیگر ممکن است ویروس موتاسیون حاصله را انتقال دهد. موتاسیونی که منتج از يك کیناز تیمیدین تغییر یافته بوده به گونه ای که اثرپذیری کمتری برای داروی آسیکلوویر دارد. در هر صورت می توان گفت که آسیکلوویر در میان سلولهای آلوده فسفریله نشده و بنابر این غیر فعال باقی می ماند. در نمونه های

آلوده رسیده و در عین حال چون جذب آن در حداقل می باشد، اثرات سمی آن کمتر خواهد بود.

اینترفرون ها (Interferons)

درمان عفونت های ویروسی تنها با پیدا شدن داروهای جدید بازدارنده تکثیر ویروس پیشرفت نکرده، بلکه عامل دیگری در درمان عفونت های ویروسی مؤثر

بیوشیمی را منعکس نماید. چرا که ریبوایرین فسفریله شده مانع فعالیت آنزیمی که در سنتز پیش سازهای گوانوزینی DNA و RNA مؤثر است، می گردد. شباهت دارو و گوانوزین این امکان را فراهم می آورد که این دارو مانع سرپوش گذاری (Capping) روی RNA پیامبر ویروسی بشود و به نظر می رسد که این روکش یا سرپوش گذاری به RNA پیامبر امکان می دهد که با ریبوزوم ها مرتبط شوند. ریبوزوم ها ساختمانهایی در

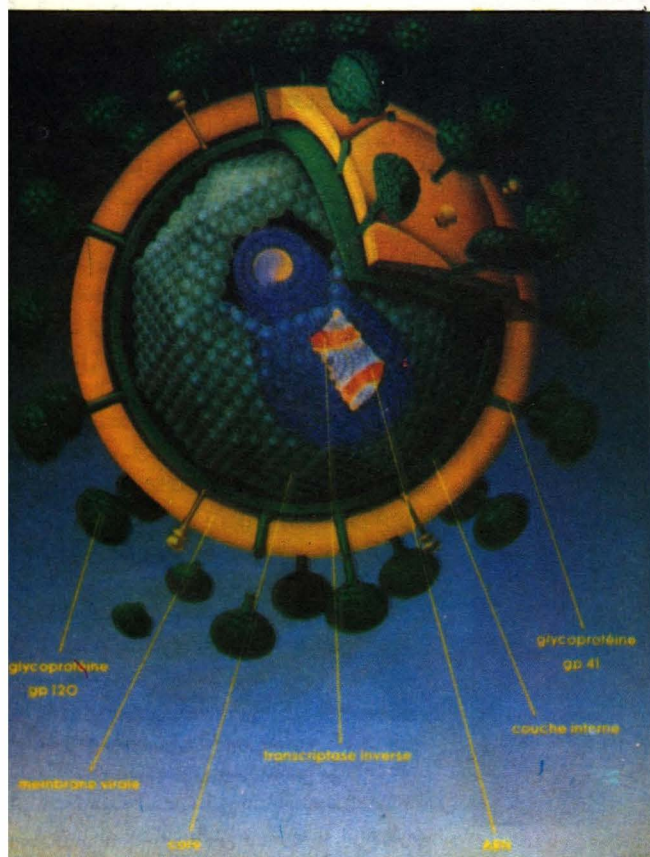
دقیق تأثیر بخشی دارو شناخته نشده است. ویدارابین دارویی که اساس عفونتهای ویروسی بدخیم هرپس ها را تا قبل از به بازار آمدن آسیکلوویر تشکیل می داد، می تواند در غیاب تیمیدین کیناز عمل کند. این دارو مانند آسیکلوویر یک آنالوگ نوکلئوسیدی است که از طریق فسفریلاسیون سه گانه در سلول فعال شده و سپس در سنتز DNA ویروسی اختلال ایجاد نماید.

با وجود تمام پیشرفتهایی که در تهیه داروهای ضد ویروسی حاصل شده و با وجود این که این داروها پس از رسیدن به محل عفونت در بدن کمترین اثر سمی را بروز نمی دهند، معهذاً هنوز درمان ضد ویروسی با این داروها در مراحل ابتدایی خود می باشد و هنوز دارویی مؤثر در جهت درمان عفونتهای دیگر ویروسی مثل سرماخوردگی معمولی و اسهال ویروسی به بازار نیامده است و هنوز سه مانع اساسی در درمان مؤثر علیه بیماری های ویروسی یعنی: ۱- وابستگی ویروس ها به متابولیسم سلولهای میزبان، ۲- وجود این حقیقت که در زمانی که نشانه های بسیاری ظهور می کند. تولید و تکثیر ویروس ها در مراحل پیشرفته خود می باشد ۳- ظهور موتانت های مقاوم به دارو، به صورت حل نشده وجود دارد.

سایر موفقیت های ضد ویروسی

عفونت های ویروسی تنفسی علت عمده بسیاری از بیماریها است ولی پیشرفت های انجام شده در امر داروسازی منتهی به پیشرفت در درمان سریع تر آنفلوآنزا و بیماری های ناشی از ویروس RSV سین سیثیال تنفسی (مثل پنهومونی و برونشیت در اطفال و نوجوانان) شده است. دو ترکیب که موجب درمان سریعتر بیماری آنفلوآنزا شده اند و موسوم به آمانتادین و دیمانتادین هستند، مؤلفه هایی می باشند که قبل از ظهور پیشرفت های اخیر در درمان علیه ویروس ها وجود داشته اند. اثر درمانی این داروها در اپیدمی آنفلوآنزا تیپ ۸ در اوایل دهه ۱۹۶۰ که در روی تعداد زیادی از بیماران انجام گرفت، کشف شد؛ ولی تا به امروز مکانیسم عمل آنها مشخص نشده است. برخی محققین احتمال می دهند که این داروها مانع از این بشوند که ویروس آنفلوآنزا پوشش یا لایه خود را در حین آلوده کردن سلول اذ دست بدهد و یا در مراحل اولیه مانع روند نسخه برداری ماده ژنتیکی ویروسی به RNA پیامبر و بعداً سنتز پروتئین گردد.

آمانتادین غالب اوقات به عنوان یک پروفیلاکتیک در زمان شیوع آنفلوآنزا تجویز می گردد. اخیراً تلاشهای زیادی در جهت جلوگیری از تزايد ویروس RSV با استفاده از آنالوگهای نوکلئوسیدی به عمل آمده. این دارو ریبوایرین نامیده می شود که یک آنالوگ گوانوزینی است که از نظر اثرات ضد ویروسی در آزمایشگاه (in vitro) دارای طیف وسیعی می باشد و همچنین اثر درمانی آن در آزمایشات بالینی علیه تب لاسا (که تب ویروسی بومیان آفریقا است) نشان داده است. تصور می رود که اثر ریبوایرین لااقل دو فعالیت



عکس شماتیک از ویروس HIV که مولد بیماری ایدز در انسان است. قطر این ویروس ۱۰۰ نانومتر بوده و ساختمان آن شبیه همه رترو ویروسهاست. در داخل یک پوشش پروتئینی، هسته قرار دارد که دارای مواد ژنتیکی متصل به پروتئینهای دیگر است. ساختمان سه بعدی پوشش ویروس که بنظر کروی می رسد، از اتحاد ۱۲ پنج ضلعی و ۲۰ شش ضلعی تشکیل شده است.

است که مربوط به دفاع طبیعی بدن بوده که توسط طبقه ای از پروتئین ها که به نام اینترفرون نامیده می شود، انجام می پذیرد. واژه مزبور در اواخر دهه ۱۹۵۰ وضع گردید، چه در آن موقع مشاهده نمودند که سلولهای ک در معرض ویروس قرار می گیرند از خود پروتئین هایی را ترشح می کنند که باعث مقاومت سلولهای دیگر در برابر آلودگی می شود. پیشرفت در زمینه بیولوژی مولکولی باعث گردید که اینترفرونها مورد استفاده بالینی قرار گرفته و طبق مشخصات آنها داروهای ضد ویروسی سنتتیک ساخته شوند.

مطالعه کامل جزئیات فعالیت های اینترفرونها به دنبال تخلیص آنها در اواخر دهه ۱۹۷۰ امکان پذیر گردید. سلولها نه تنها در زمانی که مستقیماً در معرض ویروس قرار می گیرند از خود اینترفرون را تولید می کنند، بلکه آن را موقعی که مواجه با RNA دورشته ای (یک فرم از مواد ژنتیکی که در بسیاری از ویروسها وجو

داخل سلول هستند که پروتئین ها روی آنها ساخته می شوند. روند روپوش گذاری امری عمومی است اما ریبوایرین هرگاه می خواهد اثر بازدارندگی خود را در جلوگیری از روپوش گذاری نشان دهد، دست به انتخاب می زند. این پدیده به این شکل اتفاق می افتد که ریبوایرین مانع سرپوش دار شدن RNA پیامبر ویروسی و همین طور تولید شدن پروتئین های ویروسی می شود و این عمل داروی مذکور به مراتب قوی تر از قدرت اثرگذاری آن در اعمال سلولهای انسانی مشابه است. با تمام این وجود ریبوایرین ممکن است برای گلبول های خون سمی بوده ولذا تجویز خوراکی آن منجر به کم خونی می شود. بهر حال آزمایشات اخیر نشان داده است که ریبوایرین هرگاه به عنوان یک آئروسول استنشاقی تجویز گردد، می تواند در روی عفونت ویروس (RSV) سین سیثیال تنفسی تأثیر گذارد. با این روش (از راه استنشاق)، دارو مستقیماً به بافت های

دارد) و یا برخی مواد تحریک‌کننده پاسخ ایمنی می‌شوند، نیز تولید می‌کنند. مولکولهای اینترفرون مترشح‌ه پس از پیوند خوردن با گیرنده‌های سایر سلولها، سلولهای هدف را مجبور به سنتز چندین پروتئین جدید می‌نماید (شکل ۳).

یک پروتئین یک سری اعمال شیمیایی را شروع نموده که منجر به فعال شدن آنزیم مخفی و خفته‌ای می‌گردد که باعث شکسته شدن mRNA در هنگام تکثیر ویروس در سلول آلوده می‌گردد. پروتئین دومی یک کیناز است که باعث غیر فعال شدن ماشین سنتز پروتئین سلول می‌گردد.

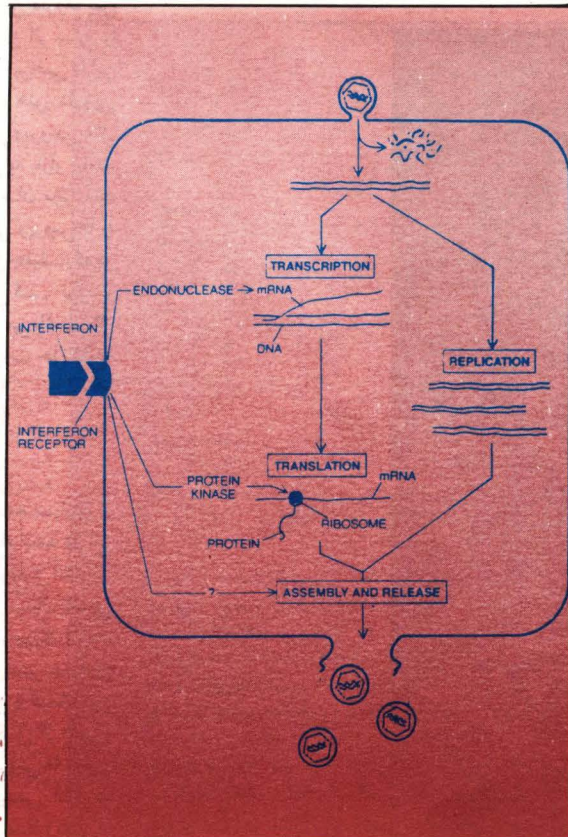
برعکس یک و یا هر دو مکانیسم یاد شده بسته به نوع سلول و ویروس مهاجم با هم متفاوتند. ویروس از بیان ژنهای پروتئین‌زای خود بازمی‌ماند، همچنین خود اینترفرونها در عفونت‌های خاص تأثیرات دیگری دارند که هنوز در سطح مولکولی بررسی نشده است. میکروگرافهای الکترونی نشان می‌دهد که در داخل برخی سلولهای تحریک شده به وسیله اینترفرون، ویروس ناقص تشکیل می‌گردد که جاکي از آن است که اینترفرون از جمع شدن و بسته‌بندی اجزاء ویروسهای تازه تشکیل شده و همچنین از آزاد شدن آنها جلوگیری می‌نماید. اثرات درمانی اینترفرون‌ها موقعی امکان‌پذیر شد که توانستند مقدار زیادی از آن‌را در آزمایشگاه تهیه نمایند یعنی عملاً چند سال بعد این کار با استفاده از روش نو ترکیبی DNA که موفق شدند ژن اینترفرون را در داخل باکتریها و مخمرها تزریق نمایند، عملی گردید و مقدار زیادی اینترفرون به صورت خالص از این راه تهیه نمودند.

مطالعات بالینی بعدی ثابت کرد که اینترفرون‌ها می‌توانند به پیشگیری یا معالجه عفونت‌های ویروسی هرپسی و همچنین احتمالاً درمان برخی از زگیل‌هایی که عامل آن ویروس پاپیلوما می‌باشد، کمک بنمایند. اما هنوز مصرف اینترفرون‌ها در بیمارانی که به هپاتیت بسیار مزمن و عفونت‌های ویروسی تنفسی مبتلا هستند به اثبات نرسیده است. طبق نتایج به دست آمده از بسیاری از آزمایشات بالینی و با توجه به انواع اثرات سمی جانبی، معلوم گردیده است که اینترفرون‌ها از نظر بالینی به دست فراموشی سپرده شده و ارزش آنها به عنوان عوامل ضد ویروسی همچنان غیر قابل اعتماد می‌باشد.

بیماری ایدز

ویروس عامل این بیماری که به HIV معروف است، تا سال ۱۹۸۳ شناخته نشده بود. تعداد کسانی که در آمریکا مبتلا به بیماری مزبور شده ولی هنوز علائم آن در آنها ظاهر نشده، احتمالاً متجاوز از یک میلیون نفر خواهند بود. برخی از اشکال ایدز در برابر معالجات واکنش نشان داده ولذا عوارض آن بیماری علاج‌ناپذیر می‌باشد. هدف عمده ویروس ایدز لنفوسیت T4 یعنی گلبول سفید دفاعی خون است. با تهي شدن گلبولهای T4 (پس از ابتلاء به بیماری ایدز) نقص ایمنی شدید در پاسخ ایمنی به وجود آمده ولذا دارویی که برای جلوگیری

از رشد ویروس ایدز به بیمار خورانده می‌شود (چون از فاکتورهای سیستم ایمنی خود میزبان یاری نمی‌گیرد) بدون اثر خواهد بود. به علاوه ویروس مذکور می‌تواند سلولهای داخل سیستم اعصاب مرکزی را آلوده کند زیرا سلسله اعصاب مرکزی محلی است که داروها از ورود به آنجا به خاطر وجود سد خونی- مغزی (Blood-Brain-Barrier) بازمی‌ماند. با تمام این وجود، درحال حاضر گامهای مثبتی در رابطه با بیماری ایدز و



شکل شماره ۳- اثر اینترفرونها: گیرنده‌های اینترفرونها در غشاء سطحی یک سلول آلوده پیوند خورده (سمت چپ) و پس از ضد ویروسی خود را در مراحل تکثیر ویروس بروز می‌دهند. یکی از این مراحل نسخه برداری DNA ویروسی است که در فرآیند آن اطلاعات ژنتیکی ویروس در DNA پیامبر کپی میشود. اینترفرونها می‌توانند آغازگر یک سری رویدادهای بیوشیمیایی که منجر به فعال شدن آندونوکلاز که باعث شکسته شدن mRNA می‌گردد باشند. هدف احتمالی دیگر اینترفرونها، همان ترجمه و یا به عبارت دیگر تولید پروتئین‌ها از تمپلات mRNA (که در ارگانهای موسوم به ریبوزوم رخ می‌دهد) می‌باشد. اینترفرونها می‌توانند سلول را تحریک به ساختن پروتئین کیناز نموده که باعث غیرفعال شدن فاکتوری که در ترجمه نقش دارد بنماید. هدف سوم اینترفرونها ممکن است در آخرین مرحله تکثیر ویروسی یعنی مرحله سرهم شدن ذرات ویروسی جدید از ناحیه پروتئین‌های ویروسی و از جانب مواد ژنتیکی تکثیر شده و در نتیجه آزاد شدن ذرات باشد. اما مکانیسمی که به کمک آن اینترفرونها بتوانند جلوی سرهم شدن و آزاد شدن ویروس را بگیرند هنوز ناشناخته است.

تخریب سلول می‌انجامد به عهده دارند. آنها برای پروتئین‌های کوچکی کد شده‌اند که باعث جلوگیری از نسخه‌برداری از DNA پروویروس و سنتز پروتئین‌های ویروس می‌گردند. جالب‌ترین دارو در سیکل تکثیر ویروس HIV، همان ترانسکریپتاز معکوس است و این مرحله‌ای است که هم برای تکثیر ویروس حیاتی است و هم اثری بر سلول‌های میزبان نخواهد داشت. داروهای چندی وجود دارد که باعث کاهش دادن فعالیت ترانسکریپتاز معکوس در آزمایشگاه می‌گردند. تکثیر HIV در حضور ترکیباتی که دارای سورامین (ماده ضد انگلی)، آنتی مونوینگستات (H23)، فسفونوفرمات و طبقه جدیدی از آنالوگ‌های نوکلئوسیدی موسوم به دیدیوکسی نوکلئوتید، مشخصاً کندتر صورت می‌گیرد (شکل ۴). این ترکیبات هم اکنون تحت آزمایشات بالینی در روی بیماران مبتلا به ایدز یا اختلالات مربوطه، می‌باشند. داروی بازدارنده دیگر ترانس کریپتاز- آزیلدوتیمیدین

درک و شناخت سیکل تکثیر ویروسی برداشته می‌شود. ویروس HIV برای عفونی کردن سلول میزبان با گیرنده‌های اختصاصی که در سطح سلول پراکنده‌اند (شکل ۴) اتصال می‌یابد. سپس در سیتوپلاسم سلول نفوذ کرده و پوشش پروتئینی خود را انداخته و ماده ژنتیکی خود را که یک RNA تک رشته‌ای است وارد می‌کند. یک آنزیم ویروسی که موسوم به ترانسکریپتاز معکوس است همراه RNA می‌باشد. در مرحله‌ای که مشخصه رتر و ویروس‌هاست (طبقه ویروس‌ها که HIV به آنها تعلق دارد) آنزیم مذکور RNA را به طور معکوس تبدیل به DNA می‌کند. سرانجام کپی‌هایی از ژنوم HIV مملو از DNA با کروموزوم‌های سلول میزبان ادغام می‌شوند. تا زمانی که هنوز سلول میزبان تحریک نشده و بر اثر عفونت‌های دیگری متأثر نگردیده، ژنوم ویروسی ادغام شده که موسوم به پروویروس است در وضعیت مخفی باقی خواهد ماند. سپس DNA پروویروسی به mRNA تبدیل شده که بر اثر آن سنتز

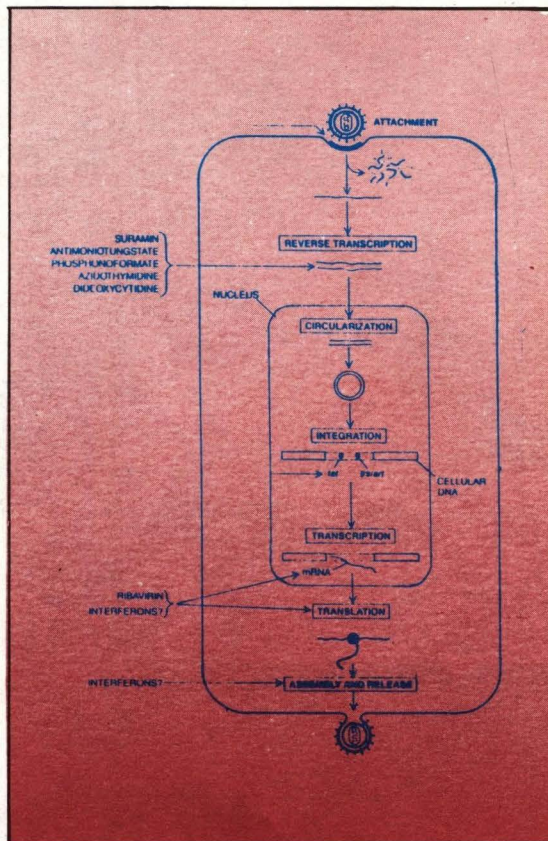
بدخیم دیگر، احتمال دارد که درمان ضد ویروسی اساساً به وسیله ترکیباتی از داروهای صورت گیرد که هر کدام از آنها می توانند به قسمتی از اعمال ویروسی هجوم آورده و آن را از مسیر عفونت زایی خارج کنند. تجویز چند داروی ضد ویروسی با اثر هماهنگ یکی از امتیازات احتمالی این استراتژی است. به عنوان مثال نشان داده اند که یک ترکیب مهارکننده ترانس کریپتاز معکوس مثل AZT یا فسفونوفومات محتوی ایتروفون آلفا

ویروس را متوقف ساخته و یا پروتئین هایی که محصول ژنهای Tat و Trs/art را مورد هجوم قرار داده و در نهایت از بروز ژنهای HIV دیگر جلوگیری می کنند، نام برد. این عوامل ضد ویروسی (که در حال حاضر کم و بیش فرضی هستند) ممکن است کاملاً اختصاصی ساخته شده و لذا از داروهای ضد ویروسی موجود و شفا دهنده ایدز موثرتر بوده و در عین حال سمیت کمتری داشته باشند.

شکل شماره ۴- هدفهای مولکولی برای انواع داروهای فرضی موجود در درمان بیماری ایدز: داروهای فرضی موجود سیکل تکثیر ویروس HIV را که ویروس عامل بیماری نامیده میشود متوقف می نمایند.

ویروس بر اثر تماس و پیوند خوردن با مولکولهای مخصوص در سطح سلول، سلول میزبان خود را عفونی می نماید بنابراین یک داروی ویروس به کمک مواد سدکننده دیگر میتواند مؤثر واقع شود.

ویروس در میان سلول پوشش یا لایه پروتئینی خود را انداخته و ماده ژنتیکی RNA خود را تبدیل به DNA می کند این فعل و انفعال به عنوان نسخه برداری معکوس نامیده میشود و این هدف داروهای است که در این زمان مورد استفاده و یا بررسی می باشند سپس DNA وارد هسته سلول شده و یک شکل دایره ای از خود میسازد. مقداری از آن وارد کروموزوم های سلول میشود. سپس DNA ادغام شده به صورت mRNA و نهایتاً تبدیل به پروتئین ویروسی میشود ژنهای موسوم به tat و trs/art مشخصه پروتئینهایی هستند که عمل نسخه برداری و ترجمه را موجب شده و احتمالاً بصورت هدفهای داروهای آتی مورد استفاده قرار خواهند گرفت دارویی موجودی که در کار نسخه برداری و در فرآیند بعدی mRNA خلل وارد می آورد همانا ریبویرین می باشد اترنفرن ها نیز مانع انجام گرفتن نسخه برداری و ترجمه و سرهم شدن و رها شدن ذرات HIV جدید می گردند.



یک اثر مضاعف روی ویروس HIV دارد. این داروهای جدید ترکیبی هم اکنون روی بیماران مورد آزمایش قرار می گیرند و انتظار می رود نتایج و اثرات خوبی از آن به دست آید. چون دز دارو کم است، لذا اثرات جانبی مسموم کننده آن احتمالاً کمتر خواهد بود. احتمال ظهور یک سویه مقاوم در برابر این داروها نیز خیلی کم است. دلیلش این است که اگر یک سویه مقاوم بخواهد فوراً در برابر داروها مقاومت کند، ناچار است راههایی برای خود بیابد که در آن واحد با چند دارو مقابله کند. از طرف دیگر می توان با یک رژیم دارویی مخصوص مثلاً تجویز کردن دو یا چند دارو و خوردن متناوب یا یکی در میان آنها به موفقتهای مشابهی دست یافت.

در رابطه با بیماری ایدز این احتمال وجود دارد که درمان ترکیبی ایجاب کند که در آن واحد هم مجموعه ای از داروهای ضد ویروسی نو ترکیب و هم داروهای همراه با پروتئین های طبیعی تنظیم کننده و مصونیت آور تجویز گردد تا بدین وسیله در حفظ و

استراتژی ضد ویروسی آینده

آهنگ سریع معالجات ایدز خود گواه بر درک مولکولی تازه ای از تکثیر ویروسی و حاصل دو دهه آزمایش و تجربه بالینی روی داروهای ضد ویروسی است. حال این سؤال پیش می آید که درمان ضد ویروسی در سالهای آینده به چه صورت خواهد بود؟ مسلماً پیدا شدن راههای بهتر استفاده از داروهای موجود موجب پیشرفتهای زیادی خواهد شد. سیستم های عیارسنجی در رابطه با تشخیص اولیه عفونتهای ویروسی به پزشک امکان خواهد داد که قبل از وارد آمدن آسیب بیشتر به سلولها، شروع به درمان با دارو نماید. راههای رساندن دارو به بافت های عفونی که فعلاً با اشکال فراوان روبرو است و علی الخصوص به سلسله اعصاب مرکزی عفونتهای دیگری را به وجود خواهد آورد.

در رابطه با بیماری ایدز و بیماری های ویروسی

AZT اخیراً اثر بالینی خود را ثابت کرد. (شکل ۵). AZT همانند آسیکلوویر یک آنالوگ نوکلئوسیدی است که در نتیجه اقدامات ضد سرطان دهه ۱۹۶۰ به دست آمده است. داروی مذکور در ترکیب شدن DNA در حین نسخه برداری معکوس ویروسی اختلال ایجاد می کند. یعنی به رشد DNA خاتمه می دهد. همچنین فسفریله شدن سه جزئی (به وسیله کینازهای سلولی) موجب فعال کردن ترکیب AZT شده که بعد با ترانس کریپتاز معکوس پیوند خورده و در زنجیره DNA راه پیدا می کند (زیرا affinity آن معادل ۱۰۰ برابر بیشتر از affinity برای DNA پلیمرز سلولی می شود).

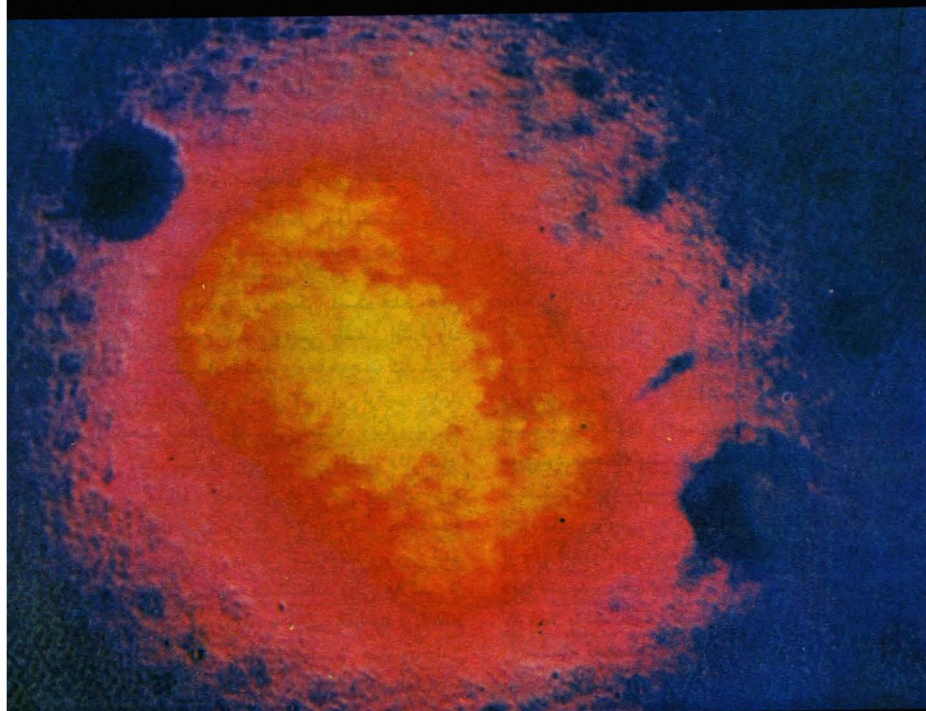
داروی AZT در وضعیت سه حلقه قندی، به جای گروه هیدروکسیل دارای یک گروه آزید و یا Ns است. نوکلئوتیدهای ورودی به هیچ نقطه الحاق یا اتصال پیدا نکرده و لذا نسخه برداری معکوس متوقف می شود.

اثرات ضد ویروسی AZT در بدن انسان هم قوی و هم انتخابی است. این دارو مانع تکثیر ویروس می شود. در غلظتی که تأثیر مهاری دارو صورت می گیرد، پایین تر از میزانی است که به اعمال مصون سازی سلولهای T لطمه بزند. در سال ۱۹۸۵ تا ۱۹۸۶ گروهی به سرپرستی ساموئل برادر در مؤسسه سرطان شناسی ملی، آزمایشات مقدماتی روی داروی AZT انجام دادند و اختلاف جالبی را بین میزان مرگ و میر بیمارانی که برای آنها نسخه دلخوش کننده تجویز می شد و مرگ و میر بیمارانی که داروی اصلی را مصرف کردند، گزارش نمودند. بدین صورت که مصرف کنندگان دارو دچار عفونتهای کمتری شده، و وزن آنها زیاده و آثار بهبودی از خود نشان دادند. به هر حال قبل از مصرف آن در سطح وسیع هنوز می بایستی چیزهای زیادی درباره AZT بدانیم. مشخص نیست اثر آن تا چه مدت ادامه خواهد داشت و آیا داروی مذکور در مراحل اولیه عفونت مؤثر است و یا برعکس؟ همچنین این نگرانی وجود دارد که در آینده اگر داروی مذکور مورد استفاده قرار گیرد، آیا در سلولهای مغز استخوان (پیش سازهای سلولهای خونی) نفوذ کرده و مسمومیت زا خواهد بود یا خیر؟!

مراحل سیکل تکثیر HIV در غیر حالت نسخه برداری، معکوس، ممکن است هدفهای ترمیمی برای هجوم ضد ویروسی باشد. ایتروفون آلفای انسانی مانند سایر ایتروفون ها موجب کند کردن تکثیر HIV در بدن می شود (شکل ۴). این ترکیب جدید هم اکنون تحت آزمایش کلینیکی است. ریبویرین که در سیکل تکثیر سلول روی سنتز پروتئینی مثل سایر چیزها اثر می گذارد، همچنین در برخی بیماران مورد آزمایش قرار گرفته است (شکل ۴). علائمی وجود دارد مبتنی بر اینکه ریبویرین ممکن است رشد ویروس ایدز را در اشخاصی که مبتلا به آن شده اند (ولی علائمی از آن را از خود بروز نمی دهند) به تأخیر انداخته و یا مانع می شوند. همچنین می توان عوامل ضد ویروسی مخصوصی را که از همان مرحله ابتدایی اتصال HIV به گیرنده های اختصاصی سطح سلول، عفونت زایی

یکبار، ویروسهای جدیدی مثل HIV،
عامل بیماری ایدز بظهور
می‌رسد.
در عفونتهای حاد و اپیدمیهای

بیماریهای ویروسی هنوز
هم یکی از مشکلات مهم موجودات
زنده است. این بیماریها میلیونها نفر
در جهان را مبتلا نموده و هرچند گاه



نگهداری سیستم دفاعی بدن نیز اقدام شده باشد.
تجویز ترکیب دو دارویی محتوی عاملهای ضد
ویروسی مانند مشخص کردن يك داروی مؤثر در وهله
اول ایجاب می‌کند که به مکانیسم‌های مولکولی داروها
توجه خاصی بنمائیم. ممکن است برخی داروها در
حین ترکیب، اثرات مخالف داشته باشند. ثابت شده
که ریبویرین يك ميل ترکیبی با دسته‌ای آنزیمهای
سلولی مشابه دارد که می‌تواند داروی AZT را تارسیدن
به شکل فعالش فسفردار نماید. داروی AZT در بدن
انسان قسمت اعظم کارآیی و اثربخشی خود را پس از
ترکیب شدن با ریبویرین از دست می‌دهد؛ بنابر این
آزمایش بالینی که درمورد این ترکیب دارویی انجام
می‌شود، آزمایش یا آزمایشاتی است که با دقت و کنترل
کامل باید صورت گیرد. بررسی‌های مولکولی درباره
سیکل‌های تکثیر ویروسی و مکانیزم داروهای تجربی
آزمایشی، مسلماً منبع اصلی پیشرفت در این زمینه
است. پس از آنکه آسیب‌پذیری مولکولی ویروس‌های
اضافی مشخص شدند، آن وقت به‌وسیله داروهای
مخصوص می‌توان بسیاری از آلودگی‌های علاج‌ناپذیر
را درمان کرد. گذشته از آن بررسی‌های مولکولی
ویروسهای مخفی احتمالاً موجب فراهم آمدن
داروهای خواهد شد که می‌توانند به‌علت حساس و
قوی بودن به سکانس‌های DNA ویروسی مخفی هجوم
آورند (که به‌وسیله منبع خارجی خود از ژنتیکی
اطراف میزبان قابل شناسایی هستند). یکی دیگر از
راههای اصولی در امر داروسازی، مطالعه ویروس‌ها
به‌وسیله کریستالوگرافی با اشعه ایکس است که می‌توان
به‌وسیله آن ساختمان ویروس‌ها را با وجود ریز بودن،
آشکار ساخت (مراجعه شود به کتاب ساختمان
پولیوویروس، اثر جیمز هوگل، ماری چو و دیوید
فیلمان). با برنامه‌های تولید تصاویر گرافیکی کامپیوتری
که براساس اطلاعات از وضع ساختمانهای ویروسی
تهیه شده‌اند، می‌توان مدل‌هایی را برای پیش‌بینی این
امر که يك ترکیب آزمایشی چگونه و در کجا با ذره
ویروسی پیوند می‌خورد، فراهم آورد. این اطلاعات
ممکن است راهگشای ما در ایجاد تغییرات یا
اصلاحات شیمیایی يك ترکیب اصلی و یا سنتز يك
ترکیب جدید که منتهی به فراهم آمدن مولکولی شود که
دقیقاً با گوشه‌ای یا قسمتی از کل ساختمان و معماری
طبیعی ویروس هماهنگ باشد. این داروی مناسب که
با دقت ساخته شده، مسلماً با ویروسی که
خصوصیتهای خاصی دارد پیوند خورده و آن را از هجوم
آوردن به سلول میزبان و یا از انداختن پوشش
پروتئینی‌اش باز می‌دارد. این استراتژی در ساخت
داروهای منطقی مسلماً برداشتهای و تلفیقات مردم عصر ما
را به درمان ضد ویروسی بالا خواهد برد. □

منابع مورد استفاده:

- 1- Fenner, F.J., Medical virology. (1970) chapter 13
- 2- Field, et al., virology (1985) p
- 3- Martin, S.Hirsch & Joan C.Kaplan. Antiviral Therapy p
66-75

ناشی از آنها، مبارزه بر علیه انگلهای سلولی باید علاوه بر اقدامات پیشگیری مثل واکسیناسیون، داروهای موثر را نیز شامل باشد.

شناخت بهتر از بیولوژی ویروسها، این امید را تقویت کرده است که فرآورده‌های متعدد جدیدی جهت مبارزه با آنها تولید شود. این داروها

رفته‌رفته نسبت به ویروس اختصاصی شده و بنابراین سمیت کمتری برای سلولهای غیر مبتلا خواهند داشت.

بیماریهای ناشی از

عفونت‌های ویروسی در کشورهای صنعتی بیشتر از کشورهای درحال توسعه اتفاق می‌افتد. ویروسهای عامل این بیماریها، همانگونه که در این عکسها دیده می‌شود، مختلف بوده و می‌توانند از نظر مورفولوژیک متفاوت باشند. هرچند ساختمان پایهای آنها یکسان است:

مواد ژنتیکی (a) که با یک پوشش پروتئینی بنام کپسید احاطه شده است (b) این ویروسها بوسیله اندازه، وجود یا عدم وجود پوشش (c) با ترکیب خود مواد ژنتیکی،

DNA یا RNA متناسب

با خانواده‌های مختلف ویروسی از همدیگر تمیز داده می‌شوند.

عکس A نشانگر ویروس کریپ است. ویروسی از نوع RNA که اندازه قطر آن ۹۰ تا ۱۲۰ نانومتر می‌باشد.

ویروس هرپس سیمپلکس. در عکس B، از نوع DNA

بوده و قطر آن ۱۰۰ نانومتر است. این ویروس تمایلی زیادی به پوست، چشم و دستگاه تناسلی دارد.

ویروس هاری (در عکس C) که RNA آن به شکل گلوله است، بواسطه قدرت تخریبی خود شناخته می‌شود.

بالاخره در عکس D، ویروس ابله، نماینده خانواده ویروسهای ابله است و همگی دارای پوشش دور

کپسید نوکلئوپروتئینی و DNA خود است. وی ویروسهای متعددی وجود دارند که عامل بسیاری از بیماریها بوده و بعضی

از آنها بسیار حاد و حتی کشنده هستند. گاهی نابود کردن این ویروسها بسیار مشکل

بوده و برای مبارزه با آنها باید همه وسایل پیشگیری مثل واکسیناسیون و درمان را بکار گرفت.

بنابراین استفاده از داروهای ضد ویروسی یکی از

روشهای اولویت‌دار تحقیقات امروزی در این زمینه را تشکیل می‌دهد.

