



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes
Concurso Público para provimento efetivo de vagas no cargo de
Professor da Carreira de Magistério Superior

Edital UFRJ nº 54, de 30 de janeiro de 2024 (Consolidado com
seus editais de retificação) Versão inicial publicada no DOU em:
02/02/2024 | Edição: 24 | Seção: 3 | Página: 71 a 80, código
MC-056 – Setor: Virologia/Desenvolvimento de estratégias para
prevenção e controle de viroses emergentes e reemergentes de
importância em saúde humana – Departamento de Virologia –
Instituto de Microbiologia Paulo de Góes – CCS – UFRJ.

PROVA ESCRITA

CANDIDATO: 960851

Tópico 9 - Origem e evolução de vírus

Os vírus são entidades biológicas capazes de infectar todos os
domínios da vida no planeta e, por isso, podem estar presentes em
todos os ambientes biológicos. Assim, são considerados agentes importan-
tes para a evolução. No entanto, por não serem organismos organiza-
dos vivos por si só, seus aspectos evolutivos foram negligenciados
por muito tempo.

Com os avanços tecnológicos, muitos grupos empregaram esforços
para estudar a evolução viral, a qual também auxilia para com-
preensão da evolução de organismos vivos. Isso porque pode auxiliar
no estudo de fenômenos biológicos que não podem ser analisados por
outros métodos convencionais. Além disso, os vírus podem influenciar na
evolução dos seres vivos a partir da introdução de novas funções no
genoma e atuarem como pressões seletivas.

Para entender a evolução viral, é importante compreender
conceitos básicos sobre evolução, como seleção natural. Isso define
que os indivíduos mais adaptados para o ambiente à sua maneira
vão se reproduzir (pressão seletiva) naturalmente e é um processo
flutuante, pois depende das condições ambientais em diferentes momentos.
Dessa maneira, indivíduos mais adaptados sob certas condições ① ②

2

mutações selecionadas e polimorfismos, gerando uma diversidade de variantes. Isso é resultado da frequência de substituição de bases na população. Além disso, a seleção natural atua sobre as variantes, mas não impede sua fixação em um processo de adaptação aos novos ambientes.

Nesse sentido, a seleção atua sobre as mudanças de frequência de substituição de diferentes genes na população e pode ser estudada a partir da análise das mudanças na frequência de características hereditárias em diferentes gerações.

As bases químicas da evolução consistem em alterações nos sistemas virais que ocorrem através de diferentes mecanismos. Um deles consiste em mutações, as quais são alterações como inserções, deleções ou substituições de nucleotídeos no genoma.

As mutações podem ser classificadas em silenciosas, quando não alteram a proteína produzida ou no funcionamento do vírus, como benéficas, quando ocorre mudanças nas proteínas virais ou no funcionamento, ou ainda benéficas, quando ocorre introdução de códons de parada e são interrompidas precocemente no âmbito de alguma proteína.

As mutações podem ser diferentes apenas sobre o funcionamento viral de acordo com o código genético dos hospedeiros, uma vez que se pode variar entre procariontes, eucariotes e entre diferentes espécies de eucariotes. Isso é ainda mais significativo para vírus que infectam diferentes espécies, como o sarampo. Assim, mutações que não causam alterações em proteínas podem alterar o funcionamento viral, uma vez que podem interferir na capacidade de interação do genoma viral com a maquinaria de replicação e expressão gênica, como ocorre com o HIV.

As mutações ^{transmissíveis} podem ser classificadas de acordo com os seus efeitos: mutações positivas resultam de ganho de função, com a melhoria na eficiência da atividade de proteínas virais ou aumento de sua expressão. Mutações neutras são aquelas que não resultam em vantagens e desvantagens. Mutações negativas resultam na desvantagem, como perda de função e redução da expressão gênica com a atividade

2

das proteínas virais. Ainda, pode ocorrer a formação de intermediários híbridos como proteínas mistas ou não estruturadas.

Outro mecanismo de alteração genética inerente ao recombinação gênica, que consiste na troca de segmentos de diferentes fitas de ácidos nucleicos de mesmo vírus ou de vírus diferentes em casos de co-infecção.

Ainda, podem ocorrer alterações genéticas a partir da reorganização de gênicos, em casos de co-infecção por vírus ^{de genoma} heterogênicos, como Influenza A e rotavírus. Neste, durante o empacotamento de segmentos genômicos de diferentes vírus na mesma partícula viral, resultando em alterações genéticas mais significativas.

Diferentes fatores podem contribuir para a evolução viral, como a alta taxa de mutação durante a replicação do genoma dos vírus. A replicação de fitas de DNA muitas vezes contém com enzimas virais ou celulares com funções de replicação e reparo, permitindo a detecção da inserção ou deleção de nucleotídeos em locais no DNA, seguida de correção. No entanto, essas mecanismos falham, resultando em mutações. Por outro lado, as enzimas envolvidas na replicação do RNA ~~apresentam~~ ^{apresentam} alta taxa de erro, sem funções similares e de reparo, exceto para os coronavírus. ~~A~~ ^A transcrição reversa dos retrovírus também apresentam alta taxa de erro, sem funções similares e de reparo.

Por isso, os vírus de RNA apresentam taxa de mutação significativamente maior em relação aos vírus de DNA e a replicação de seu genoma ocorre precisamente ao limite de erro. A taxa de mutação por mesmo vírus pode variar de acordo com o tipo de replicação e componentes do sistema imune. Também podem induzir mutações, como a proteína APOBEC3.

Um outro fator que contribui para a evolução viral é a produção de grande quantidade de partículas virais a partir da infecção de uma única célula. Para tal, muitos cópias do genoma viral ^{viral} ⁽³⁾

vão produzidas e, como as mutações ocorrem naturalmente e de forma aleatória, é observada a produção de variantes como adquiridas em combinação, mas sem alterações. Com isso, durante a replicação dos vírus ocorre a formação de uma população geneticamente distinta (quasispécies), a que é a base da evolução viral.

As pressões seletivas também contribuem significativamente para a evolução viral. Durante a replicação viral, diversas variantes são geradas ~~de forma~~ aleatoriamente, mas, sua manutenção na natureza depende das pressões seletivas aplicadas naquele momento.

Diferentes pressões seletivas podem ser citadas, incluindo componentes do sistema imunológico (anticorpos e linfócitos T), vacinas e fármacos antivirais, afinidade das proteínas virais com os receptores dos hospedeiros. Além disso, pressões seletivas físicas, como mudanças ambientais e eventos catástrofe podem reduzir a população viral de forma rápida e significativa. ~~Ex~~ (gargalo genético). Assim, pode ocorrer a eliminação da população ou, em caso de sobrevivência, os genes virais serão distribuídos na nova população. Como exemplo, pode-se citar a seleção de ^{espécies} aerossóis com grande quantidade de partículas virais ou inalação, por vetor, de uma pequena inoculação viral no hospedeiro.

A taxa de transmissão e o tempo de replicação também podem contribuir para a evolução viral. Em infecções persistentes, os vírus se replicam por longos períodos, favorecendo a emergência de novas variantes, as quais podem ser selecionadas a partir de diferentes pressões seletivas, como o caso para HIV e vírus da hepatite B (HBV). Ainda, vírus com maior taxa de transmissão, como vírus respiratórios, infectam maior quantidade de hospedeiros e se replicam mais. Consequentemente, há maior probabilidade de emergência de novas variantes virais.

Para entender o futuro da evolução viral, é importante entender como a evolução tem ocorrido e a origem dos vírus

Algumas hipóteses já foram discutidas sobre tal, como a hipótese da origem celular, a qual define que os vírus surgiram a partir de organismos celulares. Mais especificamente, referem-se a associação de componentes celulares, como moléculas, em sistemas celulares com capacidade de replicar e manter parte das células. A teoria da origem viral define que os vírus são derivados de organismos celulares, porém, sugere que eles perdiam genes e mantinham apenas aqueles necessários à manutenção do ciclo parasitário. A hipótese vírus fixo define que os vírus surgiram a partir das células, como moléculas de RNA auto-replicantes e, posteriormente, surgiram o DNA.

Além disso, muitos acreditam que a evolução viral pode seguir por dois caminhos principais. O primeiro consiste na coevolução de vírus e seu hospedeiro, possibilitando a sobrevivência dos hospedeiros infectados e manutenção dos vírus na natureza. No entanto, a eliminação dos hospedeiros causaria extinção dos vírus também. Já o segundo caminho consiste na evolução viral de modo a permitir sua distribuição por outros nichos e hospedeiros, garantindo sua manutenção na natureza, mesmo com a eliminação de algum de seus hospedeiros.

Muitos fatores têm contribuído para a emergência e reemergência de vírus, como surtos zoológicos, globalização, mudanças ambientais e climáticas, mudanças comportamentais e ação humana. No entanto, a emergência ou reemergência dos vírus não ocorre na mesma velocidade em que novas doenças são ~~geradas~~ geradas. Esse fato se deve à existência de fatores que limitam a evolução viral, como: alterações genéticas extremas podem ser letais para os vírus; alterações no fito-grama pode interferir na interação com maquinaria de replicação e expressão gênica, resultando na produção de menor quantidade de partículas virais; o próprio capsídeo viral limita fisicamente

O tamanho do genoma do vírus *φ* X174, as poucas sítios de ligação limitam a emergência de novos vírus, uma vez que vírus que escapam dos mecanismos de defesa com muita frequência podem causar morte do hospedeiro antes da transmissão, enquanto vírus que não são capazes de escapar estes mecanismos geralmente não estabelecem infecções ou para garantir sua manutenção na natureza.

Desta forma, estudos sobre avaliação viral são essenciais para entender a dinâmica de infecção desses agentes e auxiliar no desenvolvimento de estratégias para prevenir ou controlar sua dispersão na saúde humana.

*** Tema 4: Replicação de vírus com genoma DNA**

Na natureza, são encontradas vírus com diferentes tipos de ácido nucleico, incluindo RNA e DNA. Os vírus de DNA podem apresentar fita simples ou dupla, linear ou circular, e ainda podem apresentar diferentes arranjos, o que afeta sua capacidade codificante e estratégias replicativas.

A replicação de maioria dos vírus de DNA ocorre no núcleo, visto que é onde está localizada a maquinaria da célula hospedeira envolvida na replicação deste tipo de ácido nucleico. No entanto, há exceções a essa observação, como para os poxvírus e outros famílias de vírus. Os poxvírus codificam todas as proteínas necessárias para a replicação e, por isso, a replicação desses vírus ocorre no citoplasma.

Durante a replicação do DNA viral, algumas regras são observadas, como a) As fitas de DNA são sintetizadas a partir de uma fita molde, no sentido 5' - 3'; b) As fitas duplas de DNA são separadas e usadas como molde para produção de novas fitas duplas utilizando as fitas parentais; c) A replicação é catalisada por DNA polimerases

do vírus ou da célula, e pode necessitar de outros fatores virais ou celulares; d) A DNA polimerase ~~de síntese~~ requer iniciadores (primers) para iniciar a síntese de uma nova fita de DNA, com exceção das polimerases de algumas bactérias.

Para competir com a célula, esse vírus se apropria não de algumas estratégias, como presença de sequências embutidas no genoma; produtos de genes virais estimulam a expressão de outros genes; bloqueio da síntese de proteínas virais que induzem a expressão dos genes virais; ou ainda, produção de proteínas virais que modulam mecanismos celulares para favorecer a maquinaria celular disponível para os vírus.

De modo geral, a replicação dos vírus de DNA ocorre a partir da adsorção, penetração e liberação do genoma viral no interior da célula. Em seguida, ocorre a transcrição de RNAs e síntese das proteínas, seguida da replicação do genoma. A expressão gênica da maioria dos vírus é regulada temporalmente e, por isso, os genes podem ser agrupados em: genes ^{ou produtos} iniciais (produtos relacionados à interação vírus-célula), intermediários (produtos relacionados à replicação do genoma viral) e tardios (codificam proteínas estruturais). Então, ocorre a montagem e liberação das partículas virais.

Os vírus de DNA podem apresentar diferentes estratégias de replicação e podem ser classificados em função disso e de seu tipo de genoma, de acordo com a classificação de Baltimore.

O grupo II é formado por vírus que apresentam como genoma, fita simples de DNA. Após liberação do genoma, na célula uma fita de DNA complementar é sintetizada, formando um intermediário de DNA fita dupla, a partir do qual serão sintetizados os RNAs e proteínas virais bem como novas cópias do genoma viral.

Um exemplo são os parvovírus, como o parvovírus B19. Estes são vírus não-envelopados, com genomas muito pequenos (~5 kb) e, por isso, apresentam capacidade codificante limitada. Em geral, codificam 2-3 proteínas, incluindo a proteína de capsídeo e associada a

a replicação.

Após adoração, esse vírus persiste nos células principalmente por fusão direta, o que resulta na liberação do nucleocapsídeo e de proteínas virais do tegumento no citoplasma. O nucleocapsídeo é transportado para o núcleo nos poros nucleares, onde ocorre desmuntagem e transporte da genoma viral para o núcleo. Nesta, organelas celulares promovem a citomodulação da genoma. Em paralelo, as proteínas do tegumento, como VP16 e VP15, são localizadas para modular a expressão dos genes virais. A VP15 modula a síntese de proteínas celulares, enquanto a VP16 atua com fatores de transcrição, como HLF-1, Oct-1 e se ligam nos sítios promotores dos genes virais. Essas proteínas recrutam outras proteínas, como a RNA polimerase, relacionada a síntese de mRNA e outras proteínas. Posteriormente essas proteínas estimulam a expressão dos genes intermediários os quais vão codificar proteínas envolvidas na replicação e que induzem a produção das proteínas estruturais.

A replicação do genoma desse vírus ocorre inicialmente a partir de cópia de fita circular do genoma, através de síntese bidirecional. Inicialmente, uma proteína viral cliva uma das fitas do DNA circular, iniciando a produção de novas cópias de DNA por círculo-nalante. Neste, há formação de DNA concatamérico que são clivados e introduzidos em partículas formadas no núcleo, com posterior liberação de partículas encapsuladas por estrofitose.

Os papilomavírus humanos também são vírus de DNA fita dupla, mas possuem genoma linear. No entanto, expressam proteínas como E6 e E7, que inibem as proteínas p53 e do retinoblastoma envolvidas no controle do ciclo de divisão celular. Assim, mesmo duplicação do DNA polimerase do célula, induzindo proliferação celular, para transcrição amplificada.

20

O grupo VII é formado por vírus de DNA fita dupla, com formação de intermediários de RNA, como os herpesvírus, incluindo o vírus da hepatite B, que após ~~infecção~~ possui uma fita dupla de DNA parcialmente incompleta.

Após liberação de seu genoma no núcleo, os genes celulares promovem a formação de um DNA circular, eventualmente ligada (DNA cc). A partir deste, duplicam-se mRNA através de transcrição para produção das proteínas locais, incluindo de uma transcriptase reversa. Além disso, há produção de RNA pré-genômico.

Os vírus herpéticos usam como molde para síntese de DNA fita dupla, a partir de transcrição reversa catalisada pela transcriptase reversa, que ocorre após sua introdução no pré-capsulador. Ao final, o molde de RNA é liberado a partir de fragmentação em moléculas de ácido nucleoproteico e outros liberados por exocitose.

A replicação dos vírus é permitida por diversos mecanismos de evasão das defesas do hospedeiro, incluindo inibição da apoptose, estabelecimento de latência, interferência na apresentação de antígenos via MHC, entre outros.

21

1) Tema 6 - Antivirais e vacinas

2) controle e prevenção das doenças virais é de grande preocupação na saúde pública. Apesar das vacinas serem mais eficazes e seguras, a busca por antivirais é estimulada por diversos fatores como: ausência de vacinas para todos os vírus; aumento da morbidade e mortalidade das doenças; antivirais podem ser usados para fins profiláticos em certas situações. Além disso, a emergência de cepas resistentes aos antivirais ou que escapam da imunidade natural também são fatores importantes.

O desenvolvimento de antivirais é complexo, custoso e demorado. Inicialmente, podem ser usados abordagens farmacêuticas ou mais racionais, considerando um alvo importante para patogênese viral. Também podem ser exploradas substâncias sintéticas e naturais e métodos comportamentais podem auxiliar.

Ensaios pré-clínicos ^(comuns) e clínicos ^(humanos) são necessários para avaliar eficácia, segurança e aspectos farmacocinéticos. Neste contexto, tem-se o exemplo do desenvolvimento de fármacos, que consiste na busca de novas aplicações terapêuticas de fármacos aprovados.

Como os vírus são agentes intracelulares obrigatórios, muitos fármacos têm como alvo especificamente as etapas da multiplicação viral. Além disso, pode-se buscar substâncias que interfiram com mecanismos celulares importantes para a replicação viral. Ainda, pode-se buscar substâncias que atuem diretamente sobre as partículas virais, promovendo sua inativação (efeito virucida).

No entanto, existe alguns desafios para o desenvolvimento de antivirais, incluindo a necessidade de substâncias que não causem efeitos tóxicos significativos no hospedeiro e que tenham elevada potência, reduzindo as chances de seleção de variantes resistentes.

12

A manipulação de partículas virais infecciosas; ausência de métodos convencionais e dificuldade de cultivos de certos vírus (como HPV) também dificultam este processo.

Atualmente, há no mercado cerca de 100 antirretrovirais aprovados para tratamento de infecções por aproximadamente 100 vírus. Estes se podem atuar em diversas etapas do ciclo replicativo.

2º fármaco nucleosídico é usado para tratar muito de infecções por HIV e atua na etapa de adsorção / penetração. Este fármaco é antagonista do co-receptor $CD4$, ~~2º~~ bloqueio da interação deste com a gp120 (envoltório viral) impede a fusão direta. Já foi descrito que mutações na gp120 permitem a interação dessa proteína com outras regiões do co-receptor, permitindo a penetração viral mesmo na presença do fármaco.

2º fármaco anti-HIV impedem atuar como análogos da proteína viral gp41; impedindo que ocorra mudanças conformacionais que distorcem a fusão e entrada.

Outros fármacos podem atuar na etapa de desmembramento, como os inibidores de integrase, usados para tratamento de infecções pelo vírus Influenza A. Estes fármacos se ligam na proteína M2, localizada na partícula viral, impedindo sua abertura e modificação do interior da partícula viral no endossomo. Com isso, não ocorre as mudanças conformacionais necessárias na hemaglutinina para impedir a fusão do envelope viral com a membrana endossomal. Mutações na M2 já foram associadas à resistência para estes fármacos.

A maioria dos fármacos aprovados no mercado atuam na inibição da síntese de ácidos nucleicos. Muitos atuam inibindo as polimerases virais e são classificados

como análogos de nucleosídeos, de nucleotídeos ou não análogos (o aciclovir e seus análogos (ganciclovir e foscarnon) são análogos de nucleosídeos usados no tratamento de infecções por herpesvírus humanos 1, 2 e 3 b. Seus fórmicos são fosforilados três vezes e sua forma trifosfatada unida a DNA polimerase, bloqueando a replicação do vírus. Para síntese, a primeira fosforilação é feita pela enzima viral timidina quinase, seguida por ações de quinases celulares. Por isso, a forma ativa deste fármaco só é produzida em células infectadas. Assim, o aciclovir é um dos antineoplásicos mais seguros que existem.

Resistência a estes fármacos está associada a alterações nos genes que codificam as proteínas virais timidina quinase (TK) e DNA polimerase, especialmente na primeira. Essas alterações podem resultar na produção de níveis inferiores de TK em algumas células infectadas, reduzindo a atividade dos fármacos. Mutações na TK ou na DNA polimerase reduzem a afinidade com o fármaco, reduzindo sua atividade.

Outros fármacos usados contra herpesvírus são a citofosfina (análoga nucleotídica) e foscarnon (análoga de pirrofosfato) que também inibem a DNA polimerase de forma competitiva.

Idoxuridina é um análogo de nucleosídeo usado no tratamento da varicela-herpes. Após ser fosforilado 3 vezes, unido a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) do vírus, bloqueando a replicação viral. Idoxuridina também é um análogo nucleotídico, mas sua forma trifosfatada não unido a RdRp. Este fármaco introduz diversas mutações no genoma viral, pois é capaz de parear com ATP e GTP.

Azidocitosina é um antineoplásico de amplo espectro, análogo de nucleosídeo, usado principalmente em infecções por HBV e HCV. Além de inibir a DNA polimerase viral, com as mutações, sua forma monofosfato unido a enzima viral monofosfato desidrogenase

14

condiciona na síntese de GTP, usado tanto para síntese de novas cópias de genoma viral quanto para síntese de cap.

Na terapia antirretroviral, podem ser usados fármacos que inibem a transcriptase reversa (TR). Estes são classificados em ^{inibidores da TR} análogos nucleosídicos (zalcitabina, zidovudina, lamivudina), análogos nucleosídicos (tenofovir) e não-nucleosídicos (efavirenz e delamanvir). Os análogos nucleosídicos e nucleosídicos são fosforilados ~~em~~ ^{em} ~~em~~ ^{em} por enzimas celulares e sua forma fosforilada inibe a TR de forma competitiva.

Os inibidores de TR não nucleosídicos não necessitam de fosforilação e atuam a jusante do sítio de ligação em um sítio distinto hidrofóbico. 29 mutações na TR já foram descritas, interferindo na interação e atividade catalítica de seus inibidores.

Outros antirretrovirais podem atuar na duplicação do genoma no nível do sítio de ligação de outros sítios. Como exemplo, pode-se citar o doxilatoxina que inibe a NS5A do vírus da hepatite C. Essa proteína modula a função da RdRp e interfere no genoma viral para replicação pela RdRp. Assim, a replicação é inibida.

As Integrase Inibidoras (anti-HIV) podem atuar inibindo a integração do genoma viral no genoma das células hospedeiras, a partir da formação da integrase viral, como delamanvir.

Alguns fármacos podem inibir proteínas virais essenciais para o processamento de poliproteínas virais, como essencial para maturação das proteínas virais e replicação do genoma viral. Como exemplo, pode-se citar o glecaprevir, que inibe a proteína NS3-NS4A do vírus da hepatite C e a protease 3CL^{pro} que inibe a RdRp do SARS-CoV-2. O paracetamol também é benéfico pelo interferir que inibe a P433A e aumentando o tempo de vida viral e prolongando a fase de

Resistência

Quintas antineoplásicas (anti-HIV) atuam interferindo a síntese do HIV, como inibidores. No caso do HIV, o processamento da poliproteína viral ocorre após liberação da partícula viral e é crucial para maturação do vírus.

Diversos mutações tanto no sítio de ligação das fármacos em um sítio ativo foram associados à resistência, especialmente por redução quantidade de fármacos com a enzima e interferir na ligação e formação do complexo proteína-fármaco.

Alguns fármacos aprovados no mercado podem atuar no sítio de liberação, como o colestiramin e efavirenz, usados para tratamento de infecções pelo vírus herpes A e B.

Esses também a enzima viral neuraminidase, essencial para clivar os ácidos siálicos ligados à hemaglutinina, após libertamento. A inibição dessa enzima resulta na agregação de partículas virais na superfície da célula hospedeira.

Já foram descritos mutações na neuraminidase que reduzem a flexibilidade da proteína e, consequentemente, a formação do sítio de ligação do colestiramin. Por isso, o fármaco não atua a proteína.

Na tentativa de atingir a terapia antiviral, em certos casos, tem sido feita a combinação de diferentes fármacos, com mecanismos de ação distintos. Nesse modo, os fármacos podem ter seus efeitos potencializados (sinergismo), possibilitando a redução dos doses, com manutenção do efeito terapêutico desejado. Além disso, a combinação reduz os chances de variantes resistentes, uma vez que a replicação de uma variante resistente pode ser inibida pelos outros fármacos.

Um exemplo disso é a terapia antineoplásica (anti-HIV) que combina inibidores da TR nucleotídica (Tenofovir) e nucleosídeos (Zalcitabina) e inibidor de integrase (dolutegravir).

(6)

Ainda, essas fármacos podem ser substituídas em certas situações por outros fármacos antirretrovirais. Ainda, já foram desenvolvidas profilaxias contra o HIV, como a profilaxia pré-exposição (PREP), constituída pelas fármacos efavirenz, Tenofovir e Tenofovir. Essa consiste no uso programado dessas fármacos para indivíduos com alto risco de exposição ao vírus. Já a profilaxia pós-exposição (PEP) consiste no uso emergencial dos fármacos após exposição ao vírus e é composta pela ~~efavirenz~~ lamivudina, didanosina e Tenofovir.

Apesar da existência desses antirretrovirais, o tratamento ~~antirretroviral~~ de manter vírus sob controle é de suporte aos sintomas como para outras doenças. Além disso, muitos antirretrovirais não são capazes de destruir o vírus do organismo (como anti-HIV-1 e anti-HIV-2). Semedo a isso, a emergência de cepas resistentes aos antirretrovirais tem sido uma grande preocupação. Politicamente, esses fatores estimularam a busca e desenvolvimento de novos antirretrovirais para melhorar o controle e prevenção de vírus emergentes e resurgentes de importância para a saúde humana.

Q