

UDK 619:615.281

А. М. Валчић,¹ Соња Радојичић, Д. Баџић и Соња Обреновић

РЕЗИСТЕНЦИЈА НА АНТИВИРУСНЕ ЛЕКОВЕ И ЊЕН ЗНАЧАЈ ЗА ВЕТЕРИНАРСКУ МЕДИЦИНУ²

Кратак садржај

Када се говори о резистенцији микроорганизама, нарочито у ветеринарској медицини, најчешће се мисли на сојеве бактерија који су отпорни на хемиотерапеутике, превасходно антибиотике. Уобичајено додавање антибиотика сточној храни, неселективна, неконтролисана и често безразложна употреба антибиотика у терапији и превентиви само су неки од разлога за овакав прилаз резистенцији микроорганизама. Међутим, у протеклих неколико деценија, једна од најинтензивнијих сфера истраживања фармацеутске индустрије су антивирусни препарати. Може слободно да се каже да се о вирусима који изазивају обољења сисара практично све зна. Од начина репликације, механизма којима патогено делују на ткива и органе, понашања у инфицираним ћелијама, а за неке вирусе је познат и целокупни генетски код. Међутим, до данас је за комерцијалну употребу регистровано тек тридесетак препарата уз мале изгледе да се репертоар ових лекова у догледно време значајније повећа. Механизам деловања антивирусних лекова најчешће је инхибиција неке вирусне активности која је неопходна да се одигра инфекција на нивоу ћелије. То су инхибиција адсорпције вируса, фузије вируса са ћелијом, уклањања вирусних омотача, инхибиција вирусних ензима (вирусне ДНК полимеразе, реверзне транскриптазе, вирусних протеаза, неураминидазе, дехидрогеназа и хидролаза) као и инхибиција синтезе вирусне РНК. Поред потенцијалног значаја настанка резистентних вируса у случају да се употребе антивирусни препарати код животиња мале (луксузне) праксе, постоји и опасност метафилактичне примене антивирусних лекова код оних врста животиња које се користе за исхрану људи, за профилаксу вируса који изазивају значајне зоонозе.

Кључне речи: резистенција, антивирусни лекови, ветеринарска медицина.

А. М. Valčić, Sonja Radojičić, D. Bacić and Sonja Obrenović

ANTIVIRAL DRUGS RESISTANCE – IMPORTANCE FOR VETERINARY MEDICINE

Abstract

Especially in veterinary medicine, resistance to antimicrobial drugs is most frequently referred to bacterial resistance to chemotherapeutics especially antibiotics that we use in order to cure bacterial diseases in animals. Usual animal feed antibiotic supplementation, nonselective, uncontrolled and often with no reason usage of antibiotic in therapy and prophylaxis are just some of the reasons for such approach to

¹ Др Мирослав А. Валчић, редовни професор; др Соња Радојичић, редовни професор; др Драган Баџић, доцент; и др Соња Обреновић, доцент, Катедра за заразне болести животиња и болести пчела, Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду; Булевар ослобођења 18, 11000 Београд, Србија. Е-mail: miroslaval@mail.com

² Рад је финансиран средствима Министарства за науку и технолошки развој, пројекат ТР31088.

microorganism's resistance. However, in last few decades development of antiviral drugs is one of the most intensive fields of the work of the pharmaceutical industry. One can easily say that there are a few unanswered questions as far as viruses that cause disease of mammals are concerned. As a science, virology is aware of all aspects of virus biology and infectology. Mechanisms of the virus replication, pathogenic pathways in infected hosts and all aspects of virus biology are well known. Moreover, for most of the important viruses, whole genetic base has been elucidated. In spite of that, up to now there are not more than thirty commercially registered antiviral drugs with a little chance this number to increase. Antiviral repertoire most frequently is inhibition of some virus activity such as virus adsorption, fusion with the cell, virus uncoating, inhibition of virus enzymes (DNA polymerase, reverse transcriptase, neuraminidase, protease, dehydrogenase and hydrolase) as well as virus RNA replication. Apart of the potential importance as a part of the therapy in small-luxury veterinary praxis, antiviral drugs are potential hazard if they are used as a part of metaphylaxis in order to prevent diseases in the animal species that we use as a food. At the same time there is a risk of virus becoming resistant in case of using antiviral drugs in the prophylaxis of the zoonoses.

Key words: resistance, antiviral drugs, veterinary medicine.

УВОД

Историја вирусологије датира неколико миленијума пре наше ере. Наиме, познати су писани (и сликани) подаци који указују на беснило код грчког јунака Хектора или полиовирусну инфекцију која може да се види на слици осликаној на керамичкој плочи из Египта. Још од тих времена, преко периода упознавања основа вирусологије па до данас, када за безмало све вирусе познајемо молекуларну основу, тражили су се начини терапије обољења која изазивају вируси. Међутим, природа чини да сваки облик живота, па и вируси, изналазе начине да остваре најважнији циљ, а то је продужетак врсте односно наставак живота. У протеклих неколико деценија, постигнути су значајни резултати на пољу етиолошке терапије вирусних инфекција. Нарочити стимуланс истраживањима антивирусних лекова представља ХИВ вирус односно синдром СИДА, али не треба заборавити да до сада најуспешнији препарати који се користе јесу лекови против ортомиксовируса (грип) и против херпес вирусних инфекција. Међутим, треба имати на уму да се ради о препаратима који се користе већ три и више деценија, чији је механизам деловања откривен више година после почетка њихове примене.

Са почетком примене антивирусних лекова почели су да се јављају проблеми резистенције на њих. Суштина дејства антивирусних лекова јесте најчешће инхибиција неког значајног меха-

низма од кога зависи биолошки опстанак вируса. Ради се о лековима који ометају или на неки начин модификују:

- везивање вируса за пријемчиву ћелију,
- пенетрацију вируса у ћелију и ослобађање вирусне нуклеинске киселине,
- синтезу информационе вирусне РНК,
- синтезу вирусних протеина,
- репликацију вирусних ДНК,
- биосинтезу нуклеотида,
- обраду гликопротеина вируса и
- интегритет вирусне честице.

Као одговор на антивирусне лекове, вируси поседују механизме мутација који чине да од милијарде копија једне честице вируса по инфицираној ћелији, неколико њих поседује измену у оном молекулу који је циљ антивирусног лека. Наиме, ометајући синтезу неког вирусног протеина или модификујући рецептор на вирусној честици, антивирусни лек утиче да таква вирусна честица не поседује инфективност. На тај начин већина вирусних честица бива инактивисана. Међутим, способност вируса да мутира условиће појаву наизглед безначајно малог процента оваквих измењених вирусних честица које ће у присуству антивирусног лека имати могућност да се репликују.

Примена антивирусних лекова има релативно дугу историју у медицини људи. Међутим, у но-

вије време постоје покушаји да се ови препарати користе и у ветеринарској медицини. На тај начин, утиче се на популацију вируса који могу, када се појаве резистентни облици вируса, да стекну вируленцију за људе. У протеклој деценији забележени су и примери употребе антивирусних лекова и у циљу превенције (метафилактике) и контроле инфекције ортомиксовируса код птица (птичји грип) на Далеком истоку. На тај начин, ствара се могућност појављивања резистентних сојева вируса са значајним зоонотским потенцијалом.

ПОЈМОВИ И ИСТОРИЈАТ АНТИВИРУСНИХ ПРЕПАРАТА

Већина обољења вирусне етиологије успешно се контролише вакцинацијом. Веома је мали број обољења која не могу да се на овај начин превенирају, али се, нарочито у медицини људи, ради о веома значајним болестима као што је то ХИВ инфекција или хепатитис Ц. У ветеринарској медицини, за сада нема успеха у превенирању неколико обољења: инфективна анемија коња и афричка куга свиња, а за нека обољења постоје вакцине, али су оне релативно неефикасне. Међутим, када се неко обољење вирусне етиологије појави, могућност терапије је у ветеринарској медицини мала ако икако и постоји. У хуманој медицини, овај проблем је значајнији и упркос напорима у развијању антивирусних лекова, који трају већ дужи од пола века, мали је број ових препарата који је у комерцијалној употреби.

Постоји неколико разлога постојања релативно оскудне палете антивирусних лекова. Као први, за сваки лек постоји услов да мора да буде безбедан. Често овај услов представља препреку примени антивирусних лекова пошто вируси користе исте механизме за своју репродукцију које користе и ћелије инфицираног домаћина. Други разлог јесте чињеница да антивирусни лек мора да буде 100 посто ефикасан. То значи да ако постоји и једна вирусна честица која преживи третман, она ће да се умножи и да произведе небројено много својих копија па је потпуна блокада вирусне репликације веома тешка. Најзад, вирусне инфекције су често веома кратког тока. То значи да се репликација вируса већ обавила у време када започне терапија па се може закључити да би антивирусна терапија била ефикасна само ако би се употребила у раној фази

инфекције или као мера профилаксе за популацију под ризиком.

После великих успеха у проналажењу бројних антибиотика за терапију бактеријских инфекција, фармацеутске компаније су уложиле значајне напоре у циљу проналажења антивирусних препарата. Почети ових испитивања учињени су педесетих година 20. века, али је први препарат који је ушао у примену био амантадин (шездесетих година 20. века) као лек против инфлуенца А вируса (ортомиксовирус). Уследиле су деценије испитивања која су више била емпиријска и која су подразумевала испитивање бројних супстанција и њиховог антивирусног деловања, а без познавања стварних механизма дејства. До данас је регистровано тридесетак антивирусних лекова који по својим хемијским карактеристикама спадају у веома ограничен број група. Мали број препарата је истовремено безбедан за употребу и ефикасан у односу на вирус. Већина има значајне нежељене ефекте уз истовремену малу ефикасност, међутим, по принципу избора „мањег зла“ у неким случајевима неопходно је применити неки антивирусни препарат упркос његовим значајним негативним ефектима.

Са развојем молекуларних и ДНК рекомбинантних техника у вирусологији почело се са упознавањем гена који су неопходни вирусу да преживи, умножава се и изазове патолошке промене у организму домаћина. На тај начин, упознате су фазе у животу већине познатих и значајних вируса, у којима антивирусни лекови могу да имају ефекта, при чему се најчешће ефекти свode на инхибицију уласка вируса у ћелију, инхибицију појединих фаза у репликацији вируса и инхибицију синтезе вирусних протеина и њихово сазревање.

ПРИНЦИПИ ИЗБОРА АНТИВИРУСНИХ ЛЕКОВА

Антивирусни препарати могу да се базирају на познавању структуре вирусних честица. Атомска структура вируса, добијена кристалографијом, компјутерски програми за предвиђање ензимских реакција и фундаментална хемија, основе су за познавање молекула рецептора који морају да се блокирају и на тај начин да се инхибира функција неког вирусног протеина.

Познавање секвенце генетског материјала вируса, али и домаћина, дају значајне информације о функционисању вируса у биолошком смислу. Ове информације се користе за одређивање нових циљних молекула за антивирусне лекове. Од нарочитог значаја је познавање количине синтетисаних информационих РНК, као и промене у овим молекулима у ћелијама које су инфициране вирусом.

Антивирусни лекови морају да буду безбедни односно не смеју да имају токсично дејство на ћелије домаћина. Међутим, у многим случајевима мора да се направи компромис у смислу да антивирусни лек мора да буде токсичнији за вирус него за домаћина. То једноставно значи да ће неки лекови, иако изазивају значајне токсичне ефекте, ипак да се употребе у случају да се ради о фаталном обољењу.

Значајна потешкоћа у формулисању антивирусних лекова јесте способност препарата да дође до ћелија у којима се налазе вируси. По уношењу лека, потребно је да он прође интестиналну баријеру, а када и стигне у циркулацију, већи део препарата може да се веже за албумине и друге протеине крви и на тај начин да се инактивише. Биорасположивост антивирусног лека може да буде смањена његовом разградњом у јетри или везивањем неког молекула који ће га инактивисати.

ПРИМЕРИ АНТИВИРУСНИХ ЛЕКОВА

Ацикловир. Први антивирусни лек који је ушао у употребу (1974. године), против херпес вирусних инфекција људи, био је ацикловир. Принципи деловања ацикловира су разјашњени средином деведесетих година. Ради се о молекулу који је аналог гуанозину, али, за разлику од овог нуклеотида, поседује ацикличну шећерну групу. У организам улази у облику прекурзора, чија активација настаје под дејством три ензима киназе које су присутне у ћелијама. Њиховим деловањем, ацикловир се трансформише у трифосфатни дериват. Прва киназа, која трансформише ацикловир у монофосфат, не налази се у неинфицираним ћелијама. Отуда ацикловир нема дејство на репликацију ДНК здраве ћелије. Херпес вирус поседује ензим киназу који обавља фосфорилацију ацикловира, при чему настаје монофосфат. У наставку,

ћелијски ензими услове настанак активног облика лека, трифосфата који бива инкорпорисан у ћелијску ДНК помоћу вирусне ДНК полимеразе. Као последица, прекида се репликација ДНК.

Ацикловир је специфичан за ћелије које су инфициране вирусом, а ова специфичност је у ствари последица специфичности вирусног ензима тимидин киназе. Овај ензим обавља фосфорилацију тимидина и других молекула па здрава (неинфицирана) ћелија која би га синтетисала, била би убијена у случају да у себе инкорпорише ацикловир. Овај механизам се користи у селективном убијању ћелија, а у новије време су синтетисани деривати ацикловира који имају бољу биорасположивост (валацикловир и фамцикловир).

Ганцикловир је један од деривата ацикловира, али се користи за лечење цитомегаловируса код људи. С обзиром на то да има значајан токсични ефекат, користи се само у случају инфекција које угрожавају живот.

Фоскарнет је једини нуклеотидни препарат који је инхибитор ДНК репликације. Некомпетитивно инхибира херпес и хепатитис Б вирусну ДНК полимеразу, као и реверзну транскриптазу ХИВ вируса. Акумулира се у костној сржи и примењује се само код инфекција које угрожавају живот.

Рибавирин је аналог нуклеотида. Синтетисан је 1972. године и користи се за лечење већег броја ДНК и РНК вируса. Упркос дуготрајној употреби, механизам дејства још је непознат. Рибавирин монофосфат је компетитивни инхибитор ћелијске инозин монофосфат дехидрогеназе и инхибитор иницијације и елонгације полимеразе зависне од вирусне РНК. Делује и као мутаген РНК вируса. Користи се за терапију Ласа вирусних инфекција, а деривати рибавирина (вирамидин и левовирин) се користе за третман оболелих од хепатитиса Ц.

Ламивудин је аналог нуклеотида и активира се помоћу ћелијских киназа. Активан, блокира реверзну транскриптазу хепатитис Б вируса и ХИВ вируса. Има безначајни токсични ефекат и успешно се користи за терапију код људи.

Амантадин (адамантин) је пронађен пре 40-ак година. Ради се о тропрстенастом амину који се показао као веома ефикасан против вируса инфлуенце А (грипа). Ипак, механизам деловања

је тек недавно откривен. Амантадин делује на нивоу М2 протеина. Вирусни М2 протеин је тетрамер који у средини своје структуре формира трансмембранозни канал за молекуле воде и јоне. Блокирајући ове канале на вирусу, амантадин у малим концентрацијама спречава продор протона у вирус, чиме онемогућава уклањање вирусног омотача и ослобађање РНК инфлуенца А вируса. Инфлуенца вирус Б не поседује М2 протеин, па амантадин не делује на грип изазван овим вирусом.

Свака промена, тј. мутација у М2 протеину условљена применом амантадина доводи до умножавања резистентних инфлуенца А вируса. Познате су мутације (измене у аминокиселинском саставу) авијарног инфлуенца А вируса (H7N7) и то у М2 трансмембранозној секвенци протеина. Овакви вируси (A/chicken/Germany) резистентни су на деловање амантадина.

У циљу терапије, амантадин мора да се апликује у првих 24–48 сати инфекције. Најбољи резултати се постижу када се лек даје непосредно пре инфекције.

Римантадин је дериват амантадина који се не транспортује кроз хематоенцефалну баријеру па нема нежељених ефеката на ЦНС.

Занамивир и оселтамивир су лекови који су инхибитори неураминидазе, ензима који синтешишу инфлуенца А и Б вируси. Неураминидаза је ензим, протеин у виду тетрамера, а активно место ензима је у форми удубљења у чијем дну се налазе исте аминокиселине и код А и код Б инфлуенца вируса. Овај ензим цепа резидуе сијалинске киселине из молекула гликопротеина, гликолипида и олигосахарида, што је значајно у ширењу инфекције инфлуенца вирусом са ћелије на ћелију. Неураминидаза активира бета фактор раста условљавајући апоптозу ћелија чиме утиче на ћелијски одговор на вирусну инфекцију.

Молекул сијалинске киселине просторно се подудара са активним местом на вирусној неураминидази па ова веза чини основу специфичности инфлуенца вируса за ћелије мукозних мембрана. Занамивир и оселтамивир су молекули код којих је хидроксилна група сијалинске киселине замењена амино или гуанидил групом, чиме је повећан афинитет неураминидазе за ове молекуле. Ови лекови се везују за неураминидазу

вируса, али не и за невирусне неураминидазе, чиме је значајно смањен њихов токсични ефекат. Аминокиселине које чине основу дна активног места (удубљења) конзервисане су (нема мутација), па може да се претпостави да је резистенција на ове лекове релативно ретка појава.

ПОТЕНЦИЈАЛНИ МЕХАНИЗМИ АНТИВИРУСНОГ ДЕЈСТВА ЛЕКА

Инхибитори уласка вируса у ћелију и инхибитори ослобађања вируса од омотача су у прво време условљавали оптимизам код истраживача који су се бавили истраживањем антивирусних лекова. Нарочито се то односило на моноклонска антитела, која су блокирала везивање вируса за ћелију или су спречавала улазак вируса у ћелију. Ипак, производња великих количина моноклонских антитела није практична. Међутим, моноклонска антитела се данас ипак користе у истраживању хемијских, биохемијских и физиолошких карактеристика епитопа, тј. места вирусног везивања за ћелијске рецепторе. На тај начин, постоји могућност синтетисања малих молекула који би блокирали улазак вируса у ћелије. Проблем код овог прилаза развоју нових антивирусних лекова је у томе што већина вируса има на располагању већи број механизма уласка у пријемчиву ћелију.

Један од начина спречавања вирусних инфекција је и онемогућавање фузије мембрана код вируса који поседују омотач. Тако су, на пример, до сада синтетисани молекули који се везују за хемаглутинин инфлуенца вируса, чиме се спречава конформациона промена хемаглутинаина условљена ниским рН.

Протеазе често цепају прекурзоре вирусних протеина, чиме настају функционални протеини или структурни елементи вирусне честице. Из тог разлога, инхибитори вирусних протеаза представљају важне мете за антивирусне лекове. Нарочито се то односи на херпес, цитомегало и хепатитис Ц вирусе.

Синтеза и метаболички путеви вирусних нуклеинских киселина представљају значајне „мете“ антивирусних лекова. РНК вирусна полимераза која зависи од вирусне РНК представља јединствени молекул у живом свету. Неколико великих фармацеутских компанија ради обимна истраживања инхибиције вирусних полимераза, а

самим тим и инхибиције синтезе вирусних прајмера или инхибиције сазревања вирусних нуклеинских киселина. На сличан начин, код херпес вируса је доказано постојање ензима који цепају велике молекуле вирусне ДНК. Инхибиција ових ензима би свакако био механизам антивирусног деловања.

Регулаторни вирусни протеини контролишу репликативни циклус вируса. Ови, за вирус јединствени протеини представљају још једну групу молекула који би могли да буду мета антивирусних лекова. За сада, у употреби је фомивирсен, који је у хемијском смислу олигонуклеотид и који се користи за контролу цитомегаловируса.

Грип је обољење за које се сматра да је убило више људи од било ког другог микроорганизма. Пандемија „птичјег грипа“ (2003–2008) је у популацији људи имала степен смртности од 63,3%. Отуда не изненађује да су **инхибитори неураминидазе**, као једног од кључног ензима ортомиксовируса, значајни антивирусни препарати.

РЕЗИСТЕНЦИЈА НА АНТИВИРУСНЕ ЛЕКОВЕ

Услед ефикасног репликативног капацитета, као и велике учесталости мутација, практично свака употреба било ког антивирусног лека мора да узме у обзир и стварање резистентних сојева. Нарочито се то односи на дуготрајну употребу лекова у случају хроничних вирусних инфекција. У суштини, до данас су доказани резистентни сојеви вируса, и то на сваки (од малог броја) антивирусни лек. Ови резистентни сојеви су опасни како за пацијента, тако и за пријемчиву популацију у околини. Међутим, резистенти сојеви вируса имају велики значај у науци с обзиром на то да пружају бројне податке о механизмима вирусне репликације и уопште о биологији вируса. На тај начин, изналазе се нове стратегије борбе против вируса.

Херпес вируси. Класичан пример резистенције на антивирусну терапију јесу ацикловир-резистентни мутанти херпес симплекс вируса који спонтано настају после примене овог антивирусног лека. Ови мутанти не могу да обаве фосфорилизацију прекурзора лека или нису у стању да инкорпоришу фосфорилизовани моле-

кул лека у ДНК. Већина мутација, у овом случају, десила се у гену за тимидин киназу па може да се закључи да се ради о ензиму који је неопходан за активност антивирусног лека. Херпес вируси резистентни на ацикловир могу да имају мутацију и у гену за вирусну ДНК полимеразу. Промењена (мутирана) полимераза има мању способност инкорпорације фосфорилизованог лека у ДНК вируса. Иако су резистентни (мутирани) вируси биолошки слабији, ипак могу да изазову системске инфекције па се у таквим случајевима примењује комбинација лекова (ацикловир и фоскарнет).

Инфлуенца вируси. Панзоотије, а нарочито пандемије вируса инфлуенце у великој мери условљавају повећано интересовање за изналажење етиолошких лекова против грипа. Епидемиолошке и епидемиолошке карактеристике овог вируса (и обољења) указују да повећавање вируленције (репликативна и способност да изазове апоптозу) вируса не мора увек да буде последица стицања вируленције авијарног или свињског вируса, за човека. Птице и свиње, као врсте које су природни резервоари вируса грипа, могу да буду инфициране од човека. У случају да се примењује неки од антивирусних препарата, такви вируси могу да претрпе измене генетског кода и под утицајем лека.

Данас су у употреби две класе лекова против грипа. Прва класа коју представља адамантан (амантадин), утиче на протеин мембране вируса (M2). Друга класа су инхибитори неураминидазе (оселтамивир и занамивир). Истовремено, мутације у генетском материјалу вируса авијарне инфлуенце (H5N1) указују на постојање два сета резистенције. Први је сет промена на M2 протеину и последично стицање резистенције на адамантан и деривате (L26I, V27A/I, A30S, S31N и G34E). Установљено је да су 92,3% изолованих вируса (H3N2) из људи у САД-у били резистентни на адамантан. Данас се зна да резистенција на адамантан настаје преко генетске везе са другим ситуацијама у вирусном генетском материјалу који трпе позитивни притисак од стране лека.

Необична карактеристика амантадина је то да његов ефекат зависи од дозе, тачније од високе концентрације. У малим концентрацијама, овај лек је ефикасан само за инфлуенца А вирус, без

ефекта на инфлуенца Б и Ц вирусе. У већим концентрацијама, делује на сва три инфлуенца вируса. Механизам резистенције на амантадин је сложен. У концентрацијама $\geq 100 \mu\text{M}$, лек делује као слаба база повећавајући рН ендозома. На тај начин бива блокирана фузија мембрана која зависи од рН. Може да се закључи да ће сваки вирус чија фузија са ћелијском мембраном зависи од рН, бити блокиран овим леком. Међутим, резистентни мутанти инфлуенца А вируса поседују супституцију аминокиселина у молекулу хемаглутинина. На тај начин, овај за вирус важан протеин бива дестабилизован па је фузија могућа и при вишим вредностима рН. Резистентни мутанти инфлуенца вируса који настају при ниским концентрацијама амантина ($\leq 5 \mu\text{M}$) имају мутацију у М2 гену, што као последицу има измену аминокиселина у порам, односно у јонским каналима који се протежу кроз мембрану вируса.

Дуги сет мутација које условљавају резистенцију на оселтамивир је представљен маркерима Н274У и Н294S који се налазе на молекулу неураминидазе. У поређењу са резистенцијом на адамантан, до данас је изолован значајно мањи број резистентних сојева вируса (H5N1). Код људи, резистенција се развија услед непотпуне супресије вирусне репликације и немогућности да се целокупна популација вируса елиминише из пацијента. Истовремено, изоловање оселтамивир резистентних сојева из дивљих птица указује да се мутације у H5N1 вирусу дешавају и у природи у другим пријемчивим врстама.

Основа и еволуција резистенције вируса на антивирусне препарате, осим преко мутација генетског материјала може да буде и последица немутагених механизма. Порекло и механизми резистенције могу да буду последица тачкастих мутација или последица хоризонталног реасортирања (код сегментованих РНК вируса). Без обзира на који начин се стиче резистенција, она се у популацији вируса одржава било директном селекцијом или преко везе са неким другим ситуацијом који је и сам под позитивним притиском антивирусног лека. Познајући ове механизме, а у циљу припреме за наредну пандемију и панзотију, неопходно је разумевање како различити еволутивни механизми (миграција пријемчивих врста и са њима вируса, селекција, мутације и реасортирање) условљавају и обезбеђују да раз-

личите линије вируса које се мењају у динамичној околини (све чешћа примена антивирусних лекова) преживе и пренесу резистенцију на следећу генерацију. На тај начин донекле могу да се предвиде путеви еволуције изазивача вирусних инфекција.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson, C. A. (2011) *The challenge of developing robust drugs to overcome resistance*. Drug Discovery Today, 16: 755–761.
2. Air, G. et al. (1999) *Influenza neuraminidase as target for antivirals*. Adv. Virus Res. 54: 375–402.
3. Crotty, S., et al. (2000) *The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen*. Nat. Med. 6: 1375–1379.
4. De Clercq, E. (2002) *Strategies on the design of antiviral drugs*. Nat. Rev. Drug. Discov. 1: 13–25.
5. Evans, J. K. et al. (1998) *Herpesviral thymidine kinases: laxity and resistance by design*. J. Gen. Virol. 79: 2083–2092.
6. Field, H. J. and Subhajit Biswas (2011) *Antiviral drug resistance and helicase-primase inhibitors of herpes simplex virus*. Drug Resistance Updates, 14: 45–51.
7. Gíia, M. T. et al. (2012) *Genomic signatures and antiviral drug susceptibility profile of a (H1N1)pdm09*. J. Clin. Virology, 53: 104–144.
8. Handel, A. et al. (2009) *Antiviral resistance and the control of pandemic influenza: The roles of stochasticity, evolution and model details*. J. Theoretical Biology, 256: 117–125.
9. Hill, A. W. et al. (2009) *Evolution of drug resistance in multiple distinct lineages of H5N1 avian influenza*. Infection, Genetics and Evolution, 9: 169–178.
10. Jackson, H. et al. (2000) *Management of influenza: use of new antivirals and resistance in perspective*. Clin. Drug Investig. 20: 447–454.
11. Jonges, M. et al. (2009) *Dynamics of antiviral-resistant influenza viruses in the Netherlands, 2005–2008*. Antiviral Research, 83: 290–297.

12. Kimberlin, D. W. et al. (1995) *Molecular mechanisms of antiviral resistance*. Antiviral Research, 26: 669–401.
13. Kimberlin, D. W. et al. (1995) *Assays for antiviral drug resistance*. Antiviral Research, 26: 403–413.
14. Morfin Florence and Thouvenot, D. (2003) *Herpes simplex virus resistance to antiviral drugs*. J. Clin. Virol. 26: 29–37.
15. Reusser, P. (1996) *Herpesvirus resistance to antiviral drugs: a review of the mechanisms, clinical importance and therapeutic options*. J. Hospital Infection 33: 235–248.
16. Richman, D. D. (2006) *Antiviral drug resistance*. Antiviral Research 71: 117–121.
17. Ridky, T. and J. Leis (1995) *Development of drug resistance to human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors*. J. Biol. Chem. 270: 29621–29623.
18. Varghese, J. N. et al. (1995) *Three dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase*. Protein Sci. 4: 1081–1087.
19. von Itzstein, M., et al. (1993) *Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication*. Nature 363: 418–423.
20. Wade, R. C. (1997) *„Flu“ and structure-based drug design*. Structure, 5: 1139–1145.
21. Wainberg, M. (2009) *Perspectives on antiviral drug development*. Antivirus Research, 81: 1–5.

