مضادات الفيروسات Antiviral

د. رضا محمد طه

2016-08-30

لكيْ يكون الدواءُ الذي يأخذه المريض فعالا، يجب أن تتوفر فيه بعض المواصفات الضرورية مِن قبيل: أن يكون أقلَّ سُميَّة على الخلايا، أن يكون فعالا وقويَ التأثير في الفيروس، وأن يكون أيضاً طويل المفعول broad-spectrum كمعظم المضادات الحيوية. كانت المشكلة التي عرقلتْ جهود العلماء في اختراع مضادات فيروسية إلى حدود بداية الستينيات من القرن العشرين، هي أن مكونات الفيروس (حِمضا نوويا + بروتين)- تتشابه تقريباً مع نظيراتها من مكونات الخلية، لذلك يُعد استهداف تلك المكونات اللافيروسية وتدميرِها، تدميراً للخلية نفسِها، مما ينتج عنه مشاكل صحية جديدة، لذا فكر العلماء في أنه لتدمير والقضاء على الفيروسات، يجب استهداف مكونات تخصها، أو عرقلة أيٍّ مِن الخطوات التي يمر بها أثناء تضاعفها لنسخ أعداد كبيرة منها داخل الخلايا المصابَة بالفيروس.

إن أول مضادٍّ فيروسيّ كان لمقاومة فيروسات "الهربس Herpes" التي ظهرتْ سنة 1960م، وكانت التجارب على كثافتِها، تُجرى في مزارع الأنسجة، نظراً لعدم وجود حيواناتِ تجارب وقتها، ولأن النتائج التي تشير إلى كفاءة هذا المضاد الفيروسي ليست بالدقة المطلوبة، هذا بالإضافة إلى أن تلك التجارب كانت تستلزم وقتاً أطول، ناهيك عن عدم وجود إمكانية تقنية لمعرفة الآلية التي يعمل بها المضاد الفيروسي، لذا كان من الصعب التغلب على الأعراض الجانبية التي صاحبت استخدام الأدوية المضادة للفيروسات وقت ذاك.

استفاد الباحثون بعد ذلك من التطور في التقنيات البحثية المتطورة وأهمها التعرف على ترتيب القواعد النيتروجينية sequence لجينوم الفيروسات المختلفة -جينات الحامض النووي- حيث بدأت بعض مضادات الفيروسات بالظهور تباعاً والتي تعمل بالأساس على إيقاف تضاعف الفيروس، على سبيل المثال ظهر عقار "تاميفلو" لمقاومة فيروس الإنفلونزا حيث يرتبط هذا الدواء بمادة موجودة على غشاء الخلية -حمض سياليك sialic acid- وهي التي تستقبل جزيئات الفيروس وترتبط به ومن ثم تفتح له الطريق لدخول الخلية، لذا فكر العلماء في قطع الطريق على فيروس الإنفلونزا حتى لا يدخلها من الأساس فكان "التاميفلو" والذي يحطم مادة بروتينية على سطح الفيروس هي إنزيم

"النيوراميندياز neuraminidase" الذي يقوم بدوره في الإرتباط بحمض السيالك ويحلله ويمنع بالتالي دخول الفيروس للخلية.

ظهرت أيضاً مضاداتٌ فيروسية تتشابه (تُقلّد) مع مستقبلات الفيروسات على أغشية الخلايا، ومن ثم يتم حجز الأماكن الخاصة باستقبال الفيروس في الخلية، ولا تعطيه الفرصة للارتباط بالخلايا من الأساس، وبالتالي فشله في إصابة الخلية. وإذا حدث وارتبط الفيروس بسطح الخلايا تمهيداً لدخولها، فإن العلماء قد أفلحوا في ابتكار مضادات تحول دون دخوله الخلية، منها "فوزيون Fuzeon" والتي وافقتْ عليه هيئة الغذاء والدواء الأمريكية، وهو مضاد فيروسي بالأخص لفيروس "الإيدز HIV " حيث يمنع هذا الدواء إندماج جزيئات الفيروس بخلايا سي دي 4 CD4"" المناعية، والتي يستهدفها الفيروس عند إصابته للإنسان. حتى وإن نجح الفيروس في دخول الخلايا، فإن العلماء إبتكروا مضادات فيروسية تقاوم الفيروس (في هذه المرحلة) داخل الخلية، وذلك بمنعه من أن يتخلص من غطائه، لأن ذلك سيمنعه من أن يحرر حمضه النووي كي يبدأ في عملية استنساخ نفسِه داخل الخلية، من أمثلة هذا النوع من المضادات الفيروسية "أمانتادين amantadine" لعلاج فيروس الإنفلونزا، و"بليكوناريل pleconaril" للفيروسات المسببة للبرد العام common cold.

بعض الإصابات الفيروسية لا يمكن منع الفيروس وهو داخل الخلية من نزع غطائه، لذا فَكّرَ العلماءُ في إبتكار مضادات فيروسية تمنعه من تكملة خطوات التضاعف واستنساخ ملايين النسخ منه وبالتالي مهاجمة بقية الخلايا الأخرى. هذه المضادات تعمل كشبيهات القواعد النيتروجينية nucleotide analogue-اللبنات التي تكون حامضه النووي، وتُستبدل القواعد الأساسية بالمزيفة (خدعة) فيتكون الحامض النووي، سواء (دي إن إيه) أو (آر إن إيه) وبالتالي، لا تكون له القدرة على إحداث الضرر. بعض تلك المضادات موجهة بالأساس كي تُثبط أو توقف نشاطات بعض الأنزيمات التي تلعب دوراً أساسياً في تخليق الحامض النووي كأنزيم (البوليميراز).

أول نموذج لمثل هذه المضادات كان هو "أسيكلوفير " acyclovir وكان موجهاً لمقاومة فيروسات الهربس، وأيضاً "زيدوفودين Zidovudine" الذي يستهدف فيروس الإيدز. نجح العلماء في تكوين مضادات فيروسية تستهدف -بشكل انتقائي- أنزيمات فيروسية خاصة، مثلاً أنزيم الناسخ العكسي reverse transcriptase الذي تحتاجه بعض الفيروسات-فيروس الإيدز-كي يحول جينوم الفيروس "آر إن إيه RNA" عند دخوله الخلية إلى "دي إن إيه DNA"، وهي خطوة هامة في دورة حياة الفيروس، لذا إذا وجد مضاد فيروسي يحطم هذا الأنزيم فإنه يستطيع قطع الطريق على الفيروس كي لا يُكمل مراحله التطورية، من هذه المضادات كذلك نجد "لاميفودين Lamivudine" والذي ابتكره العلماء لمقاومة فيروس الكبد ب HBV.

استطاع العلماء ابتكار مضادٍّ فيروسيّ يُحطم الأنزيم الهام في إدماج جينوم فيروس الإيدز مع جينوم الخلية وهو أنزيم "إنتيجراز integrase ". نجح العلماء خلال أغسطس 2011م، من إستنباط وتخليق مضاد فيروسي يعمل بشكل إنتقائي لمقاومة الفيروسات التي تحمل الحمض النووي "آر إن إيه" عموماً، مما يجعله "واسع المفعول". وفي هذا الاتجاه تم حديثاً الموافقة -من قبل هيئة الدواء والغذاء ومنظمة الصحة العالمية - على العلاج بمضاد فيروسي-واسع المفعول سُمي "Lj1001" لكنه يستهدف بالذات الفيروسات "المغلفة" التي تحتوي في غلافها على طبقة من الدهون.

استحدثتْ مضادات فيروسية جديدة سُميت "ريبوزيم ribozyme" قادرة على قطع الحمض النووي الفيروسي إلى شطرين خاملين، ليست لأي منهما خطورة، كانت تلك الفكرة تهدف بالأساس إلى مقاومة والتغلب على فيروس الكبد سي، وكذلك فيروس الإيدز، من أهم مميزات هذا النوع من المضادات الفيروسية هي أنه يمكن للعلماء تصميمها -تفصيلياً custom-tailored ribozyme- عن طريق هندسة بعض الخلايا وراثياً، ومن ثم حقنها في المريض كي تقاوم -بما لديها من ريبوزيمات- أي من مراحل أطوار الميكروب داخل الخلايا في جسم المريض. خلال مراحل متقدمة من تضاعف الفيروسات في الخلايا، ففي مرحلة الترجمة استاع العلماء وقفها عن طريق استهداف أنزيم هام "البروتيز" لحياة الفيروس، حيث يساعده على كسر سلسلة البروتين الكبيرة التي نتجتْ من ترجمة المعلومات وبالتالي تكوين الجزيئات الفيروسية الجديدة من نفس الفيروس، وبذلك يُفسد على الفيروس سعيه إلى السيطرة على الخلية، هذا النوع من المضادات تم تطبيقه بنجاح في مقاومة فيروس الكبد سي وفيروس الإيدز.

نظراً للزيادة السريعة في حدوث طفرات وظهور سلالات فيروسية جديدة، بعضها قد يقاوم تلك المضادات الفيروسية، وتلك معضلة تواجه العلماء باستمرار. على سبيل المثال، فإنه عند مقاومة فيروس الإنفلونزا السلالة المعروفة ب H1N1بعقار "تاميفلو Tamiflu" ومعه في نفس الجرعة المضاد الفيروسي "زانامفير Zanamivir" ظهرت كنتيجة لتأثير المضادين الفيروسين معاً سلالة جديدة مقاومة للتاميفلو، والتي لا يُجدي معها هذا العلاج. خلال 2013 ظهر علاج جديد لفيروس الكبد سي "سوفالدي Sovaldi" والذي يعمل بالأساس لإيقاف عمل أنزيم هام للفيروس في بناء حامضه النووي هو "بوليميراز polymerase". حديثاً ولكي يضمن العلماء القضاء على الفيروس بشكل كامل، فكروا في علاج -مضاد فيروسي- يحطم أنزيمَيْن معاً. ابتكروا مضادا آخر يحطم أنزيما هاما لفيروس سي، هو أنزيم "البروتيز protease" لذلك يأخذ المريض نوعين من الأقراص في وقت واحد، لذا يفكر العلماء في جعل مفعولهما في قرص واحد.

أصبح "العلاج المشترك combination therapy" هو الفكرة التي تسيطر على أذهان العلماء الآن، مما جعلهم يبتكرون علاجا "ثلاثة في واحد" أي قرص واحد فيه ثلاث آليات لتحطيم مكونات الفيروس. مثل "أتريبلا Atripla " وهو أحدث مضاد فيروسي لفيروس الإيدز، ويسمي "HAAR" إختصاراً لمعنى التأثير الأكثر فعالية ضد الفيروسات المتراجعة highly active anti-retroviruses therapy.
وفي هذه الطريقة العلاجية، يتناول المريض بالإيدز قرصا واحدا به مفعول ثلاثة أدوية لضمان القضاء التام على الفيروس.

بريد الكاتب الالكتروني: redataha962@gmail.com