بررسی روند مقاومت ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 به داروهای آدامانتین و مهارکننده نورامینیداز طی هشت سال در ایران

ژیلا یاوریان
نازنین زهرا شفیعی جندقی
فرهاد رضایی
طلعت مختاری آزاد*

گروه ویروس‌شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

دریافت: ۱۳۹۲/۰۶/۱۹ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۱/۰۵ آنلاین: ۱۳۹۲/۱۲/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: ویروس‌های آنفلوانزا یکی‌از مهم‌ترین عوامل ایجادکننده بیماری‌های تنفسی و مسئول ایجاد اپیدمی و پاندمی با توانایی بیماری‌زایی و مرگ و میر بالا هستند. واکسیناسیون و داروهای ضد ویروسی تنها روش موجود جهت پیشگیری و کنترل عفونت‌های ناشی‌از ویروس‌های آنفلوانزا می‌باشند. به‌هنگام وقوع یک اپیدمی و یا پاندمی تا زمان تولید واکسن موثر، داروهای ضد ویروسی به‌عنوان اولین قدم جهت پیشگیری و درمان به‌کار می‌روند. آدامانتین‌ها و داروهای مهارکننده نورامینیداز داروهای ضد ویروس‌های آنفلوانزا می‌باشند. به‌علت افزایش مقاومت به این داروها این مطالعه با هدف بررسی وضعیت مقاومت دارویی ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 از سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۲ در ایران انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه توصیفی ۵۰ نمونه ویروس آنفلوانزای A/H3N2 جدا شده از کشت سلول مورد بررسی قرار گرفت. بدین‌منظور به‌دنبال استخراج RNA، RT-PCR بر روی ژن‌های M و NA انجام گرفت و محصولات PCR تعیین توالی شدند تا تغییرات مربوط به مقاومت دارویی مورد بررسی قرار گیرند.

یافته‌ها: از بین ۵۰ نمونه بررسی‌شده در طی هشت سال متوالی تمام ویروس‌های A/H3N2 به‌غیر از چهار نمونه مربوط به سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ در ژن M2 حاوی موتاسیون S31N بوده ولی در ژن NA موتاسیون‌های K292R، E119V و N294S که نشانگر مقاومت دارویی هستند، مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ویروس‌های A/H3N2 در حال گردش به داروهای آدامانتین مقاوم و به داروهای مهارکننده نورامینیداز حساس هستند. ادامه این مطالعه و هم‌چنین بررسی وضعیت مقاومت دارویی ویروس‌های آنفلوانزای A/H1N1 و B توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: ویروس آنفلوانزای A، ساب تایپ H3N2، مقاومت دارویی.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان انقلاب، خیابان قدس، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت تلفن: ۸۸۹۶۲۳۴۳-۰۲۱
E-mail: mokhtari@tums.ac.ir

مقدمه

ویروس‌های آنفلوانزا سالیانه به‌طور تقریبی ۲۰٪ از جمعیت جهان را درگیر کرده و بیش‌از ۵۰۰ هزار نفر به‌علت عوارض ناشی‌از عفونت با این ویروس‌ها جان خود را از دست می‌دهند.[1] واکسن‌ها و داروهای ضد ویروسی جهت پیشگیری و کنترل عفونت‌های ویروس‌های آنفلوانزا به‌کار می‌روند. اگرچه واکسیناسیون سالانه روش مهم و اولیه در جهت حفاظت و پیشگیری از عفونت‌های ویروس‌های آنفلوانزا می‌باشد ولی استفاده از داروهای ضد ویروسی نیز روش موثر و ارزشمند در درمان و کنترل این عفونت‌ها هستند.[2] تاکنون دو گروه داروی ضد ویروس‌های آنفلوانزا شناسایی شده‌اند: آدامانتین‌ها (آمانتادین و ریمانتادین) که در اوایل دهه ۱۹۶۰ شناسایی شده و بر علیه کانال M2 ویروس‌های آنفلوانزا عمل می‌کنند[3] و داروهای مهارکننده نورامینیداز (اسلتامیویر، زانامیویر، پرامیویر) که

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-03]

به‌تازگی وارد بازار شده و بر علیه جایگاه فعال نورامینیداز عمل می‌کنند.

پس‌از چهار دهه استفاده موثر از داروهای آدامانتین در پیشگیری و درمان عفونت‌های آنفلوانزا، مقاومت به این داروها در میان ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 به‌سرعت افزایش یافت. در بیش‌تر موارد اساس مولکولی مقاومت، تغییر اسید آمینه سرین به آسپاراژین در جایگاه ۳۱ از پروتیین M2 می‌باشد (S31N) که از عملکرد دارو در جهت مهار کانال یونی M2 به‌منظور بلوک کردن فعالیت و تکثیر ویروس پیش‌گیری به‌عمل می‌آورد.[۴]

در طول سال‌های ۲۰۰۲-۱۹۹۵ در سرتاسر دنیا کم‌تر از ۲٪ ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 به این داروها مقاوم بودند در حالی‌که در سال ۲۰۰۴ میزان مقاومت به ۱۲/۳٪ افزایش پیدا کرد و به‌دنبال آن یک افزایش شدید ابتدا در آسیا به‌خصوص چین رخ داد. هم‌اکنون تغییر S31N در تمام ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 در حال گردش در کشورهای آسیایی وجود دارد. در ایالات متحده میزان ویروس‌های مقاوم در سال ۲۰۰۳ کم‌تر از ۲٪ بود، در سال‌های ۲۰۰۵-۲۰۰۴ به ۱۱٪ رسید و در سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۵ به بیش‌از ۹۰٪ افزایش پیدا کرد. از این‌روی مرکز کنترل و پیش‌گیری بیماری‌های آمریکا (CDC) دستور توقف استفاده از داروهای آدامانتین را در سال ۲۰۰۶ اعلام نمود.[۵]

هم‌اکنون از داروهای مهارکننده نورامینیداز به‌عنوان درمان و کنترل ویروس‌های آنفلوانزا استفاده می‌کنند، البته گزارشات مبنی بر پیدایش ویروس‌های مقاوم به این داروها به‌ویژه اسلتامیویر رو به افزایش است. شایع‌ترین جهشی که منجر به ایجاد مقاومت به داروهای مهارکننده نورامینیداز در ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 می‌گردد، جایگزینی اسید آمینه لیزین به آرژنین در جایگاه ۲۹۲ (K292R) از نورامینیداز می‌باشد.

K292R باعث ایجاد مقاومت به اسلتامیویر، زانامیویر و پرامیویر می‌گردد، در حالی‌که برخی موتاسیون‌های کم‌تر شایع از جمله تغییر اسید گلوتامیک به والین در جایگاه ۱۱۹ (E119V) و تغییر آسپاراژین به سرین در جایگاه ۲۹۴ (N294S) فقط منجر به ایجاد مقاومت به اسلتامیویر می‌شوند. در مورد تغییر هیستیدین به تیروزین در جایگاه ۲۷۴ (H274Y) به‌تازگی مشاهده شده که در ویروس‌های A/H1N1 منجر به ایـجاد مقاومت دارویـی شده و اثر کم‌تری در ایجاد مقاومت در ویروس‌های A/H3N2 دارد.[۶]

با توجه به این‌که ویروس‌های آنفلوانزا باعث ایجاد اپیدمی‌های فصلی و گه‌گاهی پاندمی با مرگ و میر فراوان می‌شوند، از این‌روی بررسی وضعیت ویروس‌های در حال گردش از نظر تغییرات مربوط به مقاومت دارویی به‌منظور استفاده مناسب از داروها جهت پیشگیری و درمان موثر از اهمیت بسزایی برخوردار می‌باشد.

از آنجایی که تاکنون مطالعه جامعی در مورد وضعیت ویروس‌های آنفلوانزای در حال گردش در ایران از نظر مقاومت به دو گروه داروهای ذکر شده وجود ندارد، بنابراین این مطالعه با هدف بررسی روند مقاومت دارویی ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 در حال گردش انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه به‌صورت مقطعی بر روی نمونه‌های تنفسی به‌دست آمده از بیماران مشکوک به آنفلوانزا در سال‌های ۱۳۸۵ تا ۱۳۹۲ انجام گرفت. به‌طور کلی بر اساس دستور کار وزارت بهداشت و درمان پزشکی نمونه شستشو و یا سواب گلوی تمام بیماران مشکوک به علایم آنفلوانزا (تب بالای ۳۸ درجه، بدن درد، سرفه) که به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه می‌کنند جهت غربالگری از نظر ویروس‌های آنفلوانزا مورد بررسی قرار می‌گیرند.

در مجموع طی هشت سال متوالی حدود ۴۴۵۸۵ نمونه به‌منظور بررسی و شناسایی ویروس‌های آنفلوانزا به مرکز ملی آنفلوانزا واقع در گروه ویروس‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران ارسال گردید که حدود ۷۴۴۷ نمونه (۱۶/۷٪) از نظر ویروس‌های آنفلوانزا مثبت بودند.

به‌منظور بررسی وضعیت مقاومت دارویی ویروس‌های A/H3N2 از بین سال‌هایی که این ویروس در گردش بود تعداد ۵۰ نمونه مورد ارزیابی قرار گرفت. در مورد نحوه انتخاب تعداد نمونه با توجه به این‌که ویروس‌های آنفلوانزای در حال گردش در هر سال از نظر خصوصیات آنتی‌ژنیکی خویشاوندی نزدیکی دارند و بررسی تمام نمونه‌ها ضروری نمی‌باشد، بنابراین تعداد ۵۰ نمونه از ابتدا، میانه و پایان فصل انتخاب شدند. به‌منظور تعیین توالی از ویروس‌هایی که از کشت سلول جدا شده بودند، استفاده شد. در حالت کلی از بین تمام

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-03]

ویروس‌هایی که به‌وسیله Real Time RT-PCR شناسایی می‌شوند فقط تعداد محدودی در کشت سلول جداسازی می‌گردند، از این‌روی در این مطالعه ویروس‌های A/H3N2 که از کشت سلول جدا شده بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند که نتایج آن‌ها به تمام ویروس‌های در گردش در همان سال قابل تعمیم می‌باشد.

به این منظور استخراج RNA از نمونه‌های A/H3N2 انتخاب‌شده با استفاده از High Pure Viral Nucleic Acid Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) انجام شد. سپس تست RT-PCR به‌وسیله One-Step RT-PCR Kit (QIAGEN, Germany) به‌وسیله پرایمرهای اختصاصی ژن‌های M2 و NA انجام شد. در این روش بافر 5X کیت به‌میزان ۱۰ µl، dNTP ۲ µl، مخلوط آنزیم ۲ µl، پرایمرهای سنس و آنتی‌سنس هر کدام ۲/۵ µl و ۲۶ µl ddH2O به‌علاوه ۵ µl RNA مخلوط و تحت پروتکل دمایی زیر واکنش انجام گرفت:

۶۰ °C به‌مدت ۱ min، ۵۰ °C به‌مدت ۳۰ min، ۹۵ °C به‌مدت ۱۵ min و سپس ۴۰ سیکل شامل ۹۴ °C به‌مدت ۳۰ ثانیه، ۵۰ °C به‌مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ °C به‌مدت ۱ min و در نهایت ۷۲ °C به‌مدت ۱۰ min.

محصولات به‌دست آمده از RT-PCR جهت شناسایی جهش‌های مربوط به مقاومت دارویی به‌وسیله BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Austin, TX, USA) و Sequencer ABI, (Applied Biosystems, Austin, TX, USA) تعیین توالی شدند. توالی‌های به‌دست آمده با نرم‌افزار Bio Edit v7.2.5 (Tom Hall, Ibis Biosciences, Carlsbad, CA) تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۰ ویروس آنفلوانزای A/H3N2 از نظر وجود تغییرات مربوط به مقاومت دارویی در ژن‌های M2 و NA مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد کل نمونه‌های مثبت از نظر ویروس‌های آنفلوانزا و تعداد نمونه‌های مثبت A/H3N2 و تعداد مواردی که تعیین توالی شده‌اند ارایه شد (جدول ۱).

از چهار نمونه سال ۱۳۸۵ یک مورد حاوی موتاسیون S31N بود که نشانگر مقاومت به داروهای آدامانتین می‌باشد ولی بقیه نمونه‌های همان سال به‌علاوه تنها نمونه سال ۱۳۸۶ فاقد موتاسیون مربوطه بوده و به داروهای بیان‌شده حساس بودند. از سال۱۳۸۷ تمام نمونه‌های مورد مطالعه دارای موتاسیون S31N بودند که نشان می‌دهد، تمام ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 در گردش در ایران از آن سال به بعد به داروهای آدامانتین مقاوم می‌باشند. تـمام نمونه‌های بررسی‌شده

جدول ۱: تعداد کل نمونه‌های مثبت از نظر ویروس‌های آنفلوانزا، تعداد نمونه‌های مثبت A/H3N2 و تعداد مواردی که تعیین توالی شده‌اند طی سال‌های ۹۲-۱۳۸۵ در ایران

سال	تعداد کل نمونه‌های تنفسی	تعداد کل نمونه‌های مثبت از نظر ویروس‌های آنفلوانزا	تعداد ویروس‌های A/H3N2	تعداد ویروس‌های A/H3N2 بررسی شده در این مطالعه
۱۳۸۵	۱۴۸۳	۱۳۹	۶۴	۴
۱۳۸۶	۹۴۰	۸۳	۱	۱
۱۳۸۷	۶۹۵	۷۹	۵۲	۹
۱۳۸۸	۲۱۷۵۸	۴۰۱۶	۰	۰
۱۳۸۹	۶۲۳۷	۱۴۴۹	۴	۱
۱۳۹۰	۵۶۳۶	۹۹۹	۸۹۹	۳۲
۱۳۹۱	۷۱۲۲	۳۴۷	۱۰	۱
۱۳۹۲	۷۱۴	۳۵	۶	۲
مجموع	۴۴۵۸۵	۷۴۴۷	۱۰۳۶	۵۰

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-03]

در طی هشت سال متوالی فاقد موتاسیون‌های K292R، E119V، N294S و H274Y در ژن NA بودند که نشانگر گردش ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 حساس به داروهای مهار کننده نورامینیداز بود.

بحث

توانایی ویروس‌های آنفلوانزا در ایجاد پاندمی و پیدایش ویروس‌های آنفلوانزای مقاوم به داروهای ضد ویروسی منجر به ایجاد نگرانی در کنترل بیماری آنفلوانزا شده است. مصرف داروهای آدامانتین از سال ۱۳۸۶ به‌علت افزایش گردش ویروس‌های مقاوم به این داروها توصیه نمی‌شود. ولی با توجه به این‌که تغییرات ژنتیکی و آنتی‌ژنی در ویروس‌های آنفلوانزا شایع می‌باشد از این‌روی مطالعه ویروس‌های در حال گردش از نظر بررسی تغییرات ژن M2 ضروری می‌باشد، زیرا احتمال دارد که ویروس‌های حساس به این داروها بار دیگر پدیدار شده و امکان استفاده مجدد از داروهای آدامانتین در پیشگیری و درمان ویروس‌های آنفلوانزا ایجاد شود.

مطالعات انجام‌شده در سایر کشورها از جمله آرژانتین نشان داد که موتاسیون S31N از سال ۲۰۰۶ در ویروس‌های A/H3N2 در حال گردش در این کشور وجود داشته و هم‌چنان شناسایی می‌شود.[۷] در پژوهش انجام‌شده در سال ۲۰۰۹ در ایران افزایش ویروس‌های مقاوم به داروهای آدامانتین در طی سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۰۵ گزارش شده است.[۴]

در مطالعه‌ای که در کره‌جنوبی انجام شد، میزان ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 مقاوم به داروهای آدامانتین در سال‌های ۲۰۰۴-۲۰۰۳، ۹/۷٪ بود اما به‌طور محسوسی در سال‌های ۲۰۰۵-۲۰۰۴ و ۲۰۰۶-۲۰۰۵ افزایش یافته و به‌ترتیب به ۴۲/۸۱٪ و ۸۹/۹۲٪ رسید. در طی سال‌های ۲۰۰۷-۲۰۰۶ یک روند کاهشی در این کشور وجود داشت (۵۷/۴٪) ولی در سال ۲۰۰۸ این میزان به ۱۰۰٪ رسید.[۱] در مطالعه‌ای که در هلند بر روی ۲۷۳ نمونه در طی سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۸ انجام شد، بیش‌از ۷۴٪ از ویروس‌های A/H3N2 در حال گردش موتاسیون S31N را داشتند. این مطالعه نشان داد که نوترکیبی در ژن M منجر به ظهور مجدد ویروس‌های حساس به داروهای آدامانتین شده است.[۸] مطالعات مشابه در استرالیا و ایالات متحده نیز نشانگر گردش ویروس‌های مقاوم به داروهای آدامانتین می‌باشد که یافته‌های آن‌ها با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارند.[۹-۱۲]

با تولید داروهای مهارکننده نورامینیداز از سال‌های ۱۹۹۳ و ۱۹۹۷ و به‌دنبال افزایش گردش ویروس‌های آنفلوانزای مقاوم به داروهای آدامانتین، هم‌اکنون داروهای مهارکننده نورامینیداز انتخاب اصلی در پیشگیری و درمان عفونت با ویروس‌های آنفلوانزا می‌باشند. در سال‌های اخیر گزارشاتی از شناسایی سوش‌های مقاوم به مهارکننده‌های نورامینیداز از سراسر دنیا به‌خصوص مناطقی که مصرف این داروها در آن‌ها بالاست وجود دارد. نگرانی در خصوص افزایش میزان مقاومت به این داروها اهمیت غربالگری ویروس‌های آنفلوانزای در حال گردش از نظر بررسی مقاومت دارویی را پررنگ‌تر می‌نماید.

مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ بر روی ویروس‌های آنفلوانزای A/H3N2 در حال گردش در سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۲ ویتنام صورت گرفت نشان داد که این ویروس‌ها به داروهای مهارکننده نورامینیداز حساس بودند.[۱۳] بررسی ویروس‌های آنفلوانزای در حال گردش بین سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۰۸ در آرژانتین نشان داد که ویروس‌های A/H3N2 حساس به داروهای مهارکننده نورامینیداز بودند. این مطالعه ۳۴/۳٪ مقاومت به داروهای فوق را در ویروس‌های A/H1N1 در گردش در سال ۲۰۰۸ نشان داد.[۱۴]

مطالعه ویروس‌های A/H3N2 در هلند آن‌ها را به داروهای مهارکننده نورامینیداز حساس نشان داد، در حالی‌که بیش‌از ۹۸٪ ویروس‌های A/H1N1 تا قبل‌از ۲۰۰۷ به این داروها حساس بوده و در طی سال‌های ۲۰۰۷ تا ۲۰۰۸، ۲۴٪ از این ویروس‌ها به اسلتامیویر مقاوم شده بودند.[۸]

نتایج مطالعه حاضر همانند سایر پژوهش‌های انجام‌شده در نقاط دیگر دنیا نشان می‌دهد که ویروس‌های A/H3N2 در حال گردش به داروهای آدامانتین مقاوم و به داروهای مهارکننده نورامینیداز حساس هستند. نویسندگان ادامه این مطالعه و هم‌چنین بررسی وضعیت مقاومت دارویی ویروس‌های آنفلوانزای A/H1N1 و B را توصیه می‌نمایند.

سپاسگزاری: از کلیه پرسنل مرکز ملی آنفلوانزا واقع در گروه ویروس‌شناسی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران کمال تشکر و قدردانی می‌گردد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-03]

References

1. Choi WY, Kim S, Lee N, Kwon M, Yang I, Kim MJ, et al. Amantadine-resistant influenza A viruses isolated in South Korea from 2003 to 2009. *Antiviral Res* 2009;84(2):199-202.
2. Jandaghi NZ, Azad TM, Nadji SA, Yavarian J, Naseri M, Salimi V, et al. Sequence and phylogenetic analyses of neuraminidase gene of Iranian seasonal influenza H1N1 viruses from 2005-2009 and corresponding vaccine strains. *Acta Virol* 2010;54(3):205-10.
3. Yavarian J, Mokhtari Azad T, Shafiei Jandaghi NZ, Nategh R. Amantadine resistant influenza A(H3N2) viruses in Iran. *Acta Virol* 2009;53(2):135-8.
4. Yavarian J, Azad TM, Zheng X, Gregory V, Lin YP, Hay A. Amantadine resistance in relation to the evolution of influenza A(H3N2) viruses in Iran. *Antiviral Res* 2010;88(2):193-6.
5. Nelson MI, Simonsen L, Viboud C, Miller MA, Holmes EC. The origin and global emergence of adamantane resistant A/H3N2 influenza viruses. *Virology* 2009;388(2):270-8.
6. Hay AJ, Collins PJ, Russell RJ. Antivirals and resistance. *Monogr virol* 2008;27:252-71.
7. Pontoriero A, Baumeister E, Campos AM, Moreno A, Cadario ME, Savy V. Surveillance of adamantane resistance among influenza A H3 viruses isolated in Argentina between 2001 and 2007. *Rev Argent Microbiol* 2008;40(3):180-4.
8. Jonges M, van der Lubben IM, Dijkstra F, Verhoef L, Koopmans M, Meijer A. Dynamics of antiviral-resistant influenza viruses in the Netherlands, 2005-2008. *Antiviral Res* 2009;83(3):290-7.
9. Barr IG, Hurt AC, Iannello P, Tomasov C, Deed N, Komadina N. Increased adamantane resistance in influenza A(H3) viruses in Australia and neighbouring countries in 2005. *Antiviral Res* 2007;73(2):112-7.
10. Simonsen L, Viboud C, Grenfell BT, Dushoff J, Jennings L, Smit M, et al. The genesis and spread of reassortment human influenza A/H3N2 viruses conferring adamantane resistance. *Mol Biol Evol* 2007;24(8):1811-20.
11. Nelson MI, Simonsen L, Viboud C, Miller MA, Holmes EC. The origin and global emergence of adamantane resistant A/H3N2 influenza viruses. *Virology* 2009;388(2):270-8.
12. Furuse Y, Suzuki A, Oshitani H. Large-scale sequence analysis of M gene of influenza A viruses from different species: mechanisms for emergence and spread of amantadine resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(10):4457-63.
13. Hoang Vu MP, Nguyen CT, Nguyen le KH, Nguyen TK, Le QM. Oseltamivir resistance among influenza viruses: surveillance in northern Viet Nam, 2009-2012. *Western Pac Surveill Response J* 2013;4(2):25-9.
14. Pontoriero A, Baumeister E, Campos AM, Savy VL. Virological surveillance and antiviral resistance of human influenza virus in Argentina, 2005-2008. *Rev Panam Salud Publica* 2011;30(6):634-40.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-03]

TUMJ Tehran University Medical Journal, April 2014; Vol. 72, No. 1: 40-45 Original Article

Adamantane and Neuraminidase resistant influenza A/H3N2 isolated in Iran from 2005 to 2013

Jila Yavarian M.D., Ph.D.
Nazanin Zahra Shafiei Jandaghi Ph.D.
Farhad Rezeai Ph.D.
Talat Mokhtari Azad, DVM, MPH, Ph.D.*

Department of Virology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Received: 10 Sep. 2013 Accepted: 25 Jan. 2014 Available online: 01 Mar. 2014

Background: Influenza viruses are one of the most important etiological agents of respiratory disease in humans and cause epidemics and pandemics with substantial morbidity and mortality worldwide. Vaccination and antiviral treatments are the sole and essential way for the prevention and control of influenza infection. During an influenza epidemic before the production of effective vaccine, antiviral treatments are the first step for the prevention and treatment of influenza infection. Adamantanes and neuraminidase inhibitors are influenza antiviral drugs. Because of the increase of drug resistant viruses, the aim of this study was the evaluation of the antiviral drug resistance in influenza A/H3N2 viruses from 2005-2013 in Iran.

Methods: In this study 50 influenza A/H3N2 viruses isolated in cell culture were tested. All samples were subjected to M and NA gene sequencing at the National Influenza Center, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences. RNA was extracted from 200 µl of cell culture supernatants using the Roche high pure viral nucleic acid kit. RT-PCR with the Qiagen one step RT-PCR kit was done. The expected size of the PCR products were analyzed by electrophoresis using 1% agarose gels. The PCR products were sequenced for finding the drug resistant mutants.

Results: All influenza A/H3N2 viruses except four viruses circulating during 2005-2006 had Ser31Asn mutation at M2 channel protein. In the analysis of neuraminidase gene none of the A/H3N2 viruses had K292R, E119V and N294S mutations responsible for drug resistant strains.

Conclusion: This study showed circulating A/H3N2 viruses was resistant to adamantanes but susceptible to neuraminidase inhibitors. The national data analyzed in this research may help increase knowledge about influenza virus antiviral drug resistance, which is a global public health concern. The authors suggested continuing this study and also the investigation of antiviral drug resistance of influenza A/H1N1 and B viruses.

Keywords: drug resistance, H3N2 subtype, influenza A virus.

* Corresponding author: Porsina St., School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88962343
E-mail: mokhtari@tums.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-03]