

STADIUL ACTUAL AL CERCETĂRILOR PRIVIND OBTINEREA VACCINULUI ANTI-SIDA

Ileana Rebedea*, Irina Rebedea*

REZUMAT

Eforturile de obținere a vaccinurilor împotriva virusului imunodeficienței (HIV) constituie o prioritate majoră datorită extinderii explozive în întreaga lume a infecției HIV.

Au fost studiate componentele lui HIV-1, însă răspunsurile imune specifice nu sunt cunoscute datorită diversității antigenice a lui HIV-1, precum și a absenței unui model animal experimental adecvat.

Am descris tipurile de vaccinuri anti-SIDA posibile, precum și rezultatele experimentale obținute cu privire la siguranța și imunogenitatea lor asupra omului, ca și asupra imunoterapiei în cazul persoanelor infectate cu HIV.

S-au obținut rezultate promițătoare prin stimularea anticorpilor neutralizanți cu vaccinuri recombinante gp120. Sunt necesare obținerea de date suplimentare asupra vaccinurilor candidate în populația umană.

Cuvinte cheie: virusul imunodeficienței umane, vaccinuri candidate anti-HIV.

ABSTRACT

Current research study concerning the preparation of the anti-AIDS vaccine

The efforts to develop vaccines against human immunodeficiency virus (HIV) are major priorities because the explosive worldwide extension of HIV-infection.

The components of HIV-1 have been studied, but the specific immune responses lacks of understanding, because the antigenic diversity of HIV-1, and absence of suitable animal model.

We described the types of candidate AIDS vaccine and the results of experience about safety and immunogenicity in humans, and also about immunotherapy for HIV-infected persons.

The promising results by stimulation of neutralizing antibodies have been obtained with recombinant gp 120 vaccines. It need to provide additional data on candidate vaccine in human populations.

Keywords: human immunodeficiency virus (HIV), candidate anti-AIDS vaccines.

Un vaccin eficient pentru protecție față de infecția cu virus HIV sau care să evite constituirea bolii după expunerea la virus constituie o prioritate majoră pentru eforturile de limitare a epidemiei HIV care se fac pe scară mondială, în condițiile în care peste 30 de milioane de persoane sunt infectate, dintre care 16.000 zilnic în țările sărace. Nu sunt ocolite nici țările dezvoltate economic, în SUA anual apărând între 40.000 - 80.000 de noi infectați anual.

Introducerea terapiei antiretrovirale în diferite combinații imediate după diagnosticarea infecției, deși constituie o speranță, este prea costisitoare pentru bugetele multor țări și este asociată cu efecte secundare importante. Vaccinul anti-HIV ar trebui să fie accesibil ca preț, ușor de transportat, stocat și administrat, dar mai ales să determine un răspuns imun puternic cu efect îndelungat de protecție față de infecțiile posibile pe cale sangvină sau sexuală, cu toate subtipurile de virus HIV.

Cercetările pentru obținerea unor vaccinuri specifice au început în 1996 prin crearea unor comitete naționale și a unor institute de cercetare în care sunt implicate personalități de tipul laureatului Nobel David Baltimore. Se speră că până în anul 2007 să se poată realiza acest deziderat. Câteva obstacole trebuiesc depășite, cum ar fi marea variabilitate a HIV, necunoașterea tipului de imunitate care ar proteja față de infecția HIV sau chiar de boală, cât și lipsa unui model animal ideal pentru testare. S-a încercat infectarea cimpanzeilor, dar boala se dezvoltă numai la unele exemplare. La primatele non-umane, se poate produce infecție cu un retrovirus asemănător - SIV, care produce o

boală asemănătoare SIDA. Diferențele de structura genetică între cele două virusuri face ca rezultatele experimentale să nu poată fi superpozabile omului.

La ora actuală nu există nici modele umane pentru cercetătorii în domeniul vaccinurilor HIV și nu este cunoscută o protecție naturală față de acest virus. Totuși există supraviețuitori pe termen îndelungat, de cel puțin 10 ani, care rămân asimptomatici și își mențin nivelul CD4 peste valoarea de 200, ceea ce confirmă posibilitatea rezistenței față de progresia infecției HIV. Acești supraviețuitori sunt grupați în două categorii: supraviețuitori pe termen îndelungat fără semne de progresie a bolii - care au niveluri de CD4 satisfăcătoare și după mai mulți ani de infecție și persoane infectate cu virus HIV care deși prezintă scăderi ale nivelului CD4 se mențin aparent sănătoși. Există de asemenea o categorie de persoane expuse repetat la infecția cu virusul HIV fără a fi infectați, probabil datorită unei imunități active naturale protectoare și care ar putea eventual constitui organisme pe care să se testeze vaccinurile.

Această „rezistență” față de infecția HIV este legată de existența a două copii de gene mutante, moștenite, care codifică unul dintre coreceptorii CCR5 ceea ce sugerează că o singură acțiune asupra țintelor ar putea preveni infecția HIV. Studiarea acestui mod de răspuns al organismului față de infecția HIV necesită studii aprofundate de genetică, cât și virusologie privind variante virale și sunt strâns corelate cu posibilitatea obținerii de vaccinuri.

Imunogenitatea - capacitatea de a obține un răspuns imun poate fi umorală sau celulară. Imunitatea umorală este

*Prof. Dr. Ileana Rebedea - Clinica II Boli Infecțioase Colentina

*Dr. biol. Irina Rebedea - Facultatea de Biologie - Universitatea București

mediată prin anticorpi secretați de limfocitele B ca răspuns la stimulul antigenic, stimul care poate fi și un vaccin sau un virus de tipul HIV-ului. Anticorpii care se fixează pe virusul HIV rămân fără efect antiviral. În timp ce anticorpii neutralizanți sunt capabili să prevină infectarea celulelor și să inactiveze HIV. Anticorpii neutralizanți sunt stimulați de anvelopa externă a HIV-ului și în special de o glicoproteină gp 120 care se află la acest nivel și care își are originea într-o glicoproteină parentală gp160. Aceste două glicoproteine pot constitui subunități ale vaccinurilor recombinante, fiecare conținând o mică parte din virus. Anticorpii neutralizanți ai HIV-1 au epitropi multipli la nivelul glicoproteinelor de suprafață [gp120, gp41], dar și ai proteinelor interne virale -p15, p17, p66.

Unele celule efectoare au receptori pentru imunoglobuline și pentru complexe antigen-anticorp virale, fiind astfel capabile să distrugă celulele infectate [sau care au astfel de complexe pe suprafață], mecanismul fiind denumit ADCC [citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi]. Activarea acestui mecanism este dependentă de epitopii gp120 și gp41 și confirmă eliminarea celulelor infectate de virus.

Imunitatea celulară este mediată de limfocitele T activate din grupul cărora limfocitele citotoxice (CTL sau limfocite T killer) pot distruge celulele infectate cu virus. Subsetul CD8 - care mediază activitatea CTL, poartă pe suprafața lor receptori și sunt capabile să distrugă celulele în care se multiplică HIV. Acțiunea CTL se exercită față de proteinele HIV-glicoproteine de suprafață și proteine interne [p15, p17, p24], influențând și producerea de gene reglatoare. Celulele T helper au rol important reglator al răspunsului imun celular fiind comparate cu un dirijor de orchestră. Subsetul de celule T de memorie sunt activate cu ocazia primei expuneri la un agent infecțios și sunt capabile să activeze ulterior sistemul imun dacă virusul intră în celule gazdă. Memoria limfocitelor T poate fi apreciată printr-un test de proliferare. Ambele aceste categorii de celule constituie „ținte” principale ale HIV, care ca și alte retrovirusuri posedă peptide transmembranare de anvelopă [gp 41] cu acțiune supresivă asupra răspunsului imun stimulat de limfocitele T helper. Fixarea virusului pe suprafața celulară se face la nivelul unui receptor CD4, aceste limfocite T fiind cunoscute și sub denumirea de limfocite CD4. 80% din infecția HIV se transmite pe cale sexuală. Celulele imune din mucoase (genitale, respiratorii, digestive) ca și din ganglionii limfatici au o contribuție majoră în apărarea antiinfecțioasă. Eficiența vaccinului ar consta și în stimularea imunității locale a mucoaselor din tractul genital sau din alte locuri de pătrundere a virusului, dar răspunsurile celulelor de la aceste niveluri nu sunt încă cunoscute.

Problema cea mai importantă care condiționează posibilitatea obținerii unui vaccin anti-HIV este marea variabilitate a virusului rezultând din mutații genetice și recombinări. Infecția se produce de obicei cu o singură variantă de virus, dar replicările pe care aceasta le suferă ulterior în celule pot da naștere la mai multe variante la o singură persoană infectată. Variantele de virus pot apare nu numai la un singur individ, dar și la grupuri populaționale. Una dintre aceste variante poate să devină dominantă având o multiplicare mai rapidă decât a celorlalte, dar toate pot asigura virusului posibilitatea de a nu fi detectat de sistemul imun. Administrarea unui medicament anti-HIV sau mecanismele imune antivirale distrug numai o variantă a virusului. Gruparea tulpinilor de HIV în grupul M și O cuprinde 9 subtipuri pentru grupul M și mai puține pentru grupul O și se presupune că un vaccin eficient nu poate

proteja decât față de unul sau în orice caz față de un număr limitat de tulpini virale. Răspunsul imun generat de vaccin trebuie să confere protecție față de toate tulpinile care ar putea infecta un organism uman. Acest deziderat presupune o compoziție heterologă a vaccinului, cuprinzând mai multe peptide ale mai multor tulpini de HIV, deci un vaccin „cocktail”.

O altă caracteristică de care trebuie ținut seama pentru obținerea vaccinurilor este existența HIV sub formă liberă sau sub formă integrată în celule infectate ale organismului uman. Astfel, vaccinul trebuie să asigure stimularea imunității umorale cu anticorpi care să neutralizeze formele libere de virus și imunitatea celulară care să distrugă celulele infectate cu virus. Ar trebui să se cunoască care dintre cele două sisteme imunitare este cel mai important sau eficient pentru protecția anti-HIV. Răspunsul ar putea fi dat numai prin studii pe modele animale sau prin cercetarea persoanelor cu supraviețuire îndelungată după infecția cu virus.

În mecanismul patogenetic al bolii HIV/SIDA, prima etapă este integrarea materialului genetic viral în cel al celei gazde. În această stare, materialul genetic viral poate persista ca într-un fel de rezervor ce poate fi oricând activat pentru replicarea virală. În această etapă, virusul nu poate fi detectat și nici atacat de sistemul imun al gazdei. Există ipoteze conform cărora această perioadă de latență nu ar exista, virusul răspândindu-se în ganglionii limfatici și în organele țintă, unde prin replicare s-ar acumula în cantități mari. Deși sistemul limfatic filtrează reținând microorganismele patogene și stimulând răspunsul imun, în infecția HIV virusul infectează celulele T-CD4 circulante, care sunt atrase în organele limfactice ca răspuns la acțiunea virusului. Acesta este un răspuns paradoxal, caracteristic infecției cu acest virus și constituie încă o piedică pentru obținerea unui vaccin specific.

Cu toate aceste greutăți, ce par de netrecut pentru obținerea unui vaccin, există mai multe variante ce **candidează** pentru această calitate. În 1982 au apărut primele comunicări experimentale cu un vaccin SIV atenuat, care conferă o protecție durabilă la animale (mămuțe) față de injectarea intravenoasă a unor doze letale de virus. SIV fiind un retrovirus asemănător cu HIV, s-a născut ideea unui vaccin viu atenuat, care să poată fi utilizat la om.

Vaccinurile cu virus integral - omorât sau viu atenuat conțin un număr mare de antigene pe care le prezintă ca și în infecția naturală, stimulând o imunitate de durată, cât și o imunitate locală a mucoaselor, atât la prima administrare, cât și la rapeluri. Din motive de securitate, ușor de înțeles, nu se pot folosi la om asemenea tipuri de vaccin, existând pericolul infecției HIV prin vaccin, deși tehnicile folosite la preparare inactivează infecțiozitatea acizilor nucleici. Mutantele virale atenuate din vaccin au de asemenea efect imunogen. Insuficiența cunoaștere a patogeniei afecțiunilor asociate HIV și lipsa unui model animal experimental limitează folosirea la om a acestor vaccinuri.

„**Immunogen**” este singurul vaccin HIV conținând **virus total inactivat** folosit ca imunoterapie la persoane infectate HIV. Unii cercetători consideră totuși că acest tip de vaccin poate fi potențial valabil pentru studiile următoare. Studii preclinice cu vaccinuri conținând virus HIV omorât sunt efectuate de companii farmaceutice din Austria, Italia, Anglia, inclusiv de fundația Salk. Vaccinul Salk conține virus întreg inactivat prin iradiere cu raze gamma și beta-propiolactonă. Aceste tipuri de vaccinuri sunt utilizate pentru imunoterapia persoanelor infectate HIV, în scopul stimulării

imunității celulare, în special față de proteinele interne virale. Astfel s-ar inhiba replicarea și răspândirea virusului HIV.

Vaccinurile cu virus SIV viu atenuat conferă o protecție foarte bună față de boala SIDA simiană. Maimuțele injectate cu acest tip de vaccin prezintă niveluri scăzute de virus fără să dezvolte boala, chiar dacă ulterior li se vor administra doze masive de virus. În ceea ce privește omul, cercetătorii consideră că virusul atenuat ar putea deveni patogen după administrare, ceea ce contraindică experimentele la om cu asemenea tipuri de vaccinuri.

Noile generații de vaccinuri conțin numai anumite particule din virus.

Vaccinurile cu subunități virale sunt preparate prin inginerie genetică, conțin glicoproteine din anvelopa virală, de tipul **gp160** și **gp120** și activează CTL și CD4. Prin tehnici de recombinare ADN este posibilă obținerea unor cantități mari de proteine virale de anvelopă. Ele au fost testate în două din cele trei etape necesare pentru aprobarea vaccinului. În faza 1 experimentală se stabilește tipul de vaccin ce va fi administrat la loturi de 20 - 80 voluntari seronegativi HIV, cu risc scăzut de infecție. Această fază studiază efectele adverse și gradul de siguranță al vaccinului în comparație cu placebo la grupuri de control. De asemenea, în această primă fază experimentală, cu durata de 1 - 2 ani, se stabilește imunogenitatea vaccinului, dozele și ritmul de administrare pentru obținerea unui răspuns imun eficient. Anticorpii neutralizanți postvaccinali sunt testați privitor la gradul de protecție pe care-l oferă față de diferite tulpini HIV.

Faza a doua include un număr mai mare de subiecți, câteva sute, ca și voluntari cu risc crescut de a fi infectați HIV. Se obțin mai multe date privitor la răspunsul imun și la gradul de securitate al vaccinului. Studiile randomizate și efectuate dublu orb, se desfășoară în aproximativ 2 ani. Vaccinurile care par cele mai eficiente sunt administrate în faza a treia de studii, la un număr mai mare de persoane neinfectate HIV, dar cu risc crescut de expunere la virus. Vaccinul este apoi testat la câteva mii de voluntari, ceea ce face ca această fază să dureze cel puțin 4 ani de zile.

Vaccinurile cu subunitățile gp120 au ajuns în 1994 până la faza a treia de studiu, dar s-a observat că nu produc anticorpi neutralizanți eficienți față de tulpinile virale obținute de la persoane infectate HIV și de asemenea, nu dau un răspuns celular imun care să prevină infecția HIV, deși au conferit protecție pentru cimpanzei în condiții experimentale. Marile companii producătoare de vaccinuri (Chiron Corp., VaxGen) continuă studiul unor componente noi gp120 obținute din tulpini proaspete de virus HIV.

Vaccinurile cu proteine de miez [„core“] stimulează activitatea celulelor T citotoxice și producerea de anticorpi specifici neutralizanți.

Vaccinurile recombinante cu vectori virali sau bacterieni asigură transportul unei gene în organismul uman pentru a obține un răspuns imun specific față de această genă. „Vectorul“ transportor poate fi reprezentat de virusuri neagresive sau bacterii care să crească stimulul imun. Vaccinurile din clasa „ALVAC“ (Pasteur-Merieux Connaught) conțin gene de HIV incorporate în poxvirusuri vii ale păsărilor [Canarypox vector ALVAC] și a fost administrat împreună cu vaccinul gp120 ca primă doză vaccinală. Această asociere vaccinală a determinat răspunsuri celulare imunitare la 25 - 50% dintre cei studiați, și se află la sfârșitul fazei a doua de testare. Tot cu rol de vectori au fost folosite: virusul vaccinei (utilizat până acum în vaccinul antivariolic), BCG (vaccinul antituberculos), poliovirusuri, virusul encefalitei equine, adenovirusuri, fungi sau bacterii

[salmonella]. Virusul vaccinei a fost cultivat pe celule Vero [tulpina LAI și MN]. Tulpinile de fungi SF-2 au fost cuplate cu gp120 generată de celule de ovar de hamster. Virusul vaccinei transportă gena „env“ HIV inserată în locusurile timikinkinazei din genomul său, pe care organismul o percepe ca fiind străină stimulându-se producerea de anticorpi protectori după această primă administrare. Rapelurile ulterioare vor conține alte vaccinuri cu aceeași proteină HIV. Vaccinul cu virusul vaccinei și gp160 stimulează celulele T și mai puțin CD8 și T killer, prima administrare determinând și anticorpi neutralizanți. Există riscul ca un asemenea vaccin să producă la infecții HIV o infecție severă cu virusul vaccinei ca și boli produse de alți „vectori“, datorită deficiențelor sistemului imun la acești bolnavi. Un poxvirus [baculovirus] al păsărilor [tulpina LAI] pare să fie mai sigur din acest punct de vedere deoarece nu se replică în celulele umane.

Virusul recombinat asociat cu o proteină, deci conținând doi vectori, (studiat în Franța și SUA) induce efecte asupra limfocitelor T killer și producerea de anticorpi neutralizanți. Răspunsurile sunt însă cantitativ insuficiente, anticorpii neutralizanți sunt în titru moderat și nu acționează decât asupra tulpinii vaccinate sau câtorva variante apropiate, fiind ineficiente asupra tulpinilor sălbatice. Numai 20% din subiecți răspund favorabil la acest tip de vaccin, a cărei capacitate de imunizare pare mediocră. Cercetările vizează posibilitatea creșterii memoriei imune - calitativ și ca răspuns imun, folosind virusuri recombinante, lipo- sau pseudopeptide, pseudovirioni, fragmente ADN sau glicoproteine oligomerice asemănătoare celor din virus.

Vaccinuri ADN sunt utilizate nu numai pentru infecția HIV, dar și în gripă, tuberculoză sau malarie. Acest tip de vaccinuri cunoscute și sub denumirea de „vaccinuri cu acid nucleic“ sau „vaccinuri nude ADN“ introduc în organism gene selectate din agentul patogen, gene care sunt preluate de celule producând proteine selectate HIV (gp160). Efectul ar fi similar ca reacție imună celui realizat de un vaccin viu. În experimentele pe animale, vaccinurile ADN și-au demonstrat anumite calități: producerea unui răspuns imun celular semnificativ și necostisitor ca preț. Vaccinul ADN-HIV este studiat de companiile Merck, PMC, Chiron, Apollon, ultima aflându-se și în stadiul de cercetare pe om. Vaccinul ADN-HIV este utilizat ca imunoterapie la pacienți infectați HIV și este considerat sigur și suficient de imunogen. Programul de studiu al acestor vaccinuri anti-HIV se află în faza 1 dar este în continuă desfășurare.

Vaccinuri cu particule virus-like („VLPs“) conțin particule asemănătoare virale, neinfecțioase, care conțin una sau mai multe dintre proteinele HIV. Se construiește „o nouă particulă virală neinfecțioasă“ suficient de imunogenă prin conținutul de proteine structurale virale. Compania Pasteur - Merieux Connaught a produs un vaccin pseudovirion HIV care conține gp160, gp120, p55 și p24 fără alte gene esențiale HIV. Acest tip de vaccin a intrat în faza 1 de studiu.

Vaccinuri peptidice sunt vaccinuri conținând piese de proteine HIV (peptide) sintetizate chimic, conținând epitopi ai proteinelor de suprafață, nu și gp120, care stimulează mai slab imunitatea specifică anti-HIV, motiv pentru care se studiază cuplarea lor cu transportori proteici adjuvanți. Vaccinurile peptidice au dat rezultate bune în studiile pe om, studii care nu sunt încă finalizate.

Alte vaccinuri aflate în studiu sunt:

- vaccinuri cu preparate recombinante solubile din CD4 umane, care ar induce anticorpi față de locusurile

de fixare a HIV pe celulele CD4;

- vaccinuri cu anticorpi anti-gp120 care împiedică fixarea acestora pe limfocitele CD4.

Aceste vaccinuri au avantajul că nu conțin componente virale, dar există riscul dezechilibrării funcției receptorilor CD4.

Pentru obținerea unui răspuns imun mai puternic, ca și la alte vaccinuri sunt utilizați **adjuvanți** care stimulează nespecific sistemul imunitar, inclusiv imunitatea mucoaselor.

Aluminiul - utilizat din 1926 ca adjuvant în vaccinuri [aluminiu fosfat sau hidroxidul de aluminiu] crește răspunsul în anticorpi, având o activitate limitată. Au fost propuși ca adjuvanți vaccinali și: liposomi absorbantți cu aluminiu, saponina din arborele Qiullaja saponaria, sau analogi de muranil-dipeptid.

Cercetările în vederea obținerii vaccinului anti-HIV trebuie să clarifice și alte probleme necunoscute cum ar fi lentoarea răspunsului imun [imunopresie indusă de virus? răspuns imunitar deviat?], posibilitatea inducerii imunității locale a mucoaselor care să limiteze riscul infecțiilor, ca și riscurile infecțiilor HIV prin vaccinuri.

Rezultatele studiilor efectuate până acum în vederea elaborării vaccinurilor candidate anti-HIV reflectă progrese

modeste, necesitând verificarea la un număr mare de subiecți umani.

Obținerea unui vaccin imunogen eficient și cu garanții de siguranță maximă este singura modalitate de a stopa epidemia SIA care amenință viitorul omenirii.

BIBLIOGRAFIE:

1. **DeSantis C., Robbioni P., Longhi R.** : Cross-reactive response to HIV-1 gp 120 and HLA class I heavy chains induced by receipt of HIV-1 derived envelope vaccines, *J. Infect. Dis.* 1993, 6, 1369-1403
2. **Gardner M.B.**: Vaccination against SIV infection and disease. *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 1990, 6, 835 - 845
3. **Mandell G.L., Bennett J.E., Dolı, R.**: Principles and practice of infectious diseases, *IV Edition*, 1995, 1280 - 1305
4. **Osterhalis A, de Vries P., Heeney J.**: AIDS vaccine development. *Nature*, 1992, 355, 684 - 685
5. **Stanhope P.E., Clements M., Siliciliano R.F.**: Human CD4 cytotoxic T lymphocyte response to a human immunodeficiency virus type 1 gp160 subunit vaccine. *J. Infect. Dis.* 1993, 168, 92 - 100.

MEMOMED '99

Memorator comentat al medicamentelor de uz uman înregistrate în România - ed. V-a

Prof. Dr. Doc. Dumitru Dobrescu, Prof. Dr. Emanoil Manolescu, Farm. primar Victoria Subțirică, Dr. medic Anca Drăgan, Farm. specialist Cristina Ivan, Medic primar Liliana Dobrescu, Medic primar Liliana Dobrescu, Medic primar Ioana Alina Anca, Editura Minesan, București 1999, 912 pagini

Lucrarea este a cincea ediție, primele patru ediții au apărut în 1995, 1996, 1997, 1998, bucurându-se de o largă apreciere. Este de remarcat că ediția 1996 a fost în topul cărților medicale.

Pentru fiecare grupă de medicamente sunt prezentate caracteristicile generale: farmacodinamice, farmacocinetice, toxicologice, terapeutice și în continuare produsele înregistrate în țară. Pentru fiecare medicament este dată denumirea comună internațională ca și diversele denumiri comerciale, casele producătoare, amănunte privind acțiunile, indicațiile, reacțiile adverse, posologie, formele farmaceutice.

Ediția de față este adusă la zi cu aproximativ 500 de produse noi selecționate în cursul anului 1998. Au fost de asemenea făcute unele modificări apărute recent în cadrul clasificării A.T.C. a medicamentelor folosite de O.M.S. Spre exemplu medicamentele folosite în disfuncția erectilă, medicamente folosite în hipertrofia benignă de prostată, o nouă clasificare a substanțelor antivirale etc.

Volumul reprezintă un instrument de lucru esențial, comod, pentru medicul practician din diferite specialități ca și pentru farmacist.

Lucrarea se poate procura de la tonetele de stradă ale distribuitorilor de carte din principalele orașe. Poate fi comandată prin poștă la S.C. Dulimex, Str. Comana 3A, sect. I. București. Telefon 222.83.80 sau 222.33.12. Prețul unui exemplar este de 55.000 lei.

Redacția