

# Wirusy – przeciwnik trudniejszy niż bakterie...

RAFAŁ OLSZANECKI

W filmie *Predator*, major Alan „Dutch” Schaeffer – postać grana przez Arnolda Schwarzeneggera (reż. John McTiernan, 1987), walcząc z nieznanym przeciwnikiem, mówi: „*If it bleeds, we can kill it*”.

Ta prosta żołnierska logika, wskazująca na zrozumiałe dla nas cechy żywego organizmu, jako słaby punkt naszego przeciwnika, dobrze obrazuje problemy w projektowaniu leków, które mają za zadanie pomóc nam w walce z wszelkimi drobnoustrojami. Nie ma wątpliwości, że bakterie mnożące się w organizmie (czy poza nim), przetwarzające materię i energię, należą do organizmów żywych, tymczasem wirusów – niewielkich tworów będących mieszaniną kwasów nukleinowych i białek – większość badaczy nie traktuje jako odrębnej formy życia. Jak zatem zabić coś, co nie jest żywe...

## Wybiórcza toksyczność

Podstawową cechą skutecznego leku przeciwdrobnoustrojowego jest jego „wybiórcza toksyczność”, a więc zdolność do eliminacji drobnoustroju bez uszkodzania komórek/tkanek/narządów/organizmu gospodarza. Kluczowe stają się zatem wszystkie biologiczne różnice pomiędzy drobnoustrojem a gospodarzem. Im więcej takich różnic występuje i im bardziej mają one cechy różnic jakościowych, a nie tylko ilościowych, tym większe mamy szanse na stworzenie skutecznego i bezpiecznego dla nas leku eliminującego czynnik zakaźny. Takie różnice nazywamy w farmakologii „punktami uchwytu” dla leku. I tak – idealnym punktem uchwytu jest ważny dla drobnoustroju proces, który nie występuje w organizmie gospodarza. Przykładowo, pierwsze odkryte antybiotyki – penicyliny – hamują syntezę ściany bakterii i doprowadzają do ich „rozpuszczenia”, a ponieważ nasze komórki podobnej ściany nie produkują, penicyliny im nie straszne. Nieco gorzej jest w sytuacji, kiedy różnica ma charakter ilościowy – np. określona reakcja biochemiczna występuje zarówno w drobnoustroju, jak i organizmie gospodarza, ale w drobnoustroju z większą intensywnością. Należy się spodziewać, że lek hamujący taką reakcję będzie miał ilościowo silniejszy wpływ na drobnoustroj niż na komórki gospodarza, a wtedy kluczowe dla bezpiecznej terapii eliminującej niechcianych gości staje się dobranie optymalnych dawek. Tak czy inaczej, warunkiem powodzenia w poszukiwaniu punktów uchwytu dla leków jest wykazywanie przez drobnoustroj cechy jakiegokolwiek aktywności biochemicznej, tymczasem wirusy poza komórkami gospodarza nie wykazują żadnej – bardziej niż żywe organizmy przypominają raczej chemiczne konglomeraty białek i kwasów nukleinowych. Wirus jakby trochę „ożywa”, kiedy dostanie się do komórki – uruchamiana sekwencja procesów doprowadzająca do powstania i uwolnienia się jego kopii nazywana jest wprawdzie przewrotnie jego „cyklem życiowym”, ale w istocie polega na sprytnym zmuszeniu komórki do wykorzystania jej własnej maszyny biochemicznej i zasobów do taśmowej produkcji cząstek drobnoustroju. Zrozumiałe jest więc, że w takim „pożyczonym” od komórki życiu dużo trudniej niż w wypadku bakterii znaleźć swoiste dla wirusa punkty uchwytu dla potencjalnych leków – z tego powodu mniej mamy skutecznych leków przeciwwirusowych i są one z reguły również mniej obojętne dla gospodarza niż leki przeciwbakteryjne.

Bezwzględne pasożytnictwo i ukrycie kluczowych etapów cyklu życiowego wewnątrz komórek przez wirusy ma też swoje ważne konsekwencje dla skuteczności działania naszej podstawowej obrony przeciw drobnoustrojom – układu immunologicznego.

## Policjanci i złodzieje-artycy

Dobrze jest pamiętać, że w wyleczeniu zakażeń zawsze podstawową rolę spełnia nasz układ immunologiczny, a rola leków (i lekarza w ogóle!) jest ważna – lecz jedynie pomocnicza. Nasz system obrony jest niesłychanie skuteczny, niemniej zazwyczaj potrzebuje czasu (dni) do pełnego rozwinięcia swej zabójczej siły. W przypadku typowych infekcji bakteryjnych i wirusowych, w momencie kiedy obecność „najeźdźców” staje się widoczna dla naszych komórek obronnych, choroba postępuje już bardzo szybko (godziny) i niekiedy, zwłaszcza przy pierwszym kontakcie z drobnoustrojem, układ immunologiczny dostaje „zadyszki”. Zadaniem leków jest takie spowolnienie mnożenia się drobnoustrojów i postępu choroby, aby dać szansę naszym komórkom

obronnym do ostatecznej eliminacji niechcianych gości. W toku ewolucji nasz organizm wypracował mechanizmy alarmujące układ immunologiczny, polegające głównie na jego silnym pobudzeniu przez bakterie, lub ich fragmenty (np. części ich ścian lub materiału genetycznego). Taką prawie natychmiastową odpowiedź układu obronnego nazywamy „odpornością wrodzoną”. Jej rolą jest ogólne, „paniczne” wzbudzenie układu, który dopiero po kilku dniach rozpoznawania agresora stopniowo uruchamia mechanizmy ukierunkowane na jego wybiórczą eliminację (nazywamy je „odpornością nabytą”). Nie wykształciliśmy wobec wirusów równie szybkich i skutecznych mechanizmów „odporności wrodzonej” jak w wypadku bakterii, więc podczas naszego pierwszego spotkania z drobnoustrojem „schowanie” kluczowych etapów replikacji wewnątrz komórek (niekiedy, jak w wypadku HIV, również wewnątrz komórek samego układu immunologicznego) daje wirusom w tej swoistej zabawie w policjantów i złodziei ogromną korzyść. Trudno też nie docenić ich ewolucyjnej plastyczności, wręcz „artyzmu”, z jakim potrafiły (uważa się, że towarzyszą organizmom komórkowym praktycznie od zawsze) i nadal potrafią dostosowywać się do organizmów gospodarzy. Brak zaawansowanych mechanizmów kontroli jakości powielanego materiału genetycznego, będący w wypadku organizmów wielokomórkowych poważną wadą, sprzyjającą np. rozwojowi nowotworów, w wypadku wirusów staje się wielką zaletą, sprzyjającą mutacjom i zmienności, a ta z kolei ułatwia unikanie rozpoznania przez układ immunologiczny i nawracanie zakażeń (typowy przykład: wirus grypy). Co więcej, z reguły bardzo krótki cykl życiowy wirusów (minuty, godziny) umożliwia im szybkie „mikroewolucyjne” przystosowanie się do warunków otoczenia – także do obecności leku. Podobnie jak w wypadku bakterii, a często szybciej, mogą pojawić się szczepy wirusa odporne na dany lek. Przykładowo, najstarszy lek przeciwwirusowy – Acyklowir – stosowany nadal w leczeniu opryszczki, najpierw dostaje się do komórek zakaźnych wirusem, a następnie modyfikowany jest do aktywnej pochodnej przez specjalny enzym, kodowany w DNA wirusa. Niedługo po wprowadzeniu Acyklowiru do leczenia zanotowano występowanie opornych na działanie leków szczepów wirusa, które charakteryzowały się mutacjami DNA skutkującymi brakiem enzymu lub takimi jego zmianami, że nie był on zdolny do aktywacji leku. Przykłady sprawności wirusów w rozwijaniu różnych mechanizmów oporności na działanie leków można niestety mnożyć.

Bardzo ważną cechą wybranych gatunków wirusów jest ich zdolność do wywoływania zakażeń „utajonych”, częściowo zależna od wbudowywania się materiału genetycznego wirusa do genomu komórek gospodarza. Ta ostatnia cecha nie występuje w schorzeniach bakteryjnych, nawet jeśli mamy do czynienia z przewlekłymi zakażeniami. Udowodniono, że trwała obecność wirusa w komórkach (związana niekiedy z jego replikacją) sprzyja ryzyku powstania niektórych nowotworów (np. raka wątrobowokomórkowego w przypadku zakażenia wirusem HCV).

Wszystkie wymienione argumenty przekonują, że jeśli już dojdzie do zakażenia, eliminacja drobnoustroju i wyleczenie za pomocą leków wydają się trudniejsze w wypadku schorzeń wirusowych niż bakteryjnych.

Warto też dodać, że wirusy zazwyczaj wykazują nad bakteriami jeszcze jedną (epidemiologiczną) przewagę – łatwiejsze szerzenie się w populacji.

## Nasi bracia najmniejsi

Jest wciąż wiele znaków zapytania, jeśli chodzi o szczególności historii ewolucyjnej wirusów (i im podobnych „cząstek”). Jak powstały? Dlaczego wykazują nadrzędną cechę szerzenia się w populacjach organizmów wyższych, wreszcie, jaką odegrały rolę w ewolucji tych ostatnich? Jedno jest pewne – wirusy funkcjonują w naturze od setek milionów lat i nic nie zapowiada, żeby miało się to zmienić. Pasożytują na bakteriach, *archaeach*, roślinach i zwierzętach. Co więcej, niektóre wirusy, zwane wirofagami, wydają się nawet „pasożytować” na innych wirusach... Większość z kilku tysięcy obecnie znanych gatunków wirusów nie jest chorobotwórcza dla człowieka. Uważa się jednak, że świat wierzgał kryje w sobie setki tysięcy jeszcze nieodkrytych gatunków wirusów (co

▶ więcej znajdujemy coraz to „nowe” w próbkach lodowców lub gleby z różnych epok geologicznych). Na szczęście istnieje dość mocna bariera międzygatunkowa zabezpieczająca nas przed wirusami grasującymi u roślin i innych gatunków zwierząt. Niestety, raz na jakiś czas się zdarza, że niektóre wirusy mogą ją pokonać, a wtedy, zwłaszcza przy kropelkowej lub powietrznej drodze przeniesienia się, schorzenia przez nie spowodowane mogą osiągnąć zasięg dużo większy niż zakażenia bakteryjne. Kluczowy staje się wtedy początkowy, bezobjawowy okres zakażenia. W porównaniu z dość szybko dającymi o sobie znać bakteriami (patrz wyżej),

zakażenie niektórymi wirusami daje o sobie znać z opóźnieniem, wynikającym z powolnego startu naszego układu immunologicznego. Niestety, ten bezobjawowy okres wirus z reguły wykorzystuje do rozprzestrzeniania się: ryzyko ogólnoświatowego rozprzestrzenienia się zakażenia – pandemii – występuje, kiedy mamy do czynienia z wirusem o odpowiednio długim okresie „wylęgania”.

Obecna pandemia – wywołana szerzeniem się wirusa SARS-COV-2 – boleśnie uświadamia nam, z jak trudnym przeciwnikiem przyszło i pewnie jeszcze niejedyn raz przyjdzie nam się mierzyć.

RAFAŁ OLSZANECKI

Collegium Medicum UJ

## Unia Europejska i koronawirus

Wypróbowani nieprzyjaciele i krytycy Unii Europejskiej skorzystali z okazji, jaką jest globalna pandemia koronawirusa C-19, aby ogłaszać jej bezradność czy beзуżyteczność wobec tego kryzysu, a w związku z tym jej przyszły upadek. Nierzadko są to osoby znane z talentu do konfabulacji czy osobliwego temperamentu politycznego. Nie znaczy to jednak, że UE od początku odpowiadała na to wyjątkowe wyzwanie na miarę oczekiwań i tkwiącego w niej potencjału. Zjawisko o tak potężnej destrukcyjnej sile, jak obecna pandemia jest zawsze próbą nie tylko dla ludzi i społeczeństw, ale też dla zbudowanych przez nie instytucji, w tym instytucji międzynarodowych. Unia Europejska, podobnie jak jej państwa członkowskie, nie doceniła początkowo skali zagrożenia, które – jak się jeszcze w lutym wydawało – ograniczy się do Chin i krajów z nimi sąsiadujących. Globalizacja sprawiła inaczej. Już w marcu centrum pandemii przeniosło się do Europy.

Epidemia C-19 jest wielką próbą dla UE, a jej wyniku nie da się miarodajnie przewidzieć. Głosy są dziś podzielone. Warto jednak przypomnieć, że na poziomie dyskursu, przynajmniej od kryzysu finansowego, który rozpoczął się w końcu 2008, w ocenie przyszłości Unii przewagę mają głosy kasandryczne. Jednak przy wszystkich zarzutach jakie można wobec niej sformułować, UE jest lepsza w działaniu niż mówieniu. Nie ma ministrów ds. propagandy ani telewizji docierającej do najmniejszych miejscowości. Niektóre rządy państw członkowskich i ich media chętnie się na Unii wyżywają, ale jakoś z niej wyjść nie chcą, bo nie chcą tego ich obywatele. Więc może teraz to jest też jakaś wskazówka na przyszłość. Przechodząc do wpływu obecnej pandemii na UE, ale też do jej roli w tym kryzysie, trzeba wyraźnie widzieć trzy pokłady problemu. Po pierwsze pokład braku traktatowych kompetencji Unii w odniesieniu do ochrony zdrowia obywateli państw członkowskich. Dotyczy to również zagrożeń w większej skali, w kontekście których posługujemy się terminem zdrowia publicznego. To efekt niechęci części państw członkowskich do przekazywania UE kompetencji w tej sferze. Ta sfera należy zatem do kompetencji rządów. Przypomnijmy, że to obecny rząd polski jest przeciwnikiem wzmocnienia kompetencji Wspólnoty w jakiegokolwiek sferze. Zatem zarzuty z tej strony są zwyczajną nieuczciwością.

Drugi pokład, to realnie podejmowane działania organów UE, które mają z jednej strony ograniczyć skalę pandemii, a z drugiej pomóc państwom członkowskim w zmaganiach ze społecznymi i gospodarczymi skutkami pandemii. I tutaj dzieje się niemało, a będzie coraz więcej. Są to decyzje o koordynacji działań rządów, zwłaszcza ministrów zdrowia i ministrów spraw wewnętrznych w zwalczaniu kryzysu. Bez inicjatywy Brukseli by tego nie było. Podjęte zostały także decyzje o takiej alokacji funduszy unijnych, aby pomóc państwom w walce z epidemią i jej skutkami. Wbrew temu, co słyszymy ze szczytów władzy, Polska jest ich niemałym beneficjentem. Generowane są także środki finansowe na pomoc dla państw (w tym wsparcie dla firm), których gospodarki zostaną tym kryzysem dotknięte w największym stopniu. Są też inne ważne decyzje Unii w tej sprawie, jak zamknięcie jej zewnętrznej granicy

dla cudzoziemców czy wpływanie na państwa członkowskie, aby kontrola, którą one wprowadziły na swoich granicach (wewnętrznych granicach Unii) nie uderzała w przepływ towarów, który jest niezbędny dla utrzymania aktywności gospodarczej na obszarze całej Wspólnoty, we wszystkich jej krajach. To na tym pokładzie sprawdza się lub nie, zasada solidarności, która jest jednym z fundamentów UE i istotowym składnikiem jej racji bytu. Nie wszyscy zdają egzamin na tym polu, ale też przypomnijmy, że nasz rząd był jednym z pierwszych, który porucił zasadę solidarności, nie tylko w kontekście kryzysu uchodźczego. W polskiej polityce przeważa obecnie zgoła nie chrześcijańska postawa, że ta zasada działa jednostronnie: inni mają być solidarni z Polską, ale w drugą stronę to już Boże broń.

Jest wreszcie trzeci pokład: roli doświadczenia tej pandemii dla znaczenia Unii Europejskiej w życiu narodów naszego kontynentu. Chodzi o to, co jest uzasadnieniem i istotą jej ustanowienia i dalszego rozwoju. Od pewnego czasu się nie pamięta, że w przeszłości Europa często stawała się polem mniejszych i większych wojen, łącznie z dwoma wojnami światowymi. Wspólnota miała być odpowiedzią na to dramatyczne doświadczenie. Ta odpowiedź brzmiała: integracja, współzależność, wspólne instytucje. Zdaniem Jeana Monneta, wspólna Europa miała być odpowiedzią na kolejne kryzysy, z którymi przyjdzie się zmagać Europejczykom, a wręcz „sumą odpowiedzi” na nie. Jego partner w budowaniu Wspólnoty Robert Schuman powtarzał, że Wspólnota oznacza „wspólne poszukiwanie” najlepszych rozwiązań dla Europy. I do tej pory to się sprawdzało. Jej siła i słabość, zalety i wady brały się z zasobu kompetencji, które państwa członkowskie jej przekazały oraz jakości ludzi, których do obsługi tych kompetencji od siebie delegowały.

Obecny kryzys, którego rozmiarów jeszcze nie znamy, a którego skalę prezydent E. Macron porównał do wojny, powinien być raczej argumentem i inspiracją do dalszego zacieśnienia współpracy. Byłoby to zgodne z logiką integracji europejskiej. Właśnie rozpoczyna się zaplanowana na dwa lata konferencja o przyszłości Europy. Wspólną odpowiedzią na ten kryzys może i powinna być inicjatywa stosownej reformy traktatowej, czy zapewne nowego traktatu, który skonsoliduje m.in. dramatyczne doświadczenie, któremu państwa i obywatele UE są obecnie poddawani. Potencjał instytucjonalny, kultura współpracy i solidarności dają Unii nie tylko szansę wyjścia obronną ręką z obecnego kryzysu, ale nawet wzmocnienia jej roli międzynarodowej przez kontrast z polityką USA w tym kryzysie. Rezultat nie jest przesądzony. W tym „wspólnym poszukiwaniu” nie powinno zabraknąć polskiego głosu, ale mądrego, odpowiedzialnego, śmiałego, a nie ograniczającego się – jak w ostatnich latach – do roli hamulcowego, ale za to kierującego pod jej adresem fałszywe oskarżenia, niegodne epitety lub oczekiwania jej deformacji lub upadku. Dlatego bardziej niż koronawirus, UE i jej spójności, czyli skuteczności zagrażają dziś tendencje odśrodkowe mające źródło w nacjonalistyczno-autorytarnych i populistycznych instynktach sił politycznych obecnych w części jej krajów członkowskich.

ROMAN KUŹNIAR

Uniwersytet Warszawski