

Čovjek kao evolucijska nepogoda

Antonio Šiber

18. travnja, 2010. godine

Da čovjek utječe na tijek evolucije, bilo je jasno i tatici teorije evolucije, Charlesu Darwinu. Za njegov argument o porijeklu vrsta silno je važan bio uvid u vrste i varijante životinja koje je čovjek pripitomio [1]. U takvim, pitomim varijantama divljih vrsta, zahvaljujući ljudskom odabiru, određene su poželjne karakteristike naglašene (mliječnost krava, veličina svinja, dužina nogu pasa i slično). Ne vrijedi to samo za životinje nego i za biljke (npr. "pitome" varijante žitarica, voća i povrća).

Utjecaj čovjeka na evoluciju koji se mnogo češće spominje u zadnje vrijeme, i to redovito u negativnom kontekstu, vezan je uz promjene na bakterijama koje uzrokuju bolesti. Radi se o stvaranju otpornosti (rezistencije) bakterija na djelovanje antibiotika. Taj efekt predstavlja sve veći zdravstveni problem jer se opaža pojava bakterija koje su otporne ne samo na određeni antibiotik, nego i na više antibiotika, potpuno različitih kemijskih sastava. Otud ono "MR" (multidrug-resistant, otporna na više lijekova) u [MRSA](#) (multidrug-resistant Staphylococcus aureus, zlatni stafilokok otporan na više lijekova). I premda se rezistencija bakterija na antibiotike spominje u medijima i širokoj javnosti relativno kratko vrijeme, njena pojavnost je poznata znanstvenicima mnogo duže, već barem šezdesetak godina. U tabeli ispod navedeni su podaci vezani uz razvoj rezistencije bakterija na antibiotike. Prva kolona sadrži (generičko) ime antibiotika, druga godinu njegove prve uporabe, a treća godinu prvog opažanja rezistencije bakterija na dotični antibiotik (prema [2]).

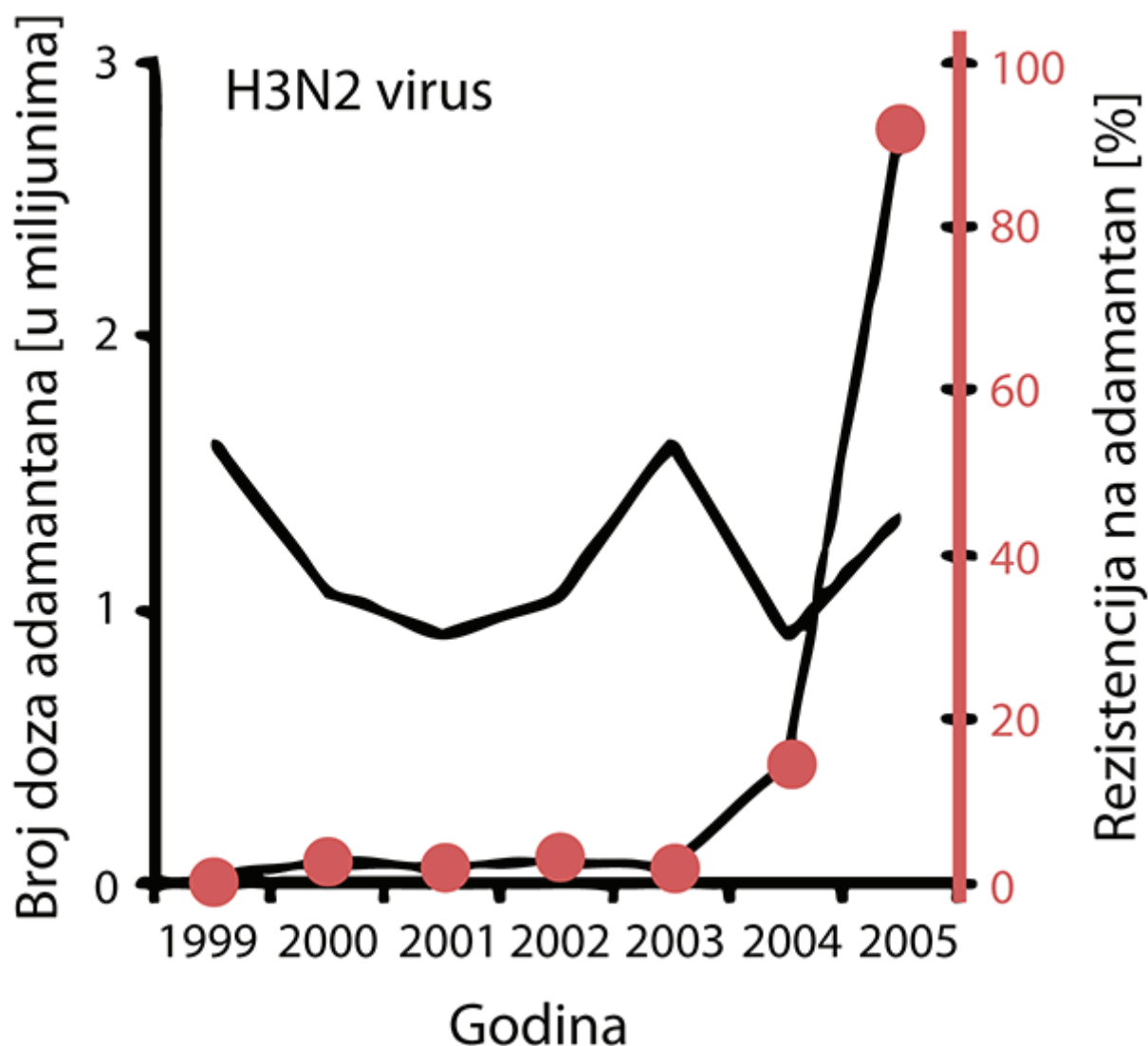
Antibiotik	Godina uporabe	Godina opažene rezistencije
Sulfonamidi	1930-te	1940-te
Penicilin	1943	1946
Streptomicin	1943	1959
Kloramfenikol	1947	1959
Tetraciklin	1948	1953
Eritromicin	1952	1988
Vankomicin	1956	1988
Meticilin	1960	1961
Ampicilin	1961	1973
Cefalosporini	1960-te	kasne 1960-te

Rezistencija se događa zbog mutacija u genomu bakterije koje proizvode proteine i njihovu specifičnu biokemiju koja postaje otpornija na kemijski utjecaj antibiotika. Bakterije s takvim mutacijama se uspješno propagiraju dalje te se mogućnost za sve efikasnije promjene na genomu bakterija povećava. Radi se o evoluciji na djelu: mutacije stvaraju varijabilnost organizama kao podlogu za odabir, a strogi kemijski uvjeti nametnuti antibioticima predstavljaju strogu selekciju (seleksijski pritisak) koja vodi do preživljavanja najprilagođenijih, tj. najotpornijih na djelovanje antibiotika. Na vremenskoj skali tipičnoj za bakterije evolucija je brza i znatne promjene u genomu bakterija mogu se dogoditi unutar svega jedne godine kao što to tablica iznad i pokazuje.

Ono što je i mene donekle začudilo je da se rezistencija vrlo brzo može razviti i u organizmima koji su (mnogo) kompleksniji i "sporiji" od bakterija. Tako je npr. razvoj rezistencije komaraca na DDT razlog zbog kojeg malarija nije uništena u 60-tim godinama prošlog stoljeća. Tablica ispod pokazuje razvoj rezistencije korova na [herbicide](#) [2].

Herbicid	Godina uporabe	Godina opažene rezistencije
2,4-D	1945	1954
Dalapon	1953	1962
Atrazin	1958	1968
Pikloram	1963	1988
Trifluralin	1963	1988
Trialat	1964	1987
Diklofop	1980	1987

Iz iznesenih podataka lako je uočiti kako čovjek uporabom kemikalija može stvoriti probleme koji prije nisu postojali. No, mene u stvari najviše zanima mogućnost nastanka rezistencije virusa na antiviralne lijekove. O tome se ne zna previše, jednostavno zato jer antiviralnih lijekova i nema mnogo i ne koriste se ni blizu često kao što se koriste antibiotici. Izuzetak predstavlja pojačana upotreba tamiflu-a za vrijeme trajanja nedavne epidemije svinjske gripe. Može li se dakle razviti otpornost (rezistencija) virusa na antiviralnu kemikaliju (lijek)? Iz ono malo podataka što sam uspio naći, definitivni odgovor je: Može. A evo i kako i zašto: Slika ispod prikazuje informacije o rezistenciji virusa gripe H3N2 na tretman adamantanskim lijekovima [3] (pretpostavljam da se radi o [amantadinu](#) i [rimantadinu](#) [4]).



Crna krivulja bez simbola prikazuje količinu primijenjenih doza adamantanskih lijekova u SAD-u, dok crveni simboli prikazuju postotak rezistencije virusa prema lijeku. Danas je rezistencija ove vrste gripe prema adamantanu praktički stopostotna, tako da se amantadin i rimantadin više uopće ne koriste kao antiviralni lijekovi.

Poznato je da rezistenciju H3N2 virusa prema adamantanskim lijekovima uzrokuje *samo jedna* točkasta mutacija na genu za tzv. M2 protein virusa i to na poziciji 31 koja rezultira supstitucijom aminokiseline serina (Ser, S) aspartaginom (Asn, N; zato je mutacija poznata i kao S31N). U vezi ove mutacije zanimljivo je da se munjevito proširila cijelom zemaljskom kuglom, što je, čini se, pomalo ostalo kao misterij. Moguće je da zlouporaba amantadinske terapije kao "preventive" za tretman peradi protiv ptičje gripe tijekom 2005. godine u Kini ima neke veze s tim. Procjenjuje se da je u Kini u te svrhe potrošeno oko 2.6 milijardi doza lijeka (usporedite sa skalom na slici iznad) [5]. Neke druge studije sugeriraju da je rezistencija virusa na adamantanske lijekove nastala barem 11 puta neovisno tako da se ne može govoriti o nekom "mjestu" na kojem je rezistencija nastala [6]. Ovo je sasvim moguć scenarij budući da je mutacija koja vodi do rezistencije sasvim jednostavna pa stoga i vrlo vjerojatna.

Još jedan zanimljiv primjer je pojava rezistencije HIV virusa na [azidotimidin](#) (AZT) [7] koji je dio poznate trostruke terapije kojom se AIDS drži pod kontrolom. No, u početku se sam AZT koristio kao lijek i pružio prvu nadu oboljelima da će poživjeti barem još neko vrijeme. Problem s AZT-om je da, premda usporava tijek bolesti, također uzrokuje rezistenciju HIV virusa. Oko pola pacijenata tretiranih AZT-om razvije rezistenciju na AZT u roku od 20 tjedana od početka tretmana. Poznati su i molekularni mehanizmi koji vode do rezistencije. Rezistencija je inicirana mutacijom na poziciji 215 u genu koji kodira prrotein HIV [reverzne transkriptaze](#). Još dvije do tri dodatne mutacije vode na potpunu rezistenciju HIV-a na AZT, a zanimljivo je kako se taj proces brzo događa i to unutar svakog pojedinog pacijenta.

Gornji primjeri pokazuju koliko je potrebno opreza u tretmanu virusnih bolesti i stoga je jasan oprez mnogih eksperata koji su predlagali vrlo ograničenu uporabu tamiflu-a tijekom pojave svinjske gripe prošle godine. Meni se čini da je ovo izazvalo samo još dodatnu pomamu za kupovinom tamiflu-a i samo povećalo profit farmaceutske industrije tijekom te nesretne epizode. Mene zabrinjava koliko su mutacije koje vode do rezistencije virusa na lijekove jednostavne. Stoga se postavlja pitanje hoćemo li ikad imati uspješan kemijski lijek za tretman virusa? Koliko će dugo današnje terapije virusnih bolesti biti uspješne?

Literatura:

[1] *On the origin of species*, Charles Darwin

[2] Stephen R. Palumbi, *Humans as the world's greatest evolutionary force*, Science **293**, 1786 (2001).

[3] *The Evolution and Emergence of RNA Viruses*, Edward C. Holmes, Oxford University Press (2009).

[4] Priča o [adamantanu](#) je također interesantna s mnogo aspekata, prvo stoga što molekula predstavlja najmanji zamislivi komadić dijamantnog sp^3 vezanja ugljikovih atoma, a prvi ju je sintetizirao [Vladimir Prelog](#), 1941. godine. Možda o tome u nekom budućem postu.

[5] [Amantadine](#), članak iz Wikipedie, stanje na dan 18. travnja 2010. godine.

[6] Martha I. Nelson, Lone Simonsen, Cécile Viboud, Mark A. Miller, Edward C. Holmes, *The origin and global emergence of adamantane resistant A/H3N2 influenza viruses*, Virology **388**, 270 (2009).

[7] *Principles of Molecular Virology*, Alan J. Cann, Elsevier (2007).