



Barbara Betza
Koło Naukowe Biologii Molekularnej
Uniwersytet Warszawski

Wirusowe zapalenie wątroby typu B nie jest dzisiaj tematem najbardziej gorących doniesień prasowych, a raczej tylko odległym wspomnieniem z Książeczki Zdrowia Dziecka. Obowiązkowe szczepienia dzieci do lat dwóch pozwoliły znacznie ograniczyć występowanie choroby w Polsce. Nie oznacza to jednak, że wywołujący ją wirus HBV nie jest ważnym światowym problemem. Mimo powszechnej, skutecznej szczepionki uważa się, że na eradykację wirusa trzeba będzie jeszcze poczekać. Według danych WHO 1,6% populacji europejskiej jest nim zarażone; w Afryce, wschodniej Azji czy Australii jest to ponad 6%. Na świecie żyje ponad 200 milionów ludzi z chronicznym zapaleniem wątroby wywołanym przez HBV (pozytywnie zdiagnozowanych w testach na obecność antygenów HBV) z czego prawie milion rocznie umiera z powodu powikłań. WZW typu B może przekształcić się w postać przewlekłą i ostrą, która często jest przyczyną marskości wątroby i raka wątroby. Istnieją również badania sugerujące związek HBV z występowaniem raka trzustki.

Budowa i patogenezą

HBV należy do rodzaju *Orthohepadnavirus* i rodziny *Hepadnaviridae*. Znane są szczepy: ayw, adw, ayr, adr o tych samych objawach klinicznych. Materiałem genetycznym wirusa jest DNA składający się jednej, kolistej nici pełnej oraz drugiej, krótszej o 10-50%. Taki częściowo dwuniciowy, częściowo jedno niciowy kolisty DNA określa się jako pdsDNA (*partially double-stranded DNA*). Do dłuższej nici DNA przyłączona jest polimeraza DNA. Genom wirusa otoczony jest ikosaedralnym białkowym kapsydem, w którego skład wchodzi białko HbcAg. HbcAg wraz z białkiem HbeAg, które najczęściej obecne jest między kapsydem a lipidową otoczką, powstają z tej samej ramki odczytu, a ich obecność we krwi świadczy o zachodzącej w zainfekowanym organizmie replikacji wirusa. HBV posiada lipidową

otoczkę z zakotwiczonymi w niej białkami HbsAg, które mają decydujący wpływ na zjadliwość. Z względu na dobrze opracowane metody analizy oraz syntezy tego antygeny jest on powszechnie wykorzystywany w testach diagnostycznych oraz w szczepionkach stymulujących wytwarzanie przeciwciał anti-HbsAg.

Wirus przenoszony jest przez kontakt z krwią lub innymi płynami ustrojowymi, m.in. śliną czy spermą. Zakażenie może odbywać się także przez drobne rany kłute powstające przy tatużach czy piercingu. Najczęściej przekazywany jest z matki na dziecko w czasie porodu lub między małymi dziećmi, na przykład przez brak przestrzegania zasad higieny w szpitalach – wykonywaniu zastrzyków, transfuzjach krwi. Jeszcze do niedawna uważano, że dziecko HBV pozytywnej matki jest skazane na WZW typu B. Obecnie wiadomo, że odpowiednio wcześnie podana szczepionka zapobiega rozwojowi choroby w ogromnej większości przypadków. Poza organizmem człowieka wirus pozostaje zdolny do zakażenia jeszcze przez 7 dni.

Wirus, który wniknął do organizmu, krąży wraz z krwią, ostatecznie trafiając do wątroby. Tam, po rozpoznaniu białek powierzchniowych, jego lipidowa otoczka zlewa się z błoną hepatocytu i ikosaedralny kapsyd jest uwalniany do cytoplazmy. Następnie, po rozpadzie kapsydu, materiał genetyczny jest transportowany do jądra komórkowego. Tu wirusowa polimeraza DNA dobudowuje brakującą część niekompletnej nici. Powstały w ten sposób dwuniciowy kolisty DNA (*cccDNA – covalently closed circular DNA*) staje się matrycą do transkrypcji mRNA. Najdłuższy z powstałych transkryptów służy do syntezy białek kapsydu i polimerazy. Co ciekawe, polimeraza DNA obecna w HBV ma również aktywność odwrotnej transkryptazy, co pozwala na użycie mRNA do replikacji materiału genetycznego w postaci DNA (mRNA jest przedtem z powrotem transportowane do jądra komórkowego). Jest to jeden z bardzo nielicznych przypadków odwrotnej transkrypcji u nie-retrowirusów.

Po wniknięciu do komórek wątroby wirus namnaża się, powodując stan zapalny. Komórki układu odpornościowego atakują hepatocyty i niszczą je. W efekcie powstaje tkanka bliznowata, która blokuje przepływ krwi i ogranicza funkcjonowanie wątroby. W ostrym przebiegu choroby rozwija się zapalenie, a najgroźniejsza jest jego forma przewlekła, czyli trwająca dłużej niż 6 miesięcy. HBV atakuje niezwykle ważny narząd. Warto przypomnieć, jak wiele funkcji pełni wątroba. Odpowiada między innymi za magazynowanie glikogenu (rezerwy cukrowej organizmu), filtrowanie krwi, metabolizowanie substancji toksycznych, produkcję żółci niezbędnej

do trawienia tłuszczu, wytwarzane czynników regulujących krzepnięcie krwi. Dlatego też w skrajnych przypadkach ostrego zapalenia konieczny jest przeczep wątroby.

Szczepionka

W latach 60. XX wieku Baruch Blumberg, późniejszy zdobywca nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny, badał genetyczne podłoże podatności na choroby wśród różnych grup etnicznych. Podczas badań australijskich Aborygenów wyizolował z krwi jednego z nich antygen, który nazwał australijskim. Jak się później okazało był to antygen powierzchniowy HbsAg wirusa HBV. Od tego odkrycia rozpoczęły się intensywne badania nad przyczynami i leczeniem wirusowego zapalenia wątroby. Pierwsze szczepionki pojawiły się w latach siedemdziesiątych i opierały się na antygenach wyizolowanych z krwi osób chorych. Tak skonstruowana szczepionka powinna być bezpieczna, ponieważ antygeny powierzchniowe nie zawierają wirusowego DNA niezbędnego do replikacji. Jednak niedoskonałość ówczesnych metod oczyszczania sprawiała, że zdarzały się zakażenia pacjentów innymi wirusami przenoszonymi przez krew, w tym wirusem HIV. W drugiej połowie lat osiemdziesiątych szczepionki na bazie izolatów z krwi zostały wycofane z rynku i zastąpione antygenem wyprodukowanym przez zrekombinowane drożdże. Była to jedna z pierwszych szczepionek otrzymanych metodami inżynierii genetycznej. W latach 90. XX wieku 180 krajów przyjęło zalecenie WHO o powszechnym szczepieniu dzieci na WZW B. W polskim kalendarzu szczepień obowiązkowych znajdują się trzy dawki w pierwszych siedmiu miesiącach życia. Obecna, powszechnie dostępna szczepionka skutecznie chroni przed WZW typu B 95–100% pacjentów. Szczepi się dzieci, gdyż to one są najbardziej narażone na chroniczną formę WZW – rozwija się u ponad 90% noworodków zdiagnozowanych jako HBV pozytywne, a tylko u 5% dorosłych z tą samą diagnozą.

Mimo dostępnych i stosunkowo prostych testów na HBV problemem wciąż jest bardzo mała świadomość wśród zarażonych. WHO podaje, że tylko 10% wie o obecności wirusa w organizmie, a z tych dziesięciu procent tylko kilkanaście jest poddawanych leczeniu. Po infekcji średni czas inkubacji jest dosyć długi – około 75 dni – a w tym czasie zwykle nie występują żadne objawy. Nosiciel HBV może przez wiele lat przechodzić infekcję bezobjawowo, jednak czasem rozwija się postępujące upośledzenie wątroby, a także forma chroniczna WZW prowadząca do poważnych chorób, takich jak wspomniane wcześniej marskość i rak wątroby. Z tego też powodu osoby HBV pozytywne powinny koniecznie poddawać się regularnym

badaniom w celu określenia intensywności namnażania się wirusa, stopnia upośledzenia wątroby czy obecności zmian rakowych. Wszystkie z tych przypadłości wykryte we wczesnym stadium są obecnie uleczalne.

Bibliografia:

Fiorino S, Cuppini A, Castellani G, i in. HBV- and HCV-related infections and risk of pancreatic cancer. 2013. *Journal of the pancreas*. **14(6)**: 603-609.

Gerlich WH. Medical Virology of Hepatitis B: how it began and where we are now. 2013. **Virology Journal**. **10**: 239.

WHO Hepatitis B. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (21.07.2020).

Kramvis A.. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics: HBV genotypes and HBeAg in pediatrics. 2016. *Reviews in Medical Virology*. **26(4)**: 285–303.