

615.361.018.1 INTERFERON

INTERFERON A JEHO PERSPEKTIVY

plk. doc. MUDr. Miloš ERICHLEB, CSc.
genmjr. doc. MUDr. Jaroslav VAŇÁSEK, CSc.
RNDr. Jan KOPECKÝ

VLVDÚ JEP Hradec Králové

náčelník: genmjr. doc. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.

Interferon je znám již více než dvacet let. Jeho protivirový účinek poprvé popsali Isaacs a Lindenman v roce 1957.

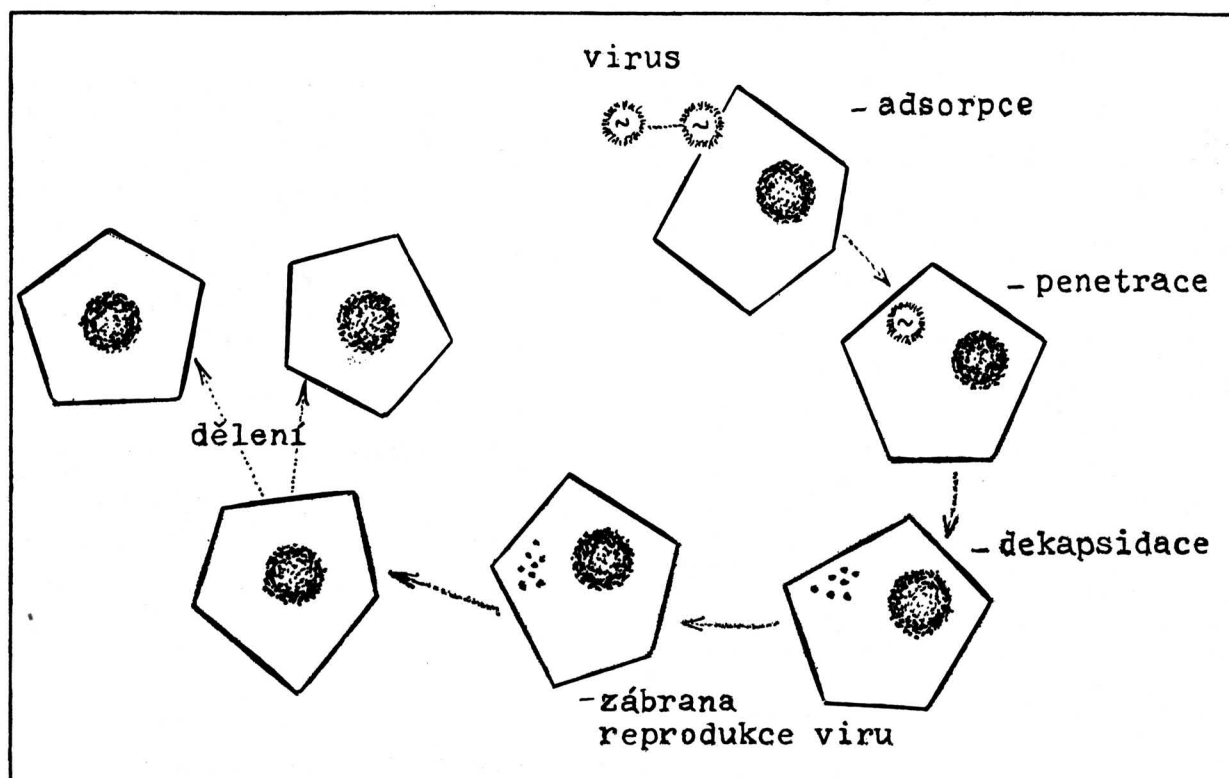
Přestože má interferon velmi zajímavé a významné vlastnosti, které poutaly pozornost nejen virologů, ale i biologů a lékařů, neodpovídá dodnes jeho použití v humánní medicíně jeho možnostem prokázaným v prevenci i terapii různých onemocnění v pokusech na laboratorních zvířatech.

Interferon byl po dlouhou dobu pokládán především za antivirovou látku. Postupně však byla poznávána jeho širší úloha v obraně organismu proti infekci i nádorům. Dnes jsou již prokázány tyto „neantivirové účinky“ interferonu:

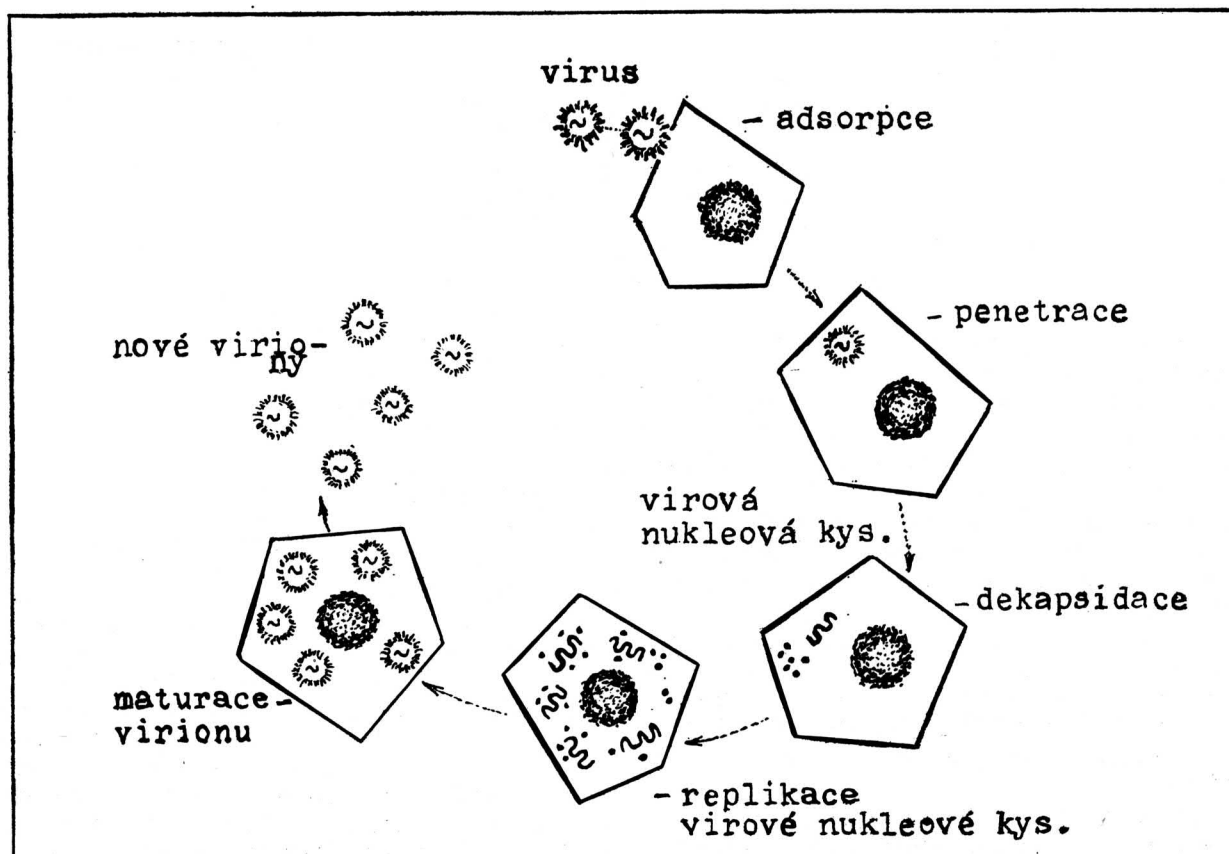
- anticelulární (protinádorový) působí inhibičně na množení všech buněk, přičemž buňky nádorové jsou k inhibici citlivější,
- antibakteriální,

- antiprotozoální,
- je regulátor hemopoézy,
- má lymfokinový účinek,
- potencuje fagocytózu,
- aktivuje makrofágy,
- reguluje hladinu komplementu,
- potencuje cytotoxicitu lymfocytů,
- má radioprotektivní účinek.

Interferon je produkován buňkami různého typu jako odpověď na různé podněty, především na virovou infekci. Uvolněný interferon působí na okolní buňky, v nichž indukuje syntézu dalších molekul potřebných k ochraně buňky. Interferon nepůsobí tedy na virus přímo, jako např. protilátka na antigen, nemá vliv na adsorpci či penetraci virů do buňky, ale způsobuje odolnost buňky proti množení virů. Obr. 1 schematicky znázorňuje výsledek působení viru na buňku chráněnou interferonem (A) a buňku nechráněnou (B).



Obr. 1A. Buňka chráněná interferonem



Obr. 1B. Buňka nechráněná (normální)

Význam pro obranu organismu vyplývá z toho, že interferon je produkován mnoha buňkami a uplatňuje se dříve než jiné mechanizmy specifické obrany (protilátky, buněčná imunita). Je prokazatelný již za jednu až dvě hodiny po podání induktoru.

Interferon je glykoprotein. Působí jako slabý antigen. Je vytvářen prakticky všemi buňkami a neznáme takový stav nemocného člověka, kdy schopnost tvořit interferon úplně vymizela.

Jsou známé dva základní typy interferonu: typ I (dříve virový, klasický interferon), který je produkován buňkou na podnět virů a jiných induktorů interferonů,

typ II nevirový (imunní) interferon, jehož producenty jsou především senzibilizované T-lymfocyty po reakci se specifickým antigenem.

Porovnání některých vlastností myšího interferonu typu I a II:

	typ I	typ II
inaktivace trypsinem	+	+
stabilita při pH2	+	—
stabilita při 56 °C	—	+
molekul. hmotnost	30 000 až 100 000	45 000 až 80 000

Někteří autoři se domnívají, že interferon může být uvolňován z buněk také spontánně při jejich proliferaci. Imunoregulační funkce v organismu zastává zejména imunní interferon, který je 100–1000krát účinnější než interferon typu I.

Buňka vytváří interferon nejen působením virů, ale i na podnět jiných látek, které nazýváme interferogeny nebo induktory interferonu. Podle účinnosti i podle typu produkováného interferonu můžeme induktory interferonu rozdělit na tři skupiny:

1. Induktory na bázi dvouvláknových ribonukleových kyselin jsou nejlepšími induktory, produkují obvykle více než 1000 j/ml. Do této skupiny zahrnujeme:

- přirozené i syntetické dvouvláknové RNK,
- viry obsahující ribonukleovou kyselinu,
- viry obsahující deoxyribonukleovou kyselinu,
- bakteriofágy.

2. Induktory odlišné od nukleových kyselin, průměrně aktivní induktory, produkují obvykle méně než 1000 j/ml;

- intracelulární paraziti (*Francisella tularensis*, *Listeria monocytogenes*),
- bakteriální produkty (endotoxin),
- rickettsie,
- polymery (polykarboxyláty, polysulfáty, polyfosfáty),
- nízkomolekulární látky (fluorenony, akridiny, propandiamin).

3. Induktory imunního interferonu:

- antigeny po interakci se senzibilizovanými lymfocyty (specifická indukce),
- mitogeny (nespecifická stimulace).

Terapeutické využití interferonu bylo zkoumáno na mnoha zvířecích modelech. Bylo zjištěno, že již tyto jednotlivé modely se navzájem liší v mnoha aspektech, zejména v citlivosti organismu na induktor. Značná odlišnost byla prokázána ve srovnání s klinickými výzkumy. Z tohoto hlediska je nutné posuzovat pokusy, které byly s interferonem a jeho induktory dosud vykonány. Lokální i systémové podání interferonu pokusným zvířatům ukázalo, že interferon je neúčinnější v případech, kdy je podán profylakticky nebo současně s infekcí. Z induktorů interferonu byl nejvíce studován účinek dvouvláknové ribonukleové kyseliny, a to přirozené i syntetické. Účinek závisel na množství, době podání a způsobu aplikace. Bylo publikováno několik prací, které prokázaly, že dvouvláknová RNK chrání pokusná zvířata proti:

- vzteklině,
- japonské B encefalitidě,
- chřipce,
- leukémii,
- nádorům aj.

Interferon a jeho induktory mohou být v praxi využity pro léčbu zejména virových onemocnění, nádorů a autoimunních chorob.

Důvody, proč nebyl dosud interferon širěji využit v klinické praxi jsou:

1. Vysoká cena (Finsko a Jugoslávie vyrábí čistý interferon z leukocytů, ve Francii navrhli úspornou výrobu ze sleziny. Perspektivní se jeví také výroba interferonu z tzv. Namalwa buněk, které však jsou nádorového původu).

2. Rychlá degradace interferonu v organismu a s tím související potřeba velkých dávek exogenního interferonu.

3. Nedostatečné zkušenosti, zvláště při parenterálním podání a obavy z nežádoucích a neznámých účinků.

Vzhledem k obtížnostem při získávání čistého interferonu byla věnována pozornost také induktorům interferonu. Výhody a nevýhody čistého interferonu a jeho induktorů jsou následující:

Čistý interferon — má rychlý účinek, není toxický, jeho výroba však je obtížná;

Induktory interferonu — levná výroba, bývají více toxické než čistý interferon.

Z velkého počtu induktorů interferonu dnes zasluhuje pozornost dvouvláknová RNK přirozená i syntetická, zvláště je-li stabilizována proti nukleázám poly-1-lyzinem a karboxymetylcelulózou. U opic bylo tímto induktorem interferonu dosaženo hladiny až 1500 j/ml. Komplex spolu s vakcínou byl účinný v terapii vztekliny u opic. Kromě toho stabilizovaná poly I:C zvyšovala tvorbu protilátek, byla-li podána současně s virovou vakcínou.

Klinická aplikace lidského interferonu získaného z leukocytárních nebo fibroblastových kultur ukázala, že intravenózně podaný interferon má krátký poločas. Proto je nutná opakovaná aplikace větších dávek interferonu lokálně, případně i systémově.

Vzhledem k obavám z nežádoucích a neznámých účinků induktorů interferonu v lidském organismu bylo vykonáno poměrně málo pokusů na lidech a to především v začátcích onemocnění. Bylo zjištěno, že většina induktorů interferonu s vysokou účinností u laboratorních zvířat je u člověka neúčinná nebo vysoce toxická (tiloron, poly I:C). Např. poly I:C, která u myši vyvolá tvorbu 50 000 j. interferonu, je u člověka rychle degradována vysokým obsahem nukleáz v séru a indukuje interferon v množství maximálně 50 j/ml.

Čistý interferon byl u člověka použit při léčbě těchto onemocnění:

- profylaxe chřipky (Solovjev, 1973),
- herpes zoster (Flury, 1979),
- varicella (Flury, 1979),
- chronická hepatitida B (Carter 1979),
- condylomata acuminata (Flury, 1979),
- karcinom čípku dělohy (Ikič, 1979),
- maligní melanom (Horoszewicz, 1979),
- myelom (Gutterman, 1979),
- lymfomy (Gutterman, 1979),
- karcinom prsu (Gutterman, 1979) aj.

Induktory interferonu byly použity při léčbě:

- akutní lymf. leukémie (Levine, 1979),
- herpes simplex (Borecký, 1979),
- herpetická keratokonjunktivitida (Borecký, 1977) aj.

Dlouhodobé klinické výzkumy účinku interferonu (od roku 1971) jsou konány ve Švédsku při léčbě osteosarkomu. Po chirurgickém ošetření a následné aplikaci interferonu po dobu 18 měsíců (první měsíc byl interferon aplikován denně, dalších sedmáct měsíců 3krát týdně) bylo ze sledovaných 33 nemocných 58 % bez známek onemocnění.

Na základě dosud získaných výsledků je možné říci, že použití interferonu a jeho induktorů je perspektivní. Problém získání lidského interferonu ve větším množství bude snad možné v budoucnosti řešit buď chemickou syntézou nebo pomocí genetického inženýrství zabudováním interferonového genu do genomu bakteriální buňky. Např. Weissman přenesl pomocí plazmidu pBR322 interferonový gen z lidských buněk do *E. coli*, takže tyto bakterie produkovaly lidský interferon. U induktorů interferonu je třeba výzkumem nových induktorů najít takové, které by při vysoké indukční kapacitě a nízké toxicitě si zachovaly také vysokou stabilitu in vivo.

U nás Doskočil vypracoval postup získávání velmi účinného induktoru interferonu — dvouvláknové RNK z replikační formy fága f_2 *E. coli*. Její účinek ve srovnání se zahraničními preparáty je velmi dobrý. O perspektivním významu interferonu svědčí velké úsilí mnoha stá-

tů zvládnout jeho výrobu v dostatečném množství. U nás Virologický ústav SAV v Bratislavě vyrobil menší množství interferonu k experimentálním účelům. I když klinické výsledky byly dosaženy na malém souboru nemocných a nebyly vždy zcela jednoznačné, zůstávají přesto dosažené dílčí úspěchy povzbudivým a zajímavým problémem dalšího výzkumu.

Souhrn

Jsou popsány některé obecné vlastnosti interferonu, účinky protivirové a protinádorové. Je diskutována problematika využití jeho vlastností u člověka a další perspektivy.

M. E. 561 61 Těchonín

Literatura

1. Borecký, L.: Interferon — metamorfózy jednoho objevu. *Vesmír*, 59, 1980, č. 5., s. 143—145.
2. Borecký, L. aj.: Klinické zkušenosti s dvojvláknovou ribonukleovou kyselinou indukujícíou tvorbu interferonu. *Čas. Lék. čes.*, 116, 1977, č. 22, s. 673—678.
3. Borecký, L.: Vírusy, imunita a interferon. *Martin, Osveta* 1977, s. 347.
4. Carter, W. A. aj.: Application of purified fibroblast interferon in chronic hepatitis B virus infection. *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 9, 1979, č. 4, s. 298.
5. Doskočil, J. aj.: Double stranded F_2 phage RNA as interferon inducer. *Acta virol. (Praha)*, 15, 1971, s. 523.
6. Flury, F. aj.: Klinische Erfahrungen bei der Therapie mit Interferon. *Schweiz. Rundschau Med. (Praxis)* 68, 1979, č. 43, s. 1401—1405.
7. Fuchsberger, N. aj.: Evaluation the Czechoslovak double stranded RNA preparation as inducer of interferon in model experiments. *Acta virol. (Praha)*, 16, 1972, s. 466—467.
8. Gutterman, J. aj.: Leukocyte interferon induces tumor regression in patients with breast cancer and B cell neoplasms. *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 9, č. 4, s. 295.
9. Horoszewicz, J. S. aj.: Purified human fibroblast interferon and neoplasia: Pharmacokinetic studies and selective antiproliferative properties in vivo. *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 9, 1979, č. 4., s. 296.
10. Ikič, D. aj.: A survey of clinical trial of human leukocyte interferon in some types of tumors. *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 9, 1979, č. 4, s. 300.
11. Jeršov, F. I. aj.: Itogy eksperimentalno izučeniya induktorov interferona. *Antibiotiki*, 24, 1979, č. 9, s. 700—715.
12. Levine, A. S. aj.: Phase II trials of interferon and an interferin inducer (Poly ICLC). *J. Clin. Hematol. Oncol.*, 9, 1979, č. 4, s. 294.
13. Mellstedt, H. aj.: Interferon therapy in myelomatosis. *Lancet*, 1, 1979, č. 8110, s. 245—247.
14. Tálas, M. aj.: Induction of interferon and radioprotective activity of polyriboguanilic—polyribocytidilic acid complex in mice. *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 26, 1979, č. 3, s. 213—216.

Klíčová slova: Interferon; Perspektivy.